

21世紀のリスクアセスメントを 21世紀のサイエンスで知らせる

Linda S. Birnbaum,¹ Thomas A. Burke,² and James J. Jones³

翻訳：五島綾子、五島廉輔、上田昌文

原題：Informing 21st-Century Risk Assessments with 21st-Century Science

<http://ehp.niehs.nih.gov/15-11135/>

『環境健康展望』124巻4号 2016年4月

Environ Health Perspect, volume 124, issue 4, April 2016

1 アメリカ国立環境保健科学研究所 (NIEHS), アメリカ国立衛生研究所 (NIH), アメリカ合衆国保険福祉局 (DHHS), リサーチ・トライアングル・パーク、ノースカロライナ州、USA. 2 アメリカ合衆国環境保護庁 (U.S.EPA) 研究開発室、ワシントン DC, USA. 3 化学物質安全性汚染防止局、U.S.EPA、ワシントン DC, USA.

※ 訳文中の段落番号は「原文テキスト」(PDF) との対応付けを容易にするために訳者の方で付したものです。

要旨

環境中の化学物質の有害な影響を理解し防止することは、公衆衛生を守る上で基本的なことであり、化学物質リスクアセスメントはアメリカ合衆国ばかりでなく世界中に公衆衛生の決定を知らせるために有用である。伝統的な化学物質リスクアセスメントは化学物質一つ一つをもとに環境中の汚染物質が及ぼす健康影響に焦点を当てており、ヒトが経験する曝露より概して高い曝露のもとで得られた動物モデルによるデータに殆ど依拠している。環境疫学¹⁾ 研究の結果は、ヒトの曝露レベルが動物実験研究の曝露に比べて低いために動物研究では観察されない影響を時には示す。加えて、21世紀の毒物学(Tox21)と曝露予報(ExpoCast)のような新しいアプローチは、改良された曝露推定値にそって広い範囲のケミカルスペース²⁾、化学混合物、潜在的に関連する健康のアウトカムを提供する機械論的³⁾ なデータを生みだしている。未来のリスクアセスメントは複数のタイプのデータを統合し非伝統的な健康アウトカム⁴⁾ とエンドポイント⁵⁾ を考えるために、全範囲にわたる有効な機械論的³⁾ なデータ、動物およびヒトのデータを使用する必要性がでてくることが明白になりつつある。

“化学物質の安全性評価の科学的根拠の強化”のためのワークショップにおいてこの見解が全米環境保護機関および環境健康科学国立研究機関により共同提案された。そこでは、新興サイエンスと伝統的な化学リスクアセスメントのギャップが探索され、そしてそのギャップを乗り越えるアプローチが検討された。

緒言

- 1) 環境中の化学物質の有害な影響を理解して防ぐことは公衆衛生を守る上での基本であり、科学的にしっかりした化学物質リスクアセスメント（リスク評価）が米国ばかりでなく世界中の様々な環境保護の意思決定を支持するために必要とされている。リスクアセスメントは化学物質の健康影響についての定性的な情報ばかりでなく、国の規制の決定、州や共同体の決議、産業界の実践の範囲を知らせるために定量的な情報を提供するものである。
- 2) 全米国家研究評議会（NRC: the National Research Council）（[NRC 1983](#)）によって開発された 1983 年の 4 段階の枠組み（ハザード⁶⁾ 確認、用量反応⁷⁾、曝露評価、リスク判定）は世界中に化学物質のリスクアセスメントを方向づけてきた。しかし、広い範囲の政策と規制への適用は米国連邦政府機関、州機関の内々ばかりでなく、横断的かつ国際的にリスクアセスメントの実践を均等に広い領域にまで導いてきた。これらのさまざまなアプローチは矛盾した結果を生み出す可能性があり、リスクアセスメントと関連するリスクマネジメント決定において科学的信頼性が気がかりの一因となってきた。コンピュータ計算を用いた毒性学、曝露科学、疫学、さらに系統的再調査の中から生まれてきた新しい手法はリスクアセスメントを推進させるための大きな約束を用意している。しかしながら、これらの新しいアプローチを定着された規制の枠組みに統合することは科学的かつ政策的挑戦であるといえよう。
- 3) 大半の規制の枠組みは製品の製造の段階で単一な化学物質または成分であるという見方に立ってリスクアセスメントを導いており、多様な化学物質汚染やそれらの混合物については説明していない。さらにヒトの健康への潜在的な影響に関するほとんどのリスクアセスメントは、ヒトが経験した曝露より高い量を用いて動物モデルでなされた試験に依存している。この試験用モデルでは、専門の査定者は種を越えてより低い量に外挿する必要がある、そのために種の中での変動は限られた形でしか考察でき

ない。これらのすべての要因は最近のリスクアセスメントがヒトの健康を守るという信頼を、特に脆弱な個人、共同体、生活の場面で弱めてしまう。

4) 環境疫学¹⁾の研究結果から、伝統的な動物の毒性研究が住民の健康影響を適切に予測できるのかという疑問が生まれてきた。これらの環境疫学的研究は時には動物研究に見られない効果を報告しており、仮説に基づく疫学的研究は今ある枠組みやガイドラインを用いた化学物質のリスクアセスメントに容易に役に立つデータを提供できない可能性がある。無数ともいえる程の環境と公衆衛生のジャーナルの発表は伝統的な毒性試験では捉えられないある住民の健康影響を難解な化学的・生物学的相互作用を用いて表現している。疫学研究の分野で観察される健康影響は、化学物質のリスクアセスメントのハザード⁶⁾ 評価のための動物を基礎とした毒性試験で評価されるエンドポイント⁵⁾ とは概して異なっている。伝統的に毒性試験に用いられる曝露はヒトの集団で経験する曝露よりしばしばかなり高く、疫学研究で描かれる現実の世界の曝露イベント⁸⁾ とは対応してはいない。その上、疫学研究は伝統的な毒性試験において考慮されないバックグラウンドや慢性的に低い量の曝露を組みこんでいるばかりか、ヒトの母集団変動を捉える事ができるかもしれないので公衆衛生を守るという義務を負った組織にとって大切である。

5) 21 世紀のサイエンスはシステム生物学⁹⁾、ゲノム研究と発生遺伝学、バイオインフォマティクス、曝露サイエンス、環境疫学の分野を驚くほど躍進させ、化学的測定と分析的技術において技術革新を推進してきた。このような進歩は化学物質が生物系といかに相互作用するかという疑問に対して我々の理解を拡げてきたのである。21 世紀の毒性学(Tox21; <https://ncats.nih.gov/sites/default/files/factsheet-tox21.pdf>)のような新しいアプローチと曝露予想(ExpoCast; http://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/exposure_forecasting_factsheet.pdf)はケミカルスペース²⁾、化学混合物、そして可能性のある関連した健康アウトカムの広い範囲でのデータを提供し、曝露推定値はそれらにそって改善されていった。さらに系統的な調査の発展と利用によりリスクアセスメントの実行のために機械論的³⁾ なデータ、動物および人間のデータが統合され、一層透明でより高い一貫性と信頼が提供されるであろう。

6) アメリカ合衆国環境保護局 (the U.S. Environmental Protection Agency :EPA), 米国国立環境健康科学研究所(the National Institute of Environmental Health Sciences :NIEHS)は 21 世紀のサイエンスがいかにしてリスクアセスメントの手順の改善に貢献するのかを議論するフォーラム開催のための準備を始めた。このフォーラムでは“化学物質安全評価のための科学的基礎の強化”ワークショップが共同提案された。このワークショップは 2015 年 7 月 15 日-16 日にノースカロライナのリサーチ・トライアングル・パークで開催された。参加者として個人も加わっており、彼らは毒性学、疫学、リスクアセスメントの多様な専門知識をもっており、この議論を推進させた。このワークショップでは、参加者たちは新しい科学的方法と従来のアプローチの理解のギャップを議論し、これを克服するための活動を提案した。

7) 序の講演では、米国の日常の生活で遭遇する様々な幅広い化学物質による曝露が健康に有害な影響を及ぼしていると紹介された。その中には子どもたちや大人の神経障害、ぜんそく、心臓血管の疾病、がんも含まれており、これらの証拠は年々増加している。また、招待講演者が発表したケーススタディでは重要なトピック的な分野の背景について以下の点である。①重大な発達期間 (critical developmental windows) における曝露を説明すること、②住民の感受性の変動性をとらえること、③実験動物での発見をヒトに当てはめること、④累積的曝露に取り組むこと。あるグループは米国 EPA とその他の機関によって近年なされている化学物質のリスクアセスメントが健康を守るために十分ではないとする公衆衛生コミュニティで普及している見解について論じた。参加者の中での強力なテーマは、新しいアプローチが米国の人々の健康への有害な影響を防ぐことに成功した化学物質の安全性評価を支持するために伝統的な実験研究や動物研究を越えてデータを取り込んで発展されるべきであることであった。

新しい方法論と従来の方法論のギャップの理解

環境疫学とリスクアセスメントの隙間

8) 連邦規制機関でリスクアセスメントがいかに行われるかについての理解または精通は、実践者を除いて限られていることはすぐわかることであった。その理由として殆どの研究調査は昨今のアセスメントに必要なタイプの情報を提供するために最適にデザインされていないからである。この適切なデザインが欠如すると、研究のエンドポイント⁵⁾の選択や発見の記録や報告を通してリスクアセスメントを傳達するために、必要な研究デザインの要素の評価につなげることができる。別の言い方をすれば、昨今の米国EPAや他の連邦機関の化学物質リスクアセスメントの実践は被験者の観察調査から生まれた情報を最適に熟慮し取り込んで進展してこなかった。多くのリスクアセスメントの専門家は疫学研究のデザイン、方法、長所、限界の理解に欠けている。その結果、多くの潜在的に価値ある情報が規制リスクアセスメントのプロセスから排除されている。

曝露、失われた鎖の輪

9) 環境疫学研究として観察され、測定され、報告された曝露量は一般的に現実の世界の曝露量に対応している。これらは伝統的な動物毒性学の分野で用いられ提供されてきた曝露量以下として度々報告されてきた。その場合の問題の薬剤の曝露は単一または二、三に限られているわけではないので、仮説に基づく曝露の関係の中で因果関係を解明することは確かに難しい。これとは対照的に、単一の農薬利用のリスクを推定する時のアセスメントはただ農薬活性の成分の曝露のリスクを考慮に入れるのみである。しかし個人の多重曝露がさけられない農薬の配合成分に含まれる感受性を変えうる複数の不活性成分は通常にはリスクアセスメントに考慮されていない。加えて、実測的な研究の曝露はバックグラウンドの曝露や単一または複数の化学物質に慢性的に低い量の曝露を含んでいるが、毒性学の研究は一般的にはこれらをモデル化しないし、説明もできない。

ライフステージの曝露と複数世代にわたる影響の重要性

10) ワークショップで議論された環境疫学の多くの研究は、例えば、妊娠可能期間、出生前期のような重大なライフステージの両親や子供への曝露に焦点を当て、そして終生の病に至る若い時期の決定要素の理解によって曝露期間の重要性を証明した。疫学的研究のデータはまた若い頃の曝露の悪い影響が

複数世代に及ぼすことも含めて将来拡大していくことを指摘しているが、これらの影響が標準的な毒性研究の中でモデル化されていないか、またはリスクアセスメントで評価されていないことも認められた。何故ならばどの健康アウトカムを判定するにしてもデータは大半見逃されて、あるいは求められていないからである。ギャップを橋渡してリスクアセスメントの方法を知らせるためには、機械論的なデータ、動物およびヒトのデータを統合するために用いられる研究方法を拡大していく必要があるだろう。米国 EPA と NIEHS はそのゴールに到達するために横断的な学問分野の努力を支持すると表明している。

非化学的ストレス要因の役割を理解すること

11) リスクアセスメントの遂行の際には多くの非化学的ストレス要因がしばしば見逃されている場合があった。しかし、毒性学と疫学的研究の最近のデータは光や騒音のような物理的力、感染症を引き起こす病原菌、マイクロバイーム¹⁰⁾、社会心理的なファクター、そして栄養物が化学物質の曝露に起因する健康影響に重要なインパクトを与えることを証明している。例えば、ワークショップのすべての参加者がストレスは健康にとって重要な変異因子であると同意したが、目下、それはリスクの共同因子として位置づけられておらず、リスクアセスメントを支える殆どの研究においてモデル化されていない。しかし、生化学的ストレスマーカーに取り組む科学は進展しており、ストレスと化学物質による曝露の間の相互作用は定量的に研究され、化学物質リスクアセスメントにおいて両者を説明するために重要であると提案された。ストレスは一つの母集団内の脆弱性に関与する可能性のある多くの因子の一つにすぎない。リスク評価者によって不確実係数¹¹⁾ や安全係数¹¹⁾ 調整などの脆弱性を説明するために利用される最近の実践研究は、ストレスや遺伝子の変動に関連する脆弱さと同様に真の母集団の脆弱さを適切に捉えていない。これがそのケースであるという脆弱性の程度は今のところ知られていない。公衆衛生の改善を促進する方法はあるが、様々な規制法規の下、規制措置を支持するアセスメントの中で非化学的ストレス要因のデータを用いることはチャレンジのようなものかもしれない。

研究助成の優先度の影響

12) NIHの代表的な研究助成の見直しの過程で、特にリスクアセスメントを目的にしたデータ不足を補うための研究に対して資金が供給されることはありそうもないと承認された。大学研究者は研究助成金獲得を優先するために概して環境中の曝露研究を行うようだ。そして彼らの研究は規制やガイドラインのための毒性学研究の中で測定され信頼された典型的な表現型¹²⁾ エンドポイント⁵⁾ にしばしば合わない病気や関連する機械論的な有害な現象を理解する文脈で行われる。現在のところ、これらのタイプの毒性学研究は大方の化学物質の安全性の評価を伝える化学物質のリスクアセスメントの基礎である。米国EPAとNIHはそのような研究と連携を育て助成する価値を認めている。体系的に慎重に取り組まなければ研究助成金のギャップは大きくなる懸念がある。

提案された橋渡しする活動

13) 理解のギャップを橋渡しするために直接的で長い期間の活動の議論に基づいてワークショップの参加者は結論を引きだし、いくつかの活動を推奨した。

コミュニケーションの増加

14) 毒性学や疫学、そしてリスクアセスメントを含む複合的なディシプリン¹³⁾ の研究者の中でのコミュニケーションを活発にする方法を見出すことは重要である。このコミュニケーションを前進させるために提案がなされた。例えば、米国EPAは短期間居住の研究者のために実践的リスクアセスメント体験を援助することができた。米国EPAの内側とその機関の外側の科学者が科学的チームをつくり、疫学的データの検討とリスクアセスメントの中への組み込みを改善する道をとともに探った。そこには研究デザインの徹底的な分析、量的測定基準、交絡¹⁴⁾、試料採取の問題を包含していた。これはワークショップの統一見解または白書で共同研究することによって成し遂げることができた。

研究助成機構の質の向上

15) 実験と観察に基づく科学者とリスク評価者のチームは化学物質リスクアセスメントに直接関連性のあるデータを提供するために研究を促進し、資金援助する競争的補助金プログラムをデザインするた

めに連携して探求することができた。これは専用の研究助成評価研究部会を創設することによって促進することができた。

リスクアセスメントをより強固で包括的に作り上げる方法の調査

16) チームは、“安全な曝露”のためのリスクアセスメント計画が住民の健康に有害な影響を及ぼす曝露と効果的に関係しているのかを調査する目的のケーススタディを促した。この調査の指導を依頼するために米国 EPA は米国科学アカデミー、米国技術アカデミー、米国医学アカデミーに部局の最近の規制毒性試験の実践が低用量のヒトへの有害な影響の証拠を十分考慮しているかどうかという点についての評価のための戦略の促すよう協力を依頼した。この委員会で公表されたりポート — 低用量の毒性を解明すること、すなわち根拠を体系的に評価するケーススタディ

(<http://www8.nationalacademies.org/cp/projectview.aspx?key=49716>) — は 2016 年初期に期待されており、低用量の影響が最近の規制研究では見出されてこなかった事例の見解を改善するように促した。

アピカルエンドポイント^{1 5)}への依存の制止

17) リスクアセスメントコミュニティは伝統的な表現型^{1 2)} 影響の利用と規制ガイドライン動物安全性アセスメント研究のアウトカムの利用を打ちきるための方策を探究し続けるべきである。有害な表現型^{1 2)} エンドポイント⁵⁾ に関連して分子レベルの経路の変動は可能性として有用とされ、分子レベルの疫学的発見と伝統的な動物毒性の研究の間によりよいつながりを提供するかもしれない。米国 EPA と NIEHS はワークショップを開き、以下の関係を明らかにすることを提示した。a) 観察された環境が可能性として引き起こす病、b) 動物の毒性研究に見られる典型的な表現型^{1 2)} 応答、c) 両者に関係する可能性のある有害なアウトカム⁴⁾ の経路 (AOPs)。これらの活動についての論理的追求により AOP¹⁰⁾ (有害なアウトカムの経路: Adverse Outcome Pathway) の様々な点を通して働く、特に用量—反応の関係と化学的混合物に関して働く化学的相互作用の調査研究が展開していくであろう。

18) もう一つの提案は別のエンドポイントを規定通り利用して試みることであり、例えばリスクアセスメントのために今までのような健康の影響を利用するものではなく、生物学的経路の重要な特徴を分析することが挙げられる。そのような分析は現在の法律の下で公布された規制についての近年の司法解釈のいくつかを考慮しながら、重要な普及活動や教育と同じように重要な政策やあるいは立法上の変化を必要とする。

デフォルト安全係数の代わりに取り入れる個人差

19) リスクアセスメントの重大な挑戦の一つに個人差や特異的な感受性をいかに評価し、取り込むのかという点があげられる。この取り組みにはヒトの母集団の感受性を扱うためのデフォルト不確実性係数¹¹⁾や安全係数¹⁷⁾の代わりに科学的発見が優先されるべきである。例えば、デフォルト安全係数の代わりに選ばれた化学構造の代謝にフェーズ 1 とフェーズ 2¹⁸⁾の酵素活性の集団変動の輪郭を利用するのもよい。しかしながらこれらのヒトの酵素の変動は 100 倍も越える可能性があるとして指摘されている。別の関係する提案ではヒトの母集団を越えて非常に変わりやすい応答を生み出す傾向にある化学的特性を理解する意図で化学構造を独断的ではない方法で調査することであった。これは Tox21-1000 ゲノムプロジェクト(Abdo et al. 2015)の発展によってアプローチが可能になった。このプロジェクトのデータは 5 つの民族群からのほぼ 900 のリンパ芽球状の細胞ライン中の 156 の化学物質に関して 1 個人の変動は 200 倍以上であることを証明した。しかしプロジェクトにより得られたデータは遺伝子の変動に関わるものであったが、ライフステージ、食物、マイクロバイオーーム¹⁰⁾のような他の重大な影響を考慮していない。

化学物質の多重曝露の解明と取り込み

20) 化学物質の多重曝露についての新しいデータをリスクアセスメントに取り込むための方法を発展させる必要がある。バイオインフォマティクスや標的外のヒト由来生物試料の化学分析の進歩のみならず、新しい技術を母集団の化学物質多重曝露に共通するパターンの調査に広く応用することによって多重曝露の情報が得られる期待が高まっており、現行の大容量の血液のニーズを避けるやり方で多重曝露

の情報を提供できるからである(Guo et al. 2015)。最新の化学物質リスクアセスメントでさえいずれのストレス要因も考慮に入れていない。何故ならば、我々はデータをもっていないばかりか、これをいかに処理すべきかその方法さえ知らないからである。その代わりに、リスクアセスメントは殆どの場合、累積的なリスクに対して法律により必要とされサイエンスによって支えられたアクションの共通のモードを課してしまう。不完全であっても、これは最近の実践の改良を考慮するものであり、多重曝露についての欠けているデータを生み出す有益な出発点かもしれない。

複数世代への影響の研究と熟慮

21) 複数世代にわたって高まる負のリスク遺産の重要性が指摘されるようになった。最近の曝露のリスクを理解し推定する上でこれがもう一つの広い複雑な要因となることが知られている。この構想は NIEHS 2012–2017 の戦略ゴール(<https://www.niehs.nih.gov/about/strategicplan/>)の科学的焦点の分野の一つである。そしてこの話題に関する最近の文献の体系的レビューは進んでおり、これによってこの分野に今まで以上に明確な研究の基礎が提供されると期待される。最近のラットや他の種の複数世代にわたる毒性試験の方法はもはや限界であり、試験のガイドラインを改良し、機械論的なデータや動物、ヒトのデータを含む統合した試験や評価戦略をつくる機会である。

新興サイエンスとリスクアセスメントとの関連性

22) 全米 EPA と NIEHS は他の機関と連携して、サイエンス、エンジニアリング、医学の分野の国家アカデミーに新しい科学的アプローチをリスクベースの評価に統合するガイダンスを提供することを依頼した。21 世紀サイエンスをリスクベースの決議に組み込む (<http://www8.nationalacademies.org/cp/projectview.aspx?key=49652>)というこの委員会のレポートは 2016 年初期までに発刊されることは期待されていないし、この話題は会合の議論の核心でもなかった。最近、リスクアセスメントが 21 世紀の新興サイエンスを取り込もうとする経験や手続きは殆ど存在しないことは幅広く認められていた。新興サイエンスには Tox21 の高処理スクリーニング情報、同一基準の高処理曝露推定値、目標外のメタボロミクス^{1 9)}、高度処理できるトランスクリプトミック²

0), 新興ビッグデータのその他の形の適切な使用を含んでいる。それ故にこれは提案された AOPs やネットワークの有効性をいかに評価し, そしてリスクアセスメントを知らせるためにそれらをいかに利用するかについての評価と理解を要求するかもしれない。

結論

23) 科学的挑戦を怯ませているものは病気に関わる環境決定要因を理解することと感染しやすい脆弱な住民を守ることである。これらの挑戦に取り組むためには, 包括的で多くの学際的な研究アプローチ, リスク評価者の用いる方法と情報の二ーズを必要とするであろう。特に資源が圧迫される時には, 前進するために複数の連邦プログラムと機関の連携が必要である。

24) 2015 年のワークショップは最近のリスクアセスメントの実践と, 機械論的に遂行される環境疫学的研究に基づくデータの間隙があることを認めることから出発した。このワークショップはいくつかの具体的かつ実践的に達成可能な手段とともに, 全米 EPA と NIEHS, さらにより広い共同体が化学物質リスクアセスメントのための科学的基盤を強化していくように援助する結論をまとめた。ワークショップの明確なメッセージは, 連邦機関が研究コミュニティと協力して我々のアセスメントが最新のサイエンスを取り入れ, かつ母集団の住民の全範囲にわたる脆弱性を検討できるようにする必要があることである。この研究とアセスメント戦略は我々のミッションにとって基本であり, 我々共同体は, 安全で我々の空気と水がクリーンで我々の最も脆弱な母集団の住民が適切に保護されることを補償することである。

訳注 (訳者らが調べたもの)

1. 環境疫学 (environmental epidemiology)

疫学手法を用いて生活環境や地球環境に起因する要因と健康上のアウトカムとの関連性を研究する領域

2. ケミカルスペース (chemical space)

遺伝子の総体をゲノムと名付けるのに対し, 化合物の総体をさす。

3. 機械論的 (mechanistic)

生物を精緻な機械と考え, 生命現象を物理学的法則で解明しようする立場。

4. アウトカム (outcome, 帰結)

原因に対する曝露または予防的, 治療介入から生じるすべての起こりうる健康上の結果。

5. エンドポイント (end point)

臨床試験において、その研究が有益か否かで客観的に測定するための事象または結果。例として、生存、生活の質の改善、症状の緩和、腫瘍の消失など。

6. ハザード (hazard)

危険の原因・危険物・障害物などを意味し、潜在的危険性をさす場合もある。

7. 用量反応 (dose response)

生物に対して化学物質や物理的作用（放射線、温度、ストレスなど）を与えた時に、物質の用量・濃度や作用強度と生物の反応。

8. 曝露イベント (exposure event)

曝露による疾病や死亡など

9. システム生物学 (systems biology)

生物は細胞や分子といった互いに影響しあう要素からなる、ある種のシステムとみなすことができる。システム生物学とは生物現象をシステムの振る舞いとしてとらえ、その特性や動作原理を明らかにすることを目的とした生物学の一分野である。

10. マイクロバイーム (microbiome)

体内のマイクロブ（微生物）の集合体（ーム）。腸内のマイクロバイームを腸内フローラ（細菌叢）という。

11. 不確実性係数 (uncertainty factor), 安全係数 (safety factor),

動物試験データやヒトの免疫データなどを用いて安全基準を決定する際、これらの値に含まれる各種不確実性を考慮するため、不確実性係数（安全係数）が用いられる。最も一般的には種間差の不確実性係数（10）と個人差の不確実性係数（10）の積である100が用いられる。この値をデフォルト不確実係数という。この値は不確実性の度合いにおいて変えることができる。無毒性量をこの値で割ることで一日摂取許容量や一日耐容摂取量を求めることができる。（参考：桑詩野ら、日本リスク研究学会第20回）

12. 表現型 (phenotype)

ある生物の持つ遺伝子が形質として表現されたもの。生物の形態、構造、行動、生理的性質を含む。

13. ディシプリン (discipline)

専門分野、学問分野、学科

14. 交絡 (confounding)

曝露と疾病の関連性が、第三の要因の影響によって過大にまたは過少に評価されてしまう現象をいう。例えば喫煙と肺がんの関連性を調べる場合、喫煙以外の要因である飲酒ががんの発生に影響を与える可能性がある。この場合飲酒が交絡因子となる。

15. アピカルエンドポイント (apical endpoint)

in vivo 試験で直接的に測定可能かつ伝統的な曝露による生物全体のアウトカムで、通常は死亡、生殖障害、発達機能障害をさす。を試験動物における毒性化学物質への曝露による観察可能な影響を意味する。

16. AOP (adverse outcome pathway)

化学物質への曝露から毒性影響までの過程

17. デフォルト安全係数 (default safety factor)

注1のデフォルト不確実係数と同じ。

18. フェーズ1、フェーズ2 酵素 (phase 1, phase 2)

肝臓で作られる酵素で、フェーズ1酵素は体内に入った発がんの外的因子を分解して、発がん物質に変え、フェーズ2

酵素は生じた発がん性物質を無毒化する働きを行っている。

19. メタボロミクス (metabolomics)

細胞の活動にとって生じる特異的な分子を網羅的に解析すること。

20. トランスクリプトミック (transcriptomic)

トランスクリプトームは特定の状況下において細胞内に存在するすべての mRNA の総体を示す呼称である。トランスクリプトームでは同一の個体であっても組織ごとに、あるいは細胞からの影響に呼応して固有の構成をとる。これを扱う学問をトランスクリプトミクスという。

References

Abdo N, Xia M, Brown CC, Kosyk O, Huang R, Sakamuru S, et al. 2015. Population-based *in vitro* hazard and concentration–response assessment of chemicals: the 1000 Genomes high-throughput screening study. *Environ Health Perspect* 123(5):458–466, doi: [10.1289/ehp.1408775](https://doi.org/10.1289/ehp.1408775).

Guo L, Milburn MV, Ryals JA, Lonergan SC, Mitchell MW, Wulff JE, et al. 2015. Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(35):E4901–E4910, doi: [10.1073/pnas.1508425112](https://doi.org/10.1073/pnas.1508425112).

NRC (National Research Council). 1983. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC:National Academy Press. Available: <http://www.nap.edu/catalog/366/risk-assessment-in-the-federal-government-managing-the-process> [accessed 18 February 2016].