



International Symposium on Environmental Endocrine Disrupters 2001

Saturday, December 15 - Monday, December 17, 2001

セッション 6
2001年12月17日(月)

Session 6
Monday, December 17, 2001

海外の取組の現状

Reports on Overseas Activities

WHO/UNEP/ILO国際化学物質安全性計画（IPCS）における内分泌攪乱化学物質（EDC） に関する最新の科学情報についてのグローバルアセスメント

ロバート J カブロック¹、テリ ダムストラ²

¹米国環境保護庁（EPA）

²国際化学物質安全性計画

野生生物およびヒトの内分泌系の正常機能を変化させる可能性を有する化学物質に対し、国際的な懸念と人々の関心が深まったことから、国際化学物質安全性計画（IPCS）では、ヒト、野生生物、および実験研究における環境中の内分泌攪乱に関する最新の科学情報について、客観的な世界的アセスメントを行うことが求められた。同時に、IPCSは世界的内分泌攪乱化学物質研究インベントリーの作成を支援し、同インベントリーは共同研究の取り組みを推進させるための手段としての役割を果たしている（<http://endocrine.ei.jrc.it>を参照）。

IPCSでは、過去3年にわたり、国際的な科学専門家で構成される運営グループの指導のもとで、内分泌攪乱化学物質に関する最新の科学情報についてのアセスメント文書を作成し、現在、外部専門家による評価が行われている。この文書には25名を超える著者が寄稿している。多くの政府機関が発行したアセスメント文書やレビューをもとに作成されており、リスクアセスメントや共通見解に関する文書ではない。内分泌の作用機序、野生生物とヒトの健康への影響、曝露評価の問題に焦点を置き、EDCスクリーニングや試験方法については考察されていない。この文書の重要な点は、内分泌攪乱化学物質の曝露と健康への影響との因果関係を示す「証拠の強さ」を評価するための構造化されたアプローチを提唱しており、EDC作用機序による関連があると仮定される影響とストレスとの関係を明らかにするために、このアプローチを適用した多くの例を紹介していることである。最後に、この文書は、重大なデータ上のギャップを満たすために必要な多くの研究を推奨している。

また、この文書は、環境化学物質が様々なホルモンの作用機序を阻害する可能性があることを示している。ヒトの健康が内分泌攪乱化学物質の曝露により悪影響を受けているという証拠は概して弱いものであるが、内分泌攪乱化学物質の曝露の結果、一部の野生生物に悪影響が生じていると結論するのに十分な証拠は存在する。この文書は2002年3月までに一般に公表される予定である。[本稿は予定しているプレゼンテーションの抄録であり、米国環境保護庁の方針を示したものではない]

内分泌攪乱化学物質スクリーニングプログラムの実施に向けた進捗状況

ゲーリー E. ティム

米国 環境保護庁 (EPA)

内分泌攪乱化学物質スクリーニングプログラム (EDSP) の実施に向けた活動では、エストロゲンレセプター (ER) に結合する物質を予測するための定量的構造活性相関 (QSAR) モデルの妥当性を検討することと、EDSPで用いる数多くのスクリーニング法と試験の予備的な妥当性検査を行うことの2点に焦点を置いている。

EPAは、2種類のQSAR手法の妥当性について検討を行っている。1つはマルチステージ式の方法で、第1ステージで複数の単純な分子フィルターのセット、第2ステージでファーマコフォアと分類モデルのセット、第3ステージで3次元比較分子場解析 (CoMFA) モデルを使用する。もう1つのモデリング法は、共通反応パターン (COREPA) モデルである。妥当性検査では、各モデルでERに結合することが予測される50種類の化学物質および化学物質領域から無作為に選択した200種類の化学物質について無作為に試験を行う。このようにして、これらのモデルでの偽陽性ならびに偽陰性予測率を明らかにし、それぞれのパフォーマンスを評価することができる。EPAはこれらのモデルの一方または両方をEDSPにおける第1段階のスクリーニングにかける化学物質の優先順位付けに利用する予定である。また、HTPSデータを利用するかどうかについては検討中だが、HTPSはQSARよりも高額なオプションであると思われる。

EDSPでは2段階による分析が行われる。第1段階では、ある物質が内分泌系と相互作用する可能性があるか否かを明らかにするための *in vitro* および *in vivo* 分析が併用される。第2段階では、有害作用を同定し、ハザードアセスメントで使用する用量反応データを生成するための最終的な一組の試験が行われる。一連のスクリーニングと試験の最終的な内容は、現在EPAが実施している妥当性検査プログラムの結果で決まる。現在行っている活動は、雌雄の思春期に関する様々な分析法の予備的な妥当性確認試験に焦点を置いている。複数の研究室間で協力して行う妥当性確認試験を開始する前に、これらの分析法で11種類の化学物質を試験し、各分析法の予測能力が明らかにされる。研究室間での妥当性確認試験は2002年春に開始される予定である。この他にも、ウズラの2世代試験および魚の生殖に関するスクリーニング法について、予備的な妥当性確認試験が実施されている。また、思春期以降にのみ発現する影響を検出するために、現行の2世代哺乳動物試験のプロトコルを修正する必要があるかどうかについても検討している。EPAは、第1段階の全スクリーニング法に関しては2003年12月までに、第2段階の試験に関しては2005年12月までに妥当性を確認する計画である。

ホルモン様活性を有する化学物質（HAA）に関する 化学工業界のリーサーチプログラム

ジュデイス A. グラハム

米国化学工業協会

世界中の産業界、規制当局、および学術機関の科学者らは、内分泌攪乱という仮説が提起した多くの疑問について探求している。環境中のホルモン様活性を持つ化学物質（HAA）類とヒトおよび野生生物の保健と健康との関係についての我々の理解を深めるためには、継続的な研究を行うことが必要とされる。米国内の化学物質製造業者を代表するACCは、年間約2,500万ドルの資金を投入して、化学物質が健康および環境に及ぼすリスクの可能性を研究するプログラムを立ち上げた。この予算のうち約700万ドルは、HAA類と関連のある課題に使用される予定である。この研究プログラムで、ACCは、複数の学術機関、化学工業毒性研究所（CIIT）に資金提供すると共に、米国国立環境保健科学研究所（NIEHS）との共同研究助成金プログラムの資金的なスポンサーを務めている。

ACC研究プログラムは、（1）HAA類の作用機序研究と発生生物学および生殖生物学（2）内分泌に関するスクリーニングと試験の開発、標準化と評価の2つの分野に焦点を置いている。主要なプロジェクトには以下のものが含まれる：

リーサーチプログラム

ACCの長期自主研究（LRI）プログラムでは、内分泌、生殖、および発生毒性の問題を扱っている。

- NIEHSとの共同プログラムは、ゲノミクス、プロテオミクス、および（遺伝子導入および遺伝子ノックアウト動物モデルを含む）モデル生物による最先端のツールを用いた発生毒物の作用機序に関する研究に助成金を提供している。
- 化学工業毒性研究所（CIIT）におけるプログラムは、HAA類が生殖系の発達を阻害する機序をより完全に理解することを目的とした動物モデルの開発に焦点を置いている。
- 助成金を受けた各種リーサーチプロジェクトは、リスクアセスメントのプロセスの複数の段階にわたる野生生物およびヒトの健康についてのリーサーチと関連する広範囲の課題を扱うものである。HAA類についての野生生物モデルと、成長途中の生殖系に対する影響の検出および解釈を目的としたモデルの開発に焦点を置いている。

優先順位設定モデル

ACCは米国食品医薬品局（FDA）と協力し、ホルモンレセプターに対する化学物質の相対的結合親和性を予測するための、統計上確実な定量的構造活性相関（QSAR）モデルの開発と評価の検討を行っている。

スクリーニングアッセイ

- ACCは、幼若な雄の動物を用いたスクリーニングアッセイの開発と標準化のための研究を支援している。第1段階のアッセイは、雄の生殖系および神経系に作用する可能性のある物質または甲状腺機能を変調させる物質を同定するために設計されたものである。
- 経済協力開発機構（OECD）の内分泌攪乱化学物質試験と評価に関する特別委員会（OECD特別委員会）

の一部として、ACCは、正常哺乳動物の内分泌系に相互作用して影響を及ぼす物質の潜在力を評価するためのスクリーニングアッセイの標準化と評価を支援する実験室研究を支援している。

英国における内分泌攪乱に関する調査

キャスリーン キャメロン

英国 環境・食糧・農村地域省 (DEFRA)

環境中に存在し、ヒトの健康や野生生物に影響を及ぼす可能性のある人工の内分泌攪乱化学物質に関する科学的根拠はいまだ明らかになっていない。それにも関わらずこの問題は、マスコミの論評や一般の人々の関心事になっており、政府が対処すべき問題ともなっている。英国では、環境・食糧・農村地域省 (DEFRA) と他の政府省庁が、この明らかになっていない問題を扱う研究を協力して進めている。英国は大規模な研究プログラムに取り組んでおり、同プログラムには、ヒトの生殖保健の変化に関する研究、魚類、無脊椎動物、食物連鎖の頂点に位置する生物における内分泌攪乱に関する研究、可能性が疑われる化学物質あるいは既知の内分泌攪乱化学物質の環境中における挙動と動態に関する研究が含まれる。このプログラムについて、今後の研究に対する優先課題とともに報告する。

水生環境における内分泌攪乱の研究について日本との協力が合意され、現在順調に進められている。これにより水環境における内分泌攪乱の理解が大きく進むことになるだろう。

マレーシアにおける内分泌攪乱化学物質の調査

ムスタファ アリ モハマド

マラヤ大学

マレーシアにおける内分泌攪乱化学物質に関する調査は、汚染の程度とこうした化学物質が住民へ及ぼす可能性のある影響について評価するために開始された。水や家庭用品に含まれるビスフェノールA、環境中における殺虫剤、植物や地域で栽培される野菜のフィトエストロゲンの一部など、選択された数種類の化学物質の環境中分布について研究が実施された。

水に含まれるビスフェノールAの分布に関する研究では、5ヶ月間のうちにビスフェノールAの濃度が7.95ng/Lから1588ng/Lまでの範囲であることが明らかになった。学童から採取した577血液試料における殺虫剤の濃度に関する研究では、検出可能な濃度のリンデン、ダイアジノン、ヘプタクロル、およびクロルピリホスが存在することが示された。分析した試料の約7%は、ごく低濃度の殺虫剤で汚染されていることが確認された。

複数の動物研究が実施され、動物に対するフタル酸ジブチルの影響についての研究では、75mg/日を6週間にわたり投与すると、肝の重量増加および精巣重量とテストステロン濃度の低下が示された。肝の重量増加は、リンデンとジエチルヘキシルフタレートとを6週間にわたり投与したラットに観察された。フタル酸ジブチル、ジエチルヘキシルフタレート、エンドスルファン、グリホサート、およびパラコートとを投与した動物には、精巣重量の低下が観察された。パラコートおよびグリホサートを投与した動物のテストステロン濃度は増大することが示された。安息香酸ナトリウムを投与した動物には、6週間後にインシュリンの顕著な増加が見られた。

一部の地域の植物性材料および野菜がチトクロームP450を誘導および抑制する作用に関する研究は、マウスを対象に実施された。この間接的作用は、これらの植物抽出物を4日間連続して投与したマウスにおけるチトクローム酵素によるフェノバルビタールの代謝速度で測定された。この酵素代謝は、動物のフェノバルビタール誘発性の睡眠時間により測定した。

酵素に対する影響のいくつかでは、酵素の誘導と抑制の比率に対して、植物抽出物の明らかな逆相関的な対数用量反応が見られた。実験結果では、*Citrus maxima*、*Hibiscus sabdariffa*、*Orthosiphon grandiflorus*は低用量でチトクロームP450抑制物質であり、*Orthosiphon grandiflorus*および*Citrus maxima*は高用量でチトクロームP450誘導物質であることがわかった。Piper betelは低用量と高用量でチトクロームP450誘導物質であり、*Durio zibethinus*は高用量よりも低用量でより強力なチトクロームP450誘導物質であることが判明した。

これらの植物性材料および安息香酸、ソルビン酸、エンドスルファン、グリホサートなどのEDC類の作用を観察し、インシュリン濃度、テストステロン濃度、精巣重量、肝臓重量、T3濃度、体重の各パラメーターを測定した。結果を考察し、精巣細胞に見られるいくつかの病理学および形態学的差を明らかにする予定である。