



**プログラム・アブストラクト集**  
**Program & Abstracts**

**化学物質の環境リスクに関する  
国際シンポジウム**

化学物質の内分泌かく乱作用について  
～10年間のあゆみ～

**International Symposium on the  
Environmental Risks of Chemicals**  
**- General Overview of the Endocrine  
Disruption Effects of Chemicals -**

**2007年12月9日(日)～10日(月)**

**大宮ソニックシティ**

**Sunday, December 9 - Monday, December 10, 2007**

**Sonic-City Convention Center  
Saitama, Japan**

**主 催：環 境 省**

**協 力：埼玉県、埼玉県教育委員会、さいたま市、さいたま市教育委員会**

**Organized by: Ministry of the Environment, Government of Japan**

**Supported by: Saitama Prefectural Government**

**Saitama Prefectural Government Board of Education**

**Saitama City**

**Saitama City Board of Education**

## 化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウムの趣旨

環境省では、環境リスクを科学的に評価し、その低減を図るために様々な取組を行っています。化学物質の内分泌かく乱作用（いわゆる環境ホルモン作用）について、環境省は1998年から取組を進めてきました。2005年には、「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」を公表し、総合的な化学物質対策の中で、野生生物の観察、環境実態調査、基盤的研究、試験法開発、リスクコミュニケーションの推進といった、より一層幅広い取組を進めています。

この国際シンポジウムは、環境省が内分泌かく乱作用に関する取組など、環境保健分野における諸課題について、国内外の正確な情報を市民、産業、行政等の全ての者が共有し、相互に意思疎通を図ることを目的として、1998年から毎年実施しているもので、今回で第10回目を迎えます。前回から、小児環境保健についても併せて紹介することとし、名称を「化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム」へと改めました。

12月9日の一般向けシンポジウムでは、明治大学教授の北野大氏を総合司会に迎え、「化学物質の内分泌かく乱作用について～10年間のあゆみ～」をテーマに行います。今年度は、環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する取組10年目の節目にあたり、本シンポジウムのメインテーマとして化学物質の内分泌かく乱作用について総括します。

また、12月10日の国内外の専門家によるセッションでは、化学物質の内分泌かく乱作用に関する基礎的な研究や小児環境保健に関する疫学調査についてテーマとした複数のセッションを予定しています。このうち小児環境保健のセッションでは、環境省において疫学調査の実施に向けた検討会を設置したことを踏まえ、先駆的な研究を進めている内外の専門家からお話をお伺いする予定です。

この国際シンポジウムを、化学物質の内分泌かく乱作用について、さらに化学物質全般についての情報共有の場や専門的な意見交換の場として、有意義なものとして頂くことを願っています。

2007年12月

環境省環境保健部環境安全課

## **Purpose of International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals**

The Ministry of the Environment has implemented various initiatives to scientifically evaluate and reduce environmental risks. The Ministry has also taken measures to address the endocrine disruption effects of chemicals since 1998. In 2005, it announced the “Enhanced Tack on Endocrine Disruption (ExTEND2005)” and as part of its comprehensive work on chemicals implemented a wider range of measures, including wildlife observation, environmental survey, basic research, the development of test methods and the promotion of risk communication.

The Ministry of the Environment has held this international symposium every year since 1998, and it will be the 10th symposium this year. Its aim is to bring together members of the public, industry and government to share accurate information from Japan and abroad and improve mutual understanding on various problems in the environmental health field, including efforts related to endocrine disruptors. The new topic of children’s environmental health has been added and the forum has been renamed “International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals,” since the previous symposium.

The symposium for the general public on December 9 will be held with the theme of the “General Overview of the Endocrine Disruption Effects of Chemicals” with Professor Masaru Kitano from Meiji University as the chairman. This year is the 10th anniversary of actions against endocrine disruption effects of chemicals by the Ministry of the Environment, and we will summarize the endocrine disruption effects of chemicals as the main theme of this symposium.

Furthermore, there will be several sessions provided for domestic and international specialists with the theme of fundamental studies on endocrine disruption effects of chemicals and epidemiological studies on children’s environmental health on December 10. Considering the fact that the Ministry of the Environment has set up an investigative commission for implementing epidemiological studies, several domestic and international specialists who are conducting pioneer studies will be asked to give lectures in the session on children’s environmental health.

We hope that participants will make full use of this international symposium as an opportunity to share information on endocrine disruptors of chemicals as well as chemicals in general and to exchange opinions with other experts.

December 2007

Environmental Health and Safety Division,  
Environmental Health Department,  
Ministry of the Environment





---

## 化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム

化学物質の内分泌かく乱作用について ～10年間のあゆみ～

---

**International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals**

**- General Overview of the Endocrine Disruption Effects of Chemicals -**

シンポジウム

**Symposium**

パート1 基調講演

Part 1 Keynote Addresses

パート2 総括・パネルディスカッション

Part 2 Generalization and Panel Discussion

日英同時通訳があります。

**Simultaneous interpretation (English/Japanese) will be provided.**

2007年12月9日(日)

大宮ソニックシティ

---

**Sunday, December 9, 2007**

**Sonic-City Convention Center, Saitama, Japan**

## 2007年12月9日(日) [シンポジウム]

13:00

開会挨拶

 13:30-  
16:30

シンポジウム

「化学物質の内分泌かく乱作用について ～10年間のあゆみ～」

総合司会： 北野 大 (明治大学)

パート 1

基調講演「海外における化学物質の内分泌かく乱作用に関する取組」

P. 25

WHOの取組： 井上 達 (国立医薬品食品衛生研究所)

OECDの取組： 青山 博昭 (財残留農薬研究所)

米国の取組： Jim Kariya (米国環境保護庁)

EUの取組： Hans Christian Stolzenberg (ドイツ環境庁)

パート 2

総括「化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究について」

パネルディスカッション

パネリスト： 井口 泰泉 (基礎生物学研究所)

井上 達 (国立医薬品食品衛生研究所)

吉川 肇子 (慶應義塾大学)

岩本 公宏 (社)日本化学工業協会(三井化学)

有田 芳子 (主婦連合会)

木村 博承 (環境省)

より便利となった現代社会。私たちの身の回りには膨大な種類の化学物質が満ち溢れています。私たちはこうした多種多様な化学物質に囲まれて暮らし、その恩恵を受け便利な生活を送ることができます。しかし、化学物質の中には、時と場合により環境や人に何らかの悪影響を及ぼす可能性も潜んでいます。その問題の一つとして懸念されたのが『化学物質の内分泌かく乱作用』です。

環境省では平成10年(1998年)に内分泌かく乱問題への対応方針として『環境ホルモン戦略SPEED '98』を策定し、調査研究に本格的に乗り出しました。

それから10年。様々な分野で研究が進められてきましたが、これまでに何がどの程度まで分かってきたのでしょうか。現在の研究成果の状況を、VTR等を用いて分かりやすくご紹介し、研究者、産業界、市民、行政の観点から、この問題について議論します。

**Sunday, December 9, 2007 (Symposium)**

13:00

**Opening Remarks**

13:30-  
16:30

**Symposium**

**“General Overview of the Endocrine Disruption Effects of Chemicals”**

Chairman : Masaru Kitano (Meiji University)

**Part1**

**Keynote Addresses “Overseas Efforts Relating to the Endocrine Disruption Effects of Chemicals”**

P. 24

WHO Activities : Tohru Inoue (National Institute of Health Sciences)

OECD Activities : Hiroaki Aoyama (Institute of Environmental Toxicology)

U.S. Activities : Jim Kariya (U.S. Environmental Protection Agency, U.S.A)

EU Activities : Hans Christian Stolzenberg (Federal Environment Agency (UBA), Germany)

**Part2**

**Generalization “Studies on Endocrine Disruption Effects of Chemicals”**

**Panel Discussion**

Panelist : Taisen Iguchi (National Institutes of Natural Sciences)

Tohru Inoue (National Institute of Health Sciences)

Toshiko Kikkawa (Keio University)

Kimihiro Iwamoto (Japan Chemical Industry Association (Mitsui Chemicals Inc.))

Yoshiko Arita (The Federation of Consumer Organization "SHUFUREN")

Hirotsugu Kimura (Ministry of the Environment)

Our present day society is becoming more and more convenient, and in turn, we are being surrounded by an increasing number of chemicals in our daily lives. We live surrounded by these diverse chemicals and live our convenient life because of their benefits. However, these chemicals have the potential to inflict various adverse effects on the environment or human health depending on the situation. One such problem of major concern is the “endocrine disruption effects of chemicals.”

The Ministry of the Environment developed the “Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors’98” (SPEED’98) in 1998 as its policy for addressing the endocrine disruptor problem and began fully-fledged research and investigation.

It has been 10 years since then. Research efforts have been implemented in various different fields. What have they found so far? We will introduce the outlines of the current research outcomes using VTR and so forth clearly and discuss this problem from the viewpoints of scientists, industry, citizens and the administration.



## 出演者一覧



**北野 大** (総司会)  
明治大学 理工学部応用化学科 教授

1972年東京都立大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程修了(工学博士)。財団法人化学物質評価研究機構、淑徳大学を経て、2006年より現職。専門は化学物質の環境内運命、特に生分解性及び濃縮性の研究。国際的にはOECD、IMO等の国際機関の専門家として活動。現在はUNEPのPOPs Review Committeeの委員を務める。環境省、経済省の審議会委員。

### **Masaru Kitano** (Chairman)

*Professor, Department of Applied Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University*

Graduated from Graduate School of Tokyo Metropolitan University in 1972. After 20years research work at Chemicals Evaluation and Research Institute, and 12years at Shukutoku University, joined Meiji University in 2006. Main research area are biodegradation, bioaccumulation and risk communication. Member of UNEP POPs Review Committee.

### [基調講演]



**井上 達**  
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 センター長

1970年横浜市立大学医学部卒業。1974年同、大学院医学研究科修了、病理学、血液学、放射線生物学を専攻。東京都老人総合研究所(1974-1983)、横浜市大医学部(1983-1994)などを経て、1995年より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長。2001年より同センター長。研究テーマは、血液学病理学、分子生物学、および分子毒性学。

### [Keynote Address]

### **Tohru Inoue**

*Director, Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences*

M.D. from Yokohama City University (YCU) in 1970, and Ph.D. in general and hematopathology from YCU-Graduate School in 1974. Postdoctoral and the later research involved hemopoietic stem cell biology at the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology ('74-'84). He was Visiting Investigator, and later a Research Collaborator at Medical Department, Brookhaven National Laboratory, NY, involved in radiation and chemical leukemogenesis ('79-'97). After appointment as Associate Professor in Pathology at YCU ('74-'84), he was engaged as Chairman, Cellular and Molecular Toxicology Division, National Institute of Health Sciences in '95, and appointed at the present position since 2001.



**青山 博昭**  
財団法人残留農薬研究所  
毒性部生殖毒性研究室 副部長兼室長

1978年(昭和53年)名古屋大学農学部畜産学科卒業(家畜育種学専攻)、農学博士(名古屋大学大学院農学研究科)。大学卒業後、財団法人残留農薬研究所において、農薬等の化学物質あるいは遺伝子突然変異に起因する生殖発生異常に関する研究に従事。現在、同研究所毒性部副部長兼生殖毒性研究室長。この間、1994年(平成6年)に日本先天異常学会奨励賞を受賞。1994年(平成6年)から1997年(平成9年)まで、米国国立環境保健科学研究所(NIEHS)留学。

### **Hiroaki Aoyama**

*Chief/Associate Director, Laboratory of Reproductive Toxicology, Toxicology Division, Institute of Environmental Toxicology*

Hiroaki Aoyama is Associate Director of Toxicology Division, as well as Chief of Laboratory of Reproductive Toxicology at the Institute of Environmental Toxicology, Japan. He graduated from Faculty of Agriculture, Nagoya University in 1978 and got his Ph.D. at the Graduate School of Nagoya University. His research has been directed towards understanding the underlying mechanisms of reproductive and developmental abnormalities caused by chemical treatments and/or gene mutation.





**Jim P. Kariya**  
 米国環境保護庁 (EPA)  
 学術協力・政策局

米国環境保護庁 (EPA) 学術協力・政策局所属の生物学者。環境影響評価MSES (インディアナ大学環境学修士) の他、マサチューセッツ工科大学において毒物学における大学院過程での研究を行っている。旧厚生省におけるマンスフィールド・フェロー。1999年よりUSEPA内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムにおいて男女の思春期分析及びエストロゲン受容体結合分析の妥当性確認責任者。以前は農薬プログラム局食物リスク評価部長、EPAリスク評価実行チーム共同議長、化学物質の製造前評価及び長期的評価などを歴任。

## Jim P. Kariya

*Office of Science Coordination and Policy, U.S. Environmental Protection Agency*

Biologist, Office of Science Coordination and Policy, U.S. Environmental Protection Agency. MSES (Indiana University) in environmental impact assessment; additional graduate work in toxicology at the Massachusetts Institute of Technology. Mansfield Fellow at the Japanese Ministry of Health and Welfare. USEPA Endocrine Disruptor Screening Program since 1999, responsible for validation of the male and female pubertal assays as well as the estrogen receptor binding assay. Previously, Head of Dietary Risk Evaluation Section in the Office of Pesticide Programs; co-chair of EPA's Risk Characterization Implementation Team; Pre-Manufacture Notice review and Long-Term Assessment of chemicals.



**Hans-Christian Stolzenberg**  
 ドイツ環境庁 技師長

ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt, Woerlitzer Pl. 1, D-06844 Dessau, <mailto:hans-christian.stolzenberg@uba.de>) 技師長。生物学者であり、1997年以降UBA第IV部署である「化学物質及び生物学的安全性」に所属する。専門分野は、物質の生態毒性評価、既存化学物質のリスク評価及び管理 (EU既存物質規制REACH)、ならびにOECD及びEU試験ガイドラインの計画など。2003年より内分泌かく乱物質の生態毒性的影響をスクリーニング及び試験するためのOECD生態影響評価試験法検証管理グループ (VMG-eco) のメンバーである。環境毒物化学学会 (SETAC) のメンバーでもあり、2003～2005年はSETACドイツ語圏支部の総務会にも所属した。SETAC/GDCh資金援助による規制生態毒性学における大学院教育に貢献している。

## Hans-Christian Stolzenberg

*Senior Scientific Officer, Ecotoxicological Assessment of Substances, Federal Environment Agency (UBA)*

Senior Scientific Officer in the German Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, Woerlitzer Pl. 1, D-06844 Dessau, <mailto:hans-christian.stolzenberg@uba.de>), is biologist, since 1997 affiliated to UBA department IV, 'Chemicals and Biological Safety'. Areas of work: ecotoxicological assessment of substances; risk assessment and risk management of existing chemicals (EU Existing Substances Regulation, REACH); OECD and EU test guidelines programmes. Member of the OECD Validation Management Group for the Screening and Testing of Endocrine Disruptors for Ecotoxicological Effects (VMG-eco) since 2003. Member of the Society for Environmental Toxicity and Chemistry (SETAC), 2003-2005 member of the executive council of SETAC's German-Language Branch, contributes to SETAC/GDCh-sponsored postgraduate training in regulatory ecotoxicology.



## [パネルディスカッション]

### 井口 泰泉

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授

岡山大学大学院修士課程終了、東京大学理学博士、1979年に横浜市立大学文理学部助手、1981-1983年カリフォルニア大学バークレー博士研究員、横浜市大助教授を経て1992年教授、2000年からは木曾生物学研究所教授を経て、2004年自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター教授を兼任、現在に至る。マウス、魚やカエルを用いてホルモンや内分泌かく乱物質の発生影響を研究している。日本内分泌攪乱化学物質学副会長、環境省、厚生労働省、経済産業省などの委員。著書に『細胞を中心とした生物学』（広川書店）、『器官形成』（培風館）、『生殖異常』（かもがわ出版）、『環境ホルモンを考える』（岩波書店）、この他アメリカでの著書、学術論文多数。

### 井上 達

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  
センター長

1970年横浜市立大学医学部卒業。1974年同、大学院医学研究科修了、病理学、血液学、放射線生物学を専攻。東京都老人総合研究所(1974-1983)、横浜市大医学部(1983-1994)などを経て、1995年より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長。2001年より同センター長。研究テーマは、血液学病理学、分子生物学、および分子毒性学。

### 吉川 肇子

慶應義塾大学 商学部 准教授

1982年 京都大学文学部卒業

1988年 京都大学文学研究科博士課程後期単位取得 退学

現職：慶應義塾大学商学部准教授

主要研究テーマ：リスク・コミュニケーション

主要論文等：リスク・コミュニケーション 相互理解とよりよい意思決定をめざして(1999、福村出版)、リスクとつきあう－危険な時代のコミュニケーション(2000)、Risk communication between mineral property developers and local communities. (co-authored) Mining Journal Books, Ltd.: London (2003)

### 岩本 公宏

日本化学工業協会(三井化学) エンドクリンWG 主査

1966年東京大学大学院修士課程終了。同年、三井石油化学工業に入社。生産技術管理、環境安全及び品質管理を担当。1993年、環境安全品質保証部長、1997年、三井化学誕生と共に品質管理部長、環境安全部長を歴任。日本化学工業協会の環境委員会委員、エンドクリンWG主査をはじめとする各種業界活動に従事。環境省ExTEND2005化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会委員。

## [Panel Discussion]

### Taisen Iguchi

Professor, National Institute for Basic Biology, National Institutes of Natural Sciences

MSc at Okayama University and Ph.D. at University of Tokyo. Joined Yokohama City University as an assistant professor in 1979 and promoted to a professor in 1992, Postdoctoral (1981-1983) and a visiting professor at University at Berkeley. In 2000, Professor at NIBB and NINS. Studying developmental effects of estrogen and estrogenic chemicals using various animal species, and persistent changes in mouse reproductive tracts induced by perinatal estrogen exposure. Identifying estrogen responsive genes in mice. Establishing microarray systems of *Daphnia magna* and American alligator. Cloning steroid receptors from various animal species.

### Tohru Inoue

Director, Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences

M.D. from Yokohama City University (YCU) in 1970, and Ph.D. in general and hematopathology from YCU-Graduate School in 1974. Postdoctoral and the later research involved hemopoietic stem cell biology at the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology ('74-'84). He was Visiting Investigator, and later a Research Collaborator at Medical Department, Brookhaven National Laboratory, NY, involved in radiation and chemical leukemogenesis ('79-'97). After appointment as Associate Professor in Pathology at YCU ('74-'84), he was engaged as Chairman, Cellular and Molecular Toxicology Division, National Institute of Health Sciences in '95, and appointed at the present position since 2001.

### Toshiko Kikkawa

Associate Professor, Faculty of Business and Commerce, Keio University

1988 Graduated from Kyoto University, Faculty of Letters

1989 Assistant Professor at Kyoto Gakuen University, Kyoto, Japan

1995 Assistant Professor at University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

1998 Associate Professor at Keio University, Tokyo, Japan

1999 Received Ph.D. from Kyoto University in Psychology

Specialized Fields : Risk communication, Simulation/gaming

Major publications : Risk communication. (in Japanese) Fukumura Shuppan (1999)

Dealing with risks. (in Japanese) Yuhikaku (2000)

Risk communication between mineral property developers and local communities. (co-authored) Mining Journal Books, Ltd.: London (2003)

### Kimihiko Iwamoto

Chairman, Endocrine safety working group, Japan Chemical Industry Association (MITSUI CHEMICALS, INC.)

1966 Completed the master course of the Graduated School of Tokyo University. 1996 Jointed Mitsui Petrochemical Industries.Ltd. and engaged in manufacturing technique management, environment / safety management and quality control. 1993, general manager of Environment, Safety and Quality division of Mitsui Petrochemical Industries. 1997, general manager of Quality management division and 1998, general manager of Environment and Safety division of Mitsui Chemicals. Engaged in the various industry activities such as the Environment committee and the chairman of the endocrine safety working group of Japan Chemical Industry Association. 2005, a member of Ministry of Environment ExTEND2005 Endocrine Disruption Effects of Substances Investigation Panel.

## 有田 芳子

主婦連合会 環境部 環境部長

エフコープ生協理事、コープかながわ常任理事、全国消費者団体連合会事務局、主婦連合会環境部長、環境省独立行政法人評価委員会委員、環境省疫学研究に関する審査検討会委員、環境省ExTEND2005化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会委員、環境省リスクコミュニケーション推進検討会委員。

## 木村 博承

環境省環境安全課長

昭和54年、慶應義塾大学工学部卒業。昭和61年、岡山大学医学部卒業。同年、厚生省入省。薬務局、生活衛生局、健康局、大臣官房、労働省等において薬務行政、食品行政、生活衛生行政、労働衛生行政、科学技術振興行政等に従事するとともに、石川県保健福祉部長を経て、平成19年4月より現職（環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課長）。

## Yoshiko Arita

*Environment section Manager, Environment section, The Federation of consumer organization "SHUFUREN"*

Director of F CO-OP consumers cooperative; Permanent Director, Co-op Kanagawa; Consumers Japan (Network) Secretariat; Director, Environment Dept., "SHUFUREN" consumer organization; Member, Ministry of Environment Commission on Evaluation of Independent Administrative Institutions; Member, Investigation Panel for Ministry of the Environment Epidemiologic Research; Member, Ministry of Environment ExTEND2005 Endocrine Disruption Effects of Substances Investigation Panel; Member, Ministry of the Environment Risk Communication Promotion Study Committee.

## Hirotsugu Kimura

*Ministry of the Environment*

Hirotsugu Kimura is since April 2007, Director of the Environmental Health and Safety Division of MOE. Hirotsugu Kimura has worked from 1986 as Administrator of Ministry of Health, Labor and Welfare on the field of Risk Assessment mainly.





---

## 化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム

化学物質の内分泌かく乱作用について ～10年間のあゆみ～

---

**International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals**

**- General Overview of the Endocrine Disruption Effects of Chemicals -**

### セッション 1-3

### Session 1-3

Program	pp.14 - 15
List of Coordinators and Speakers	pp.17 - 22

日英同時通訳があります。

**Simultaneous interpretation (English/Japanese) will be provided.**

2007年12月10日(月)

大宮ソニックシティ

---

**Monday, December 10, 2007**

**Sonic-City Convention Center, Saitama, Japan**

**Monday, December 10, 2007 (Program for Session)**

9:30- 11:30	<b>Session 1 Basic Science of Endocrine Disruption Effect on Aquatic Wildlife</b>	P. 32
As well as reviewing research conducted over the last 10 years on the endocrine disrupting effects of chemicals on aquatic wildlife, this session will make suggestions regarding directions for future research.		
Coordinator: Taisen Iguchi (National Institutes of Natural Sciences, Japan)		
Speakers Toshihiro Horiguchi (National Institute for Environmental Studies, Japan) Hisato Iwata (Ehime University, Japan) Norihisa Tatarazako (National Institute for Environmental Studies, Japan) Susan Jobling (Brunel University, U.K.)		
11:30	Lunch	
13:30- 15:10	<b>Session 2 Basic Science of Endocrine Disruption <i>In Vivo / In Vitro</i> Study</b>	P. 40
As well as reviewing <i>in vivo / in vitro</i> experimental studies conducted over the last 10 years on the endocrine disrupting effects of chemicals, this session will make suggestions regarding directions for future research.		
Coordinator: Chiharu Tohyama (The University of Tokyo, Japan)		
Speakers Junzo Yonemoto (National Institute for Environmental Studies, Japan) Noriyuki Koibuchi (Gunma University, Japan) Jun Kanno (National Institute of Health Sciences, Japan)		
15:20- 18:00	<b>Session 3 An Epidemiological Survey of Children's Environmental Health</b>	P. 46
The Ministry of the Environment has established a study group with a view to conducting an epidemiological survey of children's environmental health. Based on this initiative, Japanese and overseas experts engaged in pioneering research in this field have been invited to this session for an exchange of information and views.		
Coordinator: Hiroshi Satoh (Tohoku University, Japan)		
Speakers Iwao Uchiyama (Kyoto University, Japan) Reiko Kishi (Hokkaido University, Japan) James Joseph Quackenboss (US Environmental Protection Agency, and National Children's Study Program Office, U.S.A.) Eunhee Ha (Ewha Womans University, Korea)		

**2007年12月10日(月) [セッション]**

<p><b>9:30- 11:30</b></p>	<p><b>セッション1 化学物質の内分泌かく乱作用に関する基礎的研究 野生生物と環境・水界生態系への影響</b> <span style="float:right">P. 33</span></p> <p>これまで10年間の野生生物と環境・水界生態系への影響について、化学物質の内分泌かく乱作用に関する調査・研究のレビューを行うとともに、今後の調査・研究方針に関する提言を行います。</p> <p>コーディネーター：井口 泰泉（基礎生物学研究所）</p> <p>講師 堀口 敏宏（独立行政法人国立環境研究所） 岩田 久人（愛媛大学） 鑑迫 典久（独立行政法人国立環境研究所） Susan Jobling（イギリスブルーネル大学）</p>
<p><b>11:30</b></p>	<p>昼 食</p>
<p><b>13:30- 15:10</b></p>	<p><b>セッション2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する基礎的研究 In Vivo / In Vitro 試験系における試験研究の現況</b> <span style="float:right">P. 41</span></p> <p>化学物質の内分泌かく乱作用に関するこれまで10年間の <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> 試験系等における試験研究のレビューを行うとともに、今後の研究方針に関する提言を行います。</p> <p>コーディネーター：遠山 千春（東京大学）</p> <p>講師 米元 純三（独立行政法人国立環境研究所） 鯉淵 典之（群馬大学） 菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所）</p>
<p><b>15:20- 18:00</b></p>	<p><b>セッション3 小児環境保健に関する疫学調査について</b> <span style="float:right">P. 47</span></p> <p>環境省において疫学調査の実施に向けた「小児環境保健疫学調査に関する検討会」を設置したことを踏まえ、先駆的な研究を進めている内外の専門家を招き情報交換、意見交換を行います。</p> <p>コーディネーター：佐藤 洋（東北大学）</p> <p>講師 内山 巖雄（京都大学） 岸 玲子（北海道大学） James Joseph Quackenboss（米国環境保護庁(EPA)） Eunhee Ha（韓国梨花女子大学）</p>







**化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム**  
International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals

---

**Session 1-3 セッション 1-3**

**List of Coordinators and Speakers** pp.17 - 22

講演者一覧



## List of Coordinators and Speakers

### [Session 1]

#### Taisen Iguchi (Coordinator)

*Professor, National Institute for Basic Biology, National Institutes of Natural Sciences*

MSc at Okayama University and Ph.D. at University of Tokyo. Joined Yokohama City University as an assistant professor in 1979 and promoted to a professor in 1992, Postdoctoral (1981-1983) and a visiting professor at University at Berkeley. In 2000, Professor at NIBB and NINS. Studying developmental effects of estrogen and estrogenic chemicals using various animal species, and persistent changes in mouse reproductive tracts induced by perinatal estrogen exposure. Identifying estrogen responsive genes in mice. Establishing microarray systems of *Daphnia magna* and American alligator. Cloning steroid receptors from various animal species.

#### Toshihiro Horiguchi

*Special Senior Researcher, Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies*

Toshihiro Horiguchi, Ph.D, is a marine ecotoxicologist, and has studied gastropod imposex caused by organotin compounds, such as tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPhT), from antifouling paints since 1990. He received Ph.D at the University of Tokyo in March 1993 for the thesis entitled 'Imposex caused by organotin compounds in marine gastropods from Japan. He joined the National Institute for Environmental Studies in April 1993 and continued his study on gastropod imposex. He also found the masculinization of female abalone, which was similar to gastropod imposex, and proved that TBT and/or TPhT caused ovarian spermatogenesis in abalone. He and his colleagues discovered retinoid X receptor (RXR) had an important role in the development of imposex caused by organotins in gastropods in 2004. His current major interest is to evaluate adverse effects by chemical substances on marine organisms at population levels, as well as elucidation of mode of actions of TBT and/or TPhT for the development of imposex in the RXR cascade.

#### Hisato Iwata

*Professor, Center for Marine Environmental Studies, Ehime University*

Hisato Iwata received his Ph.D. in Environmental Chemistry from Ehime University in 1994 and is currently a Professor in the Division of Ecotoxicology of Center for Marine Environmental Studies at Ehime University. Dr. Iwata's research has included studies of the species diversity in nuclear receptor-mediated cytochrome P450 signal pathway system and the effects on the system that environmental pollutants exert in wildlife such as fishes, birds and mammals. He has authored or co-authored over 100 articles and a dozen of book chapters on his research. Dr. Iwata is currently a member of Global COE (Center of Excellence) Program for "Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry" at Ehime University.

### [セッション 1]

#### 井口 泰泉 (コーディネーター)

*自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授*

岡山大学大学院修士課程終了、東京大学理学博士、1979年に横浜市立大学文理学部助手、1981-1983年カリフォルニア大学バークレー博士研究員、横浜市大助教授を経て1992年教授、2000年からは木曾生物学研究所教授を経て、2004年自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター教授を兼任、現在に至る。マウス、魚やカエルを用いてホルモンや内分泌かく乱物質の発生影響を研究している。日本内分泌攪乱化学物質学会副会長、環境省、厚生労働省、経済産業省などの委員。著書に『細胞を中心とした生物学』（広川書店）、『器官形成』（培風館）、『生殖異常』（かもがわ出版）、『環境ホルモンを考える』（岩波書店）、この他アメリカでの著書、学術論文多数。

#### 堀口 敏宏

*独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター 主席研究員*

東京大学大学院農学系研究科博士課程修了、博士（農学）。環境庁国立環境研究所研究員、主任研究員を経て、2001年4月に独立行政法人国立環境研究所主任研究員。2005年1月から同研究所環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクト生態影響研究チーム総合研究官。2006年4月に同研究所環境リスク研究センター主席研究員。現在に至る。有機スズ化合物と巻貝類のインボセックスに関する研究を中心に、沿岸生物資源の減少要因の究明に関する研究に従事。日本内分泌攪乱化学物質学会評議員。『有機スズと環境科学』（共著、恒星社厚生閣）、『生物による微量人工化学物質のモニタリング』（共著、恒星社厚生閣）、『地球環境ハンドブック（第2版）』（共著、朝倉書店）、『水産環境における内分泌攪乱物質』（共著、恒星社厚生閣）、『ダイオキシンと環境ホルモン』（共著、東京化学同人）、『貝のミラクル』（共著、東海大学出版会）などの著書のほか、学術論文多数。

#### 岩田 久人

*愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 教授*

岩田久人は愛媛大学で1994年に環境化学の分野で博士号を取得し、現在は同大学沿岸環境科学研究センター生態毒性解析分野の教授を務めている。岩田博士はこれまでに、核内受容体が介在するシトクロムP450シグナル伝達系の種多様性や魚類・鳥類・哺乳類のような野生生物で環境汚染物質がこの系に与える影響について研究をおこなってきた。彼はこれまでに百以上の論文と十数冊の本の著者あるいは共著者として研究成果を発表してきた。現在は愛媛大学のグローバルCOEプログラム「化学物質の環境科学教育研究拠点」の事業推進担当者である。

## Norihisa Tatarazako

Senior Researcher, Research Center for Environmental Risk,  
Environmental Quality Measurement Section, National Institute for  
Environmental Studies

Graduate from the Faculty of Agriculture, the University of Tokyo in 1986 and received Ph.D. from the University of Tokyo in 2002. Worked at Oji Paper Co.,Ltd. from 1988 to 2001. 2001-Employed at the Environmental Chemistry Division, National Institute for Environmental Studies as the Senior Researcher of the Ecological Chemistry Section. From 2006, Moved to Research Center for Environmental Risk in the same Institute. The current major interests are to evaluate the effects of the environmental toxicology, endocrine disruptor and pharmaceutical products with using aquatic animals..

## Susan Jobling

Senior Research Fellow, Institute for the Environment, Brunel  
University

Dr. Susan Jobling is a senior research fellow at the Institute for the Environment at Brunel University and also Director of her own environmental consultancy. Susan has a strong track record of research achievement in her career to date. She has also been one of the few researchers whose work has actually contributed to the environmental regulation of particular endocrine disrupting chemicals. She made a leading contribution to the study of the effects of contaminants on the reproductive health of wild fish in rivers throughout the U.K. Internationally, this helped to highlight to the world the possible role of pollution in inducing reproductive diseases. It also helped to establish wildlife as sentinels for the possible effects of chemicals also in humans. She is now interested in developing models to define more accurately wildlife responses to environmental mixtures of pollutants, whilst reducing the reliance on vertebrate laboratory animals for testing.

## 鑑迫 典久

独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター環境曝露計  
測研究室 主任研究員

東京大学修士課程、同博士号(農学)取得。1988年王子製紙(株)に入社。1991年紙パルプ研究所に出向し、バイオアッセイを用いた環境問題に関する研究を行う。2001年から国立環境研究所に移り、2006年に同研究所環境リスク研究センターに配属され現在に至る。水生生物を用いた内分泌かく乱化学物質に関する研究や、環境リスク評価の研究を行っている。「生態影響試験ハンドブック」(共著、日本環境毒性学会編)などの著書の他、学術論文多数。

## Susan Jobling

イギリスブルーネル大学環境研究所 上級研究員

Susan Jobling博士は、ブルーネル大学環境研究所の上級研究員であり、また自らが設立した環境コンサルタント業の経営者でもあります。博士は、現特定の内分泌かく乱化学物質の環境規制に貢献した数少ない研究者の一人であり、現在までの経歴で輝かしい研究成果を挙げています。特に、イギリス全土の河川に生息する野生魚類の健全な生殖に汚染物質が及ぼす影響に関する研究においては中心的な役割を果たしてきました。国際的には、生殖に伴う疾病の誘発において汚染の果たし得る役割を世界に紹介するためにこの研究が役立っています。またこの研究は、化学物質が人間に及ぼすおそれのある影響について、野生生物を監視役とすることにも一役買いました。現在博士が関心を持っているのは、汚染物質の環境混合物に対する野生生物の反応をより正確に定義する一方、試験のための実験用脊椎動物への依存を少なくするモデルの開発です。



## [Session 2]

### Chiharu Tohyama (Coordinator)

Professor, Division of Environmental Health Sciences, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Dr. Tohyama is obtained Ph.D. (Toxicology) from the University of Rochester in 1981, and then started to work at the National Institute for Environmental Studies, Japan. He served as the director of the Environmental Health Sciences Division since 1994, and was transferred to the present position in 2005. His research interests range from basic research to health risk assessment, focusing upon dioxins, environmental endocrine disruptors and heavy metals. He also serves at various expert committees of WHO, JECFA, the Ministry of the Environment and the Food Safety Commission.

### Junzo Yonemoto

Deputy Director, Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

PhD (Health Sciences) at Graduate School, Tokyo University in 1982. 1982-1984 Research assistant, Faculty of Medicine, Tokyo University. 1984 to present National Institute for Environmental Studies, 2004-2005 Leader, Endocrine Disruptor & Dioxin Research Project, 2006 to present Deputy Director, Research Center for Environmental Risk <Research Field> Environmental Toxicology. Reproductive toxicology of dioxins and related compounds. A director of Japan Society of Endocrine Disruptors Research.

### Noriyuki Koibuchi

Professor, Department of Integrative Physiology, Gunma University Graduate School of Medicine

M.D. Gunma University School of Medicine, Ph.D. Institute of Endocrinology, Gunma University, Maebashi, Gunma, Japan. After serving as Postdoctoral Fellow, The Rockefeller University, New York, Dr. Koibuchi became an Assistant Professor of Physiology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan in 1990. Then he became Visiting Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, in 1996. He was promoted to be a Professor of Physiology, Gunma University School of Medicine, in 2001. Since 2003, he has been a Director and Professor of Integrative Physiology, Gunma University Graduate School of Medicine. His major research field is Environmental Physiology and Endocrine Physiology, particularly to study the molecular mechanisms of nuclear hormone receptor action and its modulation by environmental factors.

### Jun Kanno

Head, Cellular & Molecular Toxicology Division, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences

Dr. Kanno specializes in general pathology, toxicology and experimental pathology. Research includes molecular toxicology on Endocrine Disrupting chemicals (receptor mediated toxicity), carcinogenesis and Toxicogenomics. Received M.D. from School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University (TMDU) and Ph.D. in Pathology from TMDU Graduate School for Medicine. 1986-1997, lecturer at Department of Pathology, TMDU. 1991-1993, Visiting Scientist at NIEHS, NC. In 1997, engaged as a section chief in NIHS, and present position since 2002. Initiated Toxicogenomics Project of NIHS & Japanese pharmaceuticals (2002-). Participates in WHO/IPCS Toxicogenomics Workshop (2003-), and leads NIHS Chemical Safety Toxicogenomics Project (Percellome Project) (2003-).

## [セッション 2]

### 遠山 千春 (コーディネーター)

東京大学大学院 医学系研究科疾患生命工学センター健康・環境医学工部門 教授

1972年東京大学医学部保健学科卒業後、ロチェスター大学医学部大学院にてPh.D (毒性学)を取得。1981年、国立公害研究所環境保健部研究員。1994年より国立環境研究所環境健康部長。2005年1月から現職。ダイオキシン・環境ホルモン、重金属(水銀、カドミウム等)など有害化学物質の毒性発現のメカニズムに関する研究及びそのリスクアセスメントに関する環境保健の広い分野で研究に従事。化学物質のリスク評価に関するWHO、JECFA、環境省、食品安全委員会など国内外の専門家委員会のメンバー。

### 米元 純三

独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター副センター長

1982年東京大学大学院博士課程修了(保健学博士)。1982-1984年東京大学医学部助手。1984年国立公害研究所(現(独)国立環境研究所)へ出向。現在に至る。2004-2005年内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理プロジェクトリーダー。2006年より環境リスク研究センター副センター長。環境毒性学。ダイオキシン類の発生・生殖毒性。日本内分泌かく乱化学物質学会理事。

### 鯉淵 典之

群馬大学大学院医学系研究科 器官機能学分野 教授

群馬大学医学部医学科卒業、群馬大学大学院医学系研究科博士課程(内分泌生理学専攻)修了。ロックフェラー大学博士研究員を経て1990年獨協医科大学生理学助手、以降講師から助教授。1996年ハーバード大学客員助教授(内科学部門遺伝学分野)。2001年群馬大学医学部生理学第一講座教授。2003年改組により群馬大学大学院医学系研究科器官機能学分野教授。専門は環境生理学及び内分泌生理学。特に核内受容体を介する脳発達と環境因子による修飾作用の研究を続けている。

### 菅野 純

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部長

東京医科歯科大学医学部医学科卒業、同博士課程修了、人体病理学、実験病理学専攻。同大学での講師、NIEHS/NIH客員研究員を経て、国立医薬品食品衛生研究所毒性部室長、2002年より同部長。受容体原生毒性(内分泌かく乱化学物質問題)等の分子毒性学的研究、発がん、トキシコゲノミクス(Percellome)プロジェクト、ナノマテリアル安全性研究など、化学物質安全対策に関連する毒性研究を推進している。

**[Session 3]****Hiroshi Satoh** (Coordinator)

*Professor of Environmental Health Sciences, Tohoku University  
Graduate School of Medicine*

Professor Satoh served as a medical doctor at Takeda General Hospital after graduating from the Tohoku University School of Medicine. He then enrolled in the Graduate School of Tohoku University, where he completed the program and received his PhD degree in 1979. After working as a research associate at Tohoku University and the University of Rochester in N.Y., U.S., an instructor at Fukushima Medical College, and an associate professor at Hokkaido University, he became a professor of Tohoku University Graduate School of Medicine in 1989. He also serves as a member of the board of directors for the Japan Society for Occupational Health, the chair of an expert committee of the Food Safety Commission, and a member of the Central Environmental Council.

**Iwao Uchiyama**

*Professor, Department of Urban and Environmental Engineering,  
Graduate School of Engineering, Kyoto University*

Professor Uchiyama acquired the doctor of medical science from the University of Tokyo in 1975. He was employed to the National Institute of Public Health in 1982, and was engaged in the research of health effects of air pollution or hazardous chemicals. He also studies the risk assessment of carcinogenic chemicals, and risk communication about health risk of chemicals. He has taken a present position from 2001. He was given the Japan Society for Atmospheric Environment Award in 2002, and the Japan Society of Risk Analysis Award in 2004.

**Reiko Kishi**

*Professor, Department of Public Health, Hokkaido University  
Graduate School of Medicine*

Professor Kishi graduated from the school of Medicine, Hokkaido University in 1971. She completed the doctoral program (Department of Public Health, Division of Social Medicine) in the Graduate School of Medicine, Hokkaido University in 1977 and completed the program (Master of Public Health) at the School of Public Health, Harvard University in the U.S. in 1989. After working as an assistant at Sapporo Medical University, adjunct assistant professor at the University of Miami in the U.S., instructor and then associate professor at Sapporo Medical University, she has served as a professor of the Graduated School of Medicine, Hokkaido University since 1997. She is also a member of the Science Council of Japan, the board of directors for the Japanese Society of Public Health and the board of directors for the Japan Society of Endocrine Disruptors Research. She received the Japan Society for Occupational Health Award in 2002 and the Hokkaido Governor's Award in the Hokkaido Medical Association Awards in 2006.

**[セッション 3]****佐藤 洋** (コーディネーター)

*東北大学大学院医学系研究科 教授 (環境保健医学分野)*

東北大学医学部卒業後竹田総合病院で医師として勤務。その後東北大学大学院に入学し、昭和54年修了・医学博士号取得。同大学助手、米国ロチェスター大学Research Associate、福島県立医科大学講師、北海道大学医学部助教授を経て、平成元年東北大学医学部教授。機構改組により現職。日本産業衛生学会理事、指導医、食品安全委員会専門委員、中央環境審議会委員。

**内山 巖雄**

*京都大学大学院工学研究科 都市環境工学専攻 教授*

1975年東京大学医学部卒業。医学博士号取得。1982年国立公衆衛生院に奉職、主に大気汚染物質や有害化学物質の生体影響の研究に従事。同時に発がん性化学物質のリスクアセスメント、健康リスクコミュニケーションの研究を実施。2001年より現職。2002年大気環境学会学術賞、2004年日本リスク研究学会賞受賞。

**岸 玲子**

*北海道大学大学院医学研究科予防医学講座 公衆衛生学分野 教授*

1971年北海道大学医学部卒業。1977年北海道大学大学院医学研究科博士課程修了(社会医学系公衆衛生学専攻)。1989年米国ハーバード大学公衆衛生大学院修了(Master of Public Health)。札幌医科大学助手、米国マイアミ大学 adjunct assistant professor、札幌医科大学講師、助教授、を経て1997年より北海道大学大学院医学研究科教授。日本学術会議会員、日本公衆衛生学会理事、環境ホルモン(内分泌攪乱)学会理事。2002年日本産業衛生学会賞受賞、2006年北海道医師会賞・北海道知事賞受賞。





## James Joseph Quackenboss

*Acting Associate Director, Human Exposure & Atmospheric Sciences Division, US Environmental Protection Agency, and National Children's Study Program Office*

Mr. James Quackenboss serves on the Interagency Coordinating Committee for the U.S. National Children's Study (NCS), and has worked in NCS Program Office to develop exposure assessment measures and sampling designs for the Study. He currently is the Acting Associate Director for Human Exposure Research at the Human Exposure and Atmospheric Sciences Division in US EPA's National Exposure Research Laboratory. Prior to coming to the EPA in 1991, he was involved in the application of exposure assessment techniques to epidemiological studies at the University of Arizona. Mr. Quackenboss received his MS in Preventative Medicine-Epidemiology from the University of Wisconsin-Madison in 1984.

## Eunhee Ha

*Professor, Department of Preventive Medicine, Ewha Womans University Medical School*

Professor Eunhee Ha is a Medical Doctor and Professor at the Ewha Womans University in Seoul, Korea. She was trained as a specialist of Preventive Medicine at the same university and spent one year as a visiting scholar to the Harvard School of public Health where her work with mothers and children's health and environment started. Currently, she is responsible for activities on Center for Mothers and Children's Health and Environment (MOCHE): a multi-center longitudinal study in Korea. The publications of Dr Ha are mainly in the areas of environmental and occupational epidemiology such as effect of environmental factors on pregnant women and children's health, women worker's health, and modeling of occupational health program for small scale industries.

## James Joseph Quackenboss

全米子供調査諸機関間協調委員会および全米子供調査計画局代表

全米子供調査 (National Children's Study: NCS) の諸機関間協調委員会に所属し、NCS計画局においてばく露評価対策及びサンプリング設計に従事。1991年より米国環境保護庁 (EPA) 所属。現在、米国EPA国立ばく露研究所のヒトばく露及び大気科学部門でのヒトばく露研究責任者代行。以前は、アリゾナ大学で疫学研究においてばく露評価技術の応用研究に従事。1984年 Wisconsin 大学マディソン校において予防医学・疫学MS (修士号) 取得。

## Eunhee Ha

韓国梨花女子大学 教授

韓国ソウルの梨花女子大学教授。梨花女子大学で予防医学の専門教育を受けた後、ハーバード公衆衛生大学院で客員研究員として1年間研究に従事。母子の健康と環境に関する研究を開始する。現在は、母子健康環境センター (MOCHE) : 韓国における多中心縦断的研究活動の責任者。主な著作は環境および労働疫学領域のものであり、環境因子が妊婦と子供の健康に及ぼす影響、女性労働者の健康、ならびに小規模産業に関する労働衛生管理のモデリングなど。



化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム  
International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals

---

## Abstracts

アブストラクト



## **Keynote Address** Overseas Efforts Relating to the Endocrine Disruption Effects of Chemicals

### **Effect of Endocrine Disruptors on Health - WHO activity -**

**Tohru Inoue**

Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences

Over ten years has passed since the International Workshop on Endocrine Disruptor Chemicals (EDCs) was held in Weybridge in December 1996. So-called "hormone-mimicking chemicals" were a cause for concern at that time because of their potential to induce adverse effects and functional failures in the endocrine system of wildlife as well as livestock and humans. The book entitled "Our Stolen Future" was published by Theo Colborn et al. at the same time. People remembered the book entitled "Silent Spring" because it was just about the thirtieth year since its author, Rachel Carson, proclaimed the dangers of environmental organochlorine pesticides, dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and/or benzene hexachloride (BHC) in her publication in 1962; Concerns brought about by outcomes of research in the Great lakes and Lake Apopka in Florida became directed not only at wildlife but humans as well. The Weybridge Workshop organized by the European Commission suggested the roles of WHO/IPCS in establishing a definition of endocrine disruptor, developing a Global Endocrine Disruptor Research, and publishing a global assessment of the current state of scientific knowledge in relation to environmental endocrine disruption. The Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors was issued in 2002, which concluded the following. Exposure to EDCs during the period when "programming" of the endocrine system is in progress may result in a permanent change of function or sensitivity to stimulatory/inhibitory signals, whereas exposure during adulthood may be compensated for by normal homeostatic mechanisms and may therefore not result in any significant or detectable effects. The biggest gap with regard to the endocrine disruptor issue raised ten years ago was the lack of knowledge on general toxicology for accepting the limitations of available testing methodologies, specifically in relation to signal transduction and transcriptional pathways. This made toxicologists skeptical when faced with negative responses in long-term experimental animal testing studies. Among the issues that confused toxicologists were the nonlinear dose-response relationship for a possible endocrine-disrupting chemical in a low-dose range, synergistic or additive action at low doses of possible endocrine disruptors, receptor-mediated extraordinarily low-dose effect of possible endocrine disruptors compared with those of other chemicals, absence of common gene expression profilings in microarray analysis over chemicals identical to estrogenic compounds, and endocrine-disrupting effects of commonly consumed phytoestrogens such as isoflavonoids. In the last ten years of research, we have learned a variety of new toxicological paradigms, namely, the role of the nonlinear dose-specific discontinuous effect based on molecular response, that of synergistic or additive chemical effects of mixed compounds based on different underlying mechanisms, that of a single molecular-based, receptor-mediated, low-dose signal, that of a variety of possible endocrine disrupting pathways related to nuclear receptor systems other than estrogenic compounds, and that of genotoxic effects even those of isoflavonoids. Because of the limited exposure route of EDCs to 'per os'-oral consumptions, human exposure to EDCs may be limited, although careful watch for a possible unexpected exposure may be required for the sensitive population.



## 基調講演 海外における化学物質の内分泌かく乱作用に関する取組

### WHO/IPCSの取り組み

井上 達

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

1996年12月、ロンドン郊外のウェイブリッジで内分泌かく乱化学物質 (EDC) 問題の国際会議が開催されて以来10年余りが経過した。当時、内分泌機能に失調を来す化学物質、エンドクリン様作用物質がヒトを含む家畜や野生生物全般に深刻な影響を与えているとの指摘があり、その如何を巡っての議論が始まっていた。シーア・コルボーンらの「奪われし未来」の出版もこの時期にあたる。もとよりその30年前にレイチェル・カーソンが「沈黙の春」でDDTやBHCをはじめとする有機塩素系殺虫剤の蓄積性による環境生物影響を告発していたので、ここで取り上げられた五大湖やフロリダのアポプカ湖、あるいは北海沿岸などでの事例は、その延長線上で受け止められ、各地で話題となっていた。

これに対して欧州委員会 (EU) は、世界保健機構化学物質安全計画 (WHO/IPCS) と経済開発協力機構 (OECD) に対応を呼びかけた。それまでも北海沿岸各国とかバルト海沿岸のスカンジナビア各国による局地的な会議は重ねられていたが、かくして開催されたウェイブリッジ会議はこの問題に対する最初の国際会議となった。そこでは、この問題への取り組みとして、WHO/IPCSが、伝えられるところのEDCの定義の検討、各国の研究情報交流のための研究課題登録の作成、さらにグローバルなこの問題の状況分析を担当することに、他方、OECDはEDCの試験法の検討を進めることにした。

先の「奪われし未来」は、ヒト健康に関する告発として小児の尿道下裂を含む性転換性先天異常の増加、精子の量的質的低下に伴う生殖機能の低下、神経情動面での障害、および内分泌系腫瘍の増加、等の課題を挙げたが、もとより検証の困難な事象への啓示的な科学読み物のスタイルをとっていたので、この方面からも多くの検証作業が始まり、各国による横断的な研究・調査が始まった。

2002年、WHOは3年ほどの年月をかけて、筆者を含む20名ほどの専門家からなるこうした物質に関するグローバル・アセスメント「内分泌かく乱問題の現状」をまとめた。そこでは「EDCの存在が、局地的事象にせよ、既知のものであること」、しかし「その成体に対する曝露は、正常の恒常性機構によって相殺されるので何ら有意で検出可能な効果を引き起こさないかも知れない。」こと、「但し、胎生期や新生児期のような発達期あるいは性の成熟期における曝露などは、機能の恒久的な変化や刺激/抑制のシグナルへの感受性の偏倚を引き起こすかもしれないこと」などの仮の結論をまとめた。

10年の期間を経て、国内外のEDC研究は大きく進展した。当初から多くの問題が提起されていた中で、少なからぬ事象が明らかになった。一時、盛んに討論された混合効果については、作用の類似性の如何によって異なるところがあるものの、実験結果はほぼ出そろい、低用量作用への認識も明らかになりつつある。高用量における生体影響から外挿した低用量作用は、物質毎の見直しも想定されている。生体反応の側からは、肝臓や脳がEDCの潜在的標的となり得ることがわかったほか、実験的には、受容体を介した病的肥満などが観察され、肥満に対する見方も変化した。

他方、昨年11月のヘルシンキにおけるEUとフィンランド科学アカデミーによって開催された「Weybridge+10会議」と称する記念国際会議は、EDCのヒトへの影響が食物や飲料からの経口摂取に限られることから、汚染環境からの受容の避けられない環境水棲生物と異なり、現在の生活様式でのヒトへの曝露は考え難いこと、そして、そうした事象は事実見いだされていないことなどを確認している。WHOでは、子供などの高感受性集団への影響に注意深い監視を継続しつつ、環境生物とくに水棲生物での影響への対応をさしあたりの課題ととらえている。

井上 達. エンドクリン問題の最近の動向. 環境研究. 106:24-35, 1997.

Colborn T, Myers JP, Dumanoski D. Our Stolen Future: Are we threatening our own fertility, interelligence and survival? -A scientific detective story. Boston, E.P. Dutton 1996.

Carson R. Silent Spring. Boston, Houghton Mifflin 1962.

WHO. Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors. In: Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van der Kraak G eds: WHO Website Publication., 2002.

## OECD activities

**Hiroaki Aoyama**

Laboratory of Reproductive Toxicology, Toxicology Division, Institute of Environmental Toxicology, Japan

The OECD established a special activity on Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA) with the objectives of 1) providing information and co-ordinating activities, 2) developing new and revising existing test guidelines to detect endocrine disrupters (EDs); and 3) harmonising hazard and risk characterisation approaches. This activity was launched in 1996 at the request of the member countries and the Business and Industry Advisory Committee to the OECD (BIAC) to ensure that testing and assessment approaches for endocrine disrupters would not substantially differ among countries.

Since then, the EDTA task force has conducted a variety of activities. The task force first developed a conceptual framework at a national expert meeting to adequately handle the endocrine disrupter issue, taking into account the possible effects of EDs on human health and the environment. This was followed by the establishment of Validation Management Groups (VMGs) to develop methodologies in different areas and lead international validation exercises of new and/or revised bioassays such as the uterotrophic assay, the Hershberger assay and the fish endocrine screening assay. The activities are still continuing and several draft guidelines have been proposed.

Chemicals can migrate anywhere in the world once they are released into the environment and the regulation of environmental chemicals thus necessitates cooperation among countries. Internationally accepted test guidelines to detect EDs based on state-of-the-art of the science, as well as cooperative countermeasures by countries according to these guidelines are eagerly awaited for effective regulatory management of EDs.

## OECDの取り組み

青山 博昭

(財)残留農薬研究所毒性部生殖毒性研究室

OECD（経済開発協力機構）では、内分泌かく乱物質の試験と評価に関する作業部会（Task Force on Endocrine Disrupter Testing and Assessment, EDTA）が設置され、様々な活動が展開されてきた。その目的は、1) この問題に関する情報を収集して加盟各国の対応を調整すること、2) 様々な化合物の内分泌かく乱作用を検出するために、新たな試験ガイドラインの開発や既存のガイドラインの改定を行うこと、および3) ハザード（有害性）やリスクを分析・評価するための取り組みを協調的に進めることの3点にある。これらの活動は、加盟各国やBIAC（経済産業諮問委員会）から提出された「各国における内分泌かく乱物質試験法やそれらの評価法が、本質的に異なることのないよう対応する必要がある」との提言に基づいて、1996年に開始されたものである。

各国の専門家から構成されるEDTAは、これまで合計10回に及ぶ全体会議を開催するとともに、必要に応じて様々な小委員会や活動グループを作って、この問題に対応してきた。まず、この問題をヒトの健康に及ぼす影響と環境に及ぼす影響に分離して議論することを前提に、様々な化合物の内分泌活性や内分泌かく乱作用を効率よく検出するための概念を、優先順位付け、スクリーニング、有害性評価のための確定試験等に分類して整理した。また、この概念に沿ってそれぞれの目的に適った試験法を具体的に提案するとともに、いくつかの試験法については、国際共同研究として検証試験を実施した。上述の努力は現在も継続されており、これまでに様々な研究成果が公表されると共に、子宮肥大試験などのスクリーニング試験ガイドライン案も提示されている。

環境中に放出された様々な化合物は国境を越えて地球規模で拡散すると考えられるため、これらの物質の監視や規制は、関係各国の協力なくしては達成できない。今後は、科学的根拠を持った試験ガイドラインに関する合意を得て、関係各国の協力の下、速やかに内分泌かく乱物質に対する合理的な対策を取ることが望まれる。



## **Activities at the USEPA relating to endocrine-disrupting effects of chemicals: the past ten years and a look to the future**

**Jim P. Kariya**

Office of Science Coordination and Policy, U.S. Environmental Protection Agency

The U.S. Environmental Protection Agency has both a Screening Program and a Research Program on Endocrine Disruptors. Over the last ten years, the Screening Program has focused on validating 11 assays that are expected to identify the potential of a chemical to interact with the estrogen, androgen, or thyroid system. Testing on up to 73 pesticides (some of which also have other uses) is expected to begin in 2008. In the near future, the Screening Program is likely not only to complete the validation of the additional tests which are needed to identify endocrine disrupting chemicals, but also to improve existing assays, consider different assays for use in screening, coordinate the review of data from the screening program, and disseminate decisions that arise from data gathered from the screening program. The Research Program has three long-term goals: provide a better understanding of the science underlying the effects, exposure, assessment, and management of endocrine disruptors; determine the extent of the impact of endocrine disruptors on humans, wildlife, and the environment; and support the Screening Program in developing and validating assays. Examples of areas of research addressing these long-term goals include low-dose effects, evaluation of mixtures of endocrine-disrupting chemicals, evaluation of models for the assessment of risk management methods, and development of new tools to reduce exposure to endocrine disruptors. The Multi-Year Plan for the Research Program is currently being updated.

## 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する米EPAの活動 —過去10年間の活動と将来への展望

Jim P. Kariya

米国環境保護庁 (EPA) 学術協力・政策局

米国環境保護庁では、内分泌かく乱物質についてスクリーニング計画ならびに研究計画の両方を行っている。過去10年間のスクリーニング計画では、化学物質のエストロゲン、アンドロゲン、または甲状腺系と相互作用する可能性を特定できると期待される11の試験法を実証することに焦点を置いてきた。その結果2008年には最大で73種類の殺虫剤（一部他の目的に使用される物も含む）について試験が開始される予定である。そして近い将来には、このスクリーニング計画により内分泌かく乱物質の特定に必要な更なる試験法の実証を完了し、更に既存の試験法を改良してスクリーニングに使用する試験法を検討し、さらにはスクリーニング計画によるデータの再検討を調整して計画により収集されたデータに基づく結論事項を普及させることができるようになると思われる。他方、研究計画においては、内分泌かく乱物質による作用、暴露、評価、および管理の根底にある科学に対する理解を深めること、ならびに内分泌かく乱物質による人体、野生生物、および環境に対する影響の程度を決定すること、さらには試験法の開発・実証においてスクリーニング計画を支援することの3つの長期的目標があり、これらの長期的目標を達成するための研究分野の具体例として、低用量作用、内分泌かく乱化学物質の混合物についての評価、リスク管理手法をアセスメントするモデルの評価、ならびに内分泌かく乱物質に対する暴露を削減するための新しいツールの開発などがある。因みに研究計画についての複数年計画については現在更新中である。

## Integrated Environmental Assessment of Endocrine Disruption Effects in the New EU REACH System

**Hans-Christian Stolzenberg<sup>1</sup>, Barbara Werschkun<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Federal Environment Agency (UBA), Dessau-Rosslau, Germany,

<sup>2</sup>Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

The European REACH Regulation (EC) 1907/2006 for registration, evaluation and authorisation of chemicals entered into force 1<sup>st</sup> June 2007. With regard to environmental assessment of endocrine disruption effects, several aspects of the new regulatory system are to be highlighted:

- According to Article 57, substances of very high concern are to be subjected to an authorisation procedure, i.e. the most forceful REACH instrument.
- Very high concern focuses on substances being carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR), persistent and bioaccumulative and toxic (PBT), and on substances of equivalent concern - "such as those having endocrine disrupting properties" (Art. 57f). Presentation of equivalent concern is to be decided on a case-by-case basis following the preparation of an Annex XV dossier by the Competent Authorities.
- In the registration step, REACH requires chemicals manufacturers and importers to compile and generate data on substances in their responsibility, to use these data for risk assessment, and to develop appropriate risk management measures. Depending on tonnage bands, the Annexes VII-X provide generic guidance on adequate standard information. Moreover, registrants are obliged to consider all available information.
- Information relating to (potential) endocrine activity of a substance or long-term adverse effects on development or reproduction in aquatic organisms is not part of the standard information requirements set out in REACH Annexes VII-X.

Technical guidance to accomplish the REACH provisions is being elaborated in several REACH Implementation Projects (RIP). RIP 3.3 has prepared guidance for industry on how the information requirements in REACH should be met. This regards collection and assessment of the available information on intrinsic properties of the substances to be registered under REACH, the information requirements specified by the Regulation, the identification of data gaps and the generation of additional information required to comply with the Regulation. Major parts of this guidance have been developed and arranged in endpoint specific sections.

As part of the specific guidance for "Aquatic toxicity", an appendix deals with the assessment of information on endocrine and other related effects and covers the following key issues for integrated assessment:

- Preliminary indication of potential endocrine activity in aquatic organisms may be based on REACH standard information, namely molecular structure and mammalian toxicity data. Weight of evidence determines the extent of initial concern, based on all available information, including environmental fate and exposure, and non-standard information e.g. from *in vitro* assays or biomarker assays. Strong concern may prompt further evaluation of the substance, including generation of additional ED-specific test data.
- An inventory of test methods at advanced stages of development, particularly in the OECD Test Guidelines Programme's special activity related to endocrine disrupters testing and assessment (EDTA), for targeted assessment of available study results or, if necessary, for additional ED-specific testing.
- Further indication of specific endocrine modes of action in intact aquatic organisms has to rely on *in vivo* test systems and may rebut or confirm the initial concern.
- Regulatory decisions regarding confirmed endocrine active substances require the characterisation of long-term adverse effects, based on life-cycle studies establishing no effect concentrations and effect threshold concentrations, respectively. These NOEC or EC-low-x values would be used for PBT assessment, chemical safety assessment, and classification and labelling. A causal link of adverse effects with an endocrine mode of action may prompt consideration to pass the substance on to the authorisation procedure.

The guidance developed is the first substantiated and tangible elaboration for assessing endocrine active substances in an European regulatory framework. Due to high demands on case-specific flexibility and expert judgment, while developing ED-specific testing tools is work in progress, the approach has to prove its adequacy and requires learning by doing.



## 新EU REACHシステムにおける内分泌かく乱作用の統合型環境アセスメント

Hans-Christian Stolzenberg<sup>1</sup>, Barbara Werschkun<sup>2</sup>

ドイツ環境庁

ヨーロッパにおいて、2007年6月1日から化学物質の登録・評価及び認可を定めるREACH規制 (EC) 1907/2006の実施が開始された。そこで、この新規システムにおける内分泌かく乱作用の環境アセスメントに関する視点の行方が注目されている。

- 第57項によると、懸念の非常に高い物質は、REACHにおいて最も強制力の高い認可手順の対象となる。
- 懸念の非常に高い場合とは、主に発癌性、変異原性、生殖毒性 (CMR)、生物濃縮性で有毒な難分解性化学物質 (PBT)、ならびに「内分泌かく乱作用を有するなど」(第57項f) に相応する懸念の持たれる物質が対象である。相応する懸念については、付属書類XVの書類一式を当該官庁が作成した後にケースバイケースで決定される。
- REACHでは、登録手順においてリスクアセスメントや適切なリスク管理手段を設定する際に使用する目的で、化学物質製造業者及び輸入業者に各自の責任範囲にある物質についてのデータを収集・作成することを義務づけている。付属書類VII～Xは、数量域によりそれぞれに適切な標準データについての一般的な手引きを提供するとともに、登録者には入手可能なすべての情報を考慮することが義務づけられている。
- REACH付属書類VII～Xに指定される標準データ要件には、物質の水生生物における内分泌かく乱作用(の可能性)や発達・生殖に対する長期的な悪影響に関連する情報は含まれていない。

REACH規定を達成するための技術的指導について詳しく説明するためのREACH実施プロジェクト (RIP) が数回にわたって行われている。そしてRIP 3.3では、REACHにおける情報要件を産業界が満たす方法についての指導書を作成した。これは、REACHにより登録の必要な物質の固有特性についての入手可能な情報の収集及び評価、規制により指定される情報要件、ならびにデータ不足箇所の特定及び規制に準拠するために必要な追加的情報の作成などに関連するものである。そしてこの指導の大部分が、特定の評価項目を対象として作成・整理されている。

添付書類で、「水生毒性」に関する具体的手引きの一部として内分泌及び他の関連作用情報の評価を取扱い、また、統合アセスメントに関する以下の重要事項を扱っている。

- 水生生物における内分泌かく乱作用の予測については、REACH標準データ、つまり分子構造及び哺乳動物毒性に基づき考慮することが可能である。さらに、環境運命、暴露、ならびに、インビトロ分析やバイオマーカー分析などによる非標準的情報を含むすべての入手可能な情報に基づき、それらの根拠の重みにより初期の懸念度が決定される。そして懸念の強い場合は、追加的なED専用試験データの作成を含む更なる物質評価を促す可能性もある。
- 特にOECD試験ガイドラインプログラムの内分泌かく乱物質の試験及び評価 (EDTA) に関連する特別活動に属する、有効な研究結果の標的評価または必要な場合、追加的ED試験のための開発段階にある試験方法の一覧。
- 完全な状態の水生生物における特定内分泌作用機序が更に示唆される場合は、インビボ試験系により当初の懸念が反証または確認されることが必要である。
- 内分泌作用物質の確認された物質に対する規制判断には、無影響濃度及び影響限界濃度をそれぞれ決定するライフサイクル研究に基づいた長期的悪影響の特性解析が必要となる。これらのNOEC及びEC-low-x値は、PBT評価、化学物質安全性評価、分類、及び表示に使用される。現れた悪影響と内分泌作用機序の間に因果関係が示された場合には、その物質を認可手順へ送るための検討を促す可能性がある。

今回作成された手引きは、ヨーロッパの規制枠組みにおいて内分泌作用物質を評価する上での具体的で実現可能な最初の解説書である。EDを評価する試験ツールの開発が進行する中で、それぞれの評価ケースにおける柔軟性や専門家判断に対する要望が高いため、このアプローチは今後その妥当性が証明されなければならず、また実施による学習も必要である。

<sup>1</sup> 連邦環境庁 (UBA) 物質生態毒性評価 (第IV 2.4ユニット)、Woerlitzer Pl. 1, D-06844 Dessau-Rosslau, Germany  
- <mailto:hans-christian.stolzenberg@uba.de>, [www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de)

<sup>2</sup> 連邦リスク評価研究所 (BfR)、化学物質の安全性 (第65ユニット)、Thielallee 88-92, D-14195 Berlin, Germany  
- <mailto:barbara.werschkun@bfr.bund.de>, [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)



**Session 1** Basic Science of Endocrine Disruption  
Effect on Aquatic Wildlife

**Endocrine disruption caused by organotin compounds in gastropod molluscs:  
from a molecular mechanism to population-level effects**

**Toshihiro Horiguchi**

Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

Imposex, the superimposition of male type genitalia (penis and vas deferens) on female gastropod molluscs, is cause-specific and induced by low concentrations of certain organotins such as tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT) from antifouling paints. Reproductive failure may be observed at severely affected stages, resulting in declining the populations. Results on field studies on imposex in neogastropods and mesogastropods as well as masculinization of female abalone are shown. Laboratory-based studies on effects of organotins to gastropods are also presented. Fundamental knowledge of the endocrinology of gastropods is briefly described. Although some papers have suggested that steroids also function as sex hormones in gastropods, similarly to vertebrates, it is still unclear. Meanwhile, neuropeptides have been reported to control the reproduction in gastropods. Four hypotheses, such as aromatase-inhibition, regarding the induction mechanism of imposex induced by organotins in gastropods are reviewed. Finally, a new hypothesis that states that RXR plays an important role in inducing the development of imposex, the differentiation and growth of male type genitalia in female gastropods, is reviewed and discussed toward the elucidation of the entire mode of action of TBT or TPT in the development of imposex in gastropods.



## セッション 1 化学物質の内分泌かく乱作用に関する基礎的研究 野生生物と環境・水界生態系への影響

### 有機スズによる巻貝類の内分泌かく乱：分子メカニズムから個体群影響まで

堀口 敏宏

独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター

船底防汚塗料や漁網防汚剤などとして使用されてきた有機スズ化合物（トリブチルスズ (TBT) 及びトリフェニルスズ (TPT)）が、pptレベルのごく低濃度でも特異的に作用して巻貝類にインボセックスを引き起こすことが知られている。演者らは、1990年以降、邦産巻貝類におけるインボセックスと有機スズ汚染に関する野外調査と室内実験を行ってきた。特にイボニシを用いた室内実験でインボセックスを引き起こす有機スズの化学種やインボセックス発症の閾値を推定し、イボニシのインボセックスが有機スズ汚染を反映する生物指標 (bioindicator) として活用できることを明らかにした。そして、イボニシを対象とした全国規模の実態調査と定点観測を継続的に実施することにより、有機スズ汚染やインボセックスの実状として、その地理的分布や経年変化とともに有機スズ汚染がイボニシ個体群に及ぼす影響を検討してきた。

さらに、インボセックスの“被害”の全貌を明らかにすることを目指して、インボセックスが巻貝類の系統分類上、どの範囲にまで及んでいるのかを明らかにするための調査も行ってきた。その結果、少なくともバイやテングニシ、ナガニシ、マダライモガイなどの新腹足類32種と、マガキガイ、カコボラ、ボウシュウボラなどの中腹足類7種でインボセックスが確認された。しかし、これは演者らが試料を入手できた範囲で観察した限りの結果であり、個体群が激減あるいは消滅するなどして既に試料を入手できなかった種や、入手しても、その数が限られ、いずれも雄であったオニサザエなどについては結論を得ていないことに留意すれば、実際の“被害”はこれより大きかったと推察される。

また、原始腹足類に属するアワビ類は、体外受精を行うことから、雄に交尾器であるペニスがないため、インボセックスの定義に当てはまる現象は観察されないものの、卵巣での精子形成に象徴される雌の雄性化が観察された。TBTやTPTへの曝露により、雌アワビの卵巣で精子形成が起きることも移植実験及び室内実験の双方によって確認された。イボニシなどのインボセックスにおいても、重症の場合、卵巣で精子形成が起きることが知られているため、アワビ類における雌の雄性化現象は、本質的に、イボニシなどのインボセックスと類似の現象であると考えられる。

このように、人類が合成したTBTやTPTという化学物質が海洋生態系に与えた影響は、巻貝類への影響のみに絞って見ても、甚大であったといえよう。

ところで、インボセックス現象は、生物学的には、きわめて興味深い現象である。ごく微量(低濃度)のTBTあるいはTPTが、腹足類の性に関して著しい変化を引き起こすためである。しかしながら、その誘導メカニズムは、まだ完全には明らかとなっていない。そもそも、巻貝類の内分泌系に関する基礎知見が著しく不足している。巻貝類の内分泌系の基礎知見がきわめて脆弱な中で立てられた既存の仮説は、また脆弱である。ここでは、巻貝類の内分泌系に関する既往知見を整理しながら、現在までに提起されてきたインボセックス誘導メカニズムに関する仮説を批判的に述べ、最後に演者らが提起しているレチノイドX受容体 (RXR) 関与説を紹介したい。

## Species Diversity of AHR-CYP1A Signaling Pathways: Toward Risk Assessment of Dioxin-like Compounds in Wildlife

Hisato Iwata and Eun-Young Kim

Center for Marine Environmental Studies, Ehime University, Japan

We have investigated biological responses mediated by the aryl hydrocarbon receptor (AHR) to evaluate the potential risk of dioxin-like compounds (DLCs) to wildlife. Whereas the function of AHR may be usually controlled by certain endogenous compounds, AHR, once activated by foreign chemicals such as DLCs, modulate the expression levels of target genes including a drug metabolising enzyme, cytochrome P450 (CYP) 1A; the AHR - CYP1A signal transduction system participates in a homeostasis of physiological condition in the body, but this system is disturbed by invasion of AHR-active foreign chemicals. On the other hand, the interspecies differences in the mechanism of toxic action of DLCs and sensitivity to DLCs, at least partly, depend on the functional difference in AHR. Therefore, focusing on AHRs of birds and aquatic mammals, we measured the species-specific responses of AHR - CYP1A signal transduction by DLCs through an *in vitro* assay system. In addition, we investigated the relationships between the residue levels of DLCs and the expression levels of CYP1A in the wild population of the respective species, and evaluated the validity of the constructed *in vitro* assay system. Our recent investigations are reviewed in this paper.

### AHR - CYP1A signaling pathway in birds

The complete cDNAs for AHRs of black-footed albatross (*Phoebastria nigripes*) and common cormorant (*Phalacrocorax carbo*), which accumulate high levels of DLCs, were cloned, and as a result, two AHR isoforms including a novel AHR isoform were identified in each species. By phylogenetic analysis, one was grouped in the same clade as mammal/chicken AHRs and fish AHR1, and the other was in the same clade as AHR2 that has so far been identified only in fish.

An *in vitro* luciferase reporter gene assay, where expression vector of each AHR isoform was transiently transfected together with reporter vector including cormorant CYP1A5 promoter region in COS-7 cells, was constructed, and the reporter gene activity was measured in the AHR-transfected cells exposed to 2,3,7,8-TCDD. The AHR-transfected cells treated with 14 nM TCDD exhibited the reporter gene activities in the order of chicken AHR > albatross AHR > cormorant AHR. In AHR2-transfected cells treated with TCDD, the luciferase activities of albatross AHR2 were greater than that of cormorant AHR2. Comparing the luciferase activities between AHR1- and AHR2- transfected cells treated with TCDD showed that AHR1 exhibit greater activities than AHR2 in both species. In addition, the comparison of hepatic expression levels between AHR1 and AHR2 in a wild cormorant population revealed that 80% of total AHR (AHR1 + AHR2) transcripts were AHR1. Together, these results indicate that DLCs induce CYP1A mostly through the AHR1 isoform in avian species.

We further examined the dose-response curve of CYP1A5 transactivation by TCDD treatment for chicken and cormorant AHR1. EC<sub>50</sub> for the transactivation of cormorant CYP1A5 by cormorant AHR1 following TCDD treatment was 10-fold greater than that of chicken CYP1A5 by chicken AHR1, suggesting that cormorant may be 10-fold resistant to TCDD compared to chicken. Intriguingly, the TCDD-EC<sub>50</sub> for the transactivation of chicken CYP1A5 promoter by chicken AHR1 was similar to that of cormorant CYP1A5 promoter by chicken AHR1. This indicates that the structure of AHR, rather than that of CYP1A5 promoter, may contribute to the transactivation.

Considering the TCDD-EC<sub>50</sub> for the transactivation of cormorant CYP1A5 promoter by cormorant AHR1, the risk of AHR1 activation by DLCs was assessed for a wild cormorant population from Lake Biwa, Japan. Comparison of the TCDD-EC<sub>50</sub> with the total TEQs (12-1,900pg/g wet wt) detected in the livers of Lake Biwa population showed that approximately 50% of cormorants had total TEQs greater than the TCDD-EC<sub>50</sub>; hepatic DLCs reach the levels that are enough to induce CYP1A5 via AHR1 in almost half of the Lake Biwa population. This result agrees well with does not contradict our earlier reports showing a significant positive correlation between hepatic TEQs and CYP1A5 mRNA expression levels in the Lake Biwa population.

### AHR - CYP1A signaling pathway in aquatic mammals

AHR transactivation potencies by treatment with DLCs (TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 2,3,7,8-TCDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, PCB126 and PCB118) was determined using an *in vitro* reporter gene assay system where Baikal seal (*Pusa sibirica*) AHR expression plasmid and a reporter plasmid containing mouse CYP1A1 promoter were transiently transfected into COS-7 cells.

Baikal seal AHR was transactivated by the treatment of individual DLC congeners other than PCB118 in a dose dependent manner. EC<sub>50</sub> values of these congeners for the transactivation of Baikal seal AHR, which were derived from their dose-response curves, were at least as high as those of the AHR from a dioxin-responsive mouse strain (C57BL/6). This suggests that Baikal seal may potentially be susceptible to DLCs.

Relative potencies (REPs) for the transactivation of Baikal seal AHR by DLC congeners were as follows; TCDD > TCDF > PeCDD ≈ PeCDF ≈ PCB126 > PCB118. Compared to REPs for other mammalian AHRs, REPs of PeCDD and PeCDF of Baikal seal AHR were relatively low. The 2,3,7,8-TCDD toxic equivalency factors for Baikal seal (BS-TEFs) were estimated as the mean values of 20, 50 and 80% REPs of AHR-mediated transactivation by each congener. The hepatic total TEQs were calculated by using the BS-TEFs. The TEQs in about 50% of the wild Baikal seal population exceeded the TCDD-EC<sub>50</sub> of AHR-mediated transactivation. This result indicates that the accumulation levels of DLCs in the wild population reach the levels sufficient to induce CYP1A expression via AHR activation. Furthermore, significant positive correlations between hepatic TEQs based on the BS-TEFs and CYP1A1 mRNA levels were also observed in the Baikal seal population. This is in consistent with an indication from the *in vitro* Baikal seal AHR transactivation assay.

Thus, the *in vitro* reporter gene assay system that was constructed using expression vectors of AHRs from wildlife can potentially be a valuable tool for evaluating the susceptibility to DLCs, and consequently for assessing the risk of DLCs in the target species.

## AHR-CYP1Aシグナル伝達系の種多様性： 野生生物を対象としたダイオキシン類のリスク評価を目指して

岩田 久人・金 恩英

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

我々は野生生物を対象としたダイオキシン類の潜在的なリスクを評価するため、アリアルハイドロカーボンレセプター（AHR）を介する生体反応に着目し、近年研究を展開してきた。AHRの機能は通常、内因性物質によって制御されていると考えられるが、ダイオキシン類などの化学物質によって活性化されると、異物代謝酵素シトクロムP450（CYP）1A等の遺伝子発現レベルを変調させる。つまりAHR-CYP1Aシグナル伝達系は体内生理環境のホメオスタシスに関与しているが、このシグナル伝達系はAHR活性型の化学物質の暴露によってかく乱されるのである。一方、ダイオキシン類の毒性発症に関するメカニズムや感受性の種差は、少なくとも一部は、AHRの機能差に依存すると考えられている。そこで我々は鳥類および水棲哺乳類のAHRを対象に、ダイオキシン類によるAHR-CYP1Aシグナル伝達系の種特異的の反応を*in vitro*アッセイ系で解析した。また、これら生物種の野生個体群におけるダイオキシン類蓄積濃度とCYP1A発現量の関係についても調査し、*in vitro*アッセイ系の有効性について検証した。本講演では我々の近年の研究成果をレビューし、紹介する。

### 鳥類のAHR-CYP1Aシグナル伝達系

ダイオキシン類を高蓄積するクロアシアホウドリ（*Phoebastria nigripes*）およびカワウ（*Phalacrocorax carbo*）を対象に、AHR全長cDNAをクローニングした。その結果、クロアシアホウドリ・カワウでそれぞれ二種のAHRアイソフォームを確認した。系統的解析の結果、一種は哺乳類やニワトリのAHRと同じAHR1 cladeに、他の一種はこれまで魚類でのみ確認されてきたAHR2 cladeに属した。

クロアシアホウドリ・カワウの各AHR発現ベクターおよびカワウCYP1A5遺伝子の5'側上流域を含むレポーターベクターをCOS-7細胞に導入したレポーター遺伝子アッセイ系を構築し、2,3,7,8-TCDDによるAHR1およびAHR2のCYP1A5転写活性化能を測定した。その結果、14 nMのTCDD処理によるAHR1の転写活性化能は、ニワトリAHR > クロアシアホウドリAHR1 > カワウAHR1の順であった。AHR2の場合もクロアシアホウドリAHR2 > カワウAHR2となった。またAHR1とAHR2の結果を比較したところ、両種ともAHR1がAHR2より高い活性化能を示した。また野生カワウの肝臓のAHR mRNA発現量を測定したところ、AHR1は総AHR（AHR1 + AHR2）発現量のおよそ80%を占めた。従って鳥類に蓄積したダイオキシン類は、主にAHR1を介してCYP1Aを誘導すると推測された。

さらにニワトリ・カワウAHR1について、CYP1A5転写活性化能のTCDD用量依存的反応を確認した。TCDD処理後、カワウAHR1がカワウCYP1A5を転写活性化したEC<sub>50</sub>値は、ニワトリAHR1がニワトリCYP1A5を転写活性化したEC<sub>50</sub>値のおよそ10倍高かった。この結果から、カワウはニワトリよりもTCDDに対して10倍ほど低感受性であると予想された。興味深いことに、TCDDがニワトリAHR1を介してニワトリCYP1A5を転写活性化したEC<sub>50</sub>値は、ニワトリAHR1を介してカワウCYP1A5を転写活性化したEC<sub>50</sub>値と大差なかった。こうした結果は、CYP1A5のプロモーター構造よりも、AHRの構造がTCDDによるCYP1A5の転写活性化に寄与することを意味する。

TCDDがカワウAHR1を介してCYP1A5を転写活性化したEC<sub>50</sub>値を用いて、琵琶湖に生息する野生個体群を対象に、ダイオキシン類がAHR1を活性化するリスクを評価した。カワウ各個体の肝臓の総TEQ値（12-1,900pg/g 湿重当り）と上記TCDD-EC<sub>50</sub>値を比較すると、約半数の個体の総TEQ値がEC<sub>50</sub>値を超えていた。このことは、少なくとも琵琶湖個体群の半数で、肝臓に蓄積したダイオキシン類がAHR1を介してCYP1A5を誘導していることを示唆した。この結果は、琵琶湖のカワウ個体群で肝臓中のCYP1A5 mRNA発現量がダイオキシン類蓄積量と有意な正の相関関係を示した我々の過去の報告と矛盾しない。

### 水棲哺乳類のAHR-CYP1Aシグナル伝達系

バイカルアザラシ（*Pusa sibirica*）AHRの発現ベクターおよびマウスCYP1A1プロモーター部位を組み込んだレポーターベクターをCOS-7細胞に導入したレポーター遺伝子アッセイ系を構築し、ダイオキシン類（2,3,7,8-TCDD・1,2,3,7,8-PeCDD・2,3,7,8-TCDF・2,3,4,7,8-PeCDF・PCB126・PCB118）によるバイカルアザラシAHRの転写活性化能を測定した。

その結果、PCB118を除くダイオキシン類各同族体により、レポーター遺伝子の転写活性化レベルは濃度依存的に上昇した。この用量—応答曲線より各同族体のEC<sub>50</sub>値を算出した。アザラシのTCDD-EC<sub>50</sub>値はダイオキシン類に対して敏感なC57BL/6マウス由来のAHRを用いた実験結果とほぼ同レベルであった。こうした結果より、本種のダイオキシン類に対する潜在的な感受性は高いと推定された。

バイカルアザラシのAHRを活性化するダイオキシン類各同族体のRelative Potency（REP）について解析した結果、TCDD > TCDF > PeCDD ≈ PeCDF ≈ PCB126 > PCB118の順であった。この結果を他の哺乳類のREPと比較すると、PeCDDおよびPeCDFに関してバイカルアザラシのREPは相対的に低かった。

各同族体による20・50・80%転写活性化反応のREPの平均値をバイカルアザラシ固有の毒性等価係数（TEF）として算出した。このTEFを用いてバイカルアザラシ野生個体群の肝臓中TEQ濃度を算出したところ、約50%の個体の総TEQ値が本研究で推定したTCDD-EC<sub>50</sub>値を上回っていた。こうした結果は、野生個体群の肝臓中ダイオキシン類蓄積濃度は、AHRを介してCYP1Aが誘導されるレベルに達していることを示唆した。またこの結果は、バイカルアザラシ野生個体群で肝臓中のCYP1A1および1A2 mRNAの発現量がダイオキシン類蓄積量と有意な正の相関関係を示した我々の報告と一致した。

これら一連の結果は、各野生生物種のAHR遺伝子を用いて構築した*in vitro*アッセイ系により、対象種固有のダイオキシン類のリスクが評価できる可能性を示している。

## Evaluation for the wildlife in the effects of endocrine disrupting substances with using *in vivo* bioassay

Norihisa Tatarazako

Research Center for Environmental Risk, Environmental Quality Measurement Section,  
National Institute for Environmental Studies

From chemical substances listed as suspected endocrine disruptors in SPEED'98, priority substances were selected by experts based on literature reviews. Screening tests were started mainly using the rat and the medaka.

The test of the medaka consists of two screening tests and one definitive test. Principally, two screening tests were carried out for all candidate substances. The first screening test is the so-called "vitellogenin test". Vitellogenin is the precursor of the egg yolk protein and this test uses the induction of vitellogenin in male medaka as index for estrogenic activity. The concentration of vitellogenin is determined in livers of male medaka after 2 or 3 weeks of exposure to the test chemical. A higher induction of vitellogenin in the male liver is correlated with a stronger estrogenic activity of the test chemical. This test is suitable as a screening method, because this endpoint is relatively sensitive in short time exposure. Currently, an improvement of this test method is proposed to the OECD as a test guideline for EDCs.

The second screening test is a so-called "partial life cycle test". In this test fish are continuously exposed for 70 days starting from fertilized eggs (the exposure has to start less than 24 hours post-fertilization). Endpoints for this screening test are induction of vitellogenin, growth rate, gonad histomorphology (e.g. for the presence of testis-ova).

The third definitive test investigates the reproductive output of adult fish used for the partial life cycle test. In this test, following the partial life cycle test, 6 pairs of male and female fish are kept beyond 70 days post-fertilization for another 30 days. During this time period fish were allowed to breed and the reproductive output was assessed. Endpoints for this study are the number of spawned eggs, fertility rate in the breeding test, hatching rate and survival and these are used in addition to those of the partial life cycle test.

Based on the results of these tests, 4-nonylphenol, 4-t-octylphenol, bisphenol A and o,p'-DDT were suggested as endocrine disrupting substances.

For the detection of chemicals disrupting thyroid hormone activity, amphibians (*Xenopus laevis*) is used as test organisms and a metamorphosis assay using amphibian is developed for this. *Xenopus* tadpoles (at stage 51) are exposed continuously for 21 days to a test substance, and the effect on the status of the development of hind legs, a caudal involution, the abnormality to the thyroid gland is observed. Some confirmation work in the OECD has been completed and the test guideline to establish the test method is currently prepared.

Furthermore, it is known that invertebrates such as insects, shrimps or crabs (arthropod) have an endocrine system that differs from vertebrates and it is predicted that the different hormone receptors may be disrupted by different active substances. Therefore and in addition to the established test methods for vertebrates, an assay was developed for the screening of substances which affect invertebrates. *Daphnia magna* are known to have a hormonal regulation similar to insects and crustacean, and they are used for other chemical test guidelines within the MOE and OECD. Moreover in 2002, a scientific paper reported that the juvenile hormone, which is an insect hormone, can induce the male offspring. Based on this background knowledge, "Enhanced TG211" is proposed to the OECD in order to be able to apply the screening test for endocrine disrupting chemicals to invertebrates in while using the toxic information of the existing chemical substance. The proposed test doesn't change the conventional testing method, but adds the incidence of the male offspring to the existing TG211 test guideline as an additional endpoint. Testing method was suggested to the OECD and a ring test has been completed.



## *in vivo*試験による内分泌かく乱化学物質の野生生物に対する影響評価

鎌迫 典久

独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター環境曝露計測研究室

SPEED'98でリストアップされた内分泌かく乱が疑われた化学物質リストの中から、専門家による文献調査などの検討によって優先順位を決定し、ラットおよびメダカを中心にスクリーニング試験を開始した。

メダカの試験は、2つのスクリーニングテストと1つの確定試験から構成され、原則として2つのスクリーニング試験は候補物質の全てにおいて実施した。最初のスクリーニングテストは、ビテロジェニン試験と呼ばれ、女性ホルモンの影響によって雄のメダカが雌特有のタンパク質（ビテロジェニン）を生成することを指標としている。雄成魚を対象として、2～3週間化学物質にばく露した後に、肝臓で作られているビテロジェニン量を測定する。雄メダカにビテロジェニンを多く作らせる化学物質が女性ホルモン作用の強い化学物質と推定される。この試験は、感度が良く短時間で影響が観察されるため、スクリーニング法として適している。現在OECDにはこの試験法を改良した方法が提案されている。

次のスクリーニングテストは、パーシャルライフサイクル試験と呼ばれ、受精卵（受精後24時間以内）から、成魚まで約70日間連続的に化学物質をばく露する。影響の観察点（エンドポイント）はビテロジェニンの産生、成長速度、精巣卵の有無などの組織異常の確認などが行われた。

確定試験はパーシャルライフサイクル試験の後に雄雌のメダカを濃度毎に40日間6ペアをそれぞれ繁殖させ、そこで得られた卵についてさらに孵化から成魚までの間、連続ばく露試験を行う試験である。エンドポイントには、パーシャルライフサイクル試験のエンドポイントに繁殖に関する産卵数、受精率、孵化率、稚魚生残率などを付加している。

これらの試験によって得られた結果から、4ノニルフェノール、4-t-オクチルフェノール、ビスフェノールA、o,p'-DDTがメダカに対して内分泌かく乱作用を示すことが強く示唆された。

他には両生類（アフリカツメガエル）を用いて、甲状腺ホルモンに関連するかく乱作用を検出するための変態アッセイが開発されている。アフリカツメガエルのオタマジャクシ（発生段階51）から21日間連続的に化学物質を暴露し、後肢の発達状況、尾の退縮、甲状腺組織などへの影響を観察するものである現在OECDでの幾つかの確認作業が終わり試験法として確立中である。

さらに、昆虫、エビやカニなどの無脊椎動物は脊椎動物とは異なるホルモン体系を持っていることが知られており、かく乱される受容体の形が異なればかく乱する化学物質も異なることが予想される。そこで、脊椎動物とは別に無脊椎動物の内分泌かく乱化学物質をスクリーニングする手法の検討を進めた。ミジンコは化審法やOECDの試験法の中で試験生物として用いられており、昆虫、エビやカニと同様のホルモン体系を持っていることも知られている。

2002年に昆虫のホルモンの一つである幼若ホルモンによって雄の子が発生することが報告された。この発見を踏まえて、既存の化学物質の毒性情報を利用しながら、内分泌かく乱作用を示す化学物質のスクリーニング試験にも応用できるように開発されたのがEnhanced TG211である。この試験は既存のTG211試験法にエンドポイントとして雄の子の発生率を付加したもので、基本的には従来の試験法と変わらない。現在OECDに試験法が提案され、リングテストが終了したところである。

## The Feminization of Wild Fish in English Rivers

Susan Jobling

Institute for the Environment, Brunel University

This paper provides a comprehensive review of the phenomenon of sexual disruption in roach, *Rutilus rutilus*, in English Rivers and critically assesses the effects of this disruption on the reproductive capability of individuals and potential for impact on wild populations. The feminization of male roach, *Rutilus rutilus*, living in English Rivers has been shown to be widespread and caused by exposure to treated wastewater treatment works (WWTW) effluents. Feminized male roach have elevated concentrations of the egg yolk protein, vitellogenin (VTG), altered sex steroid hormone dynamics and disruptions in gonad development, most notably the presence of a female reproductive duct and/or developing eggs (oocytes) in the testis. In the more severely affected males, individuals produce sperm of lower quality with a reduced capability for fertilization. Natural sex steroid estrogens (e.g.  $17\beta$ -estradiol [ $E_2$ ] and estrone [ $E_1$ ]), equine estrogens (used in hormone replacement therapy), the synthetic pharmaceutical estrogen,  $17\alpha$ -ethinylestradiol [ $EE_2$ ; used in the contraceptive pill], and some industrial chemicals that act as 'estrogen mimics' have been shown to be key contributors to the feminized responses in wild roach, however, chemicals that have anti-androgenic activity may also play a role in the sexual disruption phenomenon. The high proportion of sexually disrupted males in some English Rivers means that adverse effects to the population are quite possible, but this has not been proven. Recent studies in other fish species have further shown that estrogens in the water can alter reproductive behaviour and in turn impact on breeding success with possible alterations to breeding dynamics and genetic structure of populations. Even in the absence of population-level effects data, a sufficient likelihood for harm to the fishery has been accepted by the UK Environment Agency that is acting on the precautionary principle to reduce the discharges of environmental estrogens through WWTWs into English rivers.

## イギリスの河川における野生魚類の雌性化

Susan Jobling

イギリスブルーネル大学

この論文は、イギリスの河川でのローチ*Rutilus rutilus*に見られる性かく乱の現象に関して総合的な検討を示し、このかく乱が個体の生殖能力に及ぼし得る影響および野生生物に対する影響の潜在性について批判的に評価している。そして、イギリスの河川に生息するオスのローチである*Rutilus rutilus*の雌性化が広範囲にわたること、ならびにそれが処理済み排水処理 (WWTW) 廃液への曝露によって起こることが示されている。雌性化したオスのローチには、高い濃度の卵黄蛋白、ピテロゲン (VTG)、ステロイドホルモン動態の変化、および生殖腺発達の混乱がみられるが、最も注目すべきことは、精巣におけるメス生殖管および/または発達する卵 (卵母細胞) の存在である。さらに強い影響を受けたオスでは、個体が産生する精液の質が低く受精能力が低下している。天然性ステロイドエストロゲン (たとえば $17\beta$ -エストラジオール [E2] およびエストロン [E1])、ウマエストロゲン (ホルモン補充療法で使用)、合成製薬エストロゲンの $17\alpha$ -エチニルエストラジオール [EE2; 避妊薬に使用]、ならびに「疑似エストロゲン」として作用するいくつかの工業用化学物質は、野生ローチにおける雌性化反応の主要な誘因であることが示されている。また、抗アンドロゲン活性を持つ化学物質も性かく乱現象において役割を果たすことがある。イギリスの一部の河川における性的に破壊されたオス比率の高さは住民への悪影響が十分に起こり得ることを意味しているが、これについてはいまだ実証はなされていない。しかし他の魚種に関する最近の研究でさらに明瞭にされているのは、水中のエストロゲンが生殖活動を変化させ、それが母集団の繁殖動態と遺伝構成に及ぼし得る変化があり、繁殖の成功に影響を及ぼす可能性があることである。国民レベルにおける明確な影響データが存在しないにもかかわらず、漁業へ有害を与える可能性がイギリス環境局に受け入れられており、同環境局は、WWTWsを通じたイギリスの河川への環境エストロゲンの排出を削減する予防原則に基づいて活動している。



## Session 2 Basic Science of Endocrine Disruption *In Vivo / In Vitro Study*

### Trends and Future Direction of Research on Health Effects Related to Endocrine Disruptors

**Junzo Yonemoto**

Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

Progress in endocrine disruptor research has led to wider recognition of the existence of such factors as late effects, critical windows, and vulnerable subpopulations. Epidemiological studies considering these sensitive periods and factors have increased recently. Particular attention has been paid to the fact that exposure to endocrine disruptors during the critical prenatal period – even at low concentrations – can have irreversible effects. Prospective cohort studies are the best method for looking at the effects of prenatal exposure. This model enables effects during the critical period to be assessed without being swayed by outcomes.

We outline the latest trends in research on health effects related to endocrine disruptors.

Several birth-cohort-based studies have reported the effects of PCB exposure on low birth weight, increased TSH, neurobehavioral development and immune systems, but results have not necessarily been consistent. Many studies have been carried out on the potential link between breast cancer and exposure to PCB or organochloric pesticides, but most studies do not support such a link. However, recent case-control studies of breast cancer have reported increased risk of breast cancer among those who were under 14 in 1945 when DDT use peaked, based on blood samples drawn at delivery in the 1960s when DDT concentrations were high rather than samples taken at diagnosis. Increased breast cancer risk through PCB exposure was also reported in a group having specific SNP with the drug metabolizing enzyme CYP1A1.

Thus consideration of exposure during sensitive periods and sensitive factors (genetic background) will be important in future research. Past evaluations of exposure were made possible by national perinatal period health surveys such as the US National Collaborative Perinatal Project and by specimen banking systems, and it would be desirable for Japan to construct such systems too. A molecular epidemiology approach using genome data would be effective in investigating genetic sensitivity factors.



## セッション 2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する基礎的研究 *In Vivo / In Vitro*試験系における試験研究の現況

### 内分泌かく乱に関わる健康影響研究の動向と方向性

米元 純三

独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター

これまでの内分泌かく乱作用に関する研究の進展によって、晩発影響、高感受性期、高感受性集団の存在などへの認識が広まった。このような認識の広がりを受けて、ヒトの疫学研究においても高感受性期の曝露や高感受性集団を意識した研究が増えてきている。胎生期の曝露については、低濃度であっても臨界期に曝露されると不可逆的な影響が及ぶ可能性があることから特に関心が持たれている。胎生期の曝露の影響をみる最もよい方法は前向きのコホート研究である。このデザインではアウトカムに左右されずに臨界期における曝露を評価することが出来る。

ここでは内分泌かく乱に関わる健康影響研究の最近の動向を概観する。

出生コホートによる研究ではPCB曝露と低出生時体重、TSHの増加、神経行動発達、免疫系への影響がいくつかの研究で報告されているが必ずしも一貫した結果が得られているわけではない。PCBや有機塩素系農薬曝露と乳がんとの関連については多くの研究がなされているが、その関連について多くは否定的である。しかしながら最近の症例-対照研究において、横断的に発症時における血清中濃度との関連を見るのではなく、過去（1960年代）の出産時に採取された血清中のDDT濃度が高く、DDTの使用がピークであった1945年に14歳以下であった者で乳がんリスクの増加が報告されている。また、薬物代謝酵素CYP1A1のある種の一塩基多型（SNP）を持つ集団においてPCB曝露による乳がんリスクの増加が報告されている。

このように感受性期の曝露や感受性因子（遺伝的背景）を考慮することが今後の研究において重要だと思われる。過去の曝露評価を可能にしたのは、米国のNational Collaborative Perinatal Projectなどの国家的周産期健康調査とスペシメンバンキングシステムであり、我が国においてもこのようなシステムの構築が望まれる。遺伝的な感受性因子についてはゲノム情報を利用した分子疫学的なアプローチが有効であろう。

## Current trends and perspectives for *in vivo* / *in vitro* researches of environmental chemicals.

Noriyuki Koibuchi

Department of Integrative Physiology, Gunma University Graduate School of Medicine

The SPEED98 program, which was organized by the Japanese Ministry of the Environment, was started in 1998 to study the influences of environmental chemicals on various aspects. Through this program, researches on the effects of 28 environmental chemicals on human health have been conducted by using the rat as a model system. The projects were mainly focused to examine the toxicity in reproductive organs by using several methods such as uterotrophic assay, spermatogenesis assay and Hershberger test, as well as histological examination of various organs. As a consequence, all these chemicals showed no evident endocrine-disrupting action with low doses (comparable to estimated exposure levels of humans). By considering the fact that a great concern was initially expressed on the effect of such chemicals in reproductive organs, the testing strategy may be reasonable for the beginning. On the other hand, in addition to toxicity in reproductive organs, various effects in other organs have been reported. Thus, in spite of the results of SPEED98 program, it is too imprudent to conclude that these chemicals are not toxic for humans with low doses.

In the central nervous system, it has been reported that environmental chemicals may induce neurobehavioral alteration and neuronal cell loss with lower doses than those to alter the function of hypothalamo-pituitary-ovarian (testicular) axis. They may also act to adipocytes to alter PPAR action or disrupt adipocytokine secretion, thereby involving induction of metabolic syndrome. In addition, they may be also toxic to liver or kidney with lower doses than expected. These results suggest that clear endpoints to test the toxicity of environmental chemicals *in vivo* need to be defined.

There are several advantages of using laboratory animals to study the toxicity of chemicals. It has been commonly used for long time. Absorption, distribution, metabolism and excretion of chemicals can be studied together. Not only can the effects in endocrine organs, but also in other organs be studied together. However, animal study cannot fully explain the mechanisms of action of chemicals. Various approaches at cellular and molecular levels to clarify the targets for chemicals need to be conducted together with animal studies. If behavioral alteration is observed with low dose treatment of certain chemical, further analysis is absolutely required to identify the target neurons, site of action, and target molecule. In case of PCB, for example, possible molecular mechanisms to induce behavioral alteration have been reported. PCB alters the neurite extension in cultured neurons. It also suppresses transcriptional regulation by thyroid hormone that is an essential substance for brain development. Furthermore, it also acts to neuronal membrane to alter excitability. However, the molecular mechanisms of PCB action have not yet been fully clarified. The reason is partly because signal transduction pathway and the mechanisms of transcriptional regulation, which are involved in neuronal function and development, are not fully understood. With such regards, collaborations with molecular biologist, neuroscientist, and endocrinologists are necessary.

Another important issue that needs to be considered is the assessment of differential responses among species, pedigrees or sexes. As mentioned above, although the rat is commonly used to study the toxicity of certain chemicals to humans, the validity of using rat should be always examined. For example, sensitivity to dioxin is greatly different between human and rodent. To normalize such species differences, safety factor is commonly used. However, a great care should be taken to define such factor for high risk individuals, such as fetus, new born and pregnant women. Indeed, it is absolutely necessary to study the molecular mechanisms inducing such differences.

## *In vivo* / *in vitro*試験系における試験研究の現況と将来への提言

鯉淵 典之

群馬大学大学院医学系研究科 器官機能学分野

わが国では環境省の事業として、これまでにSPEED98で取り上げられた物質のうち、28種類の環境化学物質を用いて、ヒト健康への影響評価のためにラットを用いた試験が実施された。試験内容は子宮肥大試験、精子形成、ハーシュバーガー試験などの生殖系影響と、様々な臓器の病理所見など一般毒性を対象としている。その結果、ヒト推定暴露量を含む低用量では28物質すべてにおいて内分泌かく乱作用は認められないという結果となった。当初、内分泌かく乱化学物質は生殖系への影響が最も懸念されていたことを考えれば、試験開始当初は本試験内容は妥当なものであったかもしれない。他方、国内外の大学・研究機関から、生殖毒性のほか高次脳機能などに及ぼす影響など生殖器系以外の器官への毒性も報告されている。したがって、本報告をもって、それぞれの物質は低用量ならばヒトへの影響が無いと結論付けるのは早急であろう。

中枢神経系においては、視床下部-下垂体-卵巣(精巣)系に比べ、他の脳部位において、低用量で神経細胞数の低下や行動の変化などが生ずるといふ報告がみられる。また、脂肪細胞に作用し、メタボリックシンドローム発症に関与する核内受容体のPPARへ作用したり、アディポサイトカインの分泌をかく乱する可能性なども示唆されている。これ以外にも腎臓や肝臓に対する毒性などが従来考えられていたよりも低用量で生ずることが報告されている。これらの結果を総合し、個体レベルでどのようなエンドポイントを設定して毒性試験を行っていくかが今後の課題である。

実験動物を用いた*in vivo*試験は、毒性試験として長年用いられており、物質の吸収、体内分布、代謝、排泄などが考慮され、また内分泌系のみならず他の器官への影響も包括的に調べられるという点では有利である。しかし、動物実験のみならず、細胞、分子レベルのアプローチを組み合わせ、分子標的を明らかにし、個体レベルの変化との関連性を検討しながら今後の研究を実施していく必要がある。たとえば、低用量の化学物質により動物の行動に異常が生じた場合、化学物質の標的となる神経細胞の同定、作用部位の同定、そして作用の分子的基盤までの統合的な解析が求められる。PCBを例にとれば、周産期投与により行動異常が生じる物質的背景として、神経細胞の形態的な発達異常が培養細胞レベルで見られること、神経細胞発達に不可欠な甲状腺ホルモン受容体の転写が抑制されること、核内受容体とは直接関係せずに神経細胞膜の興奮性や細胞内カルシウム濃度が変化することなどが明らかになっており、複数の経路で作用することがわかっている。しかし、核内受容体を始めとする情報伝達系の作用機構そのものに解明されていない点が多く、分子内分泌学や細胞生物学の専門家との密接な連携が必要である。

今後の課題としてもうひとつ考慮すべきなのは動物種、系統、性による毒性感受性の評価である。ヒトへの影響評価にラットを用いることは既に確立した手法ではあるが、ダイオキシン感受性の種差に代表されるように、げっ歯類や他の生物種で生じた作用をそのままヒトに応用することの妥当性については常に検討を続ける必要がある。特に、小児・妊婦といったハイリスク群に対する安全係数は、新たな情報を基に継続的に見直していく必要があるかもしれない。また、並行してこれらの差異を生ずる分子的基盤について解析を進めることも言うまでもない。

## Current Status and Perspectives of Research on Endocrine Disrupter Issues

Jun Kanno

Cellular & Molecular Toxicology Division, Biological Safety Research Center,  
National Institute of Health Sciences

Schemes to address the issue of endocrine disrupting chemicals have been initiated from varying approaches: (1) the tens of thousands of chemicals in common use (Ministry of Health, Labour and Welfare [MHLW], Ministry of Economy, Trade and Industry [METI], US Environmental Protection Agency [EPA], etc.); (2) specific chemicals (Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries [MAFF], Ministry of Environment [MoE], etc.); and (3) development of testing method guidelines (OECD, etc.). Under approach (1), development and implementation of testing method guidelines has led to MHLW prioritizing tens of thousands of chemical compounds targeted for definitive testing, while development of definitive testing has begun on the assumption that it will not be possible to fully address the endocrine disruptor problem using conventional long-term toxicity tests. Under approach (2), MAFF requires two-generation reproduction test results and other data on registered pesticides used in production of foodstuffs. Furthermore, as part of Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors '98 (SPEED '98), based on prevailing scientific knowledge and the views of an expert panel, MoE identified 67 (later 65) high-priority substances for research and conducted toxicity tests: The panel identified 63 chemicals or chemical groups set out in literature by Dr. Theo Colborn et al. (authors of *Our Stolen Future*, which drew attention to the issue of endocrine disruptors) plus three related substances and triphenyltin, which had been shown to inhibit reproduction in rock shells in Japan. In March 2005 MoE switched to an approach that placed greater emphasis on the possibility of exposure when it published its new ExtEND2005 plan.

Understanding of the endocrine disruptor problem has progressed to show that it is primarily a question of the effects of signals from receptors to which the chemicals bind. In small amounts, they cause no harm to adults (fully matured life forms) due to homeostasis, but in developing embryos and newborns irreversible delayed effects may arise due to signal disruption. Again, the amount sufficient to send signals to receptors is required. It is likely that these delayed effects (including effects on the reproductive organs) manifest themselves in the central nervous and immune systems, and researchers are in fact beginning to observe such effects as "low dose effects".

The inverted-U shaped dose-response curve is commonly accepted in *in vitro* studies as indicative of the reaction of the receptor system. The problem has been that whether this can be observed *in vivo*, but it has been observed in at least two cases: a report by the EPA's Dr. Earl Gray on male reproductive organs and uterine hypertrophy tests that extend detection to higher dosages.

Debate has taken place between Dr. John Ashby et al. and Prof. Fred vom Saal et al., at the Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review held in the US in October 2000, amid which the issue of negative controls and positive controls has arisen. Since conventional tests of reproductive toxicity clearly showed negative results for estrogen doses in oral contraceptives, doses to those used in pharmaceuticals and the effects of chemicals showing even weaker estrogen activity could not be evaluated by such conventional tests and at the same time, there has been no positive controls ever considered in such long term tests. The OECD has continued its activities in the endocrine disruptor field, which include development of guidelines for several testing methods. As part of this process, estrogenic activity in experimental animal diet has been discussed. One example is the phytoestrogen-low diet (PLD, Oriental Yeast).

The workshop hosted in October 2006 by Jerry Heindel of the National Institute of Environmental Health Sciences pointed out that works have begun on observing low-dosage phenomena in mammalian systems. At around the same time the Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) issued its Expert Panel Evaluation of Bisphenol A. It is worth noting that in its report the Expert Panel expressed some concern that exposure to Bisphenol A *in utero* causes neural and behavioral effects.

## 内分泌かく乱化学物質問題研究の現状・問題点、及び今後の展開

菅野 純

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

内分泌かく乱化学物質問題に対する取り組みは、①「身の回りにある数万化合物」を対象とする立場（厚生労働省、経済産業省、米国EPAなど）、②「特定の物質」を対象とする立場（農林水産省、環境省など）、③試験法ガイドライン開発（OECDなど）、等、立場の違いに依り異なったスキームが構築されてきた。①ではスクリーニング試験法の開発と実施により、確定試験に資する物質の優先順位を数万種類の化合物について決める一方、従来の長期毒性試験群では本問題に対処しきれないことを想定して、確定試験の開発を手がけてきた。②について、農林水産省は、農薬登録申請に当たり食用に供される作物に使用される農薬について、2世代繁殖試験等の試験成績を要求してきている。また、環境省はSPEED'98において、当時の科学的知見に基づき、専門家による検討会での意見を踏まえ、優先して調査研究を進めていく必要性の高い67物質（後に65物質）を取り上げ、毒性試験を実施した。なお、専門家による意見とは、内分泌かく乱化学物質問題の契機となった“*Our Stolen Future*”を記述したColbornらの論文等で取り上げられた63物質（群）とその類縁3物質及び巻貝のイボニシに生殖阻害を生じることが日本において明らかにされたトリフェニルスズの計67物質（群）を取り上げたものである。環境省では2005年3月からExTEND2005に引継ぎ、暴露の可能性をより重視した対応への転換を行った。

本問題は狭義には受容体を介したシグナル毒性であるとの理解が進み、成人（成獣）ではホメオスタシスが備わっているため有害性が低用量では発現しないが、発生・発達過程にある胎児・新生児に対しては、シグナルかく乱による不可逆的影響が遅発影響として、その用量は受容体にシグナルを入力するに足る低用量から現れ得る事、中枢神経系や免疫系を介した遅発影響（その結果としての（副）生殖器影響を含む）として現れることが想定され、実際に観測され始めている。

逆U字型反応は受容体系の反応として、*in vitro*の世界では常識的なものである。これが、*in vivo*で観測されるか否か、であるが、少なくとも米国EPAのDr. Earl Grayの雄性生殖器影響に関する報告、また、子宮肥大試験で用量の範囲をごく高用量までとれば観測されることがある。

2000年10月に米国で開催されたLow Dose Peer Reviewをはじめ、Dr. John AshbyらとProf. Fred vom Saalらの間で様々な論議が行われたが、その中には陰性対照と陽性対照の問題があった。また、従来型の生殖毒性試験では経口避妊薬に含まれるエストロゲン量が陰性結果となることが明確に示されたため、薬用量相当のDESはもとより、それよりも弱いエストロゲン活性を示す物質の影響は、従来型毒性試験では取り扱えないこと、シグナルを扱うことから動物の扱いに最新の注意を払う必要がある等が指摘された。

OECDは幾つかの試験法についてガイドライン作成を含めた活動を継続してきた。その中で、試験飼料中のエストロゲン活性が論議されたことがある。PLD (phytoestrogen-low diet, Oriental Yeast) が例に挙げられる。2006年10月にNIEHSのJerry Heindelらが主催するワークショップが行われた。結論としては、所謂低用量現象が哺乳類実験系でも観測されることなどが取り上げられた。これと相前後してCenter for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) のEXPERT PANEL EVALUATION OF BISPHEENOL Aが出された。これにおいても、The Expert Panel expressed some concern that exposure to Bisphenol A *in utero* causes neural and behavioral effectsとしているところは注目に値する。



## Session 3 An Epidemiological Survey of Children's Environmental Health

### Measures for Children's Environmental Health Issues in Japan

Iwao Uchiyama

Department of Urban and Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto University

Ever since the adoption of the "Miami Declaration" in the G8 Environment Ministers Meeting on children's environmental health held in 1997, research and investigation approaches have been taken in Japan on the collection of information on children's environmental health, and the uniqueness and weakness of children with Ministry of the Environment taking the initiative. The environment that surrounded children have improved remarkably compared it in the times when the air pollution was very severe in 1960's. However, the situation to surround children such as dioxins, so-called environmental hormones, sick house or sick school problem, the exposure to hazardous chemical substances becomes complicated, and the influence to the next generation is worried about, and there is much uncertainty.

To date, studies have been conducted on environments for children's activities and their behavioral patterns, changes in tidal volume depending on children's activity level, food intake and characteristics of the food groups, exposure level of hazardous chemicals in environment and so on to organize the information necessary for the quantitative evaluation of exposure unique to children. In addition, a comprehensive study on health effects by air pollution, and an epidemiological study on the health effects of local air pollution along streets, etc. have also been implemented, but It is hard to say that the integrated epidemiologist investigation that paid attention to environmental children's health has been performed.

With such timing, a systematic discussion was held on the current circumstances and problems in children's environmental health and opinions were summarized in the direction of policy to be promoted in future, triggering the announcement of a "Report for Commission on Children's Environmental Health" (Ministry of the Environment, chairperson: Hiroshi Satoh, Professor, Graduate School of Tohoku University) in June last year. In the report, the importance of qualitative and quantitative evaluation of children's weakness factors was highlighted and it was also considered important to elicit the understanding of the citizens by providing information on children's environment and health appropriately to citizens when making policies and decisions based on scientific findings. It also suggested future measures and the direction of research promotion as follows:

- (1) The need to extract problems from the viewpoint of protecting children's health
- (2) Approach for the establishment of research infrastructure
- (3) Promotion of priority research projects
- (4) Promotion of environmental risk evaluation on chemicals, etc. with focus on exposure modes and weaknesses unique to children
- (5) Promotion of risk communication
- (6) Promotion of cooperation among ministries and international cooperation

Ministry of the Environment took this proposal and started an action of "promotion of the epidemiologist investigation about the relevance with environment and the health to surround children" taken up as one of the important point projects. And intend for mother becoming pregnant of tens of thousands of scales, and follow 12 years after life at least from the fetus period, so-called as birth cohort study, will be decided to perform in our country, and is drawing up the plan that is the details now. These epidemiological national studies are carried out in Even Nordic countries such as Noll ways and U.S.A. and knowledge about the environment health of children is promoted still more by performing information exchange with these countries.

## セッション 3 小児環境保健に関する疫学調査について

### 小児環境保健に関する日本の取り組み

内山 巖雄

京都大学大学院工学研究科 都市環境工学専攻

1997年に開催された子どもの環境保健に関する先進8カ国の環境大臣会合において「マイアミ宣言」が採択されて以来、わが国でも環境省を中心に子どもの環境保健に関する情報収集、子どもの特殊性、脆弱性に関する調査研究の取り組みが進められてきた。公害の激しかった時代に比較すれば子どもを取り巻く環境は著しく改善されたとは言え、ダイオキシン類、いわゆる環境ホルモン、シックハウス・シックスクール問題、有害化学物質へのばく露など、その状況は複雑化し、次世代への影響も心配されるなど不確実性も多い。これまでは、主に環境中の有害物質の子供に特有なばく露の定量的評価に必要な情報を得るため、子どもの活動や行動パターン、子どもの活動量による換気量の変化、食物摂取量とその食品群の特徴、化学物質等の子どものばく露形態に関する調査研究などが国立環境研究所を中心に行われてきた。一方疫学調査としては、大気汚染による健康影響に関する総合的研究、道路沿道などの局地的大気汚染の健康影響に関する調査などが行われているが、子どもの環境保健に注目した統合的な疫学調査が行われてきたとは言いがたい。

そこで、環境省は昨年、小児の環境保健に関する懇談会（座長 佐藤 洋 東北大学大学院教授）を設置し、子どもの環境保健に関する現状と課題を体系的に議論し、今後の推進すべき施策の方向性についての意見のとりまとめが行われ、2006年6月に「小児の環境保健に関する懇談会報告書」が公表された。報告書の中では、小児の脆弱性の要因の定性的、定量的評価の重要性を指摘した上で、科学的知見に基づく政策決定や意志決定を行うに当たっては、小児の環境と健康に関する情報を適切に国民に伝え、理解を得ることも重要であるとしている。さらに今後の対応策と研究推進の方向性についての提言として

- (1) 小児の健康保護の観点からの課題の抽出の必要性、
- (2) 研究基盤の整備に向けた取り組み、
- (3) 重点プロジェクト研究の推進、
- (4) 小児特有のばく露や脆弱性に着目した化学物質等の環境リスク評価の推進、
- (5) リスクコミュニケーションの推進、
- (6) 省庁間連携、国際協力の推進、

が述べられている。

環境省はこれを受けてまず競争的資金の導入を図ったほか、重点プロジェクトの一つとして取り上げられた「小児を取り巻く環境と健康との関連性に関する疫学調査の推進」に取り組みを開始した。そして数万人規模の妊娠中の母親を対象とし、胎児期から生後少なくとも12年間の追跡調査を行うバース・コホートスタディをわが国でも行うこととし、現在その詳細な計画を立案中である。これらの疫学調査は、米国を始めノルウェーなどの北欧諸国でも進行中であり、これらの国々との情報交換を行うことでわが国の小児の環境保健に関する知見が一層促進されるものと期待している。



## **Cohort Study on the Effects of Environmental Chemicals on the Next Generation - Based on “the Hokkaido Study of Environment and Child Health”**

**Reiko Kishi**

Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Since 2002, we have been conducting the Hokkaido Study of Environment and Child Health (Malformations, Development & Allergy) as a proactive cohort study. We have 2 lines of cohort studies, and the common characteristic to these studies is that they both evaluate the risks based on precise exposure measurements after tracking for a certain period for various environmental factors during the prenatal stage by focusing on the low-concentration background level effects and examine the sensitivity factors of individuals in the high-risk groups from the aspects of preventive medicine.

One cohort study invited participation by women in the second and last trimesters (23rd to 35th weeks) to study the effect of neurobehavioral development and the immune system in detail after birth. 514 pregnant women who gave birth in 1 maternity hospital in Sapporo City participated in this study. For the evaluation of neurological development during the infant stage, we used the “Bayley scale of infant development – 2nd edition” (BSID-II), Fagan’s test and so forth. Although there was no correlation between the Total value and Total TEQ value in the mother’s blood and MDI (mental development index) and PDI (physical development index), there was significant negative correlation between PCDF isomer and birth weight and 6-month neurological development of male infants. Overall, at low background exposure concentrations, it seems that the effect on physical development is small (as long as it is seen by total and total TEQ values). It was also indicated that PFOS also affected the birth weight. We are planning to continue the study by tracking them until the infants reach school age since the nutrients in breast milk, intellectual stimulation by breast feeding and goodness of the home environment may confound (modify or antagonize) the effects.

The other is a large-scale cohort targeting 20,000 participants, and currently approximately 14,000 pregnant women have been enrolled as of September 2007. The purpose of this study is to evaluate the relationship between exposure during the organogenesis stage during 12 to 13 weeks of pregnancy and birth defects such as hypospadias and cryptorchism. We requested the cooperation of the Hokkaido Association of Obstetricians and Gynecologists to store the mother’s blood during the first trimester and at birth as well as the cord blood. At present, there are several interesting findings including the relationship between the folic acid value during the first trimester and birth weight and the relationship between smoking and genetic factors. It is expected in the future that we will obtain scientific outcomes that are new to the world regarding the composite effects of environmental factors and genetic sensitivity factors. We are planning to conduct comprehensive risk evaluation on behavioral development and allergies.

Chemicals such as PCB, dioxins and PFOS have been reported to have great effects on the next generations such as teratogenicity, weight and neurobehavioral development in experimental animals, and birth defects, impaired neurobehavioral development, thyroid function, immune system and allergic disorders are feared in humans. However, there have been few solid epidemiological studies that can approach the causality even in the entire world. Furthermore, one characteristic of Japanese people is that they have a relatively high intake of marine products such as fish and iodine compared to other nations. Thus the results of the effects of PCB, dioxins and so forth on neurological development via the thyroid functions as indicated in the conventional studies may vary from those in Europe and the U.S. even at the same level of PCB/dioxins depending on the related elements and nutrients such as the type of fish the mother eats. Therefore, it is necessary based on our own cohort study data in Japan to comprehensively examine 1) that we elucidate the mechanism for the expression of effects in the next generation, 2) the roles of various factors including nutrient status on folic acid and breast milk and so forth and home environment, 3) composite environmental factors such as smoking, mercury and agricultural chemicals and 4) genetic sensitivity factors in the mother and infant, and 5) that we conduct long-term, longitudinal observation by following the children’s growth.

## 環境化学物質の次世代影響に関するコホート研究 —「小児の環境と健康に関する北海道研究」から

岸 玲子

北海道大学医学研究科予防医学講座 公衆衛生学分野

我々は2002年から「環境と子どもの健康（先天異常・発達・アレルギー）に関する北海道研究」（The Hokkaido Study of Environment and Child Health (Malformations, Development & Allergy)）を前向きコホート研究として実施している。コホートは2つあり、いずれも一般人の低濃度バックグラウンドレベルでの影響に焦点をあて、胎児期の種々の環境要因についてのデータを得て一定期間追跡のあと正確な曝露測定に基づいてリスク評価を行い、合わせて個体の感受性素因についても予防医学的な見地からハイリスク群の検討を行うのが特徴である。

コホートの一つは妊娠中後期23-35週に参加をよびかけ生後の詳細な神経行動発達と免疫系への影響を検討する目的で、札幌市の1産院で出産した514人の妊婦が研究に参加した。乳幼児期の神経発達評価として「ベイリー乳幼児発達検査-第2版」(BSID-II)、ファーガントテストなどを用いている。母体血中におけるTotal値やTotal TEQ値とMDI（精神発達指標）やPDI（運動発達指標）と関連はなかったが、PCDF異性体と男児の出生体重、および6ヶ月での神経発達で有意な負の関連が見られた。低いバックグラウンド曝露濃度では全体的に見ると（totalおよびtotal TEQ値で見ると）運動発達には大きな影響はないと考えられる。PFOSも出生体重に影響を及ぼすことが示唆された。母乳中の栄養素、母乳哺育による知的な刺激、家庭環境のよさが影響を交絡（修飾・拮抗）する可能性があるため学齢まで追跡の予定で研究を進めている。

他の一つは2万人目標の大規模コホートで、平成19年9月現在、約14,000人の妊婦がエントリーしている。妊娠12-13週の器官形成期の曝露と尿道下裂、停留精巣などの先天異常との関係性を評価するのが目的である。北海道産婦人科医会に協力を依頼し、妊娠初期、出産時の母体血、臍帯血の保存を行っている。現時点では妊娠初期の葉酸値と出生体重、喫煙と遺伝的素因の関係など幾つかの興味深い知見が得られている。今後、環境要因と遺伝的な感受性素因の複合作用について、世界的にも新しい科学的な成果が得られることが期待される。行動発達やアレルギーについても総合的なリスク評価を行う予定である。

PCBやダイオキシン類、あるいはPFOSなどの化学物質は、実験動物で催奇形性と体重、神経行動発達等の次世代影響が大きいことが報告され、人では先天異常、神経行動発達の障害、甲状腺機能や免疫・アレルギー性疾患等が着目されるが世界的に見ても因果関係に迫りうるしっかりした疫学研究は未だ少ない。また日本ではもともと魚やヨードなど海産物の摂取量が諸外国に比べ比較的多い特徴がある。従って従来示唆されているようなPCB、ダイオキシン類の甲状腺機能を介しての神経発達への影響は、母が摂取する魚の種類など、関連する元素や栄養素によっては、同じPCB・ダイオキシンレベルでも、欧米とは違う結果が得られる可能性がある。従って、今後、我が国独自のコホート研究データに基づき、1) 次世代影響発現のメカニズム解明、2) 葉酸や母乳など栄養状態や家庭環境を含め諸要因の役割、3) 喫煙や水銀、農薬などの他の複合的な環境要因、および4) 母と児の遺伝的な感受性素因など総合的に検討すること、更に5) 子どもの成長を追ってより長期間の縦断的な観察を行うことが必須である。



## An Overview of the U.S. National Children's Study

**James Quackenboss**

U.S. Environmental Protection Agency, National Children's Study (NCS) Program Office

The National Children's Study (NCS) is the largest and most comprehensive study of the health and development of children ever to be undertaken in the United States. The Study is led by the U.S. Department of Health and Human Services - through the National Institutes of Health and the Centers for Disease Control and Prevention - and by the U.S. Environmental Protection Agency. The Study will enroll a representative sample of approximately 100,000 children and their families. They will be followed longitudinally from either before conception or early in pregnancy until age 21 to better understand the multiple factors that are responsible for the physical and mental health and development of children. The goal of the NCS is to provide information that will ultimately lead to improvements in the health, development, and well being of children. The primary aim is to investigate the separate and combined effects of environmental exposures (chemical, biological, physical, psychosocial) as well as gene-environment interactions on pregnancy outcomes, child health and development, and precursors of adult disease.

Findings from NCS Working Groups and independent reviews of children's environmental health literature were used to develop Study hypotheses, which have been used to guide development of the Study design and sample size, and assure that important research questions can be addressed. The Study's Research Plan has been provided to inform scientific reviewers, professional colleagues, contributors. This Plan describes the Study's background, design, and measures, and the rationale for their selection, in sufficient detail so that readers can understand the basis of the Study and how it will be carried out. Is it available at [http://nationalchildrensstudy.gov/research/research\\_plan/](http://nationalchildrensstudy.gov/research/research_plan/)

The NCS will employ a national probability sampling approach to select locations for conduct of the study. A sample of 105 locations, generally single counties, was randomly selected from all U.S. counties. Seven of the locations will serve as the Vanguard Locations and Centers, and will participate in the pilot phase of the Study. In 2007, 22 additional Study Centers were selected to conduct the Study in an additional 26 Study locations. Pregnant women and their partners, and women of childbearing age, comprise the initial target population for enrollment in each Study Location. The frequency and type of initial follow-up, for women who are enrolled in the Study prior to pregnancy, will depend on the woman's probability of pregnancy. Once pregnant, a minimum of six in-person study visits are planned from the first trimester of pregnancy through three years of age. Three of these visits are in the home, and three are in a clinical setting (one of which is the place of delivery of the infant). After age three years, it is anticipated that in-person visits will occur every two to three years, with an additional home visit after each change of permanent residence. Remote data collections, e.g., telephone, computer, or mail-in questionnaires, will occur in between face-to-face contacts.

The NCS is in a unique position to answer many questions regarding the effects of environmental exposures on the long-term health of children. The focus on exposures prior to and early in pregnancy is a unique feature of this study, as is the breadth of planned exposure and outcome measurements. The prospective longitudinal design of the study will permit an in-depth examination of the effects of environmental exposures as they unfold over the course of development. The NCS and data collected for the NCS will serve as an exceptional resource both for science and for society.

## 全米子供調査の概要

James Quackenboss

全米子供調査諸機関間協調委員会および全米子供調査計画局代表

全米子供調査 (National Children's Study ; NCS) は、米国でこれまでに行われたうちで最大かつ最も包括的な子供の健康と発達に関する調査である。この研究は、米国保健福祉省 (HHS) の国立衛生研究所 (NIH) および疾病対策予防センター (CDC) ならびに米国環境保護庁 (EPA) の主導により、約10万人の子供とその家族を代表的サンプルとして登録される。登録者に対して受胎前または妊娠早期から21歳までの期間にわたり縦断調査を行い、子供達の身体的・精神的な健康および発達に関わる多くの要因を解明することに結びつける。全米子供調査の最終目的は子供の健康・発達と福祉の改善に繋がる情報を提供することであるが、その一次的な目標として、環境要因 (化学物質、生物、物理的、心理社会的なもの) による個別または複合的な影響および遺伝子・環境間の相互作用による妊娠への影響、子供の健康と発達、ならびに成人病への前兆などを調査することがあげられている。

本調査においては、作業部会および子供の環境衛生文献の独自調査による知見を基に様々な研究仮説が設定されており、調査のデザインやサンプルサイズの設定の参考として、あるいは重要な研究課題が解明されることを確認するため使用されている。本調査の調査計画書は、科学評論家、研究者、ならびに協力者へ提供されている。この計画書には、読者が本調査の基本事項と調査がどのように行われるかについての理解ができるように、調査の背景、デザイン、方法の根拠が記載されている。計画案は、以下のアドレスで閲覧が可能である。

[http://nationalchildrensstudy.gov/research/research\\_plan/](http://nationalchildrensstudy.gov/research/research_plan/)

全米子供調査では、全国確率抽出法を使用して調査実施地点を選択した。主に単一郡からなる105の地点を全米に渡る郡からランダムに選択し、そのうちの7地点は最前線地点およびセンターとしての本調査の試験段階の対象とした。2007年には、更に26の調査地点での調査を追加するため、22の調査センターが選択された。各調査地点においては妊娠中の女性とそのパートナー、ならびに妊娠可能な年齢にある女性が登録対象群となる。妊娠前に登録される女性についての初期追跡の頻度と種類は各女性の妊娠可能性によって異なり、妊娠後は、妊娠第1期から子供が3歳になるまでの期間、直接訪問調査を少なくとも6回行う。これらのうちの3回は家庭で、3回は医療施設 (うち1回は子供を出産した施設) とする。3歳に達した後は2、3年毎に直接訪問調査を行い、居住地が変わった場合にはその後に追加的な家庭訪問を行う予定である。さらに、直接訪問を行わない期間は電話、コンピュータ、メールによるアンケートなどの遠隔データ収集を行う。

全米子供調査は、子供達の長期的な健康に対する環境因子の影響に関する種々の課題に答えていく独特な位置に置かれている。妊娠前および早期のばく露状況についての焦点を当てることは、そのばく露ならびに健康影響を幅広く把握するゆえにユニークな調査となっている。縦断調査の実施により、環境因子が発達過程に影響を及ぼす様子を詳しく明らかにすることが可能になる。全米子供調査により収集されたデータは、学術的、社会的にもインパクトの強いものとなるであろう。



## Introduction to the Center for MOthers and Children's Health and Environment (MOCHE): a multi-center longitudinal study in Korea

Eunhee Ha

Department of Preventive Medicine, Ewha Womans University Medical School

### Background and Objective

Children's diseases and developmental disorders potentially associated with environmental hazards, such as allergy and asthma, atopic dermatitis, and neurobehavioral disorder are a great public health concern in worldwide including Korea. To assess the environmental exposures in mothers and their babies and its health effects, a multi-center birth cohort study, MOthers and Children's Health and Environment (MOCHE) center has been initiated in Korea since 2006 and plans to enroll participants continuously until 2010. Supported by Korean Ministry of Environment and supervised by medical specialists and university professors, our center conducts research on national policies for environmental health.

### Method

We offer systematic and continuous approaches to help children grow healthy physically and mentally from the time of birth to adolescence. Pregnant women in first trimester of pregnancy and their spouses were recruited from three collaborating centers in Seoul (metropolitan area), Ulsan (industrial area), and Cheonan (medium-sized urban area). Each center is a community-based collaborative network composed of university hospitals, local clinics, and community public health centers. Trained nurses interview the participants to record the following information. The participants are followed up until delivery and the neonates are followed up approximately every 6 months through age 5 years. Biochemical samples including blood, urine, cord blood, and placental tissue are collected and environmental hygienists measure personal indoor and outdoor exposures of each participant.

#### 1. Major Outcomes of the study

Pregnancy and Birth Outcomes, Allergy and Asthma, Atopy, and Neurobehavioral Development

#### 2. Basic information of parent

Address, age, height, weight, marital status, number of babies, medical history (past and family), drug history, nutritional assessment, smoking, alcohol drinking, exercise, sleep pattern, stress, coffee consumption, occupation, education, and income

#### 3. Environmental information of parent

Physical agents (EMF, cell phone), distance from a house to industrial complex, distance from a house to road, duration of residence, age of building, use of humidifier, air conditioner, ventilation, pet, furniture, carpet, or insecticide

#### 4. Delivery Information

Maternal height and weight (pre pregnancy/at delivery), blood pressure, pregnancy related disease, delivery date, gestational age, delivery mode, cervical length, blood pressure, delivery complications, and neonate's gender, height, and weight

#### 5. Neonates and Infant's information

Breast feeding, health status, height and weight, head circumference, and blood pressure

#### 6. Measurements of Indoor and outdoor environment, biomarkers on urine, blood, cord blood, and placenta

TVOCs, NO<sub>2</sub>, formaldehyde, particulate matter, house dust mite, endotoxin, noise, humidity, 1-hydroxypyrene, 2-naphtol, malondialdehyde, cotinine, hippuric acid, Pb, Hg, and Cd

### Preliminary Results

A total of 915 families has been enrolled between August 2006 and October 2007. The mean age of mother was 31.2 years ( $\pm 3.8$ ). Of those, 64.2% had a job and 73.5% had 13 or more years of education. Women having a history of active smoking were 9.6% and 47.0% smoked passively at home. The indoor levels of PM10 and PM2.5 were highest in industrial area ( $75.5\mu\text{g}/\text{m}^3$  and  $47.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectively). The outdoor levels of TVOCs, toluene, formaldehyde and NO<sub>2</sub> are the highest in metropolitan area. The differences of PM2.5 between presence and absence of factories were statistically significant and PM2.5 was significantly associated with closer distance from road. Formaldehyde was related with ventilation of house and significantly higher in newly built house than others. NO<sub>2</sub> was significantly associated with presence of factories near house. and the house type.

### Expected Contributions of the Study

- Academic research on the hypothesis that environment at the time of gestation period effects the development of disease during the adulthood
- Evaluation of latency and age-specific susceptibility to exposure to hazardous environmental pollutants and growth-retardation disorder and growth-retardation disorder focusing on environment and genetic risk factors
- Selection of target environmental diseases of children and establishment of national policy on health of pregnant women and children



## 母子健康環境センター(MOCHE)の紹介：韓国における多中心縦断的研究

Eunhee Ha

韓国梨花女子大学 予防医学

### 背景と目標

アレルギー、喘息、アトピー性皮膚炎、神経行動学的疾患などの環境危険物質に関連すると思われる子供の疾患や発達障害は、韓国を含めた世界的に関心の高い公衆衛生問題である。母親と乳児の環境ばく露とその健康への影響を評価するため、韓国において、多施設出生コホート研究センター「母親と子供の健康と環境(MOCHE)」が2006年に開始され2010年まで継続的に参加者を登録する予定である。そして同センターでは、韓国環境省の後援および医学専門家や大学教授の監督の下で環境衛生に係わる国策に関する研究が行われている。

### 方法

子供達が、出生から青年期まで身体的・精神的に健康に発達できるように体系化された継続的なアプローチがなされている。ソウル(大都市地域)、ウルサン(工業地域)およびチョナン(中都市地域)にある3つの協力センターにおいて、妊娠第1期に入った女性とその配偶者が募集された。各センターは、大学病院、地元診療所、および一般地域健康センターによる地域密着型協同ネットワークにより構成されており、講習を受けた看護師が参加者に面接を行い以下の情報を記録する。参加者については出産までの追跡を行い、新生児については5歳までの期間を約6ヶ月毎に追跡を行う。血液、尿、臍帯血、および胎盤組織といった生化学的サンプルを収集し、衛生士が各患者の屋内および屋外ばく露の程度を測定する。

#### 1. 調査の主な成果

妊娠および出生への影響、アレルギーと喘息、アトピー、神経行動学的発達

#### 2. 親に関する基本情報

住所、年齢、身長、体重、結婚歴、子供の数、病歴(過去・家族)、薬歴、栄養状態評価、喫煙の有無、アルコール摂取の有無、運動、睡眠パターン、ストレス、コーヒー摂取の有無、職業、学歴および収入

#### 3. 親に関する環境情報

物理的要因(EMF、携帯電話)、家から工業地帯までの距離、家から道路までの距離、居住期間、居住建物の建設後年数、加湿器使用の有無、エアコン、換気、ペット、家具、カーペットまたは殺虫剤の使用

#### 4. 出産情報

母親の身長・体重(妊娠前および出産時)、血圧、妊娠関連疾患の有無、出生日付、妊娠期間、出産方法、子宮頸部長さ、血圧、出産合併症、新生児の性別・身長・体重

#### 5. 新生児・乳児情報

母乳による保育、健康状態、身長・体重、頭囲および血圧

#### 6. 屋内・屋外環境測定、尿、血液、臍帯血、および胎盤におけるバイオマーカー

TVOCs、NO<sub>2</sub>、ホルムアルデヒド、粒子状物質、ハウスダストダニ、内毒素、騒音、湿度、1-ヒドロキシピレン、2-ナフトール、マロンジアルデヒド、コチニン、馬尿酸、Pb、Hg、およびCd

### 予備試験結果

2006年8月から2007年10月までに合計915家族の登録を得た。母親の平均年齢は31.2歳(±3.8歳)であった。このうちの64.2%が仕事を持ち、73.5%が13年以上の学歴があった。能動的喫煙歴のある女性は9.6%であり、家庭における受動的喫煙は47.0%であった。PM10およびPM2.5の屋内レベルは工業地域において最も高く(それぞれ75.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ および47.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、TVOCs、トルエン、ホルムアルデヒドおよびNO<sub>2</sub>の屋外レベルは大都市地域において最も高かった。工場の有無によるPM2.5の差異は統計学的に有意であり、またPM2.5は道路への距離に有意に関連性があった。ホルムアルデヒドは家庭内の換気の有無に関連し、新築の家においては他の家よりも有意に高かった。NO<sub>2</sub>は家の近辺での工場の有無と家の種類に有意の関連性があった。

### 本研究により期待される成果

- 妊娠期間中の環境が成人時の疾患発症に影響するという仮説に対する学術的研究
- 環境中の有害汚染物質へのばく露に対する潜在性と年齢別感受性、発育遅延疾患および環境・遺伝的リスク要因に焦点を当てた発育遅延疾患の評価
- 対象となる子供の環境関連疾患の選択と妊娠女性と子供の健康に関する国策の制定







---

---

**環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課**

〒100-8975 東京都千代田区霞が関1丁目2番2号  
TEL: 03-3581-3351 (内線 6354) FAX: 03-3580-3596 E-mail: ehs@env.go.jp

**Environmental Health and Safety Division  
Environmental Health Department  
Ministry of the Environment, Government of Japan**

1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8975, Japan  
TEL: +81-(0)3-3581-3351 (Ext :6354) FAX: +81-(0)3-3580-3596 E-mail: ehs@env.go.jp

---