

研究要旨

現在、試験データのない膨大な数の化学物質の安全性評価が大きな課題となっている。特に神経毒性に関してはメカニズムが不明で適切な評価方法が活用されていないため、新たな神経毒性評価法が喫緊の課題であり、OECDなどで国際的な議論が進行中である。

本研究では、OECDと共有している化学物質リストをもとに、インビトロで構造と機能の両側面から神経毒性を検討した。神経系の構造に対する毒性に関しては、細胞増殖および分化能により多くのDNT化合物をスクリーニングできることを明らかにした。次に、機能面として、iPSニューロンのネットワーク評価を行ったところ、増殖・分化で毒性を評価できない化合物の毒性を検出可能であった。また、動物データが不足している化合物はin vivoでの評価を進めた。以上の内容は、OECD事務局とオンライン会議で議論を行った。

現在、インビトロデータと化学物質の構造に基づくインシリコの活用により統合化を図っており、化学物質のインビトロ神経毒性評価法の構築を目指す。最終的に、OECDや米国EPAを中心とする国際グループとの協調のもと、従来の神経毒性試験（TG424）や発達神経毒性試験（TG426）を代替して国際的な化学物質管理の取組みに貢献できる試験法として確立する。

A. 研究目的

本研究では、OECDと共有している化学物質のリストをもとに、インビトロと動物、インシリコによる神経毒性評価を行う。特に、ヒトiPS細胞、iPS神経の評価を行い、ヒトにおける予測性等を検証することにより新たな神経毒性評価法を開発する。

B. 研究方法

各分担研究者を参照のこと

C. 研究結果

OECDで議論されているリストから化学物質を選定し、京大CiRAで樹立されたヒトiPS細胞株253G1を用いて化学物質の神経毒性評価を行った。その結果、iPS細胞の神経分化能には一定のスクリーニング性があることを明らかにした。

次に、ヒトiPS神経に関しても、神経活動を多点電極アレイシステムで記録して神経毒性の評価を行った。その結果、ピレスロイド系農薬や内分泌かく乱物質ビスフェノールAなどの神経毒性を検出可能であることを明らかにした。一方、ネオニコチノイドに関しては、ヒトiPS神経では毒性を検出できなかったがiPS細胞の増殖・分化能により毒性評価できたことから、複数のエンドポイントを組み合わせることで予測性が向上することが示唆された。

現在、インビトロとインシリコの相関を検証しており、さらに予測性の高い方法に発展できるのか検

証中である。

また、予測性の検証には動物データが必要であることから、本研究班においていくつかの化学物質のin vivo DNT試験を実施しており、今後、インビトロと比較する予定である。

D. 考察

本研究では、DNTが懸念される化学物質を用いて、特に農薬を中心に評価した。単独の手法では毒性予測に限界があることから、いくつかの手法を組み合わせる必要があると考えられる。今後、カテゴリーアプローチなどの手法を基にしてインシリコとインビトロデータの統合化を図ることにより新たな神経毒性評価法を開発できることが期待される。

これらのデータは、2020年8月にOECD DNT会議の事務局とも議論しており、引き続き、新たな神経毒性のガイダンスに貢献したい。

E. 結論

iPS細胞の分化能および多点電極アレイによるiPS神経のネットワークにより、OECD化合物の評価を行い、一定の予測性が得られることが示唆された。

F. 研究発表

各分担研究者を参照のこと

G. 知的所有権の取得状況

各分担研究者を参照のこと