

## Diethylstilbestrol の低用量試験での陽性反応再現性確立への提案

大竹千代子、関沢 純

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部

内分泌攪乱化学物質問題の根底にいわゆる「低用量」問題があり、人の健康リスク評価に対して大きな課題を提示している。ここで「低用量」とは人の通常の曝露の範囲、または生殖・発生毒性の評価のための標準的な試験法で一般に使用されている用量範囲よりも低い用量を指す。「低用量」での影響について研究者により、陽性あるいは陰性の両方の結果が得られており、この背景には、(1)試験動物を含む条件の違い、(2)観察条件と観察内容の違い、(3)未解明のメカニズムによる影響の関与、などが考えられる。われわれは「低用量」影響の検証のために行われた動物試験で被験物質と並行して試験された陽性対照物質の Diethylstilbestrol(DES)についても同様な傾向が見られていることに着目し、DES が陽性対照として用いられた場合の試験条件と試験結果に検討を加え、試験結果に違いが生ずるとされる要因を検討した。この検討結果にもとづき、陽性対照物質としての DES が再現性をもって陽性の反応結果を与えるはずであろう試験条件の確立について提案する。「低用量」試験で DES が陽性対照として用いられている報告を中心に収集した 19 文献について、試験条件(試験動物と飼育条件、食餌、用量段階、投与方法、投与の時期と期間、観察時期)および、試験結果(用量とエンドポイントの関係、データの統計処理)などの諸点から考察を加えた。その結果、試験動物の遺伝的背景、同腹児の扱い、臓器重量の体重補正、データのバラツキの扱い、ホメオスタシスの寄与の可能性などの違いの要因を認めた。これらの結果から、陽性対照として用いる DES について再現性ある試験条件を確立するため、以下の点に留意し、いくつかの機関で試料や試験条件をそろえた共同試験を実施することを提案する。(1)動物およびこれまでの試験結果について、関連データの背景データベースを整備する。(2)検体、動物、餌を同一の供給源から提供し、ことに餌中のエストロゲン活性物質の存在についてチェックし、これによる影響の程度について検討する。(3)関連遺伝子の発現解析を含む分析を行い生理的なホメオスタシスの影響について確認する。(4)必要に応じポイントを絞った追加試験を行い再現性、信頼性の精度をあげる。

### **A Proposal to Establish Reproducible Results in Low-Dose Effects Study for Diethylstilbestrol, A Positive Control**

*Chiyoko Ohtake Jun Sekizawa*

*Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences*

To solve the basic problem of so-called low-dose effects with regard to endocrine disruptors in which conflict exists on reproducibility of the data, we examined about the similar results with the data for diethylstilbestrol (DES), a positive control. Based on our study of the experimental conditions and the resultant data with DES, we propose a study to be performed in collaboration among several researchers to establish an experimental condition for reproducible results with DES considering followings, i.e., establishing historical background database on pertinent data, use of common animals, test compound and feed from the same supplier, examination of contribution from homeostatic effects including expression of relevant genes, and additional study where necessary.