

石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な
国際先導的有害性試験法の開発

中間評価報告書
(案)

平成26年1月

産業構造審議会産業技術環境分科会
研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ

中間評価報告書概要

プロジェクト名	石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発			
上位施策名	化学物質総合評価管理			
事業担当課	製造産業局化学物質管理課			
プロジェクトの目的・概要				
<p>消費者の身近で使用される製品に含まれる化学物質には、有害性情報が明らかになっていない物質が数多く存在している。2020年までに化学物質の影響を最小化するという国際目標達成のため、石油精製物質などを含む膨大な数の既存化学物質について有害性評価のニーズが高まっている。しかし、信頼性が高く、かつ、効率的な評価技術は十分に確立されていない。</p> <p>このため、遺伝子発現変動解析手法、培養細胞手法等による評価技術の確立を目的とし、以下の研究開発項目について実施する。</p> <p>A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発 B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発</p>				
予算額等（委託） （単位：千円）				
A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発				
開始年度	終了年度	中間評価時期	事後評価時期	事業実施主体
平成23年度	平成27年度	平成25年度	平成28年度	化学物質評価研究機構
H23FY 予算額	H24FY 予算額	H25FY 予算額	総予算額	総執行額
180,075	165,376	152,786	498,238	345,452
B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発				
開始年度	終了年度	中間評価時期	事後評価時期	事業実施主体
平成23年度	平成27年度	平成25年度	平成28年度	鳥取県産業振興機構
H23FY 予算額	H24FY 予算額	H25FY 予算額	総予算額	総執行額
102,820	102,820	102,000	307,622	200,366

	<p>・ 毒性の発現に特異的と考えられる遺伝子を絞り込み、各毒性既知物質の投与による毒性発現のマーカールとして利用しうる遺伝子を選定する。</p>	<p>組織等から遺伝子の包括的な発現変動データを取得する。</p>	<p>て28日間反復経口投与実験を実施し、遺伝子発現量データを取得した。</p> <p>【神経毒性】 毒性機序の異なる2つの既知の神経毒性物質について発達期暴露実験及び28日間反復経口投与実験を実施し、遺伝子発現量データを取得した。</p>	<p>達成</p>
		<p>・ 各毒性の発現との関係で特徴的な発現変動を示していると考えられる遺伝子の絞り込みを行う。</p>	<p>【一般毒性(肝毒性・腎毒性)】 肝毒性では4種の毒性症状、腎毒性でも4種の毒性症状について、10~2,019プローブのバイオマーカー候補遺伝子を選定した。</p> <p>【発がん性】 早期の尿細管がんに関連したバイオマーカー候補として、25プローブを選定した。</p> <p>【神経毒性】 脳の各部位で発達神経毒性を反映する候補遺伝子を見出した。</p>	<p>達成</p> <p>達成</p> <p>達成</p>
(b) 各毒性の発現可能性を検出し得る方法の確立	各毒性既知物質の投与による毒性発現に伴う遺伝子発現変動の特徴分析	【全てのエンドポイントに共通】 ・ 遺伝子発現変動データの取得法の確立	【一般毒性(肝毒性・腎毒性)】 判定システムのプロトタイプ(レーダー	前倒しで実施

	<p>の結論を得る。</p> <p>【主要臓器（肝臓・腎臓）の一般毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要臓器（肝臓・腎臓）の一般毒性の発現可能性を予測する解析手法を確立し、文書化する。 <p>【発がん性（肝発がん・腎発がん）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発がん性（肝発がん・腎発がん）の発現可能性を予測する解析手法を確立し、文書化する。 <p>【神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本事業で取得した新たな科学的知見にもとづき、可能な範囲でその毒性発現可能性を予測する解析手法を確立する。 	<p>【神経毒性】</p> <p>遺伝子発現変動データを用いることで当該毒性の評価が可能であるかについて結論する。</p>	<p>チャート式に判定結果を可視化できるものを考案した。</p> <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎発がん性予測の初期的パイロットモデル（暫定版）を構築した。 ・肝発がん予測システムの陰性物質を中心とした検証を実施した。 <p>【神経毒性】</p> <p>脳の各部位で発達神経毒性を反映する遺伝子発現変動に着目した神経毒性検出は可能であると判断した。</p>	<p>前倒しで実施</p> <p>達成</p> <p>達成</p>
B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発				
(a) 肝臓毒性 in vitro 試験法の開発	人工染色体ベクター、マウス ES 細胞、遺伝子改変マウスを作製し、肝臓細胞の三次元培養等により培養細胞を樹立する。樹立した培養細胞を用い、肝臓毒性を評価可能な試験系を構築し、試験法の	肝臓毒性に関連すると考えられるマーカー一遺伝子を選定し、人工染色体ベクター、マウス ES 細胞、遺伝子改変マウスを作製する。また、野生型マウスの肝臓細胞を用い、培養条件を見出す。	内部標準マーカーを始め、肝特異的遺伝子等を明確にし、それらの機能性について検証した。肝毒性バイオマーカーとして、細胞死と肝再生をモニターするレポーター等を作製しつつあり、人工染色体導入マウスを作製も	達成

	プロトコル案を作成する。		いくつか順調に進展している。	
(b) 腎臓毒性 in vitro 試験法の開発	人工染色体ベクター、マウス ES 細胞、遺伝子改変マウスを作製し、腎臓細胞の三次元培養等により培養細胞を樹立する。樹立した培養細胞を用い、腎臓毒性を評価可能な試験系を構築し、試験法のプロトコル案を作成する。	腎臓毒性に関連すると考えられるマーカー遺伝子を選定し、人工染色体ベクター、マウス ES 細胞、遺伝子改変マウスを作製する。	内部標準マーカーを始め、腎特異的遺伝子等を明確にし、それらの機能性について検証した。腎毒性バイオマーカーは既に臨床で利用されているもので進めている。人工染色体導入マウス作製も順調に進展している。	達成
(c) 神経毒性 in vitro 試験法の開発	人工染色体ベクター、マウス ES 細胞を作製し、当該 ES 細胞の分化誘導及び培養等により神経細胞の培養細胞を樹立する。樹立した培養細胞を用い、神経毒性を評価可能な試験系を構築し、試験法のプロトコル案を作成する。	ES 細胞から分化誘導した神経細胞を用い、既知の神経毒性化学物質に対する当該神経細胞の形態変化及び発現等を確認しマーカー遺伝子を選定する。選定したマーカー遺伝子と発光遺伝子等を用い、人工染色体ベクターを作製する。	ES 細胞から神経細胞への分化誘導法を確定し、既知の神経毒性化学物質に対する当該神経細胞の形態変化及び発現等を確認してマーカー遺伝子候補を選定した。選定したマーカー遺伝子と発光遺伝子等を用い、人工染色体ベクターを作製した。	達成
(d) ハイスループットスクリーニング試験系の構築に向けた基盤技術の開発	人工染色体ベクターの性能を検証するとともに、当該ベクター及び遺伝子改変マウスの個体・臓器等の発光検出を検証し、試験系の測定条件を最適化する。最適な測定条件につい	人工染色体ベクターの性能及び発光検出の検証を行い、試験系の設計試案を作成する。	MI-MAC ベクターに発光レポーターを挿入した各種発光細胞を作製し、MI-MAC ベクターの基本性能を検証した結果、MI-MAC がレポーターベクターとして非常に優れていることを実証した。また 2 色発光細	達成

	て各試験法のプロ トコール案に反映 する。		胞を用い、アッセイ システムの測定精度 を検証した。	
--	-----------------------------	--	----------------------------------	--

(2) 目標及び計画の変更の有無

A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発

平成 25 年度からは、フィージビリティスタディとして開始していた免疫毒性を中止した。

B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発

平成 25 年度からは、フィージビリティスタディとして開始していたヒト遺伝子導入マウスによる代謝酵素の検討を中止した。

< 共通指標 >

研究開発項目	論文・投稿	学会発表・講演等
A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発	10 (内 3 件は投稿中)	23
B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発	4	57
計	14	80

評価概要

A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

人の健康、環境にもたらすリスクをできるだけ少なくした化学物質の生産・使用は重要である。2020 年に向けた取り組みとしての政策的意義は明確であり、先導性を意識して実行されている。国の事業として重要なテーマであると思われる。

個々の企業や研究機関において、有害性評価用データベースを構築し予測手法を開発するのは人材・費用・期間の面で困難であり、また中立性・信頼性の観点からも国が主導して事業を進めていくことは意義がある。

代替法の 3R 原則の実現に資する事業であると同時に、資源・労力・時間・費用の節約という面で、時代の要求に応じた適切な事業である。

また、網羅的遺伝子発現変動データを活用して化学物質の有害性予測手法を開発することは、より科学的で精度の高いアプローチとして意義がある。特に発がん性に関する新たな試験法の開発は、ハードルは高いが重要な意味を持っており、是非ともガイドライン化につながる研究成果を達成して頂きたい。

この研究成果が OECD ガイドラインに取り入れられれば、国際貢献できる上、化学物質の評価のコスト削減が図られる。その結果、科学的に評価された安全な化学物質が流通することになり、国民の安全性を担保できると考えられる。

一方、遺伝子発現解析結果から新たな評価基準を生み出す研究は非常に高度であるにもかかわらず、その研究を全面的に CERI に依存している印象であるが、CERI 以外の専門家を入れて、OECD ガイドライン化を目指して内容を精査した方がいいと思われる。

また、事業内容は、石油精製物質に関連するものではあるが、「石油精製物質」という束縛は緩やかにしておく方がよい。

2. 研究開発等の目標の妥当性

遺伝子発現データの取得と関連遺伝子の絞り込みを行うという目標は適切かつ妥当であり、遺伝子発現データに影響を与える要素を明らかにするための基礎データの取得も配慮されている。

評価未着手の大量の化学物質の効率的な評価方法の確立は、民間企業が主導して実施するには公平性の点も含めて困難であると考えられることから国が主導して、その手法を確立し OECD ガイドライン化を目指すことは価値が高い。特に、28 日間反復投与試験で、発がん性を予測する評価系の確立は価値の高い研究であるため、成功が期待される。そのためには、論文化を通して解析手法の情報公開することにより、国内外の専門家による方法論の追加検証が必要である。

一方、中間目標に対する具体的な目標及び達成すべき基準値（数値目標など）が設定されていないので達成度を正確に判断することが難しく、5 年事業計画において評価する化合物数、開発する一般毒性用エンドポイント（バイオマーカー）数等の具体的な数値目標を明確にする必要がある。

また、疾患関連遺伝子の同定を、この程度の規模の実験データで確定的に行うのはデータ解析上無理であるため、どの程度の精度で絞り込みが行えるのか、限界を明確にすべきである。

同じような遺伝子発現解析を用いた肝毒性評価や腎毒性評価は、すでに終了した厚労省プロジェクトであるトキシコゲノミクスプロジェクトのデータの有効活用が可能であるが、両者の連携が取れていなかったのが残念である。

3. 成果、目標の達成度の妥当性

バイオマーカー候補遺伝子の選定や、肝毒性及び腎毒性判定システムとして、レーダーチャート方式を考案し、毒性プロファイルを可視化したこと、腎発がん予測システムのプロトタイプを構築したことなど、事業計画で示された中間評価時の目標は、ほぼ達成されていると考えられる。

また、学会発表や論文発表も、適切に行われており、データの取得法と結果の提示については、かなりの進展が認められる。

一方、中間評価の時点では、予測システムの構築に焦点が当てられているが、最終的には、システムの性能の評価が新しいデータ（テストセット）で確認できなければならない。システムが OECD 等で公に認められるために、どのようなエビデンスが必要か、予め検討しておくことが必要である。ガイドライン化に向けて、解析手法の情報開示と第三者による再評価が必要である。また、今後の標準化を目指すためにも、プロジェクト全体として統一した麻酔法の確定が望まれる。

残り事業期間を考えた場合、より一層の研究活動のスピード化が必要と考えられる。

28 日間反復投与と終了時の肝毒性と腎毒性については、従来の生化学検査や病理検査で検出可能であり、費用が高く検査成績までの時間がかかる遺伝子発現解析を実施する意味が明確でないように感じられる。

4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性

論文投稿、学会発表などの情報発信・普及活動は評価できる。

本プロジェクトで開発する有害性予測システムは、化学物質以外の医薬品や化粧品など広範囲での活用が期待できる。また、肝臓、腎臓、神経毒性のみならず、種々な毒性に応用可能であると考えられることから、本プロジェクトを通じて確立した技術の波及効果が期待できる。

また、中間評価時点で判断を下すのは困難であるが、国際規格化に向けた今後の取り組みに期待する。

一方、標準化に向けてのシナリオとして、現時点ではこれに関連する具体的な方法、特に国際化に向けての事項がはっきりしない。ガイドライン化を目指すのであれば、先行する事業の関連研究成果（肝発がん予測システムに関わる情報等）も速やかに公表すべきである。

また、データの再現性や施設間差などを検証して国際規格（標準）化に向け指標や基準を策定することが望まれる。

5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

先行する事業の成果やノウハウの応用も考慮した研究活動が行われており、研究施設の選定、事業実施スケジュール、実施体制は妥当と感じられる。

各種学会発表や論文発表などで公表されていることから費用対効果は認められたと考えられる。

一方で、最終目標が、我が国主導の国際規格化であるならば、研究開発計画が若干遅れていると感じられる。特に、期待の大きい発がん予測系については、前のプロジェクトの延長であるため、次のステップへの速やかな展開を期待する。

個々の実施者での研究成果は得られていると考えられるが、実施者間の連携によるシナジー効果は十分に見られていないように感じる。

毒性関連遺伝子の絞り込み及び特定遺伝子の選定、発がん性予測などにおいて、バイオインフォマティクスの知識・能力が重要であり、また毒性研究者との協力・連携体制が必須である。

中間時点での研究内容や進捗を再評価し、免疫毒性試験系の評価を中止し、資源の再配分を図った点は、柔軟な対応ができており、リソースの有効活用の観点からも適切な判断であるが、免疫毒性を中止したのは、周囲の状況変化への対応というより、当初計画の不備によるものと感じられる。

6. 総合評価

本プロジェクトの有害性評価手法の開発は、従来の毒性学者の経験的な評価から、網羅的遺伝子発現変動データを活用した、より客観的に評価するアプローチである。個々の企業や研究機関において研究開発するのではなく、国が主導して事業を進めていくことは評価できる。

また、ガイドライン化を想定した長期のビジョンの下で事業計画が立案されており、実験の進め方は適切で、実験結果の妥当性も認められる。

現行の毒性評価方法に遺伝子発現量解析を追加することにより、新たな毒性発現メカニズムが発見できる可能性があるため、研究を継続することには価値があり、化学物質以外の医薬品や化粧品などの毒性評価での活用も期待できる。

一方、ガイドライン化を目標とする場合は、情報の共有化が重要となってくるが、その取組みが十分とはいえない。必要条件だけで、発がん性予測モデルを形成しているが、十分条件を満たしていないと感じられ、評価方法のアルゴリズム開示と第三者による評価が必要である。

国際規格化に向けて指標や基準を策定するには、組織採取法や遺伝子発現データ取得などにおいてデータの再現性や施設間差などを考慮することが必要である。

また、これまでに多くの研究者が提案しているいろいろな手法を適切に取り入れるとともに、併せて、限られた資金の中では、公表されている厚生労働省及び NEDO プロジェクトのノウハウやデータを積極的に活用すべきである。

7. 今後の研究開発の方向等に関する提言

○被験物質の中にタイトルにある「石油精製物質等」に含まれる物質を入れておいた方がよい。

○発がん予測系アルゴリズムを速やかに公開して、国内外の第3者が肯定的な評価を引き出すことにより、国際規格化への弾みがつくと考えられる。

○メカニズムベースで毒性評価可能なバイオマーカー遺伝子の選択に対し積極的に挑戦すること。

○本プロジェクトはラットの動物試験データに基づいて有害性予測手法の研究開発であるが、課題はヒトへのリスク評価であるのでヒトを視野に入れた取り組みが重要である。

○優秀なバイオインフォマティシャンと毒性研究者との協力・連携体制で推進すること。

○日本での Toxicogenomics Project (TGP) や欧米での Toxicogenomics 研究において、多くの化合物の遺伝子発現変動データが取得されている。これらの情報を単に検証などに用いるだけでなく計画立案時から戦略的に活用することを期待する。

○残されたプロジェクト期間で、戦略的かつ効率的に有害性評価手法の精度をより一層向上するため及び更なる波及効果を高めるために、外部からの専門家 (TGP の元メンバー、化学系企業の毒性専門家など) を交えて、バイオマーカー遺伝子の選定や発がん予測システムの充実化を図ることを提案したい。

○今後国際規格 (標準) 化に向け、技術の確立と実用化には化学系企業の毒性専門家の意見・協力も必要である。

○麻酔の遺伝子発現データへの影響等に関する基礎データは、ガイドライン化を考えた場合に非常に重要な情報となる。必要に応じて、追加の基礎データの取得を行い、これらの情報を整理し、速やかに論文等により公表して情報共有を進めて頂きたい。

B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

化学産業の分野において、安全性確保は社会的に非常に重要な課題であり、国際的な規制の観点などからも今後ますますスピード感と低コスト化が要求されるようになっている。加速度的に増加する化学物質の有害性評価の実施にあたり、わが国が世界的に認められる評価技術の開発を行い、標準技法を生み出すことは、国家政策上極めて重要であり、国が主導して研究開発を進めていくことに大きな意義を感じる。

また、人工染色体ベクター技術を活用した遺伝子導入技術や各種培養技術は独創的かつ革新性の高いものであると評価でき、国際競争力を持つための基盤技術として有意義であると考えられる。未だ標準的手法が確立していない中、事業計画の新規性及び先進性を考慮すると、国が積極的にサポートすべき緊要性の高い事業であると考えられる。

また民間では投資をしにくい分野であり、大規模な投資により、国が関与することが必要な事業と考える。

本プロジェクトは、社会的背景・国際的ニーズに対して新規性の高い科学的思考とそれに伴う技術導入を計っており、事業の目的・政策的位置付けに対する立ち位置は明確に示されている。

一方で、現段階ではまだ研究レベルの課題が多く、評価方法の公定化、実用化に向けたロードマップが明確にされていない点は目標管理の上で改善を要する。また、国内外で進行している他の関連活動との接点をもう少し明確にし、積極的に融和する方向性が望まれる。

2. 研究開発等の目標の妥当性

事業全体として明確な目標が設置され、その解決手段として毒性評価用レポーター遺伝子を導入した細胞を用いて、迅速かつ効率良く有害性を評価できる新たな試験法を開発することを中心に据えた、具体的な個別目標が設定されている。

人工染色体技術と発光レポーターシステムという個別技術の統合による戦略は独創的で価値が高く、人工染色体ベクターのマウス ES 細胞への遺伝子導入などの特異的かつ新規科学的技術に関する評価目標が具体的に提示されている。

個別の課題への取組みは適切に行われており、実現性、妥当性ともに適切な目標水準にあると考える。

一方で、全体のスケジュール感が明確でなく、達成度評価の政策的インパクトが判断しにくい。本活動の最終的な出口が何であるかの焦点が絞られていない感がある。最終的に構築したそれぞれの系に関して、評価系の有用性や完成度を判断できる数値指標を示すことの必要性について検討されたい。

さらに、近年の関連領域の研究動向、特にヒト iPS 細胞を応用した *in vitro* 毒性試験系開発研究等と対比した時、マウス細胞を応用した本事業の目標、必要性並びに優位性を明確に示し、他事業との差別化を行うことが重要であると考えられる。

3. 成果、目標の達成度の妥当性

4 つの個別要素技術開発（ハイスループットスクリーニング試験系構築、肝臓毒性 *in vitro* 試験法開発、腎臓毒性 *in vitro* 試験法開発、神経毒性 *in vitro* 試験法開発）のいずれにおいても、中間評価時点として適切な成果が得られ、事業全体として問題ない進捗であると評価する。

試験法の構築に向けての基盤技術の開発は着実に進捗しており、基盤技術の開発に関しては、進捗と成果に関して非常に高く評価できる。

得られた成果の中で、最大 5 か所に遺伝子導入が可能な人工染色体ベクターシステム（MI-MAC ベクター）とそれを応用したハイスループットスクリーニング試験系の開発、腎臓様構造再構築に使用可能な腎幹/前駆細胞（mKS 細胞）を用いた腎臓様 3 次元構造体構築に関わる成果は、特に新規性が高いものと評価される。

一方で、具体的な達成基準事項を提示し、それに対する到達点を明記し、達成度の妥当性を測るとより分かり易くなる。特に、マーカー遺伝子の選定に関して、できるだけ早く具体的な戦略と計画を示した上で、研究を進めることが望ましい。

国際標準化に向けての達成度については、十分というにはまだかなり距離がある。

また、成果の一部には、既存論文の追試や再現に止まる内容も散見され、既知・既存技術の再現および活用を行う場合は、その必要性と妥当性を十分に検討し、本事業の成果として適当となり得るための十分な付加価値を付与されることを希望する。

4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性

構築した毒性評価系に関しては、医薬品や化粧品など、化学物質以外の毒性評価など、広範な範囲での活用が期待できる。また、遺伝子導入技術を用いた毒性評価の基盤技術に関しては、肝臓毒性、腎臓毒性、神経毒性のみならず、様々な毒性に応用可能であると考えられることから、高い波及効果が期待できる。

我が国主導型の国際標準化に向けた意図はシナリオとして十分示されている。

一方で、国際的な標準化については、ハイスループット性も含めて普及時の実際面での標準化の目線には未だ至っていない感があり、具体的なアクションも実施されているとはいえない。

国際標準化に向けて、データの再現性や施設間差、培養技術の普及に関する実現可能性などについての検討や、構築した評価系の妥当性判断の根拠となる指標や基準について明確に設定することが望ましい。

また、得られた成果の具体的な活用方法が明確ではないため、成果の具体的な体裁とその波及方法について、事業終了時点までの残り期間でより明確かつ戦略的に検討されることを希望する。

5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

プロジェクトリーダー及びテーマリーダーの強力なリーダーシップの下、各事業実施者は適切に研究事業を実施され、問題のない進捗を達成している。事業全体として研究開発マネジメントは適切に機能し、良い体制で事業が実施されていると評価する。

また、現状の技術の応用の観点から見た場合、課題設定は適切にされており、研究の切り口も納得性は高い。

研究の人的リソースの集め方も適切な選択がされており、個別技術の専門家を毒性評価の専門家がよくまとめている。

一方、構築した評価系を国際標準化し、広く普及させるためには、明確な計画と戦略を持って研究開発マネジメントを進めることが望ましい。

国際的な競争が激しい分野であるため、状況の変化に臨機応変に対応して、当該事業の研究分野内における立ち位置を継続的に再評価し、絶えずその必要性和先進性を担保しながら、随時計画の微修正を行いながら柔軟に事業を実施する体制を希望する。

資金配分・費用対効果については、具体的な解析からの詳細な検討事項として提示されるとより分かり易い。

本プロジェクトの予算規模として、国際競争力という観点からは、このプロジェクトだけではEUのSEURATなどと比較すると小規模であり、競争力に資するというには十分とはいえない。

6. 総合評価

近年の科学技術を活用して新規の *in vitro* 毒性試験系を構築することは、極めて重要な研究テーマであり、国家政策上、極めて意義の高い取り組みであると評価できる。

また、我が国発の科学・技術導入が計られている点は魅力的であり、我が国が世界でリーダーシップをとる上でひとつの切り札となりうる研究と思われる。

現状の技術を出発点とし、まずは、実験動物レベルで確実に *in vivo* で発現する毒性を *in vitro* で評価できる系の構築を目指すという現実的な戦略は妥当であり、中間目標を適切に達成しながら問題な

く実施されていると評価する。

また、本プロジェクトの成果は、医薬品や化粧品など、化学物質以外の毒性評価での活用が期待でき、さらに、肝臓毒性、腎臓毒性、神経毒性以外の様々な毒性にも応用可能であると考えられることから、得られた研究成果は高い波及効果が期待できる。

一方、具体的な戦略と計画が示されておらず、残りのプロジェクト期間内に活用可能な評価系の構築することに関しての実現可能性に懸念を感じる。また、高度な培養法が使用されていることから、データの再現性や施設間差、培養技術の普及に関して懸念を感じる。

本事業の先進性と必要性、並びに優位性をさらに強固に対外的に示すためにも、各個別要素技術開発において、核となる成果の更なる充実を希望する。

また、国際的標準化、手法の一般化、ハイスループット性の獲得には一層の努力が必要である。

さらに、標準化までの道筋を研究以外の観点からも計画すべきであり、今後の事業戦略の構築に期待したい。

7. 今後の研究開発の方向等に関する提言

○肝毒性、腎毒性に関しては、公共のデータベースにある遺伝子発現変動データを積極的に活用し、メカニズムベースで活用可能な適切なマーカー遺伝子を選択することを期待する。

○毒性学的な視点での評価系の意義をより一層高めるためにも、外部からの専門家を交えて、マーカー遺伝子の選定を戦略的に進めることを推奨したい。

○選定したマーカー遺伝子に関して、遺伝子導入を進める前に、本プロジェクトで採用している培養条件と同一環境下で、毒性発現に関連した誘導を確認できるかどうかを事前に確認することで、より確度の高いマーカー遺伝子の選定と効率的な試験系（遺伝子導入細胞）の構築が可能になると考えられる。

○構築した新規試験系の成功要因を確認するためにも、従来型の 2D 培養条件での導入遺伝子の有用性評価を行うなど、複数の条件のデータを比較することを推奨したい。

○地方の研究コンソーシアムを積極的に支援することはわが国の発展という意味で非常に意義深いため、目利きの人材を活用し、地方に根ざした優れた個別技術を国レベルの研究に組み入れることが重要と考える。

○他の事業、特にヒト iPS 細胞を応用した類似研究と対比して、マウス細胞を用いた技術体系を構築していくことの必要性と優位性が十分に示されることを望む。

○本活動の出口（成果）について、焦点を明確にする。

○国際的標準化を目指すためのハードルが何であるかを提示し、それを超えるための手立てを明示する。

○個々の手法の優れた科学的技術に関しては、公に広める手立てを立てる。

○他の関連活動との連携を活発にし、全体として本活動が標準手法として融和できるような体制を取れる方策を考慮しておくが良い。

○EU の枠組みを最大限に利用し、日本が国際競争力を示していくためにも他国に先駆けて、まだルールのないところにいち早くルールを作り、いいポジションを得られるような展開を期待したい。

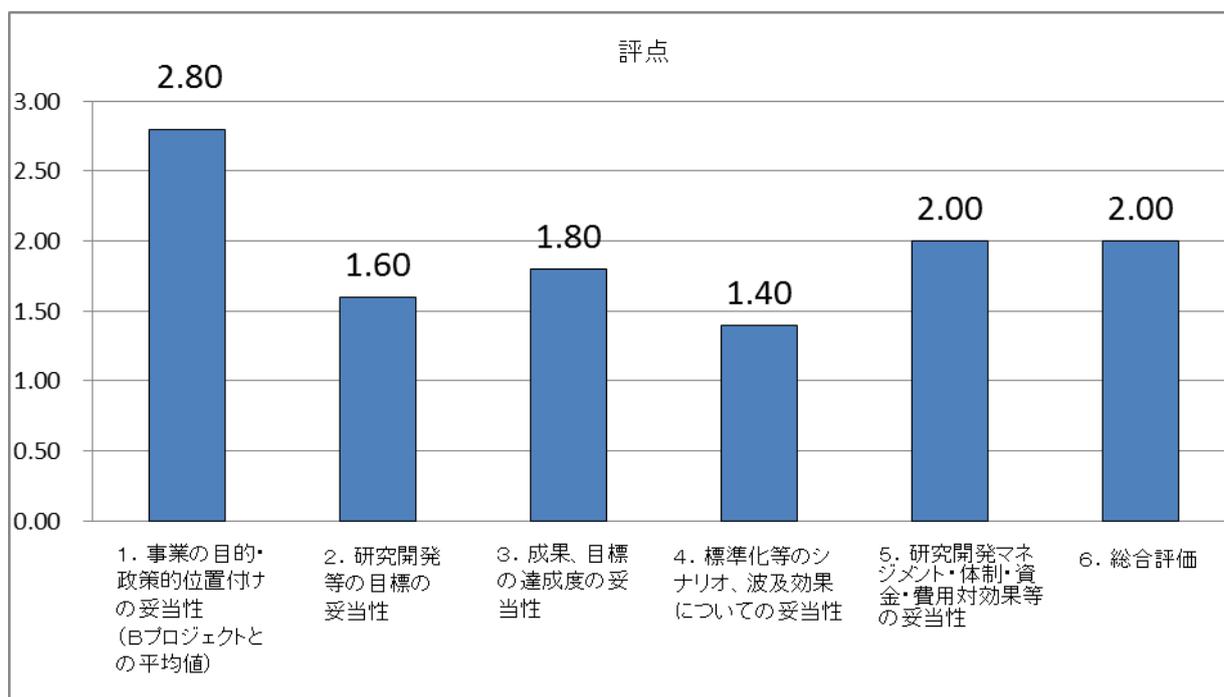
評点結果

評点法による評点結果

石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発

A. 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の 取得手法の開発

	評点	A 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 委員
1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性	2.80	3	3	3	3	2
2. 研究開発等の目標の妥当性	1.60	2	2	1	1	2
3. 成果、目標の達成度の妥当性	1.80	2	1	2	2	2
4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性	1.40	1	1	2	1	2
5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性	2.00	1	2	2	2	3
6. 総合評価	2.00	2	2	2	2	2



B. 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 in vitro 試験法の開発

	評点	F 委員	G 委員	H 委員	I 委員	J 委員
1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性	2.80	3	3	2	3	3
2. 研究開発等の目標の妥当性	2.20	2	3	2	2	2
3. 成果、目標の達成度の妥当性	2.20	2	2	2	2	3
4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性	1.40	2	1	1	2	1
5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性	1.60	2	2	2	2	0
6. 総合評価	2.40	2	3	2	2	3

