(とりまとめ案)

化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について

とりまとめ案

2005年3月

環境省

はじめに

環境省では、平成 10 年(1998 年)5 月「内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について-環境ホルモン戦略計画 SPEED'98-」をとりまとめ、平成 12 年(2000 年)11 月に新しい知見等を追加・修正して、2000 年 11 月版(以下「SPEED'98」という。)を策定した。これに沿って、化学物質の内分泌系への作用に関する研究の推進、環境実態調査、ミレニアムプロジェクトによる試験法開発及び試験の実施のほか、国際シンポジウムを毎年開催し、さらに日英・日韓共同研究等も推進してきた。

国際的な動向としては、平成 14 年(2002 年)8 月、環境省も協力して世界保健機関(WHO)/国際労働機関(ILO)/国際連合環境計画(UNEP)が「Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors(以下「WHO グローバル・アセスメント」という。日本語訳 : 内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価」)をとりまとめた。またこの間、経済協力開発機構(OECD)では内分泌かく乱物質の試験法開発について具体的な提案と試行が進んでいるなど様々な取組を通じて新たな科学的知見が着実に蓄積されてきている。

平成 15 年(2003 年)5 月には、内分泌かく乱化学物質について、「内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質」とする政府見解がとりまとめられている。

このような状況をふまえ、環境省では、平成 15 年度(2003 年)から 2 年間にわたり専門家、学識経験者、消費者団体代表等を構成メンバーとする SPEED'98 改訂ワーキンググループ(以下「改訂ワーキング」という。)を設置し、議論を重ねていただいた。改訂ワーキングにおいては、まず、これまでの環境省の取組みを概観し、一般向けのパンフレットにとりまとめた。次に、これまでの取組み事項と、国際的に指摘されている課題とを比較しながら、今後の課題について抽出した。また、この問題に関する地方自治体の対応についてヒアリングを行った。

このような過程を経て、今般、環境省が取組むべき化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応方針がとりまとめられた。

環境省としては、この対応方針に基づき、引き続き総合的な化学物質対策の中での内分泌かく乱作用についての各種の必要な調査・研究を鋭意進めるとともに、国民の理解を深めるため情報提供とコミュニケーションの促進に努めて参りたい。

2005 年 3 月

環境省環境保健部環境安全課

とりまとめ案

目　　次

はじめに

Ⅰ　これまでの取組み

1.　SPEED'98 における基本的な枠組み
2.　SPEED'98 における具体的な取組み
(1)　化学物質の環境実態調査及び野生生物の影響実態調査
(2)　生態系への影響評価のための魚類を用いた試験
(3)　ヒト健康への影響評価のためのほ乳類を用いた試験と疫学的調査
(4)　国際的な協力

Ⅱ　今後の方向性

1.　基本的な考え方
2.　具体的方針
(1)　野生生物の観察
(2)　環境中濃度の実態把握及び暴露の測定
(3)　基盤的研究の推進
(4)　影響評価
(5)　リスク評価
(6)　リスク管理
(7)　情報提供とリスクコミュニケーション等の推進

おわりに

付属資料
①　環境省の取組みに関連した主な出来事
②　国際的な動向
③　これまでの環境実態調査結果の概要
④　生態影響及びヒト健康影響への内分泌かく乱作用に関する試験の方法と結果の概要
⑤　WHO グローバル・アセスメント及びその後得られた科学的知見による化学物質暴露と観察された事象との関連性に関する評価について
⑥　自治体ヒアリング結果概要
⑦　内分泌かく乱化学物質問題関係省庁ホームページリスト
⑧　SPEED'98 による研究業績一覧
⑨　内分泌攪乱化学物質問題検討会委員等名簿

表記に係る注釈：原則として「かく乱」と表記した。ただし、検討会名等、固有名詞について攪乱となっている場合は原名どおり「攪乱」と表記した。

とりまとめ案

Ⅰ　これまでの取組み

１．SPEED'98 における基本的な枠組み

環境省では、内分泌かく乱化学物質問題について、平成 10 年(1998 年)当時、「人や野生生物の内分泌作用を攪乱し、生殖機能阻害、悪性腫瘍等を引き起こす可能性のある内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)による環境汚染は、科学的には未解明な点が多く残されているものの、それが生物生存の基本的条件に関わるものであり、世代を越えた深刻な影響をもたらすおそれがあることから環境保全上の重要課題」と位置づけた。

対応方針の枠組みとして、「①環境中での検出状況、野生生物等に係る実態調査の推進、②試験研究及び技術開発の推進、③環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進、④国際的なネットワーク強化のための努力」を示し、また、具体的な取組みにあたっては、内分泌かく乱作用の有無、強弱、メカニズム等を解明するため、優先して調査研究を進めていく必要性の高い物質群として、化学物質 67 物質をリストアップし、その後、見直しを行い 2000 年 11 月に 65 物質に修正して、各種の取組みを進めてきた。

とりまとめ案

２．SPEED’98 における具体的な取組み

(1)　化学物質の環境実態調査及び野生生物の影響実態調査

平成 10 年度(1998 年)から、水質、底質、土壌、大気の４媒体及び野生生物における SPEED’98 においてリストアップされた化学物質の濃度を測定した。

また、室内空気中の濃度、水生生物中の濃度、野生生物中の濃度、食事試料中の濃度についても、調査手法を開発し一部調査を実施した。(表 1)

環境実態調査の結果は、有害性評価のための試験の実施に際して物質選定や濃度(用量)設定の基礎資料として活用してきたが、環境中の濃度データ自体は化学物質対策全般に有効に活用し得るものである。

野生生物の影響実態調査では、海産の巻貝の一種であるイボニシでメスにオスの生殖器官が形成され発達する生殖器異常がわが国沿岸部で広範囲に認められ、環境中の有機スズ化合物トリブチルスズ、トリフェノルスズとの関連が見いだされた。

一方、卵黄の原料となる蛋白質であるビテロジェニンの濃度がオスのコイで上昇する等の報告が既にあったので調査を行ったが、体内の特定物質の検出状況と異常との間に因果関係は見つからなかった。また、多肢カエルの発生について報告があった地域を含めカエルの実態調査を行ったが、体内の特定の化学物質の検出状況と異常との間に特定の因果関係は見つからなかった。

表１　SPEED’98 における環境実態調査・影響実態調査の実施状況[注1]

平成 10 年度～15 年度

(平成 15 年度環境実態調査結果は本年 12 月開催予定の平成 16 年度第２回内分泌攪乱化学物質検討会の承認後に追加)

	環境実態調査				室内空気調査	水生生物調査[注 2-1] (魚類・貝類)	野生生物調査[注 2-2]	食事調査
	水質	底質	土壌	大気				
測定物質数	５９	５９	５９	３８	９	５９	４０	１３

注１　資料：平成 11 年度～16 年度攪乱化学物質問題検討会資料及び平成 14 年度 POPs モニタリング調査結果。

注 2-1　魚類：ｱｲﾅﾒ、ｱﾕ、ｲﾎﾞﾀﾞｲ、ｳｸﾞｲ、ｳｻｷﾞｱｲﾅﾒ、ｵｲｶﾜ、ｵｵｸﾁﾊﾞｽ、ｶｻｺﾞ、ｶﾜﾑﾂ、ｷﾞﾝﾌﾞﾅ、ｺｲ、ｻｹ、ｻﾝﾏ、ｼﾛｸﾞﾁ、ｽｽﾞｷ、ｾｲｺﾞ、ﾃﾗﾋﾟｱ、ﾆｺﾞｲ、ﾆｼﾞﾏｽ、ﾊﾓﾞ、ﾊﾔ、ﾌﾅ、ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ、ﾍﾗﾌﾞﾅ、ﾎﾞﾗ、ﾏﾊﾓﾞ、ﾏﾌﾞﾅ、ﾏﾙﾀ、ﾏﾙﾀｳｸﾞｲ、ﾐﾅﾐｸﾛﾀﾞｲ、ﾓﾂｺﾞ、ﾜｶｻｷﾞ、貝類：ｲｶﾞｲ、ﾑﾗｻｷｲｶﾞｲ、ﾑﾗｻｷｲﾝｺ、ﾔﾏﾄｼｼﾞﾐの測定結果(測定対象種は年度毎に異なる)。

注 2-2　ほ乳類:ｱｶﾈｽﾞﾐ、ﾂｷﾉﾜｸﾞﾏ、ﾀﾇｷ、ﾆﾎﾝｻﾞﾙ、ﾋｸﾞﾏ、ｺﾞﾏﾌｱｻﾞﾗｼ、ｾﾞﾆｶﾞﾀｱｻﾞﾗｼ、ｵｳｷﾞﾊｸｼﾞﾗ、ｶｽﾞﾊｺﾞﾝﾄﾞｳ、ｶﾏｲﾙｶ、ｺﾌﾞﾊｸｼﾞﾗ、ｽﾅﾒﾘ、ﾅｶﾞｽｸｼﾞﾗ属、ﾈｽﾞﾐｲﾙｶ、ﾊｯﾌﾟｽｵｵｷﾞﾊｸｼﾞﾗ、ﾏｲﾙｶ、ﾐﾝｸｸｼﾞﾗ、鳥類:ｱｵﾊﾞｽﾞｸ、ｲﾇﾜｼ、ｳﾐﾈｺ、ｴｿﾞﾌｸﾛｳ、ｵｵｺﾉﾊｽﾞｸ、ｵｵﾀｶ、ｶﾜｳ、ｶﾜｳ卵、ｺﾐﾐｽﾞｸ、ｼﾏﾌｸﾛｳ、ｸﾏﾀｶ、ｸﾏﾀｶ卵、ﾁｭｳﾋ、ﾁｮｳｹﾞﾝﾎﾞｳ、ﾂﾐ、ﾄﾞﾊﾞﾄ、ﾄﾋﾞ、ﾉｽﾘ、ﾊｲﾀｶ、ﾊｼﾌﾞﾄｶﾞﾗｽ、ﾊﾔﾌﾞｻ、ﾊﾔﾌﾞｻ卵、ﾌｸﾛｳ、ﾌｸﾛｳ卵、ﾐｻｺﾞ、ﾑｸﾄﾞﾘ、両生類:ﾄｳｷｮｳﾀﾞﾙﾏｶﾞｴﾙ、ﾄﾉｻﾏｶﾞｴﾙ、ﾆﾎﾝｱｶｶﾞｴﾙ、ﾔﾏｱｶｶﾞｴﾙの測定結果(測定対象種は年度毎に異なる)。

とりまとめ案

(2)　生態系への影響評価のための魚類を用いた試験

SPEED'98 のリストに基づいて、化学物質ごとに水生生物及び野生生物に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験(*in vitro* 試験)に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価を実施した。その結果をもって試験対象物質を選定し、メダカを用いて、ビテロジェニンアッセイ[注 3]、パーシャルライフサイクル試験[注 4]を実施し、必要に応じてフルライフサイクル試験[注 5]を追加した。(図１)試験濃度の設定にあたっては、試験対象物質の環境中の濃度、既存の毒性情報、物性情報を参考とした。

24 物質で試験を実施した結果、環境中の濃度を考慮した濃度で 4-ノニルフェノール(分岐型)と 4-t-オクチルフェノールでメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、またビスフェノールＡでもメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。残りの 20 物質については、明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断した(o,p'-DDT については 2004 年 12 月現在フルライフサイクル試験を実施中)。試験結果は表２のとおりである。

メダカを用いた上記の一連の試験結果をもって内分泌かく乱作用に関連する評価を実施してきたが、実験動物として基礎的知見の集積が進んでいるメダカにおいても、さらに結果を評価するための関連知見の収集が必要であることや、試験期間の短縮等の効率化を図ること等が課題として挙げられた。

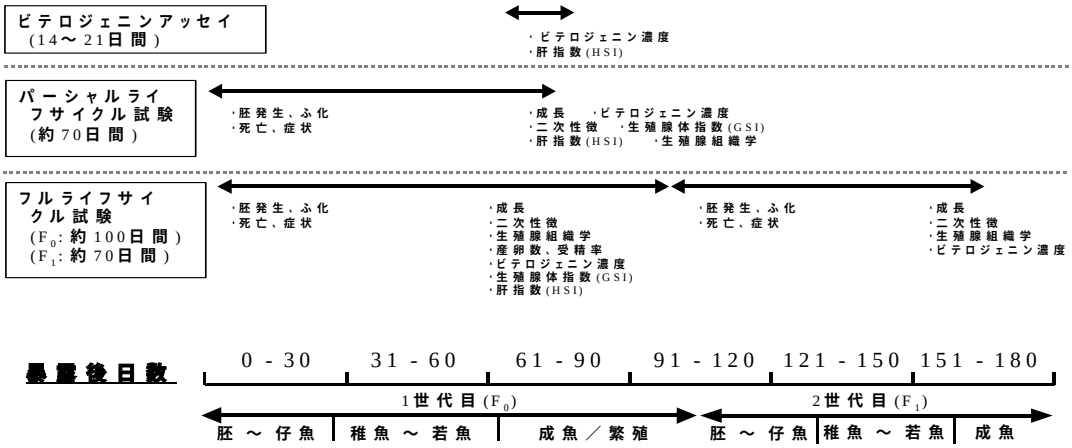
また、この他、アフリカツメガエル等を試験動物としたビテロジェニンアッセイ等、ニホンウズラを試験動物とした性転換試験、オオミジンコを試験対象とした OECD の試験方法の改良等を行っている。(付属資料④)

注３　ﾋﾞﾃﾛｼﾞｪﾆﾝｱｯｾｲ：卵黄形成時に卵母細胞に吸収され、卵黄の原料となるメス特有の蛋白質であるビテロジェニンがオスの体内にも見られる現象を観察する。内分泌かく乱作用を検出するための指標のひとつとして知られている。オスメダカに試験物質を 21 日間暴露させる。

注４　ﾊﾟｰｼｬﾙﾗｲﾌｻｲｸﾙ試験：受精卵の段階から成熟期を通して試験物質に暴露させて生殖組織への影響などを観察する。

注５　ﾌﾙﾗｲﾌｻｲｸﾙ試験：少なくとも２世代にわたり試験物質に暴露することで全生涯を通しての影響を把握する。

とりまとめ案



ビテロジェニンアッセイでは雄メダカに21日間、パーシャルライフサイクル試験では受精卵から成熟期を通して約70日間、フルライフサイクル試験では少なくとも2世代(約180日間)にわたり試験物質を暴露する。なおメダカが孵化して産卵する期間は、約90日から120日程度である。

図1　メダカ試験の概要

とりまとめ

1
2

表２　メダカ試験の結果

物質名	試験結果
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｱﾐﾄﾛｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌｪﾆﾙｽｽﾞ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌﾞﾁﾙｽｽﾞ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｵｸﾀｸﾛﾛｽﾁﾚﾝ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④産卵数・受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾆﾄﾛﾄﾙｴﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾉﾆﾙﾌｪﾉｰﾙ(分岐型)	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。
ﾋﾞｽﾌｪﾉｰﾙ A	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められ、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④孵化日数の高値(遅延)が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが推察された。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｴﾁﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-n-ﾌﾞﾁﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍｷｼﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍﾟﾝﾁﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
β-ﾍｷｻｸﾛﾛｼｸﾛﾍｷｻﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍｷｻｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾞﾝｿﾞﾌｪﾉﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、低濃度(文献情報等により得られた魚類推定曝露量を考慮した比較的低濃度)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾟﾝﾀｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
o,p'-ＤＤＴ	肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の濃度依存的な上昇、精巣卵の濃度依存的な出現が認められたため、フルライフサイクル試験を実施後に評価の予定。
p,p'-ＤＤＴ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

3　なお、試験結果の詳細については、環境省ホームページにおいて公開している。
4　http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-20.pdf
5
6

とりまとめ案

(3)　ヒト健康への影響評価のためのほ乳類を用いた試験と疫学的調査

①　ほ乳類を用いた試験

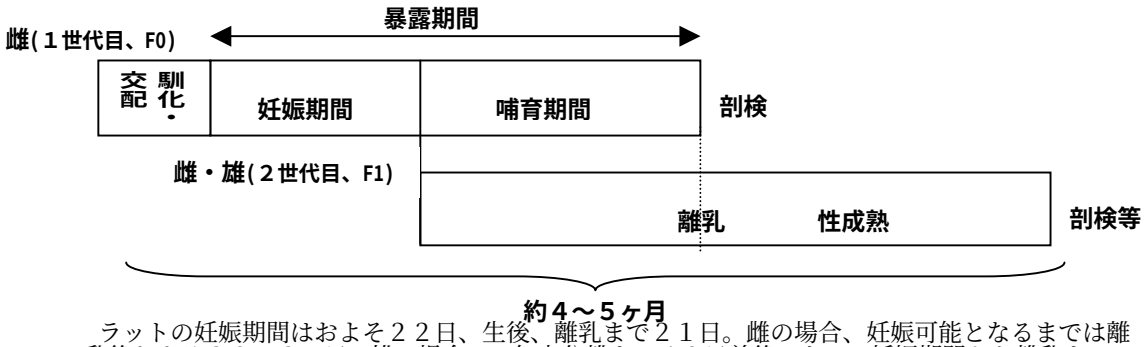
ラットを用いた改良１世代試験を開発し（図２）、SPEED'98 のリストに基づいて、対象とした化学物質ごとにほ乳類に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価を実施した。その結果から選定した試験対象物質を用いて試験を実施した。試験にあたっては試験対象物質の環境中の濃度、ヒトの推定暴露量、既存の毒性情報、物性情報をもとに試験用量及び観察項目の設定を行った。試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性のある用量レベルにおいて何らかの反応や非用量相関的な反応があった場合に検出することをめざして、敢えて従来型のリスク評価を目的とはせず、ヒト推定暴露量を考慮した用量に原則４群、何らかの有害影響が既に報告されている用量に原則１群を設定した。経済産業省で進められている子宮肥大試験[注 6]、ハーシュバーガー試験[注 7]、改良 28 日間反復投与毒性試験[注 8]の試験結果も参照し、結果の評価を行った。

22 物質でラットを用いた試験を実施し、いずれの物質でもヒト推定暴露量を考慮した用量では明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断した。試験結果は表３のとおりである。

動物試験であるからには、飼料から完全に除去することができず定量に制御することもできない作用物質(たとえば植物由来のエストロジェン作用を持つ物質など)が存在する中での試験であり、現実的には作用物質の暴露量ゼロであるような対照群を設定することはできない中で、ヒト推定暴露量を考慮した用量のレベルにおいてこれ以上精密に変化を捉えることには限界があることが明らかとなった。今後は、ヒトが暴露する可能性がある用量だけでなく、各種の毒性評価の手法も参考とした用量設定の検討が必要である。

注６　子宮肥大試験：未成熟雌ラット又は卵巣摘出雌ラットに試験物質を投与し、子宮重量の変化等によりエストロジェン様作用を評価する試験。
注７　ハーシュバーガー試験(Hershberger 試験)：未成熟雄ラット又は精巣摘出雄ラットに試験物質を投与し、前立腺重量や副生殖器の検査によりアンドロジェン作用を評価する試験。
注８　改良 28 日間反復投与毒性試験：28 日間試験物質を投与し、生殖器官、精子形成状態、血中ホルモン濃度など内分泌かく乱作用との関連が指摘されている指標を評価する試験。

とりまとめ案



ラットの妊娠期間はおよそ２２日、生後、離乳まで２１日。雌の場合、妊娠可能となるまでは離乳後およそ３０～３５日、雄の場合は、包皮分離まで４０日前後である。妊娠期間から離乳までの間およそ４３日間にわたり試験物質により暴露される。

図２　ラット改良１世代試験の概要

表３　ラット改良１世代試験の結果

物質名	試験結果
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｱﾐﾄﾛｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(３用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌｪﾆﾙｽｽﾞ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌﾞﾁﾙｽｽﾞ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｵｸﾀｸﾛﾛｽﾁﾚﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾆﾄﾛﾄﾙｴﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾉﾆﾙﾌｪﾉｰﾙ(分岐型)	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾋﾞｽﾌｪﾉｰﾙ A	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｴﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-n-ﾌﾞﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(５用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍﾟﾝﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾞﾝｿﾞﾌｪﾉﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(３用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾟﾝﾀｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＤ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＴ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

なお、試験結果の詳細については、環境省ホームページにおいて公開している。
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf

とりまとめ案

② 疫学的調査

ヒトへの影響を検討するにあたっては、実験動物を用いた試験の他、疫学的な手法がある。

ヒト先天異常発生等調査、ヒト臍帯を用いたダイオキシン等の化学物質暴露状況に関する調査・研究を行い、暴露状況の一端が把握できた。

出生性比調査、泌尿生殖器への影響調査、ヒト精巣重量および精子形成状態に関する研究を行ったが、ヒト健康影響として懸念された事象の評価には至らなかった。

一般環境における暴露状況と、健康影響として懸念される事象との関連性を評価できるような疫学的調査を実施することは困難であった。(表 4-1、4-2)

表 4-1　疫学的調査の概要(1)

	概　　要	結　　果
ヒト先天異常発生等調査	内分泌かく乱化学物質が内分泌機構をかく乱することでヒトの先天異常等の発生に関与している可能性が指摘されていたため、ビスフェノールＡ等と先天異常発生との関連性について把握することを目的として、ヒトの妊娠時及び非妊娠時の女性における血液中及び臍帯血中のビスフェノール A やノニルフェノールの濃度測定を行った。また、上記２物質について、尿道下裂児やその母親(非妊娠時)の血液中濃度を測定した。	血液中及び臍帯血中の化学物質の濃度と尿道下裂という疾患との因果関係については結論を出すことはできなかった。[注9]
ヒト臍帯を用いたダイオキシン等の化学物質暴露状況に関する調査・研究	胎児は化学物質に対する感受性が高い等の懸念があったが、胎児の化学物質への曝露状況等について詳細な検討はなされていなかった。そこでダイオキシン類、PCB 類、有機塩素系化合物、エストロジェン類・植物エストロジェン類等の臍帯中・臍帯血中・母体血中濃度と検出率を調査した。	ダイオキシン、PCB 類、DDT 類、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、ヘキサクロロシクロヘキサン(HCH)、エンドサルファン、クロルデン、植物エストロジェン(ゲニステイン、ダイゼイン、イコール)は、調査検体の 80%以上から検出された。一方、アルドリン、エンドリンは検出されなかった。その他、予備試験の結果、ビスフェノール A、フタル酸エステル類、重金属等も検出されている。Total PCB では臍帯/臍帯血中濃度と母体血中濃度間で相関がみられた。しかし、PCB 同族体・異性体では相関は見られなかった。植物エストロジェンのゲニステイン、ダイゼインは母体血中より臍帯血中での濃度が高い傾向にあった。[注9] 母親の年齢(もしくは出生年)と化学物質濃度の関連についての検討が今後必要である。

注 9　平成 16 年度第 1 回および第 2 回(予定)内分泌攪乱化学物質問題検討会資料

とりまとめ案

1
2
3

表 4-2　疫学的調査の概要(2)

	概　　要	結　　果
出生性比調査	霞ヶ浦周辺では出生児における男児の割合が低下しているという報告[注 10]があったため、霞ヶ浦周辺及び全国の性比について調査を行った。	霞ヶ浦周辺で明らかな性比の変動は見られなかった。[注 9]
泌尿生殖器への影響調査	内分泌かく乱化学物質がヒト生殖機能異常に関与している可能性が指摘されたため、大学生を対象に若年男性の生殖機能検査を実施した。停留精巣について、3 歳未満の男児を対象とした全国調査を行った。精巣がんに関して発生頻度調査を行った。	生殖機能検査については、明確な結果が得られなかった。停留精巣については、患児及び父母について妊娠歴、出生児計測、父母の食事、服薬、職業に特異なものはみられず、患児に内分泌かく乱化学物質暴露を含む環境要因が影響している可能性は非常に低いと考えられた。精巣がんの発生頻度については、罹患数のゆるやかな上昇が認められたが、化学物質との関連性の有無を検証するに至らなかった。[注 9]
ヒト精巣重量および精子形成状態に関する研究	男性の精子数の減少、精巣縮小化等についての懸念があるとされていたため、東京都監察医務院における異常死体の剖検記録の解析により、精巣重量及び精巣組織の検討を行った。	死亡時の年代別(20 代から 60 代まで)にみると、どの年代でも、出生年が後になるほど身長は増加していた。しかし精巣重量に関しては出生年が後になっても直線的増加は示さなかった。出生年５年ごとに、死亡時年齢における精巣重量を検討した結果、出生年が後の調査群になるにつれ、群内で精巣重量が最重値を示す年齢が早まる傾向にあった。精巣重量と精子形成量には相関が見られた。死因と精巣重量の関連に関しては、栄養失調が死因の場合は精巣重量が軽く、突然死に相当する死因では精巣重量が重い傾向にあった。[注 9] 一般の健常成人のデータは得られていない。

4　注 9　平成 16 年度第 1 回および第 2 回(予定)内分泌攪乱化学物質問題検討会資料
5　注 10　水野玲子、浦流域と利根川河口地域における男児出生率の低下、科学 70:113-118;2000
6
7

とりまとめ案

(4)　国際的な協力

化学物質の内分泌かく乱作用については、そのメカニズムや暴露との関連の解明、試験方法の開発など課題が山積しており、国際的な連携・協力の下に調査研究を進めることが重要である。環境省では、平成 10 年(1998 年)から毎年「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」を行うとともに、英国や韓国等と二国間共同研究を実施している。また OECD や WHO 等の国際機関へも協力しているところである。(表５)

表５　国際的取組みの概要

内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム	開催地は、H10 京都市、H11 神戸市、H12 横浜市、H13 つくば市、H14 広島市、H15 仙台市、H16 名古屋市。シンポジウムの日程は３日間。うち１日間は一般向けプログラムとして国内外の取組み状況について情報提供を行った。残り２日間は専門家向けプログラムとして世界各国の研究者により最先端の研究が発表され、今後の方向性が議論された。 これまでの参加者は海外からの参加者約 500 名を含め、延べ約１万人。 (http://www.env.go.jp/chemi/end/index3.html)
二国間共同研究	技術的情報の交換、共同研究の実施、専門家の交換を目的として、二国間での合同ワークショップ等学術的討議を開催している。具体的なテーマは、遺伝子クローニングやホルモン受容体の同定などの基盤的研究から、各国固有の生物種における内分泌かく乱作用に関する影響に関連した観察まで多岐にわたっている。 英国とは平成 11 年から、韓国とは平成 13 年から二国間共同研究を実施している。平成 16 年からは、試験法開発における情報共有を目的とした米国との二国間協力を開始した。 (平成 16 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料)
経済協力開発機構(OECD)への協力	我が国において開発した試験法の一部を、国際的標準試験法として、OECD に提案した(無脊椎動物試験法 enhanced TG211、鳥類試験法 enhanced TG206)。また、OECD が進めている魚類試験法その他、試験法検証作業にも積極的に参加している。 (http://www.oecd.org/home/)
世界保健機関(WHO)等への協力	WHO/ILO/UNEP は、平成 14 年に、それまでの内分泌かく乱物質に関する科学的知見をとりまとめた WHO グローバル・アセスメントを発表した。環境省では、このとりまとめ作業に協力するとともに、発表された WHO グローバル・アセスメントを翻訳し、その日本語訳(環境省版)「内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価」をホームページ上で公開している。 (http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html)

とりまとめ案

Ⅱ　今後の方向性

１．基本的な考え方

内分泌かく乱作用が注視されることになった発端は、野生生物の生殖異常とホルモン作用を持つ物質の暴露の関連が指摘されたことによるものであったが、野生生物における異変の把握は内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点であるといえる。

本来、生態系という数多くの要因との関わりの上に成立している事象への化学物質の影響を、実験によって直接検証することは困難である。このため、まず、国内での継続的な野生生物の観察を前提として、科学的な調査によって観察された事象が正常か異常かを判断し、生物個体(群)の変化を捉えることが必要である。次に、その結果をもとに生態系への影響を推定することとなる。観察された事象が正常か異常かを判断するためにも、生物種間の関わり合いの状況を把握するためにも、基礎生物学的な知見を収集しておく必要がある。また、その結果をもとに生態系への影響を推定する際にも、同様に基礎生物学的な知見の集積が極めて重要になってくる。

生態系への内分泌かく乱作用による影響を調べる際にも、こうした観察の継続や基礎生物学的な知見の収集が求められ、特に、様々な生物種における内分泌系に関する基礎的な知見の収集や各種の内分泌かく乱作用のメカニズム等について、基盤的研究の推進が必要である。なお、環境中の化学物質による生態系やヒト健康への影響を捉えるためには、暴露の有無、環境中の化学物質の実態の把握が必要である。すでに知られているように、天然のホルモン様物質（植物エストロジェンや人畜由来のホルモン物質等）があり、環境中の実態把握に際して、これらの化学物質からの暴露についても視野に入れる必要がある。

内分泌かく乱作用に関しては、ホルモン受容体を介した作用と共に、受容体を介さ

とりまとめ案

ない代謝過程への作用等も指摘されている。さらに、個体の発生途上における顕在性の変化のみならず、発生過程で受けた潜在的な影響が後に成体となって顕在化する可能性も指摘されている。内分泌かく乱作用は研究分野として重要なテーマであるが、化学物質対策においては、内分泌かく乱というメカニズムを注意深く見るとともに化学物質の様々な対生物作用やそれによって発現する有害性を総合的に捉える視点が重要である。

一方で、上記の基礎的、基盤的な研究とともに、現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を確立する必要がある。これまでの調査では、ラットにおいては一般環境中の濃度に比較的近い濃度で内分泌かく乱作用が推察された物質はないが、メダカに対しては一般環境中の濃度に比較的近い濃度で内分泌かく乱作用を有することが推察される物質が見つかっている。関係省庁における役割分担の中で主として環境保全の観点から取組む立場である環境省としては、生態系への影響についての試験評価手法の確立と調査の実施を重点的に検討することが重要であると考えられる。環境省では、OECD等で進められている試験法確立に今後も積極的に協力し、国際的な貢献を行っていくこととする。

化学物質対策としては、内分泌かく乱作用に着目したデータのみでなく様々な有害性評価の観点から得られたデータとともに、暴露状況を踏まえ、総合的なリスク評価を行ったうえでリスク管理へと繋ぐ必要がある。

化学物質に関する情報は、科学的に高度な内容を含むため理解に努力を要することが多い。さらに内分泌かく乱作用については不明確なことが多い中、漠たる不安を招かないためにも、広く、正確な情報を提供し、情報の共有と正確な理解の上に成り立つリスクコミュニケーションを推進することが重要である。

以上の観点を踏まえ、今後の化学物質の内分泌かく乱作用問題に関する対応として

とりまとめ案

は、(1)野生生物の観察、(2)環境中濃度の実態把握及び暴露の測定、(3)基盤的研究の推進、(4)影響評価、(5)リスク評価、(6)リスク管理、(7)情報提供とリスクコミュニケーション等の推進を基本的な柱とした。

なお、具体的な今後の課題については、国際的に指摘されている課題をこれまでの環境省の取組事項と比較しながら抽出、分類して参照した。用いた文献は、WHO グローバル・アセスメント[注11]、WHO ワークショップ報告書[注12]、IUPAC 報告書[注13]、内分泌かく乱化学物質のための EC 戦略[注14]である。

注 11　WHO (2002) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, WHO/IPCS/EDC/02.2.

注 12　WHO/UNEP/ILO (2004) Report of the joint IPCS-Japan workshop on “Endocrine disruptors: Research needs and future directions” , WHO/IPCS/EDC/01/04.

注 13　J. Miyamoto and J. Burger (2003) Implication of Endocrine Active Substances for Human and Wildlife, Scope/IUPAC.

注 14　EC (2001) Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters- A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999)706) , COM(2001)262final.

とりまとめ案

２．具体的方針

(1)　野生生物の観察

世界各地で野生生物の生殖異常が観察され、化学物質の暴露との関連が指摘され、その発現メカニズムとして内分泌かく乱作用がクローズアップされた。（16 頁注 11） こうした中、世界各地で化学物質暴露の野生生物への影響についての調査がなされている。わが国で野生生物の異変と化学物質(天然および合成ホルモンを含む)の暴露や体内残留状況との間に特定の因果関係が推定された例としては、イボニシのメスに見られた生殖器異常や、オスのコイにおける血中ビテロジェニン濃度の上昇がある(5 頁)が、野生生物の異変に関する報告自体は多くない。

野生生物における異変の把握は、内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点であるといえる。

かけがえのない環境の保全に資すべく、野生生物の変化やその前兆を、時間軸をもって捉える努力が必要である。科学的な生態系の観察体制は専門家によって構築され継続される必要があるが、専門家の活動には限りがある。一方で、子どもたちや一般市民による地域レベルでの観察は、生態系でみられる変動が自然の変動によるものかどうかを見極めることができる知識の習得にも繋がると同時に、限られた専門家による調査の発端となる可能性がある。

当面、着手可能と考えられる具体例を示す。

とりまとめ案

① 地域レベルでの継続的な野生生物観察

生活に身近な野生生物の継続的な観察として、各地域で実施されている学校における自然観察学習や地域住民による観察活動等を活用することができる。こうした活動は地域に根ざした地道で継続的な観察であり、専門家でないため種の同定その他精度的な限界はあるものの、多様な生物種を含めた生態系の現状把握に際して欠かすことのできないものであると考えられる。各地の学校や地域における既存の活動をネットワーク化し、さらに、観察対象生物、観察項目、調査地点に関する情報等をある程度共通化して情報を集約することにより、専門家による調査のフィールド選定等に貢献することができる。

また、子どもたちや一般市民が野生生物の観察に参加することにより、生態系に対する関心・興味が養われ、生態系の多様性が体得されることも期待できる。

当初は、共通に観察する生物種としては、生息域を特定し易い水生生物であり、内分泌かく乱作用に関する試験法の開発が進んでいるメダカを対象として着手し、その後、対象とする生物種を増やす等、観察内容の充実を図ることが現実的である。

② 専門家による調査と検討

地域レベルでの観察情報を発端とすることで、限られた専門家が広く全国にフィールドを求めることが可能となる。専門家のフィールド調査によって異常や異常の前兆が疑われた場合には、可能であれば個体を捕捉して病理学的に観察するほか、生息環境における様々な化学物質の濃度の測定、化学物質以外の原因として考えられる放射線等の調査、変異原性や催奇形成等を調べるためのバイオマーカーを用いた調査、異変のある個体同士や異変のある個体と正常な個体の組み合わせ等による交雑実験等、観察された内容に応じ、より詳細な調査を進めることとなる。(図３)

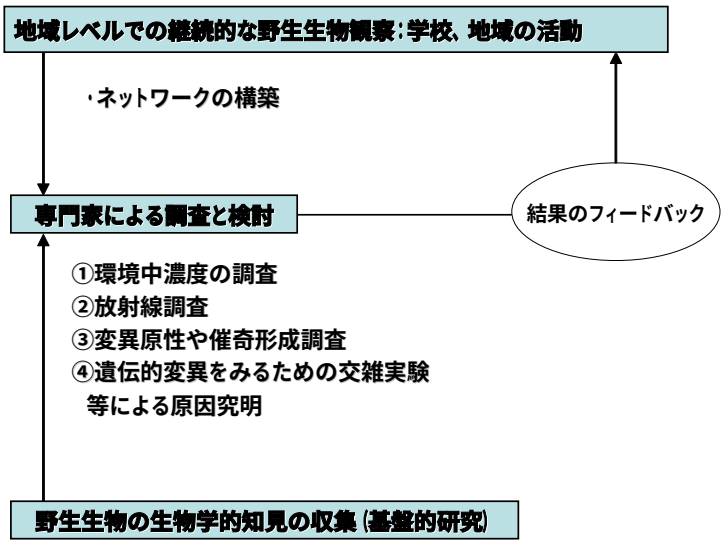


図３　　野生生物の観察および総合的な調査の概念図

いきもの家

(2)　環境中濃度の実態の把握及び暴露の測定

化学物質の環境リスクを的確に評価するためには、有害性に関するデータとともに環境中における濃度の実態を把握することが必要不可欠である。このため、平成 10 年(1998 年)以来、SPEED'98 でリストアップされた物質の環境実態調査が行われてきたところである。一方、化学物質環境安全性総点検調査(以下、報告書が黒表紙であることから「黒本調査」という)では、昭和 49 年(1973 年)以来、環境中の化学物質の実態を水、土壌、大気等様々な媒体を試料として用いて分析してきている。しかしながら、環境中に存在する化学物質は数万種にも及び、調査能力・分析能力には限りがある。

今後は、黒本調査の対象物質の選定に内分泌かく乱作用の観点も取り入れ、さらには植物由来のエストロジェン等の天然物等も視野に入れて、限られた調査能力・分析能力を最大限動員して継続的かつ全国的に環境実態を把握し、得られた結果は内分泌かく乱作用を含め、化学物質に関する種々の対策に幅広く有効に活用することが望まれる。(図４)

① 化学物質による環境汚染状況解析推進調査

ⅰ) 初期環境調査

環境中での存在の有無が明らかでない化学物質について、定性的な確認を行う。

ⅱ) 詳細環境調査

環境中で確認された化学物質について、高感度の分析法を用いて、水質、土壌、大気等の環境媒体ごとに定量的に測定する。

iii) 暴露量調査

野生生物における体内蓄積量や、暴露経路としての食事、室内空気等を試料として暴露量を把握する。

iv) モニタリング調査

難分解性、生体内への高蓄積性等のために経年的な環境中残留量の把握が必要とされる化学物質について、定期的に同一の分析法によって調査する。

ⅴ) 生体試料モニタリング

暴露量把握の一環として特に、ヒト血液、ヒト臍帯血液等の生体試料の化学物質濃度を測定する。

とりまとめ案

② 環境中の化学物質濃度レベルの推計

特定の河川や地域に着目して詳細な化学物質濃度の変化を把握することをより容易 (安価かつ実効性の高いもの) にするため、実測によって収集された基礎データを用いて予測モデルを作成・検証し、より特定された地域の濃度レベルの変化を推計する。

③ 環境試料保存事業

将来、対象とすべき物質の変遷や分析法の進歩に応じて過去に遡って分析することを可能とするために、調査に用いた試料の一部を凍結保存し、必要に応じて分析を行う。

④ より高感度な分析法の開発

分析法の選択の際は、再現性、簡便性、コスト等の観点はもとより、要求感度を満たすものである必要がある。既存の分析手法ではリスク評価に必要な要求感度を満たしていない化学物質について、環境中に存在するレベルまでの分析を可能とし、暴露(投与)量の正確な把握およびその評価に資するために、高感度分析法の開発を促進する。

参考案

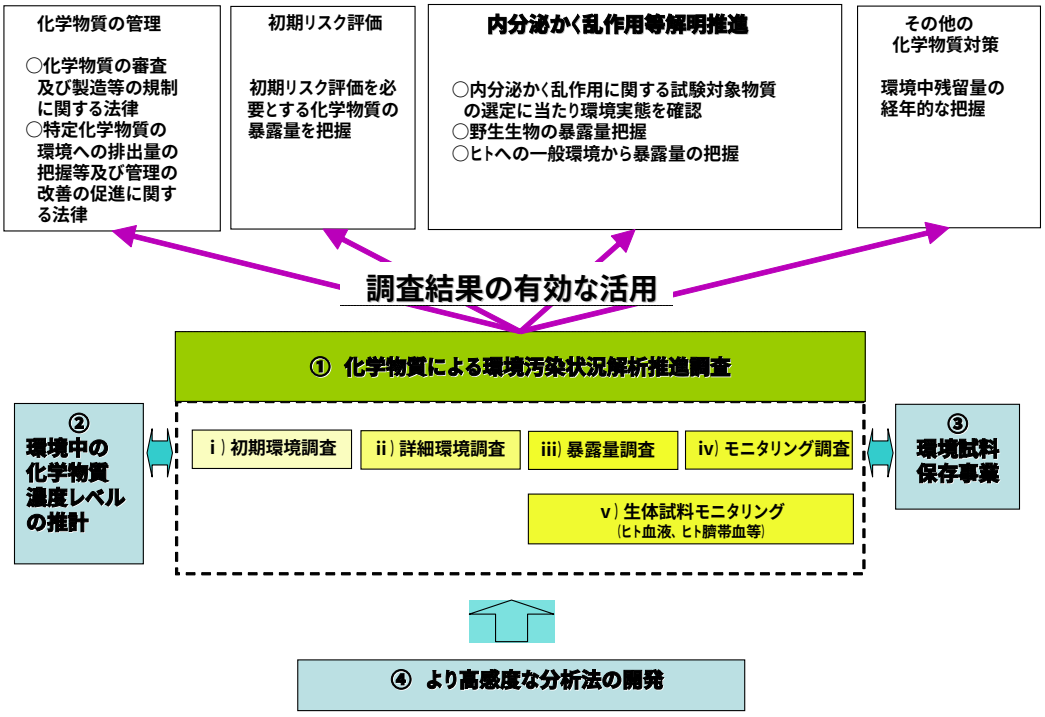


図４　化学物質環境安全性総点検調査の体系

(3)　基盤的研究の推進

化学物質の内分泌かく乱作用については、平成 10 年(1998 年)当時と比べると相当に知見が集積してきた。しかし、依然、未解明な問題は山積している。

野生生物における異変の把握は内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点として重要である。変化やその前兆が観察された場合には、基礎生物学的な知見から、観察された事象が生物個体(群)の異変であるか否かを判断し、その異変のメカニズムや原因を究明することとなる。その結果、化学物質との関連性が示唆された場合には、内分泌かく乱作用も視野においた検討を進めることとなる。

観察された個体レベルでの事象が、内分泌系のかく乱を通しての一次的影響なのか、二次的影響なのかを見極めるためには、作用メカニズムについての知識が不可欠である。また、個体レベルでの有害影響と細胞・分子レベルでの変化との関連性も明らかにしていく必要がある。

一方で、現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を確立する必要がある。魚類、両生類等の試験法開発については、引き続き、OECD の活動に積極的に参加することも重要である。

基盤的研究として考えられる枠組みを図５に示す。

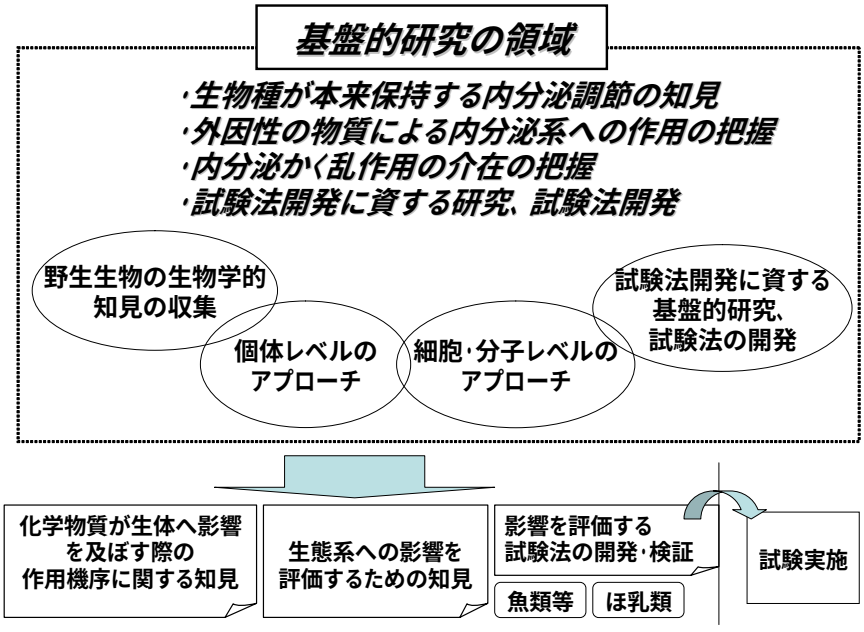


図５　化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究

素案

① 野生生物の基礎生物学的知見の収集

野生生物の観察によって生物個体（群）の変化やその前兆を発見した場合、その変化が異常なものか否かを評価し、その変化のメカニズムを把握する必要がある。その際には、その生物種における基礎生物学的な知見が必要となる。また、異常または異変と判断される場合においては、その原因の解析が必要となるが、観察対象となった生息環境における様々な化学物質の濃度測定のみならず、生物側の要因、すなわち、化学物質暴露に対する感受性の差異を規定する要因について情報収集を行っておく必要がある。なお、生物学的知見に加えて、生物に影響を与える環境因子(例えば、化学物質以外にも放射線､温度や日照の変化などの生存環境の物理的要因の調査等)に関する理解も欠かせず、観察された内容に応じた調査を進めていく必要がある。

② 個体レベルのアプローチ

生体を用いた試験(*in vivo* 試験)のような個体レベルのアプローチの長所としては、主に、化学物質の吸収・体内分布・代謝・排泄が考慮される点、毒性試験として一般的に数十年にわたって使用されてきた点、広範なメカニズムを評価する点、全内分泌系及びそれ以外の毒性学的評価項目に対し包括的な評価が行える点などが挙げられる。[注15]

なお、個体レベルでのヒト健康影響と内分泌かく乱作用に関連する化学物質暴露の因果関係を把握することを可能とするような疫学的手法についても検討しておく必要がある。

ⅰ) 化学物質の生体内における挙動の検討

化学物質が体内に吸収され、体内の臓器に分布し、代謝をうけ、排泄されるまでの過程そのものを検討する。

ⅱ) 内分泌系を介した生殖系以外の標的臓器・機能への作用

内分泌系を介した、免疫系や神経系への影響の可能性について検討する。また、化学物質の内分泌かく乱作用の評価では、内分泌系・生殖系への影響のみならず、神経系や免疫系への影響も視野に入れ、統合的な生物学の理解の上に立つ基礎的な知見を収集する。その際には正常な反応から悪影響とされる反応までをどのように測るかといった基礎的な知見も重要である。

③ 細胞・分子レベルのアプローチ

試験管内での試験(*in vitro* 試験)のような細胞・分子レベルのアプローチの長所としては、主に、試験が効率的に実施可能な点(低コスト、自動化、短期間)などや特異的な作用メカニズムの解明に資する知見が得られる点などが考えられる。[注15]

注15　USEPA(1998)Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Final Report

とりまとめ案

ⅰ) DNAマイクロアレイの開発

近年、ゲノム技術や蛋白質の構造・機能研究の進展とともに、ゲノム技術を用いて得られたデータを化学物質の作用メカニズムの評価に取り入れようとする様々な検討が行われるようになっている。例えば、ゲノム解析技術を毒性学評価に用いるトキシコゲノミクスではDNAマイクロアレイと呼ばれる技術が注目されている。マイクロアレイでは、多数の遺伝子の発現を網羅的に解析できるという特徴を有し、有害作用の発現メカニズムを遺伝子レベルで解明する上で画期的な技術であるとされている。

一方、現段階の技術は定量性、再現性、感度等が必ずしも十分ではなく、変動を示した多数の遺伝子のもつ生体内での役割についての理解に関しても十分であるとは言い難い。また、長期間暴露の影響や発達期の遺伝子変化における経時的な解析と変化の意味付けも十分ではない。現段階では、注目すべき遺伝子(群)のスクリーニング技術として用いられていることが多いが、将来的には有用な技術となる可能性があり、さらには影響評価のための技術として応用展開も期待される。

また、種々の化学物質影響を的確に評価するためには、メダカなど機軸となる生物種において生体内の作用を明確にしておく必要がある。

なお、マイクロアレイを用いて得られた、遺伝子発現の変化についての情報は、データベースを構築し、できるだけ公開できるようにすることが望ましい。

ⅱ) 受容体およびシグナル伝達系の同定

化学物質の作用点の一つと考えられる受容体およびそれに続くシグナル伝達系を同定し、受容体の構造や発現の解析、関連する遺伝子のクローニング等を行う。

ⅲ) 受容体・転写因子等の動態

化学物質の受容体への結合、それに引き続く転写因子の活性化/不活性化を介した遺伝子のオン/オフなど、細胞・分子レベルでの一連の作用メカニズムを解明する必要がある。

ⅳ) 受容体を介さない生体統御メカニズムの検討

受容体に結合せず、ステロイドホルモン合成の段階において代謝に影響を与えるメカニズムについて検討する。

ⅴ) 細胞・分子レベルでの影響評価

細胞・分子レベルで変化が観察される際、個体レベルでは表現型としてどのような影響が観察されるかを明らかにすることが必要である。一方、個体レベルで変化が観察された場合に細胞・分子レベルでの変化を評価しメカニズムを把握しておくことも重要である。

これらのためには、細胞・分子レベルのアプローチで得られたデータと、*in vivo*試験の結果とを照合することが必要であり、また統括し評価できるデータベースの充実が期待される。

とりまとめ案

④　試験法開発に資する基盤的研究

ⅰ)　試験動物の基礎的データの整備

実験動物ごとの生態系の内分泌調節についての生物学的知見が必要である。各生物種の内分泌系に関する基礎的知見を蓄積することにより、個体差・種差・生育条件による変動を把握した上で、結果を評価する必要がある。正常な状態についての知識なくしては、何が異常なのか、という判断をすることは不可能である。試験動物種ごとの恒常性により元に戻りうる変化の範囲の把握や試験動物の発生・成長・性分化・生殖といったことについての基礎的知見を集積する。

ⅱ)　バイオマーカー探索

既に試験法として活用されているバイオマーカーのビテロジェニンにおいては、その生物学的基礎データや、オスでのビテロジェニン産生がもつ生物学的意義といった知見が未だ不足しており、今後一層知見を集積していく必要がある。

また、ビテロジェニン以外の、高感度かつ特異性の高いバイオマーカーを探索することも必要である。

ⅲ)　*in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果との関連性の検討

レセプター結合試験などの *in vitro* 試験と、*in vivo* 試験の結果との関連性を検討する。たとえば、スクリーニング試験の結果の擬陽性・擬陰性と高次試験の相関と共通性等について検討することが必要である。

ⅳ)　試験法の開発・検証

広く生態系への影響を評価するために、魚類、両生類等における内分泌かく乱作用を評価するための手法の開発が求められている。現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を国際的に確立するための研究の推進も重要である。

各種の試験法は、OECD において様々なレベルで検討中であり、これまで内分泌かく乱作用に関する試験法開発をリードしてきているわが国には検証試験も含め重要な役割が引き続き求められている。また、試験法開発の中で、レセプターバインディングアッセイの開発やビテロジェニンアッセイの標準化、メダカを用いた魚類試験法の比較など特定分野では、とくに研究を推進している国同士での情報交換のため二国間協力体制を維持することも重要である。

とりまとめ案

(4)　影響評価

内分泌かく乱作用に関して取組みを始めた当初は、対象とすべき物質について、その時点での限られた情報の中からリストアップして示すことは、取組みの大きな推進力となった。しかし、情報の集積とともに、試験対象とすべき物質は新たな科学的知見の集積により絶えず更新し続ける必要があること、取り組むべき物質の範疇自体も変容する可能性があること、一方で、ある時点で対象とすべき物質をリストアップすることにより、あたかも内分泌かく乱作用が認められた物質であるかのような誤解を与える懸念があるとの指摘もあることから、今後は、一時点でのリストアップは行わず、試験対象として取り上げる物質を選定するための考え方、評価の流れを明確にしておくことが望ましい。

このため、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質の選定と評価の流れを図６のとおり作成した。実際の運用、詳細な条件の設定は、有識者による公開の場での検討で、広い見識と多くの理解・合意のうえに科学的、客観的に進めていくことが重要である。

①　化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ(図 6)

内分泌かく乱作用に関する検討を考慮する物質については、生産量や取扱量の全貌が把握困難な状況では、すべての化学物質の中から、化学物質の規制の対象となっている物質、国内での使用実態がある物質または国際機関等の公的機関が公表した報告書等において内分泌系への影響、内分泌系を介した影響等が懸念された物質等を対象とすることとなる。

まず、我が国の一般環境において暴露の可能性があるかどうか、その程度はどのくらいか、という観点から検出状況・測定状況・使用状況を把握する。なお、一連の選定の流れの中では、人工的な化学物質だけでなく、天然由来の物質(植物エストロジェン等)や人畜由来のホルモンによる暴露等も視野におく。

暴露の可能性があると特定された場合には、その時点での最新の検索によって抽出された文献情報によって内分泌かく乱作用に関連する影響・事象情報の評価を行い、試験対象物質の選定を行う。

試験対象となった物質については、他に国内外に同種の試験による検討が行われていない場合は、試験を実施して結果を評価する。

実施した試験または国内外の同種の試験によって得られた有害性に関する知見及び内分泌かく乱作用による影響の認められた濃度と一般環境における暴露の可能性を比較した上で、一般環境に比較的近い濃度で、「ヒトにおいて内分泌かく乱作用が推察される物質」、「ヒト以外の生物種において内分泌かく乱作用が推察される物質」、「現時点では明らかな内分泌かく乱作用が認められなかった物質又は現時点では暴露の可能性が低く、現実的なリスクが認められなかった物質」に、そ

とりまとめ案

れぞれ振り分けていくこととなる。

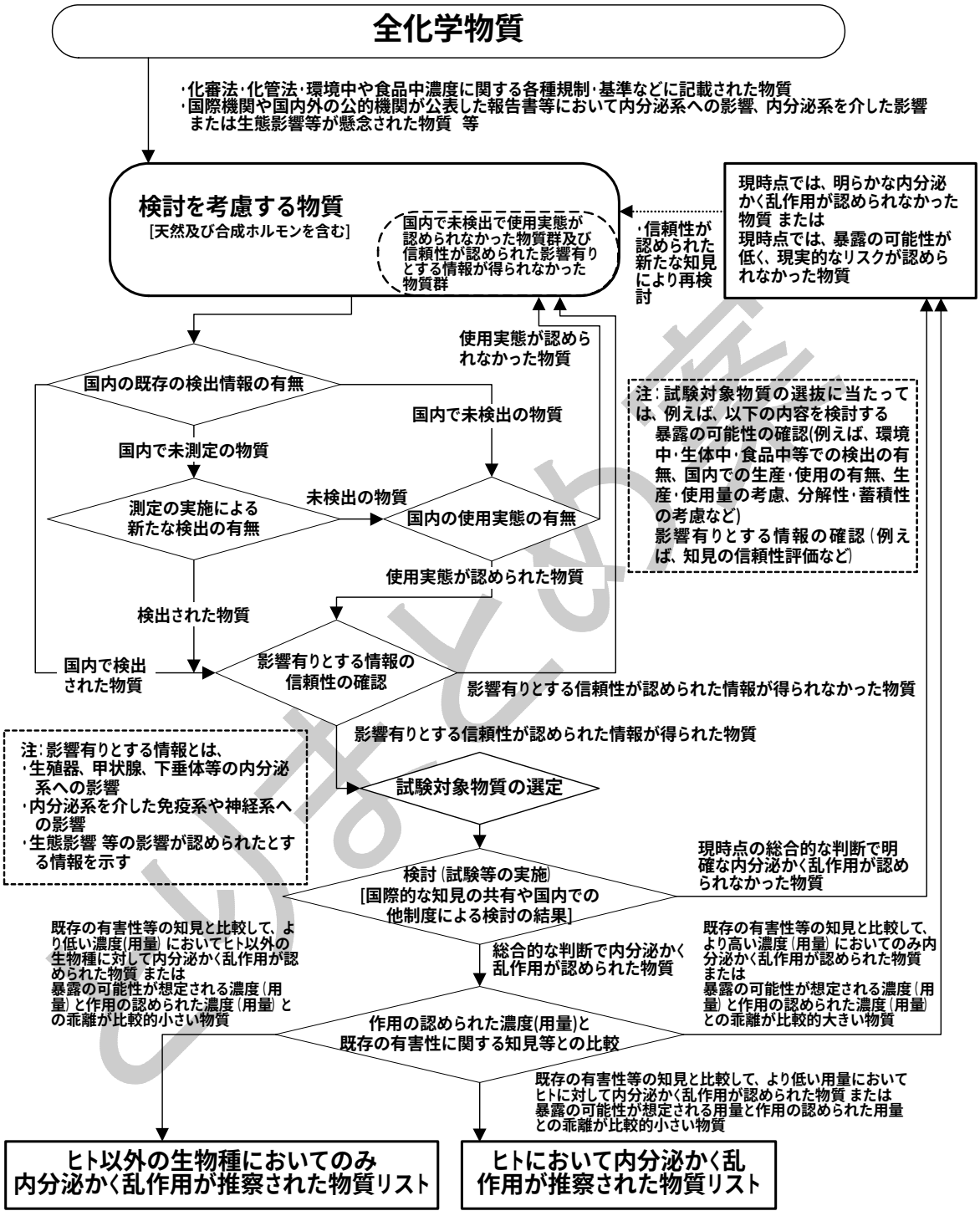


図６　化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ

② 試験の実施

OECD では化学物質の有害性評価に係るさまざまな試験法をテストガイドラインとして位置づけている。テストガイドラインとされるまでには、まず試験法が開発され、裏づけとなる知見が整理され、実際に検証するための試験が実施されて結果評価が蓄積されなければならない。内分泌かく乱作用に関してはいずれの試験法も現段階では OECD のテストガイドラインとなっていない。

これまでに、環境省では、化学物質の内分泌かく乱作用による影響を評価する方法として、メダカ、ラットを用いた試験を開発し、20 物質以上の試験物質で実際に試験を実施してきた。テストガイドラインとなるに至っていないとはいえ、試験の結果と評価は重要な知見として、その一部はすでに OECD に報告しており、これにより、わが国は、国際的に生体内試験（in vivo 試験）の開発を牽引する役目を果たしてきている。今後もこれまでの実績をふまえ、一層、裏づけデータを集積しつつ、より改善した手法で知見を重ねていくこととしている。

環境省は、関係省庁との役割分担上、主として環境保全の観点から取り込むこととなっている。このため、当面、広く生態系への影響を視野に入れた検討に重点を置き、生態系への影響を見るための試験としてこれまでの実績を踏まえ、メダカによる試験を優先的に実施する。一方、ヒトへの影響をみるためのラットを用いた試験については、魚類を用いた試験の結果や文献情報からの評価及びわが国における暴露状況等を勘案して、特に内分泌かく乱作用が推察され、かつヒトへの暴露が想定される場合など、必要に応じて実施するべきである。

これまで、メダカを用いた試験は、ビテロジェニンアッセイ及びパーシャルライフサイクル試験、必要に応じてフルライフサイクル試験を追加する試験体系のもとで実施してきたが、今後の試験では、試験結果から得られる情報と必要な試験期間を勘案し、効率化を念頭に置いた試験体系について改めて検討する。

また、これまで、ラットを用いた試験における試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性がある用量領域に特化していた。今後は、各種の毒性評価の手法も参考とし、ヒトが暴露する可能性がある用量から何らかの有害影響が既に報告されている用量までを包含することによって、限られた群設定のなかでも有害性評価に資する知見が得られるような用量設定を原則とすべきである。

試験結果の解析・評価にあたっては公開で十分議論できる場を確保する。

とりまとめ案

(5)　リスク評価

化学物質の環境リスク評価は、評価対象とする化学物質について、生態系およびヒトの健康に対する有害性を特定し、用量(濃度)－反応(影響)関係を整理する「有害性評価」と、生態系およびヒトの健康に対する化学物質の環境経由の暴露量を見積もる「暴露評価」を行い、両者の結果を併せてリスクの程度を評価するものである。（図７）

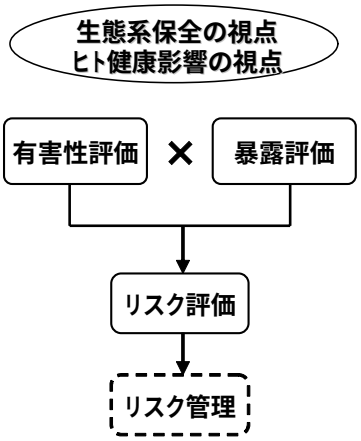


図７　リスク評価・リスク管理概念図

化学物質のリスク評価においては、内分泌かく乱作用を単独に取り出して評価することは適当ではない。化学物質には様々な作用があり、また暴露を受ける生体側においても複合し連動した様々な反応があるため、生体への有害性として見落としや、原因と結果に関する誤解を生じるおそれがあるためである。内分泌かく乱作用は、化学物質の様々な作用の一面あるいはその他の生体への作用と組み合わされたものとして評価することが必要である。

(6)　リスク管理

現時点では内分泌かく乱作用の観点から、規制的にリスク管理を行うことが必要な化学物質として該当するものはないと考えられる。しかしながら、今後の知見によって、必要に応じ対応を検討できる体制を整えておくことが望まれる。

とりまとめ案

(7)　情報提供とリスクコミュニケーション等の推進

化学物質の内分泌かく乱作用については、まだ科学的に不明確なことが多く、また理解しにくい内容を多く含んでおり、平成10年(1998年)当時、大きな環境問題として取り上げられ社会問題ともなった。一般に、一旦「危ないもの」と認識(リスク認知)してしまうと、その後に安全に関する情報が出ても受け入れにくい傾向があり、わからない不安や壊滅的な不安が提示される程、リスクに対する不安は高まるとも言われている。

仮説先行的な漠たる不安を招かないためにも、現在判明していることや不明なこと、信頼性の高い最新の研究情報等について積極的に国民に情報提供し続けることが必要である。

さらに、完全にはゼロにできないリスク、化学物質の利便性、代替の導入のための新たなリスクや地球資源への負荷の増大、植物エストロジェン等の天然ホルモン様物質の存在等に関する情報について、供給する側、使用・消費する側双方で理解を深め、環境リスクの許容の程度についてそれぞれが適切な行動を選択できるよう、リスクコミュニケーションを推進することが望まれる。

一方、子供たちが、将来、化学物質のリスクに関する情報を理解し、リスクコミュニケーションに参画しながら、化学物質との向き合い方を自ら判断し選択できる能力が涵養されるような環境教育の充実も望まれ、このための情報や機会の提供も積極的に進める必要がある。

①　情報提供

ⅰ)　情報提供のあり方

化学物質と環境リスクの問題は、身近な環境問題として関心が高いが、化学物質に関する情報は専門的であったり、断片的なものが多く、普段の生活の中で環境リスク削減の取組みを進めるうえで大きな障害となっている。

特に、内分泌かく乱作用に関する情報については、他の化学物質情報とは異なるいくつかの特徴があり、極めて理解しにくい内容を含むことから、一方的な情報発信では混乱を招く場合もあることが指摘されている。

とりまとめ素

○　内分泌かく乱作用に関する情報が持つと考えられる特徴

・仮説が根拠となり懸念を生んでいる場合が見受けられる。専門家に広く受け入れられるに至っていない研究成果の一部があたかも仮説を証明する根拠のごとく扱われることがある。また、ハザード情報のみが情報として広まり、仮説から導かれ総合的に検討されたリスクが適切に理解されない状況がある。

・ほ乳類への明確な影響は観察されていない。また、仮説に対し明確に支持する結論も、積極的に否定する明確な結論も得られていない。相反する結論がある場合、「相反する結論があること」自体も伝わっていない場合があり、特に仮説を否定する研究結果については情報が伝わりにくい。

・社会的問題となったことから漠然とした不安がもたれている場合が多く、漠然とした不安そのものが増大、維持されている。

・生態系を構成する生物種やヒトに関する生理学的調整の仕組みについて未解明な点が多いことが知られていない。メカニズムそのものおよび化学物質との関連についても未だ不明な点が多いことが理解されていない。

ⅱ)　情報提供等に関する取組み（図８）

1)　継続的な情報提供とホームページの活用

化学物質の内分泌かく乱作用について、仮説を根拠としている点、相反する研究成果が存在する等の情報が十分に伝わるよう、情報を提供し続ける必要がある。ホームページの活用は、環境省が直接国民に情報を提供し続ける手段として極めて有効である。

2)　シンポジウムの活用

シンポジウム等の場を利用した情報提供も、内容とともに企画を工夫することで大きな成果が期待できる。たとえば、これまで実施してきた国際シンポジウムでは、専門家向けプログラムに一般向けプログラムを付随させた構成となっていたが、一般向けプログラムについては、わかりやすい情報を提供し、理解を促進することに主眼を置くこととする。その際、情報が適切に伝わったかどうかフィードバックによる情報提供のあり方の改善に努めていかなければならない。

一方、内分泌かく乱作用の研究は、国際的な協力が必要であるとの認識から、専門家向けプログラムは国際的な情報交換の場として引き続き開催する。また、これまで積み上げてきた日英、日韓等二国間での協力体制も引き続き維持し、積極的な情報交換を図る。

とりまとめ案

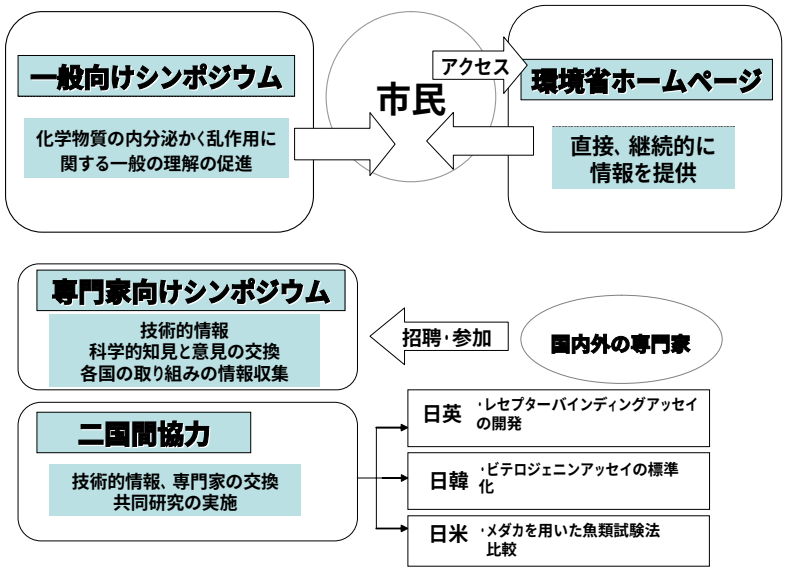


図８　情報提供等に関する取組みの概要

3)　関係省庁、産学、地方自治体、国民による情報提供、情報交換等の推進

関係省庁間では各省庁における取組み相互の役割分担(図９)を踏まえながら、情報交換を積極的に進めるべきである。

情報提供は行政から発せられる場合のみでなく、学識経験者や化学物質製造等を担う産業界を含め産官学からの積極的な情報提供、情報発信が望まれる。

また、地域住民に身近な地方自治体での独自の取組みに対しては、環境省から迅速かつ積極的な情報提供と意見交換を図る等、支援に努める。

さらに、国民の、科学的理解に立脚した情報の積極的な発信も期待される。

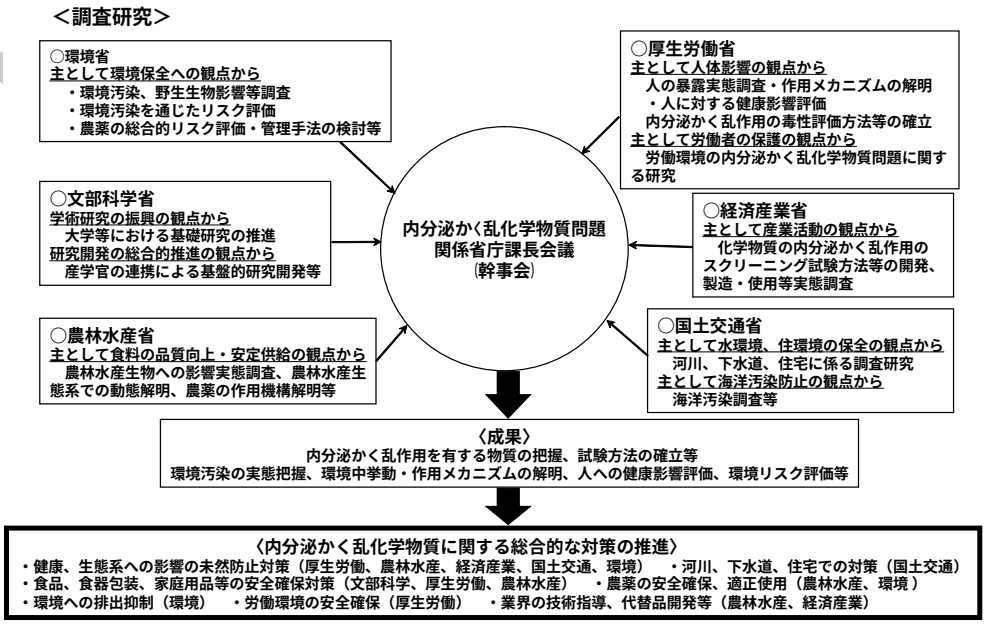


図９　各省庁の取組み役割

② リスクコミュニケーション

平成 16 年版環境白書によれば、化学物質におけるリスクコミュニケーションとは、「化学物質に関する正確な情報を市民・産業・行政等のすべての者が共有しつつ相互に意思疎通を図る」ものとされている。

化学物質に関するリスクコミュニケーションは、事業者と地域住民といった利害関係者が意見を交換し、想定される被害の未然防止と自主管理の推進という観点から行われることが一般的である。しかし、必ずしも科学的に明確になっていない部分が大きくリスク不安の高い内分泌かく乱化学物質問題においては、様々な立場の人々が一堂に会して双方向の情報提供と意見交換を行う場として重要である。まずは、内分泌かく乱化学物質問題に係るリスクコミュニケーションのあり方、具体的な展開の方法の開発をリスクコミュニケーションの専門家も交えて行う必要がある。

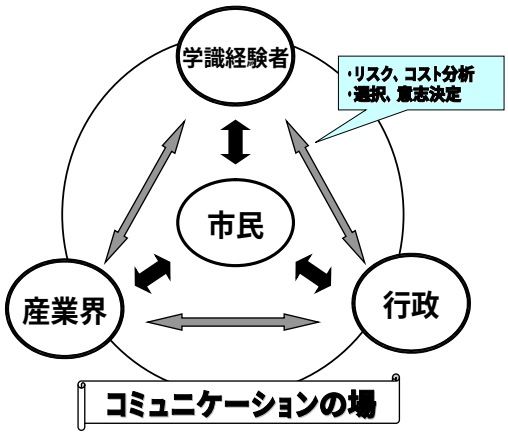


図１０　リスクコミュニケーションの概念

他方、リスクコミュニケーションの場（図１０）として、たとえば現在、環境省が実施している「化学物質と環境円卓会議」等の積極的な活用が挙げられる。また、地方自治体においても、同様の場の提供が望まれる。環境省が実施した地方自治体へのヒアリング（付属資料⑥）ではリスクコミュニケーションの重要性が認識されており、今後の地方自治体での化学物質行政の柱の一つとして検討されていくことが期待される。自治体版円卓会議の開催などによって、地域のニーズに応じたリスクコミュニケーション推進が図られることが期待される。

内分泌かく乱作用に係る環境リスクをどのように受け止めるのか、どの程度受容するのかについては個々の立場で異なることもあり、価値観に関する相互理解を深めるコミュニケーションが重要である。

とりまとめ

③　環境教育

科学への批判力が育っていない幼い段階での教育では偏った情報の刷り込みになるおそれがあるという指摘がある。しかし、一方で、すでに子どもたちは情報の氾濫のなかにさらされている。内分泌かく乱作用問題に関しては、特に、情報がわかりにくいのみならず、次世代影響に関する懸念が関心をよんでいるため、子どもたちが問題の内容を理解するより前に周囲のおとなたちからの情報で漠然と不安を持つおそれもある。

子どもたちが将来、化学物質を使用するうえでのリスク、利便性、コストについて自ら考え、化学物質との向き合い方を自ら選択できる力を涵養できるような教育が展開されることを期待したい。その際、化学物質とどのように付き合っていくのかという観点では、環境省としては、できる限り子どもを対象としたわかりやすく正確な情報発信に努めて参りたい。さらに、産官学から信頼性の高い情報が、伝え方のツール等とともに提供されることが望ましい。

とりまとめ案

おわりに

本方針に沿った取組みを行うにあたっては、調査・研究・事業について、広く公開された企画・評価体制を確立しておく必要がある。全体の取組み推進体制について図 11 に示す。

さらに、取組みによって得られた情報や研究成果は、国際的に共有すべきであり、国際機関の試験法の標準化等の活動への積極的な参加が重要である。また、関係機関間での役割分担と情報の共有も、これまで以上に進めるべきである。

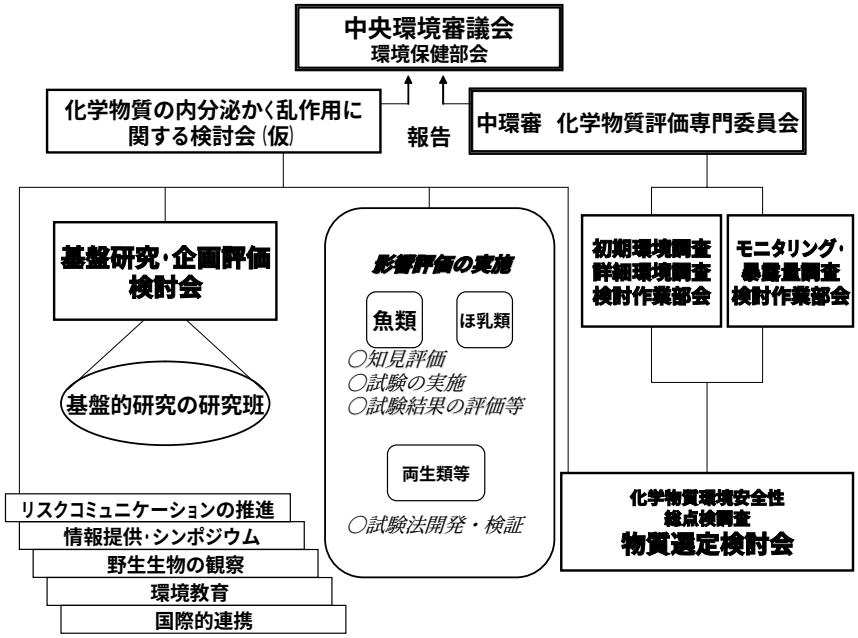


図 11　環境省における取組みの推進体制

今後さらに、国民のニーズに応えつつ、また国際的にも貢献していくため、本対応方針に沿った取組みを積極的に推進して参りたい。

なお、以上の対応方針は、現時点における科学的な知見その他の情報に基づいて判断されたものであるが、今後の調査・研究の進展等によって新たな知見が得られた場合等においては、環境省はそれらを踏まえてこの方針がより適切なものとなるよう必要な見直しを行うこととしている。

付　属　資　料

とりまとめ案

①環境省の取組みに関連した主な出来事

1996年３月　シーア・コルボーンらが「Our Stolen Future」を刊行。

1997年１月　環境庁、厚生省、通商産業省、農林水産省、労働省による情報交換会を設置。

1997年３月　環境庁、外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班（座長：鈴木継美元国立環境研究所所長）を設置。

1997年５月　第５回環境大臣会合(於：米国マイアミ)が開催され、「子供の環境保健に関する８か国の環境指導者の宣言書」を採択。

1997年７月　外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班が中間報告書を公表。

1997年９月　「奪われし未来」(「Our Stolen Future」の邦訳)の刊行。

1997年12月　OECDが内分泌攪乱化学物質の試験・評価方法を確立するためにワーキンググループ(EDTA)を設置。

1998年 ４月　情報交換会を内分泌かく乱化学物質問題関係省庁担当者連絡会議に改名。

1998年５月　環境庁、「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」を公表。

1998年６月　内分泌かく乱化学物質問題関係省庁担当者連絡会議を内分泌かく乱化学物質問題関係省庁課長会議に改名。

1998年６月　環境庁、内分泌攪乱化学物質問題検討会（座長：鈴木継美元国立環境研究所所長）を設置。

1998年８月　米国の環境保護庁(EPA)に設置された「内分泌かく乱化学物質スクリーニング・試験諮問委員会」（EDSTAC）が内分泌攪乱化学物質のスクリーニングプログラムに関する報告書を発表。

1998年11月　厚生省、「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書」公表。

1998年12月　環境庁、京都で第１回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

1999年３月　Ｇ８環境大臣会合において、真鍋環境庁長官(当時)と英国ミーチャー環境大臣(当時)が会談、内分泌攪乱化学物質問題について共同研究を実施することを合意。

1999年４月　農林水産省、内分泌かく乱物質の農林水産物への影響問題検討会中間報告書を公表。

1999年６月　建設省、下水道における環境ホルモン対策検討委員会中間報告書を公表。

1999年７月　米国学術研究会議・国立科学アカデミー(NRC・NAS)専門家委員会、Hormonally Active Agents in the Environmentを発表。

1999年12月　内分泌かく乱化学物質問題に関する日英共同研究実施取り決め締結。

1999年12月　環境庁、神戸で第２回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2000年１月　通商産業省、化学品審議会・試験判定部会内分泌かく乱作用検討分科会中間報告書を公表。

2000年３月　環境庁、名古屋大学生物分子応

答研究センター及び（財）化学物質評価研究機構、第１回内分泌かく乱化学物質メダカ試験国際シンポジウムを開催。

2000年10月　米国環境保護庁(EPA)、米国毒性計画・内分泌かく乱化学物質低用量問題評価会議を開催。

2000年11月　環境庁、SPEED'98、2000年11月版を公表。

2000年12月　環境庁、横浜で第３回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2001年6月　環境省、名古屋大学生物分子応答研究センター及び魚類系統・管理飼育国際ワーキンググループ、名古屋で第２回内分泌かく乱化学物質メダカ試験国際シンポジウムを開催。

2001年12月　環境省、つくばで第４回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2002年11月　国際学術連合評議会環境問題化学委員会(SCOPE)/国際純正応用化学連合(IUPAC)、横浜で内分泌活性化学物質のヒトおよび野生生物に及ぼす影響国際シンポジウム・ワークショップを開催。

2002年11月　環境省、広島で第５回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2003年２月　環境省、(財)化学物質評価研究機構及び岡崎国立共同研究機構と共催にて、岡崎で第３回内分泌かく乱化学物質メダカ試験国際シンポジウムを開催。

2003年10月　環境省、環境ホルモン戦略計画SPEED'98改訂ワーキンググループ設置。

2003年12月　環境省、仙台で第６回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2004年３月　環境省及び東和科学、広島で両生類における内分泌かく乱化学物質試験法に関する国際ワークショップを開催。OECDは、このワークショップを変態試験に関する両生類専門家会合として正式に承認。

2004年７月　WHOグローバル・アセスメント日本語訳（環境省版）を作成。

2004年12月　環境省、名古屋で第７回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催予定。

とりまとめ案

②国際的な動向

Ⅰ．国際機関の動向

１．経済協力開発機構（OECD）

1996 年 11 月　内分泌かく乱化学物質の試験及び評価法に関する特別作業に着手。

1998 年 ３月　OECD 加盟国及び経済産業諮問委員会（BIAC）の要請により、内分泌かく乱化学物質の試験とアセスメントのための専門家会議（EDTA）を設置。目的は、試験重複の回避、実験動物を含めた省資源化、規制の目的で使用される国際的に認知された試験指針・試験評価戦略の提供。

哺乳類試験法のバリデーションのためのマネージメントグループ（VMG-mammalian）設置。

1999 年 ７月　子宮肥大試験検証開始。

2000 年 ７月　ハーシュバーガー試験検証開始。

生態影響試験法のためのマネージメントグループ（VMG-eco）設置。

2001 年 ３月　改訂 TG407（改良 28 日間反復投与毒性試験）検証開始。

2002 年 ６月　第６回 EDTA 会議を東京で開催し、フレームワーク及び対応方針を策定。
非動物試験法のためのマネージメントグループ(VMG-non animal)設置。
環境省が行った哺乳類及び魚類を用いた内分泌かく乱作用に関する有害性評価結果を提出。
とりまとめられたフレームワークは下記の５つのレベルにより構築されている。

・レベル１：情報を根拠とした化学物質の分類と優先順位の決定。
・レベル２：メカニズムのデータを提供する *in vitro* 試験。
（ER、AR、TR 受容体結合試験、転写活性試験、HTPA 等）
・レベル３：単一の内分泌メカニズムのデータを提供する *in vivo* 試験。
（子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験、魚類ビテロジェニン試験等）
・レベル４：複数の内分泌メカニズムについてのデータを提供する *in vivo* 試験。
（改訂 TG407、カエル変態試験等）
・レベル５：リスクアセスメントのための内分泌やその他のメカニズムから悪影響データを提供する *in vivo* 試験。
（哺乳動物の１世代繁殖試験、２世代繁殖試験、魚類、鳥類、両生類、無脊椎動物のパーシャルライフ及びフルライフサイクル試験）

2003 年３月　魚類ビテロジェニン産生試験(Fish Screening Assay)検証開始（日本がリードラボを務める）。

９月　両生類変態試験(Amphibian Metamorphosis Assay) 検証開始。

２．世界保健機関（WHO）/国際化学物質安全性計画（IPCS=International Program on Chemical Safety）

2002 年８月　世界保健機関（WHO）、国際労働機関（ILO）及び国連環境計画（UNEP）の連名で、内分泌かく乱化学物質に関する世界規模の包括的な科学文献レビューの報告書「Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors（日本語訳：内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価）」を公表。

とりまとめ案

３．国際学術連合評議会環境問題化学委員会/国際純正応用化学連合（SCOPE/IUPAC）

2000 年　国際学術連合評議会環境問題化学委員会(SCOPE/ICSU)と国際純正応用化学連合(IUPAC)が共同して「SCOPE/IUPAC 内分泌活性化学物質（EAS）プロジェクト」（SCOPE/IUPAC Project on Endocrine Active Substances）プロジェクトを発足。

2002 年　横浜で SCOPE/IUPAC 主催による内分泌活性化学物質のヒト及び野生生物に及ぼす影響国際シンポジウム･ワークショップ開催。

2003 年　プロジェクト終了。最終報告書として「内分泌活性化学物質がヒト及び野生生物に対してもつ意味」“ Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife：Executive Summary”を Pure and Applied Chemistry 誌に（2003 年 75 巻 11-12 特集号）公表。

とりまとめ案

Ⅱ．主要諸国の動向
１．米国

1996 年　内分泌かく乱化学物質スクリーニング及び試験法諮問委員会（EDSTAC= Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee）を米国環境保護庁（US EPA= United States Environmental Protection Agency）内の諮問委員会として設置。

1996 年 10 月　第１回 EDSTAC 全体会議を開催。全体会議は、1998 年６月まで計 10 回開催。

第１段階（Tier 1 Screen/Test）	Pre-validation	Validation
エストロジェン受容体結合 アンドロジェン受容体結合	2000	2001
ステロイド産生	2001	2002
アロマターゼ	2001	2002
子宮肥大	2000	2001
ハーシュバーガー	2000	2001
思春期の雌	2001	2002
思春期の雄	2001	2002
子宮内・授乳期	2001	2003
カエル甲状腺	2001	2002
魚類繁殖スクリーン	2001	2002

第２段階（Tier 2 Test）	Pre-validation	Validation
哺乳類二世代	2001	2003
鳥類	2002	2003
魚類	2001-2002	2004
両生類	2002-2003	2005
無脊椎動物	2003-2004	2004

2000 年　EPA は、動物実験代替法に関する多省庁の共同組織（ICCVAM= Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods）に対し、試験管内試験（*in vitro* 試験）方法の妥当性評価の現状を再検討するように指示。ICCVAM は、代替法評価に関する毒性学プログラム省庁間センター（NICEATM= National Toxicology Program Interagency Center for Evaluation of Alternative - Toxicological Methods）と協同して作業を実施。

1998 年８月　EPA は、内分泌かく乱化学物質スクリーニング及び試験法プログラム（EDSTP= Endocrine Disruptor Screening and Testing Program）策定の最終報告書を公表。

2000 年８月　EDSTAC は、EDSTP の進捗状況を米議会へ報告した報告書を公表し、解散。米議会への報告書に記載された検証（Validation）終了までの予定は下表のとおり。Validation の結果については、現時点（平成 16 年 11 月）まで未公表。

2001 年４月　EPA は、EDSTAC から提案を受けた試験法の開発が予定通り進展していないことから、内分泌かく乱化学物質の試験法の検証に関する小委員会（EDMVS= Endocrine Disruptor Methods Validation Subcommittee）を設置。EDMVS は、2003 年 12 月まで計９回の全体会議を開催。

とりまとめ案

2002 年９月　　ICCVAM/NICEATM は、報告書（Expert Panel Evaluation of the Validation Status of *In Vitro* Test Methods for Detecting Endocrine Disruptors）を公表。

2002 年 10 月　ICCVAM/NICEATM は、報告書（Proposed substances for Validation of Estrogen Receptor（ER） and Androgen Receptor （ AR ） Binding and Transcriptional Activation （ TA ） Assays）を公表し、試験検証のための試験物質として、78 物質を提案。

2002 年 12 月　EPA は EDMVS での検討をうけ、EDSTP における Tier1 スクリーニングの化学物質選定アプローチの提案を公表。提案の概略は以下のとおり。

・Tier1 スクリーニングに先立つ優先度設定において、87,000 化学物質の中から 50～100 化学物質を選定する方針。
・Tier1 スクリーニングは農薬及び高生産物質（HPV）を対象。具体的な化学物質名の公表は、2004 年末の予定。
（HPV は米国内の全生産量及び輸入量が 100 万ポンド/年（約 453ton/年）以上の化学物質）
・ハザードデータではなく、曝露データに基づいた分類を実施。
・曝露の可能性のある物質に限定（食物、飲料水、住環境、職業を通じた曝露経路）。
・内分泌かく乱活性ポテンシャルの低い物質、混合物及び米国において未生産・未使用の物質を除外。
・選抜法に関する意見を公募。

2003 年５月　ICCVAM/NICEATM は、報告書（ICCVAM Evaluation of *In Vitro* Test Methods for Detecting Potential Endocrine Disruptors: Estrogen Receptor and Androgen Receptor Binding and Transcription Activation Assays （NIH Publication 02-4503））において、78 物質の試験進捗状況を公表。未試験物質についても試験実施の必要性を勧告。試験が終了した物質名については、現時点（平成 16 年 11 月）まで未公表。

2004 年６月　EPA は、EDMVS を内分泌かく乱化学物質試験法検証諮問委員会（ EDMVAC= Endocrine Disruptor Methods Validation Advisory Committee）に移行する予定であると公表。また、EDSTP も内分泌かく乱化学物質スクリーニングプログラム（EDSP= Endocrine Disruptor Screening Program）に変更。EDMVAC が EDSP に対する取り組みとして、試験方法開発計画を継承しているが、いずれの測定法についても Validation の結果は、現時点（平成 16 年 11 月）では未公表。

とりまとめ案

２．欧州連合（EU = European Union）

1998 年８月　欧州委員会（EC）は、内分泌かく乱化学物質の問題に対応すべく、委員会招集を決議。決議の主な内容は、法的枠組みの改良、調査研究の促進及び各国民に対する情報提供の改善。

1999 年 12 月　EC は、報告書「ヒト及び野生生物のホルモン系をかく乱するおそれがある広範な化学物質―内分泌かく乱化学物質に対する共同体戦略（Community Strategy for Endocrine Disrupters–a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife” COM（1999）706）」を公表。共同体戦略は、内分泌かく乱化学物質に対する短期的取り組み（優先化学物質リストの作成）、中期的取り組み（内分泌かく乱化学物質の同定と評価）、長期的取り組み（法的措置）により構成。進捗状況は、欧州委員会から欧州理事会及び欧州議会への報告書 COM（2001）262final として公開。

短期的取り組み	○化学物質の内分泌かく乱における役割を解明するための優先順位リスト作成 第一段階：内分泌かく乱影響、ヒト及び野生生物影響に関する個別文献の点検 第二段階：利害関係者と委員会内諮問委員会による諮問 ○情報交換及び国際協調
中期的取り組み	○内分泌かく乱化学物質の同定及び評価 ○研究開発
長期的取り組み	○既存法規の点検及び適用

2000 年６月　EC 及び欧州環境総局は、報告書「化学物質の内分泌かく乱における役割を解明するための優先順位リスト作成に向けて（Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting）」を作成。

2000 年 10 月　EC は、内分泌かく乱化学物質に関する決議案を採択。委員会に対し、速やかに化学物質を選定するよう要請。

2000 年 11 月　EC は、利害関係者の会議を開催し、優先順位設定に向けた委員会の取り組みについて議論。（潜在的）内分泌かく乱の科学的根拠があるが法規制対象外の９化学物質及びエストロン、エチニルエストラジオール、エストラジオールの 12 化学物質の詳細な評価及び知見が不充分であった 435 化学物質を対象とするデータ･情報収集を優先課題とした。

2003 年 10 月　EC は、「内分泌かく乱化学物質の総合監視に関する基準報告書（案）（Draft Baseline Report on Integrated Monitoring of Endocrine” COM（2003）338 final）」を公表。

とりまとめ案

＊数値の記載については準備・精査中

③これまでの環境実態調査結果の概要

平成 10 年度～15 年度
○：検出　ND：検出せず　－：調査未実施

（平成 15 年度環境実態調査結果については本年 12 月開催予定の内分泌攪乱化学物質検討会[注1]の承認後に追加）

	環境実態調査				室内空気調査	水生生物調査（魚類・貝類）	野生生物調査[注2)]	食事調査
	水質	底質	土壌	大気				
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	○	○	ND	○	○	ND	○	○
アトラジン	○	ND	○	－	－	ND	ND	－
アミトロール	○	ND	ND	－	－	ND	－	－
アラクロール	○	ND	ND	－	－	ND	－	－
アルドリン	○	○	ND	○	－	○	ND	－
エスフェンバレレート[注3)]	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
エチルパラチオン	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝ(ﾍﾞｰﾀｰｴﾋﾟﾏｰ)	○[注7)]	ND	ND	ND	－	ND	－	－
エンドリン	○	○	ND	○	－	○	○	－
オキシクロルデン	○	○	○	○	－	○	○	－
オクタクロロスチレン	ND	ND	ND	ND	－	○	○	－
4-オクチルフェノール	○	○	ND	ND	－	○	○	○
クロルデン	○	○	○	○	－	○	○	－
ケルセン	○	ND	ND	ND	－	○	－	－
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｷｼ酢酸	○	ND	ND	－	－	ND	ND	－
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	○	○	ND	○	－	○	○	○
1,2-ｼﾞﾌﾞﾛﾓ-3-ｸﾛﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ	ND	ND	ND	ND	－	ND	－	－
シペルメトリン	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
ジネブ[注4)]	○	○	○	－	－	ND	－	－
ジラム	○	○	ND	－	－	ND	－	－
ダイオキシン類	－	－	－	－	－	－	○	－
ディルドリン	○	○	ND	○	－	○	○	－
2,4,5-ﾄﾘｸﾛﾛﾌｪﾉｷｼ酢酸	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
トリフェニルスズ	○	○	ND	ND	－	○	○	－
トリブチルスズ	○	○	ND	ND	－	○	○	－
トリフルラリン	○	ND	ND	－	－	○	○	－
4-ニトロトルエン	○	○	○	○	－	○	ND	－
ニトロフェン	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
trans-ノナクロル	○	○	ND	○	－	○	○	－
ノニルフェノール	○	○	ND	ND	－	○	○	○
ビスフェノール A	○	○	○	○	－	○	○	○
ビンクロゾリン	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
フェンバレレート	ND	ND	ND	－	－	ND	－	－
フタル酸ジエチル	○	○	ND	○	○	ND	ND	ND
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	○	○	○	○	○	○	○	○
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙ	ND	○	ND	○	○	ND	ND	ND
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-*n*-ﾌﾞﾁﾙ	○	○	○	○	○	○	○	○
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	ND	ND	ND	○	○	ND	ND	ND

とりまとめ案

ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍｷｼﾙ	ND	○	ND	ND	○	ND	ND	ND
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍﾟﾝﾁﾙ	ND	○	ND	○	○	ND	ND	ND
ﾌﾀﾙ酸ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ	○	○	○	○	○	○	ND	○
ﾍｷｻｸﾛﾛｼｸﾛﾍｷｻﾝ	ND	ND	○	―	―	○	○	―
ﾍｷｻｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝ（HCB）	○	○	○	○	―	○	○	―
4-n-ヘキシルフェノール	○	ND	ND	ND	―	ND	―	○
ベノミル[注5)]	○	○	○	―	―	ND	―	―
ヘプタクロル	○	○	ND	○	―	○	○	―
ﾍﾌﾟﾀｸﾛﾙｴﾎﾟｷｻｲﾄﾞ	ND	ND	ND	ND	―	ND	○	―
4-n-ヘプチルフェノール	○	ND	ND	○	―	ND	―	○
ペルメトリン	ND	○	○	―	―	○	―	―
ベンゾ(a)ピレン	○	○	○	○	―	ND	ND	―
ベンゾフェノン	○	○	○	ND	―	○	○	―
ﾍﾟﾝﾀｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ（PCP）	ND	ND	○	○	―	○	○	ND
4-ペンチルフェノール	○	ND	○	ND	―	ND	○	○
ﾎﾟﾘ塩化ﾋﾞﾌｪﾆｰﾙ類（PCB）	○	○	○	○	―	○	○	―
ﾎﾟﾘ臭化ﾋﾞﾌｪﾆｰﾙ類（PBB）	ND	ND	ND	ND	―	ND	―	―
マイレックス	―	―	―	―	―	―	○	―
マラチオン	○	ND	○	―	―	ND	ND	―
ﾏﾝｾﾞﾌﾞ(ﾏﾝｺｾﾞﾌﾞ)[注4)]	○	○	○	―	―	ND	―	―
マンネブ[注4)]	○	○	○	―	―	ND	―	―
メソミル[注6)]	○	ND	ND	―	―	ND	―	―
メトキシクロル	ND	ND	ND	ND	―	ND	―	―
メトリブジン	ND	ND	ND	―	―	ND	―	―
ＣＡＴ	○	ND	○	―	―	ND	ND	―
ＤＤＤ	○	○	○	○	―	○	○	―
ＤＤＥ	○	○	○	○	―	○	○	―
ＤＤＴ	○	○	○	○	―	○	○	○
ＮＡＣ	○	ND	ND	―	―	ND	ND	―

注１　平成 11 年度～16 年度攪乱化学物質問題検討会資料及び平成 14 年度 POPs モニタリング調査結果 SPEED'98 記載の 65 物質のうち、トキサフェン、アルディカーブ、キーポン（クロルデコン）については国内の登録実績がなく農薬以外の用途がないことから調査対象から除外した。メチラムについては水資料を対照とした場合、自然由来の夾雑物質との関係から定量性が得られる残留分析法がないことから調査対象から除外した。

注２　カワウ、カワウ卵、猛禽類、猛禽類卵、ドバト、トビ、シマフクロウ、鳥類、カエル類、アカネズミ、ニホンザル、クマ類、タヌキ、クジラ類及びアザラシ類の測定結果。

注３　フェンバレレートに含まれるため参考としてフェンバレレートの測定結果を示した。

注４　マンゼブ、マンネブ及びジネブについては、エチレンビスジチオカルバミン酸ナトリウムにした後、誘導体化して測定している関係上、その合量で測定された。また、同じナトリウム塩を生じる他の化学物質由来のものを検出している可能性がある。

注５　ベノミルは環境中で速やかにカルベンダジムに分解される。また、化学的に類似した構造を持つ化学物質は代謝物としてカルベンダジムを生成する。今回の調査ではカルベンダジムで定量しており、これらの類似化合物に由来するカルベンダジムとの合量として測定された。

注６　化学的に類似した構造を持つ化学物質は代謝物としてメソミルを生成する。このため、これらの物質に由来するメソミルの合量として測定された。

注７　平成 10 年度にエンドスルファンサルフェートが検出された

環境省

④生態影響及びヒト健康影響への内分泌かく乱作用に関する試験の方法と結果の概要

１－１．生態系への内分泌かく乱作用による影響に関する魚類を用いた試験方法

①評価体制

「内分泌攪乱化学物質問題検討会」のもとに設置された「内分泌攪乱作用が疑われる物質のリスク評価検討会」のなかに生態系の専門家からなる「内分泌攪乱化学物質の生態影響に関する試験法開発検討会」を設置し（鳥類、両生類、無脊椎動物についてはそれぞれ担当グループを更に設置）、①物質ごとのプロトコール及び②そのプロトコールに則った実施状況や試験結果について助言評価を行った。

②試験方法

環境省においては、わが国において開発した方法（メダカのビテロジェニンアッセイ・パーシャルライフサイクル試験・フルライフサイクル試験・レセプターバインディングアッセイ・レポータージーンアッセイ）を用いて、有害性評価を進めた。対象とした化学物質は、平成 12 年度に選定した 12 物質[1)]、平成 13 年度に選定した８物質[2)]、平成 14 年度に選定した８物質[3)]及び平成 15 年度に選定した８物質[4)]である。

1) トリブチルスズ、4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル
2) ペンタクロロフェノール、アミトロール、ビスフェノールＡ、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル
3) ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン、クロルデン、オキシクロルデン、trans-ノナクロル、ＤＤＴ、ＤＤＥ及びＤＤＤ
4) アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロル、マイレックス、ケルセン、マラチオン及びペルメトリン

魚類

メダカを試験動物とし、スクリーニングの位置付けで、①ビテロジェニンアッセイ、②パーシャルライフサイクル試験、③**FLF・d-rR** メダカ試験等を実施するとともに、確定試験の位置付けでフルライフサイクル試験を実施した。また、必要に応じて、物質ごとに試験を追加するとともに、これらの試験結果を補完する目的で試験管内（***in vitro***）試験を実施した。なお、試験方法及び試験結果について OECD に報告するとともに、OECD において、魚類のビテロジェニン産生試験の標準化を目的としたリングテスト（試験法の有用性や妥当性等を検証する目的で、同一試験を同一条件で複数の機関により実施するテスト）が平成 **15** 年３月より開始され、日本（化学物質評価研究機構）がリードラボ（取りまとめ試験機関）として結果を取りまとめている。

・スクリーニング試験

○ビテロジェニンアッセイ

雄メダカを化学物質に 21 日間曝露し、ビテロジェニン産生能力を測定することにより、化学物質のエストロジェン様作用の有無･程度を把握した。曝露濃度は、環境実態調査結果により得られた魚類の推定曝露濃度を参考に、被験物質の水溶解度、一般毒性値、内分泌攪乱作用を示すと疑われた試験結果（信頼性評価済み）及び水中での検出限界値等を考慮して、５群設定した。本アッセイについては、24 物質*について試験を実施した。

○パーシャルライフサイクル試験

化学物質をメダカに受精卵から成熟期を通して約 70 日間曝露することにより、主に性分化への影響を把握する試験であり、孵化、孵化後の生存、成長、二次性徴、生殖腺組織、ビテロジェニン産生等をエンドポイントとした。曝露濃度は、原則としてビテロジェニンアッセイの結果を参考に、５群設定した。本試験については、24 物質*について試験を実施した。

○**FLF・d-rR** メダカ試験

胚の白色色素の有無により遺伝的な性別が判別できる FLF メダカや体色により遺伝的な性別が判別できる d-rR メダカなどの試験生物の開発を進めており、アーリーライフステージでの影響を把握する試験へ応用できる系統を確立した。

・確定試験

○フルライフサイクル試験

化学物質をメダカに少なくとも２世代（約 180 日間）にわたり曝露することにより、発達、成熟、繁殖期を含む全生涯を通しての影響を把握する試験であり、孵化、孵化後の生存、成長、二次性徴、生殖腺組織、ビテロジェニン産生、産卵数、受精率等をエンドポイントとした。曝露濃度は、パーシャルライフサイクル試験結果を参考に、原則として５群設定した。本試験については、４物質**及び陽性対照物質（17β-エストラジオール、エチニルエストラジオール、メチルテストステロン、フルタミド）について試験を実施した。

・試験管内（*in vitro*）試験

○レセプターバインディングアッセイ

化学物質のメダカエストロジェンレセプター（ERα及び ERβ）への結合能力を測定するアッセイを開発し、24 物質*について試験を実施した。

○レポータージーンアッセイ

レセプター遺伝子及びレポータージーンを導入したヒト子宮頚がん由来 HeLa 細胞を用いること

により、化学物質のメダカエストロジェンレセプター（ERα及び ERβ）及びアンドロジェンレセプター（AR）への結合後の転写活性能力を測定するアッセイを開発し、24 物質*について試験を実施した。

・メダカの標準データベース作成

各種試験に際し正常な個体の成長や生殖腺の発達状況を把握するため、パーシャルライフサイクル試験の飼育方法に準じ、定期的に体重及び生殖腺の発達などについて、測定、観察、記録を行い、標準データベースを作成した。この標準データベースについては、非曝露の対照群のデータ及び過去に実施した試験において得られた曝露個体の生殖腺分化異常とあわせて、（独）国立環境研究所ホームページ上で公開している。（http://w-edcdb.nies.go.jp/SHf/index.html）

・その他

遺伝子技術を用いて、内分泌攪乱化学物質によるメダカの性分化に及ぼす影響とその作用メカニズムを明らかにするため、魚類の性決定遺伝子として、メダカ性決定遺伝子（DMY）を発見・同定した。また、メダカの性分化制御に関わる遺伝子群の一部のクローニングを終了し、メダカの性分化制御に関わる遺伝子群及び魚類の性決定遺伝子のうちメダカの性分化時における各種遺伝子の発現パターンを調査し、性分化に関わる遺伝子群を用いた DNA チップを作成した。さらに DNA チップを改良し、性ステロイドホルモン及び内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムを解析するためのデータを収集した。

１－２．生態系への内分泌かく乱作用による影響に関する魚類を用いた試験結果概要

① ペンタクロロフェノール、オクタクロロスチレンについては、ビテロジェニン産生試験及びパーシャルライフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見も認められなかった（オクタクロロスチレンの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。ペンタクロロフェノールの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

② p,p’-DDT、トリフェニルスズ（塩化トリフェニルスズを被験物質とした）、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジプロピルについては、ビテロジェニン産生試験及びパーシャルライフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見（死亡率、全長、体重、孵化日数、肝指数の高値など）は認められた（塩化トリフェニルスズ、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジエチルの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジプロピルの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。p,p’-DDT の詳細な試験結果については、平成 16 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

③ アミトロール、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルについては、ビテロジェニン産生試験及びパーシャルライフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌攪乱作用とは言えないが、内分泌攪乱作用に関連する所見（雄の肝臓中ビテロジェニン濃度の僅かな高値、あるいは低頻度の精巣卵の出現など）が認められた。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見は認められなかった（フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。アミトロールの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

④ ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン（β-ヘキサクロロシクロヘキサンを被験物質とした）、o,p’-DDT、トリブチルスズ（塩化トリブチルスズを被験物質とした）、フタル酸ジシクロヘキシル、2,4-ジクロロフェノール、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ベンゾフェノン、4-ニトロトルエンについては、ビテロジェニン産生試験及びパーシャルライフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌攪乱作用とは言えないが、内分泌攪乱作用に関連する所見（雄の肝臓中ビテロジェニン濃度の僅かな高値、あるいは低頻度の精巣卵の出現など）が認められた。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見（死亡率、全長、体重、孵化日数、肝指数、生殖腺指数の高値など）も認められた（塩化トリブチルスズの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。フタル酸ジシクロヘキシル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ベンゾフェノンの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエンの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。ヘキサクロロベンゼン、β-ヘキサクロロシクロヘキサン、o,p’-DDT の詳細な試験結果については、平成 16 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。o,p’-DDT については、魚類（メダカ）の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められるとともに、用量相関的な肝臓中ビテロジェニン濃度及び精巣卵出現率の有意な高値が認められたため、フルライフサイクル試験を平成 16 年度に開始した。

⑤ フタル酸ジ-n-ブチルについては、ビテロジェニン産生試験、パーシャルライフサイクル試験及びフルライフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌攪乱作用とは言えないが、内分泌攪乱作用に関連する所見（雄の肝臓中ビテロジェニン濃度の僅かな高値及び低頻度の精巣卵の出現）が認められた。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見（死亡率、全長、体重、孵化日数、肝指数、生殖腺指数の高値など）も認められた（フタル酸ジ-n-ブチルの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

⑥　ビスフェノールＡについては、ビテロジェニン産生試験、パーシャルライフサイクル試験及びフルライフサイクル試験を実施した結果、①魚類（メダカ）の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められるとともに、②肝臓中ビテロジェニン濃度の受精率に影響を与える程度までの上昇、③受精率に影響を与える程度の精巣卵の出現が認められ、魚類に対して内分泌攪乱作用を有することが推察された。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見（死亡率、全長、体重、孵化日数、肝指数の高値など）も認められた（ビスフェノールＡの詳細な試験結果については、平成 16 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

⑦　ノニルフェノール（4-ノニルフェノール分岐型を被験物質とした）、4-オクチルフェノール（4-t-オクチルフェノールを被験物質とした）については、ビテロジェニン産生試験、パーシャルライフサイクル試験及びフルライフサイクル試験を実施した結果、①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②肝臓中ビテロジェニン濃度の受精率に影響を与える程度までの上昇、③受精率に影響を与える程度の精巣卵の出現、④産卵数または受精率の低値が認められ、魚類に対して内分泌攪乱作用を有することが強く推察された。なお、内分泌攪乱作用とは関連のない所見（死亡率、全長、体重、肝指数、生殖腺指数の高値など）も認められた（4-ノニルフェノール分岐型の詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。4-t-オクチルフェノールの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）。

1

１－３．その他

i)　鳥類

ニホンウズラを試験動物とし、①ビテロジェニンアッセイ、②性転換試験などのスクリーニング手法を開発した。確定試験として OECD の１世代繁殖毒性試験（**TG206**）にエンドポイントを追加する調査研究を行った。調査研究結果を改良型１世代繁殖毒性試験（**Enhanced one-generation Reproduction Test**）の具体的なデータとして OECD における１世代試験改訂及び２世代試験策定のための会議において発表した。あわせて、レセプターバインディングアッセイを実施した。

・スクリーニング試験

○ビテロジェニンアッセイ

雄ニホンウズラの腹腔内に化学物質を７日間投与し、血清中ビテロジェニンを測定することにより、化学物質のエストロジェン様作用の有無・程度を把握した。本アッセイについては、感度を上げるとともに、ビテロジェニン測定用キットの開発に成功し、20 物質***について試験を実施した。

○クロアカ試験

ニホンウズラを試験生物として男性ホルモンの標的組織である総排泄腔隆起（クロアカ腺）の大きさをエンドポイントとして、化学物質のアンドロジェン様作用又は抗アンドロジェン様作用の有無・程度を把握した。

○性転換試験

WE 系（正常羽装）と AWE 系（羽装により遺伝的性が判別可）の F_1 卵に化学物質を投与し、孵化前に F_1 の遺伝的性を確認し、その個体の生殖腺への影響を評価した。さらに、陽性対照物質（17β-エストラジオール、メチルテストステロン）及びノニルフェノール、ビスフェノールＡによるパイロット試験を実施した。

・確定試験

○１世代繁殖毒性試験

ニホンウズラを試験動物とし、OECD の１世代繁殖毒性試験（TG206）に、ビテロジェニン測定や生殖腺組織（精巣卵の発生等）等をエンドポイントとして追加することを目標としたパイロット試験を陽性対照物質（17β-エストラジオール）を用いて実施した。

・試験管内（*in vitro*）試験

○レセプターバインディングアッセイ

化学物質のニホンウズラのエストロジェンレセプター（ERα及び ERβ）及びアンドロジェンレセプター（AR）への結合能力を測定するアッセイを開発し、20 物質***について試験を実施した。

ii)　両生類

アフリカツメガエル等を試験動物とし、①変態アッセイ、②ビテロジェニンアッセイ、③性転換試験などのスクリーニング手法を開発した。あわせて、レセプターバインディングアッセイを実施した。なお、OECD において、両生類の変態アッセイの標準化を目的としたリングテスト（リードラボ：ドイツ、ライプニッツ淡水生態及び内水面水産研究所）が平成 **15** 年 **10** 月より開始され、日本も参加している。

・スクリーニング試験

○変態アッセイ

無尾両生類の幼生の変態過程において化学物質に２～３週間曝露することにより、甲状腺ホルモン様作用を検出する試験であり、後肢長の短縮の程度などをエンドポイントとした。アフリカツメガエルを試験動物として陽性対照物質（T4、PTU）による試験を行い、ドイツ、日本、イギリス及びスイスが共同して独自に行ったリングテストに結果を提供した。さらに、OECD において開始された両生類の変態アッセイの標準化を目的としたリングテストに参加し、わが国においてフェーズⅠの取りまとめ会議を開催し、フェーズⅠの結果の取りまとめ及びフェーズⅡ用のプロトコール案の作成を行った。さらに、在来種であるツチガエルを試験動物とした予備実験を行い、陽性対照物質（T4）の濃度、温度及び飼育密度について適切な試験条件を確認した。

○ビテロジェニンアッセイ

雄アフリカツメガエルを化学物質に曝露し、ビテロジェニン産生能力を測定することにより、化

学物質のエストロジェン様作用の有無・程度を把握した。また、魚類と同程度の感度を有するアフリカツメガエル・ビテロジェニン測定用キットを開発した。

○性転換試験

アフリカツメガエルを用いて人為的に作出した ZZ（雌： 野生型アフリカツメガエル雌の染色体型は ZW）と、ZZ（雄）とを交配することにより得られた F_1（全雄）に対し、化学物質を曝露した個体の生殖腺における卵巣構造の発達を確認することにより、その個体の生殖腺への影響を評価した。陽性対照物質（17β-エストラジオール）による予備実験を行い、その有効性を確認した。性転換試験の標準化を目指し、非曝露の個体の成長、発生を定義するため、変態アッセイの飼育方法に準じて F_1（全雄）を飼育し、定期的に全長、尾長、発生段階及び生殖腺の発達について、測定、観察、記録を行い、標準データベースの原案を作成した。

・試験管内（*in vitro*）試験

○レセプターバインディングアッセイ

アフリカツメガエル・エストロジェンレセプター（ERα）への結合能力を測定するアッセイを開発した。20 物質***についてレセプターバインディングアッセイを実施した。さらに、放射性同位元素を用いて、ノニルフェノール、4-オクチルフェノールの Kd 値を測定すると共に、ヒト、ウズラ及びメダカ受容体に対する結合性の種差の検討を行った。

・アフリカツメガエルの標準データベース作成

変態試験に際し正常な個体の成長、発生を定義するため、標準プロトコール（XEMA）に準じてアフリカツメガエルを飼育し、定期的に全長、尾長、発生段階及び生殖腺・甲状腺の発達について、測定、観察、記録を行い、アフリカツメガエルの標準データベースを作成した。この標準データベースについては、非曝露の対照群のデータとあわせて、（独）国立環境研究所ホームページ上で公開している。

（http://w-edcdb.nies.go.jp/AMPH/atlas/index.html）

iii) 無脊椎動物

脊椎動物と全く異なる内分泌系を有する無脊椎動物において、化学物質による内分泌かく乱作用を初期評価するスクリーニング試験法の開発が OECD 専門家会合で求められている。数ある無脊椎動物の中でも比較的内分泌系の知見があり、試験生物として取扱の容易な枝角類のオオミジンコを用いて、スクリーニング試験法の開発に取組んだ。オオミジンコは、単為生殖を行うため通常ほとんど雌しか存在しない。しかし、環境条件（例えば、餌密度、日周期、個体群密度等）の変化により、雄仔虫が発生し有性生殖を行うことが知られている。しかし、これまでは化学物質がミジンコの性比に与える影響について、明確な知見は少なかった。

最近、幼若ホルモンの存在下で雄仔虫が発生するという報告があり、この現象について暴露試験や基礎的な知見の収集を行った結果、OECD の繁殖試験（TG211）にエンドポイントとして親オオミジンコから発生する仔虫の性比を追加することにより、幼若ホルモン様物質のスクリーニングに使える可能性が示唆された。

充分な科学的知見がないながらも、幼若ホルモンのオオミジンコへの影響を評価するスクリーニング試験として **TG211** の改訂となる **enhancedTG211** を OECD/WNT 会議（2004 年 5 月）に提案し、今後は EDTA 等の OECD 専門家会合において審議検討される予定である。また、必要な科学的基礎となる標準化試験（リングテスト：リードラボは日本、国立環境研究所）も行う予定である。

【24 物質*、4 物質**、20 物質***について】

24 物質*

ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン、p,p'-DDT、o,p'-DDT、トリブチルスズ、4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ペンタクロロフェノール、アミトロール、ビスフェノールA、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル

4 物質**

4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル及びビスフェノールA

20 物質***

トリブチルスズ、4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ペンタクロロフェノール、アミトロール、ビスフェノールA、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル

２－１．ヒト健康への内分泌かく乱作用による影響に関するほ乳類を用いた試験方法

①評価体制

「内分泌攪乱化学物質問題検討会」のもとに設置された「内分泌攪乱作用が疑われる物質のリスク評価検討会」のなかに「内分泌攪乱作用が疑われる化学物質のスクリーニング・試験法（哺乳類）評価検討会」を設置し、①各試験機関から提出された物質ごとのプロトコール及び②そのプロトコールに則った実施状況や試験結果について助言・評価を行った。

②試験方法

環境省においては、内分泌かく乱化学物質の人健康への影響評価のため、原則、スクリーニングとして環境省が独自で開発した「げっ歯類を用いた１世代試験」(以下、１世代試験)を実施するとともに、作用の有無・程度や確定試験実施等の判定の際には、OECD を中心に各国がバリデーションとして進行中であり、経済産業省にて実施された(ｉ)子宮肥大試験(ⅱ)ハーシュバーガー試験(ⅲ)改良 28 日間反復投与毒性試験の試験結果に加え、これらの結果を補完する目的で実施した試験管内試験結果も考慮した。対象とした化学物質は、１－１と同様とした。

・１世代試験のプロトコールの概要

○陽性対象物質（エチニルエストラジオール：**EE**）を使用したパイロット試験

３種類の投与期間（試験１：器官形成期（妊娠７～18 日)、試験２：周産期（妊娠 18 日～哺育５日)、試験３：妊娠～哺育期間（妊娠０日～哺育 20 日））で試験を実施し、試験３の投与期間を採用することとした。

ア．動物の種類：ラット(近交系；Wistar Kyoto)

イ．飼料の種類：Phytoestrogen-free 飼料(NIH-07-PLD、ｵﾘｴﾝﾀﾙ酵母（株）)を自由摂取

ウ．投与経路：皮下投与(コーンオイルに溶解)

エ．用量：経口避妊薬としての体内濃度を考慮した６群（０、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 μg/kg/day）

オ．１群あたりの動物数：妊娠動物として 12 匹/群以上

カ．試験期間：交配期間を含め 17 週程度(約 120 日)

キ．観察項目：

＊母動物：臨床症状及び死亡、体重、体重増加量､摂餌量､飲水量､繁殖能力(受胎率、出産率、妊娠期間、着床数等)、剖検及び組織の保存等

＊児動物：臨床症状及び死亡、産児数、性比、肛門生殖突起間距離、生存率、体重、体重増加量、摂餌量、飲水量、身体発達、初期行動発達、繁殖能力(性成熟、発情周期、精巣の精子頭部数等)、病理学的検査(剖検、臓器の重量測定及び保存、病理組織学的検査)､遺伝子発現の定量的測定等

ク．分析：飼料、飲水、コーン油については、被験物質及び植物エストロジェン濃度を測定するとともに、被験物質の純度分析も実施した。また、コーン油等に混合した実質投与量及び飼料等の女性ホルモンも分析した。

○**4-**オクチルフェノール及びノニルフェノールの１世代試験

ア．動物の種類：ラット(クローズドコロニー；Wistar Hannover)

イ．飼料の種類：実験動物用固型飼料(CE2、日本ｸﾚｱ(株))(自由摂取)

ウ．投与経路：4-オクチルフェノールについては、強制経口投与(コーン油に溶解)、ノニルフェノールについては、飲水投与。

エ．用量：文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量にしぼり５群(物質ごとに検討)。EE を使用したパイロット試験結果を参考にし、陽性対照群を１群設定(EE の皮下投与)。

オ．１群あたりの動物数：妊娠動物として 12 匹/群以上

カ．試験期間：馴化・交配期間を含め 17 週程度(約 120 日)

キ．投与期間：妊娠０日～哺育 21 日

ク．観察項目：文献調査結果を参考に、物質ごとに検討。

ケ．分析：飼料、飲水、コーン油については、被験物質及び植物エストロジェン濃度を測定するとともに、被験物質の純度分析も実施。また、コーン油等に混合した実質投与量も測定。

○**10** 物質#の１世代試験

ア．動物の種類：ラット(クローズドコロニー；Wistar Imamichi)

イ．飼料の種類：実験動物用固型飼料(CE2、日本ｸﾚｱ(株))(自由摂取)

ウ．投与経路：強制経口投与(コーン油に溶解)。トリブチルスズ、トリフェニルスズについては混餌投与。

エ．用量：文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量にしぼり６群(物質ごとに検討)。フタル酸ジ-n-ブチルついては、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量にしぼり７群。ただし、最高用量については、LOEL、LOAEL を参考とし、母動物あるいは児動物に何らかの影響が予測される用量を設定。

オ．１群あたりの動物数：妊娠動物として 12 匹/群以上

カ．試験期間：馴化・交配期間を含め 17 週程度(約 120 日)

キ．投与期間：妊娠０日～哺育 21 日

ク．観察項目：文献調査結果を参考に、物質ごとに検討。

ケ．分析：飼料、飲水、コーン油については、被験物質及び植物エストロジェン濃度を測定するとともに、被験物質の純度分析も実施。また、コーン油等に混合した実質投与量も測定。

○フタル酸ジ**-n-**ブチルの追加試験

追加試験において変更した内容は以下のとおりである。

ア．動物の種類：ラット(クローズドコロニー；Wistar Hannover)

カ．試験期間：馴化・交配期間を含め 21 週程度(約 150 日)。離乳時の F1 哺育児の間引きを行わないため、試験を２回に分割して実施。

ク．観察項目：パイロット試験において F1 哺育児の３週齢時、６週齢時及び 10 週齢時に雌雄１匹/腹の割合で実施した病理組織学的検査を３週齢時及び 10 週齢時の全例実施に変更するとともに、帝王切開検査(妊娠 14 日目)、反応性検査を追加。

○10 物質###の１世代試験
ア．動物の種類：ラット(クローズドコロニー；Wistar Hannover)
イ．飼料の種類：実験動物用固型飼料(CE2、日本ｸﾚｱ(株))(自由摂取)
ウ．投与経路：強制経口投与(コーン油に溶解)。ただし、アミトロールにおいては、飲水投与。ビスフェノールＡにおいては、低用量群については、飲水投与。最高用量は強制経口投与(1%CMC 水溶液等に懸濁)。
エ．用量：文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量にしぼり６群(物質ごとに検討)。ただし、最高用量については、LOEL、LOAEL を参考とし、母動物あるいは児動物に何らかの影響が予測される用量を設定。
オ．１群あたりの動物数：妊娠動物として 12 匹/群以上
カ．試験期間：馴化・交配期間を含め 17 週程度(約 120 日)
キ．投与期間：妊娠０日～哺育 21 日
ク．観察項目：文献調査・環境調査結果を参考に、物質ごとに検討
ケ．分析：飼料、飲水、コーン油、1%CMC 水溶液については、被験物質及び植物エストロジェン濃度を測定するとともに、被験物質の純度分析も実施。また、コーン油または 1%CMC 水溶液等に混合した実質投与量も測定。

③　実施の概要
i)　げっ歯類を用いた１世代試験
・これまでの試験実施状況等
げっ歯類を用いた１世代試験については、22 物質###について試験を実施した。
ii)　試験管内（***in vitro***）試験
in vivo 試験結果を補完し、作用機序を確認するために実施している。
・エストロジェン様作用
22 物質###について①ヒトエストロジェン受容体(ERα及び ERβ)結合競合阻害試験(レセプターバインディングアッセイ)及び②ヒト乳がん細胞Ｅ-screen 試験を実施した。
・アンドロジェン様作用
22 物質###について①ヒト乳がん細胞アンドロジェン受容体レポータージーン試験(アゴニスト及びアンタゴニスト)及び②ラットアンドロジェン受容体結合阻害試験(放射線リガンド結合法:RIA 法)を実施した。
・甲状腺ホルモン様作用
22 物質###についてヒト甲状腺ホルモン受容体(TRα及び TRβ)酵母試験を実施した。

２－２．ヒト健康への内分泌かく乱作用による影響に関するほ乳類を用いた試験結果概要

①　p,p'-DDD、ビスフェノールＡについては、ラットの１世代試験を実施した結果、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量では有意な反応は認められず、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、既報告で何らかの影響が認められた用量では、一般毒性と考えられる影響が認められた（詳細な試験結果については、平成 16 年度内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載)。

②　アミトロール、p,p'-DDT、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジエチル、2,4-ジクロロフェノール、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジペンチルについては、ラットの１世代試験を実施した結果、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量で有意な反応が認められたが、その反応は生理的変動の範囲内であると考えられ、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、既報告で何らかの影響が認められた用量では、一般毒性と考えられる影響が認められた（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシルの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。アミトロール、フタル酸ジ-n-ブチル、2,4-ジクロロフェノール、フタル酸ジペンチルの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。p,p'-DDT の詳細な試験結果については、平成 16 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載)。

③　フタル酸ブチルベンジルについては、ラットの１世代試験を実施した結果、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量で有意な反応が認められたが、その反応の意義については今後の検討課題とし、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、既報告で何らかの影響が認められた用量では、一般毒性と考えられる影響が認められた（フタル酸ブチルベンジルの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載）

④　ペンタクロロフェノール、トリブチルスズ（塩化トリブチルスズを被験物質とした)、トリフェニルスズ（塩化トリフェニルスズを被験物質とした)、フタル酸ジシクロヘキシル、ベンゾフェノン、4-ニトロトルエン、オクタクロロスチレン、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジプロピルについては、ラットの１世代試験を実施した結果、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量で有意な反応が認められたが、その反応は生理的変動の範囲内であると考えられ、あるいは、その意義については今後の検討課題とし、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。なお、既報告で何らかの影響が認められた用量では、一般毒性と考えられる影響が認められた（塩化トリブチルスズ、塩化トリフェニルスズ、フタル酸ジシクロヘキシル、

ベンゾフェノン、オクタクロロスチレンの詳細な試験結果については、平成 14 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載。ペンタクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジプロピルの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載)。

⑤　ノニルフェノール(4-ノニルフェノール分岐型を被験物質とした)、4-オクチルフェノール（4-t-オクチルフェノールを被験物質とした）については、ラットの１世代試験を実施した結果、文献情報等により得られたヒト推定曝露量を考慮した用量で有意な反応が認められたが、その反応は生理的変動の範囲内であると考えられ、あるいは、その意義については今後の検討課題とし、明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった（4-ノニルフェノール分岐型、4-t-オクチルフェノールの詳細な試験結果については、平成 15 年度第１回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料に記載)。

なお、試験結果の詳細については、環境省ホームページにおいて公開している。
環境省ホームページ URL
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf

【10 物質#、10 物質##、22 物質###、12 物質####】

10 物質#

#トリブチルスズ、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル

10 物質##

##ペンタクロロフェノール、アミトロール、p,p'-DDT、p,p'-DDD、ビスフェノールA、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル

22 物質###

###ノニルフェノール、**4-**オクチルフェノール、トリブチルスズ、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ペンタクロロフェノール、アミトロール、p,p'-DDT、p,p'-DDD、ビスフェノールA、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトロトルエン、フタル酸ジペンチル、フタル酸ジヘキシル及びフタル酸ジプロピル

12 物質####

####ノニルフェノール、**4-**オクチルフェノール、トリブチルスズ、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、オクタクロロスチレン、ベンゾフェノン、トリフェニルスズ、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチルベンジル及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル

とりまとめ案

⑤WHO グローバル・アセスメント及びその後得られた科学的知見による化学物質暴露と観察された事象との関連性に関する評価について

WHO グローバル・アセスメントは、未解決事項が多々残されたまま懸念事項が次々に公表されている事態の中で、外因的な内分泌かく乱の科学的最新知見について客観的かつ地球規模的なアセスメント作成への要請に応えるために作成された（表６）。第７章では、内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象について世界中で査読された科学文献からの評価が行われている。

WHO グローバル・アセスメント作成以降に公表された、または WHO グローバル・アセスメントでは指摘されていないわが国国内で観察された、内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象について、学識経験者の助言のもとに、観察された事象と要因との関連性を評価した。さらに、文献からの評価を参照しつつ今後の対応についての分類を行った（表⑤－２）。

表⑤－１　WHO グローバル・アセスメントの構成

章	タイトル
第１章	エグゼクティブ・サマリー
第２章	緒言と背景
第３章	内分泌学と内分泌毒性学
第４章	野生生物
第５章	ヒト健康
第６章	ヒト及び野生生物における特定の潜在的内分泌かく乱化学物質曝露
第７章	内分泌攪乱化学物質を評価するための原因クライテリア -フレームワーク案-
第８章	全般的結論及び調査研究の必要性

WHO グローバル・アセスメント：日本語訳（環境省版）
環境省ホームページ　http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html

表⑤－２　文献上の評価に基づく内分泌かく乱作用に関する事象の分類

文献から見た内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象と要因との関連性に係る評価	内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象	分類
・「EDC[注15] メカニズム」の評価が「強」	・海産腹足綱動物インポセックス ・魚類のビテロジェニン誘導 ・魚類の生殖変化	環境省として調査・研究の実施を検討すべき項目
・EDC メカニズム評価が「中」 ・EDC メカニズム評価が「弱」であり「事象」（内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象と暴露との関連性）の評価が「強」または「中」	・アザラシ生殖機能低下 ・トリ幼胚死亡・水腫・奇形症候群 ・カメ生殖異常 ・コイ等の発生異常と繁殖低下	環境省として積極的に観察・文献収集に努める項目
	・ヒト子宮内膜症 ・ヒト神経行動障害 ・ヒト免疫機能かく乱 ・ヒト生殖器の先天異常 ・ヒト受胎能・生殖能への影響	環境省として新たな情報が得られた時点で対応を検討する項目
・EDC メカニズムの評価が「中」とされ、「事象」の評価が「強」とされたが関連した国内情報の追加がなかった項目 ・EDC メカニズム及び「事象」の評価が「弱」または「ND:関連データなし」と評価された項目	・集団性水鳥卵殻薄弱 ・カエル四肢奇形 ・カエルの生殖腺異常 ・ヒト乳がん発生 ・ヒト精液質・精巣機能の低下 ・小児悪性腫瘍 ・児童の骨代謝への影響	

注 15　EDC は Endocrine Disrupting Chemicals の略で内分泌かく乱作用の要因となることが疑われる化学物質。

とりまとめ案

WHO グローバル・アセスメント第７章に準拠して、カエルの生殖腺異常、ヒト生殖器の先天異常等、国内で観察された内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象及び WHO グローバル・アセスメントで検討された事象について国内文献を用いて評価した。

国内における生態影響に関する文献及び国内におけるヒト健康影響に関する文献の収集には、文献データベースを利用した。文献検索データベースとしては、国内の情報源が比較的広い独立行政法人科学技術振興機構が提供するオンライン文献検索システム（ＪＯＩＳ）等を利用した。

得られた国内情報の評価作業に当たっては、生態影響、ヒト健康影響、暴露、作用メカニズムの４分野（１分野３名、合計１２名）の専門家による作業グループで、収集した文献により、懸念される事象と化学物質暴露との関連性及びその関連性における内分泌系が介在するメカニズムの関与の有無について評価した。我が国における内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象の評価結果及び、WHO グローバル・アセスメントで検討された事象に関する我が国での追加・関連情報については、関連データなし(ND)と評価されるものが多かった。（表⑤－３，表⑤－４）

表⑤－３　国内で観察された内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象の評価

内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象	内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象の要因	時間的な合理性	関連性の強さ	一致性	生物学的整合性	回復	暴露した際の影響	事象	EDC メカニズム
カエルの生殖腺異常	化学物質	ND	ND, 中	ND, 弱	ND	ND	ND, 弱, 中	ND	ND
ヒト生殖器の先天異常	化学物質	ND, 弱	ND, 弱, 中（DES について）	ND, 弱, 中（DES について）	ND, 弱, 中（DES 及びエストロゲン製剤について）	ND	ND, 弱, 中（DES について）	ND, 弱	ND, 弱, 中（DES 及びエストロゲン製剤について）
受胎能・生殖能への影響	化学物質	ND, 弱, 中	ND, 弱	ND, 弱	ND, 弱	ND	ND, 弱	ND, 弱,中	ND, 弱
小児悪性腫瘍	化学物質	ND, 弱	ND, 弱	ND, 弱	ND, 弱（ベンジンについて）	ND	ND, 弱	ND, 弱	ND, 弱（ベンジンについて）
児童の骨代謝への影響	ディーゼルエンジン排気ガス	ND, 弱	ND, 弱, 中	ND	ND, 弱	ND, 弱	ND, 弱, 中	ND, 弱	ND, 弱

・EDC は Endocrine Disrupting Chemicals の略で内分泌かく乱作用の要因となることが疑われる化学物質を指す。
・ND は関連データなし。
・EDCs の影響評価のための「時間的な合理性」「関連性の強さ」「一致性」「生物学的整合性」「回復」の各評価因子について、科学的関連の強さを弱～強 にランク付けした。
・各欄には、今回文献評価を実施した複数の検討員の評価結果を併記した。
・「暴露した際の影響」は、個体や個体群に作用する仮定的要因に関連するかどうかを、「関連性の強さ」欄及び「一致性」欄の評価結果を記載した。
・「事象」欄（懸念される影響と化学物質暴露との関連性）については、「時間的な合理性」欄及び「回復」欄の評価結果を記載した。
・「EDC メカニズム」（懸念される影響と化学物質暴露との関連性において内分泌系が介在するメカニズムが関与しているかどうか）欄については、「生物学的整合性」欄の評価結果を記載した。

とりまとめ案

表⑤－４　WHO グローバル・アセスメントで検討されている項目に関する我が国での文献情報の有無

（WHO グローバルアセスメント第７章 table7.1 table7.2 に加筆）

内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象	内分泌攪乱作用の介在が疑われ事象の要因	国内情報の有無	時間的合理性	関連性の強さ	一致性	生物学的整合性	回復	事象	EDC メカニズム	発現影響
海産腹足綱動物インポセックス	TBT	○	****	****	****	***	****	強	強	
バルト海アザラシ生殖機能低下	PCBs	○	***	**	***	***	****	強	中	
トリ GLEMEDS	(PCBs)	○	****	****	****	****	****	強	弱	
集団性水鳥卵殻薄弱	DDT 代謝物	×	****	****	****	***	****	強	中	
アポプカ湖ワニ生殖異常	Dicofol、農薬	○（カメについて）	****	***	***	***	**	中	中	
オンタリオ湖レイクトラウトの発生異常と繁殖低下	Dioxins, coplanar PCBs	○（コイ等について）	****	****	***	****	****	強	弱	
英国下水処理排水曝露魚類のビテロジェニン誘導	エストロジェン性汚染物質	○	****	****	***	****	**	強	強	
オンタリオ漂白パルプ工場排水曝露魚類の生殖変化	漂白パルプ工場排水	○	****	****	***	****	***	強	強	
ヒト子宮内膜症	TCDD, PCBs	○	ND	*	*	*	ND	弱	中	
ヒト神経行動障害	PCBs, TCDD	○	****	***	***	***	ND	中	中	
ヒト免疫機能攪乱	DDT, DDE, PCBs	○	***	****	**	**		中	弱	
ヒト乳がん発生	DDT, DDE, PCBs	○	*	*	*	**	ND	弱	弱	
北米カエル四肢奇形	原因化学物質不明	○	ND	関連性 ND 影響*	曝露 ND 影響*	**	ND	弱	弱	強
ヒト精液質･精巣機能の低下	エストロジェン性及び抗アンドロジェン性化学物質	○	ND	関連性 ND 影響*	曝露 ND 影響*	***	ND	ND	弱	弱

・国内情報については、○：今回の検索で追加情報あり、×：今回の検索で追加情報なしと示した。
・EDC は Endocrine Disrupting Chemical の略で内分泌かく乱作用の因子となることが疑われる化学物質を指す。
・ND は関連データなし。
・EDCs の影響評価のための「時間的合理性」「関連性の強さ」「一致性」「生物学的整合性」「回復」の各評価因子について、科学的関連の強さを弱(*)～強 (****)にランク付けした。
・「発現影響」「事象」「EDC のメカニズム」は、弱、中、強にランク付けした。
・「EDC メカニズム」（懸念される影響と化学物質暴露との関連性において内分泌系が介在するメカニズムが関与しているかどうか）欄については、「生物学的整合性」欄の評価結果を記載した。

とりまとめ案

■WHO グローバル・アセスメント及びその後得られた科学的知見による化学物質暴露と観察された事象との関連性に関する評価に用いた文献

1)Damastra, T., S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock and G. van der Kraak edited (2002)Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors, *WHO/PCS/EDC/*02.2

2)染谷稔 (2002) 内分泌撹乱化学物質の野生生物への影響、*環境研究*、**126**, 96-104.

3)高瀬稔 (2003) 野外両生類の幼生における生殖腺異常発生率についての研究、*環境科学総合研究所年報*、**22**, 33-40.

4)倉橋典絵、岸玲子 (2003) 停留精巣の発症要因に関する疫学研究、*日衛雑*、**57**, 636-644.

5)平原史樹、住吉好雄、鈴木恵子、松本博子、山中美智子、田中政信、本多洋、坂元正一 (1999) 本邦における先天異常発生の状況とその推移、*日本小児臨床薬理学会雑誌*、**12,1**, 64-66.

6)Sumiyoshi, Yoshio, Fumiki Hirahara and Shouichi Sakamoto (2000) Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenital Anomalies*, **40**, S76-S86.

7)Hirahara, F., Y. Sumiyoshi, M. Yamanaka, N. Andoh, K. Suzuki, H. Matsumoto, Y. Tokoro, C. Katoh, T. Ae, M. Kodata, M.Tanaka, H. Kiyokawa, H. Honda and S. Sakamoto (2000) The prevalence of hypospadias in Japan from the analysis of Japan birth defects registry(JAOG), Japanese Teratology Society Abstracts, 19A.

8)荒川千賀子、吉永淳、水本賀文、安部正雄 (2003) ヒト生殖能の評価手法に関する予備的調査 受胎待ち時間調査法に関する検討、*日本公衛雑*、**50, 5**, 414-419.

9)Baba, Katsuyuki, Takayasu Nishida, Miki Yoshiike, Shiari Nozawa, Takao Hoshino and Teruaki Iwamoto (2000) Current status of reproductive function in Japanese fertile men: international collaborative project on a study of partners of pregnant women. *International Journal of Andrology*, **23**, Supple. 2, 54-56.

10)岸玲子、片倉洋子、湯浅潤子、三宅浩次 (1993) 小児悪性腫瘍と両親の従事する産業および職業の関連 急性リンパ芽球性白血病の症例対照研究、*産業医学*、**35**, 515-529.

11)渡辺伸枝 (1999) ４．大気汚染 １）大気汚染の原因と考えられる有害物質の健康への影響、*臨床検査*、**43, 11**, 1297-1305.

12)渡辺伸枝、池田眞悟、大澤誠喜、土屋悦輝、鈴木重任 (1996) ディーゼルエンジン排気ガスの曝露は、ラットの成長板の病理学的変化を起こし、骨量を減少させる、*東京衛研年報*、**47**, 225-237.

13)Hagino, H., K. Yamamoto, R. Teshima, H. Kishimoto and T. Nakamura (1989) The incidence of the proximal femur and the distal radius in Tottori prefecture, Japan. Arch. Orthop. *Trauma Surg.*, **109**, 43-44.

14)藤森弘(1990)胸郭異常をめぐって、新版 子どものからだは蝕まれている、*ビオタ叢書２*、*柏樹社*

15)清野佳紀、田中弘之、西山宗六、井本岳秋、福永仁夫 (1994) 日本人若年女性の最大骨量、*医学のあゆみ*、**170, 12**, 1041-1042.

とりまとめ案

⑥自治体ヒアリング結果概要

ヒアリングの趣旨

内分泌撹乱化学物質問題については今年度も多数の自治体から要望が提出されているが、要望書だけからでは地域住民と直接接している自治体の状況と問題点が明らかでない。このため、直接担当者と対面で、内分泌攪乱化学物質問題をどのように認識しているのか、自治体としてどのような取組みを行っているのか、環境省に対する要望の背景にはどのようなことがあるのか、SPEED'98 の改訂にあたり何をしていくのが共通の理解を得るのにいいのか、等を直接聴取し、改定案策定の基礎資料とする。

対象自治体等

東京都　環境局環境改善部有害化学物質対策課
日時･場所：平成１６年９月１０日（金）東京都庁
聴取者：有田委員および事務局

愛知県　環境部水環境課、大気環境課
日時･場所：平成１６年９月２４日（金）愛知県庁
聴取者：青山委員および事務局

奈良県　生活環境部環境政策課および保健環境研究センター
日時･場所：平成１６年９月２４日（金）奈良県庁
聴取者：青山委員および事務局

北九州市　環境局環境保全部環境対策課
日時･場所：平成１６年９月２７日（月）北九州市役所
聴取者：中薗委員および事務局

ヒアリング結果のまとめ

１．内分泌撹乱化学物質問題に関する基本的な認識

・98 年当時ほどではないが、今も住民の関心が高く、環境監視の要望もあるが、リスク評価が明確でない現在、どのように対応していくか、見直す時期になっている。
・化学物質を排出している企業が多数あり、リスク評価に基づく基準といった根拠が示されない中で工場・事業場へどう指導するのか苦慮している。
・国で長期間調査や研究が進められてきてはいるが結果がわかりにくい。少なくとも 98 年当時に恐れられたような状況ではないと考えられる。
・野生生物における異変の観点から独自に取り組み、住民にも一定の理解が得られ落ち着いている。繰り返し説明し意見交換をしていくことが重要。
・これまでの間、特に住民からの強い要望等もなく、化学物質を排出する企業も多くはなく、大きな問題とはなっていない。

２．自治体としての取組

・これまで内分泌撹乱作用が疑われる物質の一部について独自に環境調査を実施してきた。
・野生生物に与える影響の原因究明調査を実施し、報告書にとりまとめた。またその情報を広く地域住民へ伝えるため、パンフレットを作成し、環境ホルモンシンポジウムを開催した。その後は特段の施策は行っていない。
・企業側のリスクコミュニケーションへの取組みに期待しているが、企業間での差が大きいのが現状。対応する組織の維持ができない企業もある。

３．今後の取組について

・今後も内分泌撹乱作用が疑われる物質の環境調査を継続していくことは重要と捉えているが、国のリスク評価など、根拠が示されなければ優先的な課題とはなりにくい。
・内分泌撹乱作用は化学物質がもつ毒性の一面であり、化学物質対策の中に位置づけ対応していきたいが、化学物質対策全般について方向がまとめきれていない。
・リスク評価した結果等、なんらかの評価基準の策定やリスク論が示されないと逆に不安を煽ることにもなりかねず、リスクコミュニケーションがはかれない状況。

４．SPEED‘98 改訂に際して期待すること

・内分泌撹乱作用は化学物質がもつ毒性の一面であり、法規制でなく、行政目標を設定してはどうか。
・規制以外で管理という側面からのアプローチを示してほしい。
・影響の有無について国の明確な判断がほしい。何らかの指標がないとリスクコミュニケーションをはかる時に、逆に曖昧になり不安をあおることになってしまうのではないか

取りまとめ案

・現段階で何がわかっているのか、共通の理解を深める必要がある。正確なデータとともに、その解釈があるようなガイドブックやリスクコミュニケーションに関する事例集等があれば取り組みやすい。
・自治体としては調査はできても研究を進めることは国でなければできない。研究の継続・強化をしてほしい。
・野生生物の観察に関する市民活動の状況について、情報提供することは可能。
・改訂版には、国と自治体との役割分担について記載してほしい。
・国と自治体とで情報交換する場をセッティングしてほしい。

（参考）北九州市での取組み

「北九州市における外因性内分泌攪乱化学物質の野生生物に与える影響に関する検討委員会（略称：環境ホルモン北九州委員会）」報告（概要）

平成 8 年（1996 年）にシーア・コルボーンらによる「奪われし未来」が米国で出版されて以来、わが国を含め世界で「外因性内分泌攪乱化学物質」いわゆる「環境ホルモン」の問題が大きくクローズアップされるようになりました。北九州市では、それ以前の平成 7 年（1995 年）6 月に、市内の山田緑地で過剰肢カエルが発見され、その後毎年発見されました。この山田緑地が旧日本軍や米軍の弾薬庫跡地であったことから、過剰肢カエルと化学物質との関係が注目されていました。

このような中、本市では、平成 10 年（1998 年）、山田緑地の過剰肢カエルを切り口として、環境ホルモンの野生生物に対する影響について検討するため、地方自治体としては全国に先駆けて「北九州市における外因性内分泌攪乱化学物質の野生生物に与える影響に関する検討委員会（略称：環境ホルモン北九州委員会）」を設置しました。

本委員会では、「山田緑地における過剰肢カエルに関する調査･研究」、「ドバトを指標とした環境モニタリングシステム開発のための調査・研究」、「環境ホルモンに関する情報の収集・提供」といった 3 つのメインテーマをおき調査・研究を進めました。

約 5 年間の委員会の活動により、以下の１～３に示す結果等が得られました

１．山田緑地における形態異常カエルに関する調査・研究（カエル作業部会）

【遺伝学的原因究明】

ヤマアカガエルの交配実験の結果から､四肢異常は遺伝によることが明らかになった。（山田緑地管理委員会カエル専門委員会にて既に公表済み。）

【環境化学的原因究明】

環境中の環境ホルモン及びダイオキシン類などの化学物質及び放射能（空間線量）は、測定結果も一般環境と同レベルであった。DDT などが、土壌から検出されたが、バイオアッセイ法（生物検定法）を用いて調べた結果、変異原性誘発能が検出されたものの、現在の環境中濃度ではカエルに影響がないことが確認された。

２．ドバトを指標とした環境モニタリングシステムの開発・検討（ドバト作業部会）

モニタリングシステムとしては、ドバト巣場でのドバトの画像情報を遠隔地のパソコン上で確認できるとともに、卵の画像情報を画像解析で判断できることを確認し、巣場での実証実験段階にまで至った。なお、ドバト実態調査、全国アンケート調査、X 線撮影検査および形態異常調査等も行った。

３．環境ホルモンに関する情報の収集・提供（情報作業部会）

市政だよりへの環境ホルモン情報の掲載による広報、環境ホルモンパンフレットの発行（2000 年及び 2002 年）、環境ホルモンに関するシンポジウムの開催（2000 年及び 2002 年）等を行った。

この件に関しては、北九州市環境局環境対策課ホームページ（以下 URL）にて掲載されている。
http://www.city.kitakyushu.jp/~k2602010/index_2.html

とりまとめ案

⑦内分泌かく乱化学物質問題関係省庁ホームページリスト

文部科学省	**http://www.mext.go.jp/**
厚生労働省	**http://www.nihs.go.jp/edc/edc.html**
農林水産省	**http://www.maff.go.jp/**
経済産業省	**http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sonota/endocrine_top.html**
国土交通省	**http://www.mlit.go.jp/**
環境省	**http://www.env.go.jp/chemi/end/index.html**

とりまとめ案

⑧SPEED’98 による研究業績一覧（学術雑誌掲載分（印刷中を含む）のみ）

[基礎科学分野]

Devlin, R.H. and Nagahama, Y. (2002) Sex determination and sex differentiation in fish: An overview of genetic, physiological, and environmental influences. *Aquaculture*, **208**, 191-366.

Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda, C., Kobayashi,T., Morrey, C.E., Shibata, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Hori, H.,Hamaguchi, S. and Sakaizumi, M. (2002) DMY is a Y-specific DM-domain generequired for male development in the medaka fish. *Nature,* **417**, 559-563.

Miyagawa, S., Suzuki, A., Katsu, Y., Kobayashi, M., Goto, M., Handa, H., Watanabe, H., Iguchi, T.(2004) Persistent gene expression in mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *J. Mol. Endocr.,* **32**, 663-677.

Tanaka, M., Kinosita, M. and Nagahama, Y. (2001) Establishment of medaka (*Oryzias latipes*) transgenic lines with the expression of GFP fluorescence exclusively in germline cells: a useful model to monitor germline cells in a live vertebrate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 2544-2549.

Tokumoto, T., Tokumoto, M., Horiguchi, R., Ishikawa, K. and Nagahama, Y. (2004) Diethylstilbestrol induces fish oocyte maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **101**, 3686-3690.

Watanabe, H., Suzuki, A., Mizutani, T., Handa, H., Iguchi, T. (2002) Large-scale gene expression analysis for evaluation of endocrine disruptors. *In Toxicogenimics,* Inoue, T. and Pennie, W.D. (eds.), Springer, 149-155.

Watanabe, H., Suzuki, A., Mizutani, T., Kohno, S., Lubahn, D.B., Handa, H., Iguchi, T. (2002) Genome-wide analysis of changes in early gene expression induced by estrogen. *Genes Cells,* **7**, 497-507.

Watanabe, H., Iguchi, T. (2003) Evaluation of endocrine disruptors based on gene expression using a micorarray. *Environ. Sci.,* **10 Suppl**., 61-67.

Watanabe, H., Suzuki, A., Kobayashi, M., Lubahn, D., Handa, H., Iguchi, T. (2003) Analysis of temporal changes in the expression of estrogen regulated genes in the uterus. *J. Mol. Endocr.,* **30**, 347-358.

Watanabe, H., Suzuki, A., Kobayashi, M., Lubahn, D.B., Handa, H., Iguchi, T. (2003) Similarities and differences in uterine gene expression patterns caused by treatment with physiological and non-physiological estrogen. *J. Mol. Endocr.,* **31**, 487-497.

Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Lubahn, D.B., Handa, H., Iguchi, T. (2004) Tissue-specific estrogenic and non-estrogenic effects of a xenoestrogen, nonylphenol. *J. Mol. Endocr.,* **33**, 243-252.

Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Ohsako, S., Tohyama, C., Handa, H., Iguchi, T. Comparative uterine gene expression analysis after dioxin and estradiol administration. *J. Mol. Endocr.,* (In press).

[魚類分野]

羽田野泰彦，近江みゆき，西和人，鑪迫典久，水上春樹，山下倫明，民谷栄一，榊原隆三（2003)簡易メダカ・ビテロジェニンアッセイによる外因性エストロジェンの影響評価研究．*水環境学会誌,* **26 (11)**, 779-785．

Hirai, N., Tatarazako, N., Koshio, M., Kawabe, K., Shiraishi, F., Hayakawa, Y., Morita, M. (2004) Seasonal changes in sex ratio, maturation, and size composition of fresh water snail, *Sinotaia quadrata histrica* in Lake Kasumigaura. *Environmental Sciences,* **11(5)**, (In press).

Hutchinson, T.H., Yokota, H., Hagino, S. and Ozato, K. (2003) Development of fish tests for endocrine disruptors. *Pure Appl. Chem.,* **75**, 2343-2354.

Ishibashi, H., Tachibana, K., Tsuchimoto, M., Tomiyasu, Y., Urakabe, A., Morishita, K., Yachibana, M., Tatarazako, N., Arizono, K. (2003) Monitoring of Environmental Pollutants by a Combination of Biomarkers in inamata River Water using Goldfish(*Carassius auratus*). *Environmental Sciences,* **10(3),** 175-186.

Ishibashi, H., Tachibana, K., Tsuchimoto, M., Soyano, K., Tatarazako, N., Matsumura, N., Tomiyasu, Y., Tominaga, N., Arizono, K. (2004) Effects of Nonylphenol and Phytoestrogen-Enriched Diet on Plasma Vitellogenin, Steroid Hormone, Hepatic Cytochrome P450 1A, and Glutathione-S-Transferase Values in Goldfish(*Carassius auratus*). *Comparative Medicine,* **54(1),** 54-62.

Kang, I.J., Yokota, H., Oshima, Y., Tsuruda Y., Oe, T., Imada, N., Tadokoro, H. and Honjo, T. (2002) Effect of bisphenol A on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **21**, 2394-2400.

Kang, I.J., Yokota, H., Oshima, Y., Tsuruda Y., Yamaguchi, T., Maeda, M., Imada, N., Tadokoro, H. and Honjo, T. (2002) Effect of 17β-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere,* **47**, 71-80.

Kang, I.J., Yokota, H., Oshima, Y., Tsuruda Y., Hano, T., Maeda, M., Imada, N., Tadokoro, H. and Honjo, T. (2003) Effect of 4-nonylphenol on reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **22**, 2438-2445.

Kobayashi, T., Kobayashi, H. and Nagahama, Y. (2004) Two DM domain genes, *DMY* and *DMRT1*, involved in testicular differentiation and development in the medaka, *Oryzias latipes*. *Dev. Dynamics*, **231**, 518-526.

Matsuda, M., Kawato, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Nagahama, Y., Hamaguchi, S., Sakaizumi, M. and Hori, H. (2001) Construction of a BAC library derived from the inbred Hd-rR strains of the teleost fish, *Oryzias latipes*. *Gene Genetic Systems*, **76**, 61-63.

Matsuda, M. and Nagahama, Y. (2003) Posional cloning of the sex-determining region of medaka using a Y congenic strain. In Aquatic Genomics – Steps Toward a Great Future. N. Shimizu, T. Aoki, I. Hirono and F. Takashima, eds. Springer-Verlag, Tokyo, 236-243.

Matsuda, M., Sato, T., Toyazaki, Y., Nagahama, Y., Hamaguchi, S. and Sakaizumi, M. (2003) *Oryzias curvinotus* has D*MY*, a gene that is required for male development in the medaka, *O. latipes*. *Zool. Sci.*, **20**, 159-161.

Nagahama, Y., Nakamura, M., Kitano, T. and Tokumoto, T. (2004) Sexual plasticity in fish: A possible target of endocrine disruptor action. *Environ. Sci.*, **11**, 73-82.

Nozaka, T., Abe T., Matsuura, T., Sakamoto, T., Nakano, N., Maeda, M., Kobayashi, K. (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disruptors using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Sciences* **11**, 99-111.

Ohmuro-Matsuyama, Y., Matsuda, M., Kobayashi, T., Ikeuchi, T. and Nagahama, Y. (2003) Expression of *DMY* and *DMRT1* in various tissues of the medaka (*Oryzias latipes*). *Zool. Sci.*, **20**, 1395-1398.

Seki, M., Yokota, H., Haruki Matsubara, Yukinari Tsuruda, Masanobu Maeda, Hiroshi Tadokoro, and Kunio Kobayashi. (2002) Effect of ethinylestradiol on the reproduction and induction of vitellogenin and testis-ova in medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **21**, 1692-1698.

Seki, M., Yokota, H., Matsubara, H., Maeda, M., Tadokoro, H., Kobayashi, K. (2003) Fish full life-cycle testing for the weak estrogen 4-*tert*-pentylphenol on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **22**, 1487-1496.

Seki, M., Yokota H., Matsubara, H., Maeda, M., Tadokoro, H., Kobayashi, K. (2004) Fish full life-cycle testing for the androgen methyltestosterone on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **23**, 774–781.

Seki, M., Yokota, H., Maeda, M., Tadokoro, H., Kobayashi, K. (2003) Effects of 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol on sex differentiation and vitellogenin induction in medaka (Oryzias latipes). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **22**, 1507-1516.

Shinomiya, A., Tanaka, M., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Hamaguchi, S. (2000) The vasa-like gene, *olvas*, identifies migration path of primordial germ cells during embryonic formation stage in the medaka, *Oryzias latipes*. *Develop. Growth Differ.*, **42**, 317-326.

Suzuki, A., Tanaka, M., Nagahama, Y. and Shibata, N. (2004) Expression of aromatase mRNA and effects of aromatase inhibitor during ovarian development in the medaka, *Oryzias latipes*. *J. Exp. Zool.*, **301A**, 266-273.

Tatarazako, N., Koshio, M., Hori, H., Morita, M., Iguchi, T. (2004) Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Method for Vitellogenin in the Medaka. *Journal of Health Science,* **50(3)**, 1-8.

Tatarazako, N., Takigami, H., Koshio, M., Kawabe, K., Hayakawa, Y., Arizono, K., Morita, M. (2002) New measurement method of P450s activities in the liver microsome with individual Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Science,* **19(6)**, 451-462.

Urushitani H., Nakai M., Inanaga H., Shimohigashi Y., Shimizu A., Katsu Y., and Iguchi T. (2003) Cloning and characterization of estrogen receptor in mummichog, *Fundulus heteroclitus*. Mol. Cell Endocrinol., **30**, 41-50.

Yokoi, H., Kobayashi, T., Tanaka, M., Nagahama, Y., Wakamatsu, Y., Takeda, H., Araki, K., Morohashi, K. and Ozato, K. (2002) *Sox9* in a teleost fish, medaka (*Oryzias latipes*): Evidence for diversified function of *Sox9* in gonad differentiation. *Mol. Reprod. Develop.*, **63**, 5-16.

Yokota, H., Abe, T., Nakai, M., Murakami, K., Eto, C. and Yakabe, Y. Effects of 4-*tert*-pentylphenol on the gene expression of P450 11beta-hydroxylase in the gonad of medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.*, (In press).

Yokota, H., Morita, H., Nakano, N., Kang, I. J., Tadokoro, H., Oshima, Y., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2001) Development of an ELISA for determination of the hepatic vitellogenin in medaka (*Oryzias latipes*). *Jpn. J. Environ. Toxicol.*, **4**, 87-98.

Yokota, H., Seki, M., Maeda, M., Oshima, Y., Tadokoro, H., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2001) Life-cycle toxicity of 4-nonylphenol to medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **20**, 2552-2560.

Yokota, H., Tsuruda, Y., Maeda, M., Oshima, Y., Tadokoro, H., Nakazono, A., Honjo, T. and Kobayashi, K. (2000) Effect of bisphenol A on the early life stage in Japanese medaka (*Oryzias*

latipes). *Environmental Toxicology and Chemistry,* **19,** 1925-1930.

[その他の生態系]

Fujita, M., Kinoshita, T., Yoshimura, Y. (2004) Concentration of orally administered nonylphenol in blood, liver, and egg yolk of maternal Japanese quail (*Coturnic japonica*). *Journal of Poultry Science*, **41**, 269-274.

Ichikawa, K., Ha, Y., Tsukada,A., Saito, N. and Shimada, K. (2003) Effect of endocrine disrupters on mRNA expression of vitellogenin (VTG) II and very low density lipoprotein (apoVLDL) II in the liver of quail embryos, *Journal of Poultry Science*, **40,** 45-52.

Ichikawa, K., Yamamoto, I., Tsukada, A., Saito, N. and Shimada. K. (2003) cDNA cloning and mRNA expression of estrogen receptorα in Japanese quail. *Journal of Poultry Science*, **40,** 121-129.

Liang, J.X., Otsuka, R., Wada, M., Yoshimura, Y. (2004) The cloacal test: a method for testing anti-androgenic effects of chemicals in birds. *Journal of Poultry Science*, **41,** 58-63.

陸明, 堀口敏宏, 白石寛明, 柴田康行, 安保充, 大久保明, 山崎素直 (2001) ガスクロマトグラフィー／質量分析法による海産巻貝類におけるステロイドホルモンの同定と定量. *分析化学* **50(4)**, 247-255.

Lu, M., Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shibata, Y., Abo, M., Okubo, Y., Yamazaki, S. (2001) Discrepancy of analytical values of steroid hormones in marine gastropods between GC/MS and ELISA. *Anal. Sci. **17 (Suppl.)**,* 1619-1622.

陸明, 堀口敏宏, 白石寛明, 柴田康行, 安保充, 大久保明, 山崎素直 (2002) ELISA 法によるイボニシ中のテストステロンの個体別分析. *分析化学*, **51(1),** 21-27.

Maeda, T. (2002) Motility of Japanese quail (*Coturnix japonica*) sperm diluted with chicken seminal fluid. *Journal of Poultry Science*, **39 (3)**, 185-187.

Maeda, T., Yoshimura, Y. (2002) Effects of ethynyl estradiol injection into maternal Japanese quail (*Cotrunix japonica*) on male reproductive function of the F1 generation. *Journal of Poultry Science*, **39**, 310-315.

Maeda, T. and Yoshimura, Y. (2002) Effects of diethylstilbestrol administration on sperm motility and reproductive function in male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Poultry Science*, **39(1)**, 27-33.

Maekawa, S., Nishizuka, M., Heitaku, S., Kunimoto, M., Nishikawa, J., Ichikawa, K., Shimada, K., and Imagawa, M. (2004) Development of a competitive enzyme immunoassay for detection of capacity of chemicals to bind quail estrogen receptor □ and □. *Journal of Health Science,* **50,** 25-32.

Mitsui, N., Tooi, O., Kawahara, A. (2003) Sandwich ELISAs for quantification of *Xenopus laevis* vitellogenin and albumin and their application to measurement of estradiol-17 beta effects on whole animals and primary-cultured hepatocytes. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.,* **135,** 305-313.

Nishikawa, J., Mamiya, S., Kanayama, T., Nishikawa, T., Shiraishi, F., Horiguchi, T. (2004) Involvement of the retinoid X receptor in the development of imposex caused by organotins in gastropods. *Environmental Science and Technology,* (In press).

Nishizawa, H., Okamoto, T. and Yoshimura Y. (2002) Immunolocalization of sex steroid receptors in the epididymis and ductus deferens of immature and matured Japanese quail, Coturnix japonica. *Animal Science Journal*, **73(5)**, 339-346.

Nishizuka, M., Heitaku, S., Maekawa, S., Nishikawa, J., and Imagawa, M. (2004) Development of standardized *in vitro* assay system for estrogen receptors and species specificity of binding ability of 4-nonylphenol and *p*-octylphenol. *Journal of Health Science,* **50,** 511-517.

Opitz, R., Braunbeck, T., Bogi, C., Pickford, D.B., Nentwig, G., Oehlmann, J., Tooi, O., Lutz, I., Kloas, W. (2004) Description and initial evaluation of a *Xenopus* metamorphosis assay (XEMA) for detection of thyroid system-disrupting activities of environmental compounds. *Environmental Toxicology and Chemistry,* (In press).

Tatarazako, N., Takao, Y., Kishi, K., Onikura, N., Arizono, K., Iguchi, T. (2002) Styrene dimmers and timers affect reproduction of daphnia (Ceriodaphnia dubia). *Chemosphere,* **48,** 597-601.

Tatarazako, N., Oda, S., Sonobe, H., Watanabe, H., Morita, M., and Iguchi, T. (2002) Insecticides for juvenile hormone agonists exert the influence on the occurrence of the male daphnid. *Proc. Jpn. Soc. Comp. Endocrinol.,* **17**, 87.

Tatarazako, N., Oda, S., Watanabe, H., Morita, M., Iguchi, T. (2003) Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*. *Chemosphere,* **53**, 827–833.

鑓迫典久，小田重人，阿部良子，森田昌敏，井口泰泉（2004)ミジンコを用いた甲殻類に対する内分泌撹乱化学物質のスクリーニング法開発．*環境科学会誌*（受理、12月号掲載予定）．

Yoshimura, Y., Tamura, Y., Nishikoori, M. and Okamoto, T. (2000) Effects of diethylstilbestrol intake during growing phase on the reproductive organs in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Japanese Poultry Science,* **37(6)**, 323-333.

Yoshimura, Y., Chowdhury, V.S., Fujita, M., Maeda, T., Obitsu, T. (2002) Effects of nonylphenol injection into maternal Japanese quail (*Coturnix japonica*) on the female reproductive functions of F1 generation. *Journal of Poultry Science*, **39,** 266-273.

Yoshimura, Y. and Kawai, H. (2002) Structures and androgen receptor localization in the testes and epiidymis of Japanese quail hatched from the eggs exposed to diethylstilbestrol. *Journal of Reproduction and Development* **48(1)**, 79-85.

Yoshimura, Y., Fujita, M. (2005) Endocrine disruption in avian reproduction: the histological analysis. *Avian Poult. Biol. Rev.,* **16,** 29-40. (In press).

[ヒト健康影響分野]

Aoyama, H., Suzuki, K. (2003) Enhanced one-generation reproductive toxicity study in rats for detecting endocrine-disrupting effects of chemicals. *Pure Appl. chem.,* **75(11-12)**, 2497-2501.

Mori, C., (2001) Possible effects of endocrine disruptors on male reproductive function. *Acta Anat Nippon*, **76,** 361-368.

Mori, C., Hamamatsu, A., Fukata, H., Koh, K-B., Nakamura, N., Takeichi, S., Kusakabe, T., Saito, T., Morita, M., Tanihara, S., Kayama, F., Shiyomi, M., Yoshimura, J. and Sagisaka, K.,(2002) Temporal changes in testis-weight during the last 50 years in Japan. *Anatomical Science International*, **77**, 109-116.

Mori, C., Komiyama, M., Adachi, T., Sakurai, K., Nishimura, D., Takashima, K. and Todaka, E., (2003) Application of toxicogenomic analysis to risk assessment of delayed long-term effects of multiple chemicals including endocrine disruptors in human fetuses. *Environ Health Perspect*, **111**, 803-809.

高橋剛,井上まき,山川克典,村上純一,力石辰也,岩本晃明(2002) 停留精巣児と父母に関する全国疫学調

査,*日本小児泌尿器科学会雑誌*, **11(2)**, 127-133.

Todaka, E. and Mori, C.,(2002) Necessity to establish new risk assessment and risk communication for human fetal exposure to multiple endocrine disruptors in Japan. *Congenital Anomalies (Congenit Anom Kyoto)*, **42,** 87-93.

[日英共同研究]

Fujita, T., Shimizu, M., Hiramatsu, N., Fukada, H., Hara, A. (2002) Purification of serum precursor proteins to vitelline envelope (choriogenins) in masu salmon, *Oncorhynchus masou*. *Comp. Biochem. Physiol.,* **132B,** 599-610.

Hashimoto, S., Bessho, H., Hara, A., Nakamura, M., Iguchi, T., Fujita, K. (2000) Elevated serum vitellogenin levels and gonadal abnormalities in wild male flounder (*Pleuronectes yokohamae*) from Tokyo Bay, Japan. *Marine Environ. Res.,* **49**, 37-53.

Iguchi, T. (2002) Endocrine disrupters and sexual differentiation. *Clin. Pediatr. Endocrinol.,* **11 (Suppl., 18),** 51-58.

Iguchi, T., Sumi, M., Tanabe, S. (2002) Endocrine disruptor issues in Japan. *Congen. Anorm.,* **42,** 106-119.

Iguchi, T., Watanabe, H., Katsu, Y., Mizutani, T., Miyagawa, S., Suzuki, A., Sone K., Kato, H. (2002) Developmental toxicity of estrogenic chemicals on rodents and other species. *Congen. Anorm.,* **42,** 94-105.

Inudo, M., Ishibashi, H., Matsumura, N., Matsuoka, M., Mori, T., Taniyama, S., Kadokami, K., Koga, M., Shinohara, R., Hutchinson, T., Iguchi, T. (2004) Levels of estrogenicity, dietary phytoestrogen and organochlorine pesticide in an experimental fish diet and reproduction and hepatic vitellogenin expression in medaka *(Oryzias Latipes). Comp. Med.,* (In press).

Ishibashi, H., Kobayashi, M., Koshiishi, T., Moriwaki, T., Tachibana, K., Tsuchimoto, M., Soyano, K., Iguchi, T., Mori, C., Arizono K. (2002) Induction of plasma vitellogenin synthesis by the commercial fish diets in male goldfish (*Carassius auratus*) and dietary phytoestrogens. *Journal of Health Science,* **48,** 427-434.

Ishibashi, H., Matsumura, N., Matsuoka, M., Shiratsuchi, H., Ishibashi, Y., Takao, Y., Arizono, K. (2004) Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquat Toxicol.*, **67,** 167-179.

Ishibashi, H.,. Tachibana, K., Tsuchimoto, M., Soyano, K., Tatarazako, N., Tomiyasu, Y., Tominaga, N., Arizono, K. (2004) Effects of nonylphenol and phytoestrogen-enriched diet on plasma vitellogenin, steroid hormone, hepatic cytochrome P450 1A, and glutathione-S-transferase values in goldfish (*Carassius auratus*). *Comp. Med.*, **4,** 54-62.

Kajiwara, N., Matsuoka, S., Iwata, H., Tanabe, S., Rosas, F.C.W., Fillmann, G., Readman, J.W. (2004) Contamination by persistent organochlorines in cetaceans incidentally caught along Brazilian coastal waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.,* **46,** 124-34.

Kawasaki , F., Katsiadaki, I., Scott, A.P., Soyano, K., Matsubara, T., Hara, A., Arizono, K., Nagae, M. (2003) Molecular cloning of two types of spiggin cDNA in the stickleback, *Gasterosteus aculeatu. Fish Physiol. Biochem.,* **28,** 425.

Kohno, S., Fujime, M., Kamishima, Y., Iguchi, T. (2004) Sexually dimorphic basal water absorption at the isolated pelvic patch of Japanese tree frog, *Hyla japonica. J. Exp. Zool.,* **301A,** 428-438.

Matsuno, T., Ura, K., Sonoda, R., Kohara, Y., Uesugi, H., Arizono, K., Iguchi, T., Tominaga, N. (2002) Sensing of chemical substances using gene expression patterns in *C. elegans*. *Senser and. Materials,* **14**, 395-406.

Sone, K., Hinago, M., Kitayama, A., Morokuma, J., Ueno, N., Watanabe H., Iguchi, T. (2004) Effect of 17□estradiol, nonylphenol and bisphenol-A on developing *Xenopus laevis* embryos. *Gen. Comp. Endocr.,* **138,** 228-236.

Tatarazako, N., Takao, Y., Kishi, K., Onikura, N., Arizono, K., Iguchi, T. (2002) Styrene dimers and trimers affect reproduction of daphnia (*Ceriodaphnia dubia*). *Chemosphere,* **48,** 597-601.

Tominaga, N., Ura, K., Kawakami, M., Kawaguchi, T., Kohra, S., Mitsui, Y., Iguchi T., Arizono, K. (2003) *Caenorhabditis elegans* responses to specific steroid hormones. *Journal of Health Science,* **49,** 28-33.

Ura, K., Kai, T., Sakata, S., Iguchi, T., Arizono, K. (2002) Aquatic acute toxicity testing using the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Health Science,* **48,** 583-586.

Urushitani, H., Nakai, M., Inanaga, H., Shimohigashi, Y., Shimizu, A., Katsu Y., Iguchi, T. (2003) Cloning and characterization of estrogen receptor □in mummichog, *Fundulus heteroclitus*. *Mol. Cell.*, Endocr., **203,** 41-50.

Urushitani, H., Shimizu, A., Katsu Y., Iguchi, T. (2002) Early estrogen exposure induces abnormal development of *Fundulus heteroclitus*. *J. Exp. Zool.,* **293,** 693-702.

[日韓共同研究]

Hong, H.K., Takahashi, S., Min, B.Y., Tanabe, S. (2002) Butyltin residues in blue mussels (*Mytilus edulis*) and arkshells (*Scapharca broughtonii*) collected from Korean coastal waters. *Environmental Pollution,* **117(3),** 475-486.

Lee, K.T., Tanabe, S., Koh, C.H. (2001) Contamination of polychlorinated biphenyls (PCBs) in sediments from Kyeonggi Bay and nearby areas, Korea. *Marine Pollution Bulletin,* **42(4),** 273-279.

Lee, K.T., Tanabe, S., Koh, C.H. (2001) Distribution of organochlorine pesticides in sedeiments from Kyeonggi Bay and nearby areas, Korea. *Environmental Pollution,* **114(2),** 207-213.

Monirith, I., Ueno, D., Takahashi, S., Nakata, H., Sudaryanto, A., Subramanian, A.N., Karuppiah, S., Ismail, A., Muchtar, M., Zheng, J., Richardson,B. J., Prudente, M., Hue, N.D., Tana, T.S., Tkalin, A.V., Tanabe, S. (2003) Asia-Pacific mussel watch: monitoring contamination of persistent organochlorine compounds in coastal waters of Asian countries. *Marine Pollution Bulletin,* **46(3)**, 281-300.

Sudaryanto, A., Takahashi, S., Monirith, I., Ismail, A., Muchtar, M., Zheng, J., Richardson, B.J. Subramanian, A.N., Prudente, M., Hue, N.D. and Tanabe, S. (2002) Asia-Pacific mussel watch: monitoring of butyltin contamination in coastal waters of Asian developing countries. *Environmental Toxicology and Chemistry,* **21(10),** 2119-2130.

田辺信介, 高橋真 (2001) ブチルスズ化合物による海洋生態系の汚染－海棲哺乳動物を中心に－, *地球環境,* **16(1),** 13-27.

Ueno, D., Inoue, T., Ikeda, K., Tanaka, H., Yamada, H., Tanabe, S. (2003) Specific accumulation of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in Japanese common squid as a bioindicator. *Environmental Pollution,* **125(2),** 227-235.

Ueno, D., Inoue, S., Takahashi, S., Ikeda, K., Tanaka, H., Subramanian, A.N., Fillmann, G., Lam,

P.K.S., Zheng, J., Muchtar, M., Prudente, M., Chung, K., Tanabe, S. (2004) Global pollution monitoring of butyltin compounds using skipjack tuna as a bioindicator. *Environmental Pollution,* **127(1),** 1-12.

Ueno, D., Iwata, H., Tanabe, S., Ikeda, K., Koyama, J., Yamada, H. (2002) Specific accumulation of persistent organochlorines in bluefin tuna collected from Japanese coastal waters. *Marine Pollution Bulletin,* **45(1-12),** 254-261.

Ueno, D., Kajiwara, N., Tanaka, H., Subramanian, A.N., Fillmann, G., Lam, P.K.S., Zheng, G.J., Muchitar, M., Razak, H., Prudente, M., Chung, K.H., Tanabe, S. (2004) Global pollution monitoring of polybrominated diphenyl ethers using skipjack tuna as a bioindicator. *Environmental Science and Technology,* **38(8),** 2312-2316.

Ueno, D., Takahashi, S., Tanaka, H., Subramanian, A.N., Fillmann, G., Nakata, H., Lam, P.K., Zheng, J., Muchtar, M., Prudente, M., Chung, K.H., Tanabe, S. (2003) Global pollution monitoring of PCBs and organochlorine pesticides using skipjack tuna as a bioindicator. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology,* ***45(3),*** 378-389.

とりまとめ案

⑨内分泌攪乱化学物質問題検討会委員等

○平成 16 年度内分泌攪乱化学物質問題検討会委員

有薗幸司	熊本県立大学環境共生学部教授
井口泰泉	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
井上　達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
岩本晃明	聖マリアンナ医科大学医学部教授
大島康行	（財）自然環境研究センター常勤理事
奥野泰由	住友化学工業（株）生物環境科学研究所
角田禮子	主婦連合会副会長
柏木昭彦	広島大学大学院理学研究科附属両生類研究施設助教授
香山不二雄	自治医科大学地域医療学センター環境医学部門教授
清水　誠	東京大学名誉教授
鈴木継美※	東京大学名誉教授
住吉好雄	（財）神奈川県労働衛生福祉協会
髙杉　暹	横浜市立大学名誉教授
高橋道人	昭和大学薬学部客員教授
武　繁春	神奈川県環境科学センター所長
田辺信介	愛媛大学沿岸環境科学研究センター教授
坪田敏男	岐阜大学応用生物科学部教授
遠山千春	（独）国立環境研究所環境健康研究領域長
中村正久	早稲田大学教育学部教授
花岡知之	国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部ゲノム予防研究室長
本城凡夫	九州大学大学院農学研究院教授
村田幸雄	（財）世界自然保護基金ジャパン シニア・オフィサー
森　千里	千葉大学大学院医学研究院教授
森田昌敏	（独）国立環境研究所統括研究官
安野正之	滋賀県立大学環境科学部教授
若林明子	淑徳大学国際コミュニケーション学部教授
和田　勝	東京医科歯科大学教養部教授

○「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」プログラム検討会名簿

青山博昭	（財）残留農薬研究所毒性部副部長兼生殖毒性研究室長
有薗幸司	熊本県立大学環境共生学部教授
井口泰泉	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
伊藤尚史	旭化成ケミカルズ(株)RC・コンプライアンス室主幹研究員
井上　達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
岩本晃明	聖マリアンナ医科大学医学部教授
奥野泰由	住友化学工業（株）生物環境科学研究所
菅野　純	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
鈴木継美※	東京大学名誉教授
遠山千春	（独）国立環境研究所環境健康研究領域長
長濱嘉孝	大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所生殖研究部門教授
名和田新	九州大学大学院医学研究院教授

とりまとめ案

森　千里	千葉大学大学院医学研究院教授
森田昌敏	（独）国立環境研究所統括研究官
安野正之	滋賀県立大学環境科学部教授
横田弘文	（財）化学物質評価研究機構安全評価技術研究所
若松佑子	名古屋大学生物機能開発利用研究センター教授

○「環境ホルモン戦略計画 SPEED’98」改訂ワーキンググループ名簿

青山博昭	（財）残留農薬研究所毒性部副部長兼生殖毒性研究室長
有田芳子	全国消費者団体連絡会事務局
井口泰泉	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
井上　達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
鈴木継美※	東京大学名誉教授
長濱嘉孝	大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所生殖研究部門教授
花岡知之	国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部ゲノム予防研究室長
森田昌敏	（独）国立環境研究所統括研究官
中園　哲	北九州市環境科学研究所所長
山口孝明	住友化学工業（株）レスポンシブルケア室

開催状況

第１回　H15.10.28	第５回　H16.6.15	第９回　H16.11.19
第２回　H16.3.9	第６回　H16.9.8	第１０回　H16.11.30
第３回　H16.4.27	第７回　H16.10.5	
第４回　H16.6.1	第８回　H16.11.2	

敬称略、五十音順
※：座長

とりまとめ案

資料２－②

資料２の４３～４４頁差し替え用資料（一部）

平成 10～15 年度環境実態調査結果の概要（水質・底質・土壌・大気）

・検出試料/調査試料　：調査した試料のうち、検出下限値を超えて測定された試料（検出頻度）
・ＮＤ　：測定値が検出下限値未満
・ＮＤ（　）　：（　）は検出下限値の範囲
・　－　：調査未実施

			水質 μg/L	底質 μg/kg	土壌 μg/kg	大気 ng/m^3
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ		検出試料数/調査試料数	68/1,011	20/335	0/101	158/198
		検出濃度範囲	ND(<0.01-0.1)-1.8	ND(<10-70)-66	ND(<10-24)	ND(<0.58-0.74) -21
アトラジン		検出試料数/調査試料数	9/772	0/114	2/101	―
		検出濃度範囲	ND(<0.02-0.05) -0.09	ND(<0.7-10)	ND(<0.7-1.2)-20	―
アミトロール		検出試料数/調査試料数	12/747	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)-1.06	ND(<10)	ND(<5)	―
アラクロール		検出試料数/調査試料数	1/747	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)-0.38	ND(<10)	ND(<1)	―
アルドリン		検出試料数/調査試料数	0/249	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<10)	ND(<5)	―
ｴｽﾌｪﾝﾊﾞﾚｰﾄ		検出試料数/調査試料数	0/747	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<10)	ND(<2)	―
ｴﾁﾙﾊﾟﾗﾁｵﾝ		検出試料数/調査試料数	0/249	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<20)	ND(<1)	―
ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝ	ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝ(α)	検出試料数/調査試料数	0/747	0/94	0/94	0/20
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<20)	ND(<5)	ND(<0.005)
	ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝ(β)	検出試料数/調査試料数	0/747	0/94	0/94	0/20
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<20)	ND(<5)	ND(<0.007)
	ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝｻﾙﾌｪｰﾄ	検出試料数/調査試料数	1/747	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)-0.06	ND(<20)	ND(<30)	―
ｴﾝﾄﾞﾘﾝ		検出試料数/調査試料数	0/249	0/94	0/94	―
		検出濃度範囲	ND(<0.05)	ND(<20)	ND(<5)	―
ｵｷｼｸﾛﾙﾃﾞﾝ		検出試料数/調査試料数	0/274	0/114	1/101	―
		検出濃度範囲	ND(<0.025-0.05)	ND(<5-10)	ND(<5-10)-10	―
ｵｸﾀｸﾛﾛｽﾁﾚﾝ		検出試料数/調査試料数	0/917	0/296	0/94	0/20
		検出濃度範囲	ND(<0.01)	ND(<2)	ND(<10)	ND(<0.002)
4-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	検出試料数/調査試料数	369/1,027	110/335	0/101	0/21
		検出濃度範囲	ND(<0.01)-13	ND(<1-10.5)-170	ND(<2.2-5)	ND(<0.2)
	4-n-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	検出試料数/調査試料数	1/936	0/311	0/101	0/21
		検出濃度範囲	ND(<0.01)-0.01	ND(<1.5-10.5)	ND(<2.2-5)	ND(<0.09)
ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	trans-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	検出試料数/調査試料数	0/274	0/114	1/101	―
		検出濃度範囲	ND(<0.025-0.05)	ND(<5-10)	ND(<5)-7	―
	cis-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	検出試料数/調査試料数	0/274	0/114	0/101	―
		検出濃度範囲	ND(<0.025-0.05)	ND(<5-10)	ND(<5)	―
ｹﾙｾﾝ		検出試料数/調査試料数	1/772	0/109	0/94	0/20
		検出濃度範囲	ND(<0.01-0.05) -0.01	ND(<1-20)	ND(<20)	ND(<0.003)

（平成 15 年度環境実態調査結果については本年 12 月開催予定の内分泌攪乱化学物質検討会[注1]の承認後に追加）

平成 10～15 年度環境実態調査結果の概要（水生生物、野生生物）

・検出試料/調査試料：調査した試料のうち、検出下限値を超えて測定された試料（検出頻度）
・ＮＤ　　：測定値が検出下限値未満
・ＮＤ（　）　　：（　）は検出下限値の範囲
・　―　　：調査未実施

物質名		区分	検出した試料数/調査試料数	検出濃度範囲
アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル		魚類	0/286	ND(<10) μg/kg
		鳥類	0/61	ND(<5-160) μg/kg
		陸生ほ乳類	4/65	ND(<5-640) –57,230 μg/kg
アトラジン		魚類	0/193	ND(<1-2) μg/kg
		両生類	0/80	ND(<2-5) μg/kg
		鳥類	0/115	ND(<0.03-6.3) μg/kg
		陸生ほ乳類	0/45	ND(<1-50) μg/kg
アミトロール		魚類	0/48	ND(<10) μg/kg
エンドスルファン	エンドスルファン（α）	魚類	0/48	ND(<40) μg/kg
	エンドスルファン（β）	魚類	0/48	ND(<30) μg/kg
	ｴﾝﾄﾞｽﾙﾌｧﾝｻﾙﾌｪｰﾄ	魚類	0/48	ND(<10) μg/kg
エンドリン		魚類	0/48	ND(<30) μg/kg
オキシクロルデン		魚類	2/193	ND(<5-30)–7.4 μg/kg
		両生類	32/86	ND(<2-5)–46 μg/kg
		鳥類	295/340	ND(<0.21-10)－650 μg/kg
		海生ほ乳類	54/55	ND(<5)–1,190 μg/kg
		陸生ほ乳類	61/123	ND(<0.02-5)–196 μg/kg
オクタクロロスチレン		魚類	2/141	ND(<2)–12 μg/kg
		鳥類	30/30	0.0091－6.3 μg/kg
		海生ほ乳類	10/10	0.3－7.5 μg/kg
		陸生ほ乳類	11/20	ND(<0.002)－0.029 μg/kg
4-オクチルフェノール	4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	魚類	16/286	ND(<1.5-5)－30 μg/kg
		両生類	0/6	ND(<0.2-0.7) μg/kg
		鳥類	65/249	ND(<0.06-4.2)－27 μg/kg
		陸生ほ乳類	27/65	ND(<0.5-1.5)–37 μg/kg
	4-n-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	魚類	0/286	ND(<1.5-5) μg/kg
		鳥類	0/115	ND(<0.03-2.9) μg/kg
		陸生ほ乳類	0/45	ND(<1.5-7) μg/kg
クロルデン	trans-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	魚類	34/193	ND(<2-5)－32 μg/kg
		両生類	5/86	ND(<0.1-5)－11 μg/kg
		鳥類	148/340	ND(<0.006-10)－360 μg/kg
		海生ほ乳類	29/55	ND(<5-10)－45 μg/kg
		陸生ほ乳類	9/123	ND(<0.006-8)－0.06 μg/kg
	cis-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	魚類	43/193	ND(<5)－36 μg/kg
		両生類	2/86	ND(<0.02-5)－0.70 μg/kg
		鳥類	183/340	ND(<0.05-15)－119 μg/kg
		海生ほ乳類	36/55	ND(<5)－459 μg/kg
		陸生ほ乳類	19/123	ND(<0.005-8)－3 μg/kg
ケルセン		魚類	6/52	ND(<20)－66 μg/kg

（平成 15 年度環境実態調査結果については本年 12 月開催予定の内分泌攪乱化学物質検討会[注1]の承認後に追加）