

改正化審法における 濃縮性予測手法活用

住友化学(株) 生物環境科学研究所
仲井俊司
高野光太郎
齋藤昇二

Bioconcentration Prediction under the Amended Chemical Substances Control Law of Japan

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Environmental Health Science Laboratory
Shunji NAKAI
Kotaro TAKANO
Shoji SAITO

Bioconcentration of organic chemicals in fish is considered to be one of the most important factors determining the fate of chemicals in aquatic environment, and thus, the exposure levels to human and environmental organisms. Under the Chemical Substances Control Law of Japan, bioconcentration testing is, therefore, one of the principal requisites for the registration of a new chemical of which the intended volume is beyond the specified criterion. On the other hand, in order to reduce the burden of laboratory testing and also to provide early warning for possible hazard of a chemical, bioconcentration predictions by utilizing such a descriptor as 1-octanol/water partition coefficient can be partly applicable to the registration purpose under the law. This report presents an overall picture of applicable methods for the prediction especially that based on restricted permeability of molecules, which we have contributed partly to the introduction of a new criterion through the national survey project funded by METI.

はじめに

2006年2月に開催された国連環境計画（UNEP）の国際化学物質管理会議（ICCM）において「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）」が採択され、「化学物質の生産と使用が人の健康と環境にもたらす悪影響を2020年までに最小化する」ことが世界百数十カ国により合意された。これを受けて52カ国の化学工業界で構成する国際化学工業協会協議会（ICCA）は、グローバルな化学物質管理のための業界の自主的活動計画（GPS）を同時期に発表し、SAICMに賛同して化学物質の自主管理を一層進めていく方針を示している。このように化学物質の安全確保の重要性は益々高まっており、当社ではこれまでも法規制対応はもとより、自主的なレスポンス・ケアの取組みを積極的に展開しているところである。

ところで、このSAICMにおいてリスク管理の優先

度の高い化学物質として難分解性・高濃縮性・有毒性物質（PBT物質）や残留性有機汚染物質（POPs）が挙げられている。これらはストックホルム条約など他の多くの規制においても管理対象とされる特性を有する物質であり、国際的に協調して製造・使用の禁止、排出の削減、適正処理などの対策が求められている。国内においてはこのような特性を有する物質は既に化審法（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）によって厳しく規制されている。

化審法は2004年に改正されその内容は大きく変更されたが、PBTやPOPsなどの特性に関わる分解性や濃縮性の試験評価は1974年の施行当初より原則必須とされ、特に高濃縮性物質は厳しい管理下に置かれる。ところで、濃縮性評価についてはその実測データの蓄積に伴い、評価の効率化などの観点から予測手法の活用による試験の免除が一部で認められることになり、1-オクタノール/水系の分配係数の対数値などを記述子とした手法などが適用できることになった。

本稿ではこの濃縮性の予測手法に焦点を絞り、特に経済産業省の委託調査事業を通してその理論的背景等を精査することとなった分子量の閾値の考え方を中心に、現在の化審法で認められている濃縮性予測手法について概説する。

改正化審法

まず、改正化審法の概要を述べる。1973年に制定された化審法は、2004年に2回目の改正がなされた。主な改正点は、①人の健康被害防止の観点に加えて動植物への被害防止の観点を含めた審査・規制制度の導入、②一部の既存化学物質（難分解性で高濃縮性のもの）の管理措置の見直し、③環境への放出可能性に着目した新たな事前審査制度の導入（総量10t/年以下の低生産量新規化学物質の特例審査制度や中間物、閉鎖系等用途、輸出専用品の事前確認制度）、④有害性情報の国への報告の義務化、などである。

化審法における化学物質の影響評価では申請プロセス（Fig. 1）に従ってまず分解性が評価される。この結果、良分解性でない物質は（分解物が1%以上残留する場合はその分解物全てについて）濃縮性が評価される。そして高濃縮性で、かつ高次捕食動物に有害であると判断された物質はPCBと同様の「第一種特定化学物質」として厳しく規制される。これは実質的に製造・輸入の禁止と同等の措置であり、基本的に化審法施行当初から一貫して継続されているものである。また、今回の改正により、既存化学物質について難分解性かつ高濃縮性である場合は、毒性が不明な場合であっても「第一種監視化学物質」

に指定され、一定の管理下に置かれることになった。このように濃縮性は化審法において極めて重要な評価項目の1つになっている。

濃縮性試験

1. 濃縮性とは

化審法等の安全性評価における「高濃縮性である」とは、化学物質が生物の体内作用や食物連鎖を通じて、生物の体内に蓄積しやすい性質を有することを意味している。ここで、濃縮性や蓄積性に関連する主な用語の定義を以下に示す¹⁾。

- Bioconcentration（生物濃縮）：化学物質の水中から鰹や体表面を介した魚体内への直接的な濃縮過程を示す。この評価で得られる濃縮性の指標が生物濃縮係数（Bioconcentration Factor、以下BCF）であり、以下の式より与えられる。

$$BCF = \text{魚体内の化学物質濃度} / \text{水中の化学物質濃度}$$

- Bioaccumulation（生物蓄積）：上記のBioconcentrationの過程に経口的な餌からの取り込み過程を合わせた過程を示す。
- Biomagnification（食物連鎖を介した生物蓄積）：生態系の食物連鎖を介した生物蓄積であり、高次の栄養段階で化学物質濃度が上昇する現象を示す。

化審法等における規制の目的に照らし合わせると、上記のBiomagnificationあるいはBioaccumulationを評

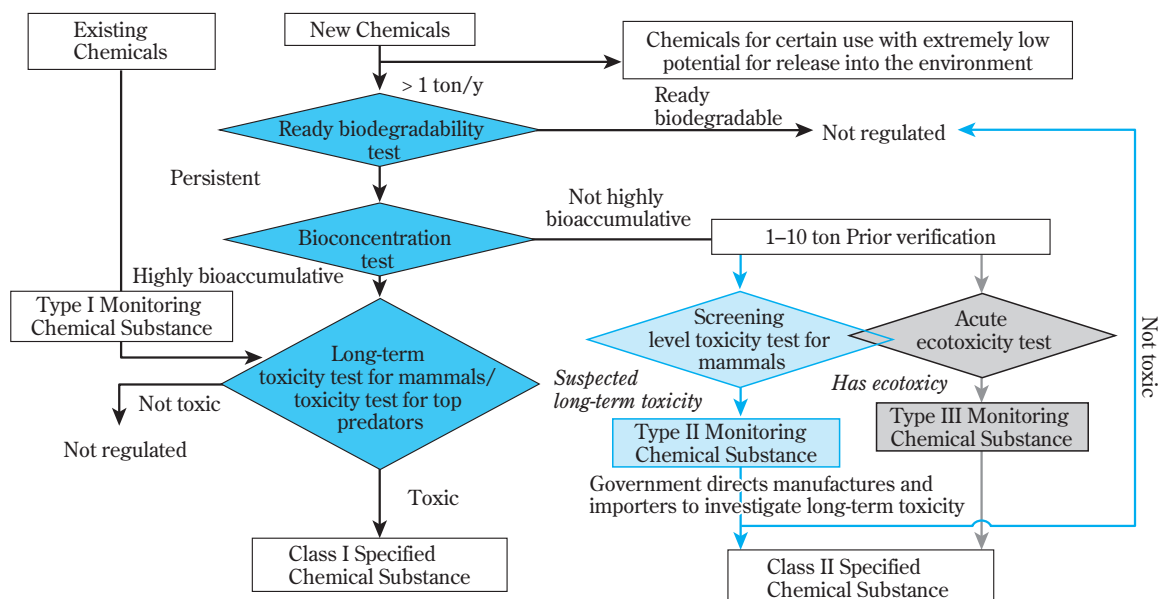
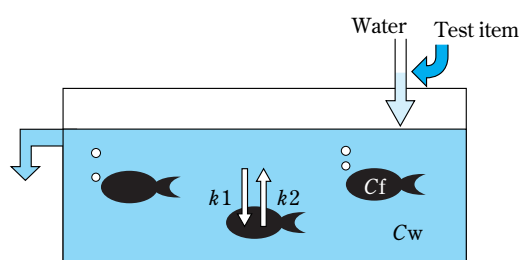


Fig. 1 Framework for evaluation and regulation under the Chemical Substances Control Law of Japan

価する試験を実施できることが望ましいと考えられるが、この種の試験を実験室内で行い、かつその結果を正確に評価することは技術的に困難である。また、一般的に化学物質の最終的な排出先は水系であることが多いこともあり、化審法等をはじめとする規制の場ではBioconcentrationを評価対象とする「魚を用いた濃縮性試験」から得られるBCFが、濃縮性の評価指標として用いられている。なお、化審法では化学物質のBCFが5000倍以上であれば、その物質は高濃縮性である（Biomagnificationの懸念あり）と判定される。

2. 魚を用いた濃縮性試験

化審法において採用されている濃縮性試験の概要をFig. 2に示す。この試験では、被験物質を一定濃度（通常、魚類急性毒性試験で得られる半数致死濃度[LC50]の1/100以下の2濃度で10倍濃度比に設定される）の流水条件下に魚（通常はコイ）を28日間以上曝露し、魚体中の化学物質濃度が定常状態となったと判断された時点での魚体中濃度と水中濃度の比率からBCFが決定される（試験装置はFig. 3）。なお、この試験は期間として5 - 6カ月を要し、分析法の開



k_1 and k_2 : Uptake and depuration rate constants
 C_w and C_f : Concentrations of a chemical in the water and fish

Fig. 2 Conceptual model for a bioconcentration test

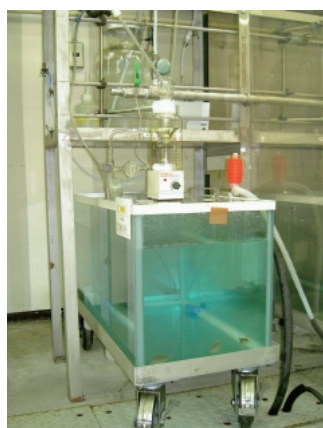


Fig. 3 An experimental apparatus for bioconcentration test

発が相当困難である場合も多いことから、効率的に評価を進めることが望まれる試験である。

濃縮性予測手法

ところで、実測データなどの蓄積に伴い、化審法においても一部予測手法の適用が認められている。ここでは1987年3月付けの局長通知で採用されることになった1-オクタノール/水系の分配係数の対数値に着目した手法（フラスコ振盪法：その後2002年12月に本手法の一部が改定、2005年4月には高速液体クロマトグラフ [HPLC] 法が追加）について先ず述べ、次に我々もそのベースとなる調査に関わることになった分子量閾値に関する手法（2004年9月付け局長通知）について、その原理となる考え方も含めて以下に記す。

1. 疎水性に基づく予測手法

(1) 1-オクタノール/水系の分配係数(フラスコ振盪法)

Bioconcentrationの過程は化学物質が水から魚体の脂質組織に分配する現象であると見なせるため¹⁾、1-オクタノール/水系の分配挙動との類似性が高い。この1-オクタノール/水系の分配係数の対数値 ($\log P$) は化学物質の疎水性を表す代表的な物理化学的指標として扱われており、BCFの対数値と良好な相関関係があることが広く知られている²⁾。 $\log P$ 測定法の中でも最も基本的な手法であるこのフラスコ振盪法では、化学物質を1-オクタノールと水を含む容器に加えて振盪によって平衡状態にさせた後、両溶媒相に分配された化学物質濃度の比の対数値から $\log P$ を求める。このような簡便な方法で濃縮性が予測可能であり、魚を用いることもなく、評価期間や費用を大幅

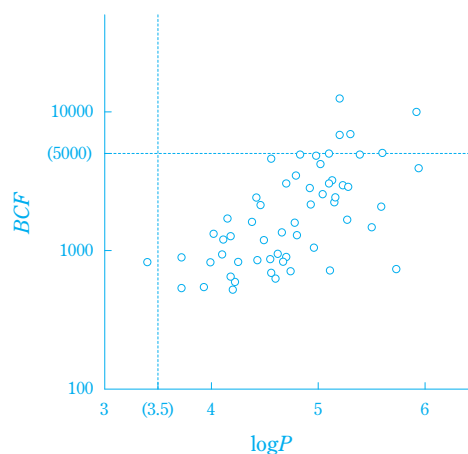


Fig. 4 Relationship between BCF and $\log P$ of existing chemicals under the Chemical Substances Control Law of Japan (57 chemicals within the $\log P$ range 3 - 6)

に削減することができる。ただし、有機金属化合物、界面活性効果のある物質等についてはこの方法は適用することはできない。この試験の結果、 $\log P$ が3.5未満であれば化審法では「高濃縮性ではない」と判断され、魚を用いた濃縮性試験の実施は免除されることになる（Fig. 4）。したがって、魚を用いた濃縮性試験の実施に先立って、通常はまずこの手法の適用の可否が検討される。

(2) 1-オクタノール/水系の分配係数（HPLC法）

化審法の審査に用いられる $\log P$ 測定法として2005年から新たにHPLC法が加えられた。この方法は $\log P$ が既知である複数の基準物質を逆相HPLCにより分析し、その保持時間を比較することによって被験物質の $\log P$ を推測する方法である。これにより、従来のフラスコ振盪法では適用できなかった混合物や純度の低い物質でも $\log P$ が測定できるようになり、フラスコ振盪法の場合と同様に $\log P$ が3.5未満であれば魚を用いた濃縮性試験の実施は免除されることとなった。なお、有機金属化合物等に適用できないことはフラスコ振盪法と同様である。

なお、この方法の化審法審査への導入に当たって当社を含めた複数の研究機関が参加したリングテストが実施され、その信頼性が評価されている。また、この手法で精度の高い値を得るためには基準物質の適切な選定が重要であり、化学物質の水素結合性等を考慮することが望ましいとされている³⁾。

(3) 疎水性に基づく予測手法の限界

化学物質分子が立体的にかさ高い場合は低濃縮性であることがこれまでに数多く報告されている。この現象はこれまでに述べたような化学物質の疎水性からのみでは説明が困難である。生物濃縮のメカニズムを踏まえると化学物質が魚体内に取り込まれるには生体膜を透過しなければならないため、この透過過程の原理や実験事例を詳細に解析することより、この現象を記述する新たな予測手法が開発できるものと期待された。

2. 立体効果に基づく予測手法

我々は経済産業省の委託調査事業「平成15年度化学物質安全確保・国際規制対策推進等（化学物質試験方法開発等）」のうち、濃縮性と分子のかさ高さの関係に関する調査業務を財団法人化学物質評価研究機構より受託し、既知見の詳細調査を実施した。そして、この調査の中で取り込みの閾値の提案を試みた。以下にその概要を紹介する。なお、本調査は2003年に実施して委託元に提出したものでその内容は既に公表済みであり⁴⁾、今回はこの報告内容の一部

を抜粋して記載させていただいた。

(1) 膜透過のメカニズム

生体膜における化学物質の透過機序としてはTable 1のものが提案されている^{5), 6)}。ここでBioconcentrationの過程に大きく関わるのは「流れによる輸送（Solvent drag）」と「単純拡散（Simple diffusion）」である²⁾。

Table 1 Membrane transport mechanisms

A	Solvent drag
B	Diffusional transport
	B-1: Simple diffusion
	B-2: Facilitated diffusion
	B-2-a: Channel transport
	B-2-b: Carrier transport
C	Energy-dependent transport
	C-1: Cotransport, antiport
	C-2: Active transport
	C-2-a: Primary active transport
	C-2-b: Secondary active transport
D	Cytosis
	D-1: Pinocytosis
	D-2: Phagocytosis

① 流れによる輸送における分子のかさ高さの影響

生体膜には細孔（pore）や経路（channel）が存在し、膜を横切る圧力差に比例した水の流れと共に化学物質は膜を透過すると考える機構が「流れによる輸送」である。球形の化学物質の透過係数 P_s は次式で与えられる²⁾。

$$P_s = (Ndp^2 / (12N_A dcdm)) \cdot (1 - dc/dp)^2 \cdot \{ [2\pi d \cdot \int_0^{(dp-dc)/2} 1/F(dc/dp, r) dr] / 2\pi d \} \quad (\text{Eq. 1})$$

ここで dp は細孔の直径、 dc は化学物質の直径、 dm は膜の厚さ、 N_A はAvogadro数、 N は細孔の数、 η は粘度、 $F(dc/dp, r)$ は球の大きさの補正式、 \int は積分変数（区間 $[0, (dp-dc)/2]$ ）である。右辺第1項はStokes-Einsteinの、第2項は化学物質分子および細孔の直径に基づく立体的な相互作用（摩擦作用）を表す。この式から、化学物質の立体的なかさ高さが P_s の大小を決定すること、および化学物質の直径が細孔の直径と比べて大きい場合には、取り込みは認められなくなることが理論的に説明される。

② 単純拡散における分子のかさ高さの影響

一般に、非電解質の脂質二重膜における膜透過性係数 P_m は、次の分配・拡散モデルで示され、分配係

数 K_m と拡散係数 D_m の関数となる。

$$P_m = D_m \cdot K_m / d_m \quad (\text{Eq. 2})$$

まず、化学物質の水中での拡散係数 D_{aq} についてはこれを記述する次の経験式が報告されている⁷⁾。

$$D_{aq} = 1.326 \times 10^{-4} / (1.4 \cdot 0.598) \quad (\text{Eq. 3})$$

ここで、 η は水の粘度、 V_m は化学物質の分子容 (cm^3/mol) である。同様に膜中の化学物質の拡散係数 D_m についても分子の立体的かさ高さが影響することが確認されており、例えば、分子量 MW を用い、以下の関係が経験的に導き出されている⁸⁾。

$$D_m \propto 1/MW^{1/2} \quad (\text{Eq. 4})$$

一方で、生体膜の脂質二重層における化学物質の拡散挙動は連続液体中の拡散とは異なり、生体膜を構成する脂質成分が密に充填されて分子間の空隙がより小さいため、人工脂質膜と比べると生体膜の方が分子の立体的かさ高さによる D_m の抑制がより顕著に表れると考えられている^{9), 10)}。

このような膜における分配・拡散の関係をさらに微視的に捉えると、膜透過係数が比較的大きい化学物質においては、膜表層に存在する非攪拌水層の影響も考慮する必要がある。非攪拌水層は流動性の抑えられた水相であるが、実際の生体膜ではこの部分に膜成分である糖脂質や糖タンパク質などの糖鎖部分が存在して流動性をさらに抑え、最大で厚さ $100\mu\text{m}$ にまで達して疎水性物質を通し難くしている。このため、全体として観察される単純拡散による透過係数 P_{obs} は以下のように表される¹¹⁾。

$$P_{obs} = 1 / (1/P_m + 1/P_{aq}) \\ = D_m \cdot D_{aq} \cdot K_m / (d_m \cdot D_{aq} + 2d_{aq} \cdot K_m \cdot D_m) \quad (\text{Eq. 5})$$

ここで、 P_{aq} は非攪拌水層の透過係数、 D_{aq} は化学物質の水中の拡散係数、 d_{aq} は非攪拌水層の厚さである。疎水性の低い化学物質の場合は $d_m \cdot D_{aq} \gg 2d_{aq} \cdot K_m \cdot D_m$ となるので、 P_{obs} は (Eq. 2) と同様に表される。一方、疎水性の高い化学物質の場合は $d_m \cdot D_{aq} \ll 2d_{aq} \cdot K_m \cdot D_m$ であり、透過係数は (Eq. 6) で表される。すなわち、非攪拌水層での拡散が取り込みの障害となりうる¹²⁾。この場合も、(Eq. 3) などの経験式を踏まえると、分子量などの分子の立体的かさ高さが取り込みの制約要因になり得ることを示している。

$$P_{obs} = D_{aq} / (2d_{aq}) \quad (\text{Eq. 6})$$

以上のように生体膜透過機序との関係からは、化学物質の立体的かさ高さが取り込み制約要因として働き得ることが明らかである。

(2) 魚の鰓の構造と透過性

魚において化学物質の取り込みは鰓以外にも皮膚や消化管からでも起こり得るものの、皮膚は組織の密度が高く、疎水性と親水性の複数の層で構成されているため、その透過性は相対的に低い¹³⁾。また、消化管を介した取り込みよりも鰓を介した直接濃縮の経路が重要と考えられている^{14), 15)}。特に淡水魚では浸透圧調節のため消化管からの水の吸収は殆ど無いと考えられることから、鰓が最も重要な取り込み経路と考えられる。鰓は膜が薄く、体表面の2~10倍の面積を持ち、拡散効率が高い構造であることから、特に化学物質を取り込み易い部位と考えられる。

① 鰓の構造

鰓は突起やひだの形成によって表面積を増大した薄い上皮と、発達した毛細血管床を備えることによってガス交換を効率よく行う主要な呼吸器である¹⁶⁾。鰓の上皮細胞は呼吸細胞 (Respiratory cells) と呼ばれ、主にガス交換が行われる。また、鰓の上皮である呼吸細胞は細胞間がTight junctionで繋がっており、物質は単純拡散では比較的透過しにくいと考えられている¹⁷⁾。鰓の組織にはこの他に非呼吸細胞の塩類細胞 (Chloride cells) と少数の粘液細胞が存在する。この塩類細胞は、淡水魚では1つの細胞で存在し、隣接する呼吸細胞との間には同様なTight junctionで繋がっているが、海水魚では複数の塩類細胞が開口部を共有して鉗合 (互いに絡み合った状態) し、短くかつ浅いTight junction (Leaky junction) で繋がった複合体となる^{16), 17)}。これによって外界の媒体と血液が実質的にこのjunction部位で接し、leakyな深い空洞が形成される。淡水魚では塩類細胞のLeaky junctionは存在しない。

② 鰓における物質の透過経路

鰓の構造と透過経路、さらにはその機序との関係を整理するとTable 2が得られる。これより濃縮性が懸念されるような疎水性 (Hydrophobic) の化学物質は呼吸細胞の経細胞経路 (Transcellular pathway) で取り込まれ、単純拡散の支配を受けることが分かる。立体的にかさ高い化学物質は取り込みも制約され、生物濃縮性も低下するものと考えられる。なお、塩類細胞を介する場合や傍細胞経路 (Paracellular pathway) では、多糖類などの高分子も取り込まれ得ることが示

唆されるが、これらはいずれも親水性 (Hydrophilic) の高分子であり、濃縮性が懸念されるような疎水性を有するものではないと解釈される。

以上のとおり、疎水性の化学物質の水から魚への取り込みは主に鰓の呼吸細胞膜を介して行われ、単純拡散の機序の支配下にある。そしてこのことから化学物質分子の立体的かさ高さが取り込み制約要因として働き得ること、従って、この立体的かさ高さに着目した閾値を定義し得ることが理論的に予見される。

Table 2 Various pathways through a gill in consideration of its morphological structure

	Respiratory Pathway	Nonrespiratory Pathway (through chloride cell etc.)
Transcellular pathway	<ul style="list-style-type: none"> • Related compounds : Small molecules (Hydrophobic and hydrophilic molecules) • Estimated mechanism : Simple diffusion in the membrane of respiratory cells • Estimated controlling factor : Hydrophobicity and the steric size of molecules 	<ul style="list-style-type: none"> • Related compounds : Hydrophilic macromolecules • Estimated mechanism : Energy-dependent active transport or vesicular transport through the tubulovesicular system of chloride cells • Estimated controlling factor : Uncertain
Paracellular pathway	<ul style="list-style-type: none"> • Related compounds : Hydrophilic small molecules (excluding ions) • Estimated mechanism : Flux or Diffusion in aqueous phase through the deep tight junction between respiratory cells • Estimated controlling factor : Steric size of molecules 	<ul style="list-style-type: none"> • Related compounds : Hydrophilic small molecules (including ions) and hydrophilic macromolecules • Estimated mechanism : Flux or Diffusion in aqueous phase through a shallow tight junction (a leaky junction) or the tubular reticulum in chloride cells.

Table 3 Threshold values with regard to MW proposed for the uptake of several compounds

No.	Researcher (Year)	Compound	Fish species	Threshold [Related BCF]
1	Zitko <i>et al.</i> (1976) ¹⁸⁾	11 halogenated biphenyls and 2 halogenated benzenes (MW: 223~546)	Atlantic salmon	MW 600 [BCF 0]
2	Anliker <i>et al.</i> (1988) ¹⁹⁾	23 disperse dyestuffs, 16 halogenated aromatic hydrocarbons, 2 organic pigments, 1 optical brightener and 1 triazine herbicide (MW: 147~944, logP : 1.77~11.20)	Unexplained	MW 500 [BCF < 100]
3	Dimitrov <i>et al.</i> (2003) ²⁰⁾	610 nonionic compounds, 84 ionic compounds (MW: Unexplained, logP : -3.98~13.98)	Unexplained	MW 700 [BCF < 100]
4	Martin <i>et al.</i> (2003) ²¹⁾	5 perfluorocarboxylates, 2 perfluorosulfonates (MW: 400~714, Number of fluorine atoms: 13~27, Perfluoroalkyl chain length: 6~13)	Rainbow trout	Uncertain (MW > 700)
5	Brooke <i>et al.</i> (1986) ²²⁾	ca. 30 Chlorohydrocarbons (MW: ca.100~ ca.400)	Unexplained	Uncertain [Maximum BCF at around MW 300]
6	Yakata <i>et al.</i> (2003) ²³⁾	7 Aryl fluoroalkyl ethers (MW: 292~498)	Carp	Uncertain [Maximum BCF at MW 300~430]

(3) 分子のかさ高さに着目した閾値の定義の事例

化学物質の立体効果の記述子には様々なものがあるが、生物濃縮性の解析で用いられた代表的なものの解析事例について以下に述べる。

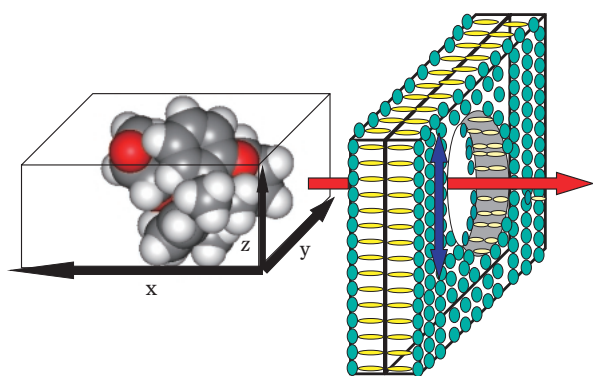
① 分子量

Zitkoらはサケを用いてHalogenated biphenyl類など13物質の濃縮性の評価結果から、取り込み制約の閾値として分子量 (MW) 600を提案した¹⁸⁾。これ以降の様々な化学物質を対象にした多くの解析結果をTable 3に示した。これより、ほとんどのMWの閾値は最大で700付近にあるものと考えられる。ただし、Perfluorinated acid類のようなフッ素含有率の高い化学物質ではMW 700を超えてもBCFが高くなる可能性が示唆された。その最大の理由としては、フッ素原子の密度の大きさが挙げられる。すなわち、ファンデルワールス半径を基準に水素と比較するとその密度は約14倍であることから²⁴⁾、分子量を記述子とした場合には分子の立体的かさ高さをかなり過大評価することになる。フッ素原子以外では臭素原子やヨウ素原子は比較的密度が大きいが、フッ素含有の化学物質でのみ上記のような逸脱事例が報告されているのは、フッ素原子が相対的に小さく、そのため分子中により高比率で含有され得るためと考えられた。

② その他の立体的かさ高さの記述子

分子容 (MV) については、14種の魚種で測定された多様な構造の128物質のBCFとの関係が解析され、MVの増加に伴いBCFが低下する傾向を示し、取り込み制約の閾値がMV 400 ~ 500cm³/mol付近にあると推測されている²⁾。次いで、Effective cross sectional

diameter (D_{eff} 、分子力場計算などで最適化した3次元構造が入る最小の大きさの直方体の縦・横・高さのうちで2番目に小さい長さ、Fig. 5) については、グッピーを用いてHalogenated aromatic hydrocarbon類13物質のBCFとの関係から、 D_{eff} が0.95nmを超える化学物質は生体膜を透過し得ないと結論されている²⁵⁾。この報告以降も、 D_{eff} については様々な閾値が報告されている。一方、Maximum diameter (D_{max} 、分子力場計算などで最適化した3次元構造が入る最小の大きさの直方体の縦・横・高さのうちで最も大きい長さ) については694の多様な化学物質の種々の魚種に対するBCFの解析から、 D_{max} 14.7Å (1.47nm) 以上の化学物質は高濃縮 ($BCF > 5000$) にならないことが報告されている²⁰⁾。



The minimum diameter of the circular cylinder circumscribing the conformation of a molecule which is optimized by molecular mechanics etc., or the second-longest axis of the box (y axis) which circumscribes the optimum conformation. The diameter is also expressed as the “minimal internal cross section”.

Fig. 5 Effective cross sectional diameter (D_{eff})

③ どの立体的かさ高さの記述子が有効であるか

以上のように様々な記述子の有効性が報告されているが、ここで立体配座の自由度の小さいrigidな化学物質とこれがより大きいflexibleな化学物質が存在することを考慮すると、どの記述子が原理上最適であるかを判断することは容易ではない。ただし、これら記述子の間には相互に相関性があると期待できることや、算出の容易さと再現性の高さを考慮すると、分子量 (MW) は非常に有効な記述子であると言える。

(4) 化審法の既存点検データでの検証

化審法の既存化学物質の点検データについてBCFと分子量の関係をFig. 6に示した。これから分かるように分子量700以上の領域では高濃縮性となった事例は認められない。また、化審法の新規物質 (構造が特定できる763の新規物質) に対しても同様の結果が

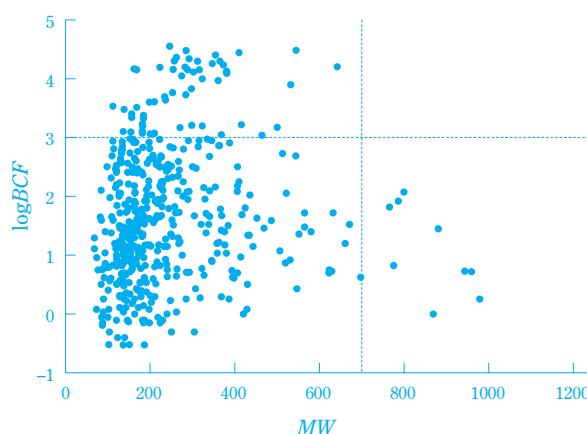


Fig. 6 Relationship between $\log BCF$ and MW of existing chemicals under the Chemical Substances Control Law of Japan

報告されている²⁶⁾。

(5) 取り込み制約の閾値の提案

疎水性物質の取り込みの理論および鰻の呼吸細胞膜の特性等を考慮すると、化学物質分子の立体的かさ高さが取り込み制約要因として働き得ること、従って、この立体的かさ高さに着目した閾値を定義し得ることが理論的に説明される。実際の魚での濃縮性評価における事例からも分子量700以上では濃縮の可能性はほとんどないと推察された。したがって、濃縮性に関する化学物質分子の取り込みの閾値として分子量700が提案できると考えられる。ただし、Perfluorinated acid類のような特殊な事例も存在することから、分子量を記述子とした場合の取り込み閾値の適用には注意が必要である。

化審法審査における閾値の導入とその意義

化審法の審査においても、このような生体膜透過の立体障害の観点に基づいて「分子量800以上の化学物質については生物の体内に蓄積されやすいものではないものとして取り扱う」とする局長通知が2004年に出された。その結果、 $\log P$ の大小に関わらず分子量がその閾値を超える化学物質は低濃縮性と判定され、魚を用いる濃縮性試験は免除されることになった (ただし、ハロゲン元素を2個以上含む化学物質等の場合の閾値は分子量1000以上であり、新規構造で濃縮性が予測困難な物質には閾値の規定は適用されない)。

化審法の濃縮性の審査にこの閾値による判定が導入されたことにより、これまで試験実施が困難であった多くの化学物質について、濃縮性の評価を簡便に行うことができるようになった。

おわりに

化学物質の安全性評価のための規制が多様かつ網羅的な内容に移行しつつある一方で、そのような規制を柔軟かつ効果的に進めるために、試験データの共有化あるいは定量構造活性相関(QSAR)やカテゴリアプローチによる類推評価等の方策が国内外で検討されている。適用性が広く、かつ、精度の高い類推評価法を開発するためには対象とする事象の原理を理論的に解析することが極めて重要になる。今後もこのような取組みを積極的に展開して精度の高い安全性評価を効率的に行うこととし、より安全な化学物質の創生に貢献していきたい。

引用文献

- 1) T. Nishihara, S. Saito and M. Matsuo, "Ecological issues and environmental impact assessment", P. N. Cheremisinoff, Gulf publ. (1977), p.707.
- 2) 西原 力, 齋藤 昇二, 松尾 昌とし, 衛生化学, **39**, 494 (1993).
- 3) 高橋 正, 仲井 俊司, JIS Z7260-117: 2006分配係数(1-オクタノール/水)の測定・高速液体クロマトグラフ(HPLC)法解説, 日本工業規格 (in Press).
- 4) 仲井 俊司, 齋藤 昇二, 瀧本 善之, 有本 洋一, 環境化学, **15** (1), 27 (2005).
- 5) 古賀 直文, "生体膜と膜透過", 中垣 正幸 編, 南江堂 (1964), p.46.
- 6) J. McKim, P. Schmieder and G. Veith, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **77**, 1 (1985).
- 7) M. C. Barber, L. A. Suarez and R. R. Lassiter, *Environ. Toxicol. Chem.*, **7**, 545 (1988).
- 8) F. A. P. C. Gobas and H. A. Morrison, "Handbook of property estimation methods for chemicals, Environmental and health sciences", R. S. Boethling and D. Mackay ed., CRC Press LLC. (2000), p.189.
- 9) T.-X. Xiang and B. D. Anderson, *Biophys. J.*, **75**, 2658 (1998).
- 10) A. Opperhuizen and D. T. H. M. Sijim, *Environ. Toxicol. Chem.*, **9**, 175 (1990).
- 11) 山口 明人, "続医薬品の開発4, 薬物の生体膜輸送と組織標的化1", 寺田 弘他編, 廣川書店 (1991) p.29.
- 12) W. L. Hayton and M. G. Barron, *Environ. Toxicol. Chem.*, **9**, 151 (1990).
- 13) A. Spacie and J. L. Hamelink, "Fundamentals of aquatic toxicology", R. Petrocelli and S. M. Petrocelli ed., McGraw-Hill (1985) p.495.
- 14) D. J. Randall, D. W. Connell, R. Yang and S. S. Wu, *Chemosphere*, **37**, 1263 (1998).
- 15) R. Yang, V. Thurston, J. Neuman and D. J. Randall, *Aquat. Toxicol.*, **48**, 109 (2000).
- 16) P. Payan, J. P. Girard and N. Mayer-Gostan, "Fish physiology Vol.10, Gills Part B" W.S. Hoar and D. J. Randall ed., Academic Press (1984), p.39.
- 17) C. Sardet, M. Pisam and J. Maetz, *J. Cell Biol.*, **80**, 96 (1979).
- 18) V. Zitko and O. Hulzinger, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 665 (1976).
- 19) R. Anliker, P. Moser and D. Doppinger, *Chemosphere*, **17**, 1631 (1988).
- 20) S. D. Dimitrov, N. C. Dimitrova, J. D. Walker, G. D. Veith and O. G. Mekenyan, *QSAR Comb. Sci.*, **22**, 58 (2003).
- 21) J. W. Martin, S. A. Mabury, K. R. Solomon and D. C. G. Muir, *Environ. Toxicol. Chem.*, **22**, 196 (2003).
- 22) D. N. Brooke, A. J. Dobbs and N. Williams, *Ecotoxicol. Environ. Safty*, **11**, 251 (1986).
- 23) N. Yakata, Y. Sudo, Y. Yakabe, H. Tadokoro, H. Fukui, K. Sanechik and M. Ikeda, *Chemosphere*, **51**, 153 (2003).
- 24) 石川 延男, "フッ素化学物質の合成と機能", シーエムシー (1987) p.1.
- 25) A. Opperhuizen, E. W. v. d. Veide, F. A. P. C. Gobas, D. A. K. Liem and J. M. D. v. d. Steen, *Chemosphere*, **14**, 1871 (1985).
- 26) 櫻谷 祐企, 笠井 健二, 野口 良行, 西原 力, "化審法新規化学物質の生物濃縮性予測, 第31回構造活性相関シンポジウム講演要旨", K18 (2003).



仲井 俊司
Shunji NAKAI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



齋藤 昇二
Shoji SAITO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究グループマネージャー
主席研究員 薬学博士



高野 光太郎
Kotaro TAKANO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員