

研究評価委員会
「高機能簡易型有害性評価手法の開発」
(事後評価) 分科会
議事要旨

日 時：平成23年8月17日(水) 10:30~18:00

場 所：大手町サンスカイルーム(朝日生命大手町ビル27階)D室

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長 白石 寛明 国立環境研究所 環境リスク研究センター センター長
分科会長代理 吉岡 義正 大分大学 教育福祉科学部 教授
委員 板垣 宏 横浜国立大学 大学院 工学研究院 機能の創生部門 教授
委員 川本 俊弘 産業医科大学 医学部 衛生学講座 教授
委員 津田 修治 岩手県 環境保健研究センター 環境研究指導専門員
委員 藤原 道夫 アステラス製薬株式会社 研究本部 安全性研究所 開発毒性研究室 室長
委員 堀井 郁夫 ファイザー株式会社 グローバルコンサルタント

<推進者>

相楽 希美 NEDO 環境部 部長
岩田 寛治 NEDO 環境部 環境化学グループ 主任研究員
西川 賢之 NEDO 環境部 環境化学グループ 主査
鶴谷 麻由 NEDO 環境部 環境化学グループ 主任

<実施者>

田中 憲穂 財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 研究顧問
佐々木 澄志 財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 代替法試験部 細胞発がん研究室 室長
酒井 綾子 財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 代替法試験部 細胞発がん研究室 嘱託
山崎 晶次郎 財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 代替法試験部 細胞発がん研究室 嘱託
近江谷 克裕 独立行政法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 副部門長
中島 芳浩 独立行政法人産業技術総合研究所 健康工学研究部門 生体機能制御研究グループ 研究グループ長
西井 重明 東洋紡績株式会社 ライフサイエンス事業部 マネージャー
押村 光雄 国立大学法人 鳥取大学大学院 医学系研究科 染色体工学センター 教授、センター長
大林 徹也 国立大学法人 鳥取大学 生命機能研究支援センター 動物資源開発分野 准教授、分野長
新田 実 国立大学法人 鳥取大学 バイオフィロンティア 科学コーディネーター
斎藤 幸一 住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主席研究員、グループ長
鈴木 紀之 住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主任研究員
秋田 正治 学校法人 鎌倉女子大学 家政学部 管理栄養学科 講師
相場 節也 国立大学法人 東北大学病院皮膚科 教授
渡邊 慎哉 福島県立医科大学 トランスレーショナルリサーチセンター(東京分室) 臨床ゲノム学講座 教授
今井 順一 福島県立医科大学 トランスレーショナルリサーチセンター(東京分室) 臨床ゲノム学講座 准教授
高橋 宙和 株式会社メディクロム 代表取締役社長

<企画調整>

宮崎 達哉 NEDO 総務企画部 職員

<事務局>

竹下 満 NEDO 評価部 部長

三上 強 NEDO 評価部 主幹

土橋 誠 NEDO 評価部 主査

<オブザーバー>

及川 信一 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク分析官

田崎 孝典 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 リスク評価係長

半澤 大介 経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 技術係

一般傍聴者 1名

議事次第

(公開セッション)

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について
4. プロジェクトの概要説明
 - 4.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」
 - 4.2 「研究開発成果」及び「実用化の見通し」
5. プロジェクトの詳細説明
 - 5.1 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - (1) 発がん性予測試験法開発の成果、質疑
 - (2) 催奇形性予測試験法開発の成果、質疑
 - (3) 免疫毒性予測試験法開発の成果、質疑
 - (4) 基盤技術開発の成果、質疑
 - (5) 実用化の見通しの詳細、質疑
 - (6) 全体を通しての質疑
 - 5.2 28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発の成果、質疑
6. まとめ・講評
7. 今後の予定
8. 閉会

議事要旨

(公開セッション)

1. 開会 (分科会成立の確認、挨拶、資料の確認)

- ・開会宣言 (事務局)
- ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
- ・白石分科会長挨拶
- ・出席者 (委員、推進者、実施者、事務局) の紹介 (事務局、推進者)
- ・配布資料確認 (事務局)

2. 分科会の公開について

事務局より資料2-1、2-2、2-3、および2-4に基づき説明し、本分科会は全て公開とすることが了承された。

3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について

事務局より資料3-1～3-5及び資料4に基づき説明し、事務局案どおり了承された。

4. プロジェクトの概要説明

事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント、研究開発成果、実用化の見通しについて、資料6に基づき、推進者、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- ・ 発がん性試験の目標について、染色体異常試験とか Ames 試験 (化学物質の変異原性をサルモネラ菌により調べる試験) と並列するものなのかとの質問がなされた。それに対して、Ames 試験と染色体異常試験 (またはマウスリンフォーマ試験)、動物の試験では *in vivo* (イン・ビボ: 生体内) の小核試験を行政がいま採用している。非遺伝毒性発がん物質の試験系として、あまり良いものがなかったため、Bhas42 細胞 (マウスの胎児から採取された細胞株に、活性型のがん遺伝子が組み込まれたもの) を使うことを考えた。*in vitro* (イン・ビトロ: 試験管内) の系を全部やらないでこれに代替する考えはない。Ames 試験や染色体異常試験等の膨大なバックグラウンドデータに加えて、Bhas42 細胞の系を付加して使ってもらいたい旨の回答がなされた。OECD のテストガイドラインでは、**nongenotoxic carcinogens** (非遺伝毒性発がん物質) の検出のための補足試験として採用していただければ良い旨の回答がなされた。
- ・ 28 日間反復投与試験の世界的な状況、国際協調について質問がなされた。それに対して、28 日間反復投与試験を従来の方法で行い、トキシコゲノミクスで解析している例はほとんどない。また、化学物質を横並びにしてデータベース化するのは多分ないのではないと思う。国際協調に関してはデータベースをホームページで公開しているのでその反響をみたい。経済産業省の次のプロジェクトでどのように舵取りするかにかかっている旨の回答がなされた。
- ・ 催奇形性試験の臓器特異性と全体組織との関係についての質問がなされた。それに対して、心臓系、神経系・脳神経系、筋骨格系をやれば約 9 割近くの化合物がそこに入ることがわかった。時期や時間の関係もあり心臓系と神経系を先行した。これにより催奇形性物質の標的臓器として 7 割くらいをカバーできることを確認しているため、スクリーニングとして妥当である旨の回答がなされた。
- ・ 本プロジェクトの代替技術の開発の遅れの理由に関する記述に関して、技術のみの遅れを挙げているが、「代替法が開発が進んでいない科学および技術の空白域」でよろしいとのコメントがあった。本プロジェクト以外にも関連の国プロジェクトがあるが、それらとの交流についての質問がなされた。それに対して、NEDO 環境部関連のプロジェクトは当然、担当者間で連携しており、経済産業省の原課の化学物質管理課が全体を取り纏めている旨の回答がなされた。
- ・ 本プロジェクトの成功した点、問題点をバランスよく表現することについて質問がなされた。それに

対して、代替法をやっている立場でそれらを明確に表現するのは難しい。in vitro 試験法の限界もあり問題解決に時間がかかる。いくつかの方法を組み合わせることで予測性の高いシステムを構築することによって解決していく旨の回答がなされた。

- ・ マネジメントに関して、加速予算 2 億 3 千万円の成果は大きいので、実用化のためのデータマネジメントへの加速予算の必要性について質問がなされた。それに対して、平成 23 年度に、経済産業省直轄のプロジェクトが立ち上がるので、それに期待したい旨の回答がなされた。
- ・ 28 日間反復投与試験に関して、国立医薬品食品衛生研究所と独立行政法人医薬基盤研究所のデータベースのオリジナリティについて質問がなされた。それに対して、国立医薬品食品衛生研究所のデータベースはかなり以前に既存化学物質に関して実施されたもので質の高いデータであるが、化学物質の選択は体系的に纏められたものではない。また、日本語のテキストベースである。本プロジェクトではそれらも含めて過去のデータをデジタル化して活用することを可能にしている旨の回答がなされた。
- ・ また、ディテクトするためのマーカーも旧くてタイムラグもあることからその活用も難しいのではないかと質問がなされた。それに対して、本研究では 3 年間という期間と予算の縛りがあって、28 日間 1 点のタイムポイントだけで実施した。それに対して経時変化の必要性についての指摘も多くあった。また、in vitro 試験法開発のマーカーとして使う遺伝子の問題があり次のプロジェクトに引き継ぐというかたちになっている旨の回答がなされた。
- ・ 28 日間反復投与試験について、過去のデータを使うことでの問題点について質問がなされた。それに対して、過去のデータは、それを取得した条件に統一性がないので、取りあえず再現できるものを使うという基本方針とした旨の回答がなされた。
- ・ NEDO で開発した発光細胞を一般の人が使うには費用がかかる。それらの細胞の普及、管理、維持の方法、発光細胞のキット化など得られた成果の普及について質問がなされた。それに対して、発がん性の Bhas42 細胞は保管管理する公共の機関（細胞バンク）を通して使用が可能である。催奇形性、免疫毒性に関しては取り扱いを検討中である。公的な使用目的、事業への使用目的など広く検討している。キット化に関しては、例えば東洋紡が試薬を販売している。それらが今後どの試験法でどのように実用化されるかは、これから決まっていく旨の回答がなされた。
- ・ B-1 プロジェクト（遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測試験法の開発）の見直し変更の経緯についての質問がなされた。それに対して、B-1 の先行プロジェクト「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」の事後評価において、ラットの肝臓を標的臓器として、発がん性を遺伝子発現で予測する科学的根拠などの理由で H19 年度に中止された。全臓器を対象にする B-2（28 日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発）に引き継がれた、旨の回答がなされた。
- ・ 税金を使って行う研究開発で取得した特許の取り扱いについて質問がなされた。それに対して、NEDO の場合、特許権は委託先が所有すること、それがうまく活用されていない場合、NEDO がその権利を取り上げて公共的に普及させることができる、旨の回答がなされた。また、その状況を定期的に監査するシステムについて質問がなされた。それに対して、所有者から NEDO へ報告するシステムはないが、NEDO による追跡調査で監査する、旨の回答がなされた。

5. プロジェクトの詳細説明

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (1) 発がん性予測試験法の開発」について、資料 7-1-1 に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- ・ 発がん性物質に関して、陰性とされる物質も含めた 98 物質の選定基準について、質問がなされた。また、最終評価についても発がん性が明らかなもの、断定できないものなど多様であると予想される

が、その判定基準についても質問がなされた。さらに、Ames 試験やマウスリンフォーマ試験との比較についての質問がなされた。それに対して、*in vivo* のデータがあるか否か、明らかに陰性の物質、そして種類としては金属、ステロイドホルモン、芳香族炭化水素を含めて広く選定した。代謝の問題では代謝関連酵素を持っているかどうかで選定した。判定基準については、イニシエーション試験、プロモーション試験のデータを統計的に処理した、旨の回答がなされた。

- 過酸化水素処理の場合、細胞の形態変化について変化の大きな対象と変化の微妙なものがあるがその判定基準について質問がなされた。それに対して、一つの化学物質に対して、イニシエーション試験とプロモーション試験を行って、判断していること、また、主観的な判断で差が出にくい過酸化水素法を開発して、数学的な統計処理で客観的に判断できる旨の回答がなされた。また、Ames 試験やマウスリンフォーマ試験との比較は文献値を参考にした旨の回答がなされた。
- Ames 試験の結果を基準にして化合物を選定して試験を行うことについて質問がなされた。それに対して、それも検討課題だがそのような化学物質の入手が意外に難しかったことが障害になったこと、Ames 試験で判定があいまいになるような物質を集める試験はそれなりの予算が必要であること、Ames 試験で判定がふれるような物質も、結果が試験者によって異なること、動物実験のデータも意外に少なく古いものが多いこと、などの理由を挙げ、それらをオーセンティック（標準的）に取り扱うのは問題である旨の回答がなされた。さらに、Ames 試験で、イニシエーション試験においてプラスで本プロジェクトの方法で否定された化合物があったかどうかについて質問がなされ、それに対しては、ないと思う旨の回答がなされた。
- *in vivo* と *in vitro* でのイニシエーション試験とプロモーション試験の特徴について質問がなされた。それに対して、イニシエーション試験では発がん性物質をずっと食べさせる実験がメインであること、フォルボールなどは初めからプロモーション試験として、*in vivo* で最初にイニシエーターを処理してやっている。それを調べれば、どちらの作用を持つか当然わかる。プロモーターとしてわかっているフォルボールなどは Bhas42 試験と一致する、旨の回答がなされた。
- 試験計画作成時のイニシエーション試験とプロモーション試験の計画における発がん物質の投与のタイミングについて質問がなされた。それに対して、同じプロモーション作用を示す物質でも作用のメカニズムが違う。イニシエーターは、ほとんどの場合は DNA を傷つける。プロモーターの場合はメカニズムが全く違い、たとえば TPA やバナジウム系などでは非常に増殖が高くなり、オカダ酸は逆に増殖を抑える。結果としては両方ともプロモーター活性がある。イニシエーションで形質転換を誘発するためには細胞がパンパンになるまでかなり分裂しなくてはならない。一方、プロモーションで形質転換を誘発するためには細胞数が少ないときに添加しても全然出ない。ある程度細胞同士の接触が始まっているときに添加するとうまく誘発される。細胞分裂のタイミングは両試験に対応している旨の回答がなされた。
- 化学物質のイニシエーション活性、プロモーション活性に絞って発表されたほうが分かり易い旨のコメントがあった。
- ハイスループット化について、OECD のガイドライン化との関連について質問がなされた。それに対して、佐々木室長より、直接的に OECD のガイドラインに取り入れるというより、過酸化水素法でよりハイスループット化が可能でありスクリーニングが便利になるという段階である、旨の回答がなされた。

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (2) 催奇形性予測試験法の開発」について、資料7-1-2に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

- EST (ES 細胞を用いた発生毒性評価試験) において、S-9 (酵素誘導したラット肝) のプレインキュベーションについて質問がなされた。それに対して、予備検討としてやったが、ES 細胞は非常にダメージが大きくて難しいため、S-9 は本格的には検討していない旨の回答がなされた。
- マーカー遺伝子に関して、発生毒性についてのエピジェネティクス (ゲノム自身の変異以外のメカニズムで遺伝子の発現に影響を与える現象) な検討、マーカー遺伝子上流にある mRNA の役割などの本プロジェクトでの位置づけについての質問がなされた。また、催奇形性に関して、エピジェネティックなものが一番働いている胎盤についての質問がなされた。それに対して、発生にはいくつかの段階があるという認識で進めている。マーカー遺伝子がどの段階で作用するかという程度で考えている旨の回答がなされた。また、エピジェネティクスの観点は非常に重要で、今後の課題と考えている。発生毒性試験をエピジェネティクスで行い、最終的なかたちについて専門家の知見を参考にしながら発生試験法として確立していきたい旨の回答がなされた。
- 催奇形性予測試験法開発の最終目標に OECD-TG 提案に向けた計画を策定するという記述があるが、その計画の内容について質問がなされた。それに対して、本プロジェクトの成果をさらに本格的なバリデーションを進める次のプロジェクトへの取り組みが計画されている旨の回答がなされた。また、プロジェクトの立ち上げのときに出来れば OECD-TG 提案を目標にした旨の回答がなされた。
- 催奇形性予測を今後社会的にどのように活用するかについて質問がなされた。それに対して、施設間での再現性の確認後、国内、海外で活用する戦略で進めていきたい旨の回答がなされた。

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (3) 免疫毒性予測試験法の開発」について、資料7-1-3に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- IL-8 Luc assay (接触皮膚炎感作性試験法代替法) と Multi-Immuno Tox assay (多面的免疫毒性評価システム) の二つの抱き合わせについて質問がなされた。それに対して、時間と予算の関係で難しい。1つのバリデーションを行うのに 30 物質くらいが必要で、それを 3 回評価するのに 90 アッセイを行うことになる。さらに Multi-Immuno Tox assay まで手が回らない。しかし、個人的には工夫してやってみたいと考えている旨の回答がなされた。さらに、デンドリックセルを使うときにマクロファージで代用する簡便性についての質問がなされた。それに対して、相場教授より、ヒトでは THP に代替する細胞はない旨の回答がなされた。
- IL-8 の刺激性について質問がなされた。それに対して、IL-8 が良いバイオマーカーになると期待していたが、THP-G8 細胞を使ってアッセイしたときに非感作性物質もみんな引っかかってきた。非感作性物質と分けなければいけないので、苦肉の策で使ったのが N-アセチルシステインであり、これで非感作性物質と分けられることが示唆された旨の回答がなされた。さらに、特に化粧品の安全性評価に使用する試験法のバリデーション等は、各国の政治的な背景もかなり影響するので、良く戦略を練って進めるべきとのコメントがあった。

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (4) 基盤技術開発」について、資料7-1-4に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- 基盤技術の OECD ガイドラインへの提案という意味での戦略について質問がなされた。それに対して、国内外に限らず多くの人に使ってもらうのが基本スタンスであること、その場合に、測定の仕方

をしっかり指導していくのが大事と考えている旨の回答がなされた。

- OECD ガイドラインの代替法として受け入れられるための具体的な対策について質問がなされた。それに対して、とりあえず市場ができるまで、個人的なボランティア活動で土壌作りが必要である旨の回答がなされた。

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (5) 実用化の見通し」について、資料7-1-5に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- 実用化に当たって、代謝の問題について代謝酵素のプロファイリングをもう少し進めることに関して質問がなされた。それに対して、*in vitro* 細胞のレベルで行う試験で *in vivo* の事象を証明することに限界がある。動物の代謝からヒトの代謝にまで組み込まれることが望ましい。今年度からのプロジェクトで鳥取大学の押村教授らを中心にして、その点に力を入れることになっている旨の回答がなされた。

「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果 (6) 全体を通しての質疑」について、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- 発がん性予測試験の偽陰性で 27% という数字が出ており、他の試験法と比べると、非常に良い成績だが、約 3 割がスクリーニングで抜け落ちるのは一般の人には疑問が残る。それについての質問がなされた。この程度は現状ではしかたがないという認識である。改善する工夫は行なわれているが、こうすれば減るといえるものはない、旨の回答がなされた。また、今回の Bhas42 試験で、S-9 を入れれば、偽陰性は減らすことができるが、系が複雑になるという旨の回答がなされた。
- 新しい試験法についての国際標準化に備えるために、*in vitro* のデータを *in vivo* に換算してリスク評価に使うことについて質問がなされた。それに対して、他の試験結果も総合的に組み合わせてリスク評価の精度を上げる。低濃度で出たから即危ないということではなくて、いくつかの試験を組み合わせて、リスク評価をするための情報を提供することになる旨の回答がなされた。
- その問題に関して、アメリカの Tox21 では、*vitro* のエンドポイントの検討とともに、リスクアセスメントでの活用としてトキシコネティクスを検討し、将来的にはそれをドッキングさせて評価するという流れがある、旨のコメントがあった。
- NEDO が関与すべき意義に関連する問題で、NEDO の様々なプロジェクトのリスクアセスメントについて質問がなされた。それに対して、現在、化学物質の関係のプロジェクトは、すべて NEDO から経済産業省直轄に変わっている。METI で *in vitro* と *in vivo* のデータの相関を解明するためのプロジェクトを鳥取大学の押村教授らを中心におこなっている。薬品のデータを参考に化学物質にも適用すること、毒性学の知見を活用すること、厚生労働省本省や国立医薬品食品安全研究所との連携を強めること、OECD でのテストガイドライン化は重要なステップであること、関係省庁が協力する旨の回答がなされた。さらに、事業仕分けで、この分野の NEDO の役割は専門領域に特化し、経済産業省の指導を受けるようになっている旨の回答がなされた。

「28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」について、資料7-2に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- 40種類の化学物質を選んだ経緯、国立衛研の既存化学物質特性データベースを選んだ理由、ラット、マウスのデータについて質問がなされた。それに対して、このプロジェクトが変則的にスタートし、時間もなかったために予備試験が十分にできず、ドーズを設定する時間と予算がなかった。しかし、28日間の途中で動物が死んでしまうと意味がなかった。国立衛研の既存化学物質毒性データベースに死亡例の出ない最大ドーズが書いてあるが、これが予備試験を行わずにプロジェクトをスタートさせるために欲しかった情報である。これらのことが当該データベースを採用した理由である旨の回答がなされた。また、このプロジェクトではmRNAを増幅しないシステムを採用しているため、ある程度臓器の大きいラットを使う必要があった旨の回答がなされた。
- B-1終了後すぐにB-2を公募した理由について質問がなされた。それに対して、B-1とB-2のアプローチの仕方が異なる。B-1は、遺伝子変動解析で発癌性まで予測できる方法はまだ根拠がないということで中止された。リスク評価に多くの課題がある中で、経済産業省、NEDOの予算を有効に活用するという趣旨で公募したところ新規提案が、先行プロジェクトの技術を生かしつつ、大きなものに発展する可能性のあるということで採択した旨の回答がなされた。
- 実用化された際の効果の記述に、(株)メディクロームによる受託ビジネスの再開、とあるが、その意味について質問がなされた。それに対して、過去のNEDOプロジェクトで開発された技術をスピノフして設立した会社と同社であるが、プロジェクト実施期間は、同社がプロジェクトと同じテーマでビジネスをすることを中断していた。プロジェクト終了後に受託ビジネスを再開する、旨の回答がなされた。
- プロファイルの数え方について質問がなされた。それに対して、1プロファイルとは1枚のマイクロアレイで取得したデータのこと、動物の数、臓器の数、化学物質の数の掛け算になる、旨の回答がなされた。
- さらに、遺伝子発現の他のデータベースとの比較について質問がなされた。それに対して、マイクロアレイの標準化が難しいのでそれらを統一化することはできない。したがって、それによるデータベースを比較するのも難しい旨の回答がなされた。
- 遺伝子セットのキット化、長期毒性、遺伝子群の抽出のプログラム化、残っているサンプルの保管について質問がなされた。それに対して、実用化の3番目の項目に挙げている。長期毒性に関する遺伝子発現の観察については経済産業省の今年度からのプロジェクトになっている。プログラム化は進んでいない。テキストデータのデジタル化が必要になる。サンプルは経済産業省のプロジェクトで希望があれば提供する旨の回答がなされた。
- 28日間投与という根拠について質問がなされた。それに対して、新規化合物の評価のときに、スクリーニング毒性試験として28日間反復投与試験は必ずやることになっている。B-1が予測ということで中止された。予測という視点は取らないで、既存の28日間反復投与毒性試験のデータを高度化することが根本にある、旨の回答がなされた。
- このデータベースの将来の拡充について、質問がなされた。それに対して、このプロジェクトが後継、あるいは別のかたちで続く場合は拡充されるが、基本的にはこのままである。開示できるものと開示できないものという扱いになり、完全に秘密を守らなければビジネスが成り立たない旨の回答がなされた。さらに、典型的な毒性のデータが抜けている場合は、NEDOの実用化の枠内で拡充の可能性のある旨の回答がなされた。

- ・ 解析等の今後の方針について質問がなされた。それに対して、解析はお金がかからないので続けるが、知財化が難しくなる旨の回答がなされた。
- ・ 毒性の遺伝子発現を見てプロファイルとして考える遺伝子セットの必要性、そのキット化のイメージについて質問がなされた。それに対して、28日間反復投与試験をやらざるをえない中で、そこでいろいろなサンプルが出てきて、そのサンプルをさらに有効利用するために使うことが根本にある。また、このプロジェクトで取得した遺伝子セットは *in vitro* 試験などで有効利用できる可能性がある。さらに、キット化は、同じような毒性のパターンがあるかどうかを単純に知りたいという目的を想定している。現在メーカーは、市場調査的なことをしている旨の回答がなされた。
- ・ 遺伝子セットのキット化などについて質問がなされた。それに対して、実用化対象として三つ挙げた中の一つである。同じ化合物で長期毒性試験結果のデータベース化は、経済産業省で今年度から行っている、このプロジェクトを発展させたようなものである。文書化は、同じ病理学的な所見でもそのデータを作成した施設によって表現が違う。それを人の目に見えるかたちに収斂させるが、プログラム化はできていない旨の回答がなされた。また、残されているサンプルはご要望があれば提供する旨の回答がなされた。

6. まとめ・講評

- (堀井委員) 中間評価の時点で越えるべきとコメントしたことが達成できている。加速資金に関して、国際化、標準化へのバックアップが必要と考える。特に新しい指標を入れながら細胞毒性をやっている部分についてはインプルーブメントも高い。バリデーションも難しいというのではなくて超える方向で、行政の支援をお願いしたい。テクノロジーの日本のレベルに自信をもって進めてもらいたい。中間報告からあとはすごいサイエンスとテクノロジーが示されている。国際化して標準化して、ECVAM などに出ていってきちんと示すことが必要である。
- (藤原委員) 学会等で本プロジェクトの成果を見てきたが、非常に先進的であるので注目してきた。特に発がん性予測、免疫毒性に関しては高いレベルにあり、実用化にも近いと感じた。催奇形性のスクリーニングにおいても、ECVAM で提唱された系に客観性を持たせていた。これらの成果は薬品や化学物質のスクリーニングには、ハードルもまだあるが充分利用できる。医薬品の場合、「この候補一つ」と最後に絞ったときに、これらの系を使うことにはハードルはある。今後さらにヒトへの外挿を含めた検討を続けていただきたい。28日間反復投与試験の遺伝子データセットは社会に資するものである。
- (津田委員) 特にバイオ細胞を用いた有害性評価法の開発は独創性も高いし実用化の可能性もある。大変すぐれたプロジェクトであった。バイオ細胞等を用いた簡便な試験と動物を用いた長期の毒性試験は、二つとも短所があるので両方とも必要である。コストベネフィットを考えて最適な使い方を検討するのが良い。有害性の予測は成果であるが、代替という観点では今までの知見と絡めて、使い方という面で検討してもらいたい。28日間反復投与試験は学問的な意味は別にして、実用化という点ではイメージがわきにくかった。
- (川本委員) 日本のリスクアセスメントは、考え方、方法ともにほとんど輸入しているので、ぜひ日本のオリジナルの考え方、データを国際化、標準化できるように頑張ってもらいたい。代替試験、*in vitro* の試験は動物実験をなくす目的で考えられている、リスク評価をする者にとっては、これから動物試験がなくなるとヒトの疫学データと事故のデータ、*in vitro* のデータだけで化学物質を評価することになる。ましてや基準値のようなものをつくると考えるとかなり難しく、その間のギャップがかなりある。動物とヒトの間だけでもギャップがかなりあるので、*in vitro* の研究とヒトとの間を埋める研究が必要である。
- (板垣委員) 代替法開発の問題点としては、*in vivo* データがゴールデン・スタンダードの割にはそろっていないことである。研究開始にあたって、使用する *in vivo* データを精査する必要がある。

あると思う。本日、紹介された *in vivo* のデータを再度、国レベルでも見直して欲しい。NEDO、経済産業省、厚生労働省がもう一回見直して、それを公開すべきとも思う。多色発光測定装置は日本発の測定機器として是非、世界に出して欲しい。OECD のガイドライン化するにあたって、それぞれの試験法に付属するものを事例として出していけばそこで使わざるをえない。そのような戦略的な進め方も必要なのではないかと思う。代替法に関して、ハザードの検出はそれなりに進んでいるが、問題はリスクアセスメントである。ハザードの試験でノエル (NOEL) を見つけたら、そのノエルとどうリンクさせるか、そのためのトキシコキネティクスをどう結びつけるかという考え方を進めるプロジェクトが必要と思う。

(吉岡分科会長代理) ヒトの分野は専門でないという立場で、全体の計画はうまく立てられているという印象である。特に過去の研究成果の上にプロジェクトが計画されているのはよい。最終的なゴールが OECD のガイドラインへの提案であるのか、2020 年までの実用化なのか、という点ではズレがある。対象としてビジネスモデルという用語が使われている。環境の分野では、国民のためにという視点で仕事をしておりビジネスモデルという用語はあまり出てこない。本プロジェクトの監督官庁、省庁の違いのためではないかという印象を受けた。

(白石分科会長) NEDO が化学物質のリスク管理のプロジェクトを立ち上げたことは評価できる。その中で、バイオアッセイというか、どれも難しいアッセイ系だと思うが、それぞれ一定のレベルの成果を得たことはすばらしい。基盤研究のルシフェラーゼによる 3 色発光細胞の成果も評価できる。28 日間反復投与試験のデータベースの作成は一定の価値を認める。今後の国際的な対応や実用化についての課題があるが、経済産業省が次期のプロジェクトを立ち上げると思われるので期待したい。本プロジェクトのバイオアッセイのリスク評価での使い方、あるいはそういったデータベースの使い方について磨き上げていただきたい。

7. 今後の予定

8. 閉会

配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5 事業原簿（公開）
- 資料 6 プロジェクトの概要説明資料（公開）
 - 4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
 - 4.2 研究開発成果及び実用化の見通し
- 資料 7-1-1 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - ・発がん性予測試験法
- 資料 7-1-2 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - ・催奇形性予測試験法
- 資料 7-1-3 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - ・免疫毒性予測試験法
- 資料 7-1-4 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - ・基盤技術
- 資料 7-1-5 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発の成果
 - ・実用化の見通しの詳細説明
- 資料 7-2 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発
- 資料 8 今後の予定

以上