

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科
(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.

私の話は、内分泌かく乱物質問題の新たな話題ではなく、内分泌かく乱物質問題が提起される前に起こっていた出来事からはじめて、内分泌かく乱物質問題へのつながりの、歴史的な背景の概要をお話したいと思います。

この画面の下の方に、「水環境学会誌」の特集号の内容を書いております。私は、内分泌かく乱物質問題の歴史的背景を、川嶋さんと私は諸外国の内分泌かく乱物質問題への対処、環境省の山崎様は、内分泌かく乱物質問題への環境省の取り組みをまとめておられます。詳しい内容は、この特集号を参照していただければと思います。それでは、始めたいと思います。

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 (マクラ克蘭, 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, ダマノスキー, 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？**

今日の概要は、内分泌学の歴史からはじめます。ホルモンという概念は 1900 年代の初めに生まれ、その中で女性ホルモンは 1920 年代と、割と早く見つかりました。その後、女性ホルモンと似た作用をするような物質（女性ホルモン類似物質）がいろいろ見つかってきました。その女性ホルモン類似物質がいろいろな動物の生殖を抑制する影響が 1930 年代以降に知られてきました。

それを受けて、アメリカ NIEHS (国立環境健康科学研究所) のマクラ克蘭先生が環境中のエストロゲン会議 I、II、III (1979, 1984, 1994 年) と 3 回開いています。この会議 III に私も呼ばれて参加しました。この時には、「環境エストロゲン」と呼んでいました。

1991 年に、当時 WWF (世界野生生物基金) のコルボーンさんが、ウイスコンシン州のウイングスプレッドに、20 名の研究者を集めて、「ウイングスプレッド会議」を開きました。この会議の内容を、「Our Stolen Future」『奪われし未来』として 1996 年に出版しました。この会議で、「内分泌かく乱物質」という用語が作られました。私のアメリカでの恩師、バーン先生もこの会議に出席されておりましたので、会議直後から、内分泌かく乱物質関連の情報は全て私の処にも届いておりました。この 1996 年に出た本が契機となってアメリカ政府、EU、日本政府も対応策を考え始めました。このコルボーンさんは、2000 年に「環境のノーベル賞」とも言われている、旭硝子財団のブループラネット賞を受賞されました。

その後、多くの内分泌かく乱物質関連の国際会議が開催され、1998 年には、鈴木継美先生を会長として、日本内分泌攪乱化学物質学会が設立され、研究もいまだに続いています。

日本は 1998 年から内分泌かく乱物質問題に取り組み始めました。ここからは環境省が中心となっている、プロジェクトの概要だけをお話しします。その詳細は、国立環境研究所の山本先生、日本エヌ・ユーエス川嶋さんおよび環境省の山崎様から詳しい話があると思います。

	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stilbestrol
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) 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)	
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腫上皮の異常増殖・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.)	
1980	1972 DDT の禁止 (米国) 1979, 1984, 1994 環境中のエストロゲン会議 (J.A. マクララン) 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 ウィングスブレッド会議, 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. ダマノスキー, P. マイヤーズ) 1996 ウェイブリッジ会議, 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/IIPS Report, 2001: 女性の生殖異常 (L.J. 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 (Stanczak 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州クラスター (5000万ユーロ) 2022 EXTEND 2022	オベソジエン (Grün... Kanno, Iguchi, Blumberg)
2020		

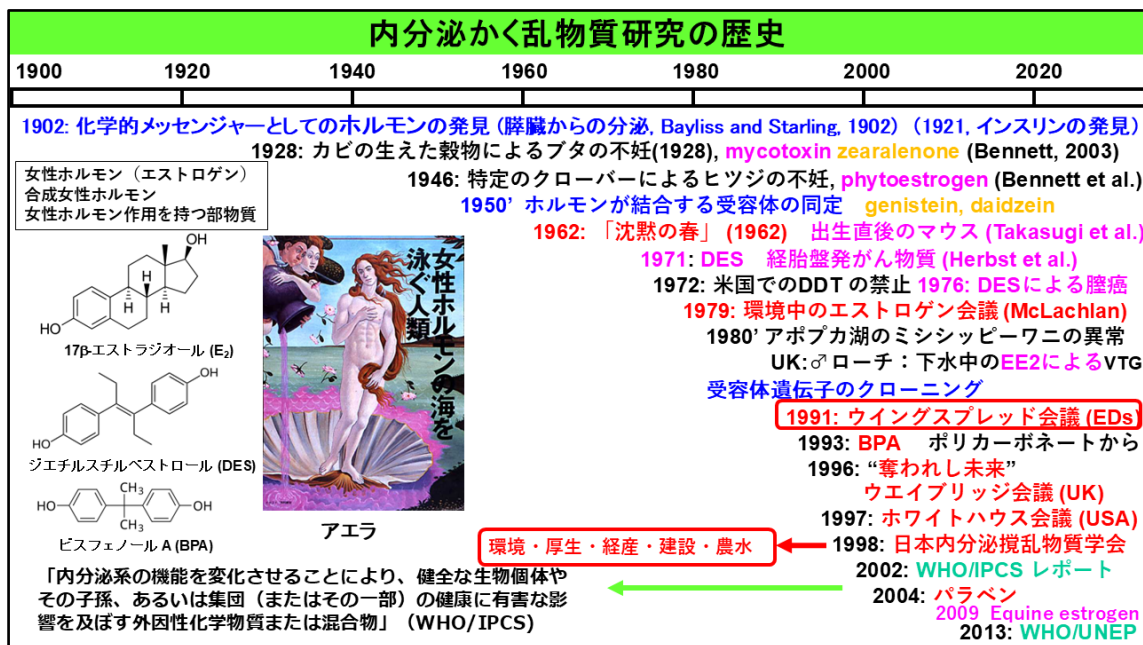
これは、年表風に、内分泌学の学問の流れ、(膵臓からの血糖を下げる物質 (後にインスリン)、1929 年の女性ホルモンの発見、その後男性ホルモン、甲状腺ホルモンの発見、それらの受容体の発見)、に加えて、女性ホルモン類似作用を持つ物質 (ゼアラレノン: 黴のエストロゲン類似物質で、黴のついた餌を食べさせた豚の不妊) の動物への影響。1938 年のイギリスのドッズによる合成女性ホルモンの作成、それを流産防止剤として服用した妊婦から生まれた女性での 1971 年のハーブストによる腫瘍の発見。その 9 年前に、私の恩師 (高杉遼、バーン) らによる生まれたばかりのマウスに女性ホルモンを投与すると加齢とともに腫瘍を発症することの発見が 1962 年、その年には、レイチェル・カーソンの「沈黙の春」が出版されました。1991 年のウィングスブレッド会議では「環境エストロゲン」から「内分泌攪乱物質」と呼ぶことにし、1996 年には、コルボーンらによる「奪われし未来」の出版があり、1998 年からの、環境省による内分泌かく乱物質問題への取り組みはピンクの字で、SPEED '98 から EXTEND2022 まで。

1991 年のウィングスブレッド会議では、コルボーン (Theo Colborn) さんが 20 名の研究者を集めて、主に環境中の女性ホルモン類似物質の野生生物への影響、動物実験の結果などを議論しました。1979 年からマクララン先生は、環境中のエストロゲンという会議を開いており、当時は「環境エストロゲン」という名前で呼んでいました。ウィングスブレッド会議では、エストロゲン作用だけではなく、広くホルモンの作用を乱す物質ということに合意し、「現在では、内分泌かく乱物質」あるいは「内分泌かく乱化学物質」という名前で呼ばれています。

ウィングスブレッド会議の内容を基に、1996 年に『奪われし未来』が出版されました。それを受けてロンドン郊外でウェイブリッジ会議が開かれ、各国の行政官が集まり、内分泌かく乱物質問題への対処を議論し、日本からは、衛研の井上達 (とおる) 先生が参加さ

れました。その3か月後には、ワシントンD.C.で、「ホワイトハウス会議」が、スミソニアン研究所で開催され、アメリカの要請で、私も参加し、そこで環境庁の中島課長にお会いしました。行政の方とお会いしたのはそこが初めてだったですね。ということで、アメリカの環境保護庁も1996年、1997年の会議から行政的にいろいろな取組が始まりました。OECDでも、動物に悪影響を及ぼす物質を検出する試験法の開発が始まりました。

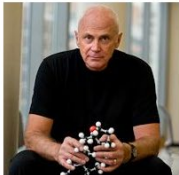
1998年のピンク色の字で「環境庁ではSPEED'98」という取組が始まり、ExTEND2005、EXTEND2010、2016、2022と5～6年のタームで進めてきています。



今までの話を年代順に並べてみました。

女性ホルモン(E₂)、合成女性ホルモン (DES)、ビスフェノール (BPA) の構造式を書いています、左側のベンゼン環に OH がついた構造があると女性ホルモンの受容体に結合しやすいと言われています。体内の女性ホルモンのエストラジオール、合成女性ホルモンのジェチルスチルベストロール、ポリカーボネートの原材料になるビスフェノール A にも、ベンゼン環に OH がついた構造が入っています。

ジョン・マクラ克蘭
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)



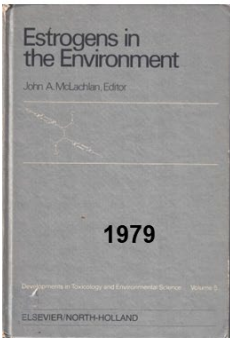
INTRODUCTION

Symposium on Estrogens in the Environment, III

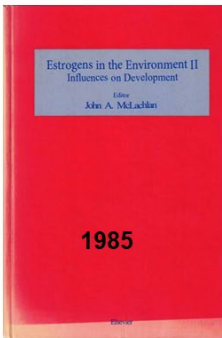
John A. McLachlan¹ and Kenneth S. Korach²

¹Tulane/Xavier Center for Bioenvironmental Research, Tulane University, New Orleans, Louisiana; ²Laboratory 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: **1994, 1997**
<https://doi.org/10.1289/ehp.101-1519878>



1979



1985

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)

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 estrogenlike 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 polychlorinated biphenyls).

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. Developmental 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

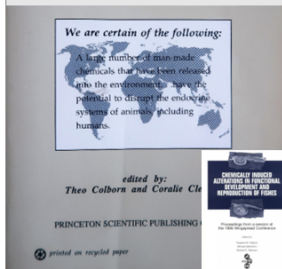


New evidence about low-dose exposure presented at the meeting highlighted the need for new screening methods for the effects of estrogens. Frederick vom Saal of the University of Missouri's division of biological sciences in Columbia demonstrates that extremely low doses of estrogens (up to 50 times 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

環境中のエストロゲン会議を開いたジョン・マクラ克蘭先生は、アメリカの環境健康研究所におられ、3回にわたって会議を開き、参加者と議論した結果が左の2冊の本と、右側の学会誌（Environmental Health Perspectives）に載っています。内容は詳しくはお話しませんが、マクラ克蘭先生が女性ホルモンの影響ということについて最初に着目して研究を始めた方です。

ウィ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.



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. Kubiak, J.A. McLachlan, J.P. Myers, R.E. Peterson, P.J.H. Reijnders, A. Soto, G. Van der Kraak, F. von Saal, P. Whitten

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变化、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攪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。

コルボーンさんが、ウィスコンシン州にあるウィングスプレッドにある会議場で開いたので「ウィングスプレッド会議」呼ばれています。この会議では、環境に出ている化学物質の野生生物やヒトへの影響の可能性、動物実験ではどこまで分かっているか、ヒトでは、女性ホルモン作用によって何が起ころのか、発がんの議論も含まれていました。そういったことを話し合って、下のほうに「Consensus」、環境に放出された多くの人工化学物質は内分泌系を攪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というまとめになり、「内分泌かく乱物質」と呼ぶことに合意されました。

内分泌かく乱物質問題の歴史的流れ

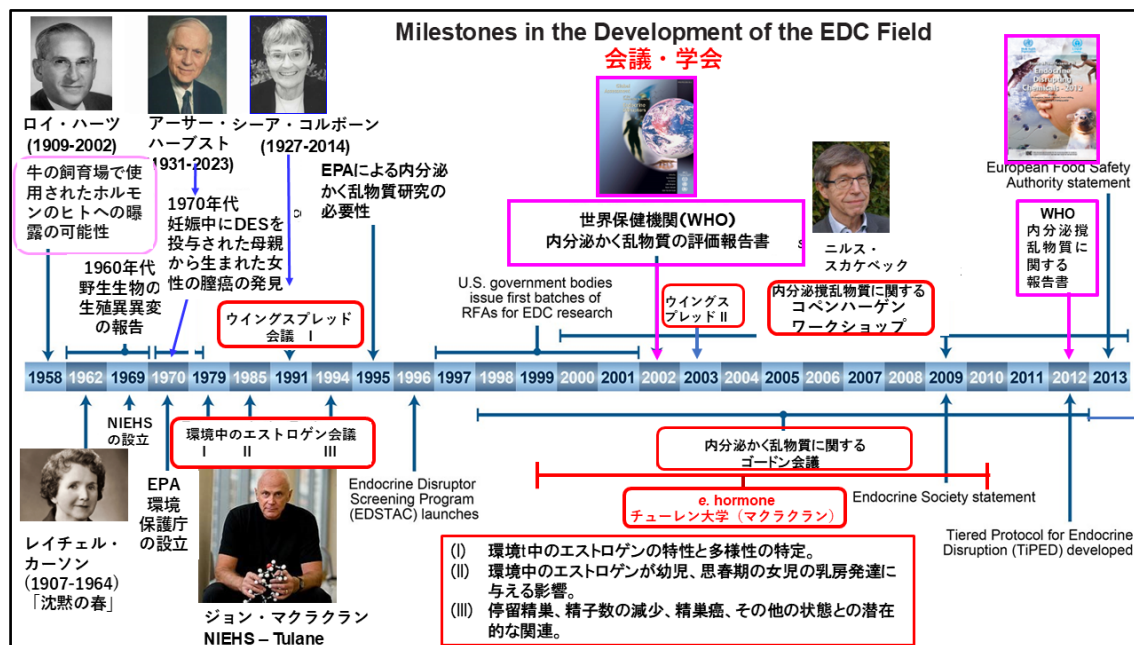
1979, 1985, 1994 環境中のエストロゲン会議 (マクラクラン、John A. McLachlan) 1991 ウィングスブレッド会議 (コルボーン); 2003 第2回ウィングスブレッド会議 1992 “Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection” by Colborn and Clement 1996 「奪われし未来」 Colborn, Dumanoski, Myers 1996, 12 ウェイブリッジ会議, ロンドン, 英国 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 1998 OECD による内分泌攪乱物質の試験法開発の開始 1998, 5 環境庁: 内分泌攪乱物質に関する戦略プログラム'98 (SPEED '98) 1998, 6 日本内分泌攪乱化学物質学会設立 2000, 4 ミレミアムプロジェクト (化学物質の評価) 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の内分泌攪乱物質研究から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”	 Colborn, T. (1927-2014) Blue Planet Prize (2000) Asahi Glass Foundation  Bern, H.A. (1920-2012) UC Berkeley, US National Academy  井上 達  中島正治  椎葉茂樹  吉田徳久  上田博三  上谷和子    2002 2013
---	--

コルボーンさんは右上の右から 2 番目の女性です。その右側は私のアメリカでの恩師のバーン先生です。下のほうの 4 人顔写真は、内分泌かく乱物質が当時の環境庁で始まったときの方々です。中島課長の写真が見つからなかったのですが、椎葉さんやその後の課長さんは吉田さん、上田さん、上谷さんといった方たちは私たちと話をしてくれた方たちで、内分泌かく乱物質の取り組みを進めてくださった方々です。

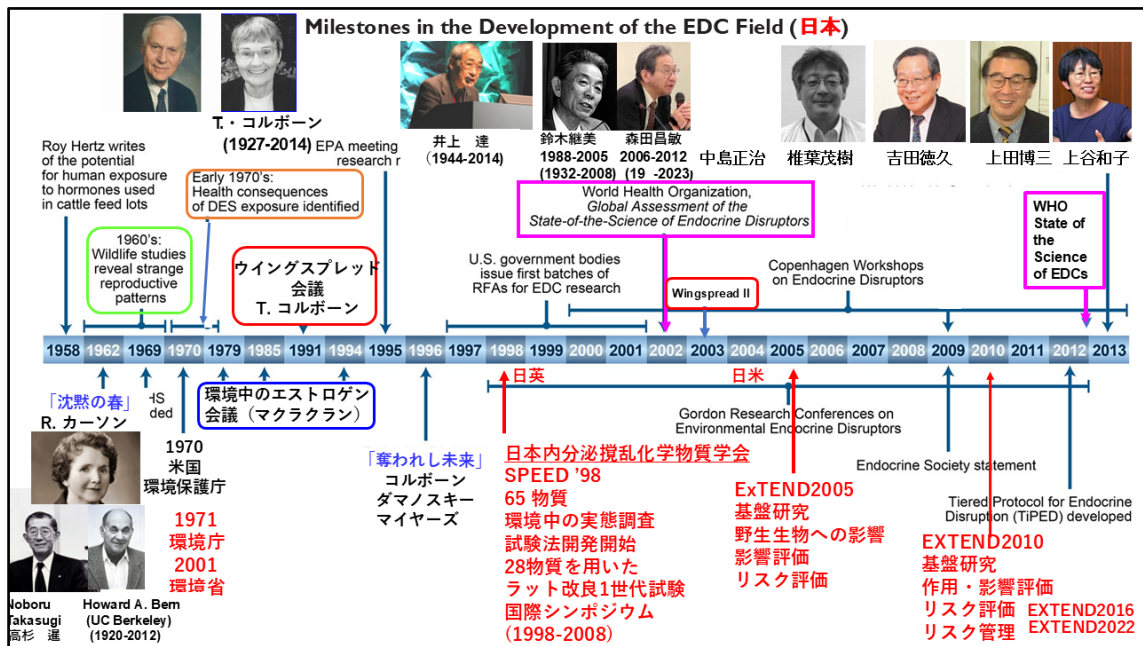
日本は、1998 年から当時の環境庁が内分泌かく乱化学物質に関する戦略プログラムを、SPEED'98 としました。早くやるぞというような「SPEED」という名前がついています。

それから下の枠組みの中では、内分泌かく乱物質と考えられている物質を 60 程度選択し、それを日本の環境中で測定する取り組みが始まりました。また、日本で作ったメダカを用いた試験法を用いて、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、o,p'-DDT のメダカの生殖への影響を調べて、これらの物質には女性ホルモン活性があり、高濃度では産卵などに悪影響も及ぼすことが明らかになりました。

1998 年 6 月には、鈴木継美先生を会長に、森田先生と私が副会長で、日本内分泌攪乱化学物質学会が設立されました。



年表のように書きましたが、ここでは、内分泌かく乱物質に関する学会を並べてみました。真ん中よりも少し右側にスカケベック先生の名前と写真があります。彼はデンマークのコペンハーゲン大学医学部の教授でお医者さんです。ヒト健康に関する内分泌かく乱物質の会議を 2000 年から現在まで継続して開催されています。その下のところの「ゴードン会議」は、私たちが 1998 年に設立した会議で、アメリカのニューハンプシャー州とイタリアのピサの近くで、現在も継続して開催されています。マクラ克蘭先生は NIEHS からニューオーリンズの Tulane 大学に移られて、e. hormone という内分泌かく乱物質会議を 1999 年から 2010 年まで続けていらっしゃいました。私は e. hormone のすべてに参加しました。主な会議内容は、赤の囲みの(I, II, III)の内容でした。内容の濃い会議でした。また、左上のロイ・ハーツ先生はマクラ克蘭先生の恩師で、殺虫剤として使用した薬に女性ホルモン作用があり、実験動物の鼠が不妊になった事件、ビタミン剤を飲んだ男児の胸が女性化したのは、合成女性ホルモンをカプセルに詰めていた機会を洗浄することなくビタミン剤をパプセルに詰めて販売したことにより、ビタミン剤に合成上清ホルモンが混入していた事件も報告されています。



年表の中に、日本の環境庁から環境省での取り組みを、1998 年の SPEED'98 から始まり EXTEND2022 に継続されている流れを入れてみました。左下の、私の恩師の高杉先生とカリフォルニア大学バークレー校のバーン先生は、レイチェル・カーソンの「沈黙の春」と同じ 1962 年に、*Science* に生まれたばかりのマウスに女性ホルモンを投与すると加齢とともに、膣の腫瘍を含む異常が誘発されることを発表されました。私の研究生生活の最初のテーマが、このメカニズムを探ることで、いまだに継続しています。

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)。
フロリダ州のアポプカ湖: 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): 精巣に卵子(精巣卵)、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、低率ながら陰癌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、卵巣嚢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、科学的教養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。

ウイングスプレッド会議を開いた経緯と『奪われし未来』の執筆に用いた内容を簡単にまとめてみました。五大湖の魚を食べたミンクが子供を産まなくなったこと、鳥の産卵にも問題が起こったこと、あるいは流産防止剤として DES を処方された女性から生まれた女の子に陰がんが見つかったことなどを基にして、特に、発達期の胎児（胎仔）生後間もなくの子に対して女性ホルモン作用を持つ内分泌かく乱物質の影響が強く出ていることが問題にされ、Fragile fetusとも言われています。

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**アポプカ湖**では、農薬工場の事故により流出した農薬(**ジコホル、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. Skkakebaek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。**

このスライドには、農薬工場の事故により化学物質に汚染された湖のミシシッピーワニや野生生物で観察された例、身近な物質の女性ホルモン作用物質、コペンハーゲン大学のスカケベック先生らの、ヒトの精子数は50年間で半減しているという衝撃的な論文についての解説、米国の環境保護庁では、1996年の食品品質保護法、安全飲料水法の改正に内分泌攪乱物質関連の研究の義務化を盛り込みました。これによって、米国環境保護庁の内分泌かく乱物質問題への積極的関与が始まりました。

 David Crews	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)。
 Guillette, L.J. Jr.	ミシシッピーワニ: フロリダのアボプカ湖では、農業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)。
 Ana Soto	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、メトキシクロルなど) 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。
 Fred vom Saal	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)。
 N. Skkakebaek	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. Skkakebaek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)。
 R.J. Kavlock	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催した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 の影響に関してまとめた。 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。

ここでは、誰がどんな研究に関与してきたかを、左がわの顔写真と、右側の、その方々の取り組みについてまとめてみました。アメリカワニへの影響はフロリダ大学の Guillette 先生、乳がん培養細胞を使って女性ホルモン作用を見るという方法を見つけたタフツ大学の Ana Soto 先生、非常に低用量でも影響が出るのではないかというミズーリ大学の vom Saal 先生、あるいはヒトの精子はこの 50 年間で半減したという当時発表されて非常に有名になったデンマークのコペンハーゲン大学のスカケベック (Skkakebaek) 先生、一番下の顔写真が小さいですけども米国環境保護庁の Kavlock さん、この方はアメリカでの内分泌かく乱物質の取組および OECD での内分泌攪乱物質検出の試験法や動物実験の確立などを、日本の井上達(とおる)先生とともに指導されていました。先ほどお話しした、1996 年の米国環境保護庁の食品の保護法あるいは安全な水を飲むという法律により、内分泌かく乱物質が食品や飲料水に混入しないように、それをどうやって調べるかという、試験法の開発につなげた方です。

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。これを受けて、**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つとなった。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—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。

米国の環境保護庁では70,000物質を超える化学物質のホルモン活性の有無を調べる試験が要請されていました。その他の話をまとめておきました。また、下半分は日本の環境省の取り組みについてまとめてあります。

。

	1895 甲状腺の抽出物に代謝の増加作用
	1891 ビスフェノール A の合成 (ロシアの化学者 Aleksandr Pavlovich Dianin)
1900	1902 ホルモンは化学伝達物質: インシュリン (Bayliss and Starling)
	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)
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膈上皮の異常増殖・腫瘍 (Takasugi et al.)
	1971 Adenocarcinoma of the vagina (DES identified a transplacental carcinogen) (ハーバースト et al.)
1980	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)
	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 ウィングスブレッド会議, 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・ダマノスキー, ピーターセン・マイヤーズ)
	1996 ウェイブリッジ会議, 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)
2000	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)
	2002 WHO/IPS Report, 2001: 女性の生殖異常 (Guillette); Oral hormone replacement (Mattox)
	2005 EXTEND2005; オベソジエン (Grün... Kanno, Iguchi, Blumberg)
	2010 EXTEND2010
	2013 WHO/UNEP Report, 2013 合成エストロゲンのEthinylestradiol (EE2) のリスク評価 (Stanczak et al.)
	2016 EXTEND2016
2020	2019-2023 EURION 内分泌かく乱物質の特定を改善するための欧州クラスター (5000万ユーロ)
	2022 EXTEND 2022

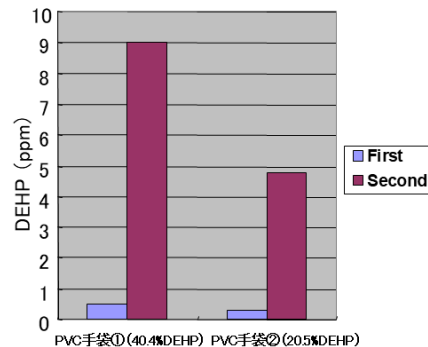
このスライドは前にも見ていただきました。いままで、ここに出ている出来事の一部をお話ししてきました。

日本（厚生労働省・環境省）

ダイオキシン： 焼却炉の改善、燃焼させるプラスチックの選別
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。
難燃剤： 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。

日本の厚生労働省が行った、内分泌かく乱物質関連の会議にも参加していましたので、いくつかの話題についてご紹介いたします。スライドのような物質を問題にしていました。

日本（厚生労働省）



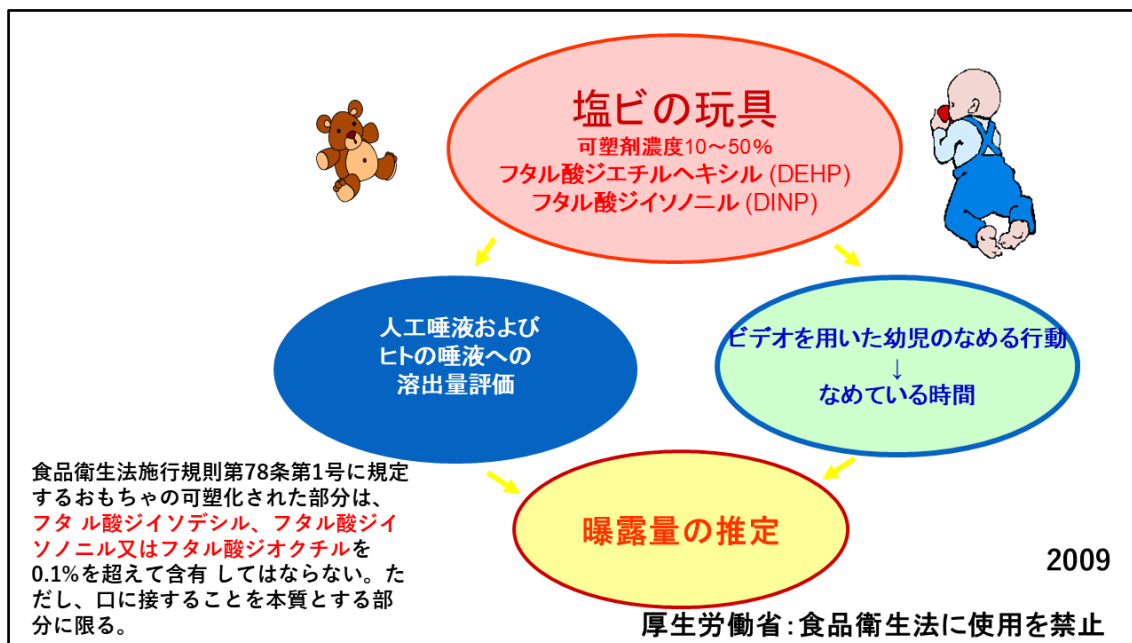
コンビニ弁当の調査
DEHP(可塑剤)の検出
曝露源は塩ビの手袋

食べ物に直接接触する使い方を食品衛生法により禁止

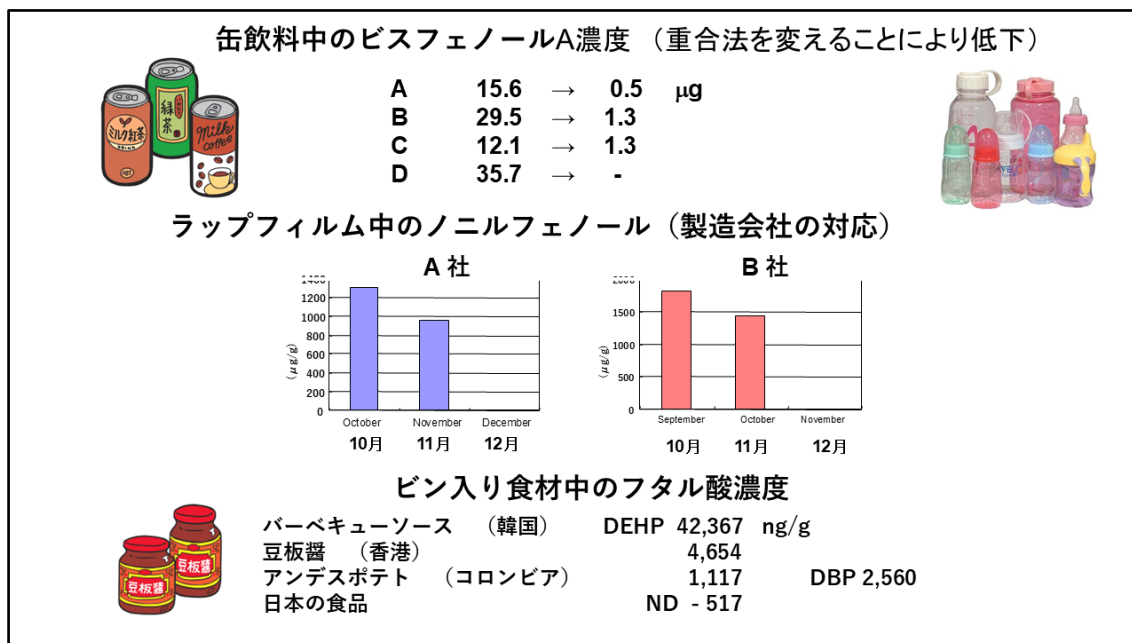
塩ビの手袋から油分の多い食物に移ったフタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)

2009

厚生労働省は、コンビニ弁当をいろいろ買ってきて、食材中の可塑剤のフタル酸ジエチルヘキシルを測定してみたところ、食品中に高濃度で、この可塑剤が混入していることが分かりました。その汚染源を調べると、食材を弁当の容器に詰めるときに雑菌が入らないように塩ビの手袋をして食材をつまんでいました。その手袋から可塑剤が食品に移行していたことが明らかになりました。箸を用いて食材を入れるとフタル酸の混入はありませんでした。この結果から、この可塑剤が入っている手袋を食品を扱うときには使用してはならないと、食品衛生法で禁止されました。現在の所品用の手袋にはフタル酸ジエチルヘキシルははいっていませんが、実験室で使っている、同じように見える手袋には可塑剤が使われています、



次の話に移ります。子供は玩具を口に入れます。子供の玩具に用いられている可塑剤、ここではフタル酸ジエチルヘキシルとフタル酸ジイソノニルを問題にしています。子供が1日何時間玩具を口に入れているかをビデオで撮影し、その時間、玩具を人工唾液に入れて、どのくらい可塑剤が人工唾液に溶出するかを調べました。1日人工唾液に溶出した最高量を用いて、リスク評価を行いました。これらの可塑剤が入った玩具について、スライドの左下のように、食品衛生法を改定し、これらの可塑剤は、なめることを主にした子供の玩具には使うのを食品衛生法で禁止しました。



古い話ですが、当時の缶コーヒーの缶の内側のコーティング剤として、ビスフェノール A を使っていましたので、どれぐらいの量が溶出しているのかを測定しました。A・B・C・D と 4 つの会社の缶を用いました。その結果、かなりの濃度のビスフェノール A がコーヒーの中に溶出していることがわかりました。これに対応して、製缶メーカーは、ビスフェノール A の重合方法を変えるという対応をとり、溶出量が激減しました。

次に、ラップフィルムの中にもノニルフェノールが使われていましたので、油物を包んだりすると、ノニルフェノールは食べ物に移行していました。これに関しては、製造業者の対応でノニルフェノールをラップフィルムに入れることをやめたため、ラップフィルムからのノニルフェノールの溶出はなくなりました。業界の取り組みが自主的に行われた結果です。

瓶入りの食材から高濃度のフタル酸類が食品に移行していることもわかりましたが、海外では、どのような対応を行ったのかは、不明です。

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)
メダカを用いた試験法の開発

メダカを用いて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

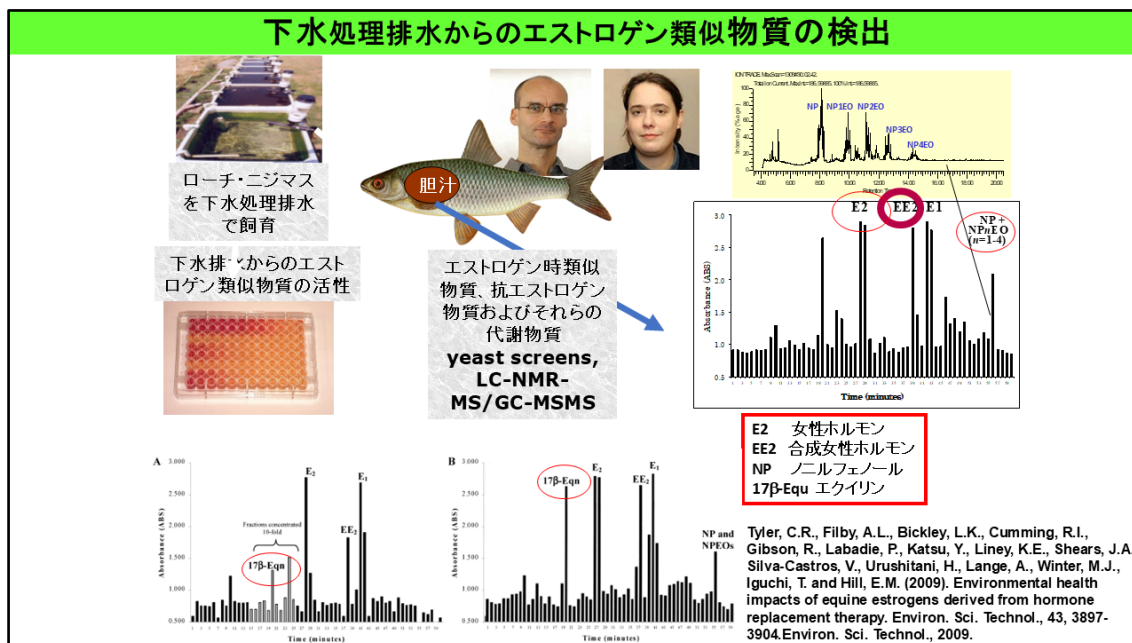
日英共同研究: イギリスの河川中の**合成エストロゲン(EE2)**の濃度で、河川に生息している**コイ科のローチに悪影響**があることを実験的に証明(3年間の実験)

日韓共同研究:

ここからは環境庁・環境省の取組です。SPEED'98 という取り組みが1998年から始まりました。1998年には、内分泌かく乱物質として疑わしい60数物質を、河川水を含む環境中で測定するという非常に大きな調査が行われました。

また、メダカを用いて、日本独自の生物試験を、赤字の4物質、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、*o,p'*-DDTを用いて行いました。これらの4物質は女性ホルモン作用が若干ある物質です。メダカに対しては濃度が高いと生殖に悪影響が出ることがわかりました。。一方、ラットを使った世代試験も行い、36物質中28物質の試験ではラットに対しては悪影響が見られませんでした。

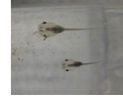
環境省では、日米二国間協力で内分泌かく乱物質の試験法をOECDに提案しています。また、日英共同研究では、それぞれの国で問題と思われる物質の調査や、共同研究により、生物試験を行っています。



特に日英共同研究では、イギリスのエクセター大学のタイラー先生、ラング博士と、イギリスの下水処理場から出てくる女性ホルモン作用する物質は何があるのだろうかと共同研究を行い、合成女性ホルモンのエチニルエストラジオール（排卵抑制剤のピルとして服用したもの）が下水処理水中で飼育したコイ科の魚（ローチ）の体内から検出されました。さらに、それに加えて妊娠した馬の尿から出る女性ホルモン作用を持つエクイリン、が非常に高濃度で魚の体内から検出されました。その下水処理水でコイ科の仲間の魚ローチを飼育すると産卵数が極めて減少し、精巣の中に卵が発生してしまう（精巣卵）ことも分かりました。共同研究の1つの例です。

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。

環境省の場合には、SPEED から始まって、現在 EXTEND2022 というプログラムをどんどん進めているのですが、主には評価の対象生物としてメダカ、両生類のアフリカツメガエル、無脊椎動物のオオミジンコを使って試験を行い、そのホルモン作用の有無。どれぐらいの濃度で悪影響が出ているのかというようなことを調べています。

女性ホルモン作用、女性ホルモンを邪魔する作用（抗女性ホルモン作用）。男性ホルモン作用、抗男性ホルモン作用をメダカで、また、両生類はオタマジャクシがカエルになるときに、手足が伸びてきて尻尾が消えてというような変態が起こります。それには甲状腺ホルモンが必要です。オタマジャクシを用いて甲状腺ホルモン作用や、甲状腺ホルモン作用を邪魔する作用が、試験の対象になります。ミジンコの場合には主に、幼若ホルモンと脱皮ホルモンが成長や脱皮に必要ですので、それらのホルモン作用を持つ、あるいは邪魔をする作用などを調べています。これらの試験に用いる試験は、日本、米国、ドイツなどの協力で開発した OECD で認められた試験法を使用しています。

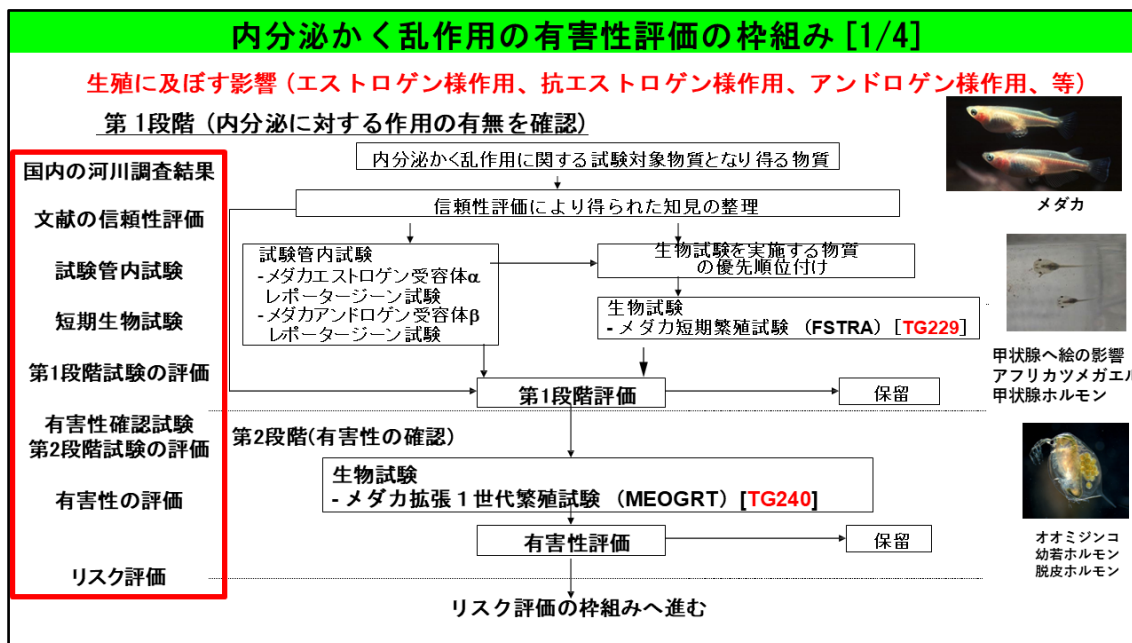
EXTEND2010 — EXTEND2022 における試験法開発の進捗状況（2024年4月時点）

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レポーター遺伝子試験	◎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レポーター遺伝子試験	◎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レポーター遺伝子試験	◎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 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 体レポーター遺伝子試験	◎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 体レポーター遺伝子試験	△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

この表で、赤枠で囲ったところは、OECDで日本が主導して開発した試験法の名前を示しています。これは山本先生が詳しく説明してくださるとおもいます。この中の例えばメダカの拡張1世代繁殖試験とか両生類の幼生期両生類成長発達試験という、右の欄の上から3つ目、4つ目の◎のところを見ていただきますと、これはアメリカの環境保護庁の研究者たちと一緒に開発した試験法になります。

左から2列目の試験管内試験は、女性ホルモン受容体、男性ホルモン受容体、甲状腺ホルモン受容体、幼若ホルモン受容体、脱皮ホルモン受容体とレポーター遺伝子を培養細胞に導入して、ホルモン作用があると蛍光を発するようにして、数日でどのようなホルモン作用を持っているかを判断できます。これは、私の研究室で開発したものです。



日本の場合には国内の河川調査など、国内で検出された物質を対象にすることが前提です。それらの物質は、どのような影響が調べられているかを、それらの物質の影響が報告されている論文を、ほぼすべて読み、使用されている生物種、試験濃度、試験項目、物質の入手先、純度、その試験を再現するに十分な記載があるか、など、文献の信頼性も調べます。この図では、エストロゲン作用・抗エストロゲン作用をメダカを用いて調べる例を表しています。メダカのエストロゲン受容体遺伝子とレポーター遺伝子を導入した細胞を用いた試験管内試験で、ホルモン作用を確認し、第1段階試験として21日間の短期試験を行い、産卵数、受精率、オスでのビテログニンたんぱく発現などを調べます。この試験で、悪影響が認められた場合には、1世代半の第2段階の長期試験を行います。この結果を元に、試験物質の環境濃度、悪影響の最少作用濃度などをもとに、その物質を規制すべきか、否かの議論に進むことになります。試験管内試験、第1段階生物試験、第2段階生物試験と進むに従い、高価な試験になります。同じように、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用はアフリカツメガエルのオタマジャクシを用いた試験を行い、幼若ホルモン、脱皮ホルモン作用については、オオミジンコを用いた試験になります。この詳細は、山本先生のお話をお聞きください。

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
 - メダカ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
 - メダカ拡張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

現在までに、どのぐらいの数の物質が試験されてきたかということをまとめています。最新情報は、川嶋さんの発表をお聞きください。メダカを用いた第二段階試験まで進んでいるのは8物質プラスアルファとなります。

試験法の開発には基礎研究が必須

メダカ:

- ・ 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・ノックアウトメダカの作成 (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・ノックアウトメダカの作成 (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)

これが最後のスライドです。

試験法の開発には基礎研究が極めて重要です。ここに表示した基礎研究のリストは、私の研究室が中心となって進めたものです。ここで示した基礎研究を基に、ホルモンの受容体を用いた試験管内試験の全てを私の研究室が提供しています。多くの大学院生や博士研究員、助教、准教授の方々のおかげです。

今日は、内分泌かく乱物質という用語が無い、100年近く前から、女性ホルモン類似物質の影響が知られておりました。内分泌かく乱物質問題の、歴史的な話を簡単に紹介しました。

今回の発表には、写真を出しませんでしたけれども、メダカをアメリカの環境保護庁でも確定試験に使っています。メダカを確定試験に使うことをアメリカが決めかねていたときに、ミネソタ州の環境保護庁の研究所に呼ばれまして、3日間、私一人に、相手は30人ばかりの専門家と、議論し、メダカの利点等の説明も行いました。私の所属していた基礎生物学研究所の同僚だった長浜先生たちがメダカの性決定遺伝子も発見されていたので、遺伝子を用いて雌雄を判別できるというのが最大の利点でした。今でも魚類で遺伝子を使って雄雌が判定できるのはメダカだけなのです。この3日間の議論で、アメリカの環境保護庁もメダカを用いた試験に移行することが決まり、日米で共同して、メダカの試験法を開発することになりました。懐かしい話です。

ということで、内分泌かく乱物質問題の始まりの前から、現在まで駆け足で話してきました。国立環境研究所の先生方や、いであ（株）の研究者の方々が、試験法の確立や試験のデータをOECDで発表していただくことで、OECDでの日本の実力が高いことが証明されています。私のお話はここで終わりにします。御清聴ありがとうございました。続いて、国立環境研究所の山本先生によるOECDの試験の具体的なお話をお聞きください。