

ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

January 2021
Vol. 23 No. 2

Japan Society of Endocrine Disrupter Research
環境ホルモン学会（正式名 日本内分泌攪乱化学物質学会）

<http://www.isedr.org/>

目次

巻頭言..... 1

INFORMATION.....XX

研究最前線 2

第2号

巻頭言



熊本大学
薬学教育部
有蘭幸司

明けましておめでとうございます。

昨年来のコロナ禍は未だ収束のめどなく、学会会員の皆様には三密を避け、新たな生活習慣を今しばらく続けて行かざるを得ない状況のようです。このような現状のもと、本号では前号に引き続き数名の先生方に（以下、井口先生に「レゾルシノールの甲状腺への内分泌かく乱作用」、中山先生に「殺鼠剤による非標的動物種の感受性予測」、鑓迫先生に「マイクロプラスチックの生態影響」、山本先生に「妊娠母体血中マンガン濃度と新生児の出生体重との関係」について）興味深く新しい情報をご寄稿頂きました。学会会員の皆様方にはそれぞれ有用に活用して頂ければと思います。ご執筆頂きました先生方に感謝いたします。

2020年末に新たなリーダの下、2050年脱炭素型社会の実現に向け、温室効果ガスの排出を全体としてゼロにするという目標を含め14の分野で具体的な目標を設定された旨報道がありました。再生可能エネルギーの活用や電動車シフト等の取り組みが大きくクローズアップされていますが、脱炭素型社会実現に向けた取り組み推進・気候変動等生活環境変革やライフスタイルの変容に起因する化学物質問題もより複雑化するものと思います。その中で環境ホルモン学会、あるいは内分泌かく乱視点からの課題も多く生態系・ヒト健康影響も注視していかなければならないと思います。ピンチをチャンスに内分泌かく乱研究活性化につながることを期待したいと思います。

レゾルシノールの甲状腺系への内分泌かく乱作用

井口泰泉^a・佐藤友美^a・堀江好文^b^a横浜市大・大学院・生命ナノ, ^b秋田県立大学・生物資源科学

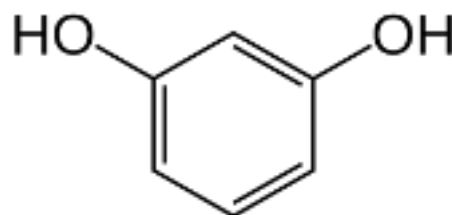
フランスから、ECHA（欧州化学物質庁）に対して、レゾルシノールは甲状腺ホルモンを低下させる内分泌かく乱作用があり、ヒト健康に重大な影響を及ぼす可能性が高いとして、高懸念物質への提案書が提出された。しかし、ECHAの委員会は、内分泌かく乱作用は認められたが、高懸念物質としての認定には合意しなかった。フランスからの提案書（2020）（1）には、レゾルシノールに関して詳細な情報がまとめられている。また、国立医薬品食品研究所（2009）（2）の、レゾルシノールに関する国際化学物質安全性計画報告書の翻訳も参照されたい。

レゾルシノール(Resorcinol: EC Number: 203-585-2, CAS number: 108-46-3) は、総需要の半分以上がタイヤの強化材であるタイヤコードの接着剤の原料として使用され、木材用接着剤原料、樹脂用難燃剤原料、樹脂用紫外線吸収剤原料としても使用されている。また、還元力が強く、殺菌剤としての利用価値も高く、医薬品としては、主にピーリング剤として、ニキビの治療に用いられている。潰瘍性皮膚病変の治療のために薬用成分として使用されており、甲状腺ホルモンを低下させる作用があるとされていた(3)。

1950-1977年にわたる症例報告(報告書ではTable 7)では、高用量のレゾルシノールを投与され、重度の甲状腺機能低下症と診断されていた患者は、レゾルシノールの投与を中止すると回復したことが報告されている。医学的な症例の、10例中9例がレゾルシノールを損傷した皮膚に塗布された患者であり、経皮吸収の可能性が考えられる。1例は無傷であったと報告されている。ヒトの場合、1日用量、約2~140 mgで、3ヶ月から13年間の投与後に甲状腺系への影響が現れている。

動物実験では、レゾルシノールの飲水ばく露により、甲状腺の組織変化に加えて、甲状腺ホルモン合成に作用するTPO(サイロペルオキシダーゼ)が阻害され、T3 (トリヨードサイロニン) やT4 (サイロキシン) 濃度が低下した。これはレゾルシノールの副作用と考えられている。

最近検証されたOECDのAOP (有害事象経路) では、ヒト母体のTPO抑制によるT4の低下、その結果としての胎児の神経発達の抑制との関連には強い証拠があると記載されている(AOP no. 422)。このAOPの妥当性はOECDで確認されているため、レゾルシノールの登録申請書類に記載されている2世代の予備試験で効果を確認する、(神経) 発達に関する更なる実験データは必要ない。



フランスからの提案書では、「利用可能なデータの証拠の重み付けに基づき、レゾルシノールが甲状腺ホルモンのかく乱を介してヒト健康に悪影響を及ぼす可能性があり、内分泌かく乱物質の定義を満たしているという科学的な証拠がある。」との結論に至っている。

提案書の懸念事項の総合的評価からの抜粋

レゾルシノールの健康影響はヒトの症例から副作用として明らかになった問題であるが、一般的なばく露条件下でヒトに影響を及ぼす可能性を排除することはできない。甲状腺機能の低下は、ほぼすべての主要臓器に対して深刻な状態であり、レゾルシノールが既存の(不顕性)甲状腺機能低下症を誘発またはそれに寄与する重大な懸念がある。特に妊娠中の母体の甲状腺ホルモンレベルの低下による胎児の脳の発達への影響は、深刻な健康被害となる。

レゾルシノールの影響は可逆的と考えられているが、甲状腺機能低下症は症状の発現が遅れることが懸念され、長期ばく露後に重症化する可能性がある。さらに、重症度が低いほど甲状腺ホルモン低下症の特定がより困難になることが予想され、診断と治療の遅れにつながる可能性がある。母体のT4濃度の低下の結果としての、胎児の神経系発達への影響は、その子の人生の後半に顕在化する可能性もある。これは恒久的かつ不可逆的なものと考えられ、さらなる懸念材料となる。影響の検出と発達影響の両方の観点から、影響が顕在化するのに時間がかかることも、懸念事項と考えられる。

レゾルシノールによって誘発または増強された副作用は、生活の質の低下につながる可能性がある。甲状腺機能障害物質は、特に甲状腺機能低下症、甲状腺癌および神経発達障害の発生率の増加に関連している可能性があるため、社会的な懸念となる。

提案書の「安全な濃度」を導き出すための多くの不確実性からの抜粋

神経系の発達は甲状腺ホルモンに最も感受性が高いと考えられている。レゾルシノールの神経系発達への影響の可能性を示す証拠はあるが詳細には解析されていない。レゾルシノールのヒトにおける血漿中濃度や、ヒトでの用量反応関係を推定することはできず、投与経路による薬物動態の相違も明確にされていない。レゾシノールに対して高感受性を示すヒトがいる可能性も排除できない。投与経路にもよるが、実験的研究では、低用量でいくつかの影響が観察されている。大規模実験によるレゾルシノールの投与濃度と甲状腺機能への影響の関連、投与経路の違いによるレゾルシノールの全身の濃度分布は不明である。

甲状腺ホルモン系の代償メカニズム、甲状腺ホルモンの低下によるTPO発現の増加は、ヒトでは調べられていない。また、妊娠中は甲状腺ホルモンが必要であり、生理的なレベルでの変化でも胎児に悪影響を及ぼすことがある。そのために妊娠中の甲状腺ホルモンのわずかな変化の重要性が強調されている。米国EPA (2019) (6) による包括的なレビューの結果は、母体のfree T4 (FT4) は胎児の適切な神経系発達に不可欠であるという考えを支持している。妊娠中は甲状腺ホルモンレベルの変化に敏感な期間である可能性が高い。甲状腺ホルモンレベルの小さな変化でも影響を受ける脆弱な集団は特に懸念される。影響を受けやすい集団には、未診断の不顕性甲状腺機能低下症、食事性のヨウ素欠乏症、妊婦、発育中の胎児、新生児、および乳児が含まれ、これらはすべてレゾルシノールによって誘発される甲状腺ホルモンのかく乱に特に影響を受けやすい可能性がある。特に、高感受性集団に対してレゾシノールの安全レベルを確立することが必要であるが、高感受性集団を識別するための合意された基準ないことと、生理的状态との関連で症状のばらつきが大きいことから、大きな不確実性が残っている。

魚類を用いた研究

ゼブラフィッシュ胚（受精後48時間）を用いて、半止水式でレゾルシノール(200 mg/L)を3日間ばく露した結果、T4濃度が有意に減少した。濃度依存性の試験結果からは、EC50=82±37 μM (約9.02 mg/L)、EC10=2±4 μM (約0.22 mg/L)、NOEC=10 μM (1.1 mg/L)であった(4)。また、レポーター遺伝子mCherry (膜結合型赤色蛍光タンパク質をコードする)がサイログロブリン (tg) プロモーターの制御下にあるトランスジェニックゼブラフィッシュ系統Tg (tg :mCherry)を利用した研究がある (5)。トランスジェニックゼブラフィッシュ胚（受精後48時間）を、半止水式で5濃度（および対照）、3日間ばく露した研究では、蛍光タンパク質mCherryは甲状腺で特異的に発現し、サイログロブリンの発現と相関している。蛍光強度の増加は、レゾルシノールによる甲状腺ホルモン合成の抑制により、増加したTSH (甲状腺ホルモン刺激ホルモン)の刺激に反応して、甲状腺濾胞でサイログロブリンの合成が増加したことを示している (サイログロブリン産生はTSHによって増加する)。

受精後120時間で、レゾルシノールによる蛍光誘導が観察され、対照群と比較して最大2.1倍の誘導が認められた。100 μMの濃度では、蛍光の抑制または蛍光の誘導が弱くなることが観察された。蛍光誘導のEC50=3.4±1.6 μM (約0.37 mg/L)、LC50=5197 μM (約572.2 mg/L)、TDI=1529 μMであった。試験した他のTPO阻害剤のEC50は、メチマゾール (279 μM)、エチレンチオウレア (366 μM)、フロログルシノール (1096 μM)であった。これらの結果から、レゾルシノールが魚類の生体内で甲状腺ホルモンの合成に影響を与えることが示唆されている。

甲状腺系の内分泌かく乱の研究は、甲状腺ホルモン受容体を介して作用する物質がほとんどないことから、甲状腺ホルモン合成系のかく乱の研究に方向転換している。また、EUのHORIZON2020のように、甲状腺系のかく乱も、哺乳動物を用いた研究から魚類を用いた研究へと方向転換し始めている。レゾルシノールは甲状腺ホルモン合成への影響が強いことが再認識され、レゾシノールを用いた甲状腺系の内分泌かく乱の研究が進むことが期待される。

1. Support Document to the Opinion of the Member State Committee on Identification of Resorcinol as a Substance of Very High Concern because of its Endocrine Disrupting Properties (Articles 57(F)-Human Health) Adopted on 12 June 2020.
2. 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 (2009). IPCS UNEP//ILO//WHO 国際化学物質簡潔評価文書 Concise International Chemical Assessment Document No.71 Resorcinol(2006) レゾルシノール世界保健機関国際化学物質安全性計画 (<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/no71/full71.pdf>) .
3. Fawcett DM & Kirkwood S (1953). The mechanism of the antithyroid action of iodide ion and of the "aromatic" thyroid inhibitors. J. Biol. Chem., 204: 787-796.
4. Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin PJ & Raldua D (2011). Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis (including supporting information). Environ. Sci. Technol. 45(17): 7525-32
5. Jarque S, Fetter E, Veneman WJ, Spaink HP, Peravali R, Strahle U, Scholz S (2018). An automated screening method for detecting compounds with goitrogenic activity using transgenic zebrafish embryos. PLoS One, 13:e0203087.
6. US EPA. United States Environmental Protection Agency (2019). Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water. Volume I. May 2019.

小笠原諸島を対象とした殺鼠剤の非標的動物種における
感受性予測に向けて

北海道大学大学院獣医学研究院 助教 中山翔太

ドブネズミやクマネズミなどの外来性小哺乳類は、人獣共通感染症を媒介するため公衆衛生学的観点からの駆除が求められる。また、卵が食べられることで希少鳥類種の繁殖数・個体数減少を引き起こすことから、その駆除のために殺鼠剤が使用されてきた。1950年代より、ビタミンKエポキシド還元酵素（VKOR）を標的とした抗血液凝固系の殺鼠剤（ワルファリンなど）が世界的に使用されている。一方で、世界各地において殺鼠剤に抵抗性を持つげっ歯類個体が現れ、より毒性の強い第2世代殺鼠剤の開発が進み、日本を除く各国で害獣駆除に用いられている。また、近年加速する猛禽類の生息数の減少の主要因の一つとして、殺鼠剤による環境及び餌生物の汚染による中毒死が挙げられている。国内および世界各地でペストコントロールのために抗血液凝固系の殺鼠剤が使用され続け、野生げっ歯類の耐性個体群の拡散により、殺鼠剤の使用が拡大している。殺鼠剤に対する鳥類・哺乳類などの「殺鼠剤の非標的生物」の感受性は、特に鳥類ではニワトリを用いた実験から、「感受性が極めて低く鳥類は中毒が起らない」として野生鳥類の生態を考慮せずに殺鼠剤が用いられてきた。しかし筆者らの研究により、鳥類種により殺鼠剤に対する感受性が大きく異なることがわかってきた（Watanabe et al. 2010、Nakayama et al. 2020）。現状では、殺鼠剤の感受性種差について、多様な生物を用いてその分子メカニズムを明らかにした研究はない。世界遺産に登録された小笠原諸島では、外来生物の駆除が勧告され、環境省事業として殺鼠剤ダイファシノンの散布によるクマネズミの駆除が実施された。完全な撲滅には至っていないものの、クマネズミの棲息数の激減により、着実に生態系の回復が図られていることも報告されている。一方で、殺鼠剤の非標的生物の感受性は不明であり、殺鼠剤散布が非標的野生動物に及ぼす影響は、小笠原諸島において不明である。今後も殺鼠剤散布を継続していく中で、非標的生物に対する影響評価・予測を行うことは、生態系保全の観点から必須である。筆者らの研究では、小笠原諸島に生息する野生動物のうち、特に殺鼠剤感受性評価のニーズが高いアカガシラカラスバト（学名 *Columba janthina nitens*; 絶滅危惧IA類(CR)：環境省レッドリスト2017、小笠原諸島に分布し全体で数十羽程度と推定。

H18年より保護増殖事業計画）、オガサワラノスリ（*Buteo buteo toyoshimai*）、オガサワラオオコウモリ（*Pteropus pselaphon*、絶滅危惧IB類 (EN)：環境省レッドリスト2017、H22年より保護増殖事業計画）およびアオウミガメ（*Chelonia mydas*）を中心とした野生動物における殺鼠剤感受性の評価を行うことを目的としている。

根本的には、生体を使用したIn Vivoによる投与試験を実施し、殺鼠剤の感受性を「正確に評価」することが最も信頼度の高いデータを得ることができる。新規薬剤開発において、臨床試験による毒性評価を行うことからIn Vivoでの評価が必要不可欠であることは明らかである。しかし、希少野生動物や地域固有種を用いた生体での試験は、個体数確保等の観点から現時点では難しい場面が多い。そこで筆者らは、非標的生物における殺鼠剤感受性を、感受性の標的分子であるVKORおよび代謝酵素であるシトクロムP450 (CYP)やグルクロン酸抱合酵素 (UGT) による2つの面からデータを取得し予測する。このアプローチであれば、不慮の事故などにより死亡した個体の肝臓を用いることで酵素学的な評価系実験をもとにしたデータ取得が可能である。また、殺鼠剤の標的分子における配列の動物種差の遺伝子学的解析によるIn Silico解析からも予測的知見を得ることが可能である。また、この遺伝子学的解析により得られたデータをもとに遺伝子再構成系によるタンパク質発現試験を行うことで、肝臓での酵素群による大きな視点での評価系に加えて、個々の独立したタンパク質レベルでの機能解析も行い、感受性評価を行う。

最後になりますが、本研究は、環境省、小笠原自然文化研究所、自然科学研究センター、エバーラスティング・ネイチャー、猛禽類医学研究所などのご協力のもとで実施しています。この場を借りて御礼申し上げます。

参考文献

Nakayama et al., *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 228: 108635 (2020) DOI: 10.1016/j.cbpc.2019.108635

Watanabe et al., *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 152(1):114-9(2010) DOI: 10.1016/j.cbpc.2010.03.006

「マイクロプラスチックの生態影響について」

鑑迫 典久

愛媛大学大学院農学研究科生物環境学専攻環境保全学コース

1. はじめに

近年、プラスチックの海洋汚染が話題となっているが、その問題点は環境省によると“生態系を含めた海洋環境への影響”、“船舶航行への障害”、“観光・漁業への影響”、“沿岸域居住環境への影響”、となっている。海洋プラスチックごみと同時にマイクロプラスチック（MP）の有害性についても話題に上がることが多いが、MPが欧米諸国で規制対象となった理由は、“眼の角膜等の損傷”、“難分解性で環境中運命が長いために生態系へ何らかの影響を及ぼす懸念”、“MPが疎水性の有害化学物質を吸着・濃縮して二次汚染源となる懸念”、“海水塩や海産生物を通じてMPが人間の体内に摂取される懸念”が挙げられている。海洋プラスチックごみは環境問題寄りではMPの有害性はヒト健康被害が発端となっており、両者とも“生態系への影響”が含まれているものの、その有害性の作用機序は異なっている事が想像に難くない。ここでは海洋プラスチックごみとMPを区別し、MPの生態系影響についてのみ述べる。

2. マイクロプラスチック（MP）とは

MPは大きく一次MP（primary microplastics）、二次MP（secondary microplastics）、その他（マイクロ繊維、ナノプラスチックなど）に分けられる。一次MPは製品の製造段階からおおむね直径1mm以下の微細片または微粒子として作られており、洗顔剤や歯磨き粉等に含まれるスクラブ材、化粧品等に含まれるマイクロプラスチックビーズ、紙オムツなどの高吸水ポリマービーズ、工業用研磨材、塗料添加物、医療用検査剤、土壌保水剤、農業用肥料、プラスチック製品材料（再生材料）としてのペレット材などとして使われている。二次MPは大きなサイズで製造されたものが、自然環境下で破碎/劣化し、細分化されて5mm以下になったものを指す。その発生源としてはポリ袋、ペットボトル、包装用資材、建材などのいわゆる海洋プラスチックごみと同等である。米国や欧州などで規制の対象になっているのは一次MPであり、二次MPは規制対象となっていない。

環境中に出た後の一次MPは環境中で派生する二次MPと明確に区別できないため、環境影響はほぼ同等に扱われている。両MPによる環境中の水生生物に対する悪影響は、物理的影響と化学的影響および両方の組み合わせがあると考えられるが、以下に詳細を述べる。

3. MPの生態影響～物理的影響

MPの物理的有害性を考慮する場合、MPの大きさと生物（プランクトンから大型哺乳類まで）の大きさの相対比が重要になる。さらに、重量、体積、表面積、個数、形状、表面構造、電荷などの物理的指標と生物への有害性との関係もケースバイケースである。有害性としては、魚類・水生無脊椎動物のエラ詰まり、腸管詰まり、消化管の絨毛組織の損傷、動物プランクトンの体表付着による遊泳阻害・脱皮障害、藻類試験での光強度の低下（遮光）などが挙げられる。具体的には微細な粒子が魚のエラや消化系の組織内に蓄積する可能性（Ding et al., 2018）や、魚類のエラにMP粒子が吸着して呼吸阻害などの悪影響を示したという報告がある（Lu et al., 2018）。体内のおらず影響が無い（Batel et al., 2018）という報告もある。MPがい示したという例（Jovanovic, 2017；Peda et al., 2016）がある一方では例（Rainieri et al., 2018）もあるゼブラフィッシュ（Danio rerio）で、た報告例（Jin et al., 2018）もある。甲殻類では小型ロブスター種（*Nephrops norvegicus*）で生残数、摂餌量、代謝速度、体重が低下した例（Welden and Cowie, 2016）がある。一方で、牡蠣（カキ）はMPの曝露量に応じて餌の取り込み量も増えたため、摂餌障害は認められていない（Sussarellu et al., 2016）。

筆者らはオオミジンコ（*Daphnia magna*）に、様々な直径のポリスチレン製ビーズ（>100、10、3、1、0.5、0.2 μ m）を曝露し急性毒性試験（48時間）を行ったところ、10 μ m以下は消化管に取り込まれたが、0.5 μ mと0.2 μ mだけが濃度依存的に毒性があり、EC₅₀はそれぞれ2.45g/L、0.87g/Lであった。この値はかなりの高濃度で、暴露個体を顕微鏡で観察するとMPが体表面、胸脚および第二触覚に相当量付着しており、それらが遊泳阻害の原因と思われる。

そこで1日の吸水量から40mg摂取するためには80mg/L (40mg ÷500ml) の濃度にする必要があるが、それは環境中のNP存在量 (0.3mg/L ; Isobe *et.al.*,2019) と比べて2600倍と非現実的な高濃度になる。ちなみに、それをMPの摂取個数に換算すると、1mm径のMPだと1日当たり80個のMP (40mg÷0.49mg/個=80個)、0.1mm径のMPだと1日当たり約8000個のMP (1個の重さは約0.5µg。 40mg÷0.5µg/個=8000個) を摂取しなければならない。次に、NPがメダカに悪影響を与える必要量を考える。メダカ拡張1世代繁殖試験で18週間の連続曝露をした結果、NPの最少影響濃度 (LOEC) は1.27µg/Lであった (Watanabe *et.al.*, 2017) 。この値はメダカで知られているNPによる悪影響の中で最も低い値である。この場合のメダカの飲水量を上記と同様に約500ml/日/個体とするとメダカ拡張1世代繁殖試験のメダカはLOECの試験水から1日当たり640 ng (1.27µg/L/day×0.5L=0.64µg) のNPを摂取していることになる。MPからと水からの1日当たりの摂取量を比較すると、MPからの過大量 (160ng) でも約4倍程度 (640 ng ÷160ng) 水から摂取の方が多い。つまり、メダカではかなり過大に評価してもMPのベクター効果によってNPによる悪影響 (内分泌かく乱) を示すとは考え難い。

MPのベクター効果の存在は否定できない。しかしMPの摂取量を考慮したリスク評価によるとベクター効果の影響はそれほど大きくなく、重篤な環境影響を懸念するほどではないと思われる。

6. まとめ

MPを用いた多くの生態毒性が報告されているにも関わらず、その結果に統一性は見られない。おそらく設定条件の違いにより結果が変動するためであると思われる。今後、MPの毒性作用機序を理解するためには、曝露方法、試験条件、被験物質、被験物質の測定法、試験生物種および有害影響指標 (エンドポイント) を標準化し、再現性が高く普遍的な有害性データを蓄積していく必要がある。しかし一方で、標準化が進めば進むほど、ある特定の条件下での結果になるため、複雑系である環境での影響を反映していないことにも気を付けなければいけない。さらに、ダイオキシンとモルモット、有機スズとイボニシ、ポリ臭化ジフェニルエーテルとハクトウワシ、ネオニコチノイド系農薬とミツバチらの組み合わせにみられるように、MPに対する高感受性または高懸念の生物種が存在している可能性もある。比較的新たな素材であるMPにはKnowledge-GapやInformation-Gapが存在しているために不明の点が多いとされているが、それらを徐々に埋めてMPの環境リスクを論理的に判断することが重要である。

引用文献

- Batel A, Borchert F, Reinwald H, Erdinger L, Braunbeck T. 2018. *Environ Pollut*. Apr;235:918-930
- Ding J, Zhang S, Razanajatovo RM, Zou H, Zhu W. 2018. *Environ Pollut* 238: 1-9.
- Batel A, Baumann L, Carteny C C, Cormier B, Keiter S H, Braunbeck T, 2020 Mar *Pollut Bull. Apr*;153:111022.
- Hirai H, Takada H, Ogata Y, Yamashita R, Mizukawa K, Saha M, Kwan C, Moore C, Gray H, Laursen D, Zettler ER, Farrington JW, Reddy CM, Peacock EE, Ward MW.,2011 Mar *Pollut Bull. 2011 Aug*;62(8):1683-92.
- Isobe A, Iwasaki S, Uchida K, Tokai T, 2019, *Nature Communications* volume 10, Article number: 417
- Jin Y, Xia J, Pan Z, Yang J, Wang W, Fu Z. 2018. *Environmental Pollution* 235: 322-329.
- Jovanovic B. 2017. *Integr Environ Assess Manag* 13(3): 510-515.
- Kannan N, Yamashita N, Petrick G et al., 1998. *Environ Sci Technol*, 32(12): 1747-1753.
- Koelmans AA, Bakir A, Burton GA, Janssen CR. ,2016 *Environ Sci Technol* 50:3315-3326,
- Lead JR, Batley GE, Alvarez PJJ, Croteau MN, Handy RD, McLaughlin MJ, Judy JD, Schirmer K. 2018. *Environ Toxicol Chem* 37(8): 2029-2063.
- Rainieri S, Conledo N, Larsen BK, Granby K, Barranco A. 2018. *Environ Res* 162: 135-143.
- Randall S, Harper D, Brierley B. 1999. *Ecological and ecophysiological*
- Studer AM1, Limbach LK, Van Duc L, Krumeich F, Athanassiou EK, Gerber LC, Moch H, Stark WJ. 2010. *Toxicol Lett.* 1;197(3):169-74.
- Sussarellu R, Suquet M, Thomas Y, Lambert C, Fabioux C, Pernet ME, Le Goic N, Quillien V, Mingant C, Epelboin Y, Corporeau C, Guyomarch J, Robbens J, Paul-Pont I, Soudant P, Huvet A. 2016. *Sci U S A* 113(9): 2430-2435.
- Umezawa S; *動物学雑誌* 82(4), 308, (1973)
- Watanabe H, Horie Y, Takanobu H, Koshio M, Flynn K, Iguchi T, Tatarazako N,2017 *Environ Toxicol Chem.* Dec;36(12):3254-3266.
- Welden NAC, Cowie PR. 2016. *Nephrops norvegicus. Environ Pollut* 218: 895-900.

謝辞：筆者の研究の一部は、日本化学工業会が推進するLRIにより支援されました。

妊娠中の母体血中マンガン濃度と新生児の出生体重との関係

山本緑

千葉大学予防医学センター

低出生児は生後の疾患や慢性疾患のリスクが高くなることが指摘されているため、児の成長に関連する要因の特定は重要な研究対象である。エコチル調査では子供の健康要因の解明のために成長に関わる環境因子について研究を進めている¹。本研究では母体血液中の微量元素であるマンガンが、児の成長に及ぼす影響について解析を試みた²。

マンガンは必須元素の一つであり、酵素の働きや骨形成に関わることが知られているが、過剰に摂取すると神経毒性を示すことも報告されている³。また、既存研究において出生時の母親血中マンガン濃度が児の出生体重と関係することが報告されているが、大規模な疫学調査における検証は行われていなかった。

そこで本研究では、妊娠中の母体血中マンガン濃度と新生児の体格との関係について解析を試みた。本稿では、特に新生児の出生体重との関係について報告する。本研究では妊娠中の血中マンガン濃度を測定した母親と、単胎新生児16,473組のデータを解析に用いた。

妊娠中の母体血中マンガン濃度は4.~45 µg/Lで、男児、女児を層別して解析したところ、男児の出生体重は母体血中マンガン濃度が19 µg/Lのときに最も高く、マンガン濃度が低値あるいは高値の際には出生体重の減少が認められた。また、女児についてはマンガン濃度と出生体重の間に関連は認められなかった。

マンガンの曝露時期により、影響が異なる可能性があるため、妊娠第2期（14~27週）の血中マンガン濃度を測定したグループと妊娠第3期（28~40週）の血中マンガン濃度を測定したグループで層別し、解析を試みた。その結果、妊娠第3期の母体マンガン濃度が低値あるいは高値の際に、男児において出生体重の低下が認められた。妊娠第2期においては、男児女児ともに出生体重との関係は認められなかった。

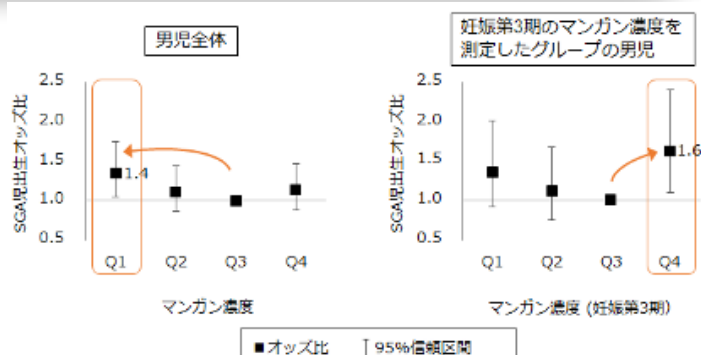


図1 妊婦の血中マンガン濃度別に見た男児のSGA児出生リスク

続いて、出生体重が各在胎週グループの下位10%を示す指標である、small-for-gestational-age (SGA) とマンガンの曝露の関係解析した。マンガン濃度は四分位のグループに分け、SGAの新生児が生まれるリスクを比較した。解析の結果、男児では、Q1群でQ3群と比較してSGA児出生のオッズ比が1.4に、妊娠第3期マンガン濃度測定群の男児ではQ4群でQ3群と比較してオッズ比が1.6に増加した（図1）。一方、女児においてはSGA児が生まれるリスクは、妊婦の血中マンガン濃度との関連は見られなかった。

研究の結果、妊娠28週以降の血中マンガン濃度が低値あるいは高値の場合に、男児の出生時体重が減少し、SGA児が生まれるリスクが高くなることが示唆された。マンガンは胎盤を保護する酵素の成分であることから、胎児に栄養を供給する胎盤の機能に影響している可能性があるが、出生体重低下のメカニズムについては未解明である。また影響には性差が認められたが、この理由についても原因は明らかではない。出生児の体格が、その後の健康や発達とどのように関連するかについては、より詳細な研究が必要である。

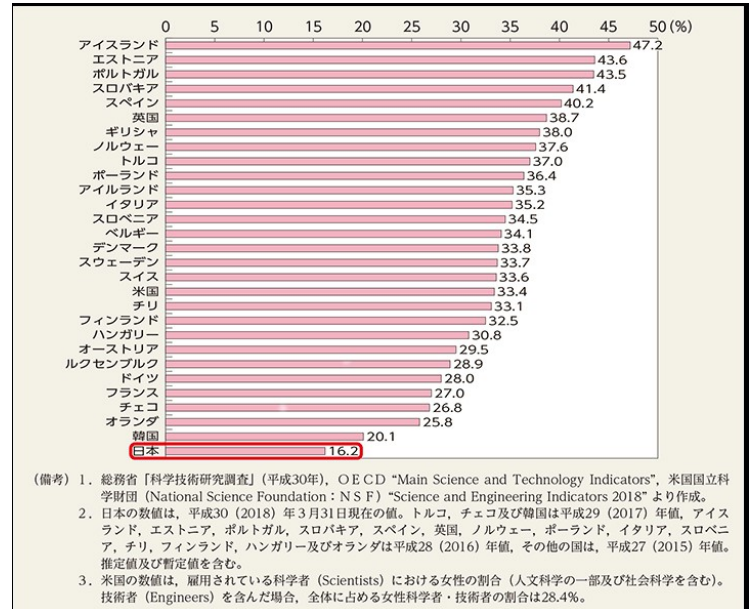
1. Kawamoto T et al., BMC Public Health, 14:25 (2014)
2. Yamamoto M et al., Environ Res., 172:117-126 (2019)
3. Aschner JL et al., Mol. Aspects. Med. 26: 353-362 (2005)

男女共同参画学協会連絡会からパブコメのお願い
戸高恵美子
千葉大学予防医学センター

「202030」という数字にピンとくる人はあまり多くはないかもしれません。2003年に内閣府の男女共同参画推進本部が発表した、「2020年までに指導的地位に女性が占める割合を少なくとも30%程度とする」目標のことです。2018年のデータでは、民間企業の課長担当職の割合は11%、国家公務員本省の室長担当職の割合は5%、大学の教授等は17%弱です。「202030」は達成不可能とみて、上記の職位の目標値はそれぞれ15%、7%、20%に下げられたのですが、それでも達成には程遠い数字でした。¹⁾

日本内分秘かく乱化学物質学会は、2018年から「男女共同参画学協会連絡会」のオブザーバー会員となりました。現在、僭越ながら私が学会を代表して会議などに参加しています。同連絡会は、「任意団体」でしたが2020年10月末日で解散し、12月に「一般社団法人男女共同参画学協会連絡会」に生まれ変わりました。今後、さらに強力に科学技術分野における女性の割合と、リーダー的役割の職位にある女性の割合を増やすべく、国や社会に働きかけていきます。²⁾

政府は、日本の科学研究力の低下に歯止めをかけるべく、「科学技術基本計画」を1996年から5年ごとに策定しており、現在2016年から2021年までの第5期が進んでいます。この間、女性研究者の戦略的増加政策として、上記の数値目標が設定されました。



残念ながら目標の達成には遠く及ばないのが現状です。2017年のOECDのデータによれば、研究者の分野で女性の比率が最も高いのはアイスランドで47.2%、イギリスはぐっと下がって38.6%、アメリカが33.4%、韓国は19.7%、そして日本は15.7%と最低ラインです(図)³⁾。上位の職位となるとさらに低くなります。これには各方面にわたる原因が考えられ、数字を上げるには社会全体での意識改革が不可欠です。

現状を変えるためには、まず裾野を広げなければなりません。女子中・高校生を対象に、「STEM (Science, Technology, Engineering and Mathematics) 分野」(当学会関係では「Environment」も加えて)の研究の面白さ、社会への貢献度の高いことを周知していくことが必要です。

さらに、大学院までは進んでも、その後教職や研究職に就く女性の比率は低いままです。これは、女性にしかできない出産、その後の育児の負担が女性に偏りがちなことが一つの原因ではないでしょうか。その時期現場から離れていると、「若手研究者」支援の枠からこぼれ落ちてしまいます。

現在、同連絡会では、内閣府による「第6期科学技術・イノベーション基本計画」策定についてのパブリックコメントの募集にあたり、一人でも多くの方から、「若手研究者」の年齢制限を女性は5年から10年延ばしてもらうように、あるいは女性研究者の上位職への登用について要望を出していただくようお願いしています。募集は2021年1月に開始される予定で、内閣府ホームページに掲載されます。現在の第6期基本計画素案の中で不足していると思われる部分について、連絡会が提言していることが同会のサイトに挙げられていますので、ぜひ見てみてください。⁴⁾

上位職に女性が少ないのはもちろん日本だけではありません。たとえば国連の機関であるWHO（世界保健機関）でも、Technical officerレベルでは圧倒的に女性が多いのですが、その上のCoordinator となるとぐっと女性の割合が下がり、さらに上のDirectorとなればもっと少なくなります。そのため、現在WHOでは、採用の際に「能力が同程度であれば女性を採用する」ということが推進されています。

連絡会では、上記以外にも「無意識のバイアス」、つまり、誰もが潜在的に持っているバイアス（偏見）に気づき、これを最小限にすることに取り組もうとしています。このバイアスは、社会のあらゆるところに見られ、たとえば報道番組の宣伝で、真ん中に男性キャスターがまじめな顔をして座り、両脇に若い女性がにっこり歯を見せて笑って立っている、などが象徴的だと思います。報道に携わり、社会の偏見をただすのが使命の一つであるはずの報道番組のこの宣伝を見るたび、「これぞ、無意識のバイアス！」と感じるのは私だけでしょうか。⁵⁾

日本の大学医学部では、意図的に女子学生の合格者を少なくするところもあり、明るみに出ればニュースとして取り上げられますが、実態はどうなのでしょう。ある医学部の男性教授は「医学部の入試は就職面接と同じ。面接するのは医学部教授なので全員男性。自分の医局に入ってほしい人材を採用するので、出産や子育てで長時間勤務や夜勤ができにくくなる女性は採用しない傾向がある」、と教えてくれました。

最近、フランスの大学医学部の男性教授に聞いたところ、現在フランスでは医学部に入る学生の半分は女性とのことでした。ドイツも同様で、ドイツの大学医学部の男性教授が「人口の半分を活かさない社会は衰える」と話してくれたのが印象的でした。

「男女共同参画」というのは、何も女性のためだけの目標ではありません。これまで、理不尽にも、「家庭は男が経済的に支えなければ」とプレッシャーを与えられ続けてきた男性も気の毒です。急速に少子高齢化社会に向かう中、男性、女性への一方的なプレッシャーを軽くし、皆で社会を支えるべくそれぞれが持てる力を発揮していく社会が実現することを目指して、私も自分にできることを果たしていきたいと思っております。

参考文献

- 1) 国立女性教育会館ホームページ
[「202030未達成：まだまだ少ない女性リーダー」 | 国立女性教育会館 \(nwec.jp\)](#)
- 2) 男女共同参画学協会連絡会ホームページ
[男女共同参画学協会連絡会 \(djrenrakukai.org\)](#)
- 3) 内閣府男女共同参画局ホームページ
[1-特-25図 研究者に占める女性の割合の国際比較 | 内閣府男女共同参画局 \(gender.go.jp\)](#)
- 4) 男女共同参画学協会連絡会ホームページ
[要望・提言・声明 - 男女共同参画学協会連絡会 \(djrenrakukai.org\)](#)
- 5) BS-TBS 「報道1930」 宣伝画像
[BS-TBS | 報道 \(bs-tbs.co.jp\)](#)

Information

第48回日本毒性学会学術年会

会期： 2021年7月7日(水)~9日(金)

会場： 神戸国際会議場他

HP： <http://www.jsot2021.jp/>

令和2年度海洋プラスチックごみ学術シンポジウム

日時： 令和3年3月3日(水)

9:30~17:30(予定)

場所： オンライン開催

主催： 環境省

参加費： 無料

定員： 500名

HP： <http://www.env.go.jp/press/108945.html>

第91回日本衛生学会学術集会

会期： 2021年3月6日(土)-3月8日(月)

開催方法： オンライン開催

HP： <https://pcojapan.jp/jsh91/outline/>

日本薬学会 第141年会

会期： 2021年3月26日(金)-29日(月)

開催方法： 広島国際会議場他+オンライン開催

HP： <https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm141/top>

米国毒性学会2021(SOT2021)

会期： 2021年3月12日-3月26日

開催方法： オンライン開催

HP：<https://www.toxicology.org/events/am/AM2021/index.asp>

編集後記

12月6日に学術会議、食品衛生学会と共催で食品安全と環境ホルモンと題してリモート講演会を実施しました。180名を超える参加者で盛況でした。次回のニュースレターで詳細ご報告頂きます。一日も早いコロナ禍収束を願うばかりです。戸高先生からの男女共同参画学協会連絡会に関するパブコメにもご協力頂ければありがたいです。(有菌 幸司)

環境ホルモン学会事務局：〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿1-13-10-601 (株)プライムインターナショナル内
Tel: 03-6277-0095 Fax: 03-6277-0118 E-mail: secretariat@jsedr.org