

化学物質の内分泌かく乱作用に関する 環境省の検討状況について

平成26年1月15日

環境省環境保健部環境安全課 加藤 拓馬

1

本日は、お忙しいところ、またお足元の悪い中、環境省主催の当セミナーにお越しいただきまして誠にありがとうございます。

私は、環境省環境保健部環境安全課の加藤と申します。私の方からは後半の最初ということで、環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する現在の状況について御報告させていただきたいと思っております。

EXTEND2010の概要

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2010－」（平成22年7月）

(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)

- EXTEND2005（H17～22）の枠組みを基本的には採用しつつ、所要の改善を実施
- 向こう5年間程度を見据えた新たなプログラムとして構築
- 化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じ管理していくことを目標
 - 評価手法の確立と評価の実施を加速化することがねらい
- 生態影響に関する検討を優先（人の健康に及ぼすリスクも視野）
- 国際的な連携を一層強化

2

環境省での取組につきましては、EXTEND2010という枠組みの中で検討させていただいております。

このEXTEND2010の特徴といたしましては、まず、国がプログラムを作っているのはもちろんなんですが、それに加えて、実際の試験も国がやっているというところがございます。諸外国をみますと、意外と国がこういうふうの一つ一つの化学物質を試験しているケースはあまりなく、実際試験をやるところは企業であったりということが多いという話を聞いております。

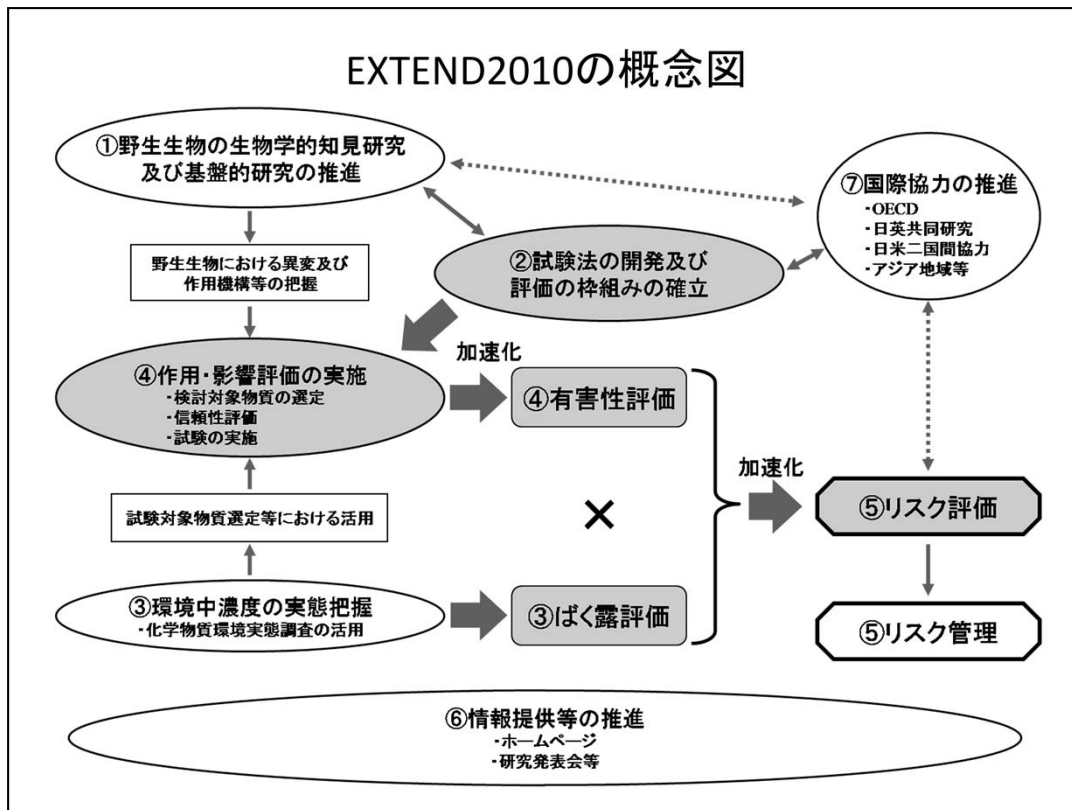
そういった特徴があるのですが、EXTEND2010は、それまで5年間行われていたEXTEND2005という枠組みを踏襲しつつ改良を行い、平成22年7月から現在の形で運用しております。これは5年間程度を見据えたプログラムとして構築しておりますので、実はちょうど本年は2015年ということで、そろそろ新たなプログラムを見直さなければいけないかなという時期に差しかかっているところでございます。

このEXTEND2010は、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じて管理していくことが目標ということですので、ハザードか、リスクかという問題の中で言いますと、リスクを評価するという方向に沿って行われているものでございます。

そして実際に評価をしていかなければいけないということから、評価手法の確立と評価の実施を加速化するというを最も大きな主眼に置いております。

そして、環境省ということで、生態影響に関する検討を優先的に行っております。ヒト健康については主に厚生労働省のほうでご検討いただいております。環境省のやっているプログラムでは、まず生態影響、特に水生生物を中心に検討させていただいております。

また、EXTEND2010のもう一つの柱としては、国際的な連携を一層強化ということを挙げさせていただきます。



こちらがEXTEND2010の概念図でございますが、これはよく出てくるスライドではございますが、環境省ではこの7つの大きな枠組みに沿って検討を行っております。

先ほど申しましたとおり、まず、リスク評価を行うために有害性の評価とばく露の評価が必要で、有害性評価をするためには、そのための作用・影響評価をしなければならず、そのためにはまず試験法を開発しなければいけないということで、この試験法の開発から作用・影響評価の実施、この流れをとにかく加速化させて有害性評価をできるようにしようというのがEXTEND2010の大きな目標でございました。

作用・影響評価の考え方

- 評価の対象生物
 - 水生生物：魚類、両生類及び無脊椎動物
- 評価対象とする影響
 - 生殖に及ぼす影響－エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
 - 発達(変態等)に及ぼす影響－甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
 - 成長に及ぼす影響－幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用
- 検討対象物質の選定
 - 環境リスクが懸念される物質を効率的に抽出する目的
 - 国内の環境調査で検出された物質を母集団とする
 - 有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出
- 試験の実施と有害性評価
 - 2段階の有害性評価の枠組みを構築
 - まず試験管内試験(*in vitro*試験)を実施し、その結果等を踏まえて生物試験(*in vivo*試験)を優先的に実施すべき物質を抽出

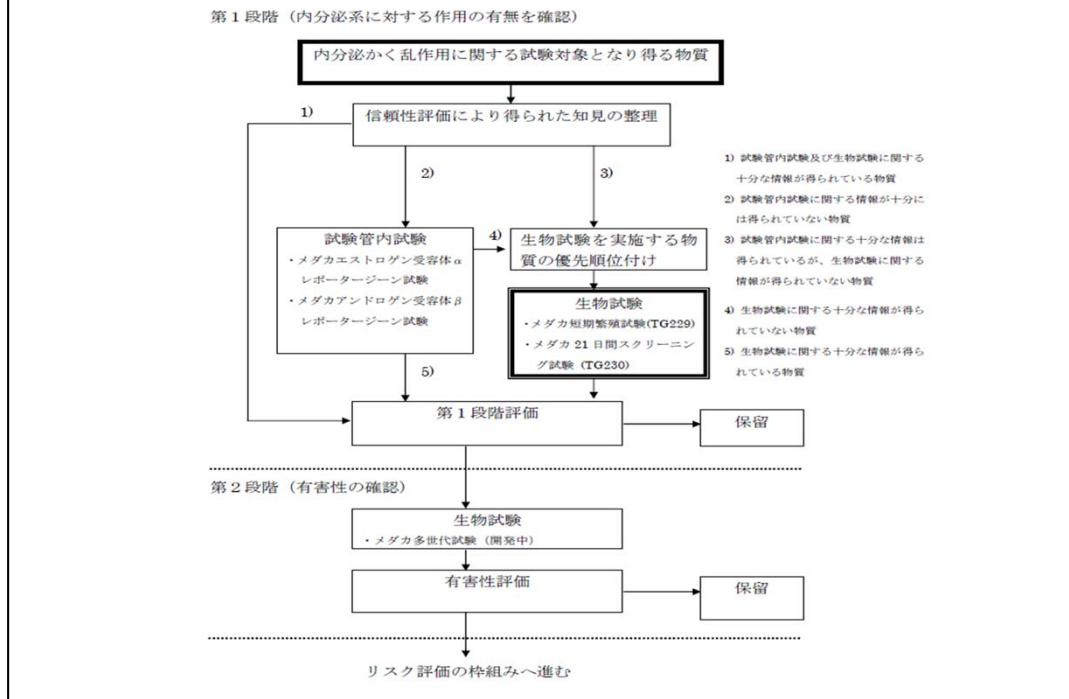
4

作用・影響評価の考え方としては、こちら先ほど申し上げましたとおり、基本的には水生生物を中心にする。そして、実際評価を行っている影響については、生殖に及ぼす影響、エストロゲン様作用とか、アンドロゲン様作用、アンチエストロゲン、アンチアンドロゲン、または発達に及ぼす影響として甲状腺ホルモン関係、成長に及ぼす影響として幼若ホルモン関係を対象としております。

検討対象物質は、環境リスクが懸念される物質を効率的に抽出することを目的とはしているのですが、現状とりあえず、先ほどのアメリカのように何かプライオリティを付けるための大がかりなプログラムがあるというわけではなく、国内の環境調査で検出された物質を母集団として検討しております。そこから既存知見を探し出して、既存知見があるものを抽出しているというのが現状でございます。

そして、このプログラム自体は2段階の有害性評価の枠組みを構築しております。まず簡易的なものとして試験管内試験を実施して、その結果を踏まえて生物試験を実施するという体制になっております。

内分泌攪乱作用の有害性評価の枠組み(生殖に及ぼす影響)



こちらが先ほどもご説明した影響の中の一つ、生殖に及ぼす影響の評価の枠組みの流れでございます。

まず化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象となり得る物質を探し出し、そこから知見を整理し、第1段階として試験管内試験、生物試験をして、評価をする。その上で第2段階で有害性の確認として、より長期間の生物試験をやって最終的な判断をするというのが大きな流れでございます。

現在のところ、第1段階の試験管内試験については、完成している試験がございますし、生物試験についても実際に動いている試験がございますので、試験が進んでおります。

一方で、第2段階の生物試験につきましては、現在開発中となっております、これはちょうど昨年の9月にアメリカと共同でメダカの試験、こちらには「メダカ多世代試験」と書いてありますが、現在は「メダカ拡張一世代繁殖試験」という名称になっておりますが、そちらを開発し、OECDへ提出しています。これが出来上がりますと、ようやくこの経路が下まで出来上がるということで、この第2段階生物試験ができる環境になってきたら、第1段階評価、第2段階生物試験を経て、最終的な評価ができる物質が出てくることになるという状況になっております。

EXTEND2010における評価の進展(1/2)

- 検討対象物質の選定
 - EXTEND2010における目標:5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う。
 - 平成26年9月までに計114物質を選定
 - 既存知見の信頼性評価の51物質を「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」と結論付け
 - 引き続き35物質について、既存知見の信頼性評価を実施中
- 試験管内試験の実施状況
 - 平成26年9月末時点では、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」のうち35物質を対象として延べ100項目の試験を実施
 - うち試験結果が陽性であったものは、18物質

EXTEND2010における評価がこれまでどのように進展しているのかということですが、当初EXTEND2010を設定したときは、5年間で100物質程度を目途に検討対象物質を選定するようになっておりました。

現在までのところ114物質を選定しておりますので、この目標はクリアしているという状況になります。そこから既存知見を踏まえて51物質を今後検討していく物質として位置付けまして、現在、35物質について引き続き既存知見を調べて信頼性評価を実施しているという状況です。

試験管内試験につきましては、昨年の9月末時点で35物質を対象として実施いたしまして、陽性であったものは、18物質となっております。

EXTEND2010における評価の進展(2/2)

- 第1段階生物試験の実施状況
 - 試験管内試験結果が陽性であった6物質について、魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施
 - エストロンと4-tert-ペンチルフェノールについて、エストロゲン作用を持つことを確認
 - 今後、第2段階試験を実施すべきか否かの検討を行う予定
- 試験法の開発・検討の状況
 - 以下の試験については、試験法の開発・検討を進めている段階
 - エストロゲン作用、抗エストロゲン作用及びアンドロゲン作用以外の作用に係る第1段階生物試験
 - 第2段階試験(メダカ拡張一世代繁殖試験、両生類及び無脊椎動物の長期試験)

続きまして、第1段階の生物試験の実施状況でございます。実は昨年度は、国がやっていることの悪いところでもあるのですが、予算の都合上またスケジュールの都合上、試験を実施した物質はございません。そのため、昨年と報告物質数は同じ6物質でございます。うち、エストロンと4-tert-ペンチルフェノールについては、エストロゲン作用を持つことを確認しておりまして、今後その評価を検討するという形になります。

試験法の開発は、現在、第1段階生物試験の中でも、エストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン作用以外の部分については、まだ完成していない試験がございますので、そちらの開発を進めておりますとともに、第2段階生物試験はまだ一つも最終的なものが出来上がっておりませんので、メダカ拡張一世代繁殖試験と、もう一つ両生類の試験をアメリカと共同でOECDに提出しているおり、こちらの早期完成を目指しているところでございます。

EXTEND2010における研究事業

野生生物の生物学的知見研究、基盤的研究及び関連研究

- 行政としての目標やニーズを明確に反映させた課題を設定し、行政施策の検討における活用を念頭に置き、環境リスク評価の進展に寄与し得る研究課題を優先的に選定
- 公募研究を中心とするが、リスク評価に関連する課題などは、必要に応じて「指定研究」のような形で課題を設定（関連研究課題）
- 野生生物の生物学的知見研究
 - 野生生物に認められる異変の中で化学物質による影響が懸念されるものを幅広く捉え、異変の原因解明、化学物質の影響機構の解明、内分泌かく乱作用の解明を段階的に進める
- 基盤的研究
 - 個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の作用機序等の把握
 - 細胞・分子レベルのアプローチ
 - 試験法開発に資する基盤的研究

8

続きまして、EXTEND2010における研究事業を御説明いたします。

EXTEND2010では、野生生物の生物学的知見研究と基盤的研究というものを主軸に置いて研究事業を行っております。

野生生物の生物学的知見研究は、実際の野生生物に対して、どのような異変があるのかということ、化学物質との関連性を踏まえて研究しているというものでございます。

基盤的研究については、試験法の開発に資することなども視野に入れながら、細胞・分子レベルでの研究していただいているという状況でございます。

研究課題の選定・評価の方法

• 新規課題の選定

- 研究分野を示した上で、新規課題を公募

(公募課題の例)

- 野生生物において認められた個体(群)の変化やその前兆(行動の変化を含む)について化学物質ばく露の関連性を把握する研究

- 個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究

- 基盤的研究企画評価検討部会及び野生生物の生物学的知見研究検討部会による評価に基づき、新規課題をフィージビリティスタディー(FS)として採択

• 研究の実施と評価

- 研究期間は、FSの期間を含め3～5年間程度

- 年度ごとに両部会による評価を実施し、その結果をもとに研究継続の是非を判断

(FSについては、原則として1年間の実施とし、評価結果をもとに、本課題としての採択の是非を判断)

9

この研究課題の選定や評価の方法でございますが、基本的には研究分野を示した上で公募し、研究課題を選定しております。公募した課題につきましては、専門家の会議において検討し、まずはフィージビリティスタディーとして採用の可否を決定しております。

その際には、フィージビリティスタディーは原則として1年間実施いたしまして、1年後の結果をもとに、本課題として採用するかどうかを改めてこちらの検討部会で検討いたします。その結果、本課題として採用された場合は、フィージビリティスタディーの期間を含めて概ね3～5年間程度研究を実施していただくという形になっております。

なお、本課題になってからも、毎年本会議によって評価を実施して、研究の継続または金額の検討などを行っているという状況でございます。

平成26年度の実施課題

[野生生物の生物学的知見研究]

- ボラ・マハゼ・ニ枚貝を用いた日本沿岸域における底質蓄積性化学物質の生物影響の解明：征矢野清(長崎大学大学院)
- 野生の歩哨動物*Rattus* sp.を用いた環境化学物質による野生動物のゲノム・ストレスと適応の検証：石塚真由美(北海道大学大学院)

[化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究]

- 第2のエストロゲン受容体 ER β を標的とした内分泌かく乱メカニズムの解明：荒牧弘範(第一薬科大学)
- 妊馬由来エクイリン類の汚染実態解明と生態影響評価：有菌幸司(熊本県立大学)

[その他の関連研究課題]

- 生物蓄積性内分泌かく乱候補物質によるわが国の野生生物汚染の実態解明：田辺信介(愛媛大学)
- ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析：井口泰泉(自然科学研究機構基礎生物学研究所)

平成25年度で終了した課題

[化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究]

- 易代謝性化学物質の体内動態と次世代への影響に関する研究：岩野英知(酪農学園大学)
- ツメガエル変態アッセイを用いた甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発：柏木昭彦(広島大学大学院)
- 医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価：仲山慶(愛媛大学)

平成26年度の実施課題は、現在、EXTEND2010の見直しを検討する時期に差しかかっていることもあり、新たなフィージビリティースタディーはありません。現在そういうことで6課題を実施させていただいております。

本日は、その6課題の中で、まず私の後には井口先生に試験法の開発に関して御講演をいただくことになっておりますし、もう一つ、柏木先生に、昨年度で終了した課題の「ツメガエル変態アッセイを用いた甲状腺ホルモンかく乱物質のスクリーニングシステム開発」という研究課題に関連した御講演をいただくことになっておりますので、どうぞお聞きいただければと思います。

化学物質の内分泌かく乱作用に関する 日英・日米協力事業

日英共同研究

- 平成11年3月に開催されたG8環境大臣会合により開始
- 当初は5年間の日英共同研究として開始され、平成16年には5年間(第2期)の延長が決定。平成20年にはさらに5年間(第3期)の延長の合意
- 本年は、11月27～28日にワークショップを開催し、さらに5年間(第4期)の延長を行う方向性を確認

日米二国間協力

- 平成16年1月の日米合同企画調整委員会において日米二国間協力を進めることで合意
- 魚類、両生類等の試験法を共同で開発しており、現在メダカ拡張一世代繁殖試験、両生類の発達試験を平成26年9月にOECDへ提出

11

最後に、日英・日米、国際協力事業に関して御説明させていただきます。

日英の共同研究は、平成11年3月に開催されたG8の環境大臣会合により開始しております。当初は5年間として開始いたしましたが、平成16年に5年間延長させていただくことになりまして、また平成20年にはさらに5年間ということで、現在第3期の研究を行っております。

こちらは毎年、日本と英国と交互にワークショップを開催しておりまして、本年は、昨年11月27日と28日にワークショップを開催させていただきました。ちょうど平成20年から5年が経ちまして、今後第4期を行うかどうかということをお話ししましたところ、イギリス側とも方向性を確認いたしまして、今後、第4期の延長に向けた手続を行っていくという形になっております。

また、日米の二国間協力は、平成16年1月の日米合同企画調整委員会で合意されまして、その後、一緒にワークショップ等を開いております。

現在の成果といたしましては、何度も御紹介しておりますが、新たな試験法について、ちょうどOECDに提出しておりまして、こちらについて成立に向けて共同で作業させていただいているところでございます。

検討状況の報告は以上です。
続いて各講演をお聞き下さい。
その前に、ご質問、ご意見等を承ります。

12

私からの報告は以上になります。
続いて各御講演をお聞きいただければと思います。