

化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力

平成16年1月に開催された第12回日米合同企画調整委員会において、化学物質の内分泌かく乱作用問題に関して日米二国間の協力を進めることが合意され、この合意に基づき、化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米実務者会議が開催されることとなった。

第1回(東京：平成16年9月)及び第2回(ハワイ：平成17年6月)実務者会議は、化学物質の内分泌かく乱作用による生態影響評価に関する情報交換を行うことを目的として開催された。

平成18年11月に釧路市で開催した第3回実務者会議以降は、生態影響評価に関する情報交換に加え、魚類等を用いた繁殖影響を評価する試験法の開発を共同で実施することなど、内分泌かく乱作用に関する試験法開発の共通課題を明らかにし、技術的な協力を日米で進めることを目的として日米二国間協力事業を行っている。化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法をOECDにおける確定試験として承認されるためには各国共同で試験法の方法論や客観性、再現性を評価する必要がある。このことから、日米二国間協力で実施する共同研究は、魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖への影響を評価する方法論を検討し、試験法を開発することを目的として進められている。

○魚類の試験

OECDにおいて確定試験と位置づけているフルライフサイクル試験(SPEED'98において6物質について実施した試験)と二世代試験(米国が提案した試験)の実施を日米共同で行い、これら試験プロトコルの検証と標準化を進めているところである。平成21年4月には日米共同でMedaka Life Cycle (MLC)/Multi-generation Test (MMT)のテストガイドライン化を新たなプロジェクトとして実施するようOECDに提案し、了承されている。これまでに、強エストロジェン、弱エストロジェン及びアンドロジェン様物質の試験を実施し、多世代試験プロトコルの標準化を進めている。

○両生類の試験

ニシツメガエルを用いたエストロジェン様物質の生殖への影響を評価する

両生類パーシャルライフサイクル試験を日米で開発してきている。これまでにニシツメガエルでは、変態完了(ステージ 66)までのばく露により、生殖腺の変化や雄にビテロジェニンが誘導されることが見出されており、これらをエンドポイントとするライフサイクル試験のプロトコルの標準化を日米共同で進めている。これまでに、ビテロジェニン測定に用いる ELISA 抗体などの標準化及び変態完了直後(ステージ 66)の生殖腺組織標本による雌雄判別に関するガイダンスドキュメントを作成することを進めている。

○無脊椎動物の試験

日本はオオミジンコを用いた多世代繁殖試験の検討を行ってきており、米国が実施しているケンミジンコ及びアミを用いた多世代繁殖試験結果とミジンコ多世代繁殖試験との比較を進めている。また、これまでミジンコ及びオオミジンコを用いた多世代試験プロロコルの適正化を進めて来ている。

○今年度の実務者会議

平成 22 年 1 月に米国(ワシントン D.C.)において第 6 回日米二国間協力実務者会議が開催され、行政官、研究者により、今年度の研究成果及び行政における取組の概要が発表され、今後の研究テーマ等について話し合われた。

なお、会議の場において説明された米国環境保護庁(USEPA)による内分泌かく乱化学物質に関する取組の概要を別添に示した。

(別添)

米国環境保護庁(USEPA)の取組

1. 背景

内分泌かく乱化学物質スクリーニング及び試験法諮問委員会(EDSTAC)¹⁾、パブリックコメント及び米国環境保護庁の科学諮問委員会と殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)科学諮問委員会の勧告を受け、1999年に設立された内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画(EDSP)が取り組みの中核である²⁾。

<http://www.epa.gov/endo/pubs/edspoverview/background.htm> 参照。

1)内分泌かく乱化学物質スクリーニング及び試験法諮問委員会(EDSTAC)：1996年～1998年に活動した委員会。1998年に以下の提案をした。

- ①エストロジェン、アンドロジェン、甲状腺(ホルモン)を対象とする。
- ②ヒト影響及び生態影響を対象とする。
- ③膨大な種類・数の化学物質に優先順位を設定する。
- ④2段階的取り組みを行う。

○Tier1 スクリーニング：内分泌系との潜在的相互作用の検出を目的とした試験管内試験及び動物試験から構成されるスクリーニングで、試験結果により化学物質は陽性(positive)、陰性(negative)、判定不能(equivocal)のいずれかに分類される。

○Tier2 テスト：ハザード評価に向けたデータの提供を目的とした広範な生物種(げっ歯類、魚類、両生類、鳥類、甲殻類)を用いた多世代試験から構成される試験。

2)EDSPの活動の法的根拠

①1996年に食品品質保護法(Food Quality Protection Act)によって要請されている。

○ヒト健康に有害な影響を及ぼすようなエストロジェン作用をもつ農薬をスクリーニングしなければならない。

○検証済の試験系あるいはその他の科学的関連情報を適切に用いなければならない。

○エストロジェン作用以外の内分泌作用(例えばアンドロジェン影響、甲状腺影響、ヒト以外の生物種に対するエストロジェン影響)についても対象とするものとする。

○広い範囲でヒトがばく露するおそれがある化学物質も対象とする。

②1996年に飲料水安全法(Safe Drinking Water Act)によって要請されている。

○広い範囲でヒトがばく露するおそれがある飲料水中汚染化学物質のスクリーニングを行うものとする。

2. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画(EDSP)の主な活動*

(1) 試験法の開発と開発した試験法の妥当性検証

①Tier1 スクリーニング及びTier2テストから構成される複数の試験法の開発と試験法の妥当性検証を行っている。

②化学物質による生物の内分泌系への作用を確認するための Tier1 スクリーニングの妥当性検証は完了している。Tier1 スクリーニングは以下の試験法で構成されている。

○試験管内試験

- ・ラットエストロジェン受容体結合試験
- ・ヒト HeLA 細胞エストロジェン受容体転写活性化試験
- ・ラットアンドロジェン受容体結合試験
- ・ヒトステロイド産生試験
- ・ヒトアロマターゼ試験

○動物試験

- ・ラット子宮肥大試験
- ・ラットハーシュバーガー試験
- ・ラット雌思春期試験(Pubertal female)
- ・ラット雄思春期試験(Pubertal male)
- ・両生類変態試験
- ・魚類短期間繁殖試験

③化学物質に生物の有害影響を確認するための Tier2 テストの妥当性検証は実施中であり、2011 年末までに完了の予定である。

(2) Tier1 スクリーニング対象物質の選抜

①Tier1 スクリーニング対象物質の第 1 次リストとして農薬活性成分 (PAIs)58 物質及び高生産量化学物質(HPVs)で農薬不活性成分 9 物質の合計 67 物質をヒトのばく露情報の有無を根拠として選抜した。

②Tier1 スクリーニング対象物質の第 2 次リストとして農薬及び飲料水において検出されている化学物質のうち少なくとも 100 物質を 2010 年 10 月末までに選抜する予定である。

(3) Tier1 スクリーニング実施に向けての準備

①Tier1 スクリーニングにおいて用いられる試験法に関する情報を 2009 年 10 月までに公表した。

②2009 年 10 月から 2010 年 2 月までに第 1 次リストの Tier1 スクリーニング対象物質の登録者、製造者及び輸入業者にスクリーニング実施の命令を行う。

(4) Tier1 スクリーニングの実施

- ①第1次リストの Tier1 スクリーニング対象物質の登録者、製造者及び輸入業者は全ての Tier1 スクリーニングを実施しなければならない。
- ②2012 年までに第1次リストの Tier1 スクリーニング対象物質のスクリーニングは完了する。Tier1 スクリーニングの結果は公表される予定である。

(5) Tier1 スクリーニングの評価

- ①スクリーニング結果の解釈においては、専門家による判断、エンドポイントの選択及び複数のエンドポイントや試験において認められた影響などをもとに、証拠の重み付け(Weight-of-evidence)についてレビューする。
- ②2012 年に第1次リストの Tier1 スクリーニング対象物質のスクリーニング結果の評価を行い、Tier2 テストを行うべき物質を選抜する。

*<http://www.epa.gov/endo/pubs/assayvalidation/tier1battery.htm> 及び第6回日米二国間協力実務者会議において発表された資料を参照して作成した。