

(製品評価技術基盤機構) ○野口良行*、櫻谷祐企、笠井健二、山田隼
(大阪大学) 西原力

はじめに

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)は、化学物質からの人の健康被害を防止するために1973年に制定された。1986年には第2種特定化学物質関連に対する規制・監視等を組み込んだ改正が、また、2003年には国際的な動向も踏まえた改正が行われた¹⁾。

製品評価技術基盤機構(N I T E)化学物質管理センターでは、化学物質に関する科学的知見や法令・国際ルールに基づいた技術・情報面から、行政、産業及び国民へのサポートを行っている。

化審法施行後に上市される化学物質は、新規化学物質として事業者が安全性試験を行い、そのデータを国に提出し事前審査を受けることが義務付けられている。一方、化審法施行前に製造または輸入された化学物質は既存化学物質と位置づけられ、今回の法改正以前には、国が中心となってその安全性試験を行ってきた。しかしながら、既存化学物質の安全点検は、物質数ベースで見ると、過去約30年をかけて約6%程度について生分解性と濃縮性の評価が終了したにすぎない。

我が国の化審法に基づく化学物質の安全性評価は

1. 生分解性試験
2. 濃縮度試験
3. 各種のヒト健康影響試験等

と順を踏むのだが、各試験に要する時間と費用は、事業者や国が負担している。科学的知見に基づく合理的かつ効率的な評価を進めるため、構造活性相関などを利用した新しい評価方法の開発が期待されている。

以下では生分解性試験やその予測手法に関する現状の簡単な紹介、N I T Eが考える方向を示し、新たなツールとして加水分解性を予測するシステム開発に着手したことを紹介する。これらを通じて、生分解の現象の解明を目指す。

2. 生分解性試験とその予測手法

化審法下の生分解性試験は、施行以来30年にわたり、MITI法として標準化された条件下で行われる活性汚泥を用いた試験である。原則として、4週間被験物質である化学物質のBOD(生物化

学的酸素要素量)を観測している。

この期間に実験系であるフラスコ中で生じている現象は微生物菌相の栄枯盛衰の結果であり、指標として被験物質のBOD、被験物質の分解中間体、また被験物質そのものを観測している。

生分解性試験の分解度の指標はBODであり、分解中間体の残留の有無とBODの値により、環境中で分解しやすい(易分解性)、あるいは分解し難い(難分解性)物質と評価される。難分解物質の場合には、次に濃縮度試験を実施する。

判断基準とされた指標BODを予測する方法論やシステムについては、これまで様々な開発が行われ、ソフトも市販されている。これらは、概略次の3つに分類される。その第1は化学物質を構成する特徴から経験的に難・易を分類するエキスパート法²⁾、第2はQSARを利用する方法³⁾、そして第3の方法は微生物の代謝系列を想定し、BOD値から各反応の分解率を定める方法⁴⁾である。これらのソフトの代表的なものをN I T Eで検証したところ、3つの方法で比較的良好な成績が認められるのはエキスパート法である。経済産業省がN E D Oに実施させている既存化学物質安全性点検事業において、エキスパート法の生分解性予測システムが開発されており、その改良が期待されている。しかし、難・易の判定結果を第三者に納得させることは難しい。例えば、予測結果の行政利用に関しては、現在、国際的に(Q)SARの行政利用の議論が検討されており、セチュバル原則(SETUBAL PRINCIPLES)⁵⁾の第2, 3項を満足させる必要がある。

表-1

SETUBAL PRINCIPLES (2002年3月)

行政で利用される(Q)SARは次の条件を満たすべきである。

- 1) 定義されたエンドポイント
- 2) エンドポイントの予測に対し、明白なアルゴリズム
- 3) 理想的には、明確なメカニズムの基礎
- 4) 適応領域の定義
- 5) 内部確証がある
- 6) 外部確証で評価をうけている

*noguchi-yoshiyuki@nite.go.jp

以上の予測方法は全て被験物質の分子構造と観測されたBOD値のみに基づき構築されたシステムである。

しかし、BOD値そのものは微生物による分解 (biotic degradation) であり、非生物的分解 (abiotic degradation) は含まれていない。現行の生分解性予測システムでは加水分解に対する予測が完全ではない。したがって、非生物的分解のなかで最大の問題物質群は加水分解性の官能基を持つ化学物質群である。それらはエステル、ハロゲン、エポキシ、アミド、イミドを有する化学物質、酸無水物、過酸化物、そしてケイ素化合物等である。年100トン以上使用されている既存化学物質2615個においてエステル基を有する物質とハロゲン化物の和は全体の29%以上を占める。

特に、エステル化合物は、加水分解で分解する物質が予測の失敗や判定不能を導くことが多く、生分解予測システム全体の予測精度が下がる要因ともなっている。エステル基を有する物質でも加水分解する場合としない場合があったり、同様に、同じ官能基でもその配置が構造上異なる等により、非生物的分解の影響で生分解性予測の対象とすべき物質が実際の現象と異なることがある。このような場合、非生物的分解が生分解性予測システムの予測ノイズとなる。

この影響を避けるためには、生分解性予測システムの前段に、非生物的分解を生じにくい化学物質群を選択するスクリーニングシステムを置くことが有効である。

以上より、まず非生物的分解現象のなかでも生分解性の予測に大きな影響を与える加水分解物を対象とし、その反応性を予測するシステム開発をすることとした。既存の予測システムは、加水分解性物質を除いた物質群を予測することで、その予測精度を向上することが可能となる。

3. 加水分解性の指標

任意の化学物質の加水分解における反応性を予測したい。

例えば、エステルを有する物質であれば、その部位は必ず水に反応し、分解するかという問題である。さらに、種々の官能基を複数有する化学物質ではどの官能基がまず反応し、何が生成されるのか。これらを予測することである。

幸い加水分解の場合、攻撃試薬となる分子が水であり、小分子である。それらはある時は水分子 H_2O として、イオン H^+ あるいは OH^- として反応部位に接触し、反応する。

一方、被験物質は任意の化学物質が対象となる

が、その多くは炭化水素と周期律表の第4周期までの原子種からなる分子である。分子のサイズは分子量にしてせいぜい1000程度までの分子であり、その多くは250辺りに分布している。

生分解性試験の環境は25℃の中性的水溶液であるが、被験物質の分解過程で酸性あるいは塩基性的水溶液となる場合もある。

近年、計算機の計算速度が向上し、分子軌道(MO)法ソフトで反応の遷移状態解析を行うことも容易になった。活性化エネルギー E_{act} を求め、それを加水分解の反応性指標とすることを意図している。

4. システム開発と実験

任意の化学物質に対して、その加水分解性指標である活性化エネルギー E_{act} を算出する。

この作業を容易にするために、分子の構造から自動的に反応部位の有無を知り、その部位がどんな官能基であるかを認識し、適切な攻撃試薬を割り当てるモジュールが必要となる。その上で遷移状態構造を探索するモジュールが必要となる。そして計算結果を判定する判定基準も必要である。そのためには加水分解の実験を行い、活性化エネルギーの観測値 E_{obs} も必要となる。

5. おわりに

約2万の化審法の既存化学物質(群)の生分解性の評価を加速化するために、加水分解性予測システムは既存の生分解性予測システムの補完的位置づけで使用されることを想定している。

謝辞

本研究は平成16-17年度の新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業「化学物質総合評価管理プログラム<既存化学物質安全性点検加速化>」の一部として行っている。経済産業省化学物質管理課、(独)新エネルギー・産業技術開発機構化学物質管理技術開発室、(財)化学物質評価研究機構のご支援に感謝致します。

参考文献

- [1] <http://www.nite.go.jp/>
- [2] <http://qsar.cerij.or.jp/>
- [3] TOPKAT Aerobic Biodegradability. BIOWIN ver. 4.00, SRC software
- [4] CATABOL LMC software
- [5] ICCA/CEFIC/Workshop on Regulatory Acceptance of (Q)SARs for Human Health and Environment, Setubal, Portugal, 2002