



化学物質の内分泌かく乱作用に対する
環境省の対応 —EXTEND2016—

平成31年1月15日
環境省環境保健部環境安全課
中村 梨絵子

環境省環境保健部環境安全課の中村と申します。本日はお忙しい中お集まりいただきありがとうございます。「EXTEND2016」という枠組みのもとで行っている「化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応」についてお話をさせていただきます。

本日の講演内容

1. 環境省における「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について
2. EXTEND2016における取組状況
 - ① 試験・評価の進展
 - ② 試験法開発
 - ③ 国際協力
3. 今後の対応

2

今回お話しする内容ですが、最初にEXTEND2016の枠組みの概要を御説明いたします。次に、EXTEND2016における取組状況として、試験・評価の進展、試験法の開発、そして国際協力について御説明いたします。最後に簡単に今後の対応についてお話をさせていただきます。

A blue background with a gradient from light blue at the top to dark blue at the bottom. The text is white and centered.

1. 環境省における「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について

3

まずEXTEND2016の枠組みの概要を御説明いたします。

環境省(庁)の対応の経緯

- 内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について
－環境ホルモン戦略計画SPEED'98－ [平成10年5月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について－ExTEND2005－ [平成17年3月]
- 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]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
－EXTEND2016－ [平成28年6月]

4

これまでの環境省あるいは環境庁時代も含めての対応の経緯として、平成10年5月に最初に「SPEED'98」として「環境ホルモン戦略計画」というものを作りました。その後、大体5年から7年おきに新たな枠組みをアップデートという形で検討を進めてまいりまして、EXTENDに関しては、2005、2010、そしてEXTEND2016に関しては、平成28年6月に策定し、現在はこの枠組みに基づいて検討を進めています。

EXTEND2016の策定

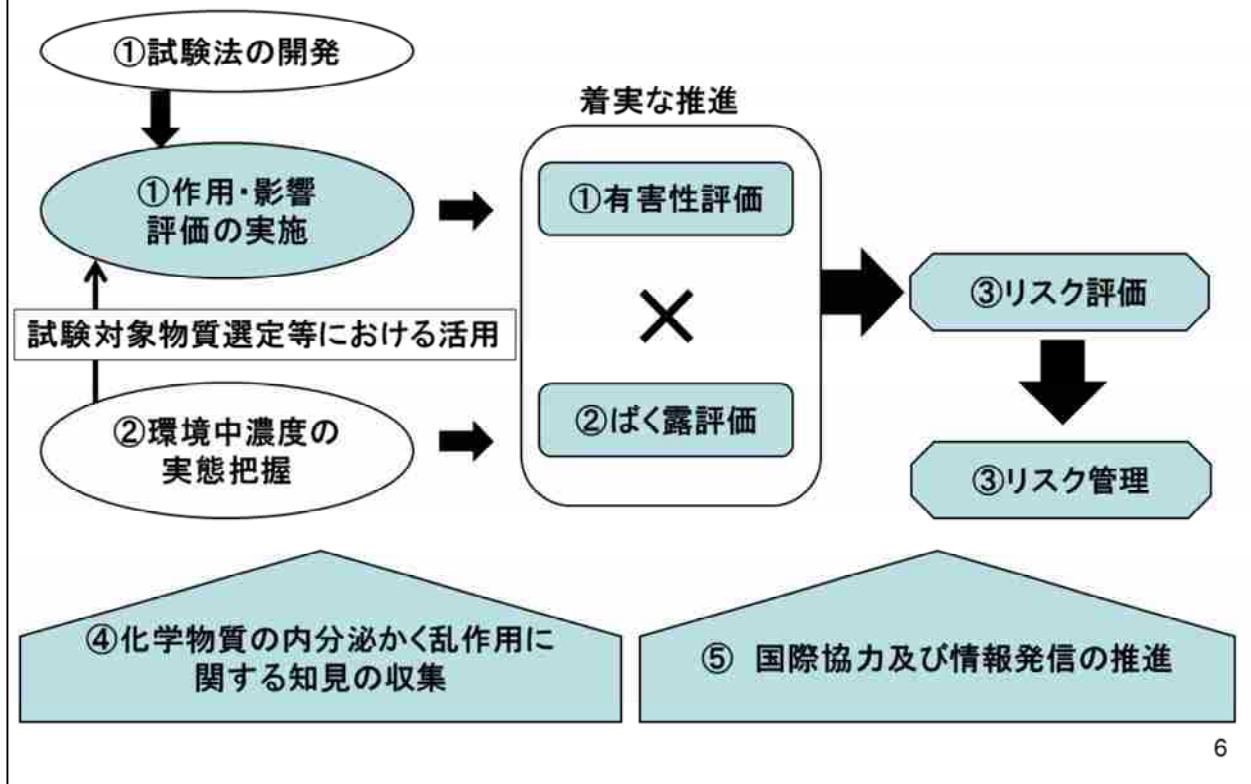
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
－EXTEND2016－ [平成28年6月]
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)
- EXTEND2010(H22～H28)の枠組みを整理統合し所要の改善を加え、5年間程度を見据えた新たなプログラムを構築
- 化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じ管理していくことを目標
- 生態影響に関する検討を優先し、リスク管理に向けた議論を深めていく
- 国際協力を進めるとともに、国際的な検討の動向に常に留意し、それらの成果を最大限活用

5

EXTEND2016の策定について、EXTENDは正式名称はExtended Tasks on Endocrine Disruptionですが、この名称で3つ目の枠組みになりますけれども、2010年、前回の枠組みを整理統合して改善等を加えた上で、これまでの枠組みと同様に5年程度の期間を見据えた新たなプログラムを構築いたしました。

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として、生態影響に関する検討を優先して、リスク管理に向けた議論を深めていく、そして国際協力を進めるとともに、国際的な検討の動向に常に留意し、それらの成果を最大限活用することを目指しています。

EXTEND2016における取組みの概念図



こちらがEXTEND2016における取組みの概念図ですが、主な取組として5つ挙げております。

まず1つとして、試験法の開発、そして作用・影響評価の実施、有害性評価を着実に実施するとともに、②として環境中濃度の実態把握とばく露評価をする。ここの有害性評価とばく露評価、これを踏まえてリスク評価、そしてリスク管理、さらにこのベースとなるような取組として、化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見の収集あるいは国際協力及び情報発信の推進を並行して行っていくといった、取組になっております。

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果的に抽出する目的
→国内の環境調査で検出された物質等を母集団とする
 - 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段階の試験・評価の枠組みを構築
 - 第1段階として、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

7

評価の考え方ですが、まず評価の対象生物としては、水生生物: 魚類、両生類及び無脊椎動物としています。

また、評価対象とする影響としては大きく分けて3つですが、生殖に及ぼす影響として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)に及ぼす影響として、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用。さらに成長に及ぼす影響として、幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用。抗幼若ホルモン様作用とか抗脱皮ホルモン様作用も含まれます。

そして検討対象物質の選定においては、環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出するという目的から、黒本調査等の国内の環境調査で検出された物質等を母集団として、さらにそれに加えて、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するという手順で選定を行っています。

そして、その選定した物質に対して試験の実施と有害性評価を行います。この試験の実施と有害性評価に関しては2段階の枠組みを構築しておりまして、第1段階としては、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するという手順で効率的に実施しています。

内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み

生殖に及ぼす影響 (エストロゲン様作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン様作用、等)

第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)



9

こちらは内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組みですが、この図では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に関する枠組みを例として挙げていますが、どの作用も流れとしては共通していて、上半分が第1段階、下半分が第2段階ということで、第1段階のところで、内分泌に関する作用があるかどうかを確認した上で、その中で、あるとされたものについて第2段階の有害性の確認を行います。まず、信頼性評価等で試験対象物質となり得る物質に関して、試験管内試験を行うもの、さらに生物試験を行うものを優先順位を付けて選んでいって、それらの結果を踏まえて第1段階評価を行った上で、必要があるものについては有害性の確認ということで第2段階の生物試験を行っていきます。これらの結果を踏まえて有害性評価、そしてリスク評価の枠組みに進みます。このような形で効率的に試験等が実施できるような枠組みになっています。

2. EXTEND2016における取組状況

①試験・評価の進展

10

ここから現在の取組状況、先ほど御説明しましたEXTEND2016の枠組みに基づく検討状況について御説明いたします。

試験・評価の進展

○検討対象物質の選定

- これまでに検討対象物質として計185物質を選定
- 172物質について既存知見の信頼性評価を実施し、125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」、47物質を「現時点では試験対象物質としない物質」と結論付け

平成30年度の取組状況

平成30年度に信頼性評価を実施した11物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用は以下の通り。

	名称	示唆された作用						
		エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン
1	イミダクロプリド	—	—	—	—	○	○	—
2	ジクロベニル	○	○	○	○	○	○	—
3	シベルメトリン	○	○	○	○	○	○	—
4	ピリプロキシフェン	○	—	—	—	—	—	○
5	αフェニルフェノール	○	○	○	○	—	—	—
6	フルトラニル	○	○	○	○	—	—	—
7	プロバルギット	—	—	—	○	○	○	—
8	プロピザミド	○	○	○	○	○	○	—
9	マイクロブタニル	○	○	○	○	○	○	—
10	メタラキシル	—	○	—	○	—	—	—
11	メトリブジン	—	—	—	—	○	○	—
合計	43 試験	7	7	6	8	7	7	1

○: 既存知見から示唆された作用

N: 試験管内試験の結果では、認められなかった作用

P: 試験管内試験の結果において認められた作用

—: 試験管内試験を実施しない作用

11

検討対象物質の選定については、これまで検討対象物質として計185物質を選定しまして、その中で172物質について既存知見の信頼性評価を実施しまして、125物質について「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」、47物質については「現時点では対象としない」という形に結論付けています。

平成30年度には11物質について信頼性評価を実施しまして、知見から示唆された作用となっていますが、これに対して試験管内試験を行うかどうかという点については、現在検討を行っているところです。

試験・評価の進展

○第1段階試験管内試験の実施状況

- これまでに「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、85物質を対象として、延べ250項目の試験管内試験を実施、うち試験結果が陽性であったものは、34物質40項目

平成29年度の取組状況

平成29年度に第1段階試験管内試験を実施した36物質(エストロゲン作用11物質、抗エストロゲン作用6物質、アンドロゲン作用7物質、抗アンドロゲン作用25物質、甲状腺ホルモン作用8物質、抗甲状腺ホルモン作用8物質、脱皮ホルモン作用2物質)について、その結果は以下の通り。

	名称	作用						
		エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン
1	フルタミド				○			
2	二硫化炭素				○			
3	フェンバレート				○			
4	グリホサート				○			
5	ニトロベンゼン				○			
6	トリクロサン				○			
7	フタル酸ジイソブチル				○			
8	ヘノミル				○			
9	トリクロロ酢酸				○			
10	フィプロニル				○			
11	アクリロニトリル				○			
12	ジプロモクロロメタン				○			

○:試験を実施 :作用が示唆

12

第1段階試験管内試験の実施状況ですが、先ほどお示した「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」の中から、これまでに85物質を対象として試験管内試験を実施しまして、試験結果が陽性であったものは、これまでに34物質40項目となっています。

平成29年度の取組状況については、36物質について試験管内試験を実施いたしまして、○の付いているところが実施したのですが、赤色を着けているところが作用が示唆されたものです。

試験・評価の進展

	名称	示唆された作用						
		エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン
13	テブフェノイド							○
14	4-ノルフェノール(分岐型)				○			
15	4-t-オクチルフェノール				○			
16	ビスフェノールA				○			
17	クロロタロニル (TPN)					○	○	○
18	カルババリル			○				
19	シマジン	○		○	○			
20	テブコナゾール			○				
21	プロピコナゾール			○				
22	リニューロン	○	○	○	○	○	○	
23	酢酸クロルマジノン		○					
24	フルオランテン				○			
25	マンゼブ(又はマンコゼブ)			○	○	○	○	
26	マンネブ				○	○	○	
27	クロルピリホス	○	○		○	○	○	
28	ジメテート	○				○	○	
29	エチレンジクロールモノエチルエーテル					○	○	
30	トナリド	○	○		○			
31	ベンゾフェノン-2	○	○		○	○	○	
32	イブロジオン	○	○	○	○			
33	ノルフェノールエトキシレート類	○						
34	ベンディメタリン	○						
35	スルファメトキサゾール	○			○			
36	17 α -エチニルエストラジオール	○						

13

このように12物質13項目について作用が示唆されました。

試験・評価の進展

○第1段階生物試験の実施状況

- 試験管内試験が陽性であった18物質について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229) を実施。うち9物質について、エストロゲン様作用を確認。2物質については抗エストロゲン様作用、14物質についてはメダカの産卵数の減少を確認

平成29年度の取組状況

【フタル酸ジイソブチル】

メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施。

35、184、836 μ g/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、死亡率、全長、体重、総産卵数、受精卵数、受精率、生殖腺体指数、肝臓体指数、二次性徴、雄の肝臓中ビテロゲニン濃度に統計学的に有意な変化は認められなかった。雌の肝臓中ビテロゲニン濃度は、184 μ g/L以上のばく露群において、統計学的に有意な低値が認められた。

【4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン)】

メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施。

0.311、0.926、2.94mg/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、雌雄の死亡率、全長、体重、生殖腺体指数、肝臓体指数、二次性徴に有意な変化は認められなかった。雄の肝臓中ビテロゲニン濃度は、0.311mg/L以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。0.926mg/L以上のばく露群において、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められた。2.94mg/Lのばく露群において総産卵数、受精率の統計学的に有意な低値及び雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値が認められた。

14

次に第1段階生物試験の実施状況ですが、これまでに試験管内試験が陽性であった18物質について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験を実施いたしまして、9物質についてエストロゲン様作用を確認。2物質については抗エストロゲン様作用、14物質についてはメダカの産卵数の減少を確認しています。

平成29年度の取組状況については、フタル酸ジイソブチルについて魚類短期繁殖試験を実施しました。こちらにお示しする3つのばく露濃度で試験を行いました。この作用については、有意な関連は認められませんでした。

4-ヒドロキシ安息香酸プロピルについて、こちらにも魚類短期繁殖試験を実施いたしまして、0.311 mg/L以上のばく露群で雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値が認められ、0.926 mg/L以上のばく露群では受精卵数の統計学的に有意な低値、さらに2.94 mg/Lのばく露群では総産卵数、受精率の統計学的に有意な低値及び雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値等ある程度の作用が認められたという結果になりました。実際この後さらに第2段階の生物試験に進むかどうかについては、ばく露状況等も踏まえて、第1段階の評価を行った上で決定していくということになります。

試験・評価の進展

○第2段階生物試験の状況

- 27年度は4-ノニルフェノール（分岐型）、28年度はビスフェノールAを対象として、メダカ拡張1世代繁殖試験（OECD TG240：MEOGRT）を実施
- 4-ノニルフェノール（分岐型）の試験結果より、メダカ拡張1世代繁殖試験の適用性に関する知見が得られ、当該物質がメダカに対してエストロゲン様作用を示すこと及びメダカの繁殖に対する有害性を示すことを確認（繁殖に及ぼす最低影響濃度は、 $1.27 \mu\text{g/L}$ ）

4-ノニルフェノール(分岐型)の試験結果(抜粋)

F1世代(ばく露期間：16週間)の $1.27 \mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において、総産卵数、受精卵数、雄の全長(10週齢)、雌雄の体重(10週齢)の統計学的に有意な低値が認められた。

1. F1世代(胚、仔魚期)

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%)		全長(mm)(10週齢)		体重(mg)(10週齢)	
	(4週目)	(10週目)	雄	雌	雄	雌
対照区	99±2	95	25.7±1.3	26.8±1.7	193±35	241±45
1.27	100±0	96	24.5±1.3*	26.2±1.8	182±29*	213±42*
2.95	99±3	97	24.8±1.5*	25.6±1.7*	156±32*	198±45*
9.81	100±0	85	24.9±2.0*	24.3±4.2*	159±35*	172±73*
27.8	100±0	96	24.5±1.4*	25.0±1.7*	169±39*	190±49*
89.4	89±10*	76*	22.6±2.6*	23.0±2.1*	137±49*	139±42*

2. F1世代(成熟個体)

表 2-F 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数 (eggs/dry pair)	受精卵数 (eggs/dry pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	28.4±4.9	27.5±4.9	95.4±5.4	0.9±0.2	7.7±1.1
1.27	24.9±3.7*	24.0±3.8*	94.1±5.9	0.9±0.3	8.6±2.2
2.95	25.3±4.7*	22.6±6.7*	89.5±20.6	1.0±0.2	9.4±1.6
9.81	18.0±6.0*	17.2±6.0*	83.5±18.1	1.0±0.4*	7.6±2.0
27.8	18.4±5.9*	15.7±6.6*	73.6±23.1*	1.0±0.3*	8.6±1.1*
89.4	5.2±2.9*	0.0±0.0*	0.0±0.1*	1.6±1.8*	15±9*

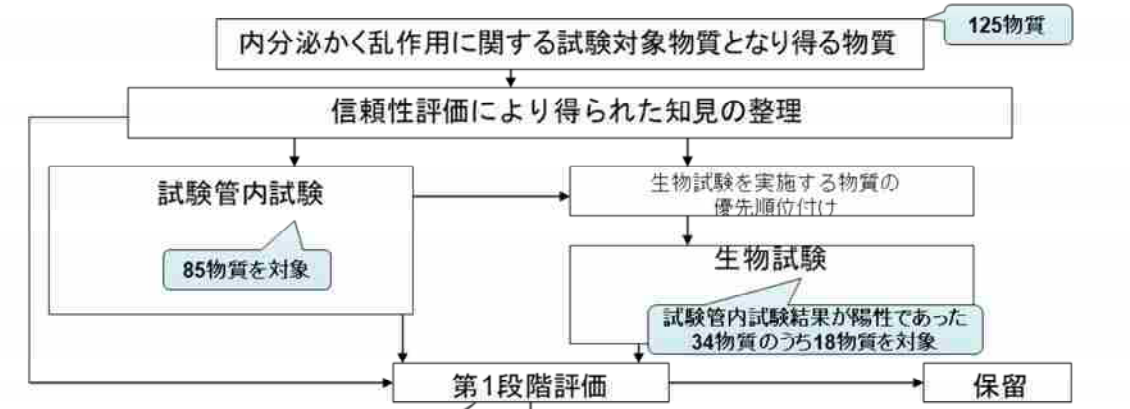
結果は平均値±標準偏差。有意差水準 (* $p < 0.05$)。

15

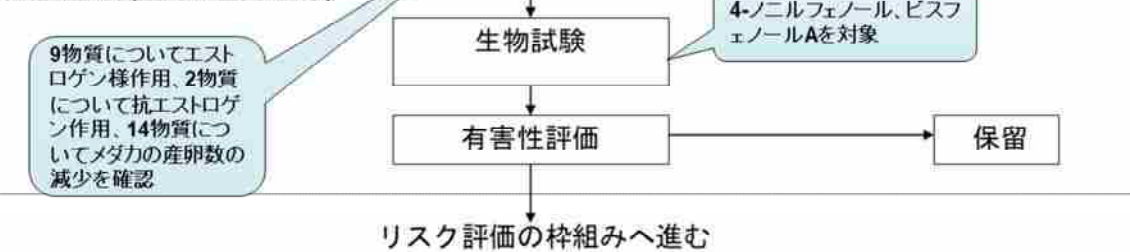
第2段階生物試験の状況ということですが、平成27年度は4-ノニルフェノール、28年度はビスフェノールAを対象として、メダカ拡張1世代繁殖試験を実施いたしました。こちらについては、先ほど山本先生から詳しく結果の説明がありましたが、このような形で着実に実施しているという状況でございます。

内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み


第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)



第2段階 (有害性の確認)



まとめますと、このような形で、それぞれの段階で、できたものから順々に回していくという形で、1つの物質の評価が終わるまで待っているということではなく、次々とできるところから進めていくという形で着実に実施しているという状況です。



2. EXTEND2016における取組状況

②試験法開発

17

次に試験法開発です。

試験法開発

- 試験法開発の基本的な流れ

EXTEND2016 における有害性評価の枠組みに基づいて、

- 第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認) におけるスクリーニング試験としての第1段階試験管内試験及び第1段階生物試験
- 第2段階 (有害性の確認)における確定試験としての第2段階生物試験を実施するため、未確立の試験法の開発を推進。

- 開発済みの試験法

- 魚類短期繁殖試験(OECD TG229)のメダカへの適用をOECDに提案し、改定版が2012年(平成24年)10月に公開。
- 日米協力事業として、メダカ及び両生類を対象とする長期試験法を開発。これらは以下の試験法としてOECDで採択され、2015年(平成27年)7月に公開。
 - ・メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT): OECD TG240
 - ・幼生期両生類成長・発達試験(LAGDA):OECD TG241

18

こちら山本先生からお話がありましたので、重複するところはかなりありますが、試験法開発の基本的な流れとしては、EXTEND2016の枠組みの中の、第1段階の作用の確認においては、スクリーニング試験として試験管内試験と第1段階生物試験があり、さらに第2段階の有害性の確認において確定試験としての第2段階生物試験があり、合計3種類の試験法を開発する必要がありますが、これらを実施するために、未確立の試験法を開発を進めているという状況です。

開発済みの試験法としては、魚類短期繁殖試験のメダカへの適用をOECDに提案しまして、改定版が2012年に公開されています。

この後また出てきますが、日米協力事業を国際協力としてやっております、この中で、メダカ及び両生類を対象とする長期試験法のMEOGRTとLAGDAを開発し、これらの試験法がOECDで採択され、2015年7月に公開されました。

平成30年度の試験法開発状況

- 幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称)
OECDでのガイダンスドキュメント化を進めるために、試験法の妥当性及び再現性等に関する検証を行うことを目的として、魚類に対する抗アンドロゲン作用が疑われる物質(フェニトロチオン、リニュロン)及び抗アンドロゲン作用以外の作用物質(ケトコナゾール、17β-トレンボロン(検討中))を用いて検証試験を実施。
- 幼生期両生類成長発達試験(OECD TG241、LAGDA)
試験法の妥当性の検証及び知見の収集を目的として、ドデシル硫酸ナトリウムを用いて検証試験を実施。
- ミジンコ幼若ホルモン受容体レポータージーン試験
幼若ホルモン様物質及び幼若ホルモン類似物質等(ファネルソン酸(E,E)-メチル、幼若ホルモンⅢ、フェノキシカルブ、ピリプロキシフェン、メブレン、ヒドロブレン)を用いて試験を実施

19

平成30年度の試験法開発状況について、幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験について、OECDでのガイダンスドキュメント化を進めるために、試験法の妥当性及び再現性等に関する検証を行うことを目的として、魚類に対する抗エストロゲン作用が疑われる物質及び抗アンドロゲン作用以外の作用物質を用いて検証試験を実施しています。

幼生期両生類成長発達試験については、試験法の妥当性の検証及び知見の収集を目的として検証試験を実施しています。

また、ミジンコ幼若ホルモン受容体レポータージーン試験については、幼若ホルモン様物質及び幼若ホルモン類似物質等を用いて試験を実施しています。

平成30年度の試験法開発状況(続き)

－ ミジンコ幼若ホルモン短期スクリーニング試験

試験法の妥当性等の検討及び知見の収集を目的に、フェニルプロペン類(4-アリルピロカテコール、ジエネストロールジアセタート、trans-ベンジルイソオイゲノール、マグノール、プロペニルグアエトール、ホノキオール)を用いて検証試験を実施。

－ ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験

化学物質の脱皮ホルモン様作用のスクリーニングを目的とする試験法の確立に向けて、ミジンコの試験生物としての妥当性や有用性等を検討するために既存の知見及び情報等を収集。また、他の甲殻類(例えばヨコエビ等)について、当該試験法利用の可否について情報を収集。

－ オオミジンコ繁殖試験(OECD TG211 ANNEX7)

ミジンコの脱皮に影響を及ぼす懸念がある化学物質に対する本試験法の有効性等を検証するために、昆虫に対するキチン合成阻害作用が知られている化学物質(ジフルベンズロンを検討中)を用いて検証試験を実施。

20

そしてミジンコ幼若ホルモン短期スクリーニング試験、こちらも試験法の妥当性等の検討及び知見の収集を目的に、フェニルプロペン類等を用いて検証試験を実施しています。

ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験についても、化学物質の脱皮ホルモン様作用のスクリーニングを目的とする試験法の確立に向けて、ミジンコの試験生物としての妥当性や有用性等を検討するために既存の知見及び情報等を収集しています。


オオミジンコ繁殖試験についても、ミジンコの脱皮に影響を及ぼす懸念がある化学物質に対する本試験法の有効性等を検証するために試験を実施しています。

EXTEND2010 及びEXTEND2016 における試験法開発の進捗状況

検出可能な作用	区分	第1段階試験管内試験 (スクリーニング試験)	第1段階生物試験 (スクリーニング試験)	第2段階生物試験 (確定試験)
エストロゲン様作用 抗エストロゲン様作用		◎メダカエストロゲン受容体α レポーター遺伝子試験	◎メダカでの魚類短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合に は、その試験結果を利用する。	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
アンドロゲン様作用		◎メダカアンドロゲン受容体β レポーター遺伝子試験	◎メダカでの短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合に は、その試験結果を利用する。	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
抗アンドロゲン様作用		◎メダカアンドロゲン受容体β レポーター遺伝子試験	○幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
甲状腺ホルモン様作用 抗甲状腺ホルモン様作用		◎ニシツメガエル甲状腺ホルモ ン受容体βレポーター遺伝 子試験	◎両生類変態試験(OECD TG231, AMA) 検証中	◎幼生期両生類成長発達試験(OECD TG241, LAGDA) 検証中
幼若ホルモン様作用 抗幼若ホルモン様作用		○ミジンコ幼若ホルモン受容体 レポーター遺伝子試験	○ミジンコ幼若ホルモン短期スクリーニング試験	◎オオミジンコ繁殖試験(OECD TG211 ANNEX7) ▽ミジンコ多世代試験
脱皮ホルモン様作用 抗脱皮ホルモン様作用		◎ミジンコ脱皮ホルモン受容体 レポーター遺伝子試験	△ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験	◎オオミジンコ繁殖試験(OECD TG211) 検証中 ▽ミジンコ多世代試験

注：◎開発済み、○開発中（完成間近）、△開発中、▽検討中

今お話した試験法開発について、こちらの図に進捗状況をまとめています。◎のところはもうできているもの、○や△のところは現在開発中、検証中というところは、まだ検証しているところで、この状況に応じて試験法の開発も着実に進めているところでございます。



2. EXTEND2016における取組状況

③国際協力

22

国際協力について御説明します。

日英共同研究

【概要】

平成11年3月のG8環境大臣会合を契機に開始し、5年を単位として環境中の挙動やばく露、試験法、発現機構、生物実態等に関する研究を進めており、2015年(平成27年)4月より、第4期共同研究を実施中。

【第4期日英共同研究】

第4期の日英共同研究では、以下の4つのコアプロジェクトのもとで調査や研究を推進。

コアプロジェクト-1

処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究

コアプロジェクト-2

内分泌かく乱化学物質のスクリーニングのための各種メカニズムに対応する様々な分子メカニズムの解析並びに試験管内スクリーニングシステムや遺伝子組換え魚類の開発等に関する研究

コアプロジェクト-3

水生生物等に対する生殖や発達に対する影響を理解するための化学物質試験におけるエンドポイントの評価等に関する研究

コアプロジェクト-4

内分泌かく乱化学物質と疑われる物質が個体群に及ぼす影響のシミュレーション並びに英国及び日本における野生生物への環境リスクの解析に関する研究

23

日英共同研究として、英国と共同で研究を実施しておりますが、こちらは平成11年3月のG8環境大臣会合を契機に開始して、5年を単位として環境中の挙動やばく露、試験法、発現機構、生物実態等に関する研究を進めておりました、現在、2015年4月より第4期共同研究を実施しております。

第4期の日英共同研究においては4つのコアプロジェクトを実施しております。

コアプロジェクト-1としては、処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究。

コアプロジェクト-2としては、内分泌かく乱化学物質のスクリーニングのための各種メカニズムに対応する様々な分子メカニズムの解析並びに試験管内スクリーニングシステムや遺伝子組換え魚類の開発等に関する研究。

コアプロジェクト-3としては、水生生物等に対する生殖や発達に対する影響を理解するための化学物質試験におけるエンドポイントの評価等に関する研究。

コアプロジェクト-4としては、内分泌かく乱化学物質と疑われる物質が個体群に及ぼす影響のシミュレーション並びに英国及び日本における野生生物への環境リスクの解析に関する研究としています。

日英共同研究

【平成30年度の取組】

4つのコアプロジェクトのもとで以下の調査や研究を推進。

コアプロジェクト-1

環境中での医薬品類等の挙動を推定するための数理モデルの実河川への適用並びに下水処理過程及び河川内等における医薬品類等の挙動及びレポータージーンアッセイ法等を用いた河川内等における医薬品由来の生理活性の把握等に関する検討

コアプロジェクト-2

遺伝子改変メダカ等の開発及びそれらを用いた分子、細胞、組織レベルでの内分泌かく乱作用の発現メカニズム等に関する検討

コアプロジェクト-3

化学物質の内分泌かく乱作用の試験に用いるメダカ等の試験生物を試験に用いる場合の課題等に関する検討

コアプロジェクト-4

野生のカエルや沿岸海産魚等における精巣卵発現等の知見の蓄積及びそれらの化学物質等との関連性に関する検討

24

今年度も引き続きこの4つのコアプロジェクトに基づき実施しています。

第20回日英共同研究ワークショップ

日英共同研究の方針や進捗について議論するため、毎年日英共同研究ワークショップを開催。第20回ワークショップは2018年11月8日・9日に英国(ケンブリッジ)で開催。

(1) 日英共同研究における研究成果及び今後の研究について

両国の研究担当者より、各コアプロジェクトに関する研究成果についての発表が行われた。それらを踏まえ、今後の研究の方向性について議論が行われた。医薬品等(Pharmaceuticals and Personal Care Products: PPCPs)の環境影響や化学物質の複合影響等についての研究を進めることも含め、向こう1年間に行うべき共同研究の課題がコアプロジェクトごとに確認された。

(2) 日英両国の研究者及び行政担当者等による情報交換等について

化学物質の内分泌かく乱作用に係る行政施策の動向、関連する分野の研究等について日英双方より報告があり、情報交換が行われた。今後も引き続き緊密に連携することの重要性について、認識が共有された。



(3) 日英共同研究ワークショップの開催について

第21回日英共同研究ワークショップは、2019年秋に日本で開催する予定。

25

こちらの研究に関して共同研究のワークショップを行っていますが、今年度に関しては、昨年の11月8日・9日に英国ケンブリッジで開催いたしました。こちらは日本と英国で交互に開催しているものですが、日英共同研究における研究成果及び今後の研究について、各コアプロジェクトに関する研究成果について発表しまして、それらを踏まえて、今後どのような方向性にしていくかという議論を行いました。医薬品等の環境影響や化学物質の複合影響等について研究を進めることも含めて、今後1年間で行うべき共同研究の課題をコアプロジェクトごとに確認いたしました。

さらに、研究者及び行政担当者等が情報交換をいたしまして、今後も行政施策の動向、関連する分野の研究等について日英双方より報告し、情報交換するとともに、引き続き連携していくことの重要性について認識を共有しました。

来年度については、今年、2019年秋に日本で開催する予定としております。

日米二国間協力

【概要】

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し、生物の繁殖(生殖)への影響等を評価する試験について、技術的な課題の検討、試験法の開発及び OECDでのテストガイドライン化に向けた取り組みを進めるとともに、内分泌かく乱作用を含む化学物質の生態影響評価に関する情報交換等を実施。

【成果】

魚類を用いる試験では、日米共同でメダカ多世代試験を開発し、平成21年に日米共同で OECDの新たな試験法のテストガイドライン化に関するプロジェクトの提案書 (SPSF)を提出、平成27年にテストガイドライン Medaka Extended One-generation Reproduction Test(MEOGRT:メダカ拡張1世代繁殖試験)(OECD TG240)として承認。

両生類を用いる試験では、日米共同で幼生期両生類成長発達試験を開発し、平成21年に日米共同で OECDの新たな試験法のテストガイドライン化に関するプロジェクトの提案書 (SPSF)を提出、平成27年にテストガイドライン Larval Amphibian Growth and Development Assay(LAGDA)(OECD TG241)として承認。

【現在の取組】

引き続き、化学物質の内分泌かく乱作用を含む生態影響に関して、日米両国で実施された魚類又は両生類を用いる生物試験、試験管内試験等のデータ共有を図るとともに、化学物質の生態影響評価手法等についての情報交換を実施。

26

もう1つ、日米二国間協力というのをやっています、こちらは OECDのテストガイドライン化、試験法の開発等を中心にやっている取組ですが、平成16年1月に日米二国間協力を進めることで合意し、生物の繁殖への影響等を評価する試験について、技術的な課題の検討、試験法の開発及び OECDでのテストガイドライン化に向けた取組を進めるとともに、情報交換等を実施することを目的としています。

成果としては、2つ OECDのテストガイドライン化を果たしました。1つ目がメダカ拡張1世代繁殖試験、MEOGRTと呼ばれているものですが、こちらを平成21年に共同で提出し、平成27年に承認されました。さらに両生類に関する試験として、幼生期両生類成長発達試験、こちらは LAGDAと呼ばれるものですが、同じく平成21年に日米共同で提出し、平成27年に OECDのテストガイドラインとして承認されました。

現在の取組としては、引き続き、化学物質の内分泌かく乱作用を含む生態影響に関して、日米両国で実施される魚類又は両生類を用いる生物試験、試験管内試験等のデータの共有を図るとともに、生態影響評価手法等についての情報交換を実施するということになっております。

OECDへの貢献

【概要】

テストガイドラインプログラムの一環として、内分泌かく乱作用に関する試験及び評価に関する検討を実施。OECD加盟国の協力の下で、試験法の開発を進めるほか、評価手法の確立、新たに試験評価手法を開発すべき分野の同定等に関する検討を実施中。

【これまでの主な成果】

○ミジンコ繁殖試験(TG211)付属書7

わが国の提案により、ミジンコ産仔の雌雄の識別を追加(2008年)

○魚類短期繁殖試験(TG229)

わが国の提案により、メダカに適用する場合の試験条件を追加(2012年)

○メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT)(TG240)

日米共同で開発し、テストガイドライン化(2015年)

○幼生期両生類成長発達試験(LAGDA)(TG241)

日米共同で開発し、テストガイドライン化(2015年)

【現在の取組】

以下の2件を日本からOECDに提案し、2016年に新規プロジェクトとして採択。国際的なバリデーションの実施に向け、試験プロトコルの構築、データの蓄積等を推進。

○幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験

○ミジンコ幼若ホルモン短期スクリーニング試験

27

OECDへの貢献については、今まで話した中にも含まれていましたが、OECDへの貢献という観点で言うと、試験法の開発が主になりますが、これまでの主な成果としては、ミジンコ繁殖試験に関して、わが国の提案でミジンコ産仔の雌雄の識別を追加、また、魚類短期繁殖試験については、わが国の提案により、メダカに適用する場合の試験条件を追加、さらに先ほども御説明しましたように、日米共同で開発してテストガイドライン化したMEOGRT、LAGDAというものがあります。

現在の取組みとしては2つ、幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験とミジンコ幼若ホルモン短期スクリーニング試験について、2016年に新規プロジェクトとして日本から提案し採択されまして、国際的なバリデーションの実施に向けて、試験プロトコルの構築、データの蓄積等を推進しているところです。



3. 今後の対応

28

今後の対応について御説明いたします。

今後の対応

- 影響評価
 - 内分泌かく乱作用が疑われる物質の評価を効率的に行えるよう、これまでの基本的な考え方を踏襲しつつ、着実に推進。

- リスク評価
 - 環境省では、次の2つのレベルに対応するリスク評価を実施。
 - リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質の抽出を目的とする評価
 - 環境行政としてリスク管理の必要性を判断するための詳細なリスク評価
 - このようなリスク評価の体系に内分泌かく乱作用に関する評価を追加することを視野に入れて、リスク評価を推進。

- リスク管理
 - リスク評価の進捗を受け、諸外国の検討の動向を注視しつつ、早急にリスク管理のあり方を検討。

29

基本的には、これまでの取組を着実に推進するということですが、影響評価についても、内分泌かく乱作用が疑われる物質の評価を効率的に行えるよう、基本的な考え方を踏襲しつつ、着実に推進します。

リスク評価については、2つのレベルと書いてありますが、リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質の抽出を目的とする評価、あるいは環境行政としてリスク管理の必要性を判断するための詳細なリスク評価、このようなリスク評価の体系の中に内分泌かく乱作用に関する評価を追加することも視野に入れて、リスク評価を推進してまいります。

リスク管理については、リスク評価の進捗がありましたら、諸外国の検討の動向を注視しつつ、リスク管理のあり方等についても検討していくということです。

御静聴ありがとうございました

環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討は、毎年度の環境省請負事業を通じて実施しています。その運営及び実施に対し指導・関与・協力いただいている多くの方々に感謝致します。

「化学物質の内分泌かく乱作用」に関する環境省サイト
<http://www.env.go.jp/chemi/end/index.html>

30

御清聴ありがとうございました。