

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  
議事録

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

## 議事内容

(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。

【白石分科会長】 ありがとうございます。ただいまのご説明に対して、ご意見、ご質問等がありましたらお願いします。技術の詳細につきましては、後ほど議題5で議論いたしますので、ここでは主に事業の位置付け・必要性、マネジメントについてご意見をどなたからでも結構ですので、お願いいたします。

【吉岡分科会長代理】 発がん性試験のことに、これは目標としては現在やっているような、ただ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) といった試験と並列するものとお考えでしょうか、それともそれから代替するものという位置付けで考えておられるのでしょうか。

【田中 (実施者: PL)】 現在の行政規則の流れから行くと、発がん性のスクリーニング法として現在主に行政が採用しているのは①Ames試験と、②染色体異常試験またはマウスリンフォーマ試験 (マウスのリンパ腫細胞を使う試験管内突然変異試験)、動物の試験として③in vivo (イン・ビボ: 生体内) の小核試験、この3点セットが実施されていると思いますが、これらの試験が検出できるのはほとんどがイニシエーター (initiator: 発がん性物質で、遺伝情報に異常を起こしてがんの原因を作るもの) であり、エンドポイントとしては遺伝子突然変異か染色体異常になります。染色体異常試験とマウスリンフォーマ試験に関しては、フォールス・ポジティブ (false positive: 擬陽性) がかなり高いということで、最高適用濃度を下げる等の工夫が図られています。しかし発がん物質をできれば全部スクリーニングするという意味では、非遺伝毒性発がん物質も検出する必要があります。これまで非変異発がん物質の試験系としては、あまり良いものがなかったのですが、われわれは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) を用いる形質転換試験をやっていたので、これを何とか使えるようにするために本NEDOプロジェクトに提案し、試験法の改良、プロトコルの確定、バリデーションスタディ等を通じてブラッシュアップしました。

目標としてどのような使い方をするかということになるわけですが、われわれとしてはin vitro (イン・ビトロ: 試験管内) のいまやっている系はもう全部やらないで、これに代替するという気持ちは全然ありません。これまで実施されてきたAmes試験にしる、染色体異常試験にしる、やはりそれなりの膨大なバックグラウンドデータが蓄積されており、有用なデータが得られております。したがって、それに加えてBhas42細胞の試験系を使ってもらえれば更に有効になると考えています。

それだけ情報が増えると化学物質の発がん性の予知が、より精度高く検出できるということで利用できるのではないかと考えています。そのような利用の仕方を考えていますが、これからいろいろ先生方のご意見を聞いて、われわれとしてはせつかくここで良い系をつくってきたので、有効に利用していただければいいと思っています。

【吉岡分科会長代理】 そうすると、いわゆる代替というよりも並立しているいろいろな発がん性をきちんと全部捕まえるという目的で使うということで理解してよろしいですか。

【田中（実施者）】 そういうイメージです。

【吉岡分科会長代理】 たとえば業界ということ、あるいは化審法（化学物質審査規制法）から考えたときに、それはプラスアルファの試験であると理解をすればよろしいでしょうか。

【田中（実施者）】 既存の試験でやって、どうも結論が出ないというときには、こういう試験系を使ってもらいたいのではないかと考えていますが、行政としてどこまでこれを採用するかというのは、私も何とも言えないのですが、ぜひ使ってほしいと思います。現在 OECD のガイドラインは、生物試験として 50 種類以上の系がありますが、補足的な試験系として、良い試験系はいくつかあります。たとえば Nongenotoxic Carcinogens（非遺伝毒性発がん物質）を検出できる補足試験として利用していただければこの系はすばらしく良いのではないかと考えています。

【板垣委員】 渡邊先生に教えていただきたいのですが、全身毒性はあまりよくわからないのですが、28 日間の反復投与毒性試験をトキシコゲノミクスで解析することはたぶんいろいろなところでやられているのではないかと想像します。いま世界的な状況はどうなっているのか、加速するために国際協調は図れないのか、その 2 点を教えてください。

【渡邊（実施者：PL）】 28 日間反復投与試験を従来の方法を忠実に再現して、トキシコゲノミクスでやっているというのは、実はほとんどありません。28 日間で投与期間にしているものはいくつかあって、先行するプロジェクトでも 28 日間でやっていたのですが、いろいろな事情があってデータがあまり出てこなかった。おそらく化学物質を横並びにしてデータベース化されているというのは、たぶんないのではないかと考えています。

国際協調等については、まず全ての生データおよびデータベースが公開されます。それから全体像が論文で公開になりますが、その反響等を見る。ただ、このプロジェクトは一応完成ということで、次は経済産業省の別のプロジェクトが実施しますので、そこがどのように考えるか。あとは経済産業省でどのようにかじ取りをされるのかということにかかってくるのではないかと考えています。

【津田委員】 催奇形性試験のことで伺いたいのですが、この場合、心筋と神経への分化過程をねらってされているようですが、たとえば実際の奇形では口蓋とか骨に対するものが多い。何でそこを選んだのが質問の一つです。

もう一つは、臓器特異性があるのであれば、いろいろな臓器がいろいろなことで起こりますから、極端な話をしますと、結局何をやっても最終的には催奇形性試験全体を見る必要がある。発がんだとスクリーニングがわかるのですが、どのような使い方があるでしょうか。

【田中（実施者）】 これは斎藤先生どうですか。大変いい質問だと思います。

【斎藤（実施者）】 最初の骨の件ですが、実はおっしゃるようにどの組織をまずやるのかは、このプロジェクト開始のときに考えました。今日はデータをお示しませんが、かなり知られている発生毒性の化合物の調査をしました。その結果、心臓系、神経系・脳神経系、筋骨格系をやれば、だいたい 9 割近くの化合物がそこに入ることがわかりました。そこで当初はその三つを選んで始めましたが、時期や時間の関係もあり、また分化誘導の方法が心筋や神経のほうがまず先にできるということもありましたので、そちらを先行してやったという事情があります。ですから、たぶん事業原簿の 1 年目のほうにありますが、骨についても分化誘導のことはこの中でも若干やっております。そういう事情があり

ますので、結論としては最終的には心筋と神経になったということです。

それから2番目の質問に関して、結果的にはすべての組織をとというご質問だと思いますが、確かにそういうご指摘はあるかもしれませんが、主要な部分、神経、心筋をやることによって、いま知られている催奇形性物質の中の標的臓器として、これでも7割ぐらいはカバーしているとわれわれは考えています。ですからもちろん言われるようにすべての組織ができればいいのですが、それでもまずはスクリーニングとか、早くそういうものを見つけるということでは、これでいいのではないかと実施しました。

【堀井委員】 いまのプロジェクト全体ということで質問をさせていただきたいと思います。この中で「代替法の開発が進んでいない（技術の）空白域の毒性」と書かれていますが、資料などを全部見ると技術だけではなくて、非常に新しい科学と、両方が並行して進んでいかないと、新しい技術だけを入れても、ものがきちっととらえられないと思います。今回、全体を見てみると両方やられているので「代替法の開発が進んでいない科学、および技術の空白域」でよろしいのではないかと思います。あまり技術だけに焦点を絞るのでなく科学面での新しい事項の導入というところまで踏み込んでいると思います。いわゆる発光体を用いてやっているのも、実際は技術だけではなくてサイエンスがある。そういうところは堂々とうたってもよろしいのではないかと。これはコメントです。

もう1点、先ほどの質問にあったと思いますが、並行していろいろなプロジェクトが進んでいます。本プロジェクト以外のNEDO関連プロジェクトとかNITEでもリスク評価のところとか、構造活性のところなどが一緒に進んでいます。そこの相関性のキャッチボールはやられているのでしょうか。

【西川（推進者）】 資料6の8ページをご覧くださいますと、NEDOでは2000年から有害性評価、リスク管理の二つの大きな柱のプロジェクトを四つ立ち上げて始めて、その後の後継プロジェクトであるという説明をいたしました。これはNEDOで言いますと環境部のわれわれのグループが担当して行っており、当然グループの担当間の調整はあります。

また経済産業省の原課が同じ化学物質管理課で担当していますので、そちらのほうが全体を眺めて、全体的な政策との関連や今後どうやっていくとか、大きな流れは化学物質管理課のほうで方針を立てます。われわれは実行部隊として、この大きな四つの柱のものを同じグループの中で手分けして考慮しながら進めてきたというのが実態です。

【堀井委員】 NITEのプロジェクトなども、当然NEDOも入っていたわけですから、それはクロスしてやられているということによろしいですか。

【西川（推進者）】 はい、そうです。

【堀井委員】 田中PLが、非常に上手にお話しされて、初め欠点、問題点がたくさんあることを言われて、最終的には非常に達成度は高いという答えが出ました。最初に冷静に判断された代替法やヒトへの外挿性を考えるとこういう問題はあると最初にスライドを見せられて、最終的にはうまく行っている。私から見るとものすごくうまく行っていると思いますし、問題点があることはクローズアップされているので、両者のバランスをどこかできちんと書かれていたほうがわかりやすいと思いましたが、いかがでしょうか。

【田中（実施者）】 すごく難しいですね。一般的に代替法というと、動物を使わないでin vitro系で全て代替できるかという、そんな系は現時点ではありえない訳です。in vitroの一番大きなブラックボックスは代謝の問題で、これはin vitroの系では永遠につきまとうので、これを何とか解決したいのですが、次のプロジェクトでも引き続きやってもらえればいいと思っています。

そんなことでin vitroと言っても、いまおっしゃったように完璧な系はありえないので、私は、やはりトキシコロジーのエンドポイントを含むいくつかの系を組み合わせで毒性予測率を上げるような考えでいかないとだめではないかと思っています。そういう意味でin vitroの良い系をたくさんつく

ってそれらの系を組み合わせ予測率を上げる。先端技術を用いてハイスループット（高速処理）化することで簡単に予測できるようになることもまったく夢ではないと、この5年間の研究プロセスで思い始めてきたところです。

【堀井委員】 よく理解できます。

【田中（実施者）】 いろいろ頑張りたいと思っています。よろしくお願いします。

【堀井委員】 マネジメントに関してですが、加速資金を2億3000万円ぐらい追加して、値段的に考えると、そこから上がっている成果はものすごく大きい。中間評価のあとを見るとものすごく成果が上がっていると私は判断しています。ただ次の国際化とか有用性として、実際にそれを使っていくときには、システムトキシコロジーなど、実験ではなくてデータマネジメントのためにお金をたくさん使わなければいけない。次の加速資金は考えられていますか。

【西川（推進者）】 資料6の13ページで、「効果」について、ここでちょっと早口で話しましたが、本プロジェクトの効果は、一番上に記述してあるように、「手法の高度化と実用化の着実な推進」でまとめています。その下に赤字で記述しているように、このプロジェクトだけではまだ手法を完成しておりません。今回はまだ手法の開発がほしい見えてきたというところで、これを実用化するためには当然お金も必要です。体制も組んでお金を使って実際の試験法の完成に結びつけていくためには、本年度以降、経済産業省で立ち上がったプロジェクトでやっていただくということで考えています。

【堀井委員】 研究開発項目B-2の「28日間」は、途中から急いで立ち上げたかたちです。国立衛研でのデータベースということですが、これと基盤研でやっているデータベースとの兼ね合いですが、オリジナルは同じなのでしょうか、違うのでしょうか。

【渡邊（実施者）】 違います。国立衛研のデータベースはきわめて素晴らしいデータベースです。やられたのは昔ですが、こういうかたちで体系的にまとめて公開されているのは私が調べた限りないのです。ただ惜しむらくは国立衛研のデータベースが日本語で、しかもテキストベースだということです。しかしそれを、たとえばデジタル化するとか、このプロジェクトもそれに近いものがありますが、そういうことで過去に積み上げられたものをもう1回使うという側面も、実はこのプロジェクトのサブテーマ的なところで持っています。

【堀井委員】 ゲノムのバイオマーカーとしては、ディテクションするタイミング、出てきているものの見方は、ずいぶん昔ですからやられており、いまやられているマーカーとの位置付けなどにずいぶんタイムラグがあるので、両者を合わせないときちっとしてこないような気がします。【渡邊（実施者）】 そのとおりです。

【堀井委員】 これは各論になるので午後の部で議論します。

【渡邊（実施者）】 そういう意味では研究開発期間3年間で予算の縛りがあって、当初の計画ではその28日間のタイムポイントだけに限って実施しました。ところがご指摘のとおり、各所から経時変化はどうなっているのかという声が出てきました。また田中 PL のほうでこれからやられていくような *in vitro* 試験のマーカーとして使う遺伝子については、絶対にそういうことをやらなければいけないので、そういうものは経済産業省の次のプロジェクトに引き継がれるかたちになっています。

【川本委員】 先ほどの28日間の投与試験について質問します。今回の大きな目標が過去のデータとまったく同じ曝露、投与を行われ、それが非常に大事であるとおっしゃいました。同じ28日間でも投与方法の微妙な違いで結果に影響が出たということでしょうか。

【渡邊（実施者）】 いや、それはわかりません。たとえば大事なものは、化学物質を何に溶かして、何に分散して動物に与えたのかといったことなどであり、先ほどの国立衛研のデータベースには統一性はありません。いろいろなものを使っています。本当のところ100%再現はできませんでしたが、そういうことが本当に影響として出るのかどうかについては、まさにいまの放射線の問題と同じで、データが

ない状態ですのでとりあえず再現できるものについては再現することを基本方針としました。

【板垣委員】 西川主査にお伺いします。私はこのような NEDO の評価は初めてなので良くわからないのですが、NEDO の成果として、たとえば田中 PL のほうではすべてのテーマで発光細胞が作製されています。私が急にこの発光細胞を使おうとするとすごくお金がかかるわけですが、今回作製された細胞の普及、管理、維持はどうなっていますか。また発光分析ということで、全体としてキット化も考えられますが、そのような流れはどこがどのように管理していくのですか。またその得られたお金はどこにどのように還元されていくのでしょうか。興味がありましたので教えていただきたいと思いません。

【西川（推進者）】 発がん性の Bhas42 細胞については、公共の細胞を保存して提供する機関、細胞バンクに預けて、そこで使っていただけるようになっています。催奇形性、免疫毒性については、どこに預けて、どう使ってもらおうかということは、まだこれから検討の余地があります。ただ公共で使う場合と、企業によって事業として使う場合と二つの方向性がありますので、そのあたりはこれからさらにバリデーション等で詰めていくと同時に、どのように細胞を使っていくか、その中で明らかになっていくと思います。いまの段階では「こうします」というところは決まっています。

【板垣委員】 キット化の話もありましたが、測定機器をどうするか、どこで管理して、どのようになっていくのでしょうか。

【西川（推進者）】 たとえば東洋紡では後ろに展示がありますが、このプロジェクトで開発した試薬がもう売られています。そういうこともすでにやられており、そういう意味でキット化もすでに実用化されている部分もあります。それらが今後どの試験法でどう進められていくかについては、これから決まっていくことだと思います。

【白石分科会長】 研究開発項目 B-1 が途中で中止になっています。その経緯が説明されていなかったのですが、それについて説明をお願いします。

【西川（推進者）】 B-1 の中止の経緯ですが、B-1 の先行プロジェクトである「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」をその前 5 年間実施していました。これは、ラットの肝臓を標的臓器として 28 日間投与して遺伝子の発現データを取って、発がんの予測システムを構築していくのが目的のプロジェクトでした。その事後評価を平成 18 年 11 月に行い、そのときにコメントとして発がん性を遺伝子発現で予測するための手法の科学的根拠が希薄である、あるいは肝臓のみのデータ取得にとどまっている、得られたデータが未公開であると、大きく三つの指摘があり、かなり厳しい評価をいただきました。

それに引き続いて、もともと B-1 のプロジェクトは、いま説明したラットの肝臓を使った先ほどのプロジェクトの後継として始まりましたので、この標的臓器はラットの腎臓として、同じように腎臓の発がん性をシステム的に見えないかという目的で始まったプロジェクトでした。

その前段のプロジェクトの事後評価における結果が非常に厳しいものになりましたので、そのやり方で肝臓が腎臓に替わっただけ、標的臓器が替わっただけでプロジェクトをそのままやっていいのか、そのあたりを議論した結果、平成 19 年 8 月末をもってこの B-1 のプロジェクトは中止しました。その代わりとして、全臓器を対象として、遺伝子発現データセットの取得と蓄積を目的として、得られたデータを公開するという B-2 のプロジェクトを新たに公募しました。

【吉岡分科会長代理】 特許関係のことがあまり詳しくないので教えていただきたいのですが、たとえばこうした税金から出るようなお金を使って研究プロジェクトを行い、それによって特許を取得した場合に、その特許を使用、あるいは保持する権利は、申請者だけが持つのでしょうか。それとも何らかの意味で国民に還元されるような特許の持ち方はあるのでしょうか。

【西川（推進者）】 いまの NEDO のプロジェクトの場合は、特許権は委託先が持つことになっています。

ただ、委託先が持って、それをうまく使えなくて世の中に有用な使用ができていない場合には、その権利を NEDO が取り上げて公共的に使えるようにするということがあります。

【吉岡分科会長代理】 それを定期的に見ている機関はありますか。

【西川（推進者）】 特許については、NEDO に対する届け出の中では、特許をどう使っているというのは、私はないと思います。追跡評価の中で特許が使われているかどうかを評価します。

【白石分科会長】 ありがとうございます。ご意見、ご質問はまだあるかと思われませんが、本プロジェクトの詳細の内容につきましては、この後に詳しく説明していただきます。その際にまた、質問等をいただくことになると思います。

## 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。

【白石分科会長】 ありがとうございます。それでは質疑応答をお願いします。

【津田委員】 評価のときに 98 ケミカルを選んでいますが、その基準を教えてください。それから 6 ケミカルは発がん物質がネガティブですが、その特徴です。もう一つは、形質転換は非常に微妙なものからはっきりわかるものまであると思いますが、ポジティブという判定基準はどのようにしましたか。

【佐々木（実施者）】 まず 98 物質は、in vivo の動物実験データがないと Bhas42 試験で陽性になっても陰性になってもわからないので、in vivo のデータがあるかどうかで選びました。あとは発がん性がないほうも重要ですので、陰性物質もかなり多く入れました。それから化学物質の種類も、金属、ステロイドホルモン、芳香族炭化水素などいろいろあるので、できるだけまんべんなく入れています。それから陰性のものですが、ジエチルスチルベストロールのようにレセプターを介して作用を起こす物質は、マウスの全胎児細胞からクローニングした BALB/c 3T3 細胞のようにレセプターを持っていないければ、反応のしようがないので当然陰性になると思います。

もう一つは代謝の問題です。ベンゾ [α] ピレンやメチルコランスレンはポジティブコントロールに使えるほど、よく反応します。これは BALB/c 3T3 が CYP1A1 などの酵素を持っているからで、ニトロソジメチルアミンが全然反応しないのは CYP2A をまったく持っていないからだと考えています。

3 番目の質問の判定基準は、単純に統計的に調べています。われわれは一つの化学物質に対して、必ずイニシエーション試験とプロモーション試験を行って、「イニシエーション試験で陽性、プロモーション試験で陰性」「イニシエーション試験で陰性、プロモーション試験で陽性」でも陽性にしています。6 ウェル法ではダネットの検定、96 ウェル法ではカイ 2 乗を使って、機械的に統計で処理して陽性、陰性を判定しています。

【津田委員】 過酸化水素で発色したものとギムザ染色を見ると、コントロールと少ししか色が違いません。次のページを見ても、形質の像が非常に小さいものとかかなりはっきりしたものがありますが。

【佐々木（実施者）】 だれが見てもはっきり陽性とわかるものばかりが誘発されるわけではありません。また、たとえばはっきりした形質転換巣でも「2mm 以下は取らない」など定義があります。あとは重なり具合やマルチレイヤーの程度などを総合的に判定しています。

ですから、どうしても主観が入ります。はっきりしたものはいいのですが、中途半端なものは陽性、陰性の判定が人によって違うので、同じプレートを数えても人によって数が違ってきます。これが形質転換試験の問題点なので、完全に数字として出てくる、数学的処理だけでいい過酸化水素法を開発したわけです。

【津田委員】 げっ歯類の発がん物質は 600 ぐらいありますが、その中から 98 物質はどういう構造や分類を基準に選んだのでしょうか。

私自身が 200 ぐらいのケミカルで、Ames 試験と in vivo の Comet 試験をやったときは、in vivo は非常に反応がよいのにハロゲン化物の検出が非常に悪かったのですが、そういうことはありますか。これから使っていくときに、Ames 試験との 3 点セットをして、genotoxicity (遺伝子毒性) などを見て、これを挟んで、それから見るときの参考になるように思って聞きました。

【佐々木 (実施者)】 これはバリデーションに使ったもので一番左に分類しているように、できるだけいろいろな物質が入るようにしました。

【津田委員】 Ames 試験やマウスリンフォーマ試験との比較は、同じ 98 物質についてやっているのですね。

【佐々木 (実施者)】 これは完全な文献値です。Ames 試験は約 300 物質だと思いますが、ほかのものも約 100 物質はやっています。Bhas42 の親株である BALB/c 3T3 細胞や C3H10T 1/2 の形質転換試験でトランスフォーメーションのガイドラインになるのではないかとということで、2007 年に OECD で、DRP31 という報告書を日本人のグループも参加してまとめています。そのときに形質転換試験のシリアンハムスター、C3H10T 1/2、BALB/c 3T3 でこういう物質が調べられていて、同時に Ames などほかの検出系でも一致率を調べた文献があり、そこから引用しました。

ですから今回の 98 物質の中に含まれる物質も、含まれないものもあります。

【津田委員】 Ames 試験が典型的ですが、片方は変異原性があるかどうかを見て、もう片方はプロモーターも合わせたがん原性を見ているので、これをまともに比較するのは困難ですね。もしやるのだったら「こういうものが両方再現できた」「違うものも拾えた」というほうが良かったと思います。

【佐々木 (実施者)】 トランスフォーメーションの試験だけはプロモーターと比較が可能ですが、ほかはイニシエーションだけです。

【津田委員】 ケミカルは同じではないですね。

【佐々木 (実施者)】 同じではありません。

【藤原委員】 Ames 試験でフォールス・ポジティブかネガティブか、あるいは Ames 試験の結果が 3 倍、2.5 倍など、ギリギリのところの化合物の検討あるいは比較はされていますか。

【佐々木 (実施者)】 2.5 倍とはどういう意味ですか。

【藤原委員】 Ames 試験の結果の判定基準です。あまり明確でない物質について検討しているかどうかです。

【酒井 (実施者)】 これからの段階として、Ames で判定が難しいものだけを集めてやるのも一つのテーマになると思いますが、一つの障害は発がん性のある市販の化学物質が意外と手に入りにくいことです。また Ames でギリギリのものだけ集めるには予算を組まなければならない、100 物質ぐらいでは無理なところもあります。

Ames のデータの「何倍」というのも、研究所によって違います。たとえばベンゾ [a] ピレンはどこがやっても陽性になりますが、陽性なのか陰性なのかわからないものもたくさんあるので、われわれがこの方法を検証するときに見るのもどうかということです。

それから動物実験のデータも、本当に信頼性があるものは非常に少なく、調べてみると種差があるもの、動物の数が少ないもの、また 30~40 年前の古いデータもあります。動物実験は大変で、再試験をやっていないものが多いので、オーセンティック (標準的) にポジティブ、ネガティブなものを集めないと、Ames でポジティブ、ネガティブと言っても、本当に動物で発がん性があるかどうかは疑問です。ですから、今後やるにしても難しいところがありますが、一つのいいテーマだと思います。

【藤原委員】 「Ames 試験でイニシエーションが示唆されたが、この系では否定された」という化合物が

あったかどうかに興味があります。

【酒井 (実施者)】 そう言えるほどのものはないと思います。否定していいかどうかは疑問だし、マージナルな化合物はいろいろなアッセイ系でやらないと難しいので、やはり遺伝毒性のないものを見つけれることが一番のメリットだと思っています。

【板垣委員】 i 佐々木先生は、*in vitro* と *in vivo* の対応をまとめて示されましたが、*vivo* と *vitro* をそれぞれイニシエーションとプロモーションに分けたときの結果は、どちらかに特徴がありますか。

【佐々木 (実施者)】 少なくとも *in vivo* のデータはプールして、どちらかで出たものを「発がん性あり」としていますが、分けたときに、それと Bhas42 試験がどのぐらい一致するかということですか。

【板垣委員】 はい。*vivo* のほうは二つ合わせて表していますね。

【佐々木 (実施者)】 スライド上では単純に+、-としていますが、もちろんイニシエーション試験で発がん性物質をずっと食べさせる実験がメインです。フォルボールなどは初めからプロモーション試験で、*in vivo* で最初にイニシエーターを入れてやっています。こちらを調べれば、どちらの作用を持つか当然わかると思います。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 試験と一致すると思います。

【川本委員】 イニシエーションとプロモーションと二つの実験が出ていますが、スライドの上の赤と下の緑の部分では同じ物質を入れるのですか。

【佐々木 (実施者)】 そうです。たとえばベンゾ [a] ピレンを 6 ウェルプレート法で調べるのでしたら、同時に細胞を、イニシエーション試験では 4000 個、プロモーション試験では 1 万 4000 個まいて、イニシエーション試験では、ベンゾ [a] ピレンを細胞播種翌日から 3 日間処理します。一方、プロモーション試験では、細胞播種 4 日後から 10 日間処理して評価します。その結果、イニシエーション試験では形質転換巣がたくさん出ますが、プロモーション試験では陰性です。逆にプロモーターの TPA などは、翌日から処理しても、イニシエーション試験では全然出なくて、プロモーション試験ではたくさん出るといふ実験です。

【川本委員】 イニシエーションとプロモーションという異なる発がんプロセスを形質転換という同じ結果で評価するということですが、この細胞は 1 回播くと増殖はしないのですか。

【佐々木 (実施者)】 同じプロモーターでも作用のメカニズムが違います。イニシエーターは、ほとんどの場合は DNA を傷つけるということで一致していると思いますが、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ます。ただ結果としては両方ともプロモーター活性があります。

【川本委員】 私の勘違いかもしれませんが、「4 日以後も細胞が分裂するなら、そこで化学物質を入れたら、イニシエーションを調べているのではないか」という意味の質問です。

【佐々木 (実施者)】 こちらは分裂するといっても、添加の時期でかなりパンパンに近く、そんなに分裂しないので、このプロトコルを考えました。Bhas42 試験に限らず、ほかの形質転換試験でも同じですが、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りません。

ところがプロモーションで形質転換を誘発するためには、逆に細胞がガラガラのときに添加しても全然出なくて、ある程度細胞同士の接触が始まっているときに添加しないとうまく誘発されないことがわかっています。「細胞毒性があると、また分裂するかもしれない」と言われましたが、実際はここで細胞がかなりパンパンなので、あまり分裂しないと思います。

【白石分科会長】 資料 7-1-1 の 21 ページでは 4 倍ぐらいに増えていますね。

【佐々木 (実施者)】 4 日目に添加して 3 日目に測定ですから、まいてから 7 日目で、そのときは TPA では増加しています。しかしオカダ酸では若干落ちるといふ現象があります。

【白石分科会長】 化合物ごとのプロモーション活性、イニシエーション活性について説明があるとわかりやすかったと思います。Ames との比較に関しても、「物質が同じで、イニシエーション活性をちゃんと見ているものでやると、それも Ames と一致していない」ということはやっていますね。

【佐々木 (実施者)】 はい。

【白石分科会長】 まとめて発表したのだからわかりにくかったのではないですか。

【川本委員】 大変おもしろいので、そのメカニズムはどうなのかと思って質問しました。

【白石分科会長】 メカニズムをきちんと押さえているかどうかという質問だと思います。

【佐々木 (実施者)】 ほかに人がいろいろやっていて、たとえばコネキシンなど、プロモーションのほうは細胞同士の接触でかなり制御されることがわかっています。

【白石分科会長】 ハイスループット化と OECD ガイドライン化のための検討が、どういう関係になっているのか教えてください。

【佐々木 (実施者)】 過酸化水素のほうですね。

【白石分科会長】 はい。OECD ガイドライン化された後、ハイスループットは OECD ガイドラインに沿っているとみなされるのですか。

【佐々木 (実施者)】 いまのところ、OECD のガイドライン化は普通の観察するものだけで、「より便利になる」ということで過酸化水素のほうを開発しました。

【白石分科会長】 それにつけることは、まだ検討していないのですか。

【佐々木 (実施者)】 はい。

「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。

【津田委員】 EST (ES 細胞を用いた発生毒性評価試験) では S-9 (酵素誘導したラット肝) はプレインキュベーションでも無理だったのですか。

【斎藤 (実施者)】 予備検討としてやりましたが、ES 細胞は非常にダメージが大きくて難しいので、S-9 を使った検討はしておりません。

【堀井委員】 マーカーの遺伝子の発現を、レポーター遺伝子を利用して簡便に見るのは、とてもいい方向だと解釈しました。今回発生ということで心筋と神経で出していて、後の催奇形性のところでも、両方ともバルプロ酸を使っています。それで働いているものは、すべてエピジェネティック (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) ですね。

そこから考えると遺伝子が動いたところを見ても、それは結果を見ているのであって、トリガーとなって制御しているクロマチンのリモデリングやヒストンが緩んでいるところ、メチル化の問題などがすべて含まれています。これらのステージのところは、どういうかたちでこれをとらえているのでしょうか。

もう一つは催奇形性のところでも言えると思いますが、ここ 2~3 年、胚致死は別として、胎児で起きている催奇形性も含めた神経系の変化はすべて胎盤の作用だけで、マイクロRNAなどによるトリガーで制御されていて、in vivo で見ているものは胚致死に入るステージの、たとえば吸収など、いろいろな格好で発育不全がありますが、物の形をつくっていくことに関しては、トリガーとなっている最初のクロマチンのリモデリングなど、エピジェネティックなものが一番働いているのは胎盤です。

あと1年も経たないうちに、そういう問題がたくさん出てきたときに、いまのプロジェクトの位置づけを、分化や発生のところも含めて、きちんと科学的に説明できるようにしておく必要があると考えています。そのあたりを教えてくださいませんか。

【斎藤 (実施者)】 まとめると、「発生の過程はエピジェネティックなものがかかなり関連しているが、この試験でちゃんと見ているのか」というご質問ですか。

【堀井委員】 そういうファクターの位置づけを教えてくださいたいのですが。【斎藤 (実施者)】 エピジェネティックな部分は最近非常に言われていますが、5年前に始めたときは、そこまで考えていませんでした。発生については「ある遺伝子が発現して、それがある遺伝子を制御して、段階的に広がっていく」というイメージで見えています。その発生過程の重要なキーファクターが抑えられれば、当然次の流れが抑えられます。

「そこで何らかの形態的な影響が起きるだろう。その中で催奇形性や発生毒性に特異的に影響を受ける遺伝子は、たぶんそういうものにつながるだろう」という仮定の下にマーカー遺伝子を取って、「その動きを簡便に見られるもので予測できるだろう」ということしか考えておりません。

【堀井委員】 神経は発生と分化が速いですが、その後心臓など形をつくるものは mRNA のセントラルドグマより上流にあるので初めに決まっています。トリガーになっているエピジェネティクスなことを、miRNA (micro-RNA:細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基ほどの 1 本鎖 RNA)、ncRNA (non-coding RNA:非コード RNA、タンパク質へ翻訳されずに機能する RNA の総称) が一緒に制御しているのは間違いのないサイエンスの事実ですが、それに対していまやっているのは、ここに出てきたマーカーを見ていくことと、ホールエンブリオカルチャーで見ていくことの位置づけをどう考えられるのでしょうか。これで十分予測性が立てられる位置づけにあることを、説明していただきたいと思います。私は何年か後を心配しています。【斎藤 (実施者)】 逆に質問です。たとえば miRNA が発生に関連していて、そこに影響を与える化学物質があったら、当然それは発生に影響すると思いますが、今回のマーカーがその下流にあれば結果として見ることは可能だと考えています。

【堀井委員】 でも生体の器官関係の形はつくれません。だからエピジェネティックな要素が主体だと考えるのです。ここで出しているのは全部形になるものですね。

位置づけだけでいいと思います。たとえばエピジェネティクスをきちんと見ようとしても、核の中にぐちゃぐちゃに入っていて、いまだにわからないし、核内の位置によって発生が変わってくるとしても、それで話をするのはずっと先になると思います。

その前に、こういう予測性のあるものを見て、化合物そのものを判定するのは、次の時代にはとても重要です。そのタイミングでこれをやるのは非常に意義があると思うので、問題点をクローズアップしてセンセーショナルに有意義性を論議された時に「個の取り組みは非常に重要な位置づけのものを調べています。理論的にこういう位置です」と説明できれば問題はないと思います。

【秋田 (実施者)】 これは今後の課題としてご質問いただいたと受け止めました。エピジェネティクスは非常に重要ですが、まだまだ開発段階で問題点も多くあります。しかし、それをある程度解決した段階で、発生毒性試験のスクリーニングをまずエピジェネティクスでやって、大枠のふるい分けをして、さらに動物を使わない E S T などの試験法で確認後、必要に応じて発生毒性の専門家も一般の方も気にする実際の形態形成についてエンブリオカルチャーで押さえるという 3 段階構えが、将来的な動きだと理解しています。

【吉岡分科会長代理】 資料 7-1-2 の 33 ページ「最終目標と達成状況」の「研究開発の具体的な内容」の最後で「OECD-TG 提案に向けた計画を策定する」となっていますが、これはどんなもののでしょうか。

【斎藤 (実施者)】 私たちは小規模施設間の試験をやって、技術も簡単に習得できて、いろいろな機関で使えることを証明したので、先のステップとして、もう少し大きなバリデーションの試験を計画しています。

【吉岡分科会長代理】 それが OECD-TG 提案ですか。

【斎藤 (実施者)】 ここの中での提案がどうなっているかということでしょうか。

【吉岡分科会長代理】 はい。

【斎藤（実施者）】 それは小規模施設間差の確認試験を行いました。これはOECDのガイドラインに向けての取り組みで、OECDに向けてできることを確認しています。

【吉岡分科会長代理】 確認はもちろんわかりますが、OECDに対してレポートを出すということではないのですか。

【斎藤（実施者）】 提案に向けた計画は、次に計画されているので、これは策定したと考えています。つまり実際にここで実験的に施設間のバリデーションもやりました。「実際の具体的な計画がどうなっている」ということですか。

【吉岡分科会長代理】 そこに書かれている計画が、結果としてどこかに出てきているのかなと思いましたが。

【田中（実施者）】 漠然とした表現ですが、できればOECD提案まで行ける試験系をつくるのが立ち上げ時の目標でした。発がんについては明らかにOECD提案を目指しておりましたが、当初、免疫毒性と催奇形性に関しては、ガイドラインへの提案までできるかについては未知数でした。しかし、結果的に非常にいい系ができましたので、研究終了の最終段階でOECDガイドライン化へのプロセスとして何が必要かを考え、そしてバリデーションのプロセスが全然やられていなかったもので、前年度から今年度にかけてバリデーションの準備をし、来年度に本バリデーションをやるというステップで計画を立てています。もちろんバリデーションの結果が良くないとガイドラインの提案へ持ち上げることはできませんが、そういう計画があるという意味だと思います。

【斎藤（実施者）】 私はそのつもりで書いています。プロジェクトはこれで終わりではなく、次にに向けた計画を策定して、その計画の上で、次年度は進もうと考えています。

【板垣委員】 秋田先生に質問です。生殖発生毒性の中で全胚培養試験の位置付けは、社会的にどう考えられているのですか。またS-9を入れる方法、代謝活性化の方法、血清量を少なくする方法はどういう意味を持ち、どのような活用を狙うのでしょうか。

【秋田（実施者）】 エンブリオカルチャーは卵黄嚢、胎盤を全部つけた段階での培養になり、胎盤の代謝など、すべて含まれた段階での現象が見られる系で非常に注目されています。ただ一番の問題はラット血清を使うことで、代替法として使用動物数に関して課題が残りました。

そこで一つはラット血清を少しでも少なくするリダクションという意味で、代替法として成立させたいという思いがありました。もう一つは、いままでの胎児培養は、胎盤やyolk sac（卵黄嚢）はついていても母体の環境因子が取り除かれているのが欠点だったので、母体の環境因子も取り入れて、in vivoにできるだけ近い条件で、代替法にも適した方法にブラッシュアップしたと位置付けています。

【板垣委員】 研究としてはそれでいいかもしれませんが、今後、研究成果をどう生かしていくかを伺いたいのです。斎藤先生はOECD-TGを目指していますが、秋田先生はどのような方向性ですか。

【秋田（実施者）】 残念ながらこれは一応終結を迎えますが、今後は施設間でどういう形で動いていけるのかをやり、国内で終わった段階で、世界的なものを加えたバリデーションで検討しなければならないと思っています。

【板垣委員】 そのような今後の展望があると考えるとよろしいですね。

【秋田（実施者）】 はい。

「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。

【堀井委員】 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) の二つを合わせると、抗原提示能、T cell のアクティベーション、インタラクション、アンチゲンのバインディング、抗原抗体反応があったときのプロダクションなど、五つの要素が全部入ると思いますし、網羅的なルシフェラーゼを使った方法は非常に高く評価されると思います。

8月21日に発表するそうですが、もう特許が取れているなら Multi-Immuno Tox assay は抱き合わせで、バリデーションまで入ったほうがおもしろいと思います。Immuno toxicity (免疫毒性) などの関係で気になるポイントが、ほとんど押さえられたアッセイだと思いますI

【相場 (実施者)】 今度のプロジェクトも田中 PL がプロジェクトリーダーですが、時間と予算の問題があります。IL-8 Luc assay のバリデーションをやるだけで、5施設で30物質の評価で、アッセイ系を3回動かすと90アッセイになるので Multi-Immuno Tox assay までは手が回りません。ただ私も個人的には非常に残念で、何らかのかたちでやりたいと考えています。

【堀井委員】 非常に価値は高いと思います。それから簡便性を狙ったと思いますが、デンドリックセルを使うときにマクロファージで代用したのは、簡便だからですか。【相場 (実施者)】 おっしゃるとおりですが、マウスでは米国にいるタカシマ先生が使った樹状細胞のセルラインがあっても、残念ながらヒトでこのように使えるものはありません。仕方なく THP-1、U937 を使っているのが現状で、ほかの代替法もほとんどこの細胞を使っています。

ただ私たちも THP-1 細胞と樹状細胞を比較して、かなりの部分でオーバーラップがあると思っています。

【堀井委員】 potency はちゃんと捕まると思いますが、ヒトのレリバンスとしての強さに関しては、まだ難しいということですね。【相場 (実施者)】 もちろんそうです。

【板垣委員】 細かいことですが、自分の経験では、IL-8 は刺激性物質でも結構産生されます。IL-8 の Luc のフォールス・ポジティブ (偽陽性) は刺激性物質ということはありませんか。

【相場 (実施者)】 私たちも IL-8 がいいバイオマーカーになると期待していましたが、THP-G8 細胞を使ってアッセイしたときに非感作性物質がみんな引っかかってきました。どうしても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す。これを入れると非感作性物質と分けられます。

【板垣委員】 私も以前に感作性試験代替法 THP-1 のバリデーションでだいぶ苦労しました。特に国外でのバリデーションには時間を非常に要します。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、日本としてはよく戦略を練って進めたほうがよいと思います。KeratinSens はもう動いていて、いろいろなところで成果が報告されています。「日本から最初に報告しても、バリデーションは遅れることもあるので、その進め方は戦略的に検討した方がよい」という意見です。

「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。

【白石分科会長】 標準化も素晴らしいと思いますが、これはいろいろなアッセイ系で使われておりますから、この標準化をテクニカルノートというかたちで広めていきたいということです。

実際にさまざまなアッセイ法ができて、この方法を使って試験を開始して、そこにこれが入ってくるといえるときに、OECD 等のテストガイドラインの中で、何らかの位置付けが必要になってくるのではないかと思います。何か戦略はあるのですか。

【近江谷 (実施者)】 戦略という意味では、いろいろなところで周知活動をして、本当に皆さんに使っても

raitai. 日本国内に限らず、ヨーロッパ、ICCVAM（米国の動物実験代替法に関する多省庁の共同検討組織）でも使っていただきたいというスタンスです。

大事なのは測定の仕方のプロトコルを押さえることで、そこに関しては、測定の仕方を今後きちんと指導していくことが産総研に与えられたミッションだと思います。ですから、初期の間は標準タンパクを供給することによって、信頼度の高いデータを皆さんに出していただきたい。

今後、東北大学で2色の発光細胞のバリデーションが始まっていきますが、その段階でも実は測定するところをちゃんと押さえてくださいと私たちが言うことが必要だと思っています。

【白石分科会長】 実際に試験法を管理に使うときに、受入側が「OECD ガイドラインに沿ったものを提示しなさい」と言ったときに、この方法はガイドラインにはなっていないので、そのままでは使えません。皆さんに使うようになってもらう以上に、こういったものが規制の場で受け入れられるようなかたちに持って行ってほしいと思っています。

【近江谷（実施者）】 そういう意味では、ユーザーを増やす戦いが大事です。先日、ECVAM（欧州代替法バリデーションセンター）に行ったときもやはり言われました。「良いとは思いますが、誰が測定の仕方を決めてくるのですか」と言われたときに、決めるわけではなくて、とりあえず市場がマチュレーションするまで、TCやISOに持っていくわけにはいかないの、そうではなくて、私たちが個人的に多少ボランティア的な仕事をしていかざるを得ない。そういう土壌をつくることによって、これをやってもいいという企業が次に出てくる段階を待つ。つまり市場のマチュレーションの仕方と連動しながら考えていくことが必要だと思っています。

「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。

【津田委員】 大変素晴らしい仕事ですし、独創性も高く、実用化もあるということで、*in vitro* の実験と *in vivo* ということを考えてときに、当然、ADME（薬物動態）や用量は評価できないのが当たり前というか、非常に難しいところです。

代謝に関して、たとえば最初のセルについての代謝酵素のプロファイリングなどに関してもう少し進めるということはないのでしょうか。

【田中（実施者）】 午前中にも申し上げたように、*in vitro* の試験系、細胞のレベルでどれだけ *in vivo* の事象が証明できるかを考えますと、やはり代謝の問題は極めて大きいと思っております。最終的にはヒトの代謝が組み込まれた試験系ができれば理想的だと思っております。

今年度からの新しい研究プロジェクトに関しては、そここのところに力を入れてやっていきたい。鳥取大学の押村先生のところでヒューマンの代謝関連酵素を入れたネズミの開発や、肝臓細胞の三次元培養など、いろいろ新しいことをやっていらっしゃるの、そこに期待して、鳥取大学が主導でやっていただけるとありがたいと思っています。

津田委員がおっしゃったように代謝の問題は極めて大きいので、そういうことを考えているのですが、なかなかいいアイデアが浮かびません。

【津田委員】 よくわかりました。どうもありがとうございました。

「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。

【吉岡分科会長代理】 発がん性予測試験法の開発、資料 7-1-1 の 9 ページで、最後の行のところに偽陰性

で27%という数字が出ております。これは他の試験法と比べると、非常に良い成績だということはおっしゃってありますが、私自身 QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship : 定量的構造活性相関) をやっております、その点から行くと、3割ぐらいは抜けるというのは、一般の方々から見れば、そんなスクリーニングでいいのかという感触を持たれると思います。その点についてはいかがお考えでしょうか。

【佐々木 (実施者)】 よくある意見として、偽陽性のほうは少しぐらい出てもいいが、偽陰性のほうは少しでもあると良くないというのがあります。この30%というのは、もちろん出ないに越したことはないのですが、ほかの試験を見ていただくと、どうしてもこのぐらいのパーセントは仕方ないという感じがしています。もちろんそれを防ぐための工夫を組み込めるでしょうが、現在のところ、こうすれば減るというものはありません。

これがなぜ偽陰性になるかについては、レセプターがないために反応しないときは新しいレセプター-反応遺伝子を導入しなければならないと思いますが、代謝のほうは少なくとも S-9 を入れれば、ある程度カバーできます。

ただ今回の Bhas42 試験ですと、一つの細胞にイニシエーション試験とプロモーション試験の二つの実験系があって、これに S-9 をかませると少し複雑になるので、入れなかったのです。

ですから先ほどのプレゼンでニトロソジメチルアミンは、Bhas42 試験のこのままのプロトコールでは全然反応しないのですが、S-9 を入れれば、出るようになります。少なくともそれで偽陰性は減らすことができますが、その分だけ複雑になるということはありません。

【川本委員】 さまざまな新しい結果が出て、うまく行けば国際標準化ということですが、将来的に本評価法から新しいデータが出て、これをリスク評価に使わなければいけないとすると、in vitro 試験の濃度がどれぐらいの曝露に対応するかを換算する必要があります。これについてのお考えはいかがでしょう。

【酒井 (実施者)】 試験をした後で、総合的に評価をされるリスク評価委員会がありますが、そういう場で考えるためのデータを提供するのが in vitro の試験であり、in vivo の試験です。

われわれの立場としては、高濃度で出たから即危ないということではなくて、やはりいくつかの試験を組み合わせ、それから生体内の分布や濃度を考える。要するにリスク評価をするための情報を提供する。社会的にはそういうものだと思います。

企業の中では、そういうことを考慮して使っていくのではないかと思います、違うでしょうか。

【板垣委員】 いまの川本先生お話ですが、私の認識が間違っていなければ、アメリカの Tox21 では、in 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キネティクスを検討し、そして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ります。先生が言われたように、キネティクスをどこかで進めていって、それをドッキングするような仕組みが必要ではないかと思っています。

【白石分科会長】 NEDO が関与する意義の第1番目に化学物質のリスク評価、管理のための体系的な研究開発とあって、そこに位置付けられていると思いますが、そのリスク評価のどこの段階で使うかというお話だと思います。NEDO の中でほかにもさまざまなプロジェクトが行われていて、たぶんキネティクスもあるのではないかと想像します。そういった観点から、ご説明いただくとありがたいと思います。

【西川 (推進者)】 いまおっしゃったのは資料6の10ページの話で、一番上の黒いところだと思いますが、キネティクスとの関係というところが、よく理解できないのですが。

【白石分科会長】 NEDO ではやっていないのかもしれませんが。

【西川（推進者）】 NEDO のマネジメントとしてどうお答えしたらいいか。

【白石分科会長】 NEDO のプロジェクトで、たとえば資料 6 の 7 ページに安心イノベーションプログラムがあって、その中で四角がこのプロジェクトであるということですので、リスク総合管理をする上で、どのような位置付けかということですか。

【及川（オブザーバー）】 実は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ものですから、たぶんいまご質問の点は、経済産業省の課題になると思います。

有害性の新しい評価方法が開発された場合に、リスク評価にどう活用していくか、特に *in vitro* のデータをどう活用するかについては、たとえば医薬品のほうで *in vitro* 試験の結果をどう活用しているかというあたりをよく勉強する。あるいは今年度開始した経済産業省直轄の押村先生にご参加いただいているプロジェクトの中では、*in vivo* 試験で得られる知見と *in vitro* 試験で得られる知見とはどのような関係になるのかという点について、従来以上に理解を深めるための知見を得るような研究内容が含まれております。

したがって医薬品のほうから得られる考え方を、一般化学物質のほうも参考にするなり、あるいは新しいプロジェクトから得られる知見を踏まえて、*in vitro* のデータの定量的評価をどのように考えていったらいいか、関連する知見や研究成果を経済産業省として持ち寄ります。新しい有害性試験の方法をリスク評価で使えなければ、化審法の運用に活用できませんので、今後の課題として、具体的に考えていきたいと思っております。

今日のプロジェクトの内容からもわかるように、昨今の化学物質の有害性評価関係のプロジェクトについては、いわゆるバイオテクノロジーとの融合分野という色彩が非常に強くなっています。

またそもそも毒性学のご専門の皆さんの知見、経験を活用していくことが非常に重要ですので、私も経産省としても、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非常に強めております。

さらに今日ご説明したプロジェクトを OECD に提案するに当たっても、国立衛研の小島先生が事務局長をされている JaCVAM と非常に密接な連携関係を取ることをやっております。

そうした政府の中での関係省庁、関係機関との協力体制の下に、新たな知見を取り込んで、最終的には化審法の体系の下での、一般化学物質、新規化学物質のリスク評価に新しい有害性評価手法が活用していけるように、うまくマネジメントしていきたいと思っております。

やはり国内での活用に当たりましては、当然ながら有害性評価手法の信頼性があることが前提となりますので、評価手法としての信頼性があるという点を国内的にも理解してもらえるように、OECD でのテストガイドライン化は非常に重要なステップだと思っております。その点は外さないように、経済産業省としても引き続き必要な予算事業などを進めていきたいと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

【白石分科会長】 全体を説明していただきまして、ありがとうございました。

【相楽（推進者）】 いま及川分析官からご説明いただいたとおりですが、一言付け加えさせていただきます。

昨年度の事業仕分けの影響で、NEDO は独立行政法人として、エキスパティーズ（専門知識）のあるところに特化をしようということで、こういった分野の研究開発を含め、経済産業省の指導の下で一体となって進めていくという点には変わりはないのですが、その中で NEDO がやるべき仕事について明確化を図り、本プロジェクトのその後のプロジェクトについては、経済産業省で進めていただくことになっています。一言、補足として付け加えさせていただきます。

「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。

【白石分科会長】 40物質を選んだということですが、たとえば毒性データベースはいろいろなところにありますね。その中で衛研の既存化学物質特性データベースを選んだ理由、あるいはこれを選んだとしてもさまざまな病理データなり、そのほかの文献データがあります。それだけでやろうとしたところ、あるいは80物質あって40物質を選んだ理由は、ラットだからですか。マウスのデータもありますか。

【渡邊（実施者）】 基本的にラットです。午前中にも言いましたが、このプロジェクトは非常に変則的なスタートをしており、時間がありませんでした。通常は、28日間反復投与試験をするために予備試験をし、ドーズを設定するという大事なことがあります、それをやっている時間と予算がない。しかも、ラットと明記されていたのはこのデータベースだけでした。

このデータベースにはいろいろな試験のことが載っていますが、28日間反復投与毒性試験についてあれだけ体系的にきっちりやられたものは、惜しむらくは日本語だということですが、世界にないと思います。ラットでなく、マウスなどは少しあります。けれども製薬企業のことを考えるといままでの蓄積は全部ラットで、それを無駄にするわけにはいきません。

もう一つ、非常に重要なことがあります。われわれのシステムは mRNA を増幅しません。そうすると、臓器は大きくなければいけません。マウスだと10匹くらい必要なところを、ラットでは1匹で済みます。そういうこともあって、どうしてもラットだ、ほとんど唯一ということであのデータベースになりました。

【白石分科会長】 ドーズも変えているらしいですが。

【渡邊（実施者）】 変えていません。

【白石分科会長】 同じですか。

【渡邊（実施者）】 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りますが、実はこれがわれわれとして非常に欲しかった情報です。神経毒性では死亡例が出てしまいますが、そのときはやり直す。できるだけドーズは高く設定したいが28日間の途中で動物が死んでしまうと意味がないので、どこまで下げられるか。これを自分たちで予備実験するのはきわめて大変なことで、外注したらものすごくお金がかかってしまうので、あのデータベースを信頼して採用しました。

【白石分科会長】 1ドーズの最高濃度をやってみたということですね。

【渡邊（実施者）】 はい。

【吉岡分科会長代理】 これは NEDO にお尋ねすることになると思いますが、B-2 の開発が急きょ公募されてこうして始まりましたが、B-1 が終わったあと B-2 をすぐに公募しなければならなかった理由は何ですか。つまり、終わったものをそのまま静かに寝かせておいて安楽死させる方法もあったとは思いますが。

【岩田（推進者）】 これはアプローチとしてはまったく違うアプローチです。B-1 は、遺伝子変動解析で発がん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ました。

先ほど言ったように、経産省と NEDO の中でリスク評価、毒性の評価の方法はまだ課題がいろいろある中で、予算が付いている以上はそれなりに役に立つかたちの課題をいくつか、優先順位的に、無理であればもう少し知見を深めるかたちで有効に研究を進めていける可能性があるならば、ということで公募しました。そうしたところ、渡邊先生からこれまでの NEDO の取り組み、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提案があったので採択になりました。

【板垣委員】 非常に細かいことですが、最後の実用化された際の効果のところではわからなくて奇異に感じたのが、「株式会社メディクロームによる受託ビジネスの再開が期待できる」です。一私企業名が書いてあることと、「再開が期待できる」の2点について質問させてください。

【渡邊（実施者）】 このプロジェクトの実験は、すべて株式会社メディクロームの研究者が行っています。このプロジェクトが始まる前、私の NEDO のプロジェクトはある企業とやっていたのですが、この会

社はそのプロジェクトで開発された技術をスピンオフするかたちで設立されたベンチャーです。当然ながら製薬会社等の引き合いがあつて設立され、当初は受託ビジネスをやっていました。このプロジェクトを受けるにあたり、キャパシティがなく、すべてこのプロジェクトに振り向けたため、受託ビジネスはやっていなかったわけです。

これはもう一つ問題がありまして、同じような仕事を国のお金をもらってプロジェクトでやっている。片方で同じようなことでビジネスをしているとなると、流用等、いろいろなことを言われます。そこを明確にするためにも、プロジェクトをやっている期間は同じようなことでビジネスはしない。ということで中断していたので、再開したというかたちです。

【白石分科会長】 データベースが非常に重要だと思うので細かい質問になりますが、プロファイルの数え方ですが、3匹の動物を使って、それを平均値か何かにするのですか。

【渡邊（実施者）】 違います。1 プロファイルは、1 枚のマイクロアレイで取得したデータを言います。1 種類の臓器、1 匹、1 化学物質です。

【白石分科会長】 ×3 になっているということですか。

【渡邊（実施者）】 n が 3 の物質もあるし、2 のものもあるし、1 のものもありますが、それを全部足して 1000 いくらかという意味です。

【白石分科会長】 個別の動物ごとにプロファイルする。化学物質 1 個に対しては臓器ごとにプロファイルがあり、×動物数ですか。

【渡邊（実施者）】 そうです。動物の匹数×臓器数×n のかけ算です。ドーズは 1 ですから 1 です。

【白石分科会長】 たとえば遺伝子発現のほかのデータベースがありますが、それとの比較はされましたか。

【渡邊（実施者）】 それはよく言われることですが、非常に難しいです。実はマイクロアレイの標準化が何回も出ては消え、出ては消えています。マイクロアレイをやっている人間たちからすると事実上、標準化は困難であるということになっています。非常にいろいろな細かい話まであって、たとえばどうやってラベルするか、遺伝子のどの部分がマイクロアレイに載っているかによって全然違います。したがって、それを統一してやるのはいまの流れではなくなっています。重要なことは一固まりのデータ自体の精度であつて、そこからどれだけのものが抽出できるかを競い合っている状況です。

【藤原委員】 基本的なことですが、28 日間投与ということで始めていますが、この根拠をいま一度教えてください。

【渡邊（実施者）】 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 日間反復投与毒性試験は必ずやることになっています。

【藤原委員】 毒性の予測を考えると、まだ毒性が出ていないところを調べるのが一般的かと思います。この手法を取られたというところを、もう少し教えてください。

【渡邊（実施者）】 B-1 が予測ということでああいう目に遭っているのです。予測については慎重にならなければならないと思います。そういう視点は取らないで、考え方とかどこにねらいを置くかによると、すでにある 28 日間反復投与試験のデータをもっと高度化しましょうということが根本にあります。

【吉岡分科会長代理】 このデータベースは、将来拡充、つまり追加されていくのでしょうか。

【渡邊（実施者）】 これは国のプロジェクトでやったもので、そのプロジェクトが後継、あるいは何らかのかたちで続く場合は拡充されますが、基本的にはこのままで行きます。なぜかという、受託で出てきた各企業のデータは開示できません。開示できるものと開示できないものという扱いになり、おそらく受託が進めば開示できないものがどんどんたまってきます。そこは完全に秘密を守らなければビジネスが成り立ちません。

先ほど言ったように、もしかすると典型的な毒性のデータが抜けています。このデータベースをよ

り拡充するという意味で、たとえば NEDO の実用化の枠を使って拡充する可能性はないことはないです。

【吉岡分科会長代理】 ということは、このデータベースもデータも、すべてこの会社が管理し、今後も運営するかたちになるのですね。

【渡邊 (実施者)】 はい。

【吉岡分科会長代理】 原則として国の関与があるかどうか、先のことはわかりませんが、いまのところ予定されていないということですね。

【渡邊 (実施者)】 はい。

【吉岡分科会長代理】 わかりました。

【白石分科会長】 解析等に関しても、これで終了しているということですね。

【渡邊 (実施者)】 特許出願の次は論文化なので、解析はたとえば大学でもできます。お金がかからないという意味ですが、解析は続けます。

【白石分科会長】 生データを開示されるので、どこでも解析は可能ですね。

【渡邊 (実施者)】 可能です。解析の方法まで出してしまうので、やる気になったらあつという間にできます。そういう意味では、生データを全て開示した途端に知財をいろいろやることはできないと考えています。

【津田委員】 このあたりは疎いものですからイメージが湧きにくいのですが、いままでの毒性試験がたくさんあって、28 日間というのがありますね。それにいろいろな病理学的なものがある、遺伝子発現のデータがあります。

ある新規の化合物について見ると、新しくやれば毒性があつて、その遺伝子発現を見て、一つのプロファイルとして考える。セットが要るのかということか、まずイメージとしてわきにくい。キット化すると非常に絞り込めますが、具体的に何がみつかつて、何に適用できるのですか。

【渡邊 (実施者)】 これはまさに *in vitro* 化です。28 日間反復投与試験をやらざるをえない現状のなかで、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と思います。そういう意味で対象は新規化合物ですが、まったくいままで報告されていなかった毒性がその新規化合物にある場合は見逃すことになる。あるいは、まったくこれと同じことをやらないとわからなくなります。

たとえば肝臓に関しては、ほとんどいろいろ出尽くしている状態になっています。そうすると、少なくとも肝臓で取得した遺伝子セットについては *in vitro* 系に移すなり何なりにしてスクリーニングに使えるだろうということです。

【津田委員】 キット化について、具体的にはどうですか。

【渡邊 (実施者)】 キット化は、たとえばこれと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研究的なところですか。パイプロダクト的な、一応こういうものを調べたいということを想定しています。

実のところ、現在実用化について相談しているメーカーは、市場調査的なことをしています。このキットが出たときどういうところに顧客がいて、どれだけのことになるのか。これが本当にキット化できるかどうかに関しては、その大きな問題を越さなければいけません。今後そういうことになります。

【白石分科会長】 私もわかりませんが、遺伝子セットみたいなものは抽出できますね。

【渡邊 (実施者)】 はい。

【白石分科会長】 そこで終わりではなくて、それをキット化するということですか。

【渡邊 (実施者)】 実用化で三つ挙げた中の、一番下がそれに相当します。

【白石分科会長】 28日間反復投与試験をするには、遺伝子を測らないですから、新たに測る必要があるかどうかわからないのですが、たとえば同じ化合物で長期毒性試験結果もデータベース化されているものがあると思います。そういったものについて予測する、それとの関係を見るといった検討はされませんか。

【渡邊（実施者）】 それがまさに、現在、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す。

【白石分科会長】 この大きな紙で配られたものはどうやって抽出されたのですか。これを抽出する手法はすでにプロミラミングされているのですか。

【渡邊（実施者）】 いや、違います。そこは文書なので、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微妙に違います。それを人の目と頭で同じものに収斂させていきました。プログラム化はできていません。

【白石分科会長】 収斂させていったのは、何かシソーラスをつくってやったのですか。

【渡邊（実施者）】 そういうことです。

【白石分科会長】 毒性の情報の信頼性は、どこまで担保されているのでしょうか。

【渡邊（実施者）】 先ほどから何回か話が出ていますが、国立衛研のデータベースはテキストのデータなのでデジタルに換えることが必要で、NEDOのプロジェクトの中でそういうことが進んでいると聞いています。いずれはそのプロジェクトを介したかたちで、既存特定データベースとのリンクができると考えます。

【白石分科会長】 現時点ではそれはリンクされていなくて、このプロジェクト内で別途にすることですか。

【渡邊（実施者）】 そうです。

【白石分科会長】 サンプルがたくさん残っていますが、それはどのようになさいますか。

【渡邊（実施者）】 現在、経済産業省で始めたプロジェクトに対して、一般化するのに定量化をしなければいけない。そのために、ご要望があれば提供します。PLと、そういうふうには話してあります。

【白石分科会長】 これはRNAですね。

【渡邊（実施者）】 はい。

【白石分科会長】 保存性は大丈夫ですか。

【渡邊（実施者）】 大丈夫です。

## 6. まとめ・講評

【白石分科会長】 ほかにございませんか。よろしいようでしたら、時間は少し早いですが審議終了にしたいと思います。各委員の皆様から講評をいただきたいと思いますので、堀井委員から始めて私で最後にしたいと思います。よろしくお願いいたします。

【堀井委員】 中間評価のときから加わって見ていましたが、この前、超えることができるかなと思っていろいろなコメントを差し上げたことを覚えています。超えなければいけないものがたくさんインプルーブされていて、印象的でした。

加速資金のことを初めにお聞きしたのですが、先が見えていて、特に国際化というポイントやスタンダード化して使っていく。先ほど板垣先生からもありましたが、妙なバリアはあるでしょうが、何となくそれを超えるバックアップがあると良いと思います。

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。バリデーションに関しても難しいというのではなく超える方向で、「がんばれ、日本」ではなく、もう頑張っているのですから頑張っている答えがここにあるのに、それをそのままに置いてしまうとまた

頑張らない日本が出てくるような気がします。これは私の気持ちですが、いまこの機会に、そういうところはぜひ行政の方や皆さんがバックアップしてくれることを望みます。

外国と対面してきちんと生き残るすべとしてもそういう点から当事者がその時点でとんでもなく強いエネルギーを出さない限りその壁は超えられないと思います。日本がいつまでも内側に向いて思考し小さくなってはいけません。サイエンスやテクノロジーは、日本は小国ではありません。グローバルを知っているだけに、小さな国ではないことは自負すべきだと思います。

今日のご発表を見ると、問題点があるプロジェクトもあります。あとでコメントに書いて出しますが、多くのものは中間報告からあとの提示されたものは高度のサイエンスとテクノロジーが示されていると思います。本手法が、国際化して標準化して、ECVAM などに出ていってきちんと示せるようになると、良いものが表に提示できるのではないかと思います。

**【藤原委員】** 長時間ご説明いただき、ありがとうございます。私は学会等で成果を見せていただいている、先進的な内容で良い研究をされていると思っていました。特に発がん性予測や免疫毒性についてはかなり高いレベルまで到達していて、実用化に近いものを感じました。

催奇形性のスクリーニングにおいても、ECVAM で提唱された系について客観性を持たせて、さらにエンドポイントをハイスループットスクリーニング化する目標がかなり達成されていたと思いました。これらの系については医薬品、あるいは化学物質が大量にあった場合のスクリーニングとして十分利用できるものに発展すると思います。

医薬品については、「この候補一つ」と最後に絞ったときにこれらの系を使うかということ、そうではないと思います。そのあたりのハードルはあると思いますが、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と思います。最後の 28 日間の遺伝子データセットについては、データ蓄積で社会に資するところがあると思いました。以上です。ありがとうございます。

**【津田委員】** 特に培養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と思います。大変すぐれたプロジェクトではなかったかと思います。そもそもの位置付けで、培養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が二つとも欠点で、それに替わることは両方必要です。いままでの試験と絡めながら、コストベネフィットを考えて最適な使い方という方向で検討していただいたほうが良いのではないかと思います。

28 日間のものは、学問的なものとしての意味は別にして、実用化に関してはイメージが湧きにくかったです。

**【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くださいと思います。

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ます。私のようにときどきリスク評価をする人間にとっては、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のリスクを評価する、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のではないかと思います。動物とヒトの間だけでもギャップがかなりありますので、*in vitro* の研究とヒトとの間を埋める研究が要るのではないかと思います。以上です。

**【板垣委員】** 先生方、長い時間どうもお疲れ様でした。ずっと代替法の研究をしてきた人間としての感想ですが、代替法の研究をしてきて一番苦労したのは *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。いろいろな研究を始めるにあたって、使用する *in vivo* データを精査しなければいけないと思います。

今日、先生方が使ったデータ、*in vivo* データは本当に正しいのだろうか、使えるのだろうかを再度考えなければいけないと思います。また、それらを NEDO、経産省や厚生労働省がもう一回見直して、

公開すべきだとも思います。

2 番目に、近江谷先生の多色発光測定装置ですが、日本発の測定機器としてぜひ世界に出して欲しいと思います。光細胞毒性試験について田中先生と一緒に評価した時の経験からですが、今回、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あげばそこで使わざるをえない。そのためには、バリデーションやガイドライン化に間に合わせるようにして、クオリティコントロールも含めて整備されたプロトコルや SOP 等をつくり、事例として入れ込んでいくという戦略的な進め方が必要なのではないかと思います。

先ほど経産省の及川さんをお願いしましたが、代替法の研究をやってきて、ハザードの検出は何とか少しずつ進んでいます。問題はリスクアセスメントです。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研究班やプロジェクトをつくらなければいけないと思います。このためには、単なるトキシコキネティクスではだめなのではないか、どうすべきかから考えていかなければいけないのではないかと思います。若輩で申し訳ないですが、それが感想です。今後、ぜひそのような研究と結びつけて、今回の成果がさらに良くなればと思います。どうもありがとうございました。

【吉岡分科会長代理】 長い間お疲れ様でした。私は門外漢で、人間の関係はほとんど知りません。重複するかもしれませんが、感想を申し上げます。

全体としてはうまく計画されている印象でした。特に過去の研究成果を基にしてその上に積み上げる全体的な戦略は、よろしいかと考えています。ただ、最終的なゴールとしてどこを設定したのか。たとえば OECD の試験法等に掲載することが最終目標なのか、2020 年までにこの方法を用いて全部やるのが目標なのか、多少ずれがあると思います。

もう一つは、対象として「ビジネスモデル」という言葉がよく出てきます。私どもがやっている環境系のもものでは、ビジネスモデルはあまり出てきません。いわゆる「国民のために」という大義名分を主に使います。そういう意味で、監督する官庁、省庁の違いが大きく出ているところだと感じました。以上です。

【白石分科会長】 ありがとうございました。ご意見が出尽くしていますが、NEDO がこれに関与した当時、化学物質のリスク管理が叫ばれた中で、2020 年目標を含め世の中が動いている中において NEDO が関与したのは非常に素晴らしいことだと思います。

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いますが、それぞれ一定のレベルまで上げた。あるいは、一つは実用化レベルに達しているということで、非常に素晴らしい成果ではないかと感じます。熟度が足りないものが一部あるかもしれませんが、それはそれなりに試験系自体が難しいものであるということで理解できると考えます。

基盤研究で 3 色発光のルシフェラーゼの方法はとても素晴らしいと思って、とても感心しました。28 日間反復投与のデータベース作成ですが、データベースを作成したところに一定の価値を認めます。国際的な対応や将来の使い方についての次期のプロジェクトは今度経産省が立ち上げると思います。今回つくった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と思います。以上です。

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