

ミレニアム・プロジェクト
「ダイオキシン類・環境ホルモンの適正管理、無害化の促進」
平成16年度評価報告書
(最終評価報告書)

平成19年3月

ダイオキシン類・環境ホルモン対応評価・助言会議

目次

1. ミレニアムプロジェクト（ダイオキシン類・環境ホルモンの適正管理、無害化の促進） 平成16年度までの事業の実施状況	2
○ 事業番号 6 優先的に取り組むべき化学物質についての有害性評価	2
○ 事業番号 7-① 生態系に及ぼす影響について有害性評価を行うスクリーニング試験法の開発	5
○ 化学物資の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について －ExTEND2005－	8
○ 事業番号 13 構造活性相関システムの開発	9
○ 事業番号 14-① 生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発	11
○ 事業番号 14-② 環境中・物質中の微量化学物質の定量分析技術開発	14
○ 事業番号 14-③ 有害物質の発生・曝露機能研究開発	16
2. 平成16年度までの事業実施に対する評価・助言	20
3. ダイオキシン類・環境ホルモン対応評価・助言会議委員名簿	22

1. ミレニアムプロジェクト（ダイオキシン類・環境ホルモンの適正管理、無害化の促進）平成16年度までの事業の実施状況

ミレニアム・プロジェクト「ダイオキシン類・環境ホルモンの適正管理、無害化の促進」事業実施報告書

【府省名：環境省】

事項	説明
実施施策名	6 優先的に取り組むべき化学物質についての有害性評価
実施目標	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質（40物質以上）について、スクリーニング試験法等により、人の健康に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を終了。
政策への活用方針	有害性評価結果を踏まえて、暴露評価結果を含めたリスク評価を行い、その結果に基づいたリスク管理を実施する。
平成16年度までの事業実施状況	<p>（総括：実施目標に対する達成状況）</p> <p>本プロジェクトで対象とした66物質（当初は65物質）全てに対して、既存の有害性の情報収集等による文献調査（30物質）或いは、文献調査に加え、ほ乳類を用いた動物実験（36物質）により、その有害性の評価を実施し、その結果を公表した。併せて、暴露量等を定量的に推定するため、環境中動態を把握するなど、リスク評価に向けて着実に取り組んだ。</p> <p>また、この問題の解決には、国際的協力・協調が不可欠であることから、国内外の専門家間で議論し、国際共同研究や国際シンポジウム開催等を実施した。</p> <p>（具体的な事業実施内容）</p> <p>1 有害性評価の実施</p> <p>ア 優先してリスク評価に取り組む物質として平成12年度に12物質、平成13年度に8物質、14年度に24物質（うち16物質は文献調査のみ）、15年度に22物質（うち14物質は文献調査のみ）選定し、有害性評価を実施し結果を公表。</p> <p>イ 哺乳類を用いた試験を実施した36物質について人推定暴露量を考慮した用量においては人への明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。</p> <p>ウ 環境中動態を把握するため、環境中での分解や生態系での循環を考慮し、水環境挙動モデルを作成。（ノニルフェノール、4-t-オクチルフェノール）</p> <p>2 国際シンポジウムの開催</p> <p>横浜市で第3回の国際シンポジウムを開催。 （平成12年12月16日～18日）。</p> <p>つくば市で第4回の国際シンポジウムを開催。 （平成13年12月15日～17日）。</p> <p>広島市で第5回の国際シンポジウムを開催。 （平成14年11月26日～28日）。</p> <p>仙台市で第6回の国際シンポジウムを開催。 （平成15年12月3日～5日）。</p> <p>名古屋市で第7回の国際シンポジウムを開催。 （平成16年12月15日～17日）。</p>

	<p>3 国際共同研究の実施</p> <p>イギリスとの国際実施取極のもと、国際共同研究を進めており、毎年、ワークショップを開催し、専門家間の交流、共同フィールド調査、バイオマーカーの共同開発等を推進。(平成11年度神戸、平成12年度プリマス、平成13年度つくば、平成14年度ヨーク、平成15年度熊本、平成16年度グラスゴー)</p> <p>平成16年度からは今後5年間の中長期的研究方針として、両国各一名ずつの研究統括責任者(supervisor)を指名し、以下の4つのテーマで研究を進めることとした。</p> <p>日本側：自然科学研究機構 井口泰泉教授 英国側：エクセター大学 Charles Tyler教授</p> <p>① 魚類精巣卵の誘導機構解析 ② 排水由来エストロゲン作用の効果評価に関する研究 ③ イトヨを用いた内分泌かく乱作用が疑われる物質の評価手法の研究 ④ 両生類の生態影響評価手法の研究</p> <p>また、平成13年4月に実施取極が締結された韓国との共同研究についても、毎年、ワークショップを開催し、専門家交流を行っている。</p> <p>さらに、平成16年1月の環境保護に関する日米合同企画調整委員会第12回会合(東京)にて、二国間の協力を進めることで合意し、毎年実務者会議を開催。</p>
<p>平成17年度以降の事業実施計画・方針</p>	<p>平成17年3月に公表した「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について ExTEND2005」に基づき、引き続き総合的な化学物質対策の中で内分泌かく乱作用についての各種の必要な調査・研究を鋭意進めるとともに、化学物質環境実態調査において使用実態に合わせた環境中濃度の把握を行い、有害性評価を行うか否かの検討を行う。</p>
<p>関係機関や民間との連携の状況</p>	<p>内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これらの物質の有害性評価等を検討するために、「中央環境審議会・環境保健部会化学物質環境対策小委員会」、環境保健部長諮問の「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」等専門家の意見を伺うとともに、民間の試験機関等を活用する。</p> <p>○ 請負先(委託先)</p> <p>1 有害性評価の実施…日本 NUS、(財) 残留農薬研究所 (財) 日本公衆衛生協会、(株) 宝酒造 (財) 化学物質評価研究機構</p> <p>2 国際シンポジウムの開催…(株) コングレ</p> <p>3 日英共同研究の実施…(株) みなまた環境テクノセンター(平成15年度) 東和科学(株)(平成16年度)</p> <p>日韓共同研究の実施…国立環境研究所</p>
<p>当該テーマにかかる外的な研究環境(国際動向、研究動向等)など参考事項</p>	<p>世界的に、人や野生動物への影響を示唆する科学的報告が多くなされているものの、報告された異常と原因物質との因果関係及び発生メカニズム等に関して未だ科学的に明確にされていない状況。</p> <p>なお、OECDにおいて、加盟各国の協調のもと、内分泌攪乱作用に係る国際的に統一されたスクリーニング試験法(子宮増殖アッセイ試験、ハーシュバーガーアッセイ試験、改良28日間反復投与試験、ビテロジェニン産生試験、両生類変態試験)の開発を行っており、本プロジェクトにより得られて知見に基づき積極的な貢献を図る。</p>
<p>平成15年度所要経費 平成16年度所要経費</p>	<p>586百万円 715百万円</p>

【年次計画表】

事業名(番号) 6 優先的に取り組むべき化学物質についての有害性評価

	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度
当該年度の目標	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質(40物質以上)について、スクリーニング試験法等により、人の健康、野生生物等の生態系に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を実施。(このうち、12年度は12物質に着手)	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質(40物質以上)について、スクリーニング試験法等により、人の健康、野生生物等の生態系に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を実施。(このうち、13年度は8物質に着手)	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質(40物質以上)について、スクリーニング試験法等により、人の健康、野生生物等の生態系に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を実施。(このうち、14年度は24物質(うち16物質は文献調査のみ)に着手)	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質(40物質以上)について、スクリーニング試験法等により、人の健康、野生生物等の生態系に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を実施。(このうち、15年度は22物質(うち14物質は文献調査のみ)に着手)	2004年度までに、環境ホルモン物質として疑われている優先的に取り組むべき化学物質(40物質以上)について、スクリーニング試験法等により、人の健康に及ぼす影響に関するデータを取得し、有害性評価を終了。
当該年度の具体的課題	①…有害性評価の実施 ②…国際シンポジウムの開催 ③…国際共同研究の実施	①…有害性評価の実施 ②…国際シンポジウムの開催 ③…国際共同研究の実施	①…有害性評価の実施 ②…国際シンポジウムの開催 ③…国際共同研究の実施	①…有害性評価の実施 ②…国際シンポジウムの開催 ③…国際共同研究の実施	①…有害性評価の実施 ②…国際シンポジウムの開催 ③…国際共同研究の実施
実施体制(委託先等)	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○ 請負先(委託先) 1 有害性評価の実施…日本NUS、(財)残留農業研究所(財)日本公衆衛生協会、(株)宝酒造 2 国際シンポジウムの開催…(株)コングレ 3 日英共同研究の実施…(社)海外環境協力センター	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○ 請負先(委託先) 1 有害性評価の実施…日本NUS、(財)残留農業研究所、(財)日本公衆衛生協会、(株)宝酒造 2 国際シンポジウムの開催…(株)コングレ 3 日英共同研究の実施…(株)みまな環境テクノセンター 4 日韓共同研究の実施…国立環境研究所	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○ 請負予定先(委託予定先) 1 有害性評価の実施…日本NUS、(財)残留農業研究所、(財)日本公衆衛生協会、(株)宝酒造 2 国際シンポジウムの開催…(株)コングレ 3 日英共同研究の実施…(株)みまな環境テクノセンター 4 日韓共同研究の実施…国立環境研究所	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○ 請負予定先(委託予定先) 1 有害性評価の実施…日本NUS、(財)残留農業研究所、(財)日本公衆衛生協会、(株)宝酒造 2 国際シンポジウムの開催…(株)コングレ 3 日英共同研究の実施…(株)みまな環境テクノセンター 4 日韓共同研究の実施…国立環境研究所	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「中央環境審議会・環境保健部化学物質環境対策小委員会」、環境保健部長諮問の「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」等専門家の意見を伺うとともに、民間の試験機関等を活用する。 ○ 請負先(委託先) 1 有害性評価の実施…日本NUS、(財)残留農業研究所(財)日本公衆衛生協会、(株)宝酒造(財)化学物質評価研究機構 2 国際シンポジウムの開催…(株)コングレ 3 日英共同研究の実施…東和科学(株) 4 日韓共同研究の実施…国立環境研究所
予算	693百万円	経済産業省:365百万円の一部、環境省:669百万円	経済産業省:370百万円の一部、環境省:592百万円	環境省:586百万円	環境省:706百万円
進捗状況(実施に当たって生じた問題点等を含む)	①…優先してリスク評価を実施する化学物質を12物質選定し、有害性評価に着手 ②…横浜市において第3回国際シンポジウムを実施 ③…日英共同研究を推進	①…平成12年度の12物質に加え、リスク評価を実施する化学物質を8物質追加。 ②…つくば市において第4回国際シンポジウムを実施 ③…新たに日韓共同研究をスタートさせるとともに日英共同研究も継続実施	①…平成12年度の12物質、平成13年度の8物質に加え、リスク評価を実施する化学物質を24物質(うち16物質は文献調査のみ)追加。 ②…広島市において第5回国際シンポジウムを実施 ③…日英共同研究および日韓共同研究を継続実施	①…平成12年度の12物質、平成13年度の8物質及び平成14年度の24物質(うち16物質は文献調査のみ)に加え、リスク評価を実施する化学物質を22物質(うち14物質は文献調査のみ)追加。 ②…仙台市において第6回国際シンポジウムを実施 ③…日英共同研究および日韓共同研究を継続実施	①…平成12年度の12物質、平成13年度の8物質、平成14年度の24物質(うち16物質は文献調査のみ)及び平成15年度の22物質(うち14物質は文献調査のみ)に有害性評価を実施。 ②…名古屋市において第7回国際シンポジウムを実施 ③…日英共同研究および日韓共同研究を継続実施
自己評価	目標の12物質の有害性評価に着手することができ、着実に成果があがっている。	平成12年度の12物質については、12物質について魚類を用いた生態系に関する有害性評価を終了、また10物質について哺乳類を用いた人健康影響に関する有害性評価を終了し、さらに新たに目標の8物質の有害性評価に着手することができ、当初の目的に対しては、総じて着実に成果があがっている。 未着手の物質については計画にしたがって評価を進める。	平成12年度の12物質については、有害性評価を終了し(哺乳類については10物質)、現在平成13年度に選定した8物質、平成14年度に選定した24物質について有害性評価を実施中であり、当初の目的に対しては、総じて着実に成果があがっている。 また、新たに選定した優先物質についても計画にしたがって評価を進める。	平成12年度の12物質、平成13年度の8物質及び平成14年度の24物質のうちの8物質(残り16物質については文献調査を終了)については、哺乳類を用いた人健康影響に関する有害性評価を終了し、さらに新たに目標の22物質(うち14物質は文献調査のみ)の有害性評価に着手することができ、当初の目的に対しては、総じて着実に成果があがっている。 未着手の物質については計画にしたがって評価を進める。	平成16年度までに本プロジェクトで対象とした66物質(当初は65物質)全てに対して、既存の有害性の情報収集等による文献調査(30物質)或いは、文献調査に加えほ乳類を用いた動物実験(36物質)により、その有害性の評価を実施し、その結果を公表することができた。 国際シンポジウムの実施等により、国内外の最新の知見の提供を行い、本問題に対する理解の深まりに貢献できた。また、日英、日韓共同研究により、本プロジェクトの成果を国際的に活用できた。

実施施策名	7 生態系に及ぼす影響について有害性評価を行うスクリーニング試験法の開発等
事業名	7-① 生態系に及ぼす影響について有害性評価を行うスクリーニング試験法の開発
実施目標	2004 年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行うとともに、魚類を用いた有害性評価を終了。
政策への活用方針	開発したスクリーニング試験法を活用し、有害性評価を行うことにより、リスク評価につなげる。
平成16年度までの事業実施状況	<p>(総括：実施目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況、来年度以降の課題)</p> <p>生態系に及ぼす影響として、現在までに内分泌攪乱作用が疑われている化学物質の有害性評価を行うため、魚類、鳥類を対象としたプレスクリーニング法の開発を行った。魚類、鳥類、両生類、無脊椎動物等に対して、OECDにおいて提唱されたスクリーニング試験方法の検証や我が国独自のスクリーニング法の開発を行い、評価優先物質での試験を実施するとともに、未だ開発されていない多世代試験等について我が国のイニシアチブによる開発に着手。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <p>1. プレスクリーニング法の開発</p> <p>(1) 魚類 メダカのエストロゲンレセプターα・βを用いた結合試験及びレポーター遺伝子転写活性アッセイを確立するとともに、メダカのアンドロゲンレセプターのレポーター遺伝子転写活性アッセイを確立し、36物質について試験を実施、終了。</p> <p>(2) 鳥類 ウズラのエストロゲンレセプターα・βを用いたレセプターバインディングアッセイを開発し、20物質について試験を終了。また、アンドロゲンレセプターを用いたレセプターバインディングアッセイを開発。</p> <p>2. スクリーニング法の検証等</p> <p>(1) 魚類 OECDが提唱しているビテロジェニンアッセイについて、メダカを用い、36物質について試験を実施、終了。</p> <p>(2) 鳥類 我が国が独自に開発しているビテロジェニンアッセイ及び卵巣への中性脂肪運搬タンパクである超低密度リポ蛋白質 (VLDL) アッセイについて感度を上げる取組を進め、このうち、ビテロジェニンアッセイに関してはキット化に成功。20物質について試験を実施。(VLDLアッセイについては、感度を上げることができなかつたため、ビテロジェニンアッセイに絞ることとした。) また、アンドロゲンアンタゴニスト作用を検出する「クロアカ試験」、雌雄で羽装が異なるウズラを用い、解剖学的、組織学的に観察し性転換の有無を見る「性転換試験」の開発に向けたパイロット試験を実施。</p> <p>(3) 両生類 アフリカツメガエル及び我が国固有種であるツチガエルを用いた変態アッセイの予備実験を実施するとともに、アフリカツメガエルを用いたビテロジェニンアッセイ及び性転換試験の開発に成功。</p> <p>(4) 無脊椎動物 既存の試験法に内分泌攪乱作用を検出すると考えられるエンドポイントを追加し、</p>

	<p>試験を実施。</p> <p>3. 多世代試験などの開発</p> <p>(1) 魚類 OECDが確定試験としてフルライフサイクル試験を検討中であるが、我が国は、メダカを用いたフルライフサイクル試験について、既にノニルフェノール、4-オクチルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、ビスフェノールA、o,p'-DDT及びp,p'-DDEを終了。 また、スクリーニング法として既に手法が確立しているパーシャルライフサイクル試験を、36物質について終了。なお、我が国独自のスクリーニング法として、胚の白色色素の有無により遺伝的な性別が判別できるFLFメダカを用いたアーリーライフステージ試験法を開発。</p> <p>(2) 鳥類 OECDにおいて、エンドポイントや用量の設定について、現在各国で研究が進められているが、この一環として、我が国は日本ウズラを用い、内分泌攪乱作用を検出するエンドポイントを加えた改定一世代繁殖毒性試験を実施。</p> <p>4. これまでに得られた成果 これまでに開催された内分泌攪乱化学物質問題検討会を経て、環境中の濃度を考慮した濃度での、36物質の試験結果を公表した。このうち、ノニルフェノール、4-オクチルフェノール、ビスフェノールA及びo,p'-DDTについては、①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く又は弱いながらも認められ、②肝臓中ピテロジェニン（卵黄タンパク前駆体）濃度の上昇、③精巣卵の出現、④産卵数や受精率の低下又は孵化日数の高値等から魚類に対して、内分泌攪乱作用を有することを確認した。 残り32物質については、今回得られた試験結果からは、魚類への明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。</p>
<p>平成17年度以降の事業実施計画・方針</p>	<p>平成17年3月に公表した「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について ExTEND2005」に基づき、引き続き総合的な化学物質対策の中で内分泌かく乱作用についての各種の必要な調査・研究を鋭意進める。OECDで提唱され、検証したスクリーニング試験法については、その確立に向けOECDで検討のうえ、必要に応じて引き続き検証を行う。我が国独自で開発したスクリーニング試験法については、OECDに提案のうえ、検証・確立する。</p>
<p>関係機関や民間との連携の状況</p>	<p>これまでも行ってきたように、OECDや米国のEPA等諸外国との連携を密にし、国際連携・協調を図っていく。 また、国内においては、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」等専門家の意見を伺うとともに、民間の試験機関等を活用する。</p> <p>○請負先</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 魚類試験法開発・実施 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境、国立環境研究所 ・ 鳥類試験法開発・実施…(株)トランスジェニック ・ 両生類試験法開発・実施…(株)東和科学 ・ 無脊椎動物試験法開発・実施…国立環境研究所
<p>当該テーマにかかる外的な研究環境（国際動向、研究動向等）など参考事項</p>	<p>生態影響にかかるスクリーニング試験法については、人の健康影響と同様、OECDが中心となり、開発・検討が進められている。魚類試験については、1998年10月（イギリス）、2000年3月（日本）に、鳥類試験については、1999年5月、2000年11月（米国）に、両生類については、2001年4月（パリ）でそれぞれ専門家会合が開催され、また、第1回VMG-eco(validation management group)が2001年4月（パリ）で開催されており、これまでに各国からいくつかのスクリーニング試験法が提唱されている。今後、第2回VMG-ecoが2003年5月（パリ）に、両生類専門家会合が2003年6月に開催された。</p>
<p>平成15年度所要経費 平成16年度所要経費</p>	<p>535百万円 438百万円</p>

【年次計画表】

事業名（番号） 7 生態系に及ぼす影響について有害性評価を行うスクリーニング試験法の開発等

	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度
当該年度の目標	2004年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行う。(このうち12年度は、12物質に着手)	2004年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行う。(このうち13年度は、8物質に着手)	2004年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行う。(このうち、14年度は24物質(うち16物質は文献調査のみ)に着手)	2004年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行う。(このうち、15年度は22物質(うち14物質は文献調査のみ)に着手)	2004年度までに環境ホルモン物質が野生生物等の生態系に及ぼす影響について有害性評価を行う高感度なスクリーニング試験法の開発等を行うとともに、魚類を用いた有害性評価を終了。
当該年度の具体的課題	①…プレスクリーニング法の開発 ②…スクリーニング法の検証等 ③…多世代試験などの開発	①…プレスクリーニング法の開発 ②…スクリーニング法の検証等 ③…多世代試験などの開発	①…プレスクリーニング法の開発 ②…スクリーニング法の検証等 ③…多世代試験などの開発	①…プレスクリーニング法の開発 ②…スクリーニング法の検証等 ③…多世代試験などの開発	①…プレスクリーニング法の開発 ②…スクリーニング法の検証等 ③…多世代試験などの開発
実施体制(委託先等)	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会 管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○請負先 ・プレスクリーニング法の開発、魚類試験法検証・開発 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境 ・鳥類試験法開発・実施…㈱トランスジェニック	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会 管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○請負先 ・プレスクリーニング法の開発、魚類試験法検証・開発 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境、国立環境研究所 ・鳥類試験法開発・実施…㈱トランスジェニック ・両生類試験法開発・実施… ㈱東和科学	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会 管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○請負予定先 ・プレスクリーニング法の開発、魚類試験法検証・開発 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境、国立環境研究所 ・鳥類試験法開発・実施…(株)トランスジェニック ・両生類試験法開発・実施… ㈱東和科学 ・無脊椎動物試験法開発・実施…国立環境研究所	内分泌攪乱化学物質対策については、既に、関係省庁と連携して取り組みを行っているところであるが、これら物質の有害性評価等を検討するために、「化学物質審議会 管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会」、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」との連携を図るとともに、民間の試験機関等を活用。 ○請負予定先 ・プレスクリーニング法の開発、魚類試験法検証・開発 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境、国立環境研究所 ・鳥類試験法開発・実施…(株)トランスジェニック ・両生類試験法開発・実施… ㈱東和科学 ・無脊椎動物試験法開発・実施…国立環境研究所	これまでも行ってきたように、OECDや米国のEPA等諸外国との連携を密にし、国際連携・協調を図っていく。 また、国内においては、環境保健部長諮問の「内分泌攪乱化学物質問題検討会」等専門家の意見を伺うとともに、民間の試験機関等を活用する。 ○請負先 ・魚類試験法開発・実施 …(財)化学物質評価研究機構、(株)国土環境、国立環境研究所 ・鳥類試験法開発・実施…㈱トランスジェニック ・両生類試験法開発・実施… ㈱東和科学 ・無脊椎動物試験法開発・実施…国立環境研究所
予算	742万円	592百万円	460百万円	544百万円	
進捗状況(実施に当たって生じた問題点等を含む)	①…プレスクリーニング法の開発 ・魚類…レセプターバインディングアッセイ及びレポーター遺伝子転写活性アッセイにより8物質について試験を実施中 ②…スクリーニング法の検証等に着手 ・魚類…ピテロジェニアアッセイにより8物質について試験を実施中 ・鳥類…ピテロジェニアアッセイ及びVLDLアッセイにより8物質について試験を実施中 ③…多世代試験法などの開発に着手 ・魚類…フルライフサイクル試験を開発中 ・パーシャルライフサイクル試験により4物質について試験を実施 FLFメダカを用いたアーリーライフステージ試験を開発中 ・鳥類…二世世代試験のエンドポイント設定のための基礎研究を推進	①…プレスクリーニング法の開発 ・魚類…レセプターバインディングアッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β)及びレポーター遺伝子転写活性アッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β及びアンドロジェンレセプター)により128物質について試験を実施 ・鳥類…レセプターバインディングアッセイ(ウズラのエストロジェンレセプターα・β)により、12物質について試験を実施するとともに、アンドロジェンレセプターを用いたレセプターバインディングアッセイを開発中。 ②…スクリーニング法の検証等に着手 ・魚類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 ・鳥類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 また、クロアカ試験及び性転換試験を開発中 ・両生類…変態アッセイ及びピテロジェニアアッセイを開発中 ③…多世代試験法などの開発に着手 ・魚類…フルライフサイクル試験によりノルフェノールについては魚類への内分泌攪乱作用を確認。現在、フタル酸ジ-n-ブチル及びオクチルフェノールについて試験を実施しており、うち、フタル酸ジ-n-ブチルについては、試験を終了しており、試験結果について評価中 パーシャルライフサイクル試験により12物質について試験を終了(このうち、トリブチルスズについては魚類への内分泌攪乱作用は認められなかった) FLFメダカを用いたアーリーライフステージ試験を開発中 ・鳥類…二世世代試験のエンドポイント設定のための基礎研究を推進	①…プレスクリーニング法の開発 ・魚類…レセプターバインディングアッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β)及びレポーター遺伝子転写活性アッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β及びアンドロジェンレセプター)により12物質について試験を実施 ・鳥類…レセプターバインディングアッセイ(ウズラのエストロジェンレセプターα・β)により、12物質について試験を実施するとともに、アンドロジェンレセプターを用いたレセプターバインディングアッセイを開発中。 ②…スクリーニング法の検証等に着手 ・魚類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 ・鳥類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 また、クロアカ試験及び性転換試験を開発中 ・両生類…変態アッセイ及びピテロジェニアアッセイを開発中 ・無脊椎動物…既存の試験法に内分泌攪乱作用を検出すると考えられるエンドポイントを追加し、試験を実施中。 ③…多世代試験法などの開発に着手 ・魚類… OECDが確定試験としてフルライフサイクル試験を検討中であるが、我が国は、メダカを用いたフルライフサイクル試験について、既にノルフェノール、4-オクチルフェノール及びフタル酸ジ-n-ブチルを終了。また、スクリーニング法として既に手法が確立しているパーシャルライフサイクル試験を、優先12物質について終了。なお、我が国独自のスクリーニング法として、胚の白色色素の有無により遺伝的な性別が判別できるFLFメダカを用いたアーリーライフステージ試験を開発中。 ・鳥類…内分泌攪乱作用を検出するエンドポイントを加えた改良一代試験を開始。	①…プレスクリーニング法の開発 ・魚類…レセプターバインディングアッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β)及びレポーター遺伝子転写活性アッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β及びアンドロジェンレセプター)により28物質について試験を実施 ・鳥類…レセプターバインディングアッセイ(ウズラのエストロジェンレセプターα・β)により、12物質について試験を実施するとともに、アンドロジェンレセプターを用いたレセプターバインディングアッセイを開発中。 ②…スクリーニング法の検証等に着手 ・魚類…ピテロジェニアアッセイにより28物質について試験を実施 ・鳥類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 また、クロアカ試験及び性転換試験を開発中 ・両生類…変態アッセイ、ピテロジェニアアッセイ及び性転換試験を開発中 ・無脊椎動物…既存の試験法に内分泌攪乱作用を検出すると考えられるエンドポイントを追加し、試験を実施中。 ③…多世代試験法などの開発に着手 ・魚類… OECDが確定試験としてフルライフサイクル試験を検討中であるが、我が国は、メダカを用いたフルライフサイクル試験について、既にノルフェノール、4-オクチルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル及びビスフェノールAを終了。また、スクリーニング法として既に手法が確立しているパーシャルライフサイクル試験を、優先36物質について終了。 ・鳥類…内分泌攪乱作用を検出するエンドポイントを加えた改良一代試験を開始。	①…プレスクリーニング法の開発 ・魚類…レセプターバインディングアッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β)及びレポーター遺伝子転写活性アッセイ(メダカのエストロジェンレセプターα・β及びアンドロジェンレセプター)により36物質について試験を実施 ・鳥類…レセプターバインディングアッセイ(ウズラのエストロジェンレセプターα・β)により、12物質について試験を実施するとともに、アンドロジェンレセプターを用いたレセプターバインディングアッセイを開発中。 ②…スクリーニング法の検証等 ・魚類…ピテロジェニアアッセイにより36物質について試験を実施 ・鳥類…ピテロジェニアアッセイにより20物質について試験を実施 また、クロアカ試験及び性転換試験に関するバイロット試験を実施 ・両生類…変態アッセイ、ピテロジェニアアッセイ及び性転換試験を開発中 ・無脊椎動物…既存の試験法に内分泌攪乱作用を検出すると考えられるエンドポイントを追加し、試験を実施。 ③…多世代試験法などの開発に着手 ・魚類… OECDが確定試験としてフルライフサイクル試験を検討中であるが、我が国は、メダカを用いたフルライフサイクル試験について、既にノルフェノール、4-オクチルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、ビスフェノールA、p,p'-DDE及びo,p'-DDTを終了。また、スクリーニング法として既に手法が確立しているパーシャルライフサイクル試験を、優先36物質について終了。 ・鳥類…内分泌攪乱作用を検出するエンドポイントを加えた改良一代試験を実施。
自己評価	魚類を中心に生態系への影響を把握するためのスクリーニング・試験法開発に向けて前進。	魚類、鳥類の他、両生類についても検討を開始することができ、また、魚類においては、ノルフェノールの魚類への内分泌攪乱作用に関するリスク評価結果を得るなど、着実に成果を上げることができたと認識。 無脊椎動物の検討については未着手であり、平成14年度より計画にしたがって検討を進める。	魚類、鳥類、両生類の他、無脊椎動物についても検討を開始することができ、また、魚類においては、ノルフェノール及び4-オクチルフェノールの魚類への内分泌攪乱作用を確認するなど、着実に成果を上げることができたと認識。	魚類、鳥類、両生類の他、無脊椎動物についても検討を開始することができ、また、魚類においては、ノルフェノール、4-オクチルフェノール、ビスフェノールA及びo,p'-DDTの魚類への内分泌攪乱作用を確認するなど、着実に成果を上げることができたと認識。	魚類、鳥類、両生類の他、無脊椎動物についても試験法を開発することができ、また、魚類においては、ノルフェノール、4-オクチルフェノール、ビスフェノールA及びo,p'-DDTの魚類への内分泌攪乱作用を確認するなど、着実に成果を上げることができたと認識。

- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について
— E x T E N D 2 0 0 5 —

下記HPに掲載しています。

<http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2005/>

事項	説明
実施施策名 実施目標	13 ・構造活性相関システムの開発 ・化学物質の構造活性相関システムを活用した有害性評価の拡充
実施目標	・2002年度（平成14年度）までに、化学物質の構造から内分泌かく乱作用の有害性評価を迅速に行うシステム（構造活性相関システム）を開発する。 ・2004年度（平成16年度）までに、構造活性相関システムの精度向上のための改良に取組み、実用化可能なシステムを確立する。このために必要な予測検証用のデータ取得として、生産量、化学構造等を基に選定した約250物質/年について、 <i>in vitro</i> 実験を行い、データ取得する。さらに、これのうちの一部については <i>in vivo</i> 実験を行い、有害性評価のための基礎データを取得する。
政策への活用方針	「内分泌かく乱物質試験評価スキーム」（平成14年4月に当省化学物質審議会管理部会・審査部会内分泌かく乱作用検討小委員会にて了承）に構造活性相関システムを組み込み、このスキームの下、数多くの化学物質を効率的に選択・分類（スクリーニング）し、有害性評価を行う。
平成16年度までの事業 実施状況	（総括：目標に対する達成状況） 化学物質の構造から内分泌かく乱作用の有害性予測評価を迅速に行う、構造活性相関システムの開発を実施。平成14年度に構築したプロトタイプを平成15、16年度に改良し、構造分類などを行うことで偽陽性を削減し、予測精度を向上させた。これにより、平成12年度から着手した基本プログラム（ドッキングシステム）を用いた受容体結合性予測手法は実用化が可能なレベルまで正確性を増すことに成功した。以上の成果については、OECD（経済協力開発機構）で日本の予測手法として提案しており、論文発表も行っている。なお、構造活性相関手法の確立に向けての <i>in vitro</i> 実験（約250物質/年）及び <i>in vivo</i> 実験（約10物質/年）によるデータ収集も目標を達成した。 （具体的な事業実施内容） 平成14年度までに開発した受容体結合性予測のための構造活性相関システムプロトタイプでは、偽陰性の頻度は低いが、偽陽性頻度が高く、定量的予測精度が不十分という問題があった。そこで、平成15、16年度には、化学物質を化学構造により分類し、構造ごとに受容体結合性の有無を予測するモデル式及び定量的に予測するモデル式を構築することで偽陽性頻度を削減し、定量的予測精度を実用化可能なレベルまで向上させた。また、この間、 <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験法の開発及びデータ収集も進め、得られた知見の一部を構造活性相関手法開発に利用した。
平成17年度以降の事業 実施計画・方針	平成16年度までの検討により、三次元構造相関手法による有用な結合性予測システムを構築することができた。しかし、このシステムは、構造が分類できない物質については予測できないという適用範囲の制限と、高価なプログラムを用いるため、汎用性の欠如という問題があった。また、開発した構造活性相関手法を行政に利用するには、更に多くの、かつ多様な化学構造について検証が必要であった。そこで、これらの残された課題に取り組むため、OECDにおける構造活性相関手法開発におけるバリデーションの議論を踏まえつつ、基本プログラムの透明性が確保され、かつ標準化がより可能なシステムの構築を目指し、最先端の計算化学技術を取り入れたシステムの検討を行っている。また、これまで三次元構造活性相関手法を開発するために、 <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> のスクリーニング手法の開発とデータ取得を行ってきた。それらのスクリーニング試験法についてもOECDでのテストガイドライン化に向けた作業を進めており、国際的な試験法の標準化に向けた取り組みに必要なデータの取得を行っている。
関係機関や民間との 連携の状況	内分泌かく乱物質対策については、既に、関係省庁と連携して取組を行っているところであるが、特に、有害性評価及びスクリーニング試験等の開発については、化学物質審議会管理部会・審査部会に設置されている内分泌かく乱作用検討小委員会と連携し、民間の試験機関等を活用しながら実施体制の整備を行っている。 （事業実施先）（財）化学物質評価研究機構、（株）医薬分子設計研究所、九州大学、大塚製薬（株）
当該テーマにかかる外的な研究環境（国際動向、研究動向等）など 参考事項	構造活性相関による予測については、近年、OECD、米国等を中心として多くの分野で研究が行われ、生態毒性分野において最も活用されている状況にあり、内分泌かく乱物質の初期評価としての活用が視野に置かれている。
平成12年度所要経費	370百万円の一部
平成13年度所要経費	365百万円の一部
平成14年度所要経費	355百万円の一部
平成15年度所要経費	413百万円の一部
平成16年度所要経費	361百万円の一部

【年次計画表】

事業名 (番号) 13 構造活性相関システムの開発

	1 2年度	1 3年度	1 4年度	1 5年度	1 6年度
当該年度の目標	構造活性相関システムのための基礎的な予測式の開発とハードの整備 ①各種装置等ハードの整備	構造活性相関システムのための予測式の改良とハードの拡充	構造活性相関システムプロトタイプの実現	構造活性相関システムの改良と250化学物質の基礎データ収集	構造活性相関システムの改良と約250化学物質の基礎データ収集
当該年度の具体的課題	②ソフトの開発 ホルモン受容体及び官能基の三次元構造パラメータの整備等のソフト開発準備作業を行う。 ③in vitro実験データの収集 ホルモン受容体との結合能力やホルモン様活性能力などに関する基礎データを収集する。 ④in vivo実験データの収集 動物を用いた実験を行い、化学物質のホルモン作用に関する基礎データを収集する。	①各種装置等ハードの拡充 ②ソフトの開発 本格的なソフト開発を行い、多くの試験データとを相関と比較検証することによって、予測式を改良する。 ③in vitro実験データの収集 ホルモン受容体との結合能力やホルモン様活性能力などに関する基礎データを収集する。 ④in vivo実験データの収集 動物を用いた実験を行い、化学物質のホルモン作用に関する基礎データを収集する。	①各種装置等ハードの拡充 ②ソフトの開発 さらにプログラムを改良し、より多くの試験データとを相関と比較検証することによって、確率(精度)の高い有害性予測システムを確立することとし、プロトタイプを完成させる。 ③in vitro実験データの収集 ホルモン受容体との結合能力やホルモン様活性能力などに関する基礎データを収集する。また、生産量及び化学構造を考慮して選択した化学物質(250物質)について、有害性評価のための試験を行い、結果を構造活性相関システムの開発に活用する。 ④in vivo実験データの収集 動物を用いた実験を行い、化学物質のホルモン作用に関する基礎データを収集する。また、これまでにin vitro実験とを相関し、有害性が確認された物質の中からいくつかの物質について、in vivoでの有害性知見の取得を目的に試験を行う。	①各種装置等ハードの拡充 平成14年度までで完成したプロトタイプを各種化学物質に適用して有害性評価を行うとともに、プログラムを改良する。 ②ソフトの開発 これまで開発してきたプロトタイプの改良可能性を検討するとともに、化学物質の構造、物性値を指標とする構造活性相関システム等を新たに開発して両者の併用を図ることでも予測精度のさらなる向上を目指す。 ③in vitro実験データの収集 ホルモン受容体との結合能力やホルモン様活性能力などに関する基礎データを収集する。また、生産量及び化学構造を考慮して選択した化学物質(250物質)について、試験評価スキームの検証及びin vitroでの有害性知見の取得を目的に試験を行い、結果を構造活性相関システムの開発に活用する。 ④in vivo実験データの収集 動物を用いた実験を行い、化学物質のホルモン作用に関する基礎データを収集する。また、③の取組みに適用した化学物質のうち、in vitro実験で有害性が確認された物質の中からいくつかについて、試験評価スキーム検証及びin vivoでの有害性知見の取得を目的に試験を行う。	①各種装置等ハードの拡充 平成14年度までで完成したプロトタイプを各種化学物質に適用して有害性評価を行うとともに、プログラムを改良し、さらに精度を上げる。 ②ソフトの開発 平成15年度までに開発したシステムの改良を継続するとともに、これまでに収集したin vitro及びin vivo実験データと照合してシステムの最終的な完成度を判定する。 ③in vitro実験データの収集 ホルモン受容体との結合能力やホルモン様活性能力などに関する基礎データを収集する。また、生産量及び化学構造を考慮して選択した化学物質(約250物質)について、試験評価スキームの検証及びin vitroでの有害性知見の取得を目的に試験を行い、結果を構造活性相関システムの開発に活用する。 ④in vivo実験データの収集 動物を用いた実験を行い、化学物質のホルモン作用に関する基礎データを収集する。また、③の取組みに適用した化学物質のうち、in vitro実験で有害性が確認された物質についても検討を行う。試験評価スキーム検証及びin vivoでの有害性知見の取得を目的に試験を行う。
実施体制(委託先等)	(財) 化学物質評価研究機構、 (株) 医薬分子設計研究所、九州大学	(財) 化学物質評価研究機構、 (株) 医薬分子設計研究所、九州大学	(財) 化学物質評価研究機構、 (株) 医薬分子設計研究所、九州大学、大塚製薬(株)	(財) 化学物質評価研究機構、 (株) 医薬分子設計研究所、九州大学、大塚製薬(株)	(財) 化学物質評価研究機構、 (株) 医薬分子設計研究所、九州大学、大塚製薬(株)
予算	370百万円	365百万円	355百万円	413百万円	361百万円
進捗状況(実施に当たって生じた問題点等を含む)	①各種装置等ハードの整備 構造活性相関システム開発のために専用のサーバーを設置するとともに、各種試験結果に関する膨大なデータを整理するためのデータベース用記憶装置を設置した。 ②ソフトの開発 三次元構造活性相関に関する既存のソフトを調査し、最も有効な基本ソフトの選択を行った。また、エストロゲン受容体のX線構造解析の結果から、その三次元構造のデータを整備し入力するとともに、1035物質について三次元構造のデータ整備を行った。これらの結果を用いて化学物質とエストロゲン受容体との結合自由エネルギーを算出し、in vitroの試験結果とを比較し基本的な予測式の開発を行った。 ③in vitro実験データの収集 化学物質がエストロゲン受容体に結合するかどうかを判定するための受容体結合試験と、化学物質がエストロゲン受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイをそれぞれ50物質に適用して構造活性相関システム開発のための基礎データを収集した。 ④in vivo実験データの収集 「優先的に取り組むべき化学物質についての有害性評価」によって得られたデータを活用した。一部スクリーニング試験法についてはOECDにおける試験法の開発に遅れが生じたため、スクリーニングデータの収集に遅れが出た。	①各種装置等ハードの拡充 システムの調整を行うとともに、計算結果を視覚的に表示するためにグラフィック機能の拡張を行った。 ②ソフトの開発 アンドロゲン受容体のX線構造解析の結果から、その三次元構造のデータを整備し入力するとともに、新たなin vitroの試験結果を用いて予測式を改良した。 ③in vitro実験データの収集 化学物質がエストロゲン受容体に結合するかどうかを判定するための受容体結合試験と、化学物質がエストロゲン受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイを448物質に適用して構造活性相関システム開発のための基礎データを収集した。 ④in vivo実験データの収集 「優先的に取り組むべき化学物質についての有害性評価」によって得られたデータを活用した。ハッシュバーガーアッセイを活用したデータの収集については遅れが生じていたが、OECDにおいて検証試験の目的が立ったことから、目標達成に向け緊急に対応していくこととした。	①各種装置等ハードの拡充 システムの調整を行うとともに、計算結果を視覚的に表示するためにグラフィック機能の拡張を行った。 ②ソフトの開発 weak binderの結合親和性予測法の検討、False positive削減の検討等を行い、ホルモン受容体及び官能基の三次元構造パラメータに関する改良を進めた。また、weak binderの結合性予測に用いた受容体テンプレート(受容体の立体構造モデル)を設計し、ドッキング・シミュレーションに適用して、構築した受容体モデルの有用性を評価した。 ③in vitro実験データの収集 化学物質がエストロゲン受容体に結合するかどうかを判定するための受容体結合試験と、化学物質がエストロゲン受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイを250物質について実施した。また、化学物質がエストロゲン受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイについても250物質のデータを取得した。 ④in vivo実験データの収集 13年度までに実施したin vitro実験データの収集の取組みの結果を元に、内分泌かく乱物質試験評価スキーム(経済産業省、平成14年4月)以下、「試験評価スキーム」と略す)の有用性の検証や有害性及び基礎的知見獲得のため、in vivo実験(子宮増殖試験17物質、ハッシュバーガー試験15物質等)を行った。	①各種装置等ハードの拡充 プロトタイプを使用し、身近に存在する化学物質について受容体結合性を予測したが、これまでに計算対象としていなかった特徴ある構造を持つ化学物質が、これまでの予測法を直接適用できないことが明らかとなったため、シミュレーション方法に改良を加えた。 ②ソフトの開発 予測精度を向上させるために、化学物質がエストロゲン受容体との程度結合し易いかをシミュレーションする際に用いる受容体の構造を改良した。また、一部の物質群に対して、構造分類を行った後に、結合性の有無を判断するモデル式及び結合性があるか判別された物質について定量的に結合性を予測するモデル式を用いる手法が有用であることを見出した。 ③in vitro実験データの収集 化学物質が受容体に結合するかどうかを判定するための受容体結合試験と、化学物質が受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイをエストロゲン受容体関係及びアンドロゲン受容体関係についてそれぞれ250物質(生産量と化学構造を考慮して選択)について適用して構造活性相関システム開発のための基礎データを収集した。さらに、ホルモン合成系に対する影響を検出するためにアロマターゼアッセイを実施し271物質のデータを取得した。 ④in vivo実験データの収集 14年度までに実施した③(in vitro実験データの収集)の取組みの結果を元に、試験評価スキームの有用性検証、有害性及び基礎的知見獲得のため、in vivo実験(子宮増殖試験10物質、ハッシュバーガー試験5物質等)を行った。	①各種装置等ハードの拡充 エストロゲン活性があることが既知の構造群に対しては高い予測精度で結合性が予測できるシステムを構築した。また、アンドロゲン受容体への結合性予測システムについても検討を行い、非常に結合性が強い物質については予測が可能であることを確認した。 ②ソフトの開発 構造分類を行い、結合性有無を判断するモデル式及び結合性があるか判別された物質について定量的に結合性を予測するモデル式を作成することで、高い精度で結合性を予測するシステムを構築した。 ③in vitro実験データの収集 化学物質が受容体に結合するかどうかを判定するための受容体結合試験と、化学物質が受容体に結合した後に遺伝子発現を行っているかを判定するためのレポーター遺伝子アッセイをエストロゲン受容体関係及びアンドロゲン受容体関係についてそれぞれ250物質及び264物質(生産量と化学構造を考慮して選択)について適用し、構造活性相関システム開発のための基礎データを収集した。さらに、ホルモン合成系に対する影響を検出するためにアロマターゼアッセイを実施し271物質のデータを取得した。 ④in vivo実験データの収集 15年度までに実施した③(in vitro実験データの収集)の取組みの結果を元に、試験評価スキームの有用性検証、有害性及び基礎的知見獲得のため、in vivo実験(子宮増殖試験14物質、ハッシュバーガー試験11物質等)を行った。
自己評価	エストロゲン受容体に対する受容体結合予測システム(三次元構造活性相関シミュレーション)の基本設計が終了した。文獻的に受容体に結合することが既知である110物質のデータと予測値との相関係数は0.72であり、比較的良好であった。本事業では、より精度(確率)の高い有害性予測システムを確立することを目的としており、今後さらに、実測値との照合を行いながら、ソフトの改良を行うことで精度の向上を図る。	エストロゲン受容体に対する受容体結合予測システム(三次元構造活性相関シミュレーション)の開発は、予測値と前年度に取得した実験データとの照合、ソフトの改良を繰り返すことにより精度が向上した。新たに収集した追加実験データも加味してシステムの検証を行っていくことで、プロトタイプ完成の目的がたつとこまで進展したものと自己評価している。アンドロゲン受容体に対する受容体結合予測システム開発については、14年度以降引き続き精度の向上を図る。	Weak binderの結合親和性予測値が実測値よりも高く計算されてしまうという課題、False Positiveが多いという課題の解決のため、必要な検討を進めており、着実に開発を進めている。目標どおり、エストロゲン受容体に関する構造活性相関システムのプロトタイプを開発することができた。しかし、実用化のためにはFalse Positiveを可能な限り削減する必要がある。ソフトの更なる改良を行うとともに、化学物質の構造、物性などによる偏り分けのソフトを開発し、両者を組み合わせることでの問題の解決を図れるものとする。また、構造活性相関手法開発、試験評価スキームの有用性検証及び有害性知見の取得を目的として実施したin vitro及びin vivo実験データの収集も計画通り実施できたと考えている。	False Positiveを削減し、予測精度を向上させる方法として、構造分類の後に判別モデル式及び定量的予測を行う手法を見出し、今後この構造群を拡充することで、広範な物質について高い精度でエストロゲン受容体への結合性予測が可能になると考えている。また、構造活性相関手法開発、試験評価スキームの有用性検証及び有害性知見等の取得を目的として実施したin vitro及びin vivo実験データの収集も計画通り実施できたと考えている。	これまでに行ってきた種々のプログラム改良や結合性の有無を定量的に判別するモデルの導入等を行い、有用な結合性予測システムを構築することに成功した。また、構造活性相関手法開発、試験評価スキームの有用性検証及び有害性知見の取得を目的として実施したin vitro及びin vivo実験データの収集も計画通り実施できたと判断している。特に、エストロゲン受容体結合実験結果と子宮増殖試験結果との間、また、エストロゲン受容体結合実験結果とハッシュバーガー試験結果との間に相関性を見出すことができた。試験評価スキームの妥当性・有用性を確認することができた。開発した三次元構造活性相関手法を試験評価スキームに導入することにより、さらに効率的な試験評価スキームの設計が可能になると考えられる。15、16年度の取組みにより、構造活性相関による受容体結合性予測手法を実用化可能なレベルまで改良することができたと考えている。

事 項	説 明
実施施策名	14 高感度・高速・安価かつ広域的に検出・測定することを可能とする技術等の確立
事業名	14-① 生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発
実施目標	<ul style="list-style-type: none"> ・測定にかかる時間を1日程度に短縮すること。 ・安価かつ広域的に測定することを可能とすること。 ・ダイオキシン類及び環境ホルモンを検出するためPPTレベル(0.001~0.1ng/ml)の検出感度を実現する。 ・可能な限り複数の環境ホルモンを同時に計測することを可能とすること。
政策への活用方針	<p>環境中の極微量のダイオキシン類・環境ホルモンを高感度、広域的、高速、安価に測定できる技術を開発することにより、事業者の環境ホルモン等に対するきめ細かい自主管理の促進や環境汚染への適切な対応を促進する。</p>
平成16年度までの事業実施状況	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況)</p> <p>1. 前処理方法の開発及び認識素子の開発</p> <p>①前処理方法の開発及び遺伝子組換え抗体の開発： ダイオキシン(2,3,4,7,8-PeCDF(F114))への反応性を指標とした認識素子開発を目指し、抗体遺伝子への変異導入による抗体遺伝子ライブラリー構築と新規単鎖抗体の開発、ダイオキシン誘導体被感作マウス脾臓よりの抗体遺伝子ライブラリー構築と遺伝子組換え抗体の開発を行い、簡易分析装置に適した認識素子を選抜し、ダイオキシン簡易分析システムを構築した。さらに、排ガス試料用自動前処理装置(濃縮・精製)を、土壌試料の前処理に適用させる技術開発を行い、土壌中ダイオキシン類計測システムを構築した。</p> <p>また、レセプターを用いたレポーター系を利用した新たな認識素子として、ビスフェノールAを対象に抗ビスフェノールA遺伝子組換え抗体、コプラナーPCBを対象に抗コプラナーPCBモノクローナル抗体を取得した。この抗体が結合した樹脂やガラスビーズ等をカラムにパックし、対象化学物質を捕捉(濃縮・精製)する迅速簡便な試料前処理用アフィニティーカラムクロマトグラフィーを開発し、これを組み合わせることによって低濃度測定が簡易に短時間で測定可能な免疫化学測定法(ELISA)キットを開発した。</p> <p>②人工抗体の開発： ダイオキシン認識能力を有したアミノ酸ペプチド配列を取得し、ダイオキシン結合ペプチド(人口抗体)を開発し、蛍光顕微鏡を用いたオンビーズ競合消光試験法(ダイオキシン自動測定装置)を確立した。いずれも環境試料計測システムとしての実用性を確認した。</p> <p>2. トランスデューサーの開発</p> <p>①半導体デバイスの開発： 酵素を用いて抗原抗体反応をpH変化に変換し、このpH変化をケミカルCCDデバイスにより検出するシステムにより検討を行い、ビスフェノールAに対して特異的に応答することを確認した。しかしながら、検出感度や精度について相対的に性能が劣り、かつ性能改善の見込みが明確にはならなかったことから、平成14年度末をもって開発を中止した。</p> <p>②プローブ型SPR検出装置の開発： 光ファイバーの直径増加等の光学系の改良を加えた結果、測定感度の向上が図られたが、サンドイッチ法による測定系の確立は限界と判断し競合法等への転換を視野に加えた。しかしながら、実用化を見込む課題解決の見通しが明確でないことから、平成15年度末をもって開発を中止した。</p> <p>③ウェーブガイドセンサの開発： 光学ユニットの改良により出力変動を減少し測定ばらつきを低減すると共に、測定系では、ダイオキシンF114の検出を確認し、再現性に課題があるが環境試料への適用の可能性を示唆した。しかしながら、実用化を見込む課題解決の見通しが明確でないことから、平成15年度末をもって開発を中止した。</p> <p>④色素増感クロマトグラフィー法等のシグナル増幅技術の開発： 標的化学物質濃度とリポソーム内に封入していた蛍光色素カルセインの漏出量が相関することにより、シグナルを増幅させ高感度、簡便、迅速に測定することが可能な抗体固定化ゲルおよびリポソームゲルを組み合わせたリポソームクロマトグラフィー法を開発した。さらに連続分析が可能なHPLCを用いたフローインジェクションによるオンライン測定システムを構築し、環境試料計測技術として実用性を確認した。</p> <p>3. 環境サンプル測定</p> <p>前処理法の開発： 土壌を対象とした実環境試料を想定し超音波抽出、多層シリカゲル、精製・吸着カラム等による簡便精製・濃縮法により、抗体測定阻害要因の目安となる着色度をほぼゼロにすることができたが、公定法と比較し抽出率80%で最終年度に性能改善の見込みが明確でない事より、超音波抽出による前処理方法の開発を平成15年度末をもって中止した。また、ビスフェノールAを対象とした抗体イムノアフィニティー・カラムを用いることにより、水系環境試料より分離回収を実証し、土壌環境試料の適用が示された。免疫測定法について現状の測定法及び抗体などの認識素子について客観的かつ標準的な評価基準、土壌等を対象にした環境試料におけるダイオキシン類の高感度検出が可能なバイオセンサーの条件に係る情報収集や免疫測定法標準化の動向調査を実施した。本開発技術を実環境サンプルに適用する上での課題を明確化するため、免疫測定に先立つ環境サンプル前処理法に係る現状調査を実施した。さらに免疫測定法による土壌中ダイオキシン分析を対象として、免疫測定に対する阻害機構の解明や簡易な環境サンプル前処理法の開発を実施した。また、認識素子の開発で得られた抗体を固定相に用いたイムノアフィニティー・カラムをサンプル前処理に適用したところ、河川水中の夾雑物を効率良く除去することに成功した。</p>

<p>関係機関や民間との連携の状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本事業は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）へ委託して実施した。（平成15年度以降は、NEDOへの補助事業として実施） ・NEDO は下記4団体に研究開発を再委託して開発を実施した。 独立行政法人産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター 京都電子工業株式会社 株式会社バイオ・アプライド・システムズ（＝株式会社ホリバ・バイオテクノロジー） 東和科学株式会社 ・NEDOにおいて、大学教授等バイオセンサーや分析技術の専門家から成る「環境中化学物質の高感度検出・計測技術ワーキンググループ」を設置しており、プロジェクト推進に対する助言を得ている。平成14年度については11月に開発状況に関する年度中間進捗よく評価を実施。2月に年度最終の進捗よく評価を実施するとともに、次年度以降の重点化の方針を決定し、平成15年度実施体制を策定。3月に成果報告書案に関する討議を行った。 ・平成15年度は、国立神戸大学を直接の研究委託先に、私立東京工科大学を東和科学株式会社からの再委託先とした。「環境サンプルを対象とした免疫測定法の標準化に係る作業分科会」を設置して現状調査の実施方針を策定すると共に、「環境サンプルを対象とした免疫測定法の標準化に係る現状調査」を公募実施（電力中研へ委託）。外部有識者による評価を行い、平成16年度に事業化の可能性が無い事業を当年度終了とした。 ・平成16年度は、環境省の「生物検定法によるダイオキシン類簡易測定技術」の公募へ、京都電子工業（株）のシステムを応募（落選）。同じく平成18年度「土壌及び底質に含まれるダイオキシン類の簡易測定法」の公募へ、京都電子工業（株）と東和科学（株）、及び（独）産業技術総合研究所のシステムを応募（落選）。 																
<p>当該テーマにかかる外的な研究環境（国際動向、研究動向等）など参考事項</p>	<p>ダイオキシン類を対象とした迅速な分析法の開発は、公定法の簡略化や生物機能を利用した簡易分析法の適用等、ここ数年の進歩が著しい。生物機能を利用した簡易分析法として、抗体の特異な反応性を利用するイムノアッセイ法とAhレセプターとの選択的結合を利用するバイオアッセイ（細胞酵素誘導）法とがあり、イムノアッセイキットについては国内でも既に販売されている。また、バイオアッセイ法についても米国Paracelsian社の技術を導入したキットが平成13年に販売開始された。</p> <p>14年度に入り国内のいくつかの研究団体から、抗原抗体反応と信号増幅技術とを組み合わせた簡易型ダイオキシン・センサーのコンセプトが新聞発表されるようになっており、9月には電力中央研究所-京都電子工業(株)、10月には北陸先端大学(株)エンバイオテックからプレス発表が行われたが、いずれも天然型モノクローナル抗体を用いたシステムで原理的には抗原抗体反応に依っている。装置化については次年度以降と表明されている。</p> <p>15年度から、免疫測定法研究会「標準化検討会」が、環境計測のスクリーニング手法としての生物検定法の調査研究として、標準化（JIS）原案を作成中。</p>																
<p>平成14年度予算額 平成15年度予算額 平成16年度予算額</p>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>216,018千円</td> <td>（節約後額</td> <td>203,733千円）</td> </tr> <tr> <td>（上期）</td> <td>100,049千円</td> <td>（節約後額</td> <td>94,827千円）</td> </tr> <tr> <td>（下期）</td> <td>83,566千円</td> <td>（NEDO交付金）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>165,245千円</td> <td>（NEDO交付金）</td> <td></td> </tr> </table>		216,018千円	（節約後額	203,733千円）	（上期）	100,049千円	（節約後額	94,827千円）	（下期）	83,566千円	（NEDO交付金）			165,245千円	（NEDO交付金）	
	216,018千円	（節約後額	203,733千円）														
（上期）	100,049千円	（節約後額	94,827千円）														
（下期）	83,566千円	（NEDO交付金）															
	165,245千円	（NEDO交付金）															

【年次計画表】

事業名 (番号) 14-① 生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発

	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度
当該年度の目標	1 ng/mlレベルの環境ホルモンを再現性よく測定できる抗体等を作成し、抗体を付けた状態で1 ng/mlレベルの環境ホルモンを再現性よく計測できるトランスデューサーを開発する	1 ng/mlレベルの検出感度で、同時多成分、かつ再現性を高めて測定できる認識素子とトランスデューサーを開発する。認識素子とトランスデューサーを組み合わせ、センサーを開発する。	サブppbレベル (<1 ng/ml) の検出感度で、同時多成分、かつ再現性を高めて測定できる認識素子とトランスデューサーの開発を行う。認識素子とトランスデューサーを組み合わせ、センサーを開発する。	PPTレベル (0.001~0.1ng/ml) の検出感度で、同時多成分、かつ再現性を高めて測定できる認識素子とトランスデューサーの開発を行う。さらに、認識素子とトランスデューサーを組み合わせたセンサーを開発する。	PPTレベル (0.001~0.1ng/ml) の検出感度で、同時多成分、かつ再現性よく測定できるセンサーの開発を行う。また、装置の高感度化、高機能化、簡素化等を行い、実用化に向けた検討を行う。
当該年度の具体的課題	<p>①…免疫抗体等を利用した検出技術の開発： 環境ホルモンを1 ng/mlレベルで測定できる免疫抗体等を作成する。</p> <p>②…人工抗体の開発： 19の5乗(約250万)種以上のペプチド混合物等を作成し、ダイオキシン類、環境ホルモンを認識するペプチド等のスクリーニングを行い、環境ホルモンを1 ng/mlレベルで測定できる人工抗体を取得する。</p> <p>③…トランスデューサーの開発： 抗体等を付けた状態で1 ng/mlレベルの環境ホルモンを再現性よく計測できるトランスデューサーを開発する。</p>	<p>1. 認識素子の開発</p> <p>①…遺伝子組換え抗体及び遺伝子組換えレセプターの開発： 有害化学物質に対するモノクローナル抗体の産生細胞から遺伝子組換え人工抗体を調整して、それを基に高反応性でしかも、有機溶媒耐性の抗体を創製する。また、トランスデューサーとの結合への供給のため、認識素子のプロセス技術を確認する。</p> <p>平成12年度に得たコプラナーPCB抗体の変異単鎖抗体ライブラリーを構築し、機能性に優れた単鎖抗体を選抜、評価する。</p> <p>②…人工抗体の開発： 12年度に合成した約250万種のペプチド混合物等について、ダイオキシン類、環境ホルモンを認識するペプチド等のスクリーニングを行い、環境ホルモンを1 ng/mlレベルで測定できる人工抗体を取得する。さらに、取得したペプチド等を集積し、多成分を同時に特異的に検出するチップを開発する。</p> <p>2. トランスデューサーの開発</p> <p>①…半導体デバイスの開発： 1次元及び2次元表面電荷型chemical CCDデバイスを開発し、光検出センサーを組み合わせた複合素子を開発する。また、上記の認識素子と半導体デバイスを結合した環境計測型トランスデューサーを開発する。</p> <p>②…プローブ型SPR検出装置の開発： ダイオキシン類、環境ホルモンを多種同時検出できるプローブ型SPR検出装置を開発する。</p> <p>③…ウェーブガイドセンサの開発： ウェーブガイドセンサを応用した免疫抗体センサの開発として、生体分子認識素子の固定化等、及び免疫センサ特性の評価を行う。また、マルチセンシング技術の開発やフローセルを含めたマイクロ流路系の開発を行う。</p> <p>④…色素増感クロマトグラフィー法等のシグナル増幅技術の開発： より結合性に優れたモノクローナル抗体等を試験する。また実環境サンプルによるノイズレベルを調査し、さらにマイクロプレートを使用した多数同時測定を行う。</p> <p>3. 環境サンプル測定</p> <p>①…環境サンプルでの課題の明確化： 大気・水・土壌等について、開発中の認識素子等の試験(GC/MS法との比較等)を行い、開発課題を明確化する。</p>	<p>1. 認識素子の開発</p> <p>①…遺伝子組換え抗体の開発： 環境ホルモン等をサブppbレベル (<1 ng/ml) で測定できる遺伝子組換え抗体等を作成する。また、トランスデューサーとの結合への供給のため、認識素子のプロセス技術を確認する。</p> <p>環境ホルモン等をサブppbレベル (<1 ng/ml) で測定できる機能性単鎖抗体等を作成する。得られた機能性単鎖抗体等のライブラリーを構築し、機能性に優れた抗体等を選抜、評価する。</p> <p>②…人工抗体の開発： 13年度までに取得したダイオキシン類に対して親和性を見いだした5種基ペプチドに対し、固定化法等についての検討を行い、環境ホルモンをサブppbレベル (<1 ng/ml) で測定できる人工抗体を作成する。取得したペプチド等を集積し、多成分を同時に特異的に検出するチップを開発する。</p> <p>2. トランスデューサーの開発</p> <p>①…トランスデューサーの開発： サブppb (<1 ng/ml) の環境ホルモンを再現性良く検出できるトランスデューサーの開発を行う。また、各トランスデューサーの測定限界を同じ指標で確認するため、参照となる抗体を用いて各トランスデューサーの性能比較や問題点の抽出を行う計画。</p> <p>3. 環境サンプル測定</p> <p>①…環境サンプルでの課題の明確化： 実際の環境サンプルでの実証試験を実施するために必要な前処理技術等の検討・開発を行う。特に、抗原・抗体反応を用いた計測技術に適した前処理方法等の検討を中心に行う。</p>	<p>1. 認識素子の開発</p> <p>①…遺伝子組換え抗体の開発： 環境ホルモン等をPPTレベル (0.001~0.1ng/ml) で測定できる遺伝子組換え抗体等を作成する。また、抗原特異性や有機溶媒耐性等の向上を図るため、遺伝子組換え抗体等の開発を継続して行う。</p> <p>②…人工抗体の開発： これまでに取得したダイオキシン類をサブPPTレベル (<1ng/ml) で測定できる5アミノ酸オリゴペプチドを用いて、ビーズに固定した状態で測定に適用する系の構築を試みる。</p> <p>2. トランスデューサーの開発</p> <p>①…トランスデューサーの開発： PPTレベル (0.001~0.1ng/ml) の環境ホルモンを再現性良く検出できるトランスデューサーの開発を行う。さらに、認識素子とトランスデューサーを組み合わせたセンサーを開発する。</p> <p>3. 環境サンプル測定</p> <p>①…環境サンプルでの課題の明確化： 実際の環境サンプル適用するために必要となる前処理技術等の検討・開発を行う。特に、抗原・抗体反応を用いた計測技術に適した前処理方法等の検討を中心に行う。</p>	<p>1. 前処理方法の開発及び認識素子の開発</p> <p>①…前処理方法の開発及び遺伝子組換え抗体の開発： 環境ホルモン等をPPTレベル (0.001~0.1ng/ml) で測定できる遺伝子組換え抗体等を作成する。また、作成した認識素子の実用化に向けた検討を行う。</p> <p>②…人工抗体の開発： ダイオキシン結合ペプチドを用いた認識素子の開発と高感度化を図る。また、実用化に向けた検討を行う。</p> <p>2. トランスデューサーの開発</p> <p>①…トランスデューサーの開発： PPTレベル (0.001~0.1ng/ml) の環境ホルモン等を、同時多成分、かつ再現性よく計測できるセンサーを開発する。また、センサー装置の高感度化、高機能化、簡素化等の改良を行い、実用化に向けた検討を行う。</p>
実施体制 (委託先等)	<p>・本事業は、産業技術融合領域研究所及び以下の4社への委託により実施。</p> <p>委託先：京都電子工業株式会社、株式会社関西新技術研究所、株式会社バイオ・アプライド・システムズ、東和科学株式会社</p> <p>・バイオセンサーや分析技術の専門家からなるプロジェクト推進のための会議を開催し、プロジェクト推進に対する意見を得た。</p>	<p>・本事業は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) へ委託、NEDOより以下の4団体に研究開発を再委託して実施している。</p> <p>再委託先：独立行政法人産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター、京都電子工業株式会社、株式会社バイオ・アプライド・システムズ、東和科学株式会社</p> <p>・NEDOにおいて、大学教授等のバイオセンサーや分析技術の専門家からなるワーキンググループを設置し、プロジェクト推進に対する助言を得ている。</p>	<p>・本事業は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) へ委託、NEDOより以下の4団体に研究開発を再委託して実施している。</p> <p>再委託先：独立行政法人産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター、京都電子工業株式会社、株式会社バイオ・アプライド・システムズ、東和科学株式会社</p> <p>・NEDOにおいて、大学教授等のバイオセンサーや分析技術の専門家からなるワーキンググループを設置し、プロジェクト推進に対する助言を得ている。</p>	<p>・本事業は、前期は補助金、下期は交付金にて、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) より以下の4団体に研究開発を委託して実施している。</p> <p>委託先：独立行政法人産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター、京都電子工業株式会社、株式会社ホリバ・バイオテクノロジーと神戸大学 (共同実施)、東和科学株式会社 (再委託先：東京工科大学) ・NEDOにおいて、大学教授等のバイオセンサーや分析技術の専門家からなるワーキンググループを設置し、プロジェクト推進に対する助言を得ている。</p>	<p>・本事業は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) より以下の4団体に研究開発を委託して実施している。</p> <p>委託先：独立行政法人産業技術総合研究所と東和科学株式会社 (共同実施)、京都電子工業株式会社と愛媛大学 (共同実施)、株式会社ホリバ・バイオテクノロジーと神戸大学 (共同実施)</p>
予算	216百万円	216百万円	216百万円	184百万円	165百万円

事 項	説 明
実施施策名	14 高感度・高速・安価かつ広域的に検出・測定することを可能とする技術等の確立
事業名	14-② 環境中・物質中の微量化学物質の定量分析技術開発
実施目標	環境ホルモン作用が疑われている物質について、5年間の事業実施により、4種類程度の高精度高信頼性且つ簡易な微量分析方法とそれに必要な標準物質を開発する。なお、信頼性の高い化学分析に不可欠な標準物質の供給を21世紀初頭に欧米並水準(現状：欧 約120種、米 約200種)へ引き上げるとの目標(産技審・日本工業標準調査会合同会議 知的基盤整備特別委員会報告)も踏まえ行う。
平成16年度までの事業実施状況	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況)</p> <p>①ポリ塩化ビフェニル(PCB)標準物質は、環境中の存在量が多いと推定される6種を世界に先駆けてSIトレーサブルな方法で値付けを行うとともに、アンプル封入法と安定性試験などを実施し、標準液として供給を開始できる見通しを得た。フタル酸エステル類標準物質は、環境中の極微量分析に必要とされる8種類について、計量法による標準供給制度(JCSS)に沿った供給の準備が完了した。</p> <p>②有機スズ分析用標準物質に関しては、世界で初めてブチルスズ分析用底質標準物質を開発し供給できた。さらに、濃度レベルの低い底質中フェニルスズ化合物の環境分析の必要性に応えるために、フェニルスズ分析用低質標準物質についても開発・供給を行った。</p> <p>③PCBの微量分析法の開発に関しては、高圧流体を利用した簡易PCB抽出技術2法を確立するとともに、PCBのモニター装置の開発について検討した。前者に関しては、従来のPCB抽出技術に対して抽出時間を1/10以下にすることを可能とした。後者については、環境分析の実態などを反映し、より分析範囲を広げて半揮発性塩素化合物モニターを開発することとした。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <p>①PCB28, 153, 170, 105, 70, 194の6種について高純度物質を調製し、純度評価を行った。さらにPCB標準液供給のため、調液及びアンプル封入の技術開発を行い、標準液の値付けを行った。同様に、フタル酸エステル8種についても高純度物質を調製し、純度測定を行った。</p> <p>②有機スズ分析用組成型標準物質に関しては、ブチルスズおよびフェニルスズについて、世界で初めて信頼性の高い分析法を確立し、世界的にも質の高い底質標準物質が開発できた。さらに、国際整合化(基幹比較への参加およびレビューの実施)も行い、世界的な標準物質として認知されるに至った。</p> <p>③PCB簡易微量分析法に関しては、高圧有機溶媒と超臨界流体をそれぞれ利用したPCB迅速抽出技術2法を検討(試作装置の開発、抽出条件の最適化など)した。その結果、従来抽出法と比較して、同等以上の抽出精度(確からしさと再現性)を維持しながら、抽出時間を1/10以下にすることに成功した。さらに、国際度量衡委員会物質質量諮問委員会が主催する基幹比較において、開発した抽出技術を用いた結果、国際的にも妥当性が確保できた。PCB等の半揮発性塩素化合物モニター試作装置に関して、触媒還元法による高感度電気伝導度検出法を開発し、セルの動作確認を行った。</p>
関係機関や民間との連携の状況	PCB及びフタル酸エステル類の標準物質開発については、高純度物質の調製を試薬メーカーと協力し、純度決定法などを確立した。また、ブチルスズ分析用底質標準物質の認証に関しては、外部機関(産総研環境管理研究部門、東京都立衛生研究所、大阪市立環境科学研究所、北九州市環境科学研究所)にも分析を依頼し、認証値の信頼性確保に努めた。PCB等の半揮発性塩素化合物モニター装置の試作に関しては、分析機器メーカー(東亜DKK株式会社)との共同により試作装置の開発を行い、併せて、PCB処理法を開発している三菱重工業(株)とモニターの有効性などの意見交換を行った。
当該テーマにかかる外的な研究環境(国際動向、研究動向等)など参考事項	底質中PCB測定、底質中トリブチルスズ測定について、国際的な基準・認証の観点から国際度量衡局物質質量諮問委員会が行う基幹比較が行われ、本研究で開発された標準物質と分析法を用いて参加した結果、極めてよい成績を収めた。
平成14年度所要経費 平成15年度予算措置	交付金の内数(114,000千円)

【年次計画表】

事業名 (番号) 14-② 環境中・物質中の微量化学物質の定量分析技術開発

	1 2年度	1 3年度	1 4年度	1 5年度	1 6年度
当該年度の目標	環境ホルモン作用が疑われる物質の中でPCBについてその異性を特定した標準物質の基準物質となる高純度物質の調製に着手する。有機スズ分析用組成型標準物質については調製法および値付けのための分析法の検討を開始する。PCBの微量分析法の開発については、環境試料中PCBの前処理・分離および高感度検出法についての検討に着手する。	1) PCBに関しては12年度に引き続き高純度原料の1種の調製および純度測定法を確立し、既調製のPCB3種の純度を確定する。また、標準液供給のための準備を開始する。 2) 有機スズ分析用組成型標準物質の開発では、1種類の底質標準物質を開発する。 3) PCBの微量分析法の開発では、引き続き高精度迅速分析法及びPCBのモニター装置の開発を行う。	1) PCBに関しては13年度に引き続き高純度原料の2種の調製および純度測定法を確立し、既調製のPCB1種を含む3種の純度を確定する。さらに、PCB標準液供給のための準備を継続する。一方、フタル酸エステル4種およびアジピン酸エステル1種の調製を行う。 2) 有機スズ分析用組成型標準物質の開発では、さらに低濃度のスズ化合物についての分析方法の検討を行う。 3) PCBの微量分析法の開発では、引き続き高精度迅速分析法及びPCBの試作モニター装置を用いて手法の評価を行う。	1) PCBなどの純物質系標準に関しては環境分析の動向に鑑み、農薬に替えて新たな4種のフタル酸エステル類およびアジピン酸エステルの開発を行うこととし、高純度原料の選定、純度測定法等の検討を行う。 2) 有機スズ分析用組成型標準物質の開発では、フェニルスズ分析用底質標準物質を開発する。 3) PCBの微量分析法の開発では、引き続き高精度迅速分析法及びPCBの試作モニター装置の評価に基づき改造等を行う。	1) 純物質系標準に関しては、機器校正用標準液の調製法確立および安定性評価を行う。 2) 有機スズ分析用組成型標準物質の開発では、開発した標準物質についての総合評価を行う。 3) PCBの微量分析法の開発では、引き続き高精度迅速分析法及びモニター装置の性能チェックを行う。
当該年度の具体的課題	①純物質系標準物質の開発 一次標準(高純度物質)の調製(PCB3種類) ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 標準物質の調製法の検討および有機スズ化合物(ジブチルスズ、トリブチルスズ、モノブチルスズ)の分析手法の確立 ③PCBの微量分析法の開発 分離抽出手法の検討 迅速分析法に利用する分離法の検討、モニター手法の調査を行う。	①純物質系標準物質の開発 一次標準(高純度物質)の調製PCB105一次標準の純度決定(3種類)PCB28, 155, 170 ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 同位体希釈質量分析法を確立し、1種類の底質標準物質を開発する。 ③PCBの微量分析法の開発 分離法の高度化と検出の高感度化 クリーンアップ法の検討、モニター装置の試作を行う。	①純物質系標準物質の開発 一次標準の純度決定法(PCB(2種)、フタル酸エステル4種、アジピン酸エステル1種、一次標準の純度決定 PCB3種及び、フタル酸エステル4種、機器校正用標準液の調製法および測定法確立 フタル酸エステル4種、アジピン酸エステル1種) ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 開発した標準物質についての評価を行うと共にさらに低濃度のスズ化合物についての分析方法の検討を行う。 ③PCBの微量分析法の開発 PCB迅速・簡易分析法に関わる抽出、検出法等の要素技術を確立する。また、モニター装置の評価、改良を行う。	①純物質系標準物質の開発 一次標準の純度決定 アジピン酸エステル1種、機器校正用標準液の調製法確立PCB、機器校正用標準液安定性評価 フタル酸エステル4種、アジピン酸エステル1種 ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 フェニルスズ分析用底質標準物質を確立し、底質標準物質を開発する。 ③PCBの微量分析法の開発 微量分析法について実用化を目指し、分析システムの最適化を行う。PCBモニターに関しては、需要の見直しに伴い、SV00モニター等へ応用範囲を広げて検討を行った。	①純物質系標準物質の開発 機器校正用標準液の調製法確立および安定性評価 ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 フェニルスズ分析用底質標準物質の開発・評価を行うと共に、開発した標準物質全般についての総合評価を行う。 ③PCBの微量分析法の開発 実環境分析へ適用し、開発した装置の評価と改良を行う。大気の長期連続測定を試みる。
実施体制(委託先等)	産業技術総合研究所計測標準研究部門 有機分析科有機標準研究室、無機分析科環境標準研究室	産業技術総合研究所計測標準研究部門 有機分析科有機標準研究室、無機分析科環境標準研究室	産業技術総合研究所計測標準研究部門 有機分析科有機標準研究室、無機分析科環境標準研究室	産業技術総合研究所計測標準研究部門 有機分析科有機標準研究室、無機分析科環境標準研究室	産業技術総合研究所計測標準研究部門 有機分析科有機標準研究室、無機分析科環境標準研究室
予算	114,000千円	交付金の内数(114,000千円)	交付金の内数(114,000千円)	交付金の内数(114,000千円)	交付金の内数(114,000千円)
進捗状況(実施に当たって生じた問題点等を含む)	①我が国の環境中での存在量が相対的に多いと推定されるPCB28, 153, 170の3種のPCBを選び、それぞれについて高純度物質の選定を行い、標準液の調製に必要な量を確保した。 ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 トリブチルスズ分析用底質標準物質の開発を目指し、値付けのための信頼性の高い分析法を確立するため、同位体希釈質量分析法について検討した。また、九州地方の港湾の底質を採取し、候補標準物質を調製した。 ③PCBの簡易微量分析法の開発については、底質試料中PCBについて高圧有機溶媒を利用した抽出法について検討した。その結果、従来半日を要したPCBの抽出操作を、高温・高圧状態の有機溶媒を利用することによって約30分で可能とした。また、高感度検出法については、大気中の気体状PCBの測定の可能性について調査を行った。	①PCB28, 153, 170の3種のPCBについて、高純度物質の純度評価を行った。SI1にトレーサブルな方法での値付けとして凝固点降下法による測定を試み、信頼性のある純度値を得、不確かさの算出を行った。また、PCB105について選定を行い必要量の調製を行った。一方、PCB標準液供給のための準備として、安定性試験用の試料の調製に必要な技術開発を行った。 ②有機スズ分析用組成型標準物質の開発 Sn-118標識ブチルスズ化合物を合成し、認証値の決定に用いる同位体希釈質量分析法を確立し、底質標準物質1種類を認証した。また、底質中トリブチルスズについてCIPM/CCQM(国際度量衡委員会/物質量諮問委員会)国際比較に参加した。 ③PCBの微量分析法の開発では、PCBと、PCB分析の妨害成分である有機塩素系農薬とを分離するためのクリーンアップ操作条件を確立した。また、超臨界二酸化炭素を利用した抽出技術に関して、抽出温度や圧力がPCB抽出効率に及ぼす影響を明らかにした。大気を周期的に捕集濃縮し、還元塩化水素として検出する手法による簡易PCBモニター装置の試作を行った。	①PCB105について、高純度物質の純度評価を行った。SI1にトレーサブルな方法での値付けとして凝固点降下法による測定を試み、信頼性のある純度値を得、不確かさの算出を行った。また、PCB70, 194の2種のPCBについて、選定を行い必要量の調製を行った。一方、PCB標準液供給のための準備として、調液、アンブル封入方法を開発した。また、新規にフタル酸エステル4種の高純度候補標準物質を開発した。 ②有機スズ分析用組成型標準物質に関しては、昨年度開発したブチルスズ底質標準物質の国際整合化を行うと共に安定性試験を開始した。フェニルスズ化合物についても標準物質開発を目指し、フェニルスズの値付けのための底質からのフェニルスズ化合物の抽出法・抽出条件、GCでの分離条件について検討した。 ③PCBの微量分析法の開発では、超臨界流体利用抽出技術に関して抽出モードを最適化し精密な分析を可能にした。引き続き、オンラインクリーンアップ技術を開発中である。一方、PCB簡易モニターについては、装置の検出部の電気伝導度測定セルが微小流量で高感度かつ安定な動作を行うための検討を行った。具体的に、セルを非常に薄くし電極面積を増加せるとともに、電極間距離を減少させ、高感度化を図った。また、吸収動作の安定化のためのセル形状について検討を行った。	①PCB70およびPCB194について高純度物質の純度評価を行った。SI1にトレーサブルな方法での値付けとして凝固点降下法による測定を行い、信頼性のある純度値を得た。これらの原料を用いて、PCB標準液供給のための準備として、調液、アンブル封入を行った。 ②底質中フェニルスズ化合物の値付けのための同位体希釈質量分析法について検討するとともに、値付けの基準とする標準液調製用の試薬の純度測定や標準液の調製方法について検討を行った。また、安定性の高い標準物質とするために、ガンマ線による底質試料の滅菌について検討し、有機スズ化合物の分解やその他の効果について検証した。 ③PCBの微量分析法の開発では、超臨界流体利用オンライン抽出・クリーンアップ装置を試作した。特に、クリーンアップ用分離剤の検討を行い、抽出物の精製を10分以内で行うことが可能とした。モニター装置の捕集管の検討を行なった。	①H15年度にアンブル詰めで調製した6種のPCB標準液(PCB28, 70, 105, 153, 170, 194)について、安定性試験および認証値の値付けを完了した。 ②滅菌した底質試料を再混合し、候補標準物質とした。認証に用いる分析法を選択し、フェニルスズおよびブチルスズの濃度を認証した有機スズ分析用組成型標準物質(1種類)の認証を行い、供給を開始した。 ③PCBの微量分析法の開発では、昨年度までに確立した迅速抽出技術について実底質試料分析や認証標準物質の分析に適用し妥当性を確認した。捕集管の耐久性について検討した。
自己評価	①PCB高純度物質が確保できたことから、各異性体毎の標準物質の供給が可能である見通しがたち、当該年度の目標を達成できた。 ②計画通り値付け方法をほぼ確立できる見通しを得た。 ③PCBの簡易微量分析法の開発に関しては、PCB抽出の迅速化に関して目標(現在の1/7)を達成することができた。	①PCB高純度物質の純度測定法が確立でき絶対純度を付与することができたことから、標準液としての供給計画が順調に進んでいると判断する。 ②計画通り有機スズ分析用底質標準物質を認証することができた。 ③PCBの簡易微量分析法の開発に関しては、高精度の分析法を確立することができ、CCQM基幹検査に適用可能であった。また、簡易モニター装置の試作を行った。	①PCB高純度物質4種の絶対純度を付与することができ、調液、アンブル封入の準備が進んでいることから、標準液の供給計画が順調に進んでいると判断する。 ②フェニルスズについては、分析法の開発はおおむね順調である。底質標準物質の開発については、適切な候補物質(底質)の選定、安定性の確認など課題は多い。 ③PCB抽出技術開発では、概ね順調な進捗であるが、オンラインクリーンアップ技術開発に関しては実用化に耐えうる頑健なシステムの構築が必要と考えられる。簡易モニター装置については、検出器、還元器、捕集管などについて、更に検討と改造が必要である。	①PCB標準液については、開発の目処がたった。また、フタル酸エステル類については、主なもの8種について順調な供給の目処がつき、今後JCSSIによる校正用標準液の供給が可能にした。 ②フェニルスズ分析用底質標準物質の開発については、安定な候補物質(底質)の調製および信頼性の高い値付け方法についての見直しを得ることができた。 ③PCB抽出技術開発では、高圧有機溶媒と超臨界流体抽出法を用いた迅速抽出法2法を確立でき、概ね順調な進捗である。PCBモニターについては、需要について見直しが必要となった。	①6種のPCBについてSI1トレーサブルな校正用標準液(認証標準物質)を開発することができた。 ②有機スズ分析用組成型標準物質開発については、一次標準測定法による値付けを行い、かつ濃度レベルも通常の環境レベルの、世界的にみても質の高い標準物質を開発することができた。 ③PCB抽出技術開発では、迅速抽出技術の開発に関して検討した迅速抽出法2法について、当初目標の高感度化を達成することができた。モニターについては捕集管等の耐久性が問題であったが、塩素系SV00C全般について連続モニターの可能性が見いだされた。

事 項	説 明
実施施策名	1 4 高感度・高速・安価かつ広域的に検出・測定することを可能とする技術等の確立
事業名	14-③ 有害物質の発生・曝露機構研究開発
実施目標	<ul style="list-style-type: none"> ・環境ホルモン様物質の、発生源である事業所からの排出を連続監視し、その周辺への曝露の評価手法を確立する。 ・簡易で連続監視可能な、安価な多成分同時計測技術を開発すること。 ・事業所敷地境界と近傍並びにその周辺の広域環境を含めた曝露評価を可能とすること。
政策への活用方針	PRTR制度により報告・公表される環境排出データに基づいた、事業者や事業者団体等による排出影響評価・管理のためのツールとして普及を図り、自主的排出管理とそれに基づくリスクコミュニケーションを促進する。
平成16年度の事業実施状況	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況)</p> <p>本プロジェクトの前半（H12～H14年度）では曝露監視モデルの開発を行い、H15年度に汎用ソフトウェア化し一般に公開した（一部、別予算使用）。H16年度は、化学品安全行政でのこのソフトウェアを主要なツールとした利用を図ると共に、様々な用途・場所で用いられるよう国や自治体の委員会や講演、講習会など多くの活動を実施した。また、国際的な普及のため、英語版を作成・公開した。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般ユーザが簡便に使用できる汎用ツール化として公開 <p>事業所周辺大気監視モデル開発ではデータ入出力とディスプレイを飛躍的に高度化し、また広域大気監視モデルの開発では別予算で開発を行ったユーザーインターフェイスと併せて、一般ユーザが簡便に使用できるソフトウェア、それぞれMETI-LIS Ver. 2 (http://www.jemai.or.jp/ems/meti-lis.htm)とAIST-ADMER ver. 1.0 (http://www.riskcenter.jp/ADMER/ja/index_ja.html)として、H15年度にインターネットサイトで無償公開した。H16年度では、一般ユーザーからの応答を元にバグ等の修正・改良を引き続き行った。また、両モデルとも英語版を作成しインターネットサイトで無償公開 (http://www.riskcenter.jp/metilis/; http://www.riskcenter.jp/ADMER/en/index_e.html)すると共に、英語版ホームページを新たに開設し、国際的な普及活動を本格化した。海外展開の第一歩として、中国広東省広州市周辺（珠江デルタ地域）への適用も開始し、次年度以降は後継事業に引き継ぐ予定である。</p> <p>簡易連続計測システムの実証では、トルエンやベンゼンと分解試薬との反応性を利用した水晶振動子センサを開発し、事業所での連続モニタリングによる実証試験をH15年度に行った。その試験で問題となったセンサ感度の再現性低下は、電極作製法及び分析条件（温度、薬材料、流量等）を最適化することにより解決することができ、現場環境下でも十分実用的に測定可能なことを明らかにした。また、広域環境監視への適用性を拡大するため、センサにネットワーク機能を組み込む改良を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・行政施策での利用・反映 <p>講演会や個別の技術指導によって企業等での事業所自主管理への利用の促進を図るだけでなく、本手法を主要なツールとして利用した曝露評価報告書を行政資料としてとりまとめた。具体的には、大気汚染防止法での自主管理対象の11物質について有害大気汚染物質曝露評価報告書（H16年12月8日）をとりまとめ、産業構造審議会 化学・バイオ部会リスク管理小委員会（H17年05月12日）に提出し、有害大気汚染物質の自主管理の今後のあり方に関する提言の根拠として使用されるなど、目に見える成果があった。また、千葉県での包括的化学物质対策検討調査を始め、地方自治体での有害大気汚染物質による曝露評価・監視への本モデルの利用も進んでいる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデルの一般への普及への活動 <p>事業所周辺大気監視モデル開発ではデータ入出力とディスプレイを飛躍的に高度化し、また広域大気監視モデルの開発では別予算で開発を行ったユーザーインターフェイスと併せて、一般ユーザが簡便に使用できるソフトウェア、それぞれMETI-LIS Ver. 2 (http://www.jemai.or.jp/ems/meti-lis.htm)とAIST-ADMER ver. 1.0 (http://www.riskcenter.jp/ADMER/ja/index_ja.html)として、H15年度にインターネットサイトで無償公開した。H16年度では、一般ユーザーからの応答を元にバグ等の修正・改良を引き続き行った。また、両モデルとも英語版を作成しインターネットサイトで無償公開 (http://www.riskcenter.jp/metilis/; http://www.riskcenter.jp/ADMER/en/index_e.html)すると共に、英語版ホームページを新たに開設し、国際的な普及活動を本格化した。海外展開の第一歩として、中国広東省広州市周辺（珠江デルタ地域）への適用も開始し、次年度以降は後継事業に引き継ぐ予定である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデル開発の基礎情報のデータベース化と公開 <p>事業所周辺大気監視モデル開発で実施した事業所観測での調査データは、今後のさらなるモデル開発のために国際的にも貴重なデータであり、より多くの研究者への使用に供するため、データベース化しその使用法マニュアルと共にインターネット上で公開（英文）した。（http://www.riskcenter.jp/metilis/）。</p>

<p>平成15年度 の事業実施状況</p>	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況、来年度以降の課題)</p> <p>本プロジェクトの前半のH12～H14年度の前期においては、排出源監視手法開発と多成分センサ開発との2つの課題として、分担してそれぞれの開発を行った。H15年度では、これらの成果の事業所現場への統合的な適用を図るため、汎用ソフトウェア化と一般への公開、さらに事業所現場での適用試験と改良を行った。今後、事業所調査での検証結果や、ソフトウェア公開による一般での使用による評価を取り入れ、より現場への適用性が高いツールの開発を目指していく。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <p>1) 大気監視モデルの改良</p> <ul style="list-style-type: none"> ・広域大気監視モデル全国版の開発・公開 <p>平成15年度においては、有害大気汚染物質を用いた検証を行い、それに基づいたモデルパラメータの最適化の検討と、全国版Ver. 1.0の開発を行った。この開発においては、モデル領域を関東から全国へと単に拡張するだけでなく、計算領域のフレキシブルな扱いを可能とするアルゴリズム開発を行った。この結果、ユーザーが任意の地域を切り出して濃度分布の計算や暴露予測を試みることを可能にした。この結果を基に、別予算を使用して、インターフェイスの開発と計算に必要な諸データや計算結果の処理・出力ユーティリティの組み込みなどのシステム化を行い、8月に無償一般公開した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事業所周辺大気監視モデル改良版の開発・公開 <p>前に、試験的公開を行った事業所周辺大気監視モデルの、一般ユーザーによる試験的使用結果に基づき、以下の諸点を改良し、Ver. 2として公開した。①個別事業所ごとの気象条件の特異性をより反映するため、最寄りのアメダス局データを使用できるようにした；②夜間における推定濃度の再現性向上のため、夜間弱風時の安定度階級の判定を改良した；③高さの低い排気口・換気扇などの煙突以外の経路からの漏洩の高精度評価のため、煙突巻き込み効果をはずす選択を可能にした；④周辺道路等の移動発生源からの排出を含めた評価のため、付随的に近傍の線源の影響も算定可能とした；⑤モデルの適用範囲を粒子状物質へ拡大するため、粒子状物質の重力沈降効果を考慮することを可能とした；⑥入モデル使用者の計算条件と結果の出力の操作性の大幅向上のため、データ入力インターフェイスを改良・簡易化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次世代広域大気評価システムの運用手法開発 <p>H14年度までに、3次元メソスケール気象モデルを基礎とした広域長期平均濃度分布評価手法を提案し、その窒素酸化物濃度推計適用し、良好な推計結果を得ることができた。H15年度においては長距離輸送効果が比較的大きな比重を占める物質への適用のため、光化学オキシダントの解析を行い、評価システムの運用手法検討のための基礎データ解析とした。</p> <p>2) 事業所周辺調査による監視モデルと簡易連続計測システムの検証</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事業所周辺監視モデルの検証 <p>本事業、及び他事業で行った、トレーサガス散布による工場建屋周辺拡散実験のデータを合わせ、合計100ランを超える実験を解析し、本年度開発した、事業所周辺大気監視モデル改良版の検証評価を行った。また同時に、米国EPAの推奨モデルであるISC3や、ヨーロッパの代表的モデルとの比較も行った。その結果、比較的再現結果の良好なモデルとされている、これらと同等の再現性を示すことを検証した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・簡易連続計測システムの実証 <p>トルエンやベンゼン等の簡易センサとして、これらのガスと分解試薬との反応性を利用した水晶振動子センサを新たに開発し、事業所を対象としたモニタリングに適用して、実証試験を行った。その結果、水晶振動子センサによる結果とガスクロマトグラフ法による結果との間には良好な相関が観察された。しかし、一部のデータに他の化合物が干渉を及ぼした可能性が示され、干渉成分の除去法が課題となることが示唆された。また、現場実験から、水晶振動子センサの感度に差があることが分かったが、振動子上の電極製造法の改良により対処可能であるとの見通しを明らかにした。</p>
<p>平成14年度 の事業実施状況</p>	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況、来年度以降の課題)</p> <p>本プロジェクトの前半においては、多成分センサの開発と排出源監視手法の2つの課題として、分担してそれぞれの開発を行い、H15年度以降事業所現場への統合的な適用への検討に入る計画である。2つの課題それぞれでの開発は順調な成果を上げており、これまで得られた成果はそれぞれ単独で実地への適用や普及への準備が進んでいる。来年度以降、事業所現場での適用試験と改良を行うことによって、より現場への適用性の高い開発を目指していく。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多成分センサの開発 <p>有機スズ化合物分析では、H13年度までに、前処理時間の1/5以下の短縮と、1,000倍以上の高感度化を達成したが、H14年度には、装置の改良を重ね精度を3倍向上させた（アナリスト125巻1757-1763頁、ジャーナルオブエンバイロメンタルモニタリング3巻627-634頁、特願2002-323382）。本手法はテクニカルレポート（将来JIS標準化）として承認された（H14年9月）。</p> <p>H13年度までに、水晶振動子による有機塩素化合物の高感度連続監視法（従来より20倍高感）（センサーズアンドアクチュエータズ（受理））、及びビスフェノールAの選択性吸着高分子膜を開発した。また、化学エッチング法により1枚の基板上に多数のセンサを集積化する技術を確立した。H14年度は高分子膜を水晶振動子に固定化する方法を開発しサブppmレベルのビスフェノールAを連続的に監視できるセンサを開発した（特願2002-284677、特願2003-45807、ケミカルコミュニケーションズ2002年2698-2699頁）。</p> <p>マイクロ流体システムに関しては、H14年度に、マイクロ流路中で特異的に形成される油水界面を電気化学的検出場として応用することで、新規な化学物質増幅検出系の構築に成功した（特願2002-237069）。フェノール等を誘導体化して本検出系を用いるとアルキルフェノール類の検出が可能となることを示した。また、マイクロカラム電極を抗原抗体反応場とした濃縮型電気化学ELISA装置を開発し、ダイオキシンの簡易濃縮分析に適用した。（特願2001-192026、2001-350436）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・排出源監視手法の開発 <p>H13年度までに広域化学物質大気濃度推計のため、関東地方を5x5kmを単位とする1,288の2次元グリッドに分割したモデルを開発し、ガス状化学物質だけでなく、ダイオキシン類の大気濃度及び沈着量の推計に適用し、良好な結果を得ることができた（オルガノハロゲンコムバウンド45巻292-295頁、52巻446-450頁）。H14年度においては、推定精度向上のため、各メッシュの気象条件推定手法の改良等を行うとともに、PRTRデータへの適用を念頭に、モデルの汎用性保証のための検証を、発生源データと計測データが多数入手できる窒素酸化物を用いて行った。</p> <p>広域化学物質大気濃度推計モデルへの地形情報の組み込みのため、H13年度までに広域化学物質大気濃度推計モデルの3次元化をメソスケール気象モデルをベースとして検討し、窒素酸化物の評価において良好な結果を得ることができた（第6回大気沈着過程に関する国際合同セミナー 00年10月）。H14年度は、前年度の検討に引き続き対象年度による精度のばらつきを検討を行い、実用化への見通しを得ることができた。</p> <p>事業所近傍大気濃度評価モデルの開発においては、既開発モデルをH13年度に試験的に公開した。H14年度には、試験的公開により得られた実使用上の問題点の整理と、事業所での実地検証実験の解析を踏まえた抜本的な改良を行うと共に、合わせて線源および沈降粒子対応機能の付加・拡充を行い、これらを合わせてシステム化を行った。</p> <p>また、H13年度までに米国EPA開発PRZM（土壌モデル）とEXAMS（河川モデル）を組み合わせた広域土壌・水系モデルを開発した。H14年度にはその検証を多摩川水系での塩素イオンを対象に行い、良好な結果を得ることができた。また、プログラムの改良により計算速度の短縮化を行った。</p>

<p>平成13年度までの事業実施状況</p>	<p>(総括：目標に対する達成状況、政策への活用に向けた事業の進捗状況、来年度以降の課題)</p> <p>本プロジェクトの前半においては、多成分センサの開発と排出源監視手法の2つの課題として、分担してそれぞれの開発を行い、H15年度以降事業所現場への統合的な適用への検討に入る計画である。2つの課題それぞれでの開発は順調な成果を上げており、これまで得られた成果はそれぞれ単独で実地への適用や普及への準備が進んでいる。来年度以降、開発と並行して、試験的な使用を一部に行うことによってより現場への適用の高い開発を目指していく。</p> <p>(具体的な事業実施内容)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多成分センサの開発 ・プラスチック中の環境ホルモン物質である有機スズ化合物分析のため、短時間で簡易な前処理法を開発し、前処理時間の1/5以下の短縮と、1,000倍以上の高感度化を達成し、実環境調査に適用した(アナリスト125巻1757-1763頁、ジャーナルオブエンバイロメンタルモニタリング3巻627-634頁)。本手法は標準法としてテクニカルレポートとして提案され、さらにJISへの採用、またIMOへ標準法に向けての提案を行っている。 ・従来法に比べ感度が約20倍向上した、水晶振動子による有機塩素化合物の高感度連続監視法を開発した(センサーズアンドアクチュエータズ(投稿中)、(米国特許許可)09/531,430)。さらに、ビスフェノールAに約20倍の選択性を持つセンサー膜を開発した。 ・マイクロセンサへの適用可能な、ビスフェノールA等数十物質を分析する抗体修飾カラム電極法を開発した(特願2001-192026)。 ・排出源監視手法の開発 ・関東地方を5x5kmを単位とする1,288のメッシュに分割した、グリッド化化学物質大気濃度推定のプロトタイプ広域モデルを開発しその検証を行った(環境と測定技術28巻10号32-39頁、第12回世界空気清澄会議の進歩(2001.04.01))。プロトタイプモデルを改良し、環境ホルモンなどの高沸点化学物質への適用性検討のため、ダイオキシン類の大気濃度及び沈着量の推計に適用し、良好な結果を得ることができた(オルガノハロゲンコムパウンド45巻292-295頁、52巻446-450頁)。 ・さらに、プロトタイプ広域モデルの拡散計算方式を抜本的に改めることにより、地形情報の組み込みと日平均値算出(昨年度は月平均値算出)への改良を行った(第6回大気沈着過程に関する国際合同セミナー(Oct. 2000))。土壌・水系モデル開発においては、特定水系及び広域を対象として地理・水文・産業情報等の収集・解析を行い、モデルの基本骨格を検討した。
<p>平成12年度までの事業実施状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・多成分センサの開発 ・有機塩素化合物センサによる連続監視法の開発を目的として、バブリングにより酸化した試料ガスをモニターする装置を開発し、3.6 Hz/ppm以上の検知分解能があり、オンラインで連続的な濃度監視へと展開できる可能性を確認した。 ・プラスチック中の環境ホルモン物質である有機スズ化合物分析のため、短時間で簡易な前処理法を開発し、前処理時間の1/5以下の短縮と、1,000倍以上の高感度化を達成した。 ・排出源監視手法の開発 ・全国事業所のボイラー施設等を含む燃焼・焼却プロセスについての基礎データを収集・整備した。 ・コプラナーPCB12化合物を含む、PCB類20化合物の、基本物性を計測した。 ・広域監視モデルのプロトタイプとして、関東地方を5x5kmの単位とする1,288のメッシュに分割した大気モデルを開発し、ダイオキシン類をモデル化学物質として高沸点化学物質の広域暴露評価に有効であることを確認した。 ・大気モデルに対応する、モデルの土壌・水系部分の構築に必要な行政区画、地形標高、河道・流域、湖沼および気象に関する各種データベース化を行った。 ・土壌・水系部分の基本骨格を、米国EPA開発PRZM(土壌モデル)とEXAMS(河川モデル)を組み合わせて、大気モデルと同様に関東地方を5x5kmメッシュに分割するモデルとして開発した。
<p>関係機関や民間との連携の状況</p>	<p>広域大気監視モデル全国版は(独)評価技術基盤機構によって、PRTRデータの集計事業の一環として大気環境濃度推計に使用され、その推計結果は同機構ホームページに公開された。また、同機構と(財)化学物質評価研究機構との共同によるPRTR対象化学物質の初期リスク評価での大気環境濃度推計ツールとしても使用されている。事業所周辺監視モデルの改良作業を(社)産業環境管理協会と共同して行ったが、また、同モデルの事業者講習会の同協会を通しての開催など、普及のための活動も同協会と共同して行った。検証のための事業所調査においては、(社)気象協会や複数の化学等の民間会社、中部経済産業局と協力して実施した。</p>
<p>当該テーマにかかわる外的な研究環境(国際動向、研究動向等)など参考事項</p>	<p>OECDの化学品プログラムの環境曝露アセスメントタスクフォースでは、環境濃度推計手法の開発への情報交換と国際協力が課題となっており、そのためケミカルリスクアセスメントモデルのデータベースを作成している。広域大気モデル(AIST-ADMER)もこの一つとして登録されている。</p>
<p>平成13年度所要経費 平成14年度所要経費 平成15年度所要経費 平成16年度所要経費</p>	<p>99,966千円 98,453千円 97,488千円 94,944千円</p>

【年次計画表】

事業名 (番号)	14-③ 有害物質の発生・曝露機構研究開発			
当該年度の目標	12・13年度 基盤技術の開発	14年度 基盤技術の開発	15年度 実用化技術の実証的検討	16年度 実用化技術の実証的検討
当該年度の具体的課題	<p>①多成分センサの開発 選択的吸着膜の効率的な合成法の確立と、簡易で迅速な前処理法の開発。ノニフェノール、ビスフェノール類の選択的分子認識膜の合成と、水晶振動子センサの集積化。マイクロ流体システムによる前処理法の開発。</p> <p>②排出源監視手法の開発 広域大気監視モデルのプロトタイプの開発と高沸点化学物質への適用性検討。地形情報等の組み込みの検討、時間分解能の改良。広域土壌水系モデルの基本骨格の作成。基礎データとしての燃焼・焼却プロセスからの化学物質排出源構造の解析と20種類のPCB類の基本物性の計測。</p>	<p>①多成分センサの開発 ノニフェノール、ビスフェノール分子認識膜の水晶振動子への固定化法の開発。マイクロ流体システムによる環境ホルモンの高速分離法の開発。</p> <p>②排出源監視手法の開発 事業所調査・観測による、事業所周辺及び広域環境各モデルに必要なデータ、パラメータ類の収集とモデルの適用性検証とそれに基づく改良。</p>	<p>事業所への適用性試験と改良 事業所等の調査・観測および既存の環境濃度データによる解析結果の妥当性の検討。各モデルの検証に必要な各種データ、パラメータ類の整備。マルチ水晶振動子センサ及びマイクロ流体システムによる計測システムの事業所での実証試験。</p>	<p>これまで開発・公開した手法をより簡便で使いやすいツールとして仕上げる。このため、一般ユーザーからの情報を集めると共に、使用法のマニュアル、手法開発の基礎となった観測データ及び技術情報などの公表を進める。また、成果の国際普及へ向け、広域大気モデルや事業所周辺監視モデルの英語版の開発や、中国への適用の検討を行う。</p>
実施体制 (委託先等)	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター・環境管理研究部門 (委託先等) 工学院大学工学部、大阪府立大学工学部、京都大学工学部	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター・環境管理研究部門 (委託先等) 工学院大学工学部、大阪府立大学工学部	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター・環境管理研究部門 (委託先等) 工学院大学工学部、大阪府立大学工学部	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター・環境管理研究部門 (委託先等) 工学院大学工学部、大阪府立大学工学部
予算	13年度：独立行政法人産業技術総合研究所運営費交付金 (99,966千円)	独立行政法人産業技術総合研究所運営費交付金 (98,453千円)	独立行政法人産業技術総合研究所運営費交付金 (97,488千円)	独立行政法人産業技術総合研究所運営費交付金 (94,944千円)
進捗状況 (実施に当たって生じた問題点等を含む)	<p>①多成分センサの開発 トリクロロエチレンに対する感度として、3.6Hz/ppm以上の検知分解能を有する水晶振動子センサを開発した。これにより大気中のトリクロロエチレンをサブppmレベルで連続的に監視することが可能となった。環境ホルモンの一種である有機スズ化合物を分析するため、短時間で簡易な前処理法を開発し、前処理時間を1/5に、感度を1000倍以上向上させた。 分子認識膜に関しては、修飾アミロースを用いる鍍型重合膜を開発し、ビスフェノールに対して約20倍の選択性を有する膜を見出した。また、センサの集積化に関しては、センサパターンの最適化によりセンサ間の応答妨害を除去し、センサ駆動回路の見直しにより水中で20倍の高感度化を達成した。マイクロ流体分析システムに関しては、分析性能の評価システムを構築し試作チップの評価を行っている。また、本マイクロチップ内で酵素イムノアッセイ法を行わせるためのモデル系を構築した。内分泌攪乱物質の高感度検出システムとして2つの特許を申請中である</p> <p>②排出源監視手法の開発 高沸点化学物質の広域監視モデルのプロトタイプとして、関東地方を5x5kmを単位とする、288の2次元グリッドに分割したモデルを開発し、一般廃棄物焼却施設からの排出物質を対象としてモデルの適用性検討を行った。 広域化学物質大気濃度推計モデルへの地形情報の組み込みのため、メソスケール気象モデルをベースとして3次元化の検討を行った。窒素酸化物を用いた検討では、実測との関係数r=0.8の良好な濃度分布の対応を得た。 関東地方程度の広がりをもつ広域の土壌・水系プロトタイプモデルとして、米国EPA開発のPRZM (土壌モデル) とEXAMS (河川モデル) を組み合わせた広域土壌・水系モデルを開発した。 モデル開発の基礎データとして、全国事業所の燃焼・焼却プロセスについての基礎データを収集・整備し、また12種のコプラナーPCBを含む、20種類のPCB類のモデル計算に必要な基本物性の計測を行った。</p>	<p>・多成分センサの開発 有機スズ化合物分析手法 (H13年度までに開発) のテクニカルレポート (将来JIS標準化) を作成し、H14年9月に承認された。 水晶振動子センサ開発においては、前年度開発したビスフェノールAの選択性吸着高分子膜を、水晶振動子に固定化する手法を開発し、サブppmレベルのビスフェノールAを連続的に監視できるセンサを開発した。(特願2002-284677、特願2003-45807、ゲミカルコミュニケーションズ2002年2698-2699頁) マイクロ流体システムに関しては、マイクロ流体中で特異的に形成される油水界面を電気化学的検出場として応用することで、新規な化学物質増幅検出系の構築に成功した(特願2002-237069)。フェノール等を誘導体化して本検出系を用いるとアルキルフェノール類の検出が可能となることを示した。また、マイクロラミ電極を抗原抗体反応場とした濃縮型電気化学ELISA装置を開発し、ダイオキシンの簡易濃縮分析に適用した。(特願2001-192026、2001-350436)。</p> <p>・排出源監視手法の開発 広域化学物質大気濃度推計モデルについては、推定精度向上のため各メッシュの気象条件推定手法の改良等を行い、窒素酸化物を用いた検証についてもモデルの汎用性を確認することができた。 地形情報を組み込みメソスケール気象モデルに基づく手法開発では、窒素酸化物評価における対象年度による精度のばらつきを検討を行い、実用化への見通しを得ることができた。 事業所周辺大気濃度評価モデルについて、事業所での実地検証実験の解析と試験の公開の取組を踏まえて抜本的な改良を行うと供に、合わせて線源および沈降粒子対応機能の付加・拡充を行い、これらに合わせてシステム化を行った。 また、広域土壌・水系モデルにおいては、前年度までに開発したモデルの検証を、多摩川水系での塩素イオンを対象に行い、良好な結果を得ることができた。</p>	<p>・大気監視モデルの改良 広域大気監視モデルの開発では、有害大気汚染物質を用いた検証とモデルの全国版への改良を行い、別予算によるインターフェイス等を含わせ、無償一般公開した。 事業所周辺大気監視モデルにおいても、事業所調査結果に基づき改良し、データ入出力インターフェイスの改良・簡易化を行い、Ver. 2として無償一般公開した。 次世代広域大気評価システムの運用手法開発では、長距離輸送効果が比較的大きな比重を占める物質への適用のため、光化学オキシダントの解析を行い、評価システムの運用手法検討のための基礎データ解析とした。</p> <p>・事業所周辺調査による監視モデルと簡易連続計測システムの検証 東海地方の化学製品製造事業所において、モデル検証とセンサ実証のための調査を行った。モデル検証では、この調査結果を含めた実証を解析し検証評価を行った。その結果、比較的再現結果のEPAやヨーロッパで良好なモデルとされているモデルと同等の再現性を示すことを検証した。 簡易連続計測システムの実証では、トルエンやベンゼンと分解試験との反応性を利用した水晶振動子センサを新たに開発し、実証試験を行った。その結果、水晶振動子センサによる結果とガスクロマトグラフ法による結果との間には良好な相関が観察された。しかし、一他化合物の干渉の除去や、水晶振動子センサの感度のばらつきなどの課題も明らかになった。</p>	<p>H16年度は最終年度であり、これまで開発・公開した手法をより簡便で使いやすいツールとして仕上げ・普及することに重点を置いた。化学安全行政でのソフトウェアを主要なツールとした利用を図ると共に、様々な用途、場所で用いられるよう国や自治体の委員会や講演、講習会など多くの活動を実施した。また、国際的な普及のため、英語版を作成・公開した。</p> <p>・一般ユーザが簡便に使用できる汎用ツール化と公開 大気監視モデル開発ではH15年度に無償公開したモデルを、一般ユーザーからの応答を元にバグ等の修正・改良を引き続き行くと共に、英語版を作成しインターネット上で無償公開した。簡易連続計測システムの実証では、実証試験で問題となったセンサ感度の再現性低下を電極製作法及び分析条件を最適化することにより解決し現場環境下でも十分実用的に測定可能なことを明らかにした。</p> <p>・行政施策での利用・反映 講演会や個別の技術指導によって企業等での事業所自主管理への利用の促進を図るだけでなく、本手法を主要なツールとして利用した暴露評価報告書を作成し行政資料としてとりまとめた。具体的には、大気汚染防止法での自主管理対象の11物質について有害大気汚染物質暴露評価報告書 (H16年12月8日) をとりまとめ、産産構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会 (H17年05月12日) に提出し、有害大気汚染物質の自主管理の今後のあり方に関する提言の根拠として使用されるなど、目に見える成果があった。また、千葉県を包括的暴露評価調査を開始し、地方自治体での有害大気汚染物質による暴露評価・監視への本モデルの利用も進んでいる。</p> <p>・モデルの一般への普及への活動 事業所周辺及び広域の大気監視モデル開発では、インターネットでの汎用ソフトウェア公開と合わせて、使用マニュアルを作成・公開し、講習会の開催や個別の技術指導を行った。また、一般ユーザーからの問い合わせ・相談をHPで受付る体制をとっているだけでなく、さらに事業所周辺大気監視モデルではマニュアルをよりわかりやすく補足するものとして「活用術ノート」を作成し、インターネット上で公開した。</p> <p>・モデル開発の基礎情報のデータベース化と公開 事業所周辺大気監視モデル開発で実施した事業所観測での調査データは、今後のさらなるモデル開発のために国際的にも貴重なデータであり、より多くの研究者への使用に供するため、データベース化しその使用法マニュアルと共にインターネット上で公開(英文)した。</p>
自己評価	<p>排出源監視手法開発においては、成果物が実際に事業者や事業者団体に普及が図られ、使用されることが不可欠であるが、これまでこうしたことは研究開発計画そのものとは別として計画されてきた。本研究で開発したプロトタイプモデルは、(他予算のプロジェクトへの発展もふくめ) 一般使用に向けてのインターフェイス作成を並行して行い、一部は試用もされており、成果の使用現場とのつながりの密接なプロジェクトとして進行させている。</p>	<p>本研究開発は、成果をその使用現場とのつながりを密接なプロジェクトとして進行させている。具体的には、広域化学物質大気濃度推計2次元グリッドモデルでは、揮発性化学物質の曝露評価への試験的適用結果を化学品審議会での検討資料として報告し、他予算により入出力、データ処理等のインターフェイスを整備し、関東地方版(AIST-ADMER ver.0.8)として、試験的に公開している。また、事業所近傍大気濃度評価モデルの開発においては、そのユーザーインターフェイスを(社)産業環境管理協会と共同して開発し、公開する計画である。</p>	<p>本研究開発は、成果をその使用現場とのつながりを密接なプロジェクトとして進行させている。このため、公開した監視モデルへの一般ユーザーからの応答を、講習会の開催や、インターネットを通じてくみ上げ、モデルの機能向上、インターフェイス簡易化へ反映してきた。今後、英語版の作成し、OECD委員会などの活動、また、中国などとの共同研究を通じ国際的にも普及してきたい。</p>	<p>開発した暴露監視モデルは、別予算でのPRTR対象化学物質リスク評価プロジェクトにおいて暴露の詳細な主要解析ツールとなっており、その成果はH17年度まで11物質の詳細リスク評価書として出版公開されている(一部ネット)。また、産産構造審議会WGでの有害大気汚染物質自主管理の評価にも、これらを用いた暴露評価結果が基礎資料として用いられた。さらに、千葉県を初めとした地方自治体での暴露評価や、個別事業者による事業所管理への利用も進んでおり、本プロジェクトは大きな成果を挙げつつあると評価している。</p>

2. 平成16年度までの事業実施に対する評価・助言

事項	委員からの評価・助言
全般	<p>小淵総理の元で開始されたダイオキシン及び環境ホルモンのミレニアムプロジェクトは先進性を持ち、世界に誇れる研究成果をあげてきた。ダイオキシンについては、分析技術及び発生源対策技術で大きな成果を挙げ、世界をリードしてきている。他の分野、例えば毒性評価手法等においてもダイオキシンの研究発展に大きな貢献をしてきている。尚、毎年行なわれているダイオキシン国際会議は、2007年9月に日本(東京)で開催され、これらの成果の発表の場となる。一方で、環境ホルモンについても、先進的な研究が行なわれ、評価手法等について新しい手法が開発され、OECDの試験法として位置付けられつつある。例えば、環境ホルモン作用のプレスクリーニング法として開発された魚類や鳥類に対してのエストロゲンレセプター結合性試験やスクリーニング法としての魚類、鳥類および両生類の卵黄タンパク(ビデロゲン)誘導性の試験法は、我が国における環境ホルモン研究の世界への大きな貢献となっている。日本は米国、欧州と共に3拠点の一つとして研究機能を果たしてきた。環境ホルモンの人への影響の評価について、今後の研究が必要な部分が多く存在するものの、欧州での持続可能な社会を目指しての環境ホルモン研究の着実な進展にみられるように、欧米を中心としたこの種の研究が進む中で、我が国の本プロジェクトは先見性のある研究であったと評価できる。</p> <p>ミレニアムプロジェクト発足以後、セルシグナリングに関する研究はさらに進歩し環境ホルモンに関するエストロゲンレセプターの反応機構もより詳しく明らかにされてきた。エストラジオールがエストロゲンレセプターに結合するとレセプターは二量体を形成し、そこにコアクチベーターが結合し、複合体が核内のDNAに結合し発現を制御するといわれている。このようなプロセスにおいて、ビスフェノールAやノニルフェノールなどの環境ホルモンといわれる内分泌かく乱物質は、レセプターに結合しDNAの発現に影響を与えたとされてきた。エストロゲンレセプターだけでなく、アンドロゲンや他の受容体に結合する内分泌かく乱物質もある。本プロジェクトを含め多くの努力により、ダイオキシン類の土壌蓄積が上昇しなくなったことは高く評価できる。環境ホルモン対策についても、化学物質に対する関心を高め、多角的にその安全性を考慮して使用できるようになったことは大いに評価できる。今回意見を求められている、平成15年6月以降の環境ホルモン対策にかかわるミレニアムプロジェクトの成果については、非常に少ない資料でしかもヒアリング、質疑応答がなく大変コメントがしにくい状況であるが経済産業省、環境省のプロジェクトの成果についてそれぞれ簡単にコメントを帰す。</p>
経済産業省 全般	<p>ダイオキシン類、環境ホルモンに関する検出、暴露等、基礎的な領域において研究を実施したものであり、当初目的をほぼ達成していると判断される。一部の事項について、予定通り進行していないものも見受けられるが、基礎研究としてやむをえないところもある。</p> <p>資料は平成12年度～平成16年度までの事業の実施状況であるが、平成15年度以降の事業だけを評価することは難しいが、全般的に第9回までの結果と大きく変わっていない印象である。構造活性相関システムの開発については、OECDや米国で多くの分野についておこなわれていると述べられている。このような中で、本プロジェクトの成果がどのように評価されているかが問題であると。欧米の論文の引用やOECDでの議論の結果が添付されているかと思う。高感度・高速・安価かつ広域的に検出・測定することを可能とする技術等の確立については3つのプロジェクトに関して報告されている。いずれも平成15年度以降も順調に研究開発が進んだように見受けられる。</p>
13	<p>非常に基礎的・科学的な挑戦と思うが、時代の流れ(進歩)に応じたレビュー、手法の評価をお願いしたい。</p> <p>ここでは、化学物質の構造からその有害性を評価することを目的に研究が行われた。平成16年度までに三次元構造相関手法を、次いでデータの取得ではバイオアッセイが270物質に及んでいる。具体的には、in vivo 試験、子宮増殖試験、ハーシュバーパー試験などがなされ、エストロゲン受容体に対する受容体結合予定システムの基本設計を終了し有用なシステムの構築に成功している。さらに、in vivo、in vitro の基本データ収集を計画通り実施している。</p> <p>プログラム改良等、結合性予測システムの成功等評価。今後、リスク管理へのあらたな問題へ力を注がりたい。一日も早く実用化されたい。</p> <p>In vivo実験のデータを取得できたようであるが、その結論が明確にされていないように見える。</p> <p>Q-SARの利用限定性をこえて、適正範囲を広げようとする意欲は買えるが、問題が多岐にわたることは良く認識されているものの、困難大であることを指摘しておきたい。</p>
14	<p>高感度はPPTレベル、高速は1日というように具体的に示された点が分かりやすい。14-①の生物の機能利用の技術開発では、1前処理方法の開発及び認識素子の で、ダイオキシンへの反応性を指標とした認識素子の開発を目指し、抗体遺伝子への変異導入による抗体遺伝子ライブラリー構築と新規単鎖抗体の開発がおこなわれ、簡易分析装置に適した認識素子が開発され選抜されてダイオキシン簡易分析システムが構築された。さらに排ガス試料用自動前処理装置の土壌試料前処理に適用させる技術開発により土壌中ダイオキシン類計測システムが構築された。続いて、ダイオキシンペプチド(人工抗体)の開発、また半導体デバイス、プローブ型SPR検出装置の開発等がなされ、環境試料計測技術としての実用性が確認された。いずれも、簡易かつ迅速な測定法の普及に貢献するところが大きい。</p>
14①	<p>全体的には、特に言うことはありません。このミレニアムプロジェクトの中でと言う意味ではありませんが、今後は、ppb あるいはppt レベルでも生態に影響がある環境ホルモンといわれている物質の製造工程あるいは環境中での経済的で効率的な除去技術の開発が重要だと考えます。</p> <p>実施目標を大きくクリアされたことを評価する。ダイオキシン類を対象の迅速な分析ができる簡易さは今後環境教育の実施におけるメリットが大でありまことよこばしい。</p> <p>基礎的な研究であるため、目的を達成できない可能性が高いことは理解できるが、トランスデューサー関連の研究途上で中止している事項が少し多いように感じる。当初計画に見込み違いがあったことについて今後活かす方策を考えることも必要であろう。当初計画の微量分析法を標準物質が4種類について得られたか否かが明記されたい。</p> <p>考え方に個人的に興味があるもの、本法のみにこだわらず他のアイデアとの比較評価が出来れば今後欲しい。</p> <p>事業実施報告書の事業実施状況の記述は、研究進捗状況が良く理解できるものである。</p>
14②	<p>有機スズ分析用組成標準物質の開発は世界的に高いレベルに開発されるなど評価したい。リスク評価ができる簡易分析のしやすいシステムの確立を望む。今後国際的なとり組みに力を注がれることを望みます。</p>
14②及び14③	<p>特に意見はない。なお、本研究開発成果が国内外で普及努力されていることを評価したい。</p>
14③	<p>実用化にむけて積極的に情報を集め、公表し情報を国際普及にまでつとめている点を評価、「活用術ノート」の公開など一般ユーザー向けへの普及に力が注がれていることは評価したい。地方自治体への良い成果が期待できる。</p>

環境省 ExTEND 2005	<p>環境省の「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について－ExTEND2005－」という小冊子では、平成10年に取りまとめられた内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」に基づく取り組みにはじまり、これに沿った、化学物質の内分泌系への作用に関する研究の推進、環境実態調査、ミレニアムプロジェクトによる試験法開発および試験の実施、国際的協力についてのまとめ、今後の方向性について、野生生物の観察、環境中での測定、基盤研究の推進、影響評価、リスク評価・管理、リスクコミュニケーション等について具体的の方針を示している。基礎的分野で、科学の進展が目覚ましいこの分野の最新の情報にもとづき、コンパクトに方針をまとめてあるので今後の環境ホルモン関連の研究開発の重要な指針となると思う。</p> <p>今後も、多くの人類が安全で快適な生活を営むには、化学物質の使用は不可欠である。このような中で、我々は正しい科学の知識により、適切な化学物質の、適正量の使用の方策を立てていく必要がある。</p>
	<p>内分泌かく乱化学物質について、野生生物影響から分子レベルまで、さらに試験法開発を含めて、当初計画を達成していると判断される。国際的に連携をとったこの分野の作業において、わが国の貢献は高かったと思える。</p> <p>今後、詳細な検討を続ける必要がある事項も少なくない。基礎研究は、流行を追うものではないので、一時の熱が冷めたことにより、研究の進展も遅れることのないように、地道な努力をお願いしたい。</p>
	<p>平成15年度から2年間にわたる SPEED'98改訂ワーキングに参加できましたことを感謝します。</p> <p>この種の情報は科学的にも高度なため、一般国民に理解が困難、「正確な情報」、よりわかりやすく正しく知らせること。情報の共有にむけて今後の対応が必要である。今後、自己判断し、選択し行動できるための環境教育が必要である。現在、子どもたちと空気のよごれ(CO2簡易カプセルテスト。定点で500カ所)を観測し、毎年地図でチェックし公表しているが、身近な情報を子どもたちと調べ一般へアピールする効果は大である。私たち消費者もわかりやすい情報の提供にむけてかかわってまいります。</p>
	<p>ヒト、野生生物、生態系を通して包括的的化学物質対策を作ろうという発想に賛成。ただしそれには新しいヒト・野生生物・生態系を統合できる地域環境保護システムが必要。</p>
	<p>「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について－ExTEND2005－」は、平易な文章記述であるので理解できる。</p> <p>基本的柱(1)～(7)の具体的方針についてであるが、図示されているため、文章の理解も容易である。</p> <p>しかし(5)と(6)とが図7に概念図として掲げられている。リスク評価とリスク管理の具体的方針は一つの柱でも良かったのではないかと。また、現時点で該当するものはないとの考えも合わせて付記されるとの配慮も必要か。(27頁)</p>

3. ダイオキシン類・環境ホルモン対応評価・助言会議委員名簿

議長	小泉 明	東京大学名誉教授
委員	太田 文雄	産業廃棄物処理事業振興財団理事長
	角田 禮子	主婦連合会参与
	楠田 哲也	北九州市立大学大学院教授
	鈴木 継美	東京大学名誉教授
	高橋 正俊	(前 住友化学工業株式会社)
	都留 信也	(財)日本グラウンドワーク協会顧問
	永田 勝也	早稲田大学理工学部教授
	松永 是	東京農工大学大学院共生科学技術研究院 生命機能科学部門教授
	宮崎 章	(独)産業技術総合研究所環境管理技術研究部門 計測技術研究グループ招聘研究員
	森田 昌敏	(独)国立環境研究所特別客員研究員 愛媛大学農学部生物資源学科教授