

内分泌攪乱化学物質に関する試験法および評価についての 最近の取組と進捗

ハーマン B.W.M. クーター
経済協力開発機構 (OECD)

すばらしい紹介をありがとうございます。再びこの会合に出席することができて嬉しく思います。今回は第5回シンポジウムです。これまでのシンポジウムのほとんどに参加してまいりましたが、常に感銘を受けるのは、日本の科学界の大きな関心です。

あまり時間がないことを伺っていますし、遅れているようなので、私の発表は今から15分か20分で終わるよう急ぎたいと思います。

まず申し上げたいのは、内分泌攪乱化学物質に関する研究が国際的に大変良く調和してきていることです。一国だけやわずかな国だけではできる活動ではありません。広く国際的な活動です。

このスライドにご覧いただけるように、国際機関共同化学物質管理計画があり、この計画では多くの国際的組織が活動しています。ご覧の通り、6つの国連組織とOECDが化学物質に関する多くの問題について一緒に取り組んでいます。これらの組織は、主導的に進めるためには内分泌攪乱物質に関する研究をOECDとWHOが共有することが必要であると決定しました。

我々はどこでこの活動を完了するのでしょうか。左側には主にOECDが取り組む活動を示しており、右側にはIPCSが取り組む活動を示しています。IPCSの活動についてはWHOのメレディス博士があとで解説される予定です。また、用語のハーモナイゼーションは左右両側にあります。これは共同プロジェクトで、我々は、特に内分泌攪乱化学物質における一般のアセスメントで使用される一般用語のハーモナイゼーションについて共同で作業を進めています。また、専門用語にも取り組んでいます。

OECDは、新しい試験方法の開発および試験とアセスメントに関する情報交換のハーモナイゼーションに取り組んでおり、我々はアセスメント作業の分担を試みています。すべての取り組みは非常に実践的であり、実用的なツールです。WHOの国際化学物質安全性計画 (IPCS) では、研究のギャップを明らかにし、用語に関する作業を進めています。また研究活動のインベントリのメンテナンスも行っており、それについてはメレディス博士が説明されます。

OECDに戻りますと、内分泌攪乱化学物質に関するこのような作業を組織化するために、我々は1998年にEDTAを設立しました。EDTAとは、the Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment (内分泌攪乱化学物質の試験およびアセスメントに関する特別委員会) の略です。TestingとAssessmentの2つの単語がありますが、これらがこのグループの主要な活動です。

活動はOECDの加盟国が指揮しています。今回はスライドには加盟国を示していません。OECDについて詳しくご存知でない方のために説明しますと、北アメリカ、ヨーロッパ、および東南アジアに30の加盟国があり、それら加盟国が一緒に我々の活動を決定しました。

OECDにおける作業もコンセンサスに基づいています。従って、討議を続けて全ての問題に関して完全に共通した見解を得るために、科学者らと作業を進めるのは非常に難しい面があります。しかし、一旦、共通の見解に達したら、その方向に従って作業を進めようとする非常に強い動機が生まれますから、同時に、我々の力にもなります。

内分泌攪乱化学物質についての作業に関する任務は、ご覧の通り、試験法の開発および試験とアセスメントの進め方に関する国際的なコンセンサスに達するための特別活動のすべての作業を取りまとめることです。まず試験とアセスメントの進め方についてお話しします。というのは、そのことは、恐らくいくつかの試験における技術的進歩よりも重要であると思うからです。

EDTAの最初の会合では、新たな試験の開発に向けて作業を進める際は、それらの試験をどの分野で、どの特定の作業で、どの特定のステージのアセスメントに使用できるかを知っておく必要があると決定しました。これは、少しニワトリと卵の問題に似たところがあります。どれが先かという問題です。まずは

試験を開発し、次に化学物質のアセスメントで試験を使用するのでしょうか。あるいは、まず、どんな種類の情報を入手したいのかを判断し、そしてそれに基づいて試験を開発するのでしょうか。

どちらを先に進めるのかあまり明瞭ではないという理由から、これら2つを同時に進めます。EDTAが考えたのは、まず、すべての試験を皆さんが使用するツールと見なして、ある種のツールボックスを作り、ふさわしいツールを入れるということでした。皆さんがツールを必要とするときに、容易に探すことができるわけです。当時は、初回アセスメントを開始するが、その後スクリーニングでフォローアップし、さらに、試験を実施してフォローアップするという初回枠組みについて合意しました。

その試験実施の期間を設けるというアイデアは、しばらくの間は機能しましたが、そのうちに、「しかし、今ではこの特定のスクリーニング法を開発したことだし、枠組みの手順に従えば、スクリーニングは試験よりも先に行うことになっている。我々としても科学者がスクリーニング後の試験実施期間にテストを行うのを見てみたいものだ。なぜなら、スクリーニングは代謝や動態の情報を提供するし、そうでなくてもさまざまな情報が得られるのだから」という声があがりました。つまり、不備を見つけれなくなりました。

数年後に開催されたEDTA4では、再びその概念的枠組について論じ始めました。すると、「当然、既存の情報の収集から開始するのが良いのでは」という話になりました。そこで、我々は簡易検査と物理的・化学的なパラメータなどの測定を行い、化学物質を分類して、ポリマーなどのおそらく問題のないような物質や問題となりそうな物質を判断することにしました。

それから、短期と長期の試験を行いました。我々はこれ以上スクリーニングと試験のことを言わなくなりました。短期と長期がありますが、必ずしも最初に短期を行って、そのあとで長期を行うものではありません。

しかし、それについては合意を得られませんでした。なぜなら、専門家らが「短期というけど、1週間の試験と4週間の試験のどちらなのか。それでも短期と言えるのか」と言い始めたためです。そのことについて白黒をつけるのは困難でした。

この6月のことをお話します。このスライドは皆さんは読むことができませんが、読んでいただくためのスライドではないからです。私がこのスライドをお見せする理由は、本文ではなく全体像を見ていただきたかったからで、本文はあとでご覧いただきます。

6月に、EDTAは東京で再び会合を開きました。今回のEDTAは、各国の専門家だけでなく、環境保護のNGOや福祉関連のNGOの参加がありました。業界の方々も来ており、多数の人々が参加していました。

最終的に、5つのレベルで構成される概念的枠組について合意しました。このスライドに5つのバーがあることがお分かりいただけると思います。それぞれのバーは、皆さんが実施することになる試験の種類によって分けられているのではなく、むしろ試験で明らかになる情報によって分けられているのです。すなわち、バーの間にはまったく関連性がないのです。皆さんはどれでも好きなバーを使用することができます。皆さんは、可能ならば、どのバーから抜け出せることも、どのバーに入ることもできます。

非常に簡単に言えば、これらのバーは何を意味するのでしょうか。レベル1で、レベル1と共にレベル5を開始することができますが、そのことはあまり重要ではありません。重要であり、非常に明白であるのは、ある時点で化学物質を分類しなければならないことです。依然として膨大な量の化学物質が出回っており、その数は膨大ですが、約30,000種の化学物質を何らかの方法で調べる必要があるということは合意いただけるでしょう。まずは、分類と優先順位付けが必要です。それが最初に我々が合意したことです。

右側には、そのために皆さんが使用できるコンポーネントの種類が示されています。これも現在進行中の作業の1つです。右側に記載されているものが絶対的な最終的リストではありません。追加されるものもありますし、より良い方法が出てくれば、いくつかは削除されます。

レベル2は、*in vitro*アッセイに基づいた機械論的なデータを収集するレベルです。それがこのレベルで行われることです。ここでも右側に、可能性のあるものが記載されています。試験、分析法、スクリーンなどが右側に記載されている場合は、これらのスクリーンやテストが重要な役割を果たすことが国際的に合意されていることを意味します。しかし、完成した検証済みのスクリーンとして、それらがすべて利用

可能であることを意味するものではありません。これらの特定の分析法の国際的なガイドラインの制定に向けて作業を進める必要があることを示しているだけです。

レベル3は*in vivo*の情報で始まりますが、*in vivo*の情報は単一の内分泌機序に限定されています。右側には、初めて2つのボックスが表示されています。中央のボックスはヒトの健康への影響に関連しており、通常は哺乳類を用いた試験です。その右側は環境に関する試験です。

ここには皆さん良くご存知の単一の内分泌機序についての情報を提供する子宮肥大性試験とHershbergerアッセイが示されています。私は、Hershbergerアッセイは非常に重要だと思います。なぜなら、子宮肥大性アッセイは、実際には何の情報も提供せず、この試験法や数多くの内分泌攪乱の機序についてよく分からないという批判があるからです。それは事実です。子宮肥大性アッセイは、ある特定の因子に関する情報を提供するだけです。

右側には、例として魚を用いたビテログニンアッセイを示していますが、このアッセイもある1つの特定のものだけに焦点を置いています。

レベル4も生命体からの情報を提供していますが、複数の内分泌機序からの情報を提供します。右側に例として示されているのは魚を用いたスクリーニングテストで、このテストには、ビテログニンだけでなく、肉眼的組織検査、GSI (gonadosomatic index)、性腺組織検査に加え、恐らくはその他の検査も含まれるため、全体としてより詳細な情報を提供します。

そこに示されているのは、カエル変態アッセイです。単一のエンドポイントであるため、カエル変態アッセイを加えるのは恐らく正しくないと言う方もあるかもしれませんが、両生類アセスメントのための試験ではなく、哺乳動物の甲状腺問題を扱うための試験の代用です。カエルアッセイが単なるヒトの甲状腺システムに関する代用試験を超える多くの情報を提供すると考える方もおられます。

最後に、レベル5です。私は最後にといいましたが、それはそのシリーズの第5番目で最後のものだったからで、試験をここで終えなければならないという意味ではありません。これは*in vivo*情報を提供しますが、内分泌攪乱化学物質に関する情報とリスクアセスメントのための他の機序も同時に提供します。ここには例えば齧歯類における1世代試験と2世代試験がありますが、右側には魚類、鳥類、両生類、無脊椎動物など、恐らく我々が取り扱うことになる他の動物種における部分的または完全なライフサイクルアセスメントがあります。

以上については合意が得られましたが、この他にも非常に必要であると考えられる注意点がわずかながらありました。それらについて、簡単に説明したいと思います。

注意1 は、どんな場所においても、どんなレベルでも、本手順を進めることができ、どのレベルでも完了とすることができる（次のレベルに進まなくても良い）ことを強調しています。それはすべて特性や皆さんにとって存在する既存の情報の必要性によって決まります。従って、その都度考えられた進め方、ケースバイケースの進め方が重要となります。

注意2 は、レベル5の環境毒性について、複合した内分泌攪乱化学物質や他のリスクアセスメント因子があることを予測しています。また、環境については、個体群への損害に焦点を置くよう求めています。レベル5では、ただ1つの特定の種や個体についての情報が提供されるだけでは不十分です。

注意3 は、複数の単一エンドポイントアッセイのエンドポイントをカバーする多様な情報を提供するモデルを使用する場合は、該当する単一エンドポイントアッセイはその特定のケースでは必要とされないことを述べています。それら単一エンドポイントアッセイは、そのマルチモデルによってカバーされます。

注意4 では、化学物質に関するアセスメントは、ケースバイケースで判断しなければならないとしています。それについては既に述べました。

注意5 は、本フレームワークを網羅的なものと見なすべきではないとしています。それについても既に述べました。本フレームワークは現在進行中の作業ですので、新たな試験が加えられる予定です。恐らく明日にでも役に立たない試験を判断して、それらを削除するでしょう。このフレームワークは、加盟国がアセスメントで必要とするツールを提供しているだけです。

我々は、一旦フレームワークの配備を完了しても、OECDの作業の他に、自分達の試験とアセスメントを進めなければなりません。また、我々は、既存の試験ガイドラインの改定、新たな試験ガイドラインの作成、および検証作業を活発に進めています。

これは我々が現在OECDで取り組んでいるアッセイの長いリストです。このEnhancement of Test Guideline 407とは、齧歯類における全身性作用を調べるための4週間一般分析の1つです。現在、妥当性検証作業が進められています。実際のところ実験作業は完了しており、我々は結果を検討する段階にいます。子宮肥大性アッセイも同じ段階にあります。実験作業は完了しており、最終分析が進行中で、そして報告書はもう少しで完了します。

Hershbergerアッセイは中間の段階にあり、第I相は完了して報告も終わっており、第II相は最近ヨーロッパで開始されました。また、北米と日本では既にこの夏に完了しています。我々は魚類によるスクリーニング試験に取り組み、現在やっとプロトコールについて合意したところで、容易には進まなかったと言えます。合意に達するために、我々は東京とロンドンとで合計2回の専門家会議を開く必要がありました。その魚類によるスクリーニングアッセイに何を含めるべきであるかについての方針を持ち寄るために、我々は検証マネジメントグループの会合を開かなければなりませんでした。魚類による全ライフサイクル試験には基本計画がありました。我々はまだ作業を開始していません。我々は魚のスクリーニング試験がまずは軌道に乗ることを目指しました。

鳥類の生殖試験、これは、1世代または2世代の動物種の選定で集中的な討議となった問題です。目立った点としては、米国で用いられている方法に関する作業がほぼ完了しており、それにより、この作業を進めやすくなり、その分野で大きな進歩があったことをお知らせできるようになるでしょう。

両生類と無脊椎類によるスクリーニングと試験については、専門家グループが現在設立されているところです。これに関する詳細を示したスライドがありますが、時間が限られていますので、あとで行われるディスカッションまで取っておこうと思います。

我々がOECDで実施する妥当性検証作業は、労働集約的な作業の1つであるだけでなく、我々の中心的作業に属する活動でもありません。これは、基本的に我々自身が行いたい作業ではありません。我々は、試験法を開発し、試験のアセスメント戦略を立てたいと思いますが、妥当性検証作業は行いたくないと考えています。しかし、OECDとしてそのようにすることが必要な場合があります。すなわち、巨額の金に関係してくるケースです。そこでは、資金を提供した国は、一国または複数の国で構成されるあるグループが主導権を握るよりも国際的なレベルで問題が扱われることを好みます。

すべてが決められた原則に従って進められることを保証するために、ご覧の通り、1996年のソルナ原則があります。この原則は、優れた妥当性検証と規則における受容性に関する原則が協議され、合意される場合について言及しています。しかし、柔軟性と透明性が非常に重要とされ、考慮されています。そして、最近それに関する会合がストックホルムで開かれました。複数の妥当性検証マネジメントグループが設立されています。妥当性検証のあらゆる側面に関する専門家グループで、妥当性検証作業を管理し、調整を行います。

これら妥当性検証マネジメントグループはEDTAに報告を行います。次に、EDTAは、試験ガイドラインプログラムのナショナルコーディネーターの作業部会に報告を行います。この団体は、化学物質の試験実施とアセスメントの作業に関しては、最も高いレベルの団体です。さらに下へ進むと、より密接に関連した団体があります。

現在3つの妥当性検証マネジメントグループがあります、哺乳動物の影響に関するグループは1999年に設立され、子宮肥大性試験とHershberger 407およびその後の416などの作業を監督しています。生態毒性試験については、1年後にVMG-Ecoが設立されました。

我々は、短期間に一度に大量の作業が殺到することを避けるために、ほんの少し設立時期を意図的にずらしました。VMG-Ecoは、現在は主に魚類を用いた試験に焦点を置っていますが、間もなく両生類や無脊椎動物にも取り組みます。

特に*in vitro*試験を取り扱う3つ目のVMGが設立されることになっています。今年6月に、EDTAはこの件について合意に達しました。*in vitro*は恐らく正しい用語ではないでしょう。このグループは *in vitro*試験

法の他にQSARや *in silico*試験法（コンピューター上での試験法）なども扱うため、もっと良い用語は非動物試験でしょう。

すべての妥当性検証作業では、我々は一連の標準化学物質を使用します。この点については詳しく述べませんが、試験を実施するすべての研究室が、同じ納入業者から入手した同じ原料とバッチの化学物質を使うというような標準化学物質の導入が必須であることは、皆さんお分かりいただけるでしょう。我々は哺乳動物の試験と環境の試験の両方で同じ化学物質を使用します。ここに一例があります。同定された化学物質のリストです。我々が使用しているエストロゲンアゴニストとアンタゴニスト、陰性化学物質、アンドロゲンとアンドロゲンアンタゴニストがあります。

その他に、我々が作業の様々な段階で使用する甲状腺アゴニストと甲状腺毒物、芳香化酵素阻害物質、5 α -還元酵素阻害物質があります。

時間のことを考えて、私はアセスメントに進もうと思います。というのは、いろいろな意味で、標準化学物質の設定はあまり興味深いトピックではないからです。なぜなら、私は試験法の開発は科学的に非常にやりがいがあると思いますし、前の講演者が話されたように、これらすべての変化が我々人間に非常に低濃度で起こっており、我々が開発する必要があるエンドポイントはそのすべてをカバーしなければならないことを考えると非常にやりがいがあるからです。我々はそのすべてをカバーすることからほど遠いところにいます。方法の開発は非常に重要です。

それと同時に、アセスメントを開始することも望んでいます。そして我々は、TCDD類、ダイオキシン類、フランのほか多くのよく知られている化学物質がすでに加盟国では規制されていることを知っていますが、別の化学物質もあり、それらについては他の国が作業を開始したいと希望しています。

これは、作業を共有しなければ、行うことはできません。今日、内分泌攪乱化学物質のアセスメントに要する財政的負担を単独で支援または担当することができる国はないと言っているでしょう。必要とする資金は巨額で、何億ドルにもなります。

第一に化学物質の数が非常に多く、時間的余裕がないことです。2020年まで引き延ばして、自分たちの孫にまだ終わっていないと言いたくはありません。試験のコストはお話しした通り巨額です。アセスメントのコーディネートが行われれば、時間が短縮できるでしょう。しかし、一方で加盟国の間には考え方や優先順位に差があります。

それは、我々が調和させることを望めるようなものではありません。それは不可能です。それぞれの国が異なる文化を持ち、異なる社会的および経済的状况を抱えています。そのことが考え方や優先順位の差を特徴的なものとしており、最終的には化学物質のアセスメントやそもそももちろんリスクマネージメントを限定的なものにしています。我々は作業を分担したいのです。誰もが全く同じことをするといった調和のとり方はしたくありません。

現在、複数の試験プログラムが進行中で、そこでは我々が他の多くの国から学ぶことができる点があります。ここにいくつかの例を示します。このリストが網羅的にすべてを記載してはいません。なぜなら、リストは非常に長く、皆さん自身も1日半の日本の会合を終えたばかりで、ご自分の研究について話されている最中でしょうし、世界中ではさらに多くの研究が行われているからです。

しかし、多くのものについて国際化が進んでおり、ご覧の通り、日本と米国における試験実施イニシアチブがあります。それについては、6月にまたこの会議の話が聞けると思います。また、OECDのSIDSのような既存の化学物質プログラムもあり、そこでは我々はある種の最小限のデータセットで既存の化学物質について目を通しています。最小限のデータセットとは、SIDSが表しているScreening Information Data Setのことです。その一部が生殖毒性スクリーニングアッセイです。一旦、化学物質のアセスメントを開始したら、生殖毒性情報を得ることは非常に役立ちます。なぜなら、特定の化学物質については、我々はその情報があり、優先順位の決定に役立つからです。

同じことが、高生産量（HPV: high production volume）化学物質についても言えます。米国の Voluntary Initiativeでは、業界が自由意志で、比較的短い期間における全ての高生産量化学物質のデータを提供しています。

ヨーロッパでもイニシアチブがあり、新規および既存の化学物質に関するEC指令の改定を行っています。また、優先順位を付けた化学物質のリストや子供の保健プログラムもあります。米国だけではなく、WHOや他の場所でも、優先順位付けに役立つものや非常に役に立つ情報を提供するものがあります。

現在、どのようなものを共有することができるでしょうか。まず第一に、我々はスクリーニング法と試験法の開発を共有することができます。我々はある程度まではそれを行っています。我々はOECDで共同作業をしています、役立つということで国際的なコンセンサスが得られたアッセイについて今は作業を進めているだけです。

自分の国に役立つだろうと独自に判断してアッセイを開発している国があります。その情報を共有することは、他の国にも、科学者がそれらを学ぶことにも役立ちます。

また、問題とする化学物質の分類があります。国によっては、list of chemicals of concern（懸念される化学物質のリスト）やlist of chemicals of interest（問題の化学物質のリスト）と呼んでいます。いくつかの国では、2、3種類以上の化学物質リストがあり、それぞれの省によって異なるようです。これらすべてのリストを共有すれば、すべてのリスト上にある多くの化学物質を特定でき、それにより、それら化学物質に高い優先順位を割り当てることができます。

試験の調整です。最近、日本は2世代研究を行っており、いくつかの2世代試験を行うことを希望しているため、近い将来それは実行されるでしょう。どの化学物質について試験を行ったかを他の国が知ることができれば、同じ試験を重複して行うことを避けることができます。それらの試験結果を共有し、アセスメントレポートおよびそれらのアセスメントレポートの判断を共有します。そうすると、我々は慎重を要する場所に踏み込むこととなります。なぜなら、それぞれの国がそれぞれのアセスメントレポートを作成して、その国としてある特定の結論に達した場合に、我々は他の国も自動的に同じ結論を採用することになって欲しくないからです。

我々は他の国とそれを共有し、共有するだけでなく、それについて話し合いたいのです。我々は、その国がどのような理由でアセスメントを行い、そして、どのような理由で選択した結果に至ったかを説明する機会をその国が提供して欲しいのです。それにより、学びかつ教える場が生まれます。そのような機会から、他の国は学習し、どの化学物質が規制すべき悪い化学物質であるかという共通の理解に徐々に近づいていくでしょう。

しかし、ここでもそれを強制するよりも、それについて話をし、何らかの共通の認識があるかどうかを見ることです。それにより、国家的アセスメントの相互理解が得られるでしょう。実行した結果学習したことを交換することにより理解を深め、それをすべて自発的に行うのです。

また、リスクアセスメントとリスクマネージメントは、有害性評価の結果や科学だけでは進められないことを我々が理解することも重要です。「科学が決定する」というのが重要です。それはOECDにおいて遅れているものの一つですが、先ほど述べたとおり、経済的な因子や社会的、文化的な因子があり、それがアセスメントにおける国ごとの違いを生じさせています。

無難なところで、内分泌攪乱化学物質以外の例をあげれば、例えば、金属アセスメントに関しては、最近非常に広範囲にそれを行っています、仮にあなたの国が非常に強力で採鉱を行っているとする、それはあなたの国の経済的な柱の1つになっていることは明らかです。一方、あなたの国がそれらを輸入しているだけであるならば、金属および金属性物質の取り扱い方については、皆さんの視点は恐らく非常に異なるでしょう。同じことが多くの化学物質についても言えます。科学が決定しますが、その次には、政策が決定するのです。

私の発表の最後に皆さんにいくつかのウェブサイトをご覧ください。なぜなら、アセスメントの共有は単に話の段階ではなくなっているからです。6月にアセスメントの共有の進め方について合意に達しました。我々はこれらのページを開設しており、それらは現在機能しており、検索機能もあります。試験法開発計画、試験計画、試験報告書、他の加盟国における活動、他の加盟国の重要な化学物質のリストを検索することができます。

これは一例に過ぎません。化学物質で探してみますと、何を見ることができるかと言うと、ここにご覧いただけるようにたくさんありますが、これらは原寸模型です。これは基本的に以前開催された会合のた

めに作成されたもので、実際のレポートではありません。特定の国が行った作業を閲覧する場合も同じです。

重要な点ですが、申し上げるのを忘れていたことがあります。これから申し上げるのは、ここにある ICAPO です。ICAPO は International Council on Animal Welfare Policies in OECD (OECD 動物保護政策に関する国際委員会) の略です。ICAPO は 23 の動物保護組織で構成されるグループで、現在 OECD 内で NGO として活動しており、我々の活動が少なくとも動物福祉の観点から ICAPO が受け入れることができる範囲であるよう働きかけています。

関連したウェブサイトはここにあります。一番上にある Chemicals Testing は、公開されているサイトです。一番下にある先ほどご覧いただいたワークシェアリングのページは、残念ながらまだ公開されていませんが、意図的に非公開としています。我々は、非公開とすることで、各国がこれを文書掲載の判断のきっかけと考えて、自国の文書を掲載することに熱心になってもらいたかったのです。しばらくはそれらの文書を一般には公開しません。そのため、皆さんはユーザ名とパスワードが必要です。

それらのページをご覧になりたい場合は、あなたの国のナショナルコーディネーターにお問い合わせください。あなたの国のナショナルコーディネーターが誰か確認したいときは、トップページに進み、General information (総合案内) をご覧いただくと、OECD ナショナルコーディネーターに関する各国の情報があります。

私の講演は以上で終了いたします。ご清聴ありがとうございました。本日の午後または今週末にでも、我々が特に試験を行っている分野についてももう少しお話しし、皆さんが疑問に思っておられる点にお答えできることを希望しています。ありがとうございます。