

令和 5 年度 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究

分担研究課題：「DNT陽性物質選定、及び、国際標準化に向けた情報収集」

研究分担者 桑形 麻樹子
国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部

研究要旨

発達神経毒性(DNT)は、発生期(胎生期)あるいは生後発達期の神経系に対する化学物質による有害作用と説明される。この評価に向けた、より迅速、低コストで省動物に資する新規評価手法の開発が急務となっている。しかしながら、神経系の発生・発達は極めて複雑な現象であり、ヒトの発達神経毒性の定義ですら専門家間で認識が異なるのが現状である。

本研究では新規評価手法の開発を目的として、発達期DNTの発現機序を明らかにし、将来的なin vitro試験法への適応拡大に必要なシグナルネットワークを同定することも加味した。

DNTに関しては、その複雑さ故に基礎的な背景データの不足が大きな問題であることから、分担研究として、DNT陽性物質の選定、および国際標準化に向けた情報収集を行った。

A. 研究目的

発達神経毒性(DNT)に関しては、その複雑さ故に基礎的な背景データの不足が大きな問題であることから、DNT陽性物質の選定、および国際標準化に向けた情報収集を行った。

B. 研究方法

情報収集として、OECD in vitro DNT battery test (DNT-IVB) 専門家会議および続いて同メンバーにて開催されたNeurotoxicity Conferenceへ出席し、情報収集を行った(2023年5月19日~26日、ダーラム、北米)。この専門家会議は、EFSAおよびEPAが主体となってin vitro手法によるDNT評価方法の確立を目的としている。

DNT陽性対照物質の選定は、欧米リスク評価機関の報告書及び科学論文を調査した。その中から今年度はラットを用いた動物実験によりDNT陽性と報告された論文(Mundy M et al., 2015)に掲載された化学物質を精査した。

(倫理面への配慮)

科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

C. 研究結果および考察

1. OECDの動向

OECD DNT-IVB会議には、EFSAおよびEPA関係者、またin vitro試験開発に携わった大学及び企業関係者が出席した。ハイブリッドで開催され、約60名が参加した。現在、各神経発生過程に対応したin vitro試験が17種類に絞られている。この17試験をすべて実施するかは議論が続くようである。現在、Case studyを増やし、各試験の信頼性を確認している。

OECD-IVB文書にはゼブラフィッシュは含まれていないが、ゼブラフィッシュは試験実施条件について議論が必要のため、引き続き、検討することになった。なお、最新のOECD DNT-IVB文書「Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental

Neurotoxicity (DNT) In Vitro Testing Battery.」は、OECDのHPにて公開されている（url: <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/developmental-neurotoxicity.htm>）（添付資料1）。

2. DNT陽性対照物質の選定

ラットを用いた動物実験によりDNT陽性と報告された論文(Mundy M et al., 2015)に掲載された化学物質を精査した。

Expanding the test set: Chemicals with potential to disrupt mammalian brain development. Mundy WR. *et al.* (Neurotoxicology and Teratology, 52, 25-35, 2015)。

97化合物が掲載されており、その内訳は下記の通り。

農薬	17
医薬品	38
化学物質	42

現在、DNT-IVBにて選抜された17試験の実施状況についても追記した（表1）。

D. 結論

In vivo およびin vitroのDNT分野の情報収集を行った。その結果、OECDではin vitro DNT試験バッテリーの構築を試みていたが、まだ、結論に至るには時間を要するようである。また、公表されている科学論文からDNT陽性対照物質の精査を行った。

DNT-IVB文書にもDNT陽性対照化合物の掲載があることから、引き続き、継続して精査を続ける予定である。

E. 健康危険情報

総括研究報告書参照

F. 研究発

- 論文発表
なし

2. 学会発表

国際学会

- 1) Makiko Kuwagata, Hiromasa Takashima, Ryo Haneda, Kanako Tanaka, Takuro Hasegawa, Hiroshi Yamazaki,

Satoshi Kitajima: Possible teratogenic effects mediated by seminal plasma exposed to thalidomide in rabbits. EURO-TOX2023. (2023.9.10-13)リュブリャナ、スロベニア

国内学会

- 2) 桑形麻樹子：精漿を介した催奇形性発現の可能性 第50回日本毒性学会学術年会(2022.6.30) 横浜
- 3) 長谷川拓郎、白方渉太、高島 宏昌、山崎 浩史、北嶋 聡、桑形麻樹子:LC-MS/MSを用いたウサギ血漿、精液および子宮内容物中のサリドマイドとその代謝物の同時測定法のバリデーション. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.6.19-21) 横浜
- 4) 高島宏昌、田中加奈子、長谷川拓郎、羽田亮、山崎浩史、北嶋聡、桑形麻樹子：ウサギを用いたサリドマイド腔内投与による催奇形作用評価. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.6.19-21) 横浜
- 5) 五十嵐智女、松村万里、小川いずみ、矢川千織、早川孝彦、越智美代子、齊藤 洋克、西村拓也、桑形麻樹子、北嶋聡：フードテックを応用した細胞培養食品を含む「新規の食品」の安全性確保に関する諸外国の制度比較と最近の動向. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21) 横浜
- 6) 桑形麻樹子：新生 DNT 委員会のこれから. 第63回日本先天異常学会学術集会(2023.7.28) つくば
- 7) 桑形麻樹子、高島宏昌、長谷川拓郎、田中加奈子、羽田亮、山崎浩史、北嶋聡：ウサギへのサリドマイド経口投与による精漿を介する発生毒性発現リスクの解明. 第63回日本先天異常学会学術集会(2023.7.28-30) つくば
- 8) 桑形麻樹子：ウサギ精漿を介したサリドマイドによる発生毒性のリスク 第97回日本薬理学会年会(2023.12.14)神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし