

# 海外における化学物質の内分泌かく乱 作用に関する取り組み：

## OECDの取り組み

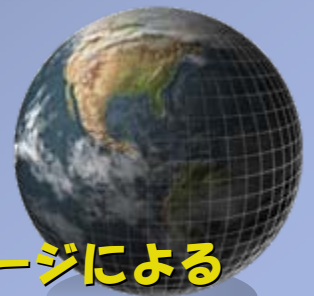
(財) 残留農薬研究所 毒性部  
生殖毒性研究室  
青山 博昭

化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム  
2007. 12. 9



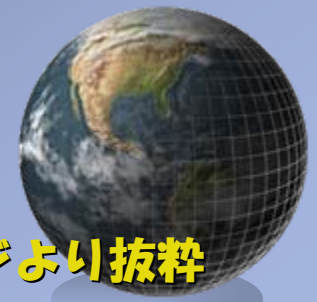
# OECDの環境政策

- より健全な環境を目指すべく、市場を機能させる
- 世界中の人々に利益をもたらすべく、科学と技術を利用する
- 廃棄と汚染を削減する



# **Environmental Directorate (環境局)が取り組む課題**

- **Biosafety – BioTrack**
- **Chemical safety (化合物安全)**
- **Climate change, Energy and Transport**
- **Consumption, Production and the Environment**
- **Environment in Emerging and Transition Economies**
- **Environmental Country Reviews**
- **Environmental Indicators and Outlooks**
- **Environmental Policies and Instruments**
- **Environmental–Social Interface**
- **Natural Resource Management**
- **Trade, Investment and Environment**
- **Waste**



# Endocrine Disruptors Testing and Assessment (EDTA) Task Force

- 第9回NCM（1997年12月）において、RAAB（Risk Assessment Advisory Body）とNCM（National Coordinators of the Test Guidelines Program、現在はWNTと呼ばれる）の共同提案により設立
- 内分泌かく乱物質（EDCs）検出のために、既存ガイドラインの改定、あるいは新ガイドラインの作成に関する作業を分担するワーキンググループ
- 内分泌かく乱物質を、科学的な判断に基づいて合理的に規制する方法を提言する

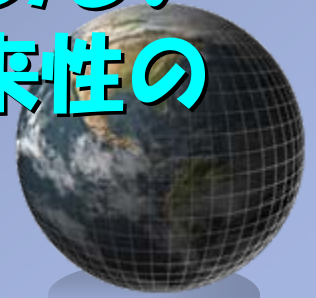


# Definition of Endocrine Disrupters

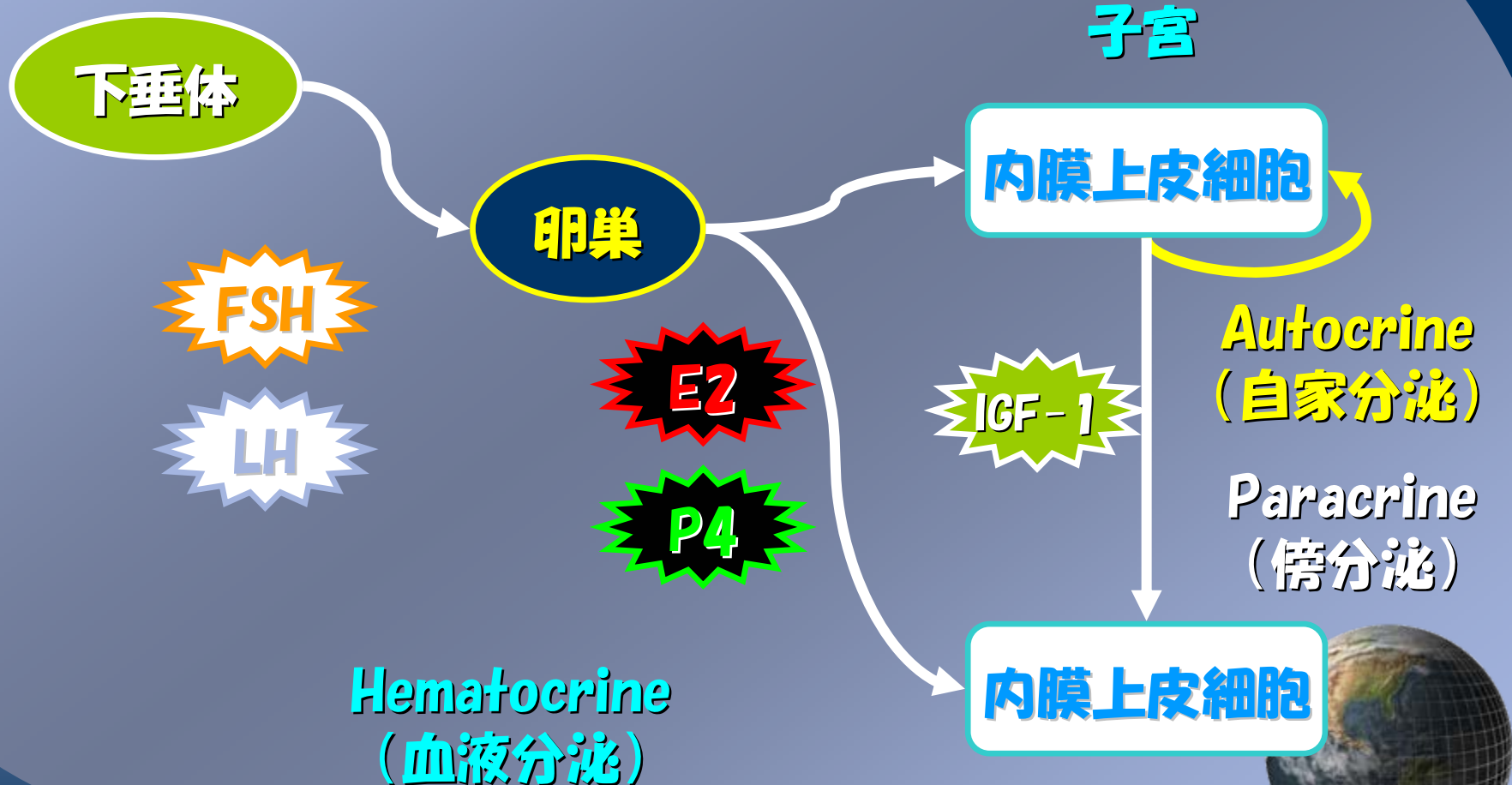
## 内分泌かく乱物質の定義

An endocrine disrupter is an exogenous substance that cause adverse effects in an intact organism, or its progeny, consequent to changes in endocrine function.

内分泌かく乱物質とは、内分泌機能の変化を介して無処置個体 (intact organism) あるいはその子孫の健康に悪影響を及ぼす外来性の物質である。

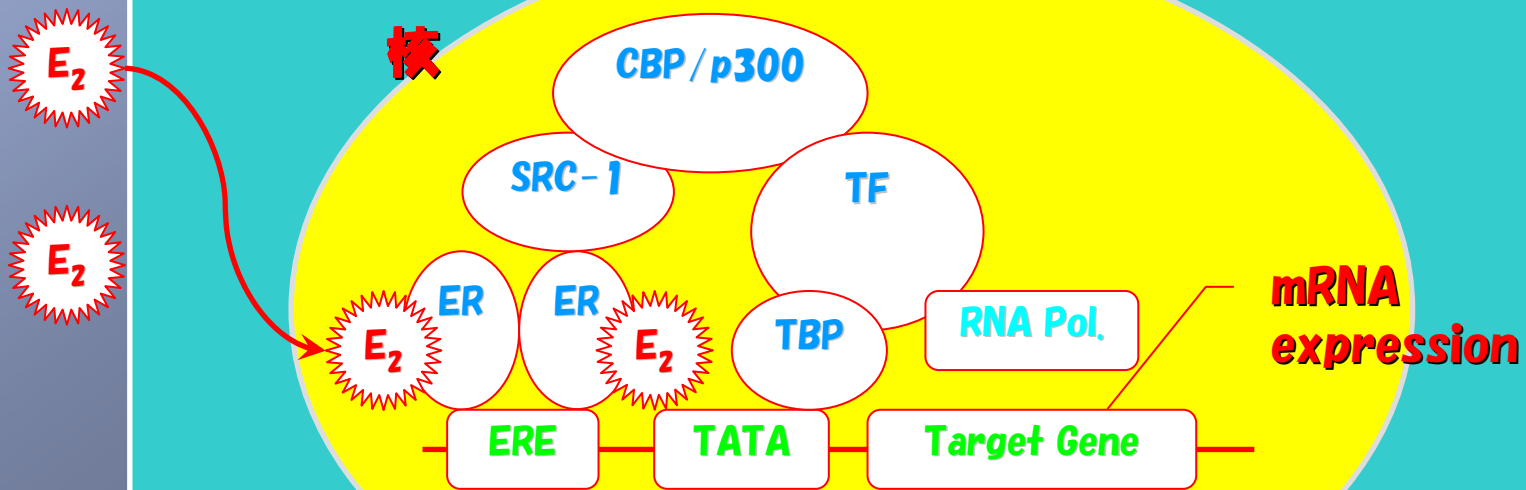


# ホルモンの伝達様式

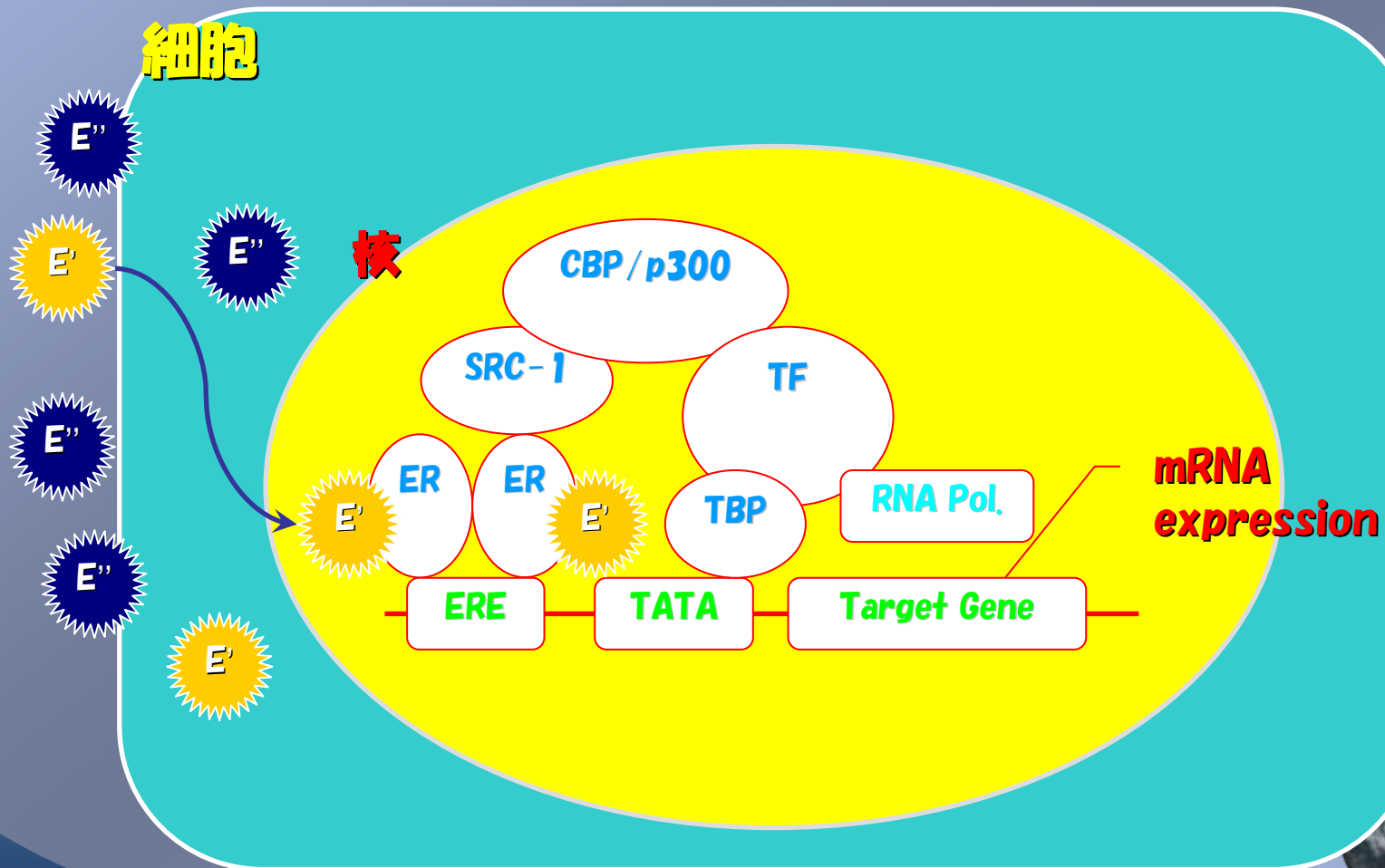


# ステロイドホルモン (E2) による 遺伝子発現誘導

細胞



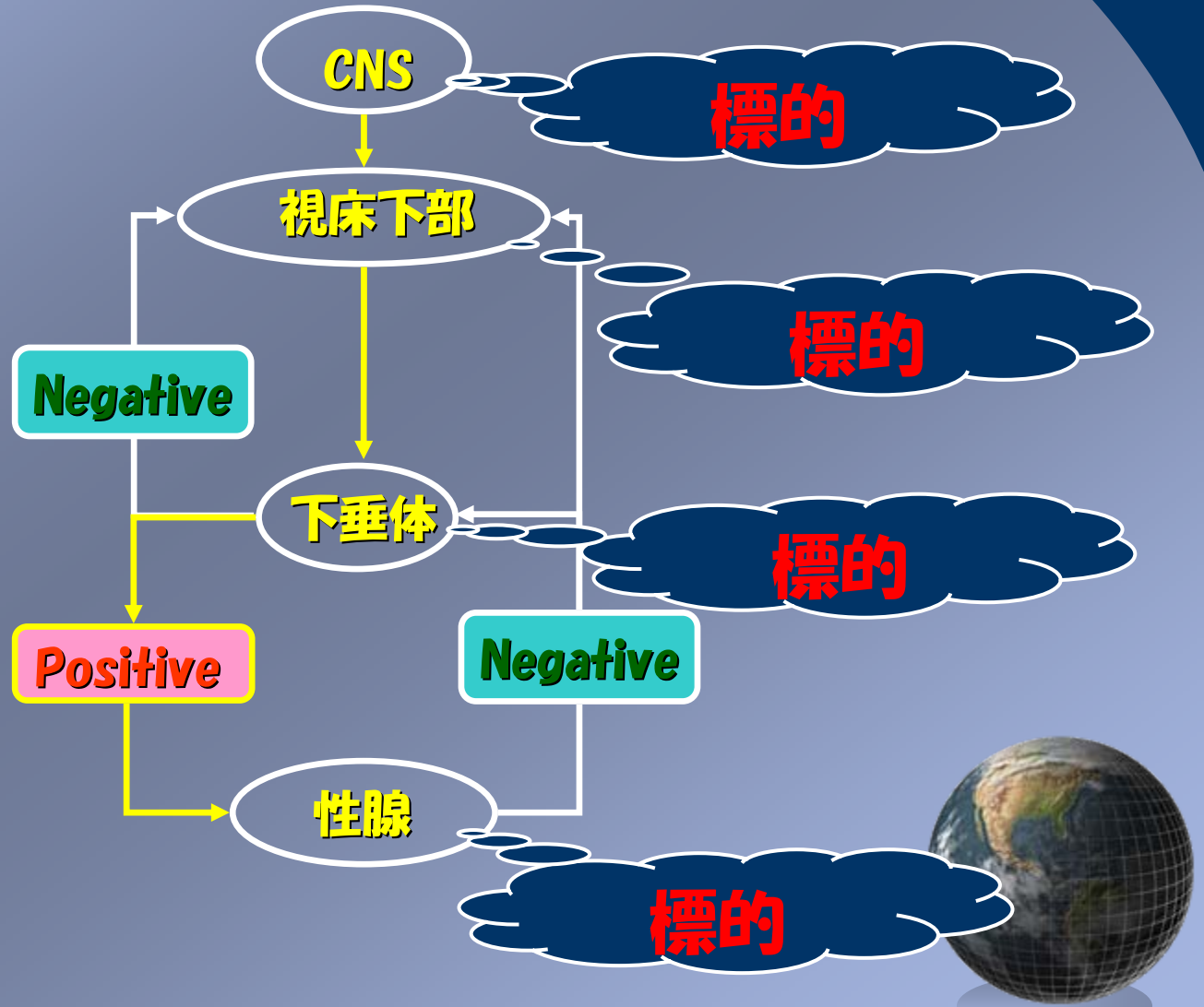
# ホルモン様作用物質 (E', E'') による 遺伝子発現誘導：内分泌かく乱





# 視床下部—下垂体—性腺軸系と 内分泌かく乱物質

- 視床下部ホルモン：  
TRH, LH-RH, GHなど
- 下垂体前葉ホルモン：  
ACTH, TSH, PRL, FSH,  
LH, GH
- 下垂体後葉ホルモン：  
バソプレシン, オキシ  
トシン
- 性ホルモン：  
エストロゲン, プロゲ  
ステロン, テストステ  
ロンなど



# 内分泌活性を持つ物質の 好ましい効果（薬効）と好ましくない影響（毒性）： 経口避妊薬（ピル）の作用

---

ヒト

野生生物

---

排卵の抑制

排卵の抑制  
性比の偏り / 卵精巢の形成

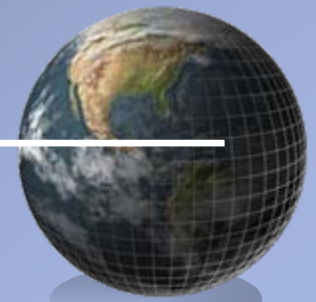
受胎を回避できる  
（避妊）

生殖器官または生殖行動の異常に  
より、不妊となる可能性がある

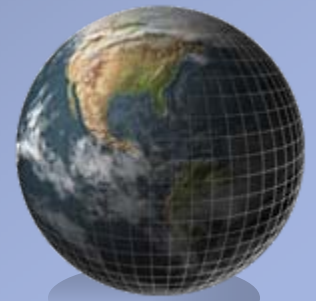
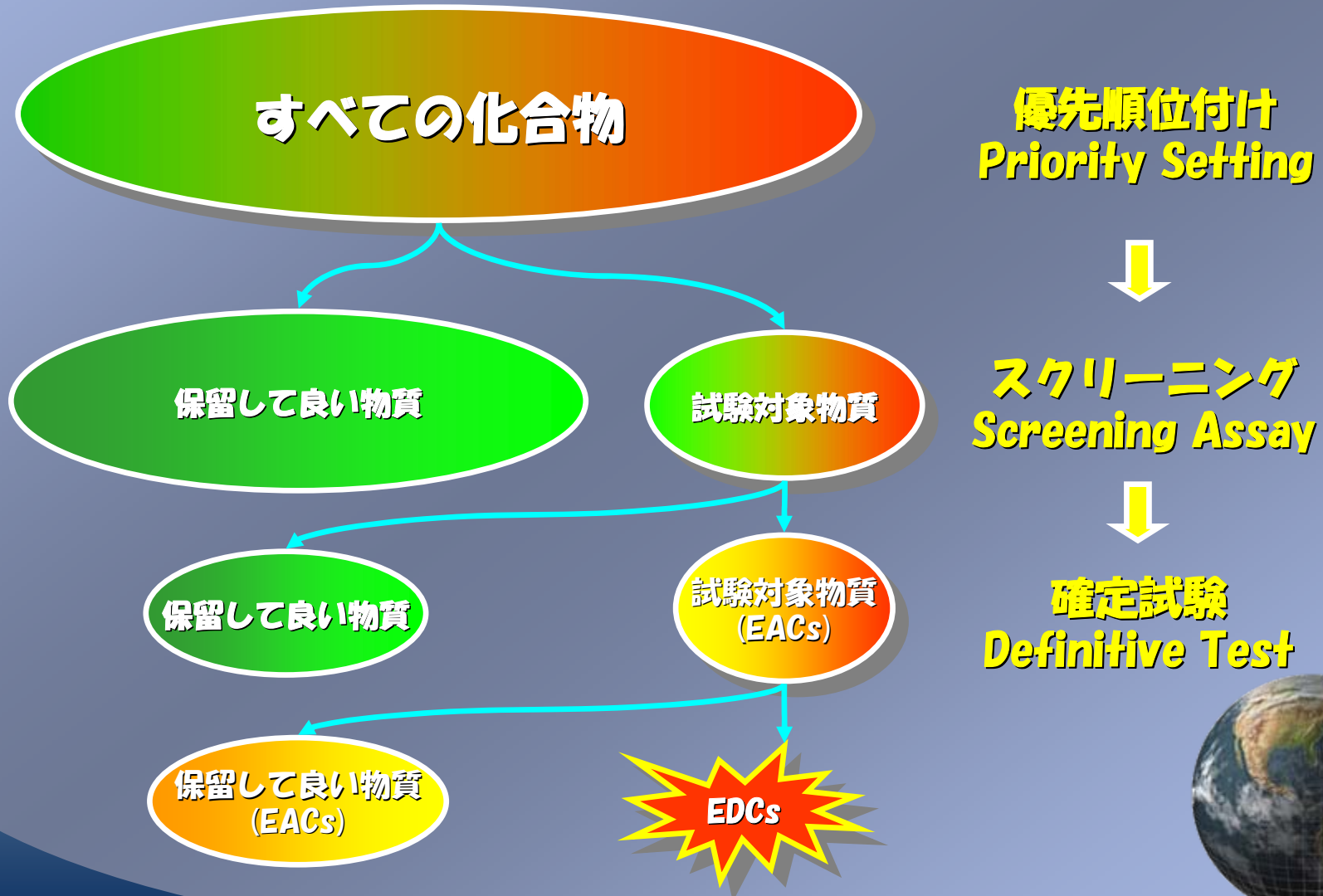
Happy

Unhappy

---



# 内分泌かく乱物質を検出するための アプローチ



# OECD Conceptual Framework for the Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals

## Level 1

Sorting & prioritization based upon existing information

- physical & chemical properties, e.g., MW, reactivity, volatility, biodegradability,
- human & environmental exposure, e.g., production volume, release, use patterns
- hazard, e.g., available toxicological data

## Level 2

*In vitro* assays providing mechanistic data

- ER, AR, TR receptor binding affinity
- Transcriptional activation
- Aromatase and steroidogenesis *in vitro*
- Aryl hydrocarbon receptor recognition/binding
- QSARs
- High Through Put Prescreens
  - Thyroid function
  - Fish hepatocyte VTG assay
  - Others (as appropriate)

## Level 3

*In vivo* assays providing data about single endocrine mechanisms

- Uterotrophic assay (estrogenic related)
- Hershberger assay (androgenic related)
- Non-receptor mediated hormone function
- Others (e.g. thyroid)

- Fish VTG (vitellogenin) assay (estrogenic related)

## Level 4

*In vivo* assays providing data about multiple endocrine mechanisms

- enhanced OECD 407 (endpoints based on endocrine mechanisms)
- male and female pubertal assays
- adult intact male assay

- Fish gonadal histopathology assay
- Frog metamorphosis assay

## Level 5

*In vivo* assays providing adverse effects data from endocrine & other mechanisms for RA

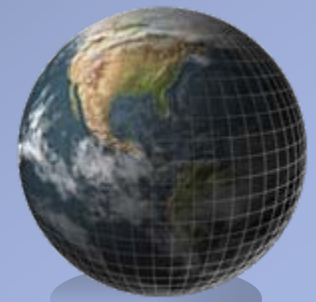
- 1-generation assay (TG415 enhanced)<sup>1</sup>
- 2-generation assay (TG416 enhanced)<sup>1</sup>
- reproductive screening test (TG421 enhanced)<sup>1</sup>
- combined 28 day/reproduction screening test (TG 422 enhanced)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Potential enhancements will be considered by VMG mamm

- Partial and full life cycle assays in fish, birds, amphibians & invertebrates (developmental and reproduction)

# EDTA Task Forceの活動

- **Validation management Group (VMG)の設置**
  - ✓ VMG-mam, VMG-eco, VMG-non-animal
- **VMG-mamのリードによるValidation Exercise**
  - ✓ Uterotrophic Assay, Hershberger Assay, Enhanced-TG407 Assay
- **VMG-ecoのリードによるValidation Exercise**
  - ✓ Fish Life Cycle Studies, Avian Repro. Tox. Studies, Daphnia study, etc
- **VMG-non-animal における検討項目**
  - ✓ Receptor Binding Assay, QSAR 等の代用



# International Validation Exercise (国際検証試験) の進め方

1. 基本プロトコールの作成
2. 予備的なバリテーション試験 (pre-validation) の実施
3. 第1フェーズバリテーション試験 (Phase-1 validation exercise) の実施
4. データの評価と改良点に関する議論
5. 第2フェーズバリテーション試験 (Phase-2 validation exercise) の実施
6. データの評価と改良点に関する議論
7. 第三者によるピアレビュー
8. ガイドライン案・ガイダンスドキュメントの作成



# EDTA Task Forceの成果 (1)

## ➤ Validation Report (検証試験報告書)

✓ Uterotrophic Assay

子宮肥大試験

✓ Hershberger Assay

ハーシュバーガー試験 (雄の副生殖器肥大試験)

✓ Enhanced-TG407 Assay

拡張型28日間試験

✓ 21-day Fish Screening Assay

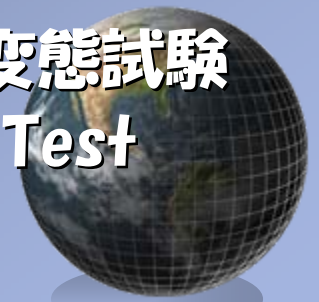
魚類を用いた21日間スクリーニング試験

✓ Amphibian Metamorphosis Assay

両生類 (アフリカツメガエル) における変態試験

✓ Copepod Development and Reproduction Test

ミジンコの発生および生殖試験



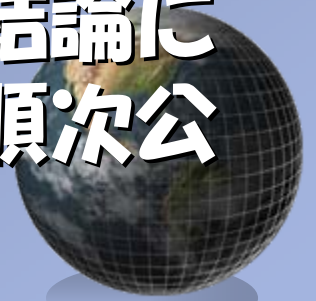
# EDTA Task Forceの成果 (2)

## ➤ ガイドライン案

検証試験が終了した試験について、その結果を反映したガイドライン案を作成して、順次公開

## ➤ ガイダンスドキュメント

対象とする項目ごとに、検証試験の結果や評価法に関する議論で得られた結論に基づいて詳細な解説書を作成し、順次公開





# EDTA Task Forceの今後の取り組み

- 提案したガイドライン案やガイダンスドキュメントの細部について、必要に応じた更なる改定
- 様々なスクリーニング試験法について、予定されている検証試験の継続とガイドライン案の策定
- 有害性（毒性）を評価するための確定試験（Definitive Test）に関する議論



# OECDの取り組みの詳細

- OECDの活動は、ウェブサイト[www.oecd.org](http://www.oecd.org)に情報が一般公開されています。
- 内分泌かく乱物質問題に対する取り組みの詳細は、[http://www.oecd.org/document/62/0,3343,en\\_2649\\_34377\\_2348606\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/62/0,3343,en_2649_34377_2348606_1_1_1_1,00.html)  
または  
[http://www.oecd.org/document/42/0,3343,en\\_2649\\_34377\\_2348650\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/42/0,3343,en_2649_34377_2348650_1_1_1_1,00.html)  
をご覧ください。

