

化学物質の内分泌かく乱作用に関する 環境省の検討状況について

平成25年12月13日
環境省環境保健部 山崎 邦彦

1

本日の今回の公開セミナーのイントロダクションとして、環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討状況について、簡単に紹介させていただきます。

EXTEND2010の概要

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2010－」（平成22年7月）

（EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption）

- ExTEND2005（H17～22）の枠組みを基本的には採用しつつ、所要の改善を実施
- 向こう5年間程度を見据えた新たなプログラムとして構築
- 化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じ管理していくことを目標
 - 評価手法の確立と評価の実施を加速化することがねらい
- 生態影響に関する検討を優先（人の健康に及ぼすリスクも視野）
- 国際的な連携を一層強化

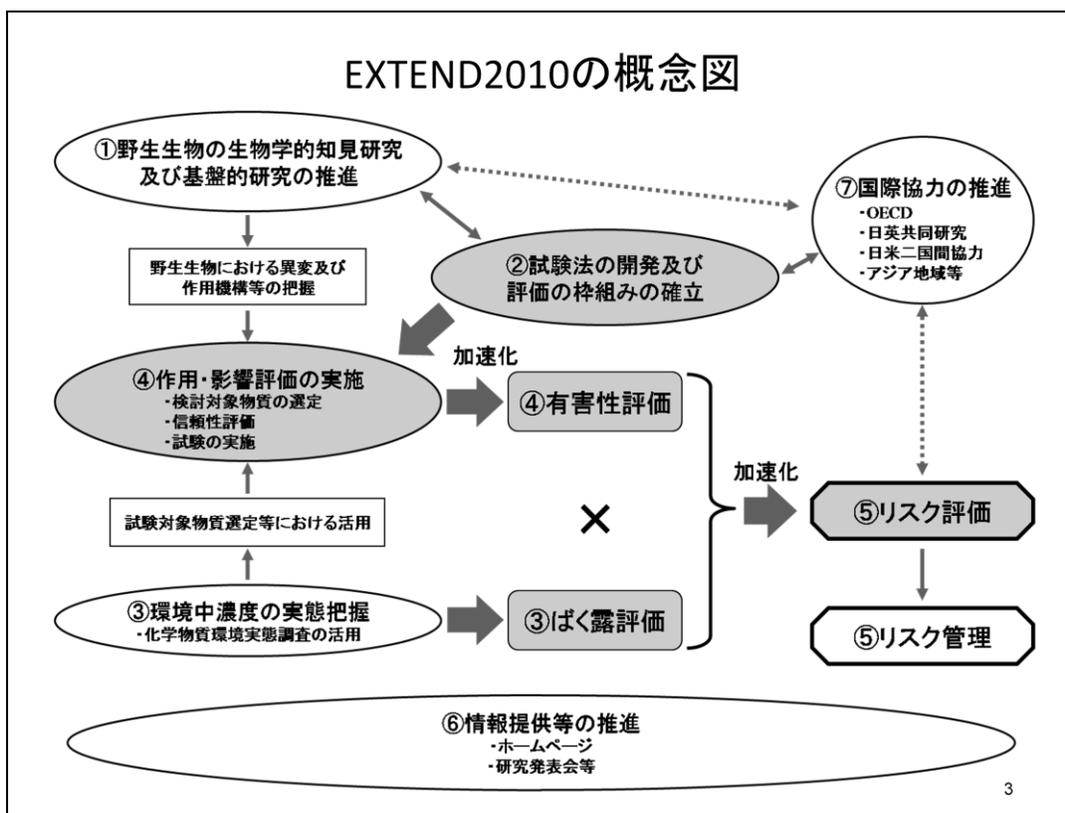
2

現在進めているプログラムは、今回のセミナーの表題にもなっておりますが、「EXTEND2010」と申します。「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2010－」として平成22年7月に公開させていただきました。

それ以前では、1990年代の終わりの方で「SPEED'98」としてスタートして、2005年には「ExTEND2005」へと模様替えしましたが、平成22年7月からスタートした現在のEXTEND2010は、直前のExTEND2005の枠組みを基本的に踏襲しつつ一部改善した形で進めるという形をとりました。はっきりいつからいつまでと明記しておりませんが、向こう5年間程度を見据えたプログラムとして作ったものでございます。

赤字で書いていますが、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じて管理していくことを目標とて、それに向けて評価手法の確立と、確立した評価手法を用いて評価を実施していくことを加速化していくことを、大きなねらいとして動かしています。

この検討の中では、環境省のプログラムとして、現状では生態影響に関する検討を優先しており、また、国際的な連携を一層強化していくということをやねらいにしてやってきております。



これがEXTEND2010の概念図で、ここに示す①～⑦の7つの要素を含んでおります。

①が、野生生物の生物学的知見研究と基盤的研究として、研究を推進していくという要素。

②は、評価のための試験法の開発と評価の枠組みを確立していくという部分。

③は、環境中濃度の実態把握として、環境中の化学物質の存在状況を把握し、理解していくという側面。

④は、「作用・影響評価」という名前を付けておりますが、確立された試験法を用いて評価を進めていくという側面です。

リスク評価ではおなじみですが、ばく露評価と有害性評価の両方の知見から、⑤のリスク評価を進めてリスク管理につなげていくという形をとっており、このプログラムでは色を塗ってある部分を加速化して進めていく形をとっています。

より基盤的な部分としては、情報提供（⑥）を進めていくという側面があります。また国際協力の推進（⑦）として、OECDでの試験法開発のほか、今回御講演いただきますようにイギリスとの間で共同研究を進めておりますし、試験法開発の関係ではアメリカとの間で二国間協力を進めてきています。

作用・影響評価の考え方

- 評価の対象生物
 - 水生生物: 魚類、両生類及び無脊椎動物
- 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率的に抽出する目的
 - 国内の環境調査で検出された物質を母集団とする
 - 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段階の有害性評価の枠組みを構築
 - 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生物試験(*in vivo*試験)を優先的に実施すべき物質を抽出

4

少し細かくなりますが、今進めつつある作用・影響評価の考え方の要点をまとめてみました。

現時点では、哺乳類の知見に基づいてヒトの健康影響をみていくのではなく、環境中の生物サイドを環境省の事業としてはみていく形をとっていますので、対象生物は、水生生物として魚類、両生類及び無脊椎動物を挙げています。

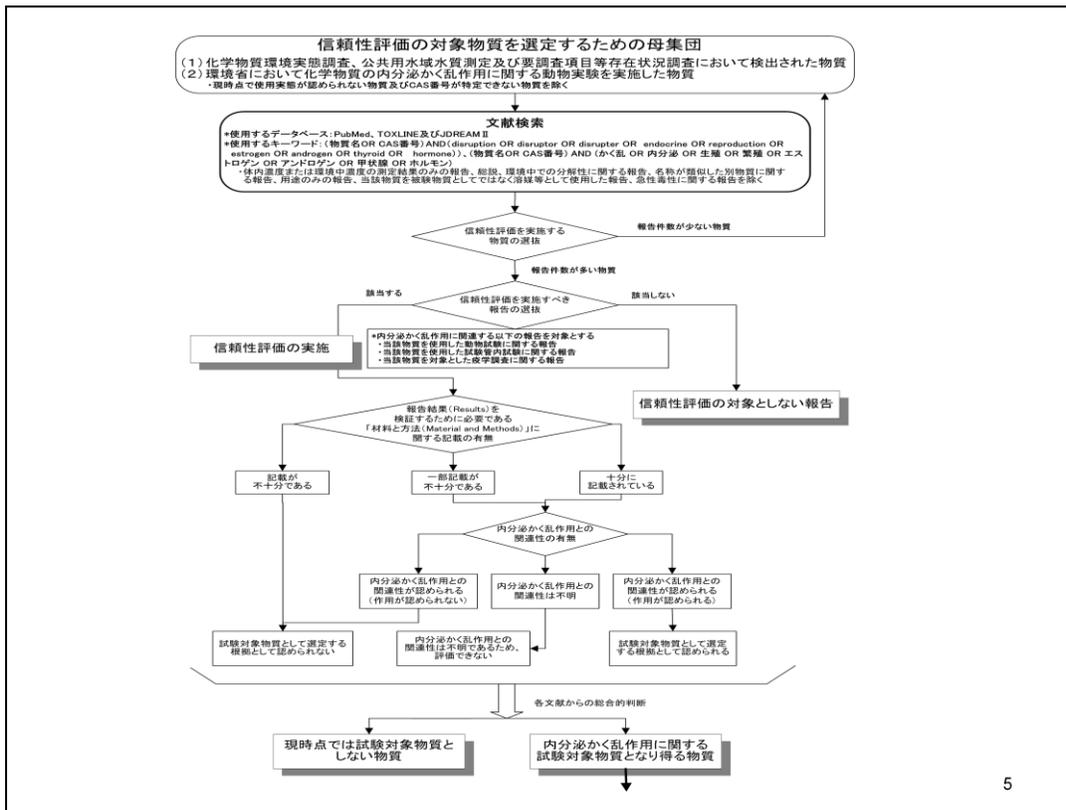
評価対象とする影響は、生殖に及ぼす影響、発達や変態に及ぼす影響、成長に及ぼす影響です。具体的にはそれぞれいろいろな作用がありますが、内分泌かく乱作用に関連するこういった作用をみていく形でやっています。内分泌かく乱作用としてどういう影響まで考え得るかというのは、研究者の方々によっても違うと思いますし、いろいろな影響を広くみていくという点で視野が広がりつつあると理解していますが、行政が行うプログラムとして、評価するためのツールが出来てきていて、実際に評価を回していくのが可能なところから進めていくというスタンスで、現状ではここに挙げたような影響を中心に評価を進める形をとっています。

検討対象物質の選定ですが、先ほどの図にもありましたように、行政としてリスク評価を行って問題がありそうな物質を抽出し、必要に応じてリスク管理をしていくという視点になりますので、環境リスクが懸念される物質を効率的に抽出するため、国内の環境調査で検出された物質を母集団とし、そこから評価対象物質を選んでいくという形をとっています。

以前の「SPEED'98」と呼ばれた時点では、「内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質」のリストがあり、60何物質挙げておりました。環境行政では、検討対象とすべき候補物質を特定した上で調べていくというアプローチをよくとりますが、世間で環境ホルモンに過度の注目が集まっていた時期でもありますので、あたかもそれが「問題がある悪者物質」のリストのように誤解される側面も残念ながらありました。現在では、特にそういう問題物質リストみたいなものは世界中見てもあまりなさそうでしたので、このプログラムでは国内の環境調査で検出された物質を母集団として動かしていく形をとっています。

その上で、既存のいろんな知見を整理して、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を選んでいくという手順をとっています。

試験の実施と有害性評価、これはまた後ほど図をお示ししますが、2段階の評価の枠組みを作って、こういう手順を進める形をとっています。

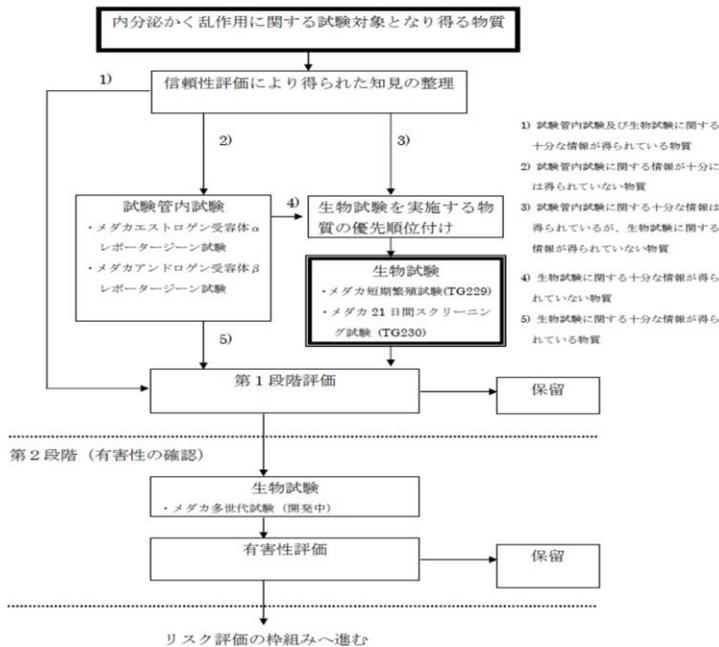


これは、我々が評価を行っていく中の、ある意味前半の段階、試験を対象とする物質を選ぶまでにどういう形で既存の知見を整理して、対象の物質を絞り込んでいくかという流れを表したものです。「EXTEND2010」という冊子にも入っておりますが、それを、評価を進める中で少しずつリバイスしながら行っております。母集団としては、先ほど申しましたように、主に環境中で検出された物質をスタートとして、文献調査をして得られた知見の信頼性の評価を行っていき、更にそのいろんな影響に関する知見が内分泌かく乱作用との関連性はどうかということ、専門の先生方にも入っていただいて広くチェックします。

そういった既存の知見を総合して、内分泌かく乱作用に関する試験対象となり得る物質か、あるいは現状では試験対象としない物質か、という形で選別していきます。「試験対象となり得る物質」を、次の試験の体系の方につなげていく、という流れで進めています。

内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み(生殖に及ぼす影響)

第1段階 (内分泌系に対する作用の有無を確認)



6

こちらは、先ほどの図の下に続くものになりますが、有害性評価の枠組みとして、ここでは生殖に及ぼす影響を例として挙げています。先ほどの図の「試験対象となり得る物質」について、このような2段階の評価のスキームを作って動かしています。

既存知見を再整理した上で、内分泌かく乱作用をみていく際に、まず試験管内試験を行って、本当にそういう作用があるかどうかを確認する。それだけではなくて、比較的短期間の生物試験、ここではメダカの短期繁殖試験（OECDのテストガイドライン229）で影響がありそうかどうかをみて、まず第1段階の評価を行う。

ここで更に試験をやる必要がある物質については、第2段階として、より詳細な長期間にわたる試験、ここではメダカの多世代試験（開発中）となっておりますが、これはまだ開発中で、名称も含めて未確定ではありますが、より長期の試験を行って、内分泌かく乱作用による有害な影響がどういう形で出てくるかを評価していく。こういう手順をとっております。

これは生殖に及ぼす影響について表した図ですので、他の作用については、該当する試験法がそれぞれ違うものになりますが、基本的には同じ枠組みですので、今回は省略させていただきます。

ただ、まだ第2段階の試験は開発中で出来上がっておりませんし、現状では第1段階生物試験まで出来てきていますので、順次試験を行って、結果が出た物質がこの辺に少し出てきているという段階にきています。

EXTEND2010における評価の進展(1/2)

- 検討対象物質の選定
 - EXTEND2010における目標:5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う。
 - 平成25年9月までに計107物質を選定
 - 既存知見の信頼性評価をもとに、43物質を「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」と結論付け
 - 引き続き36物質について、既存知見の信頼性評価を実施中
- 試験管内試験の実施状況
 - 平成25年9月末時点では、「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」のうち29物質を対象として延べ81項目の試験を実施
 - うち試験結果が陽性であったものは、10物質

評価の進展ですが、目標は、「5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」としておりますが、実行上はだいぶ進んできています。既に目標以上の物質を選定して、評価に着手しているという段階にきています。

先ほどの図にありましたような形で、既存知見の信頼性評価から、43物質を「試験対象となり得る物質」と結論付けまして、引き続き現状では36物質について、評価を更に進めているという段階になっています。

試験管内試験については、9月末時点、現時点とあまり変わりませんが、「試験対象となり得る物質」のうち29物質を対象としてこれだけの試験を実施して、陽性だったものは、今のところ10物質ありました。ここでは具体的な物質名は御紹介いたしません、EXTEND2010のホームページ上でたどれる形で情報提供しています。

EXTEND 2010における評価の進展(2/2)

- 第1段階生物試験の実施状況
 - 試験管内試験結果が陽性であった6物質について、魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施
 - エストロンと4-tert-ペンチルフェノールについて、エストロゲン様作用を持つことを確認
 - 今後、第2段階試験を実施すべきか否かの検討を行う予定
- 試験法の開発・検討の状況
 - 以下の試験については、試験法の開発・検討を進めている段階
 - エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及びアンドロゲン様作用以外の作用に係る第1段階生物試験
 - 第2段階試験(メダカ多世代試験、両生類及び無脊椎動物の長期試験)

8

第1段階の生物試験の実施状況も簡単に御紹介いたしますと、6物質について試験を実施した結果、エストロンと4-tert-ペンチルフェノールについては、エストロゲン様作用を持つことを確認するところまでできています。

今後、次の第2段階試験を実施すべきかどうかの検討を行う予定にしております。

こういった形で評価は進みつつありますが、肝心の試験法がまだ十分完成していないところでもありますので、試験法の開発・検討は、ここに挙げましたような形で、第1段階生物試験の開発を行うことと、第2段階でより長期の試験、メダカ、両生類、無脊椎のミジンコ等についてそれぞれ長期試験を並行して開発しています。

EXTEND2010における研究事業

野生生物の生物学的知見研究、基盤的研究及び関連研究

- 行政としての目標やニーズを明確に反映させた課題を設定し、行政施策の検討における活用を念頭に置き、環境リスク評価の進展に寄与し得る研究課題を優先的に選定
- 公募研究を中心とするが、リスク評価に関連する課題などは、必要に応じて「指定研究」のような形で課題を設定（関連研究）
- **野生生物の生物学的知見研究**
 - 野生生物に認められる異変の中で化学物質による影響が懸念されるものを幅広く捉え、異変の原因解明、化学物質の影響機構の解明、内分泌かく乱作用の解明を段階的に進める
- **基盤的研究**
 - 個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の作用機序等の把握
 - 細胞・分子レベルのアプローチ
 - 試験法開発に資する基盤的研究

9

ここで話題を変えて、EXTEND2010で行っている研究事業について簡単に御紹介いたします。

この中で、野生生物の生物学的知見研究と基盤研究という2つのジャンルの研究をやっておりまして、あわせて関連研究として環境省側で必要と考える課題の研究を進めていただくという形をとっています。

EXTEND2010の研究課題の設定の考え方はここに挙げておりますが、評価を進めていくというのが大きな目標としてありますので、そういった目標やニーズを反映させた課題を設定して、こういう視点で寄与し得る研究課題を優先的に選定するようにしています。実際には公募の形で研究課題を集めて、その上で選定していく形になりますが、リスク評価に関連する課題などは、必要に応じて「関連研究」という名称で、課題を設定して進める形をとっております。

野生生物の研究というのは、化学物質によって野生生物にどのような影響が生じているかを実際の生物で検証していく研究が大事だという認識は、EXTEND2005の時代からありますので、独立したジャンルを設けて研究を募集し、課題を選定しています。

一方、基盤的研究としては、ここに挙げましたような個体(群)レベルのアプローチによる作用機序等の把握とか、もう少し細かい細胞・分子レベルのアプローチ、あるいは評価のための試験法開発に資するような基盤的研究、こういったものを挙げて課題を公募し、選定して進めてきています。

研究課題の選定・評価の方法

• 新規課題の選定

- 研究分野を示した上で、新規課題を公募

(公募課題の例)

- 野生生物において認められた個体(群)の変化やその前兆(行動の変化を含む)について化学物質ばく露の関連性を把握する研究

- 個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究

- 基盤的研究企画評価検討部会及び野生生物の生物学的知見研究検討部会による評価に基づき、新規課題をフィージビリティスタディー(FS)として採択

• 研究の実施と評価

- 研究期間は、FSの期間を含め3～5年間程度

- 年度ごとに両部会による評価を実施し、その結果をもとに研究継続の是非を判断

(FSについては、原則として1年間の実施とし、評価結果をもとに、本課題としての採択の是非を判断)

10

新規の課題の設定ですが、ここにありますような形で、こういうことに該当する提案を募集しますという形で公募しております。

選定にあたりましては、ここに挙げた2つの専門家による委員会の中で評価していただき、新規の課題をフィージビリティスタディーとして採択して進めるという形をとっています。研究期間は大体3～5年くらい。毎年評価を実施して、継続の是非を判断するという形をとっています。

平成25年度の実施課題

[野生生物の生物学的知見研究]

- ポラ・マハゼ・ニ枚貝を用いた日本沿岸域における底質蓄積性化学物質の生物影響の解明：征矢野清(長崎大学大学院)
- 野生の歩哨動物*Rattus* sp.を用いた環境化学物質による野生動物のゲノム・ストレスと適応の検証：石塚真由美(北海道大学大学院)

[化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究]

- 易代謝性化学物質の体内動態と次世代への影響に関する研究：岩野英知(酪農学園大学)
- ツメガエル変態アッセイを用いた甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発：柏木昭彦(広島大学大学院)
- 医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価：仲山慶(愛媛大学)

[フィージビリティースタディー]

- 妊馬由来エクイリン類の汚染実態解明と生態影響評価：有菌幸司(熊本県立大学)
- 第2のエストロゲン受容体ER β を標的とした内分泌かく乱メカニズムの解明：荒牧弘範(第一薬科大学)

[関連研究]

- 生物蓄積性内分泌かく乱候補物質によるわが国の野生生物汚染の実態解明：田辺信介(愛媛大学)
- ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析：井口泰泉(自然科学研究機構基礎生物学研究所)

25年度の実施課題は、ここに挙げたとおりです。1つの課題の規模としては300万～400万円程度で、期間は3～5年くらいを前提として進んでおります。初年度の課題は、フィージビリティースタディーとしてまず1年間だけ行っているだけで、継続の可否を評価するという形をとっております。

関連研究は、ある意味指定研究としてお願いして進めていただいている課題です。

化学物質の内分泌かく乱作用に関する 日英共同研究 (1/2)

- 平成11年3月に開催されたG8環境大臣会合において、内分泌かく乱化学物質に関する日英共同研究の実施について合意
- 当初は5年間の日英共同研究として開始され、平成16年には5年間(第2期)の延長が決定。平成20年にはさらに5年間(第3期)の延長の合意
- 共同研究課題を設定した上で、日英双方で研究を実施
- 毎年共同研究ワークショップを開催して、研究の進捗を報告し、さらに共同で研究すべき課題を同定
- 本年は、12月9～10日にワークショップを開催し、来年度の共同研究課題について合意

12

次は、EXTEND2010の中で行っている日英共同研究について簡単に御紹介します。

平成11年に共同研究の実施について合意し、5年間ずつプログラムとして年限を区切って共同研究の課題を設定して進めてきております。最初5年間で、平成16年から第2期としてまた5年間、平成20年に更に5年間の延長を合意して、現在3期目の共同研究を実施しております。

日英双方で研究を実施しておりますが、毎年共同研究ワークショップを開催して、研究の進捗を報告し、更に次の年に何を研究すべきという課題を同定するという形をとっております。今年、今週の月曜と火曜にワークショップを開催し、来年度の課題について合意しています。

化学物質の内分泌かく乱作用に関する 日英共同研究 (2/2)

- 第3期(平成22～26年)の日英共同研究のテーマ
 - 処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究、並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究 [コアプロジェクト-1]
 - 内分泌かく乱化学物質が起こしうる環境リスクを評価するための野生生物への悪影響を推定する方法(試験法)の開発 [コアプロジェクト-2]
 - 水生生物及びその他の生物の生殖及び成長への影響を把握するための化学物質試験法における様々なエンドポイントの評価(遺伝子レベルや分子生物学的なアプローチ)に関する研究 [コアプロジェクト-3]
 - 英国及び日本における野生生物への環境リスク(個体群レベルでの影響等)の解析 [コアプロジェクト-4]

13

この中では、現在の第3期では、4つのコアプロジェクトを設定して研究を進める形をとっております。

1つ目が、ばく露評価に向けた環境中の挙動に関するもの、2つ目が、試験法の開発に関連する研究課題、3つ目が、遺伝子レベルや分子生物学的なアプローチの研究、4つ目が、野生生物への環境リスクの解析に関する課題で構成されております。

本公開セミナーの講演内容

[招待講演]

- 潜在的内分泌かく乱化学物質の取扱いについて－欧州における規制の進展
Mike Roberts (英国Defra (Department for Environment, Food and Rural Affairs))
- 魚類における内分泌かく乱作用の重要性について理解する
(日英共同研究における研究成果等)
Charles Tyler (英国Exeter University)

[関連研究]

- たかが微塵子されどミジンコ ミジンコ類の環境依存性 性決定・性分化
(「ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析」より)
代表研究者: 井口泰泉 (自然科学研究機構基礎生物学研究所)

[基盤的研究(平成24年度終了課題)]

- 多動性に関わる内分泌系因子の同定とかく乱物質の影響に関する研究
(H22～24)
代表研究者: 鯉淵典之 (群馬大学大学院)

14

以上、私どもの方で進めているEXTEND2010の概要と、そのうちの重要と考える部分について簡単に御紹介させていただきました。

本日、招待講演としてイギリスからお越しいただいたお二人にお願いしています。今週の月曜、火曜に日英の共同ワークショップが開催されましたので、そこに来ていただいたお二人に、講演をお願いする形をとっています。

3点目の井口泰泉先生におかれましては、日英共同研究も含めて、我々EXTEND2010を進める上で、広くご指導いただいておりますが、この研究課題は、環境省の指定研究としての位置付けで、ミジンコにおける内分泌かく乱作用のメカニズムの解析に関する研究を進めていただいております。これについて講演をお願いしています。

また、鯉淵先生におかれましては、先ほど御紹介した基盤的研究の中で、昨年度まで3年間研究をやっていただき、結果がまとまってきておりますので、その結果を御報告いただくことをお願いしました。

検討状況の報告は以上です。
続いて各講演をお聞き下さい。
その前に、ご質問、ご意見等を承ります。

15

私どもの方からの簡単な御報告は、以上でございます。