

第8回日本生殖発生毒性フォーラム案内(2)

盛夏の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

第8回日本生殖発生毒性フォーラムのご案内を下記のとおりご連絡申し上げます。本年は、コラボしが21(第66回日本先天異常学会学術集会の会場から徒歩5分)で開催することに決定いたしました。また、同一企業、同一施設の方にもご周知いただけますと幸いです。なお、当フォーラムへの参加は原則として**事前登録制**となります。

本フォーラムの翌日から開催される第66回日本先天異常学会学術集会(会期:2026年7月24~26日)にもぜひご参加賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

- 名称:** 第8回日本生殖発生毒性フォーラム
- 日時:** 2026年7月23日(木)13時30分~17時00分(受付:13時10分~)
- 会場:** コラボしが21
滋賀県大津市打出浜2番1号(アクセス:<http://www.collaboshiga21.jp/>)
JR 琵琶湖線(JR 東海道本線)「大津」駅よりバス約7分、または徒歩約20分
JR 琵琶湖線(JR 東海道本線)「膳所」駅より徒歩約15分
京阪電鉄「石場」駅より徒歩約3分
- 参加費:** 2,000円
- 懇親会会場:** 肉と魚とお酒 ときめき(京阪膳所(ぜぜ)駅より徒歩2分)
- 懇親会費:** 5,000円
- 参加方法:** 以下のQRコードあるいはURLからお申し込みください(期限:7月15日)
- お問合せ:** takafumi.oota**mediford.com (**を@に置き換えてください)



<https://forms.cloud.microsoft/e/eEujJvHSXN>

本フォームからお申込みいただけない方は、本案内をお送りしている担当者(日本生殖発生毒性フォーラム幹事)宛に電子メールにて、①氏名、②企業名・団体名、③メールアドレス、④「参加のみ」、「参加及び懇親会」あるいは「懇親会のみ」⑤企業名・団体名義でお振込みの場合は、参加者全員の氏名及びメールアドレスをお知らせください。

参加者には日本先天異常学会の生殖発生毒性専門家受験資格のための評点(2点)が付与されます。参加証明書が必要な方は、「フォーラムの「参加証明証」は必要ですか?」の項目に必ずご回答いただきますようお願いいたします。

参加お申込み後、下記口座へ参加費及び懇親会費のご入金をお願い致します(期限:7月16日)。入金確認後、お一人ずつ領収書をe-mailで発行いたします。

【振込口座】

口座名義：ニホンセイショクハッセイドクセイフォーラム	
ゆうちょ銀行からのお振込み 記号 14030, 番号 56566431	他金融機関からのお振込み 店名 408, 店番 408, 普通, 口座番号 5656643

入金の際は下記の点にご注意いただきますよう、よろしくお願い致します。

*振込手数料はご負担ください。

*原則として個人名義でお振込みください（企業名・団体名でお振込みされる場合は参加申し込みのフォームにその旨を入力いただくか、担当幹事までお知らせください）。

プログラム

教育講演

- (1) 「化学物質の生殖発生毒性データベースの構築と有害性発現経路（AOP）を活用した統合的評価アプローチ（IATA）への展開」
山田隆志先生（国立医薬品食品衛生研究所）
- (2) 「ヒト多能性幹細胞による初期発生解明と NAMs 型発生毒性評価」
曾根秀子先生（横浜薬科大学）
- (3) 「環境と発生 — 小型魚類のエピジェネティクスと発生毒性の視点から」
武田洋幸先生（京都産業大学）

気軽な服装でご参加ください。なおフォーラム終了後、2時間程度の懇親会を予定しております。

以上

化学物質の生殖発生毒性データベースの構築と有害性発現経路（AOP）を活用した
統合的評価アプローチ（IATA）への展開

山田 隆志

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

データが極めて限定的な化学物質のリスク評価において、生殖発生毒性（DART）試験のデータは貴重な情報源である。しかし、従来の試験法は多大なコスト、時間、および動物数を要するため、新しいアプローチ手法（NAMs）を用いた統合的評価アプローチ（IATA）への転換が国際的な急務となっている。本講演では、化学物質の規制分野を中心としつつ、演者らが進めてきた DART データベースの構築と、それに基づく有害性発現経路（AOP）の構築、および IATA による規制意思決定への活用可能性を紹介する。

まず、厚生労働省が四半世紀にわたって実施してきた既存化学物質安全性点検等の試験結果（OECD TG 421/422 準拠）を構造化し、信頼性の高い DART データを集約した DART NIHS データベース（DB）を構築した。本 DB は OECD QSAR Toolbox を通じて世界中に無償公開されている。これらの試験は簡易的な試験と位置づけられ、詳細な DART 評価ではないものの、一貫した条件下で得られた大規模な知見の集積であり、知見の欠落（ナレッジギャップ）の特定や、リードアクロスによる毒性予測に資する極めて貴重な規制科学的基盤となると考えられる。

次に、本 DB の知見を活用した AOP の開発事例を示す。AOP は機序に基づいたリスク評価に有用である。一つは、ヒストン脱アセチル化酵素（Histone Deacetylase, HDAC）阻害を分子開始イベントとし、軸骨格形態異常に至る経路である。モデル化合物としてバルプロ酸を選定し、多様な構造を持つ HDAC 阻害剤の知見を整理して AOP を開発した。さらに、AOP のキーイベントと様々な NAMs データと関連付けることにより、リスク評価の信頼性が向上することを示した。また、グルタチオン枯渇を起点とする DART AOP についても併せて紹介する。

これら DB と AOP を組み合わせたアプローチは、安全性評価に携わる専門家にとっても、初期スクリーニングの高度化や毒性機序の理解、予測精度向上のためのツールとなり得る。発表では、現在の成果と今後の課題を議論し、次世代の毒性評価戦略における本手法の役割を展望したい。

ヒト多能性幹細胞による初期発生解明と NAMs 型発生毒性評価

曾根 秀子
横浜薬科大学

ヒトの初期発生は、細胞運命決定、体軸形成、胚葉分化が進行する極めて精緻な過程であり、その攪乱は先天異常のみならず、神経発達障害や将来的な疾患感受性に影響を及ぼす。近年、自閉症スペクトラム障害 (ASD) や注意欠如・多動症 (ADHD) においても、神経外胚葉形成や神経堤細胞分化といった初期発生段階の異常との関連が指摘されている。さらに、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) の観点から、胎生初期の環境因子や化学物質曝露が長期的な健康状態を規定することが明らかになりつつある。一方で、ヒト初期発生は直接的な解析が困難であり、これまでの発生毒性評価は主に動物モデルに依存してきた。しかし、発生過程や分子機構には種差が存在し、特に神経発達や催奇形性に関してはヒトへの外挿に限界がある。こうした背景から、ヒト初期発生を再現し得るモデル系の必要性が高まっている。

近年、ヒト胚性幹細胞 (hESC) およびヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) を用いた三次元培養系 (胚様体、ガストロイド、オルガノイド) の発展により、体軸形成や胚葉分化、さらには神経外胚葉および神経堤形成の再現が可能となってきた。これらは発生生物学と毒性学を接続する基盤として注目されている。加えて、シングルセル解析やエピゲノム解析、人工知能 (AI) の導入により、発生プログラムを分子ネットワークとして捉え、その攪乱を高解像度で評価することが可能となりつつある。

こうした技術は New Approach Methodologies (NAMs) の中核として位置づけられ、動物実験に依存しないヒト予測型発生毒性評価への応用が進んでいる。形態評価に加え、シグナル伝達、転写ネットワーク、エピジェネティック制御を統合的に解析することで、作用機序に基づく評価が可能となる一方、標準化やヒト予測性の検証などの課題も残されている。本講演では、ヒト多能性幹細胞を用いた NAMs 型発生毒性評価について、シグナルレポーター、エピジェネティック解析、三次元発生モデル、AI 解析の最新動向を概説する。応用例として、バルプロ酸 (VPA) による神経発生攪乱を解析し、WNT/BMP シグナルを介した神経外胚葉および神経堤分化ネットワークの再編成を示す。さらに、ビスフェノール A およびサリドマイドに関する解析から、初期曝露がエンハンサー活性や遺伝子発現を介して分化過程に影響することを紹介する。また、他研究者によるヒトガストロイドを用いた検討では、ドロネダロンに対するヒト特異的な感受性が示されており、ヒトモデルの有用性が明らかとなっている。

以上より、ヒト多能性幹細胞を基盤とする NAMs は、催奇形性評価、神経発達障害の機序解明、DOHaD 理解を統合する研究基盤として重要性を増している。本講演では、その発展動向とともに、規制科学への実装に向けた展望について議論する。

環境と発生 — 小型魚類のエピジェネティクスと発生毒性の視点から

武田洋幸

京都産業大学生命科学部教授・東京大学名誉教授

生物個体は、環境からのさまざまな刺激を受容し、それに応答して生じた変化をエピジェネティック修飾としてゲノム上に記憶していることが近年明らかになってきた。特に発生期や成長期に受けた環境刺激は、その刺激が消失した後も長期間にわたり個体に影響を及ぼし、場合によっては生殖細胞を介して次世代へ継承されることも報告されている。このような「環境の記憶」は、生物の適応戦略という生命現象の根幹に関わるだけでなく、ヒトの生活習慣病や老化の理解にもつながる重要な研究課題である。

今回は脊椎動物モデルであるメダカを用いた我々の研究を中心に、発生重要遺伝子のエピジェネティックな発現制御、幼魚期の高脂肪食負荷によるエピジェネティック記憶、さらに発生初期に起こるエピジェネティック・リプログラミング過程におけるヒストン修飾の動態と、その中で「消去を逃れる」修飾の役割について紹介する（文献1~3）。これらの研究は、環境情報がどのように発生過程や個体の長期的な表現型形成に組み込まれるのかを理解することを目指したものである。

また、ゼブラフィッシュ胚を用いた化学物質の発生影響評価系についても紹介したい。この研究は花王株式会社との共同研究として行われたものであり、発生過程に対する化学物質の影響を形態学的・視覚的に高感度で評価可能な系の開発を目指した。ゼブラフィッシュは、受精後120時間以内の個体が「実験動物」に該当しないことから、近年、動物実験代替法のモデルとして国際的に注目されている。その研究成果と今後の展望について議論したい（文献4、5）。

1. Fukushima HS, Takeda H. Nat Commun. 16(1): 5222, 2025. 10.1038/s41467-025-60246-x.
2. Fukushima H.S. et al. Genome Research, 33(4): 572–586, 2023. 10.1101/gr.277577.122
3. Inoue Y et al., BMC Genomics, 24(1):472, 2023. 10.1186/s12864-023-09557-1.
4. Liu S et al. Toxicol Sci. 2025 Sep 1;207(1):57-73. 10.1093/toxsci/kfaf083.
5. Liu S et al. Toxicol Sci. 2023 Oct 30;196(1):38-51. 10.1093/toxsci/kfad078.