

第13回内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会 議事録

日時：平成14年6月17日（月） 13:00～14:50

場所：中央合同庁舎第5号館18階専用第22会議室

議 題

1. 開 会
2. 議 題
 - (1) OECD/EDTAスペシャル・セッション
ー試験戦略についての厚生労働省の考え方について
 - (2) 毒性知見に関する成果について
 - (3) その他
3. その他
4. 閉 会

〔出席委員〕

伊 東 座 長			
青 山 委 員	阿 部 委 員	岩 本 委 員	押 尾 委 員
酒 井 委 員	紫 芝 委 員	鈴木（勝）委員	鈴木（継）委員
高 杉 委 員	津 金 委 員	寺 尾 委 員	中 澤 委 員
藤 原 委 員	眞 柄 委 員	松 尾 委 員	山 崎 委 員
和 田 委 員			

〔招聘者〕

菅野 純、白井 智之

〔事務局〕

宮島医薬局長、松田化学物質安全対策室長、中崎補佐、吉田補佐、川嶋主査

〔オブザーバー〕

農林水産省、経済産業省、環境省、国土交通省、水産庁、海上保安庁

○事務局 定刻になりましたので、第13回内分泌かく乱化学物質の健康影響に検討会を開催させていただきます。本日は御多忙中のところ、お集まりいただきましてまことにありがとうございます。

本日は8名の先生方が御欠席ということで、まだ遅れている方がいらっしゃいますが、合計で18名の委員の方々に進めさせていただきます。

まず、開催に当たりまして、宮島医薬局長からごあいさつ申し上げます。

○宮島医薬局長 医薬局長の宮島でございます。本日は、委員の先生方には大変お忙しいところ、この検討会に御出席いただきましてまことにありがとうございます。

前回の会合では、試験法開発や人の健康影響の解明等に関する重点課題につきましての検討成果と、さらに、今後実施されるべき調査研究並びに行動計画を含む中間報告書の追補を取りまとめいただいたところでございます。

本日は、中間報告書追補におきます重点課題の一つであります試験スキームに関しまして、近日、OECDの会議が開催されますことを受けまして、厚生労働省といたしましても、本検討会の成果を踏まえて、提案をしていきたいというふうに考えておりますところでございますので、本日、これにつきましての御検討をよろしくお願い申し上げたいと思います。

また、いわゆる内分泌かく乱化学物質の毒性に関しまして、新たな知見が得られてきておりますことから、本日、御報告いただいた上、御検討いただきたいというふうに思っているところでございます。

先日、国会の環境委員会におきましても、この化学物質の安全性について大変質疑、議論がなされまして、そういう意味でも国民の皆さんの関心も大変高まってきておるというふうに承知しております。厚生労働省といたしましては、御検討いただいた内容を踏まえまして、国民の健康的な生活を確保するための施策に着実につなげていく所存でございますので、委員の皆様方には、引き続き御協力、御支援のほどよろしくお願い申し上げます。

簡単ではございますが、一言ごあいさつさせていただきます。どうもありがとうございました。

○事務局 ありがとうございました。続きまして、本検討会の委員の交替がありましたので、紹介させていただきます。

田中勝氏の後任といたしまして、今回から酒井伸一委員に参加いただくことになっております。事前に遅れる旨、連絡をいただいておりますので、お名前だけの紹介とさせていただきます。

次に、本日の検討会におきましては、試験スキームについてのプレゼンテーション及び毒性知見に関する報告をいただきますが、事前に座長とも相談いたしまして、関係の先生方にも出席をお願いしてございますので、紹介させていただきます。

菅野純先生でございます。

○菅野先生 よろしくお願ひします。

○事務局 白井智之先生でございます。

○白井先生 よろしくお願ひします。

○事務局 どうぞよろしくお願ひいたします。

次に、事務局のメンバー交代がありましたので、紹介させていただきます。

松田勉化学物質安全対策室長でございます。

○松田化学物質安全対策室長 松田でございます。よろしくお願ひします。

○事務局 それでは、座長の伊東先生、よろしくお願ひいたします。

○伊東座長 ただいまから第13回の内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会を開催させていただきます。

最初に、配布資料の確認をお願い申し上げます。

○事務局 それでは、配布資料の確認をいたします。まず本日の席次席でございます。そして、本日第13回検討会の議事次第でございます。また、本検討会の委員会及び今日招聘いただいた専門家の先生のリストでございます。

次に、資料1といたしまして、内分泌かく乱化学物質の拡張試験スキームというものでございます。また、資料1（参考）といたしまして、「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追補別冊より抜粋」という1枚紙でございます。次に資料2でございますが、「内分泌かく乱と胎児・幼児への影響」というものでございます。

次に、参考資料でございますが、これは英語のものでして、「Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment(EDTA) of the Test Guidelines Programme」というOECDのドキュメントでございます。

以上でございますが、不備等がありましたら挙手をお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、このまま進めさせていただきます。

○伊東座長 ありがとうございます。それでは議事に入りますが、議題1は「OECD/EDTAスペシャル・セッションー試験戦略について厚生労働省の考え方について」、これに関しましては、菅野先生から、まずプレゼンテーションをいただきたいと思っております。

その前に、今回のOECD会議開催の経緯などにつきまして、事務局から御説明ください。

○事務局 それでは、まず事務局の方から簡単な経緯を説明いたします。

「資料1（参考）」というものがございますので、これをごらんください。資料1（参考）は、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追補別冊の513ページに書いてある部分の抜粋であります。ここの「世界における最近の取組と国際協力」ということで、3-2としまして、経済協力開発機構におけます取組を簡単に紹介してございますが、ここに「試験法とアセスメントのための専門家会議」、略してEDTAと言っておりますけれども、こういう会議がOECDの中にありまして、ここでは加盟各国が協力して、健康影響及び生体影響に関するスクリーニング試験法の開発というものを従来より進めているところでございます。

この下のところに、「内分泌かく乱化学物質の試験評価戦略会議」というタイトルがございますけれども、2001年3月30日にOECDにおきまして、内分泌かく乱化学物質について統合された国際的なアセスメントのための戦略を開発するというを目的に、この会議が一度非公式に開催されております。この際には、各極の現在の計画等について報告され、国際協力の重要性をはじめ、今後の活動目標、情報の共有、こういった事項につきまして、勧告が会議の結果として出されているところでございます。この勧告の内容について、OECDの場でさらに議論されることになっているという結論であります。これを受けまして、来週でございますが、6月24日と25日に東京におきまして、EDTAの「スペシャル・セッション」と題する会議が開かれることになっております。

参考資料、英語の資料でございますけれども、こちらの方をごらんください。これが6月24日から開かれる会議の現在の議題案でございます。めくっていただきますと、2ページから4ページにかけて、議題案が書かれておりますけれども、特に初日のところ、SESSION ON FRAMEWORKS FOR TESTING AND ASSESSMENT というところにおきまして、この試験スキームについて、特にヒューマンヘルスに関する部分についてのディスカッションが行われることになっております。今日、御議論いただく試験スキームにつきましては、昨年の年末に報告書追補としてまとめていただきました中の重点課題の一つに試験スキームの開発というものがございまして、そこで得られたものを少し拡張しまして、厚生労働省としてアイデアをこの会議に提案したいということでございます。この会議

にそのアイデアを提案して、国際協力の中で重要な貢献をしていきたいというふうに事務局としても考えているところでございます。

簡単ではございますが、事務局の方からは、経緯としては以上です。

○伊東座長 ありがとうございます。それでは、早速でございますが、菅野先生お願いいたします。

○菅野先生 では、マイクが入りませんので大きい声でやらさせていただきます。

試験法のスキームは、前回のこの検討会で最初のバージョンを設定した経緯がございませぬが、本日は6月のOECDの会合に向けて、これまでの進捗状況を踏まえた上で、エクステンディット、すなわち拡張バージョンを提案させていただこうと、そういうことでございます。次、お願いいたします。

(スライド)

御存じのように、米国ではEPAが代表として内分泌かく乱化学物質問題を扱っておりまして、その中のEDSTACという委員会がレポートを書いたのがちょうど1998年です。そこでは、Tier₁ スクリーニング、Tier₂ テスティングという形でスタートしております。日本の方は厚生労働省のこの検討会及び経済産業省、環境省の各委員会等で同時進行で進んでおります。インターナショナルには、WHOがつい最近、科学的な立場からなるモノグラムのようなものを出しまして、ウェブ上で閲覧できるようになっています。OECDの方が来週に行われる会議に向けての動きになるわけです。WHOは科学的なことを中心にしており、実務的なストラテジーにはタッチしておりませぬ。OECDに関しては、現在のところは試験法の各論のみという形です。次、お願いいたします。

(スライド)

現在まで調べられた化学物質の内分泌作用は、概してエストロゲン作用、抗アンドロゲン作用であります。甲状腺につきましては、非受容体性の影響を示す物質ということになっております。これは、サイロイドペルオキターゼの阻害とか、トランスサイレチンの競合などといったものであり、甲状腺ホルモンの受容体との相互作用を示すものは、今のところ問題になるような状況ではないという立場だと思っております。したがって、こちらでは従前どおり、上記2者、すなわち受容体を介する方に関してターゲットを絞ってスキームを展開してきたわけです。次、お願いいたします。

(スライド)

これは何回もお見せしておりますが、受容体を介する作用がホルモン様作用を持つ化学物質の作用の入り口だとしますと、内分泌かく乱はその受容体を介した有害作用を起こすというふうに定義ができます。これに注目してホルモン受容体を入り口とした作用に対するスクリーニング法とテスト法を組もうということをやってきたわけです。次、お願いいたします。

(スライド)

チェックポイントとしては受容体結合のところと、DNA応答配列に受容体が結合し、エフェクトが蛋白合成が開始されることとあられる点などが考えられ、これらを中心にスクリーニングを組んでまいりました。このスクリーニングに関しては、古典的な知識にもとづいて非常にロバストな試験系が組めるものですから、これはこれでいい。次の問題として有害作用をどう検出するかという問題が浮上してくるわけです。これらを一つのスキームとして再度、発展的にまとめていこうということでもあります。次、お願いいたします。

(スライド)

受容体結合については厚生労働省としては、対象物質が数万物質に及ぶことを考えて、*In silico* のバーチャルスクリーニングというものを採用しました。次、お願いいたします。

(スライド)

遺伝子が発現する段階は、これは経済産業省とのジョイントですとやっているわけですが、*Hela* 細胞にヒト型のエストロゲン受容体を導入し、なおかつルシフェラーゼという物質ができるようなレポーター遺伝子を導入して、これを96穴プレートベースのロボットシステムに適応するという形でハイスループット化を図ってまいりました。次、お願いします。

(スライド)

これが前回の検討会で御承認いただいたスクリーニングと詳細試験の厚生労働省版のスキームですが、本日はこれをさらに一歩発展させた形を提案させていただきます。次、お願いいたします。

(スライド)

国内の現状については、まず環境省は先に物質を限定して、六十何物質に関して深く掘り下げるという立場をとりましたが、厚生労働省は数万種類の化合物を相手とする立場で、スクリーニングとテストのスキームをとる形をとりました。ハイスループットスクリーニングのところまでは、経産省と厚労省とでジョイントでやっているわけですが、その先のこの部分が両省独自ということで本日のこの検討会にて御審議いただく次第であります。国外については、まずUSEPAは、1998年のEDSTACレポートで出したスキーム案に関する見直しが現在いろいろなレベルで行われているようです。OECDに関しては、子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験、改良407試験のプロトコルを作るところまでいっておりますが、全体的なスキームを作るかどうかというのが来週の東京での会議にて議論されるであろう、そういう状況です。WHO/IPCSは科学的知見から現状の分析に関する書物がWeb出版されたというところでもあります。次、お願いいたします。

(スライド)

これはUSEPAの最近の改訂版スキームのハードコピーです。ここに8万7,000物質を計上し、そのうちの農薬とHPV、すなわち大量に生産されるものを切り離しまして、その残に対してTier₁、Tier₂というストラテジーを残しつつ、さらにホールドボックスなどを設けた形の、若干複雑な系をつくっております。ここには3DQSARがあります。この段階で、コンピュータの演算が入るといような形になっております。次、お願いいたします。

(スライド)

これはより以前の段階のEPAのスキームですが、ここにはTier₁、Tier₂にどんな試験が使えるかというリストがあります。次、お願いいたします。

(スライド)

現場で内分泌かく乱の候補物質というものを扱ってきた立場から、厚生労働省なりの拡張スキームというものを考えさせていただきました。前回承認されたスキームにもありましたところのプライオリティリスト、すなわち優先順位をつけた化学物質のリストというのが必要であろうと考えます。*In silico*、*in vitro*、*in vivo*のスクリーニングで、リストの中身を徐々に成熟させていって一番優先順位の高いものから詳細試験を行う。この詳細試験というのは、お金も時間もかかる大型の試験にどうしてもなりがちものですから、トッププライオリティのものからこなししていく。ここでの‘みそ’は、ホールドボックスを置かないで、とにかくリストをつくるという点です。*In silico*、*in vitro*、*in vivo*の試験法に新たなものが加わった場合には、そのリストの成熟過程に寄与するような形で幾らでも付加できる。そういう柔軟性を持たせたというところにあります。詳細試験(ディーテイルドテスト)が終わったものに関しては、ハザード・アイデンティフィケーション、暴露評価を経て、リスクアセスメントに進み、リスクマネジメントをしなければいけない化学物質についてはそれを行い、そうでないものについてはこの段階で初めてホールド、すなわち更なる検討はこの段階ではしなくてよろしいということでホールドボックスに入

れる。そういう形であります。

このプライオリティリストが目玉になるわけで、この中身をもうちょっと詳しく説明させていただきます。リストは階層に分かれておりまして、縦軸が化学物質の階層で、横軸が行った試験項目です。その中にホルモン活性であればバインディングの強さ、その他諸々の結果を入れます。試験が終わってどんどんデータがたまってきた化学物質に関して、陽性の、あるいはホルモン活性の強いというデータがとれた化学物質は、その試験が行われる都度リストの下の方に進みます。陰性と出たものは、どんどん上の方に上がっていきます。一番下にたまる化学物質から、詳細試験が必要と思われる化学物質を選びます。このリストを見れば、どこまで何がチェックされ、なおかつ、どこまでデータがあるかということが分かる。さらに、試験を追加しても、そのためのカラムを足して行って、それに関するソーティングをもう一回繰り返せば、その都度最新の情報にバージョンアップできる。こういう系を考えました。これを拡張スキームとして提案させていただこうということになります。

以上です。

○伊東座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの御発表に対しまして、皆様方から御意見がございましたらどうぞ賜りたいと思います。

まず、松尾委員から言っていたかかないと始まらないとっておりましたので。

○松尾委員 すみません、いつもでしゃばりまして。*In silico* の部分をもう少し御説明いただけたらと思います。プライオリティのつけ方ですけれども、どういう手順でされるのか、その辺もうちょっと詳しく。

○菅野先生 *In silico* は、今、ドッキングモデルでやっております。ある程度数値も出ます。すなわち予測されるバインディングのラフな数字が出ます。それで勝負することも可能です。実際には20万化合物リストに関して、2回ほどバーチャルスクリーニングをやってみた経験がございますが、そのリストからですと、2,000化合物ぐらい、結合する可能性があるというものがとれます。その中には、当然スクリーニングですので、偽陽性もかなりあると思われまして。その中で、構造的に既知のエストロゲン様構造がないものが60近くとれまして、その中の一部は確かに *Hela* 細胞とかにかけてみますと、反応が出るというところまで確認しております。きちんとした順位は出ないかもしれないのですが、あるレンジをもって、予想される強弱というものは出ますので、それでまずやっておいて、それから次の *Hela* の方に流していくというふうに考えております。

In silico の方の改良はさらに進めていきたいというふうに考えています。特に、アゴニストかアンタゴニストかの予測に関しては、今のところうまくいっていませんので、そういうところの詰めなどはまだ残っていると考えております。

○松尾委員 先ほどEPAのCOMFAというのが出てきます。あれはそのものだけだと余り値打ちがないんですね。Tongさんのやっているのは、4フェーズといいまして、前に2~3の段階、それでインテリジェンスと称して、その知識ベースで右左により分けて行って、最後にCOMFAへ持って行くわけですね。そういうアプローチは非常にいいと思うんです。このAdam&Eveには、そういうアプローチは取り入れられませんか。いきなりどんとかけると確かに答えは出てきます。しかしリアビリティという点においては、答えは出るけれども、どこまで信じていいのという、その辺に問題が残ると思うんです。そういう改良のお考えはありませんか。

○菅野先生 私の理解するTong先生の4段階のフェーズの分け方は、最後のCOMFA (COMFA) のところが、3次元格子にリガンドを配位するところが自動でいかない。手動になる。ケミストの手作業がどうしても入るので、明らかにほまらないものを一々かけていると、スクリーニングがとまってしまうので、その前に、例えば分子量が1,000以上とか、入りそうもないものをどんどん落として行って、数を減らしたところで作業す

るという理解です。他方、Adam&Eveの方は自動化ができています。むしろケミストの勘とかに頼らずに、機械に網羅的にやらせていますので、そういう意味ではバイアスはかからないのかなと思っています。結果を見てから、これは結合するような結果だけれども、「構造式上は怪しい」という考察はしますけれども、それは機械にやらせてみて、それも総当たりにやらせたあとで、ケミストのアイデアを入れるという立場です。これはちょうど、COMFAの手順とは逆になっていると思います。どっちがいいんでしょうかという話になると、両方とも大もとは確かにラロキシフェンとか、DESなど5種類の化合物の結合した状態の結晶構造をお手本につくってはいるんですけども、ドッキングの方は、そこから後の式の立て方が違うものですから、結果がときとして食い違う可能性もあると思います。現在のレベルでは、お互いのデータを最終的に突き合わせるころが大事なのではないかというふうに考えておりますので、Tong先生の4段階のフェーズをわざわざ真似る必要は今のところはないと考えております。

○松尾委員 確かに今おっしゃっている部分もありますけれども、そういうスクリーニングをかけませんととんでもない答えが出て、それを信用することになるわけですね。だから、リライアビリティというのは今検証作業で一番問題になっていまして、どこまで信じたらいいんだと、答えはどんどん出てくるんですが、その部分が非常に大事でして、それで順序を決めていく。現に、*In silico*はグループ4、その辺にいきなり入ってきますので、かなりデータの信頼性というのが重要なんです。私、別のところでQSARの主査をやっていますので、余り否定的なことは言いたくないんですけども、スコープ・アンド・リミテーションというか、何でもそうですけれども、どこまでもの言えるのかというのをよく理解していただいて、積極的に使っていく。スコープがこんなにありますと言い過ぎますと自らを否定することになりますので、その辺御注意いただきたい。こういうことです。

○菅野先生 *In silico*のデータだけで突っ走るということはなく、最低限、*Hela*細胞のロボットにはかけるというふうに考えております。そのときに、*in silico*ではアゴニストであったものが、*in vitro*ではアタゴニスティックになってみたり、ひっくり返ることもございますので、そこら辺は十分注意して、あくまでも*in silico*のデータは何十万という化合物のリストが来てもびっくりしないためのスクリーニングというふうに位置づけたいと考えます。次の段階には*in vitro*、そして、*in vivo*がございまして、そこでよほど変なもの落ちるだろうというふうに考えます。

○松尾委員 一番トップにありますからね。信頼性はすごく重要ではないか。そういうふうに考えて御質問したんですけどね。

○菅野先生 ごもっともです。特に偽陰性の方がまずいんだと思います。今までのところ、そこそこのものを過剰に引っかけていますので、この様な使い方ができるのではないかというふうに考えています。

○伊東座長 そのほか何か御意見は。

○柴芝委員 先ほどのお話の部分はよく理解いたしました。それから、レセプターを主にしておやりになるというのも、それが非常に微量でセンシティブな系だからということで理解はするんですけども、例えば、甲状腺類似作用に関して、レセプターを否定していいかという、必ずしもそうはいかないように思うんです。例えば、今年のエンドクリノロジーという雑誌にゼラーという人たちがニューログラニンのメッセンジャーRNAがPCBにより増加する、実験にはアロクロールを使っているわけですけども、サイロミメティックな甲状腺ホルモン類似の作用があるということを言っております。それはレセプターを介さないとしてこないことになっておりますので、完全には否定できないだろうと思うんです。

先生のお話の中にはなかったんですが、従来型のPeroxidaseに対する作用というのは、

これはアメリカのマックレーンたちが前から言っていることの一つだと思わなければ、これは確かに化学物質として、用量の多いところでは作用するものです。例えば、先生もちょっとお触れになりましたように、PTRに対する作用でありますとか、肝臓での薬物代謝を誘導するPCBの作用とか、甲状腺の作用は従来型でもいろいろ複合作用があって、いろいろな生物学的結果になってくる可能性があるのです。レセプターを介しない作用であっても、大事なものがまだ複合的には残っているだろうと思わなければ、甲状腺ホルモンに関しては、レセプターがまだ否定できないのではないかとということと、従来型の作用の複合作用でいろいろな作用が起こっている可能性があるのではないかと、ということがありますので、甲状腺ホルモンに関することもルールアウトするのではなくて、考慮の対象に入れておいていただきたいと思います。

○菅野先生 *Hela* 細胞系に関しましては、ER β の方の開発は続行しています。アンドロゲンの系についてはなかなか難しく、鋭意努力しております。甲状腺系に関してはトランスサイレチンなど、良いスクリーニング法が開発され次第、追加していきたいと考えます。それらにも対応できるように、優先順位リストの構成は拡張可能な形と致しました。

○伊東座長 どうぞ鈴木先生。

○鈴木(継)委員 今日のお話と直接関係しないかもしれませんが、有害性の同定のところのステップに入ってしまったときに、エンドポイントを一体どうやって選ぶのか、いかなるセットのエンドポイントを使おうとするのか、その辺のところのお考えを聞かせてほしいと思わなければ。

○菅野先生 現在、開発中というのが正しいところです。私個人のアイデアでよろしいでしょうか。まだ、これとこれというのは私自身の中にはありませんが、恐らくこの様なものが考えられるのではないかと程度のもは考えております。それは広い意味の一世代改良型です。フェノタイプだけを追うのではなくて、あるいはフェノタイプでもかなり細かいところを追いつつ、フィードバック機構が動いたときの動きをモニターするという系を加えたものが必要だと考えております。現状の一世代繁殖試験そのままですと、期間も含めて見る範囲が狭いのですが、それを拡張したもの、例えば二世代に近いようなエンドポイントを加えたり、肛門生殖突起間距離などの新しい項目を加えたりしたものを想定します。繰り返しになりますが、フィードバック機構がどう動くかということを見ることのできる工夫をすることが必要だと思います。漠然としたものではありませんが、エンドポイントを足すというのが今のところの私のアイデアです。

○伊東座長 鈴木先生は、エンドポイントのフェノタイプとして、どういうふうなものかいいとお考えでございますか。

○鈴木(継)委員 いい知恵はありません。

○伊東座長 何かそのほか。

○鈴木(勝)委員 2つほどあるんです。1つは、紫芝先生の質問に関連することなんですけれども、*in silico* のスクリーニングで、現状で実用化されているレセプターというのは一体幾つあって、実際に手順として、これをやっていくときに、一つずつやっていくお考えなのか。その辺がどうなのかということと、関連して、もしこの場合、この試験でネガティブに出たものというのは永久に絶対ネガティブなのか、どういうふうにご考えているのか、それをまず最初に。

○菅野先生 優先順位リストを出ないうちのケミカルは、新しい知見が入り次第、その位置が動くということで、ホールドボックスにもどこにも行っていませんので、リストに居残りの状態です。*In silico* と申しましたが、実は逃げが打ってありまして、「*In silico* 等」です。エストロゲンレセプターに関しては、*in silico* はうまくいきますが、ほかのものは残念ながらまだありません。ですので、文献、あるいは諸先生方のコメントをすべて投入していく必要があると考えます。ですので、*in silico* でふるい落とすという立場では

むしろありません。見落としていたものを *in silico* で拾うという立場になります。リスク自体は下手をすると大きくなりますが、それは次の段階でどんどんリストの順番が成熟していったって、一番下の作用の強いものを次に回そうという方法です。上の方の弱いもの、あるいはデータのないものは、ホールドボックスに入ったわけではなくて、常にリストの中であって、それに関してあらたな情報が来次第リストの中の位置を再評価して、これは作用がありそうだと判断されれば、下の方までもってくと、そういう立場でございます。第2点に関しては、逐次、一度陰性だと言われても、そこにはあるわけで、目をくれなくなるわけでは決してない。新たな情報がくれば、それを拾うということになります。

○伊東座長 そのほか何かございませんか。

○鈴木（勝）委員 もう一つのところは、継美先生の質問とダブルところなんですけれども、ここで言う詳細試験ですね。そのところで改良型一世代試験プラスアルファを考えておられるということで、もう少し端的に言うと、生殖発生毒性にかかわるようなアドバシティというのをまず第一に考えるということですか。

○菅野先生 そこまで限定しているつもりはなくて、発がん性も含めてもっと広い範囲のものを対象にできるかもしれないと思っています。それはどの程度検出できるかの問題なんですけれども、これは私の意見として申し上げたものです。厚生労働省の2つの研究班で鋭意やっただいてはいる題目なので、これがこのスキームに係わるアイデアのすべてだと思われるのはまずいのですが、蛋白発現を見たり、遺伝子発現を見たりしながらやっっていけるのではないかと考えています。特に発がんに関しても、DESをモデルにとった系をやっておられる先生方もありますので、そして腔の壁の細胞の遺伝子発現がどう変わるかというの追っておられますので、包括的に進められるものを考えております。

○鈴木（勝）委員 発がんについて、そういう分子機序の話がされるのは大いに結構だと思うのだけれども、最終的に *vivo* で確かめなければならないということになると、それを今言うとなると大変規模の試験になってしまうので、どんなふう考えているのかなと思っています。

○菅野先生 プロラクチンで、うまく説明ができた一報告が今井先生を班長とする班の中で発表されていたと思います。そういうモデル系を手がかりに、そこで何が起こるかを見て、パターン化するという現実的手法もとれるのではないかと思います。そうすれば、すべての化合物について横並びでワンパターンの実験を繰り返さなければいけないということにはならないのではないかと考えています。

○鈴木（勝）委員 僕が考えていたのは、発がん性とか、あるいは状況によって変異原性といったようなことが問題になる側面が生殖細胞なんかに出てくるかもしれないんですけども、そういったことについては、まだ今のところ、やる方法にしても確定的ではないし、その意味で一番リスクとして懸念の高い生殖発生毒性の方にまず大きな重点を置いて、ホールドボックスとはちょっと違うのでしょうかけれども、経胎盤発がん、その他等々についても、方法を探るようなことをしながら、先送りにはなるのだけれども、認識はしつつ、当面の仕事は生殖発生毒性的なところに絞った方がよいのではないかと考えているものですから、お聞きしたんです。

○伊東座長 松尾先生どうぞ。

○松尾委員 もう一つお伺いしたいんですけれども、いただいた資料の3ページ目に、農薬等、多世代試験などの大型の試験がすでに行われているものについては、リスク評価へ進むと、こうございまして、従来ですと、恐らく今問題になっているかどうか知りませんが、低濃度でぽつと山が出てくるというノンリニアなアプローチは、従来のデータではとっていないと思うんです。この低濃度での外挿、それでリスク評価ができるわけなんですけれども、これはどういうふうにお考えでしょうか。

○菅野先生 農薬の最近のデータを拝見すると、かなり内分泌作用を意識された改良、あ

るいは付加情報が提出されております。例えばレポーター試験でホルモン作用を見てあるとか、子宮肥大反応も見てあって、さらに2世代までやってあるような場合、当方のスキームに従ってもう一回 *in silico* に戻ってください、という必要はないだろうということでこの Group 0 の例外事項は用意してあります。何年前に遡らないと、そうなるか、存じ上げないんですけれども、たとえ2世代がやってあっても、全く内分泌作用を意識していないデータが、ぼんと出てきた場合には、スキップできるかどうかというのは分かりません。「もう一回はじめからお願いします」というふうになるかもしれません。しかし農水省の2世代試験に内分泌問題に対応するための附帯条件がついてきていますので、そういうことで十分であると思われるものに関してはスキップしてもよろしいのではないかとという意味でございます。

○松尾委員 要するにリニアに、真っ直ぐに外挿するという、そういうものの考え方でもよろしいんですね。

○菅野先生 そういう判断は、農薬だから、あるいはそうでないからということで区別はするものではないと考えます。リスクアセスメントのレベルでどう扱うかを判断することになると思われまます。

○松尾委員 今まで一番困りますのは、ある条件のところでは反応が急にあり得るわけですね。

○菅野先生 ノンリニアのことが多い、そういうエンドポイントがたくさんとれます。

○松尾委員 ノンリニアというのは、本検討会は無視すると、無視するというか、言葉は悪いですが、

○菅野先生 ノンリニアな現象は存在するということが前提にある上で、この検討会では、お話を進めていただいていると私は思っているんですけれども。

○松尾委員 そうすると、今のデータでは十分なリスクアセスメント、定量的なものではできないと思うんです。ちょっとお考えを、非常に大事な部分だと思っております。

○菅野先生 そういう点が吟味できるような、ある程度の低濃度の附帯条項がついているものということでよろしいのではないかと思います。そうでなければ、やはりスキップはできないという判断になる場合もあろうというふうに考えております。単に農薬だからということでぼんと飛ぶという意味では決してございません。

○伊東座長 そのほかよろしゅうございますか。特に低濃度、低用量でのレスポンスについては、まだまだ論議のあるところだろうと思うんですが、よろしゅうございますか。

あのとき言っておいた方がよかったということをお心配しているんですが、というのは、OECDのときには、菅野先生が話されるわけですから、菅野先生にしっかりと注文をつけておかないと。よろしいですか。

今日、御議論いただいた内容を検討会としてまとめていただきたいと思います。そして本日検討していただいた内容は必要箇所を修正していただいて、今度のOECDの会で御発表いただくということにしたいと思うんですが、よろしゅうございますか。もう俺は言ったからいいということで。

寺尾先生、何かないですか、松尾先生ばかり言っておるみたいな感じになりますから。山崎先生どうですか、いいですか。和田先生いいですか。みんなに聞いて、阿部先生いいですか。

○阿部委員 結構です。

○伊東座長 今日、御議論いただいた内容を、事務局あるいは菅野先生ともども御検討いただいて、それを御発表させていただくということにしたいと思っておりますが、よろしゅうございますか。

(「異議なし」と声あり)

○伊東座長 ありがとうございます。

それでは、拡張試験スキーム案につきましては、基本的な考え方としては、概ね菅野先

生の御発表されたことに、ただいまの御議論を追加して、御配慮いただいて発表していただくということでよろしゅうございますか。

ありがとうございました。それでは、EDTAへの提案については、今後検討していただくということで。

次に、議題2の毒性知見について、白井先生から御報告いただきます。

○白井先生 名古屋市立大学の白井でございます。今日はこの会で私が主任研究員をやっておりました研究班のデータを紹介せよということで資料を用意してまいりました。

(スライド)

タイトルは、「内分泌かく乱化学物質と胎児・幼児への影響」ということでございますが、次、お願いします。

(スライド)

この班は、厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業の一環といたしまして、平成11年から13年の3年間にわたりまして、「内分泌かく乱化学物質の胎児・幼児への影響等に関する研究」という課題のもとに研究をさせていただきました。私が主任を務めましたけれども、佐々木研究所の前川先生、大阪市立大学の福島先生、奈良医大の堤先生、大妻女子大学の池上先生、星薬科大学の鈴木先生、大阪市立大学の舩江先生、京都府立大学の伏木先生の計8名の研究者による研究でございます。次、お願いします。

(スライド)

この研究を大きく分けると、3つに分けられるんですけども、特に2つありまして、1つは、ラットあるいはマウスの胎児期・乳児期暴露によります生殖器あるいは副生殖器の形態的变化と、生まれた後の前立腺、あるいは子宮の発がんに関する修飾作用をビスフェノールAとノニルフェノールで調べようということで、私がラットの雄生殖器、前川先生がラット子宮、福島先生がマウスの精巣、前立腺、堤先生が甲状腺、肺を担当いたしました。

もう一つは、マウスを用いまして、脳機能の影響をビスフェノールAで調べるということです。行動異常をはじめとする脳の変化を3人の先生方に担当していただきました。それから池上先生には、いわゆる植物性の女性ホルモン、イソフラボンの影響について研究していただきましたが、今日は時間の都合もありまして、上の2つのポイントにお話を申し上げたいと思います。次、お願いします。

(スライド)

生殖器の分化、発達ですけれども、もともと生殖器は未分化な性器ということで、未分化性腺、ウオルフ氏管、ミュラー氏管の3つからなっているわけですけれども、それぞれホルモンの働きで卵巣と子宮で形成された正常の雌型、それからウオルフ氏管が分化することによって正常の雄型になるわけですけれども、何らかの原因でそれがうまく未分化性腺が発達しませんが、外見は雌型ですけれども、副生殖器は全く発達しないという状況になります。次のスライドをお願いします。

(スライド)

未分化性腺のもと、性染色体がもし男性型のXYでありますと、自動的に精巣に変わります。精巣ができることによってテストステロンが産生されてくるわけですけれども、それによってウオルフ氏管が分化し、精巣上体、精管、前立腺、精嚢の形成がなされるわけです。テストステロンの一部は、5 α リダクターゼによってデヒドロテストロンに変わりますが、これは外生殖器の男性化を促すと言われております。精巣からは、ミュラー氏管の抑制物質が分泌されますので、自動的に子宮等へ分化するミュラー氏管が消失することになります。もしXXですと、これは自動的に卵巣に発展し、テストロンがございませんので、ウオルフ氏管は消失する。それからミュラー氏管抑制物質がありませんので、ミュラー氏管がどんどん分化して、卵管、子宮、膣への形成と外生殖器が女性

化するということで、性腺の発育等は微妙な性ホルモンの働きでなされているということが言えるかと思えます。したがって、もしテストステロンが産生されても、こういうところにレセプターがございませんと、女性化するというようなこともあって、これが生殖器、副生殖器の奇形として知られている一つの疾患でもあります。次のスライドをお願いします。

(スライド)

なぜ胎児・幼児を対象にするかということですがけれども、今申し上げましたように、いわゆる個体の形成時期でして、内分泌かく乱作用に対する感受性が高いのではないかとという一つの仮説。それから今御説明したように、生殖器の形成時期ですので、そういった時期に内分泌のかく乱が起きることがあれば、当然、生殖器の形成に異常が起きるであろうということでもあります。また、発生時の変化は、成長しても継続することが考えられますので、この胎児・幼児を対象とするという研究班を形成したわけです。その中には、中枢神経系の影響も含む、いわゆる脳の雌化、雄化ということもございませうように、脳の発達にも性ホルモンが関与しているということは前々から言われているところであります。次、お願いします。

(スライド)

まず、ビスフェノールAの暴露によるF1生殖器の影響でございます。次、お願いします。

(スライド)

簡単にビスフェノールAは、年間、非常に多く生産されていますけれども、一応2,000 ppmを最高とする2年間のラットの投与、あるいはマウスによる1万 ppmの投与でも発がん性は認められていません。次のスライドをお願いします。

(スライド)

17 β エストロゲン受容に比べますと、約1,000分の1ぐらいの結合親和性、あるいはヒトMCF7乳がんの細胞に対するエストロゲン受容体の親和性もやはり1,000分1ぐらいの強さのエストロゲン活性があると言われておりまして、ヒトに対する内分泌かく乱作用が危惧されている物質でございます。次、お願いします。

(スライド)

まず第一に、ラットに対しまして、ラットが妊娠、いわゆる交尾を確認した時点から、親ラットに120 mg/kgを最高にして、ビスフェノールAを毎日胃内投与、出産、それから離乳までを投与しまして、その後、ここで出産の影響と子どもに対する影響を経時的に検討しました。この場合には、雄だけしか見ておりません。次、スライドをお願いします。

(スライド)

まず、妊娠出産に及ぼす影響といたしまして、ここに投与量が挙がっていますがけれども、妊娠数、妊娠期間、異常妊娠、出産数、生存数、着床率、出産率、受胎率、出生率といったものをマーカーに見ておりますけれども、いずれの項目に関しましても、ビスフェノールAを投与しない群と投与した群の間に差は認めておりません。120 mg/kgという高濃度ですがけれども、妊娠に対しても一切影響ありません。妊娠期間もほとんど変わっておりません。次のスライドをお願いします。

(スライド)

少し見にくいと思えますけれども、これは精巣上体、精巣の重量ですがけれども、絶対重量、相対重量、いずれも群間に差はありません。ただ、ここで少し精巣上体が重くなっておりますけれども、これは生物学的な意義はないというふうに考えております。精子形成に関しましては、ごらんいただきますように、120 mg/kgで精巣内の数が減っているという結果になりました。この場合は、ラットの検索対象は5匹と少ないわけですがけれども、ただ、形態異常に関しましては、特に差はございませうでした。次のスライドをお願いします。