

3月11日, 2025  
環境省 公開セミナー



## 内分泌かく乱物質研究の34年 歴史的背景から現在の取り組みまで

井口泰泉

横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究所  
(自然科学研究機構・基礎生物学研究所)



特集 “奪われし未来”の今－内分泌かく乱物質の評価・管理の現状と課題

企画：渡部春奈（国立環境研究所） 水環境学会誌, 47(4), 2024.

井口泰泉：内分泌かく乱物質問題の歴史的背景, 113

井口泰泉・川嶋之雄：諸外国における化学物質の内分泌かく乱作用の評価・管理の最新情報, 114-118.

山崎邦彦：環境省における内分泌かく乱作用への対応について, 119-122.

### 概要

- 内分泌学の歴史：エストロゲン（女性ホルモン）の発見からエストロゲン様物質の問題  
エストロゲン・合成エストロゲンの胎児（胎仔）への影響  
植物性エストロゲン、カビ・菌類由来エストロゲン、妊馬の尿中のエストロゲン  
農薬の野生生物への影響 「沈黙の春」 Silent Spring (レイチェル・カーソン, 1962)
- 環境中のエストロゲン会議 I, II, III (マクラクラン, NIEHS: 1979, 1985, 1994)
- 内分泌かく乱物質問題の提起：ウイングスプレッド会議 (コルボーン, 1991)  
「奪われし未来」 Our Stolen Future (1996) (コルボーン, ダマノスキ,マイヤーズ)  
ブループラネット賞 (2000) (旭硝子財団)
- 内分泌かく乱関連の国際会議  
(日本・米国を含む各国の取り組みの詳細は、水環境学会誌、47 (4), 2024を参照)
- 日本の取り組みの概要 (主に環境省: 1998-2024): OECD 試験法開発
- 「沈黙の春」から50年 (2012)の今後の研究の方向性
- 今後の問題：動物実験を行わないでリスク評価をどのように行うのか？

	1895 甲状腺の抽出物に代謝の増加作用	女性ホルモン E1: エストロン E2: エストラジオール 合成女性ホルモン DES: ジエチルスチルベストロール
1900	1891 ビスフェノール A の合成 (ロシアの化学者 Aleksandr Pavlovich Dianin) 1902 ホルモンは化学伝達物質: インシュリン (Bayliss and Starling)	
1910	1914 甲状腺ホルモン (T4) の単離	
1920	1928 かびた餌による豚の不妊 (アメリカ) (McNutt et al.) (ゼアラレノン, エストロゲン作用を持つマイコトキシン) 1929 E1 (Butenandt, Doisy, 1929-30), Androsterone (1931), E2 (1934), T (1935), P (1934), Corticosterone (1937), 11-KT (1960)	
1930	1938 合成エストロゲン (DES) (Dodds et al.); 流産防止剤として使用 1940-1971; Smith (1948) recommended	
1940	1946 オーストラリア、ニュージーランドである種のクローバーを食べた羊の不妊 (植物性エストロゲン) (Bennets et al.) ホルモンが結合するタンパク質の発見 (受容体)	
1950	1962 「沈黙の春」(R. カーソン), 出生直後のマウスへのエストロゲン投与で膣上皮の異常増殖・腫瘍 (Takasugi et al.) 1971 流産防止にDESを処方された妊婦から生まれた女児で腫瘍の発症 (経胎盤発がん物質) (A. ハーブスト et al.)	
1960	1972 DDT の禁止 (米国) 1979, 1984, 1994 環境中のエストロゲン会議 (J.A. マクラクラン)	
1970	1983 甲状腺ホルモン受容体遺伝子 (THR) の単離 (Jansson et al.) 1986 ヒトのエストロゲン受容体遺伝子 (ER) の単離 (Green et al.), ニワトリの黄体ホルモン遺伝子の単離 (Conneely et al.) 1988 ヒトのアンドロゲン受容体遺伝子 (AR) の単離 (Ham et al.) 1991 ウィングスプレッド会議, USA (内分泌かく乱物質), 1992: T. コルボーンとクレメント (summary book) 1996 「奪われし未来」(T. コルボーン, D. ダマノスキ, P. マイヤーズ)	
1980	1996 ウエイブリッジ会議, 英国, ロンドン: 1993 BPA のエストロゲン作用 (Krishnan et al.); 1995 E-screen (Soto et al.), 1997 ホワイトハウス会議, 米国, ワシントン, D.C., ; 1995, 1998 イギリスの河川で魚類の生殖異常 (Jobling, Sumpter) 1998 環境庁 SPEED '98 内分泌かく乱物質に関する国際シンポジウムの開催 (1998-2008)	
1990	2002 WHO/IPCS Report, 2001: ワニの生殖異常 (L.J. Guillette); Oral hormone replacement (Mattox) 2005 ExTEND2005; 2010 EXTEND2010	
2000	2013 WHO/UNEP Report; 2013 合成エストロゲンのEthinylestradiol (EE2) のリスク評価 (Stanczk et al.) 2016 EXTEND2016	
2010	2019-2023 EURION 内分泌かく乱物質の特定を改善するための欧洲クラスター (5000万ユーロ) 2022 EXTEND 2022	

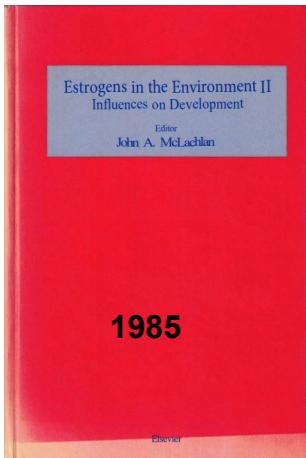
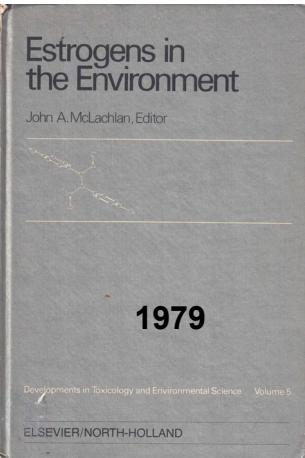
## 内分泌かく乱物質研究の歴史

1900	1920	1940	1960	1980	2000	2020
1902: 化学的メッセンジャーとしてのホルモンの発見 (膵臓からの分泌, Bayliss and Starling, 1902) (1921, インスリンの発見)	1928: カビの生えた穀物によるブタの不妊(1928), mycotoxin zearalenone (Bennett, 2003)	1946: 特定のクローバーによるヒツジの不妊, phytoestrogen (Bennett et al.) 1950' ホルモンが結合する受容体の同定 genistein, daidzein	1962: 「沈黙の春」(1962) 出生直後のマウス (Takasugi et al.) 1971: DES 経胎盤発がん物質 (Herbst et al.) 1972: 米国でのDDT の禁止 1976: DESによる腫瘍 1979: 環境中のエストロゲン会議 (McLachlan) 1980' アボウカ湖のミシシッピーワニの異常 UK: ♂ローチ: 下水中のEE2によるVTG 受容体遺伝子のクローニング	1991: ウィングスプレッド会議 (EDs) 1993: BPA ポリカーボネートから 1996: “奪われし未来” ウェイブリッジ会議 (UK) 1997: ホワイトハウス会議 (USA) 1998: 日本内分泌搅乱物質学会	1998: WHO/IPCS レポート 2002: WHO/IPCS レポート 2004: パラベン 2009 Equine estrogen 2013 WHO/UNEP	
女性ホルモン (エストロゲン) 合成女性ホルモン 女性ホルモン作用を持つ部物質						
						
ビスフェノール A (BPA)						

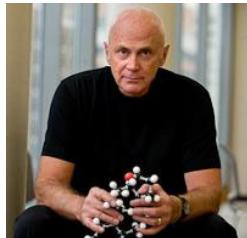
「内分泌系の機能を変化させることにより、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団（またはその一部）の健康に有害な影響を及ぼす外因性化学物質または混合物」 (WHO/IPCS)

環境・厚生・経済・建設・農水

ジョン・マクラクラン  
John A. McLachlan  
米国環境健康研究所NIEHS  
環境中のエストロゲン会議  
(1979, 1985, 1994, 1997)



e. hormone 会議 (1999-2010)  
チューレン大学 (ニューオーリンズ)  
Tulane University (New Orleans)



## INTRODUCTION

### Symposium on Estrogens in the Environment, III

John A. McLachlan<sup>1</sup> and Kenneth S. Korach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tulane/Xavier Center for Bioenvironmental Research, Tulane University, New Orleans, Louisiana; <sup>2</sup>Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina

— Environ Health Perspect 103(Suppl 7):3-4 (1995)

Environmental Health Perspectives Volume 101, Issue 7 Page 577:

<https://doi.org/10.1289/ehp.101-1519878>

1994, 1997

Hormonally active xenobiotics are a group of exogenous chemicals that exhibit biological hormonal activity. Because of this activity, the chemicals have received a great deal of attention in the past decade as possible sources of certain disease states. Some of these chemicals display estrogen-like activities that have both developmental influences and physiological actions most clearly related to controlling reproduction in females. These xenobiotics can come from the diet, such as the phytoestrogens coumestrol and genistein, or from the environment (e.g., *o,p'*-DDT, and polychloro-

affinity of the receptor for a particular compound. Analyses of the receptor-binding activities of environmental estrogenic compounds have indicated that they too may work through the same mechanism. More recent findings have shown that receptor-mediated estrogen action also can be stimulated by other signaling mechanisms, such as growth factors. This could broaden the mechanistic possibilities to include action of xenobiotics on other signaling pathways in addition to direct interactions with the estrogen receptor.

An association or link between estrogen

effects on wildlife populations related to fertility and sexual development. Detrimental effects in wildlife became an important topic and also became the focus of the third "Estrogens in the Environment" conference. There are reports of wildlife being exposed to the pesticide DDT, which produced male infertility resulting from low sperm counts and hypospadias. Experimental studies in rats and mice with *o,p'*-DDT have shown *in vivo* estrogenic activity. Other types of simple alkyl substituted phenols (e.g., 4-octylphenol, 4-nonylphenol), which are nonionic surfactants

### Estrogens in the Environment IV, 1997 in NIEHS

#### Estrogens in the Environment

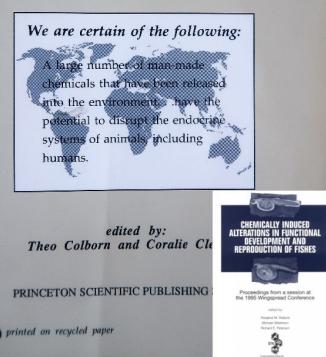
On 20–23 July 1997, the NIEHS hosted the latest in its series of conferences on estrogen, "Estrogens in the Environment IV," in Arlington, Virginia. Approximately 400 participants attended, including policy makers and internationally recognized scientists from U.S. government agencies, the chemical manufacturing industry, academia, and a broad spectrum of scientific disciplines. The conference was co-sponsored by the NIH's Office of Research on Women's Health, the National Center for Environmental Health at



New evidence about low-dose exposure presented at the meeting highlighted the need for new screening methods for the effects of estrogens. Frederick vom Saal of the University of Missouri's division of biological sciences in Columbia demonstrate that extremely low doses of estrogens (up to 50 times lower than levels considered safe by the American Cancer Society) can cause significant hormonal changes. Present tests which measure toxicity based on maximum exposure levels, do not address the complex nature and interactions of estrogens.

## ウイングスプレッド会議(1991)のコンセンサスの概要 (1992年)

Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection eds. T. Colborn and C. Clement Princeton Scientific Publishing Co. 1992, pp.403.



背景: コンセンサス: **Fragile fetus** (脆弱な胎児)、性分化、環境エストロゲン

野生生物・ヒトへの影響の証拠: 製紙工場排水による魚類の性への影響、五大湖のサケの内分泌と生殖機能、野生生物における汚染物質誘発による性の変化、汚染物質による海洋生物の性発達障害およびヒトへの性関連影響

実験での証拠: 周産期ダイオキシンの魚類の雄および初期発生への影響、化学物質の性分化への影響、ホルモンおよびホルモン作動薬による脳の性分化への影響

ヒトの証拠: ヒトの神経行動発達、胎児期にジエチルスチルベストロールに曝露された女性の疾患パターンおよび免疫への影響、E-スクリーン

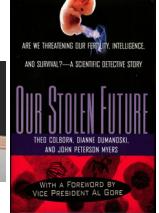
曝露の証拠: 内分泌系および免疫系を混乱させる可能性のある殺虫剤および工業用化学物質、除草剤および殺菌剤、ヒト組織における有機塩素系内分泌かく乱物質

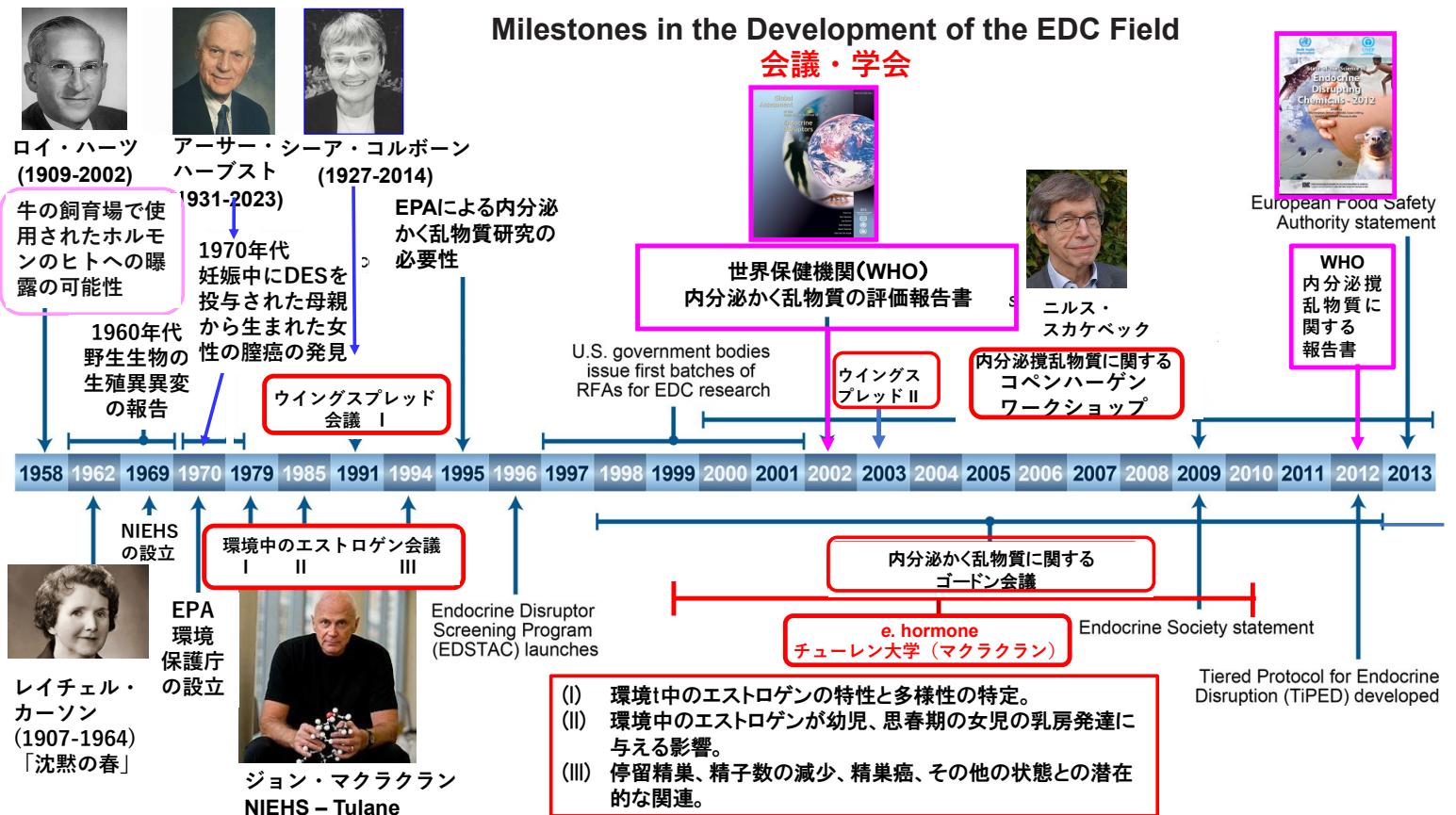
Consensus (総意):

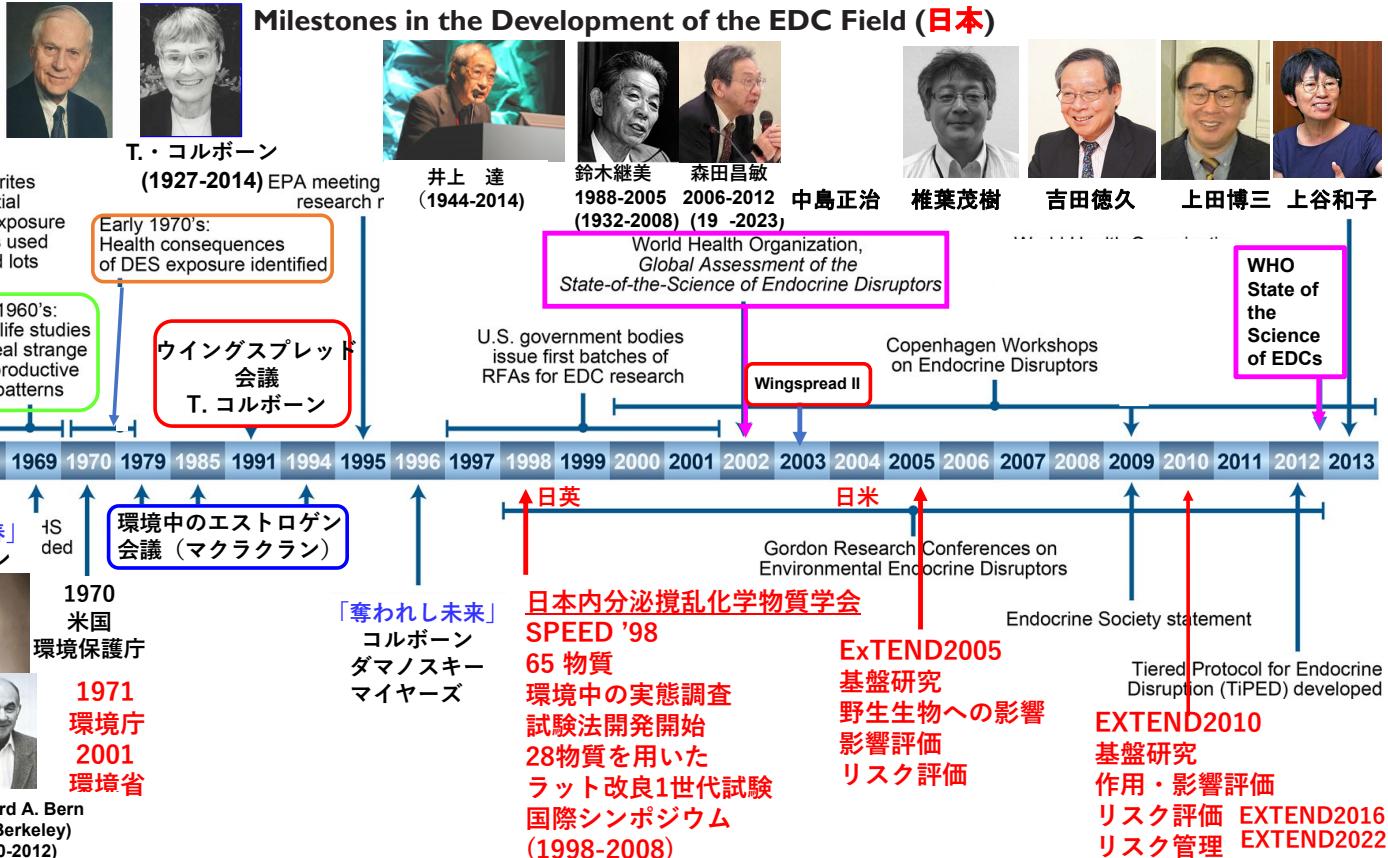
環境に放出される多くの人工化学物質は内分泌系を搅乱させる可能性があり、野生動物とヒトの両方に重大な健康問題を引き起こす可能性がある。

H.A. Bern, P. Blair, S. Brasseur, T. Colborn, G.R. Cunha, W. Davis, K.D. Dohler, G. Fox, M. Fry, E. Gray, R. Green, M. Hines, T.J. Kubik, J.A. McLachlan, J.P. Myers, R.E. Peterson, P.J.H. Reijnders, A. Soto, G. Van der Kraak, F. von Saal, P. Whitten

# 内分泌かく乱物質問題の歴史的流れ

1979, 1985, 1994 環境中のエストロゲン会議 (マクラクラン、John A. McLachlan)		
1991 ウイングスプレッド会議 (コルボーン) ; 2003 第2回ウイングスプレッド会議		
1992 "Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection" by Colborn and Clement		Bern, H.A. (1920-2012) UC Berkeley, US National Academy
1996 「奪われし未来」 Colborn, Dumanoski, Myers		Colborn, T. (1927-2014) Blue Planet Prize (2000) Asahi Glass Foundation
1996, 12 ウエイブリッジ会議, ロンドン, 英国		
1997, 1 ホワイトハウス(スミソニアン)会議 ワシントンDC The Interagency Liaison Committee on EDCs	井上 達	  
1998 OECDによる内分泌搅乱物質の試験法開発の開始		 
1998, 5 環境庁: 内分泌搅乱物質に関する戦略プログラム'98 (SPEED '98)		
1998, 6 日本内分泌搅乱化学物質学会設立	中島正治	椎葉茂樹
2000, 4 ミレニアムプロジェクト(化学物質の評価)	鈴木継美、森田正敏	吉田徳久
2002, 2013 WHO/IPCS レポート: Global Assessment of Endocrine Disruptors		
2004, 11 メダカへの悪影響 (4-NP, OP, BPA, o,p'-DDT)		
2015 OECDの試験法開発への貢献開発 TG240, TG241 (確定試験)		
2016 NIH.NIEHSの内分泌搅乱物質研究から25年、米国内分泌学会設立から100年		
環境省の取り組み: ExTEND2005 "EXTEND2010" "EXTEND2016" "EXTEND2022"	2002	2013





五大湖の魚をエサにしたミンクが子供を産まなくなった (1973, 1977)。

セグロカモメの雛が孵化しなかった (1972)。

フロリダ州のアポピカ湖: オスのワニのペニスの矮小化 (1997)。

イギリス河川では、生殖異常の魚(ローチ): 精巢に卵子 (精巢卵)、オスでエストロゲン誘発性の卵黄タンパク質ビテロゲニンの発現を確認 (1998, 2002)。

流産防止のために 1940 -1971 年に数百万人の妊婦にDESが処方された。胎児期にDESを曝露された女性では、低率ながら腫瘍や生殖器系の奇形が発症 (1971, 1972)。動物実験では、DESは経胎盤性の発癌物質として雌性及び雄性生殖器官に作用することが確認。周生期にDES、エストロゲンを投与されたマウスにみられた、卵巣囊胞や卵管および卵管の奇形などの異常の多くは、妊娠中にDESに曝露した女性にも見られた (1976 - 2001)。ヒトのDESによる異常のメカニズム研究にDESマウスモデルが使用されてる。

**ウイングスプレッド会議: 内分泌かく乱物質** 内分泌かく乱物質(EDC)に見られる作用機序を説明するためには、科学的教義を再検討する必要がある。ホルモン受容体は天然ホルモンに特有のものとは考えられない。ホルモン受容体には 1 つの「鍵」だけしか合わないという見方に反して、**ホルモンを模倣する物質がホルモン受容体を活性化 (またはブロック) できる**ことが明らかになった。また、医師は、出生時に健康そうに見える赤ちゃんが、妊娠中にさらされた物質によって影響を受けていないと想定することはできなくなった。この会議は、その後の注目すべき研究のインスピレーションと枠組みを変えることになった。

1990 年代から 2000 年代初頭: EDC の独特で厄介な特性が注目

カメの場合: 特定の発生時期のエストロゲン曝露による性分化(♀化)への影響(Bull et al., 1988; Crews et al., 1989; Bergeron et al., 1994)。特定の PCB に同様の影響(Gale et al., 2002)。

ミシシッピーワニ: フロリダのアポカ湖では、農薬工場の事故により流出した農薬(ジコホール、DDE、DDTなど)による生殖器形成不全(Guillette et al., 1994, 1996)。

In vitro E-Screen の開発 (Soto et al., 1996)。EDC リストの増加: 殺虫剤 (DDT、クロルデコン、メキシクロルなど) や工業用化学物質 (PCB 同族体など)、プラスチック (BPA、フタル酸類)(Krishnan et al., 1993; Jobling et al., 1995), 消毒剤, パーソナルケア製品中 (Schlumpf et al., 2001) のエストロゲン様物質。EDC は極めて低用量でも健康影響を引き起こし、非単調な用量反応 (NMDR) 曲線を示す可能性がある。DES 影響では、低用量では前立腺重量増加に対し、高用量では受領低下の効果 (vom Saal et al., 1997)。

環境中の EDC の全体像についての合意形成に向けて、1994 年に開催された第3回 Estrogens in the Environment では、野生生物への影響が報告され、エストロゲンへの曝露とヒトの病気との関連も示された (McLachlan and Korach, 1995)。EDC のヒトとの関連は、Nils E. Skakkebaekらの研究で、スカンジナビアの男性の 50 年間にわたる精子数の半減が報告され (Carlsen et al., 1992)、男性の健康に対する環境影響に関する大規模な国際的レビューにつながった (Toppari et al., 1996)。EPA は 1995, 1996 年に、2 回の国際会議を開催し、EDC について何がわかっているかを評価し、研究の必要性を特定した (Kavlock et al., 1996)。

EPA, 化学工業協会, 世界自然保護基金が共催した一連のワークショップでは、EDC 問題の蔓延についてより深い議論が行われ、魚類、哺乳類、その他の動物に対する EDC の影響に関するいくつかの出版物が発表された。1996 年に、米国議会は食品品質保護法 (EPA, 1996a) および安全飲料水法 (EPA, 1996b) の改正に EDC 関連の研究義務を盛り込んだ。

## 1990 年代から 2000 年代初頭: EDC の独特で厄介な特性が注目

カメ: 特定の発生時期のエストロゲン曝露による性分化(♀化)への影響(Bull et al., 1988; Crews et al., 1989; Bergeron et al., 1994)。特定の PCB に同様の影響(Gale et al., 2002)。

ミシシッピーワニ: フロリダのアポカ湖では、農薬工場の事故により流出した農薬(ジコホール、DDE、DDTなど)による生殖器形成不全(Guillette et al., 1994, 1996)。

In vitro E-Screen の開発 (Soto et al., 1996)。EDC リストの増加: 殺虫剤 (DDT、クロルデコン、メキシクロルなど) や工業用化学物質 (PCB 同族体など)、プラスチック (BPA、フタル酸類)(Krishnan et al., 1993; Jobling et al., 1995), 消毒剤, パーソナルケア製品中 (Schlumpf et al., 2001) のエストロゲン様物質。

EDC は極めて低用量でも健康影響を引き起こし、非単調な用量反応 (NMDR) 曲線を示す可能性がある (vom Saal et al., 1997)。

1994 年に開催された第3回 Estrogens in the Environment では、野生生物への影響が報告され、エストロゲンへの曝露とヒトの病気との関連も示された (McLachlan and Korach, 1995)。EDC のヒトとの関連は、Nils E. Skakkebaekらの研究で、スカンジナビアの男性の 50 年間にわたる精子数の半減が報告され (Carlsen et al., 1992)、男性の健康に対する環境影響に関する大規模な国際的レビューにつながった (Toppari et al., 1996)。

EPA は 1995, 1996 年に、2 回の国際会議を開催し、EDC について何がわかっているかを評価し、研究の必要性を強調した (Kavlock et al., 1996)。さらに、化学工業協会、世界自然保護基金と共に一連のワークショップで、EDC 問題の蔓延についてより深い議論が行われ、魚類、哺乳類、その他の動物に対する EDC の影響についてまとめた。

1996 年に、米国議会は食品品質保護法 (EPA, 1996a) および安全飲料水法 (EPA, 1996b) の改正に EDC 関連の研究義務を盛り込んだ。



David Crews



Guillette, L.J. Jr.



Ana Soto



Fred vom Saal



N. Skakkebaek



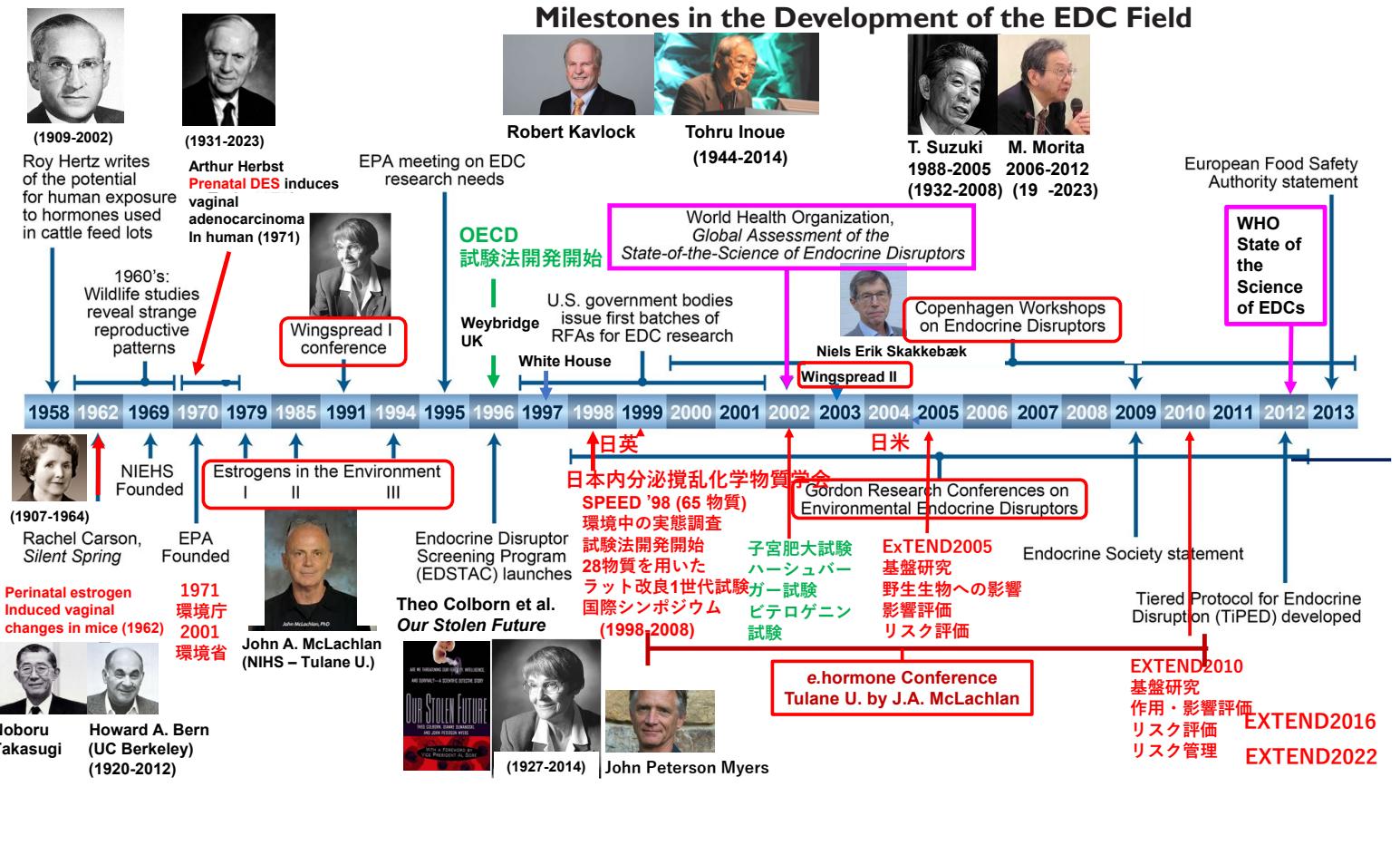
R.J. Kavlock

米国議会は1990年代半ばに、EPAに、70,000超の化合物のホルモン活性の評価を命じた。これを受け、1996年に連邦諮問委員会である内分泌かく乱物質スクリーニングおよびテスト諮問委員会が招集され、EPAに内分泌かく乱物質スクリーニングおよびテストプログラムの開発について勧告を行うよう命じた(EPA, 1996)。内分泌かく乱物質スクリーニングおよび試験諮問委員会の勧告と、大幅に遅れて議論を呼んだ国立研究評議会の報告書(*Hormonally Active Agents in the Environment*, 1999)の結果に基づいて、EPAはエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺系の試験を目的とした3段階の内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムを開発。このスクリーニングプログラムは現在も進化を続けており(Juberg et al., 2014), EDCおよびグリーンケミストリーの主要研究者の一部による、化学者が新しい化学物質や代替化学物質を開発するのを支援する独自のスキームを開発(Schug et al., 2013)。

(日本では1968年にPCBに汚染された食用油による、カネミ油症がおこり、台湾でも1979年に同様の事件が発生した。その後の研究では、これらの事件でPCBに曝露した女性は低出生体重児や神経発達遅延児を出産する可能性が高いことが明らかになった(Aoki, 2001)。

日本は国家レベルでEDCの問題に取り組んだ最初の国の一となつた。日本の環境庁はEDCに関する科学的情報を収集、検討、整理するために「外因性内分泌かく乱化学物質タスクフォース」を立ち上げ、1998年に、内分泌かく乱物質戦略計画(SPEED '98)イニシアチブを開始し、河川水、堆積物、大気、食品、野生生物における疑わしいEDCの環境モニタリングに重点を置いた(Japan Environment Agency, 1998)。日本の環境庁一環境省は、1998年から2007年にかけて、10回の国際EDCシンポジウムを主催した。この間、そして現在に至るまで、ExTEND2006, EXTEND2010, EXTEND2016, EXTEND2022と、研究ニーズの特定、EDC試験方法の確立、動物モデルによる研究の実施、リスク評価の推進において、国際的に積極的な役割を果たし続けている。

	1895 甲状腺の抽出物に代謝の増加作用
1900	1891 ビスフェノールAの合成(ロシアの化学者 Aleksandr Pavlovich Dianin) 1902 ホルモンは化学伝達物質: インシュリン(Bayliss and Starling)
1920	1914 甲状腺ホルモン(T4)の単離 1928 かびた餌による豚の不妊(アメリカ)(McNutt et al.) (ゼアラレノン、エストロゲン作用を持つマイコトキシン) 1929 E1(Butenandt, Doisy, 1929-30), Androsterone(1931), E2(1934), T(1935), P(1934), Corticosterone(1937), 11-KT(1960)
1940	1938 合成エストロゲン(DES)(Dodds et al.); 流産防止剤として使用 1940-1971; Smith(1948) recommended 1946 オーストラリア、ニュージーランドである種のクローバーを食べた羊の不妊(植物性エストロゲン)(Bennets et al.) ホルモンが結合するタンパク質の発見(受容体)
1960	1962 「沈黙の春」(R.カーソン), 出生直後のマウスへのエストロゲン投与で膣上皮の異常増殖・腫瘍(Takasugi et al.) 1971 Adenocarcinoma of the vagina (DES identified a transplacental carcinogen)(ハーブスト et al.) 1972 DDTの禁止(米国) 1979 環境中のエストロゲン会議(マクラクラン)
1980	1983 甲状腺ホルモン受容体遺伝子(THR)の単離(Jansson et al.) 1986 ヒトのエストロゲン受容体遺伝子(ER)の単離(Green et al.), ニワトリの黄体ホルモン遺伝子の単離(Conneely et al.) 1988 ヒトのアンドロゲン受容体遺伝子(AR)の単離(Ham et al.) 1991 ウィングスプレッド会議, USA(内分泌かく乱物質), 1992: コルボーンとクレメント(summary book) 1996 「奪われし未来」(シア・コルボーン, ダイアン・ダマノスキ, ピーターセン・マイヤーズ) 1996 ウエイブリッジ会議, 英国、ロンドン: 1993 BPAのエストロゲン作用(Krishnan et al.); 1995 E-screen(Soto et al.), 1997 ホワイトハウス会議, 米国、ワシントン, D.C.; 1995, 1998 イギリスの河川で魚類の生殖異常(Jobling, Sumpter) 1998 環境庁 SPEED '98 内分泌かく乱物質に関する国際シンポジウムの開催(1998-2008)
2000	2002 WHO/IPS Report, 2001: ワニの生殖異常(Guillette); Oral hormone replacement (Mattox) 2005 ExTEND2005; 2010 EXTEND2010 2013 WHO/UNEP Report; 2013 合成エストロゲンのEthinylestradiol(EE2)のリスク評価(Stanczk et al.) 2016 EXTEND2016 2019-2023 EURION 内分泌かく乱物質の特定を改善するための欧洲クラスター(5000万ユーロ) 2022 EXTEND 2022
2020	



## 日本（厚生労働省・環境省）

ダイオキシン: 焼却炉の改善、燃焼させるプラスティックの選別

PCBs(ポリ塩化ビフェニール): 製造・使用禁止

プラスチックの可塑剤: コンビニ弁当の調査から、**塩化ビニルの手袋を禁止。**

**子供の歯固めに入れることを禁止(食品衛生法)。**

6種類の可塑剤について規制を検討

ポリカーボネート樹脂の材料: ビスフェノールA.

低用量での影響が懸念されているが、結論は出ていない。

「内閣府食の安全委員会」で検討

製缶メーカーは重合方法を変更。

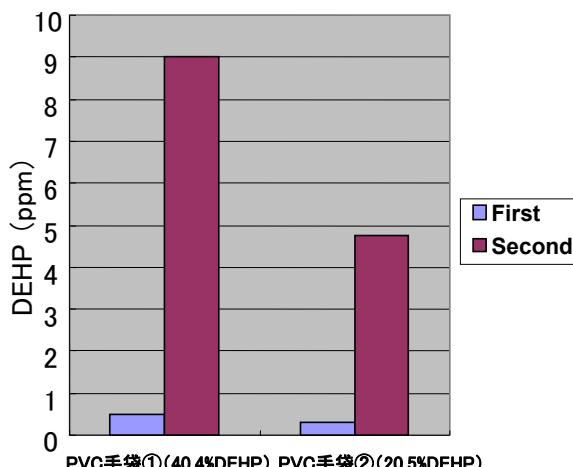
界面活性剤: 工業用洗剤。ノニルフェノール、オクチルフェノール。

環境に出さないように勧告。製造中止。魚には影響。

人体汚染はある。影響は不明。

紫外線吸収剤: 女性ホルモン作用。魚には影響。

# 日本（厚生労働省）

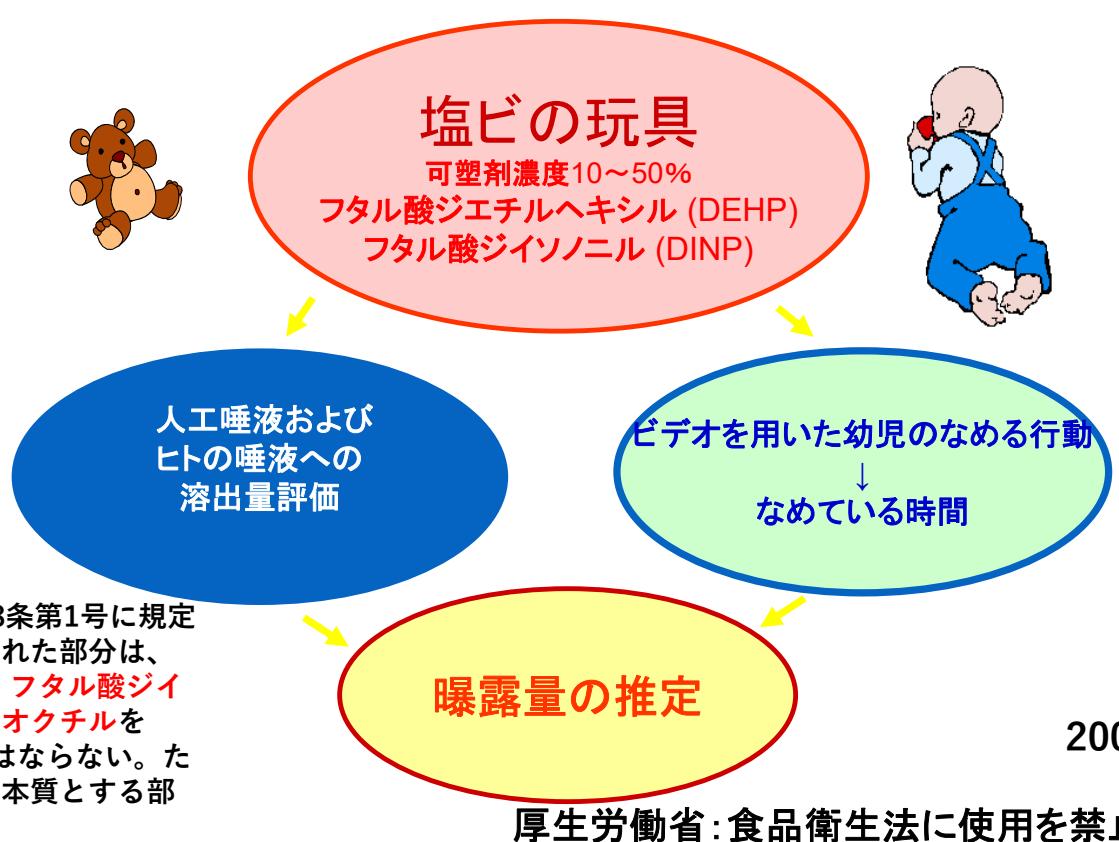


コンビニ弁当の調査  
DEHP(可塑剤)の検出  
曝露源は塩ビの手袋  
食べ物に直接接触する使い方を食品衛生法により禁止

塩ビの手袋から油分の多い食物に  
移ったフタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)

2009

食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃの可塑化された部分は、  
フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを  
0.1%を超えて含有してはならない。ただし、口に接することを本質とする部分に限る。



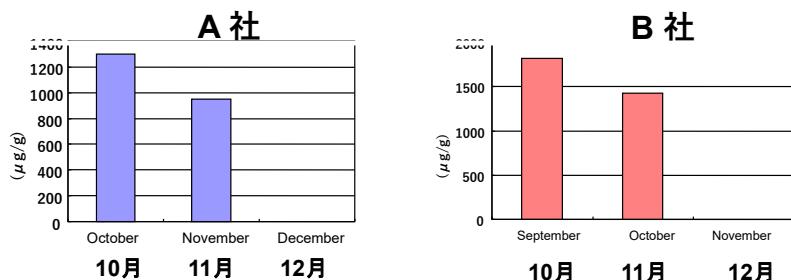
## 缶飲料中のビスフェノールA濃度（重合法を変えることにより低下）



A	15.6	→	0.5	$\mu\text{g}$
B	29.5	→	1.3	
C	12.1	→	1.3	
D	35.7	→	-	



## ラップフィルム中のノニルフェノール（製造会社の対応）



## BIN入り食材中のフタル酸濃度



バーベキューソース (韓国)	DEHP	42,367 ng/g
豆板醤 (香港)		4,654
アンデスポテト (コロンビア)		1,117
日本の食品	DBP	2,560
	ND	- 517

## 日本：環境省の取り組み

SPEED 1998, ExTEND 2005, EXTEND 2010, EXTEND 2016, EXTEND 2022

日本の環境調査(河川、底質、大気)  
メダ力を用いた試験法の開発

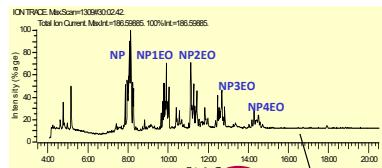
メダ力を用いて4物質の悪影響を公表  
ノニルフェノール、オクチルフェノール、ビスフェノールA、DDT  
ラットを用いた36物質(28物質)の試験では悪影響は見られなかった

化学物質のリスク評価に向けた取り組み (100物質)  
経済協力開発機構(OECD)の試験法開発に協力  
日米二国間協力：日米協力で試験法開発  
日英共同研究：イギリスの河川中の合成エストロゲン(EE2)の濃度で、河川に生息しているコイ科のローチに悪影響があることを実験的に証明(3年間の実験)  
日韓共同研究：

## 下水処理排水からのエストロゲン類似物質の検出



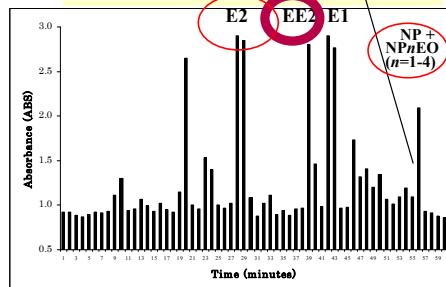
ローチ・ニジマス  
を下水処理排水  
で飼育



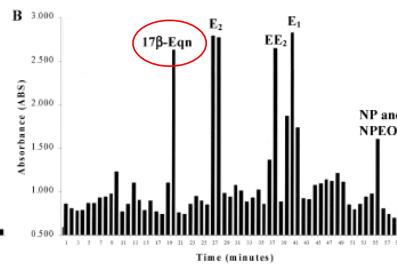
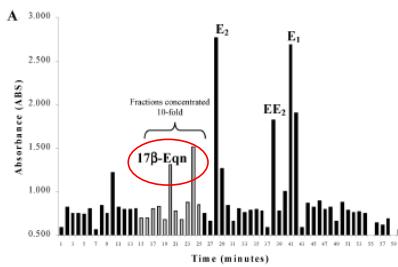
下水排水からのエストロゲン類似物質の活性



エストロゲン時類似物質、抗エストロゲン物質およびそれらの代謝物質  
yeast screens, LC-NMR-MS/GC-MSMS



E2 女性ホルモン  
EE2 合成女性ホルモン  
NP ノニルフェノール  
17 $\beta$ -Equ エクイイン



Tyler, C.R., Filby, A.L., Bickley, L.K., Cumming, R.I., Gibson, R., Labadie, P., Katsu, Y., Liney, K.E., Shears, J.A., Silva-Castro, V., Urushitani, H., Lange, A., Winter, M.J., Iguchi, T. and Hill, E.M. (2009). Environmental health impacts of equine estrogens derived from hormone replacement therapy. Environ. Sci. Technol., 43, 3897-3904. Environ. Sci. Technol., 2009.

## 環境省の内分泌かく乱物質の取り組み

1998 平成10年5月	SPEED'98: 環境ホルモン戦略計画SPEED'98
2005 平成17年3月	ExTEND 2005 (Extended Tasks on Endocrine Disruption)
2010 平成22年7月	EXTEND 2010
2016 平成28年6月	EXTEND 2016
2022 令和4年10月	EXTEND 2022-2030 ?



- 評価の対象生物・水生生物：魚類（メダカ）、両生類（アフリカツメガエル）及び無脊椎動物（オオミジンコ）
- 評価対象とする影響
- 生殖に及ぼす影響 – エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
- 発達（変態等）に及ぼす影響 – 甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
- 成長に及ぼす影響 – 幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用
- 検討対象物質の選定・環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する目的 → 国内の環境調査で検出された物質等を母集団とする
- 有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出・試験の実施と有害性評価
- 2段階の試験・評価の枠組みを構築・第1段階として、まず試験管内試験（*in vitro* 試験）を実施し、その結果等を踏まえて短期生物試験（*in vivo* 試験）を優先的に実施すべき物質を抽出、その結果をもとに第2段階の確定試験（*in vivo* 試験）を行い、最低作用濃度と環境濃度からリスク評価を行う。

## EXTEND2010 — EXTEND2022 における試験法開発の進捗状況 (2024年4月時点)

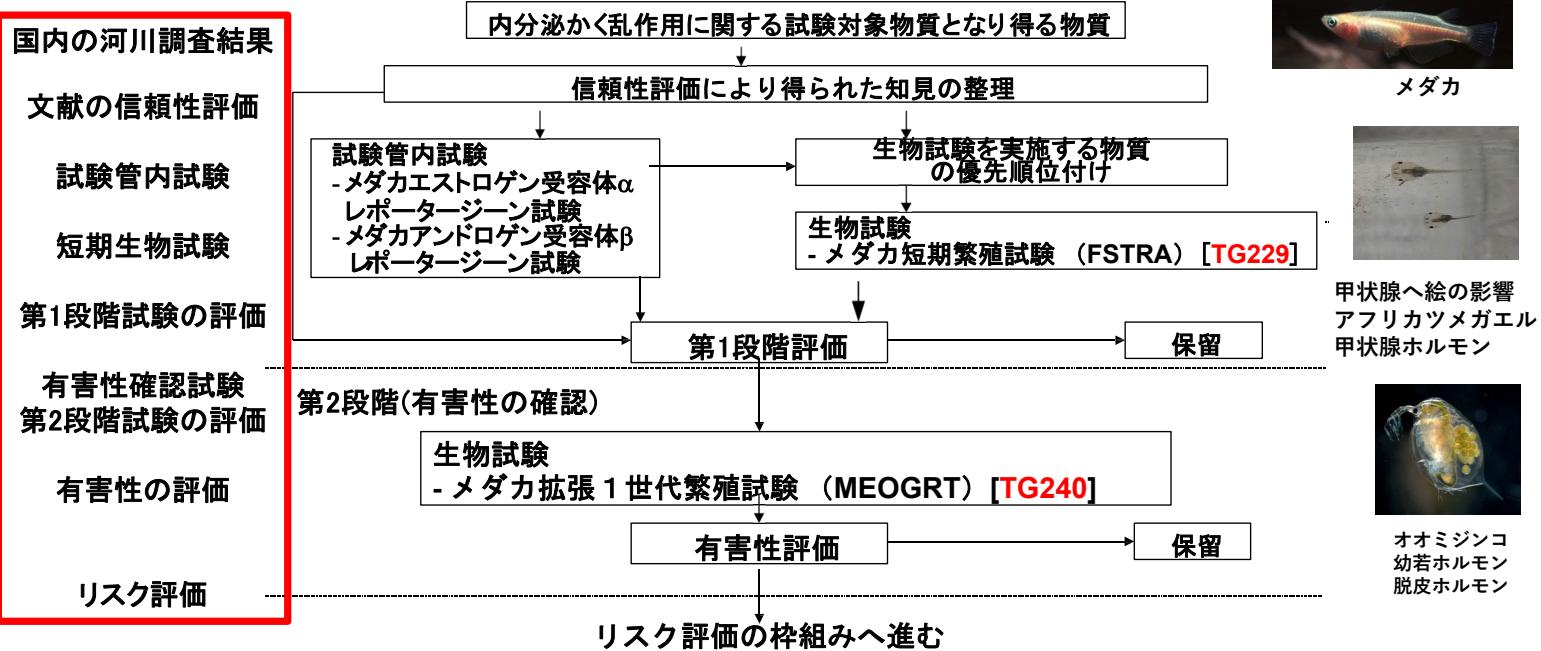
注: ◎開発済み、○開発中（完成間近）、△開発中、▽不採用

検出可能な作用	第1段階試験管内試験 (スクリーニング試験)	第1段階生物試験 (スクリーニング試験)	第2段階生物試験 (確定試験)
エストロゲン様作用 抗エストロゲン様作用	◎メダカエストロゲン受容体α レポータージーン試験	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229, FSTRA)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験 (OECD TG240, MEOGRT)
アンドロゲン様作用	◎メダカアンドロゲン受容体β レポータージーン試験	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229, FSTRA)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験 (OECD TG240, MEOGRT)
抗アンドロゲン様作用	◎メダカアンドロゲン受容体β レポータージーン試験	◎幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (OECD GD379, JMASA)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験 (OECD TG240, MEOGRT)
甲状腺ホルモン様作用 抗甲状腺ホルモン様作用	◎ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体β レポータージーン試験	◎両生類変態試験 (OECD TG231, AMA)	◎幼生期両生類成長発達試験 (OECD TG241, LAGDA)
幼若ホルモン様作用 抗幼若ホルモン様作用	◎ミジンコ幼若ホルモン受容体レポータージーン試験	◎ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験 (OECD TG253, JHASA)	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211 ANNEX7) ▽ミジンコ多世代試験
脱皮ホルモン様作用 抗脱皮ホルモン様作用	◎ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポータージーン試験	△ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211 ANNEX7) ▽ミジンコ多世代試験

## 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [1/4]

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

### 第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)



## 試験・評価の実施状況

- 試験対象物質の選定（主に国内の河川のモニタリング結果に基づく）
  - 検討対象物質の選定: 228物質
  - 信頼性評価を実施: 213物質
    - 「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」: 159物質
- 第1段階試験管内試験
  - レポータージーンアッセイを実施: 120物質（延べ461アッセイ）・陽性: 46物質
- 第1段階生物試験
  - メダ力を用いた魚類短期繁殖試験(TG229, FSTRA)を実施: 26物質
    - 内分泌かく乱作用を示唆: 12物質
    - 繁殖等に関する有害性を示唆: 20物質
- 第2段階生物試験
  - メダ力拡張1世代繁殖試験(TG240, MEOGRT)を実施: 8物質
    - 内分泌かく乱作用を確認または示唆: 8物質
    - 繁殖等に関する有害性を確認: 8物質・現在TG240 MEOGRTを実施中: 2物質

## 試験法の開発には基礎研究が必須

### メダ力:

- 性決定遺伝子の発見（遺伝的な性の判別）(Matsuda, Nagahama et al., 2002, 2007)
- エストロゲン受容体(3種類)の遺伝子配列・機能・進化・ノックアウトメダ力の作成 (Miyagawa et al., 2014, Tohyama et al., 2016, 2017)
- アンドロゲン受容体(2種類)の遺伝子配列・機能・進化・ノックアウトメダ力の作成 (Ogino et al., 2014, 2016, 2023)

### アフリカツメガエル

- 甲状腺ホルモン受容体(2種類)の遺伝子配列・機能 (Oka et al., 2012)

### オオミジンコ

- 幼若ホルモン類似物質でオスが生まれる (Tatarazako et al., 2003)
- 性決定遺伝子の発見 (Kato et al., 2011)
- 脱皮ホルモン受容体 (EcR+USP) 遺伝子配列 (Kato et al., 2007)
- 幼若ホルモン受容体 (Met+SRC) 遺伝子配列 (Miyakawa et al., 2013)
- ミジンコの遺伝子改変技術の開発 (Hiruta et al., 2014, 2018)