ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

February 2025
Vol. 27 No.4

Japan Society of Endocrine Disruptors Research
日本内分泌撹乱物質学会(旧　環境ホルモン学会)

http://www.jsedr.org/

目次

巻頭言..... 1
研究最前線 4
INFORMATION.....10

第4号

巻頭言　日本内分泌撹乱物質学会第26回研究発表会報告

鑪迫 典久
国立大学法人 愛媛大学
第26回日本内分泌撹乱物質学会研究発表会会長

2024年に開催された内分泌撹乱化学学会では、内分泌撹乱物質（EDCs）に関する最新の研究成果が発表され、環境影響評価やリスク管理、ヒト健康、多世代影響などについて、たいへん活発な議論が交わされました。ここでは、その様子を振り返りながら、印象に残った点を記しておきたいと思います。

開催は2024年12月6日（金）から7日（土）まで、東京大学 弥生キャンパスの中島董一郎記念ホールで行われました。対面での単独開催は2019年以来となり、久々の顔合わせの機会となりました。COVID-19の影響や三学会合同大会を経ての開催だったため、参加者数の減少を心配していたのですが、蓋を開けてみれば合計107名（会員：一般63名、学生9名、非会員：一般19名、学生16名）と、思っていた以上に多くの方々にご参加いただけたのは嬉しい驚きでした。

これはひとえに、会長・副会長をはじめとした実行委員の皆さま、そして事務局の蓮池さんのご尽力の賜物です。おかげさまで、演題募集の締切を延長することなくスムーズに準備を進めることができました。

今回のテーマは、「原点回帰 - What has been stolen?」でした。これは、内分泌撹乱問題の出発点ともいえる『Our Stolen Future』からおよそ四半世紀が経過した今、私たちがこの間に何を失い、何を守ってきたのかを問い直したいという思いから設定したものです。

基調講演には井口泰泉先生をお招きし、「内分泌撹乱研究の33年：歴史的背景と今後の方向性」というタイトルで、貴重なお話をいただきました。また、特別講演としては、高田秀重先生・水川薫子先生による「プラスチック条約とプラスチック関連条約」、小林亨先生による「内分泌撹乱を今の視点から見る」の2題が行われました。

とりわけ印象的だったのは、高田先生が講演直前まで韓国で行われていた国際会議に参加されていたこと、さらにCOVID-19療養中にもかかわらず遠隔でご講演と質疑応答に対応してくださったことです。また、小林先生は、環境省主催の日英共同研究に長年携わっておられ、遺伝子レベルからフィールド調査に至るまでの幅広い研究をわかりやすくご紹介くださいました。

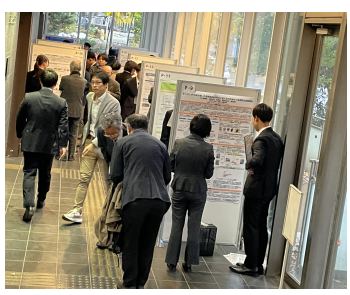
今回の準備で最も懸念されたのは、一般発表がどれだけ集まるか全く予測がつかなかった点です。準備委員会で相談した結果、まずは菅野先生、戸高先生をはじめとする5人の先生に、それぞれセッションを担当していただき、最低限の構成を確保したうえで一般演題を公募する方針を取りました。すると予想に反して多くの一般演題が集まり、内容に偏りも生じたために当初のセッション中心の構成を変更し、シンポジウム1つとセッション1つを残し、その他は一般演題を基にしたセッションへと再編しました。最終的には、通常通りのプログラムに落ち着きましたが、その裏では大きな調整作業が行われていたことを記しておきたいと思います。

この急な変更に柔軟にご対応いただいた宮崎先生、江口先生、そして蓮池さんには、心から感謝申し上げます。

反省点としては、会場のキャパシティの問題がありました。口頭発表・ポスター発表ともにスペースが手狭で、参加者の皆さまにはご不便をおかけしました。ロビーにモニターを設置し、外からも聴講できるようにするなど工夫はしましたが、やはり十分とは言えませんでした。

一方で、学部生からベテランの先生方までが一つの会場に集い、活発な議論が行えたことは大きな成果でした。個人的にも、旧知の先生方と久しぶりにお話しすることができ、とても有意義な時間を過ごさせていただきました。

今回の発表会が盛況のうちに終えられたことに安堵するとともに、関係者、参加者の皆様に深く感謝申し上げます。次回は久保先生、松島先生が担当されるとのこと。準備はご苦労も多いかと思いますが、きっと楽しい学会になることと思います。楽しみにしております。



研究最前線

これからの研究発表会のあり方・運営と若手支援

宮崎　航
弘前大学大学院保健学研究科

毎年度1回開催される研究発表会について、コロナ禍を経て、ここ数年は大きな変化があった。2022年度、2023年度には初めての試みとして合同大会を開催した。私は2023年度の合同大会の本学会の大会長を拝命し、他学会との連携を経験させていただき大きな学びを得ることができた。そして2024年度は3年ぶりの単独対面開催となった。単独開催は非常に盛況で、特に『原点回帰 – What has been stolen?-』というテーマに沿って、本会のこれまでとこれからを考えるうえで、合同大会の経験も含め、重要な機会であったと思う。

これらの大きな変化の中で、僭越ながら今後の研究発表会のあり方・運営について意見を提示する。

【研究発表会の方針（テーマ）の選定】

研究発表会のテーマ・方針は具体的であると良いと考える。合同大会では、合同であるからこその「多様性」という言葉に引っ張られ、深く掘り下げる視点が少なかったと思う。一方で、テーマ・方針が具体的であったとしても、掘り下げる機会（プログラム）が少なければ活発な議論はできない。規模が小さな学会であるからこそ、一つのテーマに参加者全員で取り組む機会を作り、一体感を醸成していくとよいのではないか。例えば、特定のテーマについての小グループでのワークショップを開催することを提案したい。

【発表会への参加・発表促進】

参加者ならびに発表者を増やしていくことは、すべての学会の命題である。ここでは、産学官の連携強化と査読の厳格化を提案したい。

本会は、「環境ホルモン問題」に多大な貢献と重要な役割を担ってきた。一方、活動の中では、産官との意見の相違・対立もある。産官に対して問題を提起する研究成果を提示することは重要な活動であるが、ときに強い言葉で産官を一方的に批判することも見受けられる。相手のみを批判し、対立するだけでは、内分泌撹乱物質による問題を解決することは困難である。今後は、内分泌撹乱物質の問題に対し、産官学連携して進めていく意識が肝要である。「そちらが悪い」という一方的な否定ではなく、アカデミックな研究を中心とし、「一緒にやっていこう」というスタンスで活動をしていくことにより、産官からの参加者や協賛する企業・団体も増えていくと考える。

査読の厳格化については、学会の学術的な水準を保つうえでも不可欠である。参加者・発表者が少ない中で、できるだけ発表の機会を設けることは重要である。しかし、研究の新規性や妥当性を適切に審査し、演題として採択することは、本会の学術的な立場と品位を維持・向上させるために不可欠である。

【若手研究者の参加促進と支援】

学会・研究発表会の活性化には後進の若手研究者に参加してもらうことが必要であるため、本会でも各種支援を行っている。これらの支援の中で、参加費の補助は各学生一律に行っているが、旅費の支援は各発表会によって異なる。私が大会長であった会では、グラントからの援助を得て行った。本会の予算規模的に難しい側面もあるが、旅費の補助についても各発表会予算ではなく、学会の予算枠を確保し、若手研究者の継続的な支援を行いたいと考えている。

若手優秀発表賞（森田賞）は若手研究者のモチベーションアップに大きな役割を果たしている。ここでは、審査方法の再検討と賞を受賞した学生へのフォローアップについて意見を述べたい。現在、審査はそれぞれの発表者へ審査員が赴き行っている。限られた時間の中での審査となり、公正かつ十分な審査ができず、審査員への大きな負担となっている。これを解消するため、森田賞選考セッションを設けることを提案する。

受賞者のフォローアップについては、今後の学会の会員を増やすうえでも重要な段階である。現在はニュースレターでの研究紹介が行われているが、その後の進捗を発表してもらう場を作ることで、研究発表会への定期的な参加を促すことにもつながるだろう。合わせて、「若手研究者のキャリアパス相談セッション」を設け、若手が気軽に相談・ネットワーク形成できる場を提供できるようなメンター制度・キャリア支援セッションを設けることも提案したい。これは、合同大会の自由集会で開催され、多くの若手・シニア研究者が集まり、意見交換を行った。懇親会での交流も大切ではあるが、研究からキャリアパスまでじっくりと話し合える場を作ることは若手研究者の参加を促すうえで必要であると考える。

【最後に】

私自身、若手若手と言われて、もう50代のほうが近くなってきている。おこがましくもここまで様々な意見を挙げさせていただいたが、多くの先達の先生・先輩が私のような後進に意見を述べるよう促してくださったことは本会の良い側面の一つである。本稿で挙げた意見には、今すぐに進めるには困難なものも多く、また、私の意見よりもより良い施策があるだろう。多くの会員の皆様と意見を交わしながら、今後も本学会の発展に尽力していく所存である。

最後に、いろいろと生意気なことを言って申し訳ありませんでした。

研究最前線

環境ホルモン外伝・・第26回研究発表会の感想に代えて

東京大学/健康環境科学技術 国際コンサルティング（HESTIC）
遠山 千春

1. はじめに

第26回研究発表会（東京、2024年12月6日・7日）のテーマは「原点回帰 - What has been stolen? –“内分泌撹乱問題のきっかけとなった「Our stolen future」から約25年。その間に我々は何を失い何を護ったか？”」だった。このテーマに触発され参加したが、これまでの研究活動を振り返り、今後のことを考える良い機会となった。研究発表会の開催にご尽力いただいた鑪迫典久氏はじめ関係者の方々に御礼申し上げる。

その鑪迫氏の隣りに座ったのが運の尽き。ニュースレターへの寄稿を頼まれ、軽々しく約束してしまった。この2月に後期高齢者となり、人生100年時代、あと四半世紀を楽しむつもりだが、二度にわたり臨死体験をした身なので、いつお迎えが来るとも限らない。

そこで、研究発表会についての真っ当な感想や批評は、他の方々にお任せすることにし、この拙稿では、これまで語られることの無かった環境ホルモン問題のエピソードを記したい。

2. “基調講演”と“話題提供”

基調講演「内分泌かく乱研究の33年：歴史的背景と今後の方向性では、井口泰泉氏が、環境ホルモン研究が組織化された前夜からその後の展開の経緯を、氏の幅広い国際交流によって得た情報をもとに、学術的な観点から豊富なスライドを使って紹介してくださった。広範な研究分野の研究活動を総括するという大変難しいテーマだが、期待に違わず新たな知的好奇心を満たしてくれた講演だった。

内分泌撹乱研究がスタートして33年ともなると、学会員の方々で当時の状況をご存知無い方も多いことだろう。この研究発表会では、「話題提供」というユニークなセッションが設けられおり、黒田洋一郎氏が経緯をお話になった。その際に、故森田昌敏氏（以下、森田氏）の学会貢献、環境ホルモンの問題を矮小化する社会的動向、その過程における安井至氏の僕との論争などについて述べられた。自分自身にも当てはまることだが、年が経ち歳を重ねると、曖昧な記憶や思い込みによる勘違いもおこりやすい。論争はじめダイオキシンに関する当時の状況は成書を参照していただきたい[1]。

3. 黎明期の環境ホルモン研究

日本では1997年頃から内分泌撹乱作用が社会問題化しつつあった。12月には「エンドクリン」問題について参議院で加藤修一議員が質問し、98年1月に政府答弁が出されている[2]。5月になると、環境庁が報告書「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」[3]を公表した。この中で、内分泌撹乱作用を有することが疑われる67物質のリストが公開された。井口氏の命名による“環境ホルモン”が流行語大賞をとり、公文書からは後に死語とされるこの用語を、当時は環境庁も公式文書で用いていた。社会的には、この67物質が“環境ホルモン”と断定されたかのごとく受け取られたことが、混乱を生じた一因だった[4]。

環境庁、厚生省、通商産業省は、三者三様の内分泌撹乱化学物質に関する委員会を立ち上げていた。座長は、それぞれ省庁順に、鈴木継美・前国立環境研究所長、伊東信行・名古屋市立大学名誉教授、宮本純之・住友化学・前常務理事であった。当初の委員会には、学会員はほとんどいず、井口氏だけが全ての委員会の委員を務めておられた。氏に対する期待が大きかったことがうかがわれる。

環境ホルモン研究には多額の予算が付いた。当時筆者が所属していた国立環境研究所（以下、国環研）では、2001年（平成13年）に環境ホルモン総合研究棟（以下、環境ホルモン棟）が竣工した[5]。この研究棟では、堀口敏宏氏や鑪迫典久氏らにより、生態影響評価のための内分泌撹乱やアッセイ系に関する優れた研究が展開された。建設と運営には、地域研究グループ長であった森田氏の貢献が大きかった。

だが、功罪相なすは世の常とみなすべきなのだろうか。環境ホルモン棟別棟にMRI（磁束密度4.7テスラ）の導入することが提案された。提案者は、森田氏と化学分析が専門の研究員だった。医療機関で使用が許可されているMRI（磁束密度3テスラ未満）を凌ぐ4.7テスラの機器で3倍の解像度があるとのことだった。

この導入案に対して表だって反対を表明したのは、研究所の研究運営に責任をもつ領域長や上席研究員のなかでは僕だけだった。まともな研究計画が提案されていないこと、MRIの技術には長けているが医学生物学に素人の研究者中心の体制であること、国環研は医療機関ではないために様々な制約があること、超伝導半導体の冷却のため液体ヘリウムや電力を大量に消費するので、ランニングコストの負担が大きいことが主な理由だった。

下ネタで恐縮だが、森田氏が国会議員に環境ホルモン研究のレクチャをした際に、キンタマの大きさを測るとの説明が受けたと人づてに聞いた。大井玄所長（当時）とは、1974年からメチル水銀とセレンの相互作用の研究を通して懇意にしていただいていた。所長室に呼ばれMRI導入の話となった時のことである。「筑波大学医学部の泌

尿器科教授に確認したら、臨床では睾丸のサイズは握って判断すると言われたよ」とおっしゃった。実際には定規や、異なる大きさの豆を連ねた数珠の形をした道具で測るので、冗談めかして言われたのだろう。いずれにせよ、件のレクチャは有りそうな話だと思った。話の流れは忘れたが、最後に大井所長から、僕が森田氏と仲良くすることが肝心ではないかと諭され、MRI導入についての議論は終わった。「智に働けば角が立つ、情に棹させば流される」ということだ。

その後、新潟大学医学部のMRIに造詣が深い教授らを招いた所内シンポジウムが開催された。MRIの人への応用研究を指導していただくといった曖昧模糊とした結論で、MRI設置に向けた儀式が済んだ。概算だが、建物、MRI費用、ランニングコスト、それに研究者の人件費を加えると、15億円を超える税金が投入されたはずだ。現在も稼働していると思われるが、経費に見合った研究成果が出たという話は寡聞にして知らない。この金額は、利権が往々にして潜む国家予算の莫大な浪費に比べると取るに足らない。だが、そうであっても研究の持ち場においては、研究者自身が自らを律すべきと思う。

4. ダイオキシン研究とそのリスク評価

話はダイオキシンに変わる。当時、環境ホルモンと並行して廃棄物処理などから排出されるダイオキシンによる環境、食品、母乳の汚染が社会問題化していた。国環研では、リスク評価を行う基礎資料を得るための動物実験を行うことになった。その際、ダイオキシンが外部に飛散して汚染を引き起こすことがないように、細心の注意を払わねばならない。全身を覆う使い捨て実験服を着用し、実験室のドラフトや床をシートで覆って行うなど大変手間がかかる実験だった。ダイオキシン研究を盛んに行っていた米国環境保護庁の研究所などでは、通常の劇物/毒物を扱うのと同様の注意を払って実験をしていたのだが、日本ではそうはいかなかった。他の化学物質を扱っている研究員たちからは、自分の隣ではやってほしくないと言われた。

この実験は、研究本館Ⅲ棟有害化学物質施設（1995年竣工）ですることになったが、この施設の設営に尽力されたのは森田氏だった。こうしたことに秀れた才能を発揮された方だった。またダイオキシンの使用から廃棄まで、研究所の総務はじめ支援部門の方々には大変お世話になった。 ダイオキシンの動物実験は、科学技術振興機構（当時）の戦略的基礎（CREST）研究費（1999－2003；年平均1.5億円）の助成を受けて、国環研（National Institute for Environmental Studies）の健康研究領域の一大プロジェクトとなった。このCRESTプロジェクト（代表：筆者）は、神経（Neuro：曽根秀子氏）、免疫（Immune：野原恵子氏）、生殖発生（Endocrine:大迫誠一郎氏）、リスク評価システム（System：米元純三氏）の分野で、それぞれのリーダーが中心となり原著だけでも60を超える論文が出された。成果の一部は、WHOや日本のリスク評価に用いられた[6]。

WHOは1998年にダイオキシンの耐容1日摂取量を当面4 pgTEQ/kg/日に設定した。 日本では2000年公布のダイオキシン類特別措置法で耐容摂取量が4 pgTEQ/kg/日以下に設定された。その後、WHO/FAO専門家会合（JECFA）は2001年に70 pgTEQ/kg/月と定めている[7]。

2018年、欧州食品安全庁（EFSA）は、ロシアの小児を対象としたコホート研究に基づき、耐容摂取量を2.0 pg TEQ/kg体重/週に設定した[8]。この数値のもとでは、ほとんどの住民が基準を超えたダイオキシンの摂取することになる。EFSAは、リスク評価とリスク管理とを完全に切り分け、科学論文のみから耐容量をだすという原理原則に基づく正攻法をとっている。

だが正攻法が“行きすぎる”ことがある。我々がこの数値の根拠となった一連の論文を精査したところ、生殖機能発達に影響を及ぼしている複数の化学物質を個別に検討しており、相互作用の可能性の排除が不十分なため、ダイオキシンによる健康リスク過剰評価している可能性が高いことが判明した[9]。今後、化学物質リスク評価に際しては、同時に曝露している様々な有害化学物質の複合影響を同時に評価することが必要と思われる[9, 10]。

5. ビスフェノールAリスク評価のバックヤード

環境ホルモンの疑いがあるとされた67物質のなかで、ビスフェノールAは、現在も社会的関心を持たれている物質だ。WHOや欧米・日本などで、この物質単体での専門家会合がしばしば開催され、その報告書も数多く出版されている。 ビスフェノールAは、プラスチックの一種ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料で、哺乳瓶や食品容器、缶飲料の内部コーティングなど、食品に直接接する製品に広く使われてきた。そのため使用規制の強化に対しては業界からの反発が大きかった。

1993年、米国や日本では、耐容1日摂取量を、米国国家毒性プログラム（NTP）の動物実験結果に基づいて、0.05 mg/kg/日に定めていた。一方、1997年以降、齧歯類の周産期に極めて低用量（2.4–10 μg/kg体重）を投与すると、神経や行動、乳腺や前立腺への影響、思春期早発といった影響が報告された。これらのエンドポイントを健康への悪影響とみなすかどうかについて、様々な会議が開催されたが、合意が得られなかった。2006年、EFSAも、ラット3世代繁殖試験[11]、マウス2世代繁殖試験[12]におけるNOAEL 5 mg/kg/日をもとに、耐容摂取量を0.05 mg/kg/日と設定した。

日本では、2008年7月に、厚労省から食安委に、ビスフェノールAの人の健康影響について諮問があった[13]。厚生労働科学研究事業において、妊娠ラットへの投与によって、これまでの報告よりも低い用量(0.5 μg/kg体重)で、生まれた雌の仔に性周期異常等の遅発性影響がみられたとの成果報告[14]があったことが主な理由だった。

リスク評価を行うため、食安委の器具・容器包装調査会の下に「生殖発生毒性等に関するワーキンググループ（WG）」が設置された[15]。2年間で13回の公式会合が開

かれた。WGで検討をはじめたところ、生殖毒性の専門家から、データの信憑性について疑義がだされ、オリジナルデータを精査することになった。この毒性試験は、財団法人化学物質評価機構が、研究責任者の菅野純氏（当時：国立医薬品食品衛生研究所毒性部長）からの委託を受けて行ったものだった。提出されたデータを精査したところ、妊娠マウスの数と出産仔の数との整合性が無い、臓器重量が異常値を示すなどの問題があり、実験の信頼性がないと判断された。

この試験結果をリスク評価書にどのように反映させるかについては、項目を立てて明示するとの主張と、詳細を記載する必要はないとの主張が対立したが、項目は立てずに経緯を明記するという多数意見により決着した。書きぶりは、座長一任となった。

まとめの箇所は、「低用量の影響に関する知見が不足していたことなどから、耐容摂取量の設定が困難であるとされ、今後、必要な知見が集積された後に最終的な評価をとりまとめる」との一般的な表現とになり、2010年7月「中間とりまとめ」が承認された [16]。審議状況は、委員間の生々しいやり取りを記載した議事録から垣間見ることができる[17]。

最終報告書とならなかった理由は、耐容摂取量についての踏み込んだ議論はできなかったことが大きいが、2010年秋にWHOが開催予定のカナダでの専門家会合の様子を見てからにしたいとの事務局の意向も関係したのかもしれない。

そのほか、いろいろと真剣な議論があったが、ビスフェノールAの文献の選択の際に留意すべき項目や、ビスフェノールAの作用をNOAELの5 mg/kg/日を基準として低用量と高用量に分けて検討することなどが印象に残っている。だが、耐容摂取量についての踏み込んだ議論はできず、厚労省へ正式な答申されなかった。このリスク評価のプロセスに費やした労苦、時間、経費を考えるとコスパは限りなくゼロに近かったように思う。

6. たばこ業界助成とWHOの対応

国外でのビスフェノールAのリスク評価の動きに眼を転じよう。2010年11月にオタワで、WHOと世界食糧機関（FAO）による専門家会合（JECFA）が有った。このことが生殖発生毒性等に関するワーキンググループ（WG）でも話題となったことは既に述べたが、その会合 [18]に出向いたときのことである。事務局長のAngelika Tretscher 氏が怪訝な顔をして僕の席に来て、「あなたは招待されていないはずだ」と即刻離席するよう要求してきた。たばこ業界から研究助成を受け取っているからだという。そのことは、参加申請時のCOI開示書類で申告しておいたので晴天の霹靂だった。Tretscher女史はWHO側に事務上のミスがあるとの非を認め、渡航立替費用を全額弁済することを約束した。しかし初日のステークホルダー会合には参加できたが、本会議には参加することは叶わなかった。日本からの招聘は僕一人だったこともあり、最新情報を持ち帰れなかったのは残念だった。世界で年間800万人（推定）が喫煙による疾患で死亡していることをWHOは極めて重く受け止め、たばこ業界に対して厳格に対応していることの反映だと今では納得している。

恥をさらすことになるが顛末を記す。2005年に東京大学に異動したのち、実験室の設営など物入りで研究費が不足していた。そんな折、公益財団法人喫煙科学財団の理事長（当時、石川隆俊東大名誉教授）にお願いして2年ほど研究費の助成を受けたことがあった [19]。僕の研究テーマは、妊娠中の母体喫煙が子どもの脳と“こころ”の発達に及ぼす影響に関するものたったので、たばこ業界を利するものではないと判断したうえでの応募だった。この財団は財務省が株式50％を保有するJTから出資を受けている団体で、スポーツ振興や文化支援など、広く知られた助成活動を展開している。今では、「喫煙を奨励する研究でなくても、たばこ産業から助成を受けること自体が、たばこ産業に信用と存在意義を与える」[20]との認識が広まり、バイオメディカル分野の主要誌や、日本医学会所属の143学会の多くが、学術総会や学会誌への発表に、制限もしくは助成開示を要求している。今振り返ると、助成を受けた時の判断はナイーブだった。

この話にはオチがある。WHO の規定によると、会議への参加が認められるには、たばこ業界の助成終了後から5年を超えることとされている。だが、“時効”が過ぎて久しいが、未だ専門家委嘱は来ていない。

7. EFSAによるビスフェノールAリスク評価と今後の課題

日本ではビスフェノールAのリスク評価が頓挫したことは既に述べた。その間、欧州では、2015年にEFSAがTDIを4μｇ/kg/日に改定し、2023年月には、0.2 ng/kg/日とさらに20倍も下げた [21]。全年齢の人々で半数以上は全員、この数値よりも2ないし3桁高いビスフェノールAを体内に取り込んでいる。それゆえ、安全係数を考慮しても健康への影響がありうると断じている。具体的な措置は、リスク管理側に委ね、EFSAは、もっぱら科学的知見に基づいて行うという原則を遵守している。

実際、2024年12月、欧州委員会はこのリスク評価に依拠して、食品接触容器の材料にビスフェノールAの使用を禁止することを決定した。また、関連代替物質も含めた規制強化を検討し始めている。これを受けて、食安委は、2025年2月に器具・容器包装専門調査会を開き、ビスフェノールAのリスク評価を開始する準備に入った [22]。免疫毒性エンドポイントに着目したEFSAのリスク評価の妥当性については、詳細な検討が必要だ。日本内分泌撹乱物質学会としても十分に議論を深めインプットしていくことが必要だろう。

8. 研究助成による人心撹乱？

たばこ業界の助成の問題点は既に述べたが、他の業界団体や大企業も、社会貢献の一環として様々な助成を行っている。素直に謝意を表したい助成もあるが、企業活動によって引き起こされている環境汚染などの社会的負荷や健康被害から、人々の批判をそらせる免罪符としての

意図を秘めているものもありそうだ。

環境ホルモン関連研究への業界団体からの助成はどうだろうか。1999 年当時、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題が契機となり、国際化学工業協会協議会（ICCA）の主導のもと日米欧の化学工業界が連携してLRI（Long-range Initiative）研究助成をはじめた。年間10億円を超えるそうだ。日本では、日本化学工業協会（以下、日化協）が推進母体となっている。日化協は、現在は、企業コンプライアンスを遵守し、環境、健康、安全におけるレスポンシブケアを謳った活動をしている。だが、1960年には水俣病の原因究明に関する通称、田宮委員会（座長：日本医師会長、田宮猛雄氏）を下部組織として設置した。医学界の重鎮を揃えたこの委員会は、原因解明を遅らせる役割を果たしたことで知られる [23]。現在でも、関連団体がビスフェノールAやフタル酸エステル [24]など内分泌かく乱物質の毒性を否定するキャンペーンを行っていた。現在、環境ホルモンに関して多くの研究者がLRI研究助成を受けているが、企業側にとって不利な科学的知見が得られた際に、助成団体に対する批判精神が曇ることはないだろうか。

ところで、助成団体が省庁など国家機関の場合には、状況がさらに曖昧で複雑化する。省庁の研究費は、原資は国税なので中立性や公正性が担保されていると思い込みがちだ。だが、公害訴訟で被告になっている環境省や、有機フッ素化合物（PFAS）規制について批判を受けている内閣府食品安全委員会や環境省から関連の研究事業の助成を受けることを想定してみてほしい。

9. DES薬害と日本における状況

ここで、内分泌撹乱作用の学術的な話に戻る。内分泌撹乱作用の典型例として、学会や文書で決まって紹介されるのは、ジエチルスチルベステロール（DES）による薬害だ。DESは1938年に開発された合成エストロゲンだ。1970年代初めまでに、米国で1,000万人、そのほか30以上の国々で数百万人の妊婦に流産防止のために処方されたと推定されている。1971年、生まれた女児が思春期になってから膣がんを発症することが確認された。その後の調査により、胎児期にDESに曝露した子どもは、男女を問わず、生殖器奇形や生殖障害の罹患頻度が高いことが判明した。

DESの胎児期曝露によって生じる奇形が、生まれた直後ではなく、一定の期間を経て思春期に生じるというメカニズムを動物実験で解明したのは、米国の国立環境健康科学研究所（NIEHS）J.A. McLachlan氏とR.R. Newbold氏、ミシガン州立大学B.E. Walker氏だ。John McLachlan氏は、この学会で何度か講演されているので、お聴きになった会員諸氏も多いことと思う。薬用量の合成エストロゲン曝露が内分泌撹乱作用を介して繁殖毒性を発現すること、そして、動物実験の結果をDESのヒトのリスク評価に外挿できることを証明した研究だった。また、日本でもDES投与実験をしている研究を目にすることがあった。

だがMcLachlan氏の講演や日本でのDES実験研究の話を聴くたびに、何かモヤモヤと釈然としない気持ちが残った。それが、日本におけるDES薬害の発生についての疑問だったことに気づいたのは、今から7-8年前のことだ。東京大学を2015年3月に退職し筑波大学に客員教授として在職している時だった。DESについてメディア報道がなされたことを見聞きしたことがないし [25]、この学会で議論された記憶がない。何とも迂闊なことだった。

そこで井口氏にお尋ねしたところ、彼の恩師の高杉暹氏に確認してくださった。高杉氏は、天然エストロゲンを胎児期・新生児期にマウスに曝露すると、成熟後に膣がんが発症することを、1960年代に発見するという先進的な業績をお持ちの方だ。高杉氏から、水谷民雄氏の著書（『DES薬害――被害と救済の検証』, 319p.本の泉社2004）を教えていただいた。

余談だが、内閣府・食品安全委員会の動物医薬品評価書ジエチルスチルベステロール（2019）[26]には、「日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。（参照 4、6）」と明記されていることを、後日知った。だが、引用文献は米国国家毒性プログラム（NTP）と国際がん研究機関（IARC）の孫引きで信憑性が全く無い。改訂はされていないようだ。

さてDES問題は、欧米ではサリドマイドと並び2大薬害として広く知られている。しかし、日本ではほとんど知られていない。上記書籍は、図書館では手にいれにくい。そこで、水谷氏の独自調査の概要を以下に記す。

日本ではDES、ヘキセストロールとこれらの誘導体など10種類のDES類縁エストロゲンが経口剤、注射剤、軟膏剤、膣座剤として製剤化された。1940年代頃から、田辺製薬、武田薬品、小林製薬、Abbottほか数社から販売された。しかし、これらの薬剤の適応は、老人性膣炎、淋菌性外陰膣炎、乳汁分泌抑制、機能性子宮出血、前立腺がんなどであり、妊娠中の使用を前提とした使用は無かった。一方、ヘキサストロール系製剤（中外製薬、大正製薬）では、流産悪阻の防止が挙げられていたことから、妊婦への使用が承認されていた。

それでは何故、日本ではDES薬害が大きな社会問題とはならなかったのだろうか。DES療法を提唱したG.V.S. SmithとO.W. Smithらの処方では、DES 1日用量は5－125 mg、総投与量は最高11.9 gだった。日本で市販されたDES類縁エストロゲン製剤では、1錠中0.05—0.25 mgであり、仮にSmith夫妻らが提唱した療法を行おうとしても実現不可能だったとのことだ。

1971年11月に、米国FDAがDESの経胎盤発がん作用の知見に基づいて妊婦へのDES使用禁忌の措置をとった。これを受けて、日本では、同年12月に厚労省薬務局長名でDES、ヘキセストロール、及びこれら誘導体（外用剤を除く）を、妊娠中に投与しないことなどの措置を求める文書が発出されている。対応が遅れがちの厚生省（当時）が手早い対応をした理由として水谷氏が2点指摘している。第一に、DES使用の最盛期が過ぎたので、適応の制限をしても製薬企業への影響が最小限であったこと、第二に、公

害や薬害（スモン、クロロキン等）が社会問題化するなかで、厚生行政に対する国民の関心と批判が高まっていたことだ。

10. まとめに代えて

内分泌撹乱物質が新たな研究分野となって25年、我々は何を失い、何を護ったのか？そもそも、こうした問い掛けは、人類の長年にわたる活動によって引き起こされている地球上の生命と環境を脅かす様々な問題[27]との相対化において、どれだけの意味をもつのだろうか？こんなことをボーッと思いながら、この拙文を書いていた。

執筆に際しては、学会のニュースレターとしての品格を貶めることを恐れながらも、ネガティブな事柄でも、環境ホルモン研究をこれからも続ける方々にポジティブに受け止めていただける情報となればと心がけた。至らない部分にはご批判を賜りたいと思う。

ところで、“環境ホルモン”の生みの親、井口氏から、大切なお話をうかがったのでシェアしておきたい。井口氏は、高杉氏のお宅に月1回、お弁当とおやつ、それに面白そうな論文のコピーを持って訪問しているそうだ。雑談やら、こんな研究がしたいといった話などで3ー4時間がアッという間に過ぎてしまうという。お二人にとって至福の時間らしい。学問を志した時の感動を未だに持ち続けておられるお二人のホノボノとした師弟関係に、環境ホルモンに溢れる祝杯を差し上げて擱筆したい。

最後までお読みいただきありがとうございました。

謝辞：草稿に目を通し、有用なコメントをくださった井口泰泉、鑪迫典久、米元純三の三氏に御礼申し上げます。

引用文献及び脚注（URLへのアクセスは2025年3月1日）

[1] 長山 淳哉、ダイオキシンは怖くないという嘘、 緑風出版、2007

[2]第141回国会答弁書第14（1998.1.23.）https://www.sangiin.go.jp/japanese/joho1/kousei/syuisyo/141/toup/t141014.pdf

[3] 環境庁「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」1998年5月（2000年11月版）https://www.env.go.jp/content/900407710.pdf

[4] 岩本公宏、環境ホルモン問題とは何だったのか？塩化ビニル環境対策協議会HP（2007）https://www.pvc.or.jp/contents/news/60-7.html

[5] 白石不二雄、環境ホルモン総合研究棟、国環研ニュース、第20巻、第4号、2001年https://www.nies.go.jp/kanko/news/20/20-4/20-4-06.html

[6]遠山千春、研究報告書、リスク評価のためのダイオキシンによる 内分泌かく乱作用の解明 （H11.1.1–H15.12.31）https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei10/naibunpitsu/toyama.pdf

[7] 遠山千春, 間正理恵、ダイオキシンの耐容摂取量の決定の背とリスク評価の最近の動向. 日衛誌,60, 60-69 (2005); 広瀬明彦, 江馬眞, 生殖発生毒性を指標としたダイオキシンの耐容1日摂取量（TDI）算定の考え方について, 国立衛研報, 122, 56-61 (2004)

[8] EFSA CONTAM Panel and its study group. EFSA J. 2018;16:5333

[9] Tohyama, C., Honda, Y. Challenges in health risk assessment of multiple chemical exposures in epidemiological studies https://doi.org/10.1265/ehpm.23-00312

[10] 今井秀樹 他, 化学物質の複合曝露による健康影響の新しい評価方法とその課題. 日衛誌2023; 78: 22009 doi: 10.1265/jjh.22009

[11] Tyl, R.W., et.al.,”Three generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats”, Toxicol. Sci., 68, 121-146 (2002)；この試験は、日米欧のビスフェノールＡ関連業界の助成（1998–2000）で Research Triangle Instituteが実施。

[12] Ema, M. et al, Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A, Reprod. Toxicol., 15: 505-523（2001）

[13] 厚労省から食安委へのビスフェノールAの人健康影響についての諮問（2008.7.08）
https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20080708001

[14] 厚労科研費報告書 https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090220ky1

[15] WGメンバー、専門委員：井口泰泉、渋谷 淳、遠山千春、長尾哲二、那須民恵、納谷聖人、広瀬明彦、山添 康;
専門参考人：青山博昭、岸 玲子、堤 治
https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20080925ky1

[16] 第13回器具・容器包装専門調査会(2010.7.7) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100707ky1

[17] 食安委 器具・容器包装専門調査会、生殖発生毒性等に関するワーキンググループ（WG）の主要な議事録及び資料；
第1回（2008.9.25）https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20080925ky1 ;
第4回(2009.2.20) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090220ky1 ;
第5回(2009.6.8) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090608ky1 ;
第6回(2009.7.28) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090728ky1;
第7回(2009.11.12) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20091112ky1 ;
第8回（2010.2.15）
https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100215ky1;
中間とりまとめ (未定稿) https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20091112ky1&fileId=009 ;
第9回(2010.5.26) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100526ky1

[18] Toxicological and health aspects of bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO expert meeting (2–5 Nov. 2010) and Report of stakeholder meeting on bisphenol A(1 Nov. 2010), Ottawa, Canada. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[19] 遠山の助成研究課題。この公益法人喫煙科学財団の助成実績データベースには、助成を受けた研究者名、所属機関等の情報が開示されていない。
https://www.srf.or.jp/studies_pdf/ja/2010/FP01008088.pdf

[20] Iida, K. and Proctor, R.N., ‘The industry must be inconspicuous’:

Japan Tobacco's corruption of science and health policy via the Smoking Research Foundation, *Tobacco Control* http://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2018/02/03/tobaccocontrol-2017-053971；作田学、日本禁煙学会声明、http://www.nosmoke55.jp/action/0808kituenkagakuzaidan.pdf；World Medical Association, WMA Statement on Health Hazards of Tobacco Products and Tobacco-Derived Products, 1997, https://www.wma.net/policy/current-policies/?text=tobacco&type=&year_from=1980&year_to=2025;

[21] EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP) et al., Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs in foodstuffs EFSA Journal 2023;21(4):6857

[22] 食安委 第58回器具・容器包装専門調査会(2025.2.3) https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/print/kai20250203ky1

[23] 水俣病に関する社会科学的研究会、「水俣病の悲劇を繰り返さないために ー水俣病の経験から学ぶものー」、国立水俣病総合研究センター。p.54, 1999年http://nimd.env.go.jp/research/result/study_group_report/

[24] 塩ビ工業・環境協会、https://www.vec.gr.jp/anzen/anzen2_3.html；ビスフェノールA安全性研究会は、メンバー各社事業の事情により、2025年3月31日付で組織を解散し活動を停止することを発表した。

[25] 水谷民雄氏による情報。「ホルモン（DES）が米で大問題」、朝日新聞、1971.10.10.

[26]食安委、動物用医薬品評価書 ジエチルスチルベストロール、2019年7月 https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000566120.pdf

[27] 遠山千春ら、人新世における地球環境の変容と健康、科学、92：（1）59－72（2022）；遠山千春（リーダー）、第一章 地球規模の健康問題への対応、未来への提言、日本医学会創立120周年記念事業、pp.11－30（2023）https://jams.med.or.jp/jams120th/; https://jams.med.or.jp/jams120th/images/teigen_jams120th.pdf

研究最前線

第26回・日本内分泌撹乱物質学会研究発表会—原点回帰—

木村—黒田 純子
環境脳神経科学情報センター

2024年12月6,7日、2年ぶりに単独研究会（鑪迫典久実行委員長）が開催され、充実した熱気溢れる会であった。テーマは“原点回帰—What has been stolen?”。1998年に発足し四半世紀経った現在、内分泌撹乱物質（Endocrine disruptor: ED）を対象とした当学会は、何を失い、何を護ったのか。本研究会に参加した感想と発表した農薬再評価の問題について書かせて頂く。

１．研究会の感想

初日は、鯉淵典之会長からの故・森田正敏先生への追悼、前会長の井口泰泉先生より世界におけるEDの歴史の紹介により開始された。次に国際プラスチック条約の国際会議（2024年11月末、韓国釜山）に参加された高田秀重先生から、その内容と課題が報告された。プラスチックは多様な用途で大量使用されているが、フタル酸エステル類やビスフェノール類、臭素系難燃剤などEDを多種類含んでおり、最近ではマイクロプラスチック、ナノプラスチックの環境汚染やヒトへの健康障害が問題となっている。国際プラスチック条約策定は昨年のINC5で合意に至らず、今年に持ち越されているが、生産の総規制、EDなど有害化学物質の規制・禁止などが重要な課題となっていることなど、わかりやすく概説して頂いた。

次いで小林亨先生より、ED研究の最新の進展について、総論を話して頂いた。戸髙恵美子先生の小児環境保健コホートのセッション（山本緑先生、アイツバマイゆふ先生、Rebecca J. Schmidt先生）では、EDなど有害化学物質の曝露による子どもの健康状態に関する国内、米国での取り組みについての研究情報が紹介され、疫学研究の重要性を再確認する内容であった。夜の懇親会も、久しぶりに会う会員たちとの会話で盛り上がった。

2日目、菅野純先生の企画によるヒトへの影響のセッション（平久美子先生、星野幹雄先生、平野哲史先生 、天野出月先生、斎藤洋克先生）では、発達障害など子どもの脳高次機能の発達に影響を及ぼす環境と遺伝に関する最新の研究情報が発表された。自閉症に関わる重要な遺伝子研究、ネオニコチノイドや有機フッ素化合物PFASなどのシグナル毒性をもつ有害化学物質の最新研究は、発達期の脳に遺伝子と環境因子がどのように影響を及ぼすのか、より詳細な新情報が発表された。なお両日ともに一般講演、ポスター発表も充実していた。とくに若い研究者達が多くの演題を発表し、研究内容と共に発表手法もレベルが高く、質疑応答も充実していた。会員数の増加も含めて、今後の当学会の発展に期待が持てる内容であった。

これまでのEDに関する歴史を振り返ると、シーア・コルボーン等の著書“Our stolen future”（1996年、邦訳版：奪われし未来、1997年）により、内分泌系を撹乱するEDの生態系、ヒトへの影響が日本を含む世界中で話題になった。本学会も当初は環境省の支援があり、数千人規模で、ダイオキシン、有機塩素系農薬、PCB、トリブチルスズ、ビスフェノールA（BPA）などについて、活気ある国際研究発表会があった。一方、注目されたBPAなどについては、産業界で多用されている合成化学物質であり、その作用機序も従来の毒性とは異なる非単調な低用量作用を示すため理解が進まなかった。さらに、関連企業からの反発が強く、日本では残念なことにEDは大した問題はないという風潮が広まってしまった。公的研究費も激減し、学会員も減少した。現在、日本ではBPAやフタル酸エステル類などのEDについては、ごく一部しか規制[*1]されていないが、生態系やヒトの生殖系、子どもの発達には重大な悪影響を示すことが学術研究で明らかとなり、EUでは厳しい法規制[*2]が進んでいる。

本学会は発足以来、科学的事実に基づいたアカデミックな研究を推進・発表・討議する場として実績を積み重ねてきたことは、歴代の学会長・理事、学会員の先生方のご尽力の成果だ。EDの生態系への影響については、井口先生、鑪迫先生方の研究が世界レベルのリスク評価に反映[*3]されたことは素晴らしい。しかしヒト、とくに生殖系や発達期の子どもの脳発達や免疫系への影響については、どうだったのだろうか。EDによるヒトへの影響は、環境省のエコチル調査に引き継がれ、EXTEND[*4]では生態系への影響が中心となった。エコチル調査において2011年より全国15か所で始まり、今後の成果が期待されるが、基本的に妊娠後の両親と胎児、出生後の子どもの調査である。

すでに、エコチル調査では、冷凍食品や市販弁当を食べる妊婦には死産が多いという論文[*5]が報告された。この研究では妊婦の体内のEDを調べておらず、因果関係の立証には限界はあるもののプラスチック製の容器包装からEDが溶出する可能性がある。また、妊娠中の母親の血中PFAS濃度が高いと子どもの染色体異常の発生が多い傾向がみられたという論文[*6]が公開された。著者らは、すぐにPFASと染色体異常の関連性を結論づけることはできないとしているが、PFASは発がん性、不妊、流産の増加やED作用が報告されている物質もあることから、今後の研究が必要であろう。

国内で不妊の検査または治療経験がある夫婦は、2015年には5.5組に一組だったが、2021年には4.4組に増えており[*7]、不妊が社会問題になっている。少子化の問題は、女性の立場が社会的に保障されていないことや、経済的な問題などが関わっているが、不妊が増えていることも明らかだ。ED曝露によるヒトの精子減少や卵子の状態の悪化などが、動物実験や疫学研究で、多数報告されている。ED作用が報告されているフタル酸エステル類、ビス

フェノール類などについては、さらなる研究が必要であるとともに、予防原則に基づいて、法的規制が必要な時期にきている。またED（いわゆる環境ホルモン）を聞いたこともない若い世代が多いことも気がかりだ。EDについて専門知識を持つ当学会から、社会に適切な科学情報を発信していくことも、今後の検討課題ではないだろうか。

研究会最後の菅野先生の締めは印象的であった。EDや神経系を撹乱するシグナル毒性物質が、規制されずに野放し状態で放置されたことによって、何も起きていないのか？日本では不妊が増え、自閉症やADHDなど発達障害が急増していることに誰も困っていないのか？これらの原因は科学的に証明されてはいないが、それに対して、どう対応すればいいのか？農薬やプラスチック由来のED、PFASなどが、生殖系や脳神経系に悪影響を及ぼす学術論文が発表されている。それぞれの論文の示す内容は限られているかもしれないが、化学物質のリスク評価において、公表された学術文献が、透明性をもって適切に使用されることの必要性をわかりやすく示して頂いた。

2. 農薬再評価の進捗情報について

2018年、農薬取締法改正に則り、農薬再評価が始まった。これまで農薬は一旦登録されると3年毎に形式的な再登録が行われていたが、今後は15年に一度、「最新の科学的根拠に照らして安全性の　再評価を行う」ことになった。再評価に際しては農薬登録申請に必要な毒性試験（OECDガイドラインに準拠したGLP試験：good laboratory practice）に加え、最新の科学情報、すなわち公表文献（学術論文）を取り入れて審査されることになった。農薬再評価のシステムを図1に示す。GLP試験は世界で共通・確立した重要な試験法であるが、最新の科学情報は含まれていないため、それを補完するために公表文献の情報が必須となる。これまで日本の農薬登録では、公表文献は使用されてこなかったが、欧米では四半世紀前より公表文献を用いた再評価を実施しており、日本も世界レベルに近づいたことは評価できる。

農水省の「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」*8では、農薬企業が公表文献報告書を作成して農水省に提出し、農水省はガイドラインに沿っているか確認の上、環境省、厚労省、食品安全委員会などの評価機関に提出するとした。利益相反のある農薬企業が、文献の収集のみならず、選択、評価まで適切に行うことができるのか、事前に農水省や食品安全委員会の担当者に問い合わせたところ、ガイドラインに従えば問題ないという回答であった。

一方、2022年末に農水省がネオニコチノイド系農薬などの公表文献報告書を公開*9したので、クロチアニジン（住友化学）やイミダクロプリド（バイエル社）などの報告書の内容を確認したところ、不適切な事例が明らかとなった。クロチアニジンでは検索期間中に神戸大・星信彦教授らの論文が10報あるにも関わらず、6報が報告書に一切記載されていなかった。また、海外の評価機関で使用された4報は報告書に記載されていたが、評価の低い区分Cに分類されていた。一例で、その評価理由を見ると、「被験物質情報がほとんどない」、「対照試験がない」、「1群何匹で投与したか不明」などと記載されていたが、筆者が原論文を確認したところ、これらの指摘は全て間違いであった。被験物質情報については、著者らの以前の論文で詳しく記載された内容を引用している。また対照試験は実施されており、1群5.6匹を使用したと記載されていた。イミダクロプリドに関しては、その代謝物が哺乳類に対してより強い毒性を示すことを報告した重要な文献が複数あるが、それらは掲載されず、また、種差についての重要な情報である、ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体に反応する培養系の論文も記載されていなかった。

詳しい内容は学会ニュースレター*10を参照して頂きたいが、このような不適切な事例があることをニュースに書き、農水省や食品安全委員会の担当者・関係者に送り、学会理事会からも意見書*11を関係省庁に送って頂いた。また筆者が理事を務めているNPOダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議からも意見書*12を関係省庁に送り、担当者と意見交換を実施してきた。

その結果、農水省はガイドラインの一部を変更し*13、再評価に必要な公表文献の漏れを防ぐための公募を一般からも募集することになった*14。しかし、公表文献報告書の作成は利益相反のある企業に委ねられていることに変わりはなく、公募については、期間がわずか１ヶ月と短期間のうえ、提出方式も極めて煩雑なシステムになっている。そもそも、このような公募をする前に、なぜ担当機関である農水省や食品安全委員会、環境省が自ら収集、選択をしないのだろうか。農薬再評価に関して、米国環境保護庁EPAは自ら文献の収集、選択、評価を実施しており*15、EU欧州安全機関EFSAは、収集は企業に委ねるものの、選択、評価はEU加盟国が分担し、最終の評価はEFSAが実施するとしている*16。

不適切な事例を指摘したイミダクロプリドの公表文献報告書は、企業から一部訂正を入れて再提出された*17。クロチアニジンの報告書は、昨年の当研究会開催時には、訂正されないままであったが、その後、昨年末にようやく訂正版が公開された*18。

農薬再評価について、ヒトへの毒性を担当する食品安全委員会では、リスク評価が実施され、すでにパブコメも終了している農薬が2025年1月時点で12種ある。そのうち9種のADI(一日摂取許容量)は変更なし、1種はADIを緩め、2種はADIを強化した。

ネオニコチノイド系イミダクロプリドは食品安全委員会・農薬専門調査会で10回審議が行われており、その際に使用された公表文献の資料が公開されている*19。イミダクロプリドでは疫学以外の公表文献が90報集まったが、そのうち75報は審議前に「評価に使用しない」に分類され、15報の「評価に使用される可能性有り」に分類され提案されていた。90報のうち、無毒性量以下で異常が報告された論文は11報あったが、そのうち「評価に使

用される可能性有り」は1報のみであった（図２）。無毒性量以下の論文は1,2用量であっても、リスク評価に使用する必要があると考えるが、3用量の論文まで削除されていた。また「使用しない」に分類された理由は、“定性的である”、“結果に一貫性がない”、“エンドポイントの毒性学的意義が不明”、“情報が欠如している”などと記載されていた。内容を確認すると、濃度が記載されているのに“定性的”とされていたり、非単調な低用量作用が示されているのに“結果に一貫性がない”とされていたりするケースがみられた。“エンドポイントの毒性学的意義が不明”、“情報が欠如”は、詳しい説明がないので、何を意味しているのか理解できない理由であった。

さらに食品安全委員会の専門調査委員から提案された10報の論文ですら、「使用しない」が6報、「使用する可能性」が4報であった。また培養系（in vitro）を用いた論文は、「世界的に議論の途中だとして使用しない」に評価された。このなかには、ヒト神経系細胞を用いて、イミダクロプリドがヒト・ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化させることを示した論文*20も含まれていた。培養系を用いた試験法だけで、農薬の毒性を評価できないことは確かだが、OECDなど欧米では培養実験を用いた試験法を重視した試験法を検討しており、培養系の論文を軽視するのは、世界の動向ともかけ離れている。少なくともリスク評価の資料に使うことが必要ではないだろうか。

環境省や農水省でも農薬再評価が進んでいるが、どのような公表文献が使用されているのか、未公開となっている。農薬は企業の知的財産保護のため、審議や資料が未公開のものが多いが、基準内なら安全と主張するならば、適切で透明性のあるリスク評価を実施していることを一般にもわかりやすく情報を公開することが必要と考える。

筆者は全ての農薬を否定する立場ではないが、農薬は農産物に散布され、環境中に放出されるため、透明性を持って最新の科学情報に基づき適切な農薬再評価が実施されることが必要だ。そのためには、利益相反のない専門知識を有する第三者によって構成される委員会などを設置して公表文献の収集、選択、評価を行い、それを基に関係省庁が審議を実施し、その過程及び結果の全てを公開することが必要であろう。

［参考文献及び資料］

*1 厚労省：器具・容器包装、おもちゃ、洗浄剤に関する情報、https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/kigu/index.html

*2 欧州化学機関ECHA：https://echa.europa.eu/hot-topics/endocrine-disruptors

*3 OECD: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-253-short-term-juvenile-hormone-jh-activity-screening-assay-in-daphnia-magna_03cb5c08-en.html

*4 環境省：化学物質の内分泌かく乱作用、https://www.env.go.jp/chemi/end/index.html

*5 環境省エコチル調査：https://www.env.go.jp/chemi/ceh/news/10904194000.html

*6 環境省エコチル調査：https://www.env.go.jp/chemi/ceh/news/page_00065.html

*7 国立社会保障・人口問題研究所： https://www.ipss.go.jp/site-ad/index_Japanese/shussho-index.html

*8 農水省：公表文献の収集、選択等のためのガイドライン 令和3年9月https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000225268

*9 農水省：再評価における公表文献についてhttps://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunken.html

*10 日本内分泌撹乱物質学会：ニュースレター2023年 Vol. 25 No. 4 https://jsedr.org/news_letter/NL25-4.pdf

*11 日本内分泌撹乱物質学会: 農薬再評価の際の評価法への意見書 https://jsedr.org/material/ikensyo.pdf

*12 NPOダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 公正な農薬再評価制度を求めて https://kokumin-kaigi.org/?page_id=10655

*13 農水省 公表文献の収集、選択等のためのガイドライン、令和５年７月27日 一部改正https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/attach/pdf/index-3.pdf

*14 農水省 農薬の公表文献に関する情報募集の仕組みの開始についてhttps://www.maff.go.jp/j/press/syouan/nouyaku/231101.html

*15 EPA米国環境保護庁: https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-identifying-selecting-and-evaluating-open, https://www.epa.gov/pesticide-reevaluation/key-steps-special-review-process

*16 EFSA欧州食品安全機関：https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2092, https://zenodo.org/records/5091464

*17 農水省/農業資材審議会農薬分科会にて諮問した農薬（ア行） https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/saihyouka_a.html

*18/農水省/農業資材審議会農薬分科会にて諮問した農薬（カ行） https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/saihyouka_ka.html

*19 食品安全委員会：農薬専門第一調査会 2024年6月10日https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20240610no1

*20 Loser D et al. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. Arch Toxicol. 2021; 95(6):2081–2107.

追記：記事を書いた2025年3月初旬の後3月末に、農薬再評価で進展があった。食品安全委員会はネオニコチノイド系イミダクロプリドの食品健康影響評価の審議結果（案）を公開してパブコメを実施した。評価案では発達神経毒性の可能性は否定できないとしながらも、マウスの実験で無毒性量以下、ADI以下で発達神経毒性を示した文献を「動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点ではADI、ARfD等のリスク評価に用いることは困難」とした。しかし、この文献を原論文で確認すると、適切に記載されていていた。評価案ではADI,ARfDはこれまでの値と同じ値で提案されたが、重要な公表文献を無視した不適切な結論と言わざるを得ない。また農水省は3月末に、イミダクロプリドの農薬蜜蜂影響評価書（案）を公開し、パブコメを実施した。農水省の審議過程では公表文献が未公開だったが、評価案では文献情報が記載された。公表文献は113報あり、うち致死毒性に関わる22報が評価に使用され、行動異常を示す文献91報は評価に使われなかった。蜂群崩壊症候群（CCD）では、巣や巣の周囲にミツバチの死骸が見つからず、行方不明になって蜂群が崩壊することがわかっており、国内の養蜂家からはCCDの実態が報告されている。イミダクロプリドが蜜蜂に口吻伸長、嗅覚学習、採餌活動などの行動異常を起こす公表文献を排除した評価案は適切とは到底いえない。（2025年5月1日）

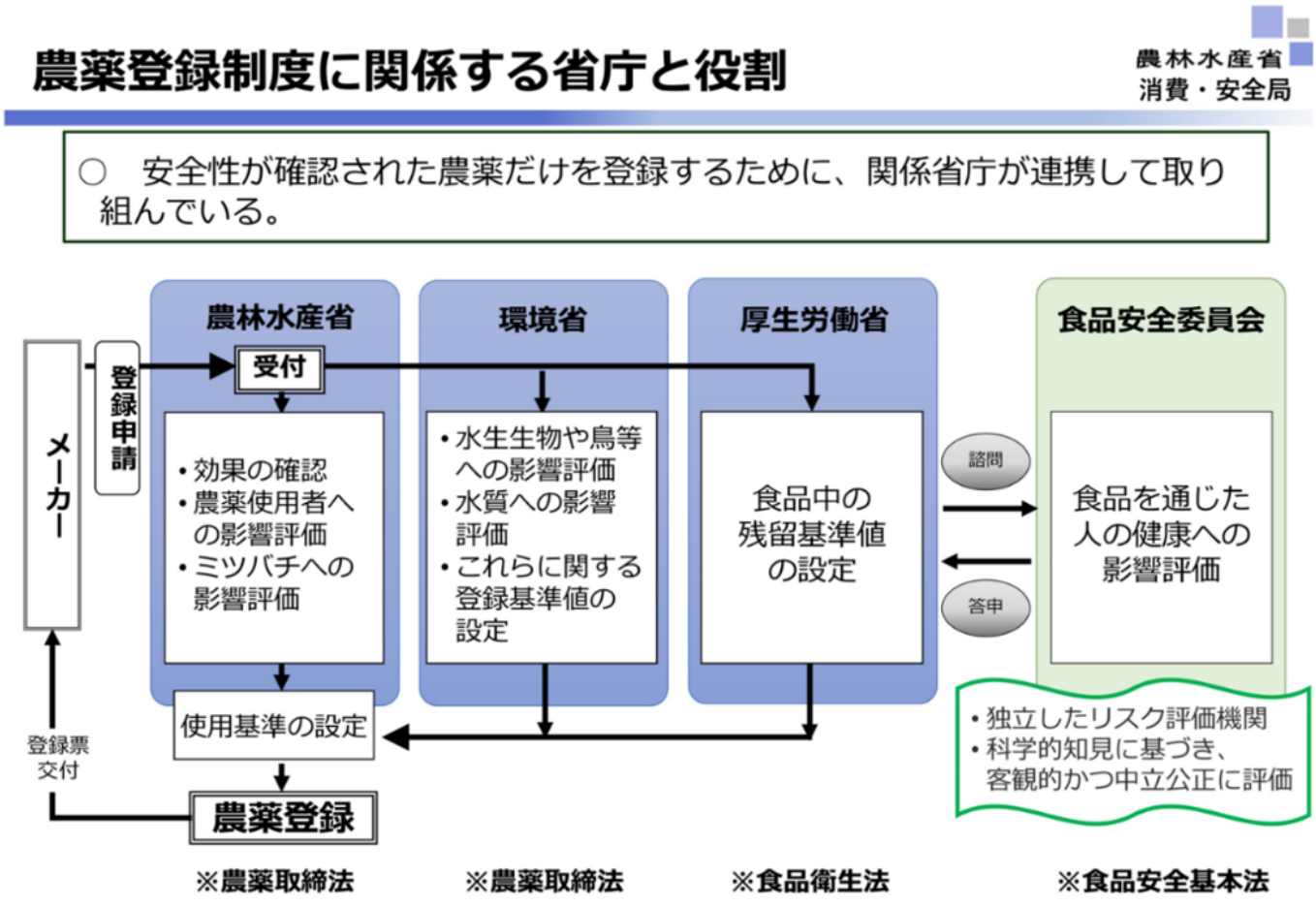


図１．農薬再評価、新規登録に関係する省庁と役割　農水省資料より　再評価の際、メーカーはGLP準拠の農薬毒性試験と公表文献報告書を農水省に登録申請するシステムになっ

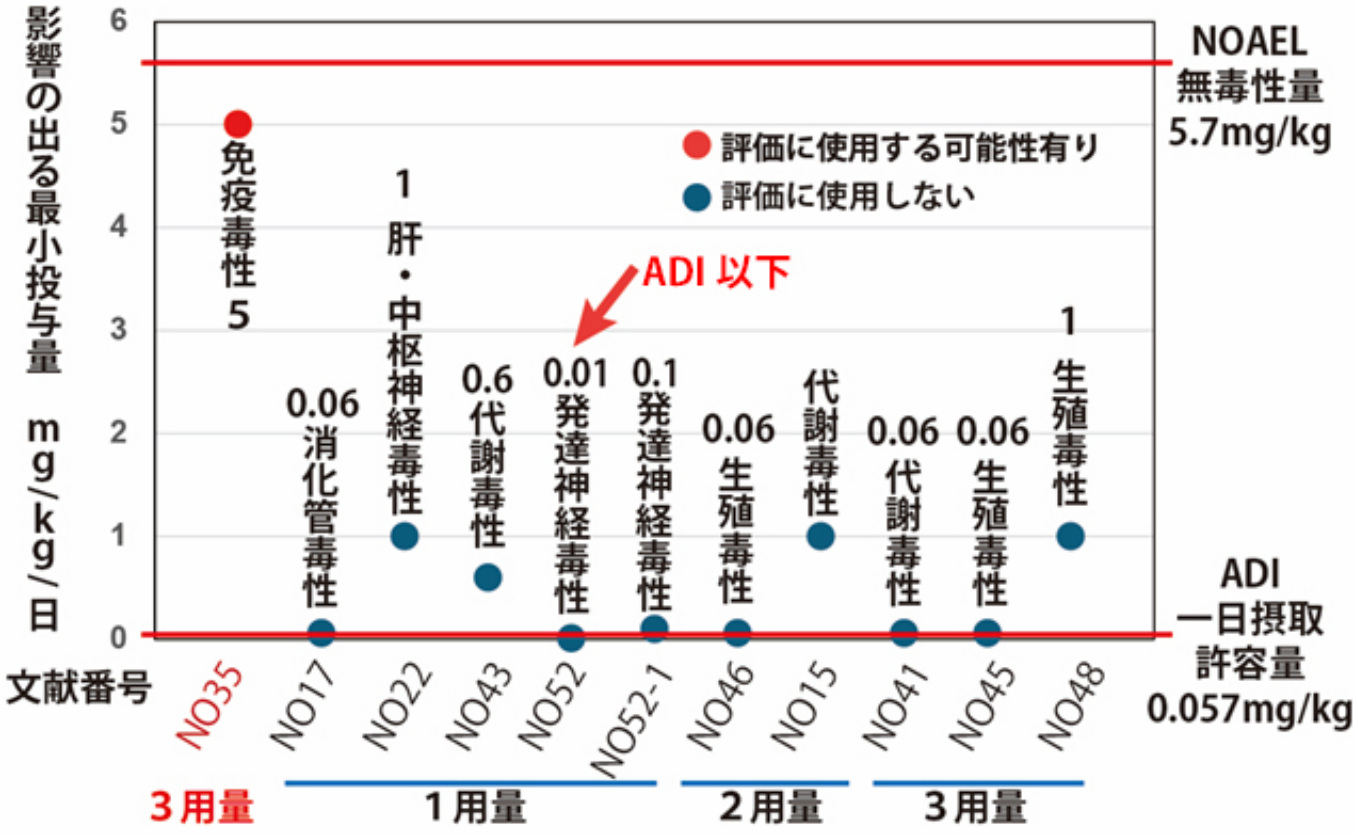


図2.食品安全委員会・農薬専門調査会2024年6月10日のイミダクロプリドの公表文献（疫学以外）の資料より. 11報中1報のみ評価に使用する可能性有りに区分.

研究最前線

森田賞受賞の挨拶

Dave Arthur Robledo
Laboratory of Ecotoxicology, Ehime University

私は、愛媛大学環境毒性学研究室の博士後期課程3年（D3）に在籍しております、Dave Arthur R. Robledoと申します。2024年12月6日～7日に東京大学にて開催された第26回内分泌撹乱化学物質研究会年会（JSEDR）に参加し、「環境汚染物質によるシャチ（*Orcinus orca*）のエストロゲン受容体シグナル伝達撹乱リスク評価：*in vitro*アプローチの応用」と題した研究を、口頭およびポスターにて発表いたしました。

本研究では、長寿で食物連鎖の頂点に位置し、DDTs（ジクロロジフェニルトリクロロエタン）、PCBs（ポリ塩化ビフェニル）、OH-PCBs（ヒドロキシ化PCBs）などの汚染物質の生物蓄積を受けやすいシャチを対象としています。これらの化学物質は、繁殖や生理機能を調節するエストロゲン受容体α（ERα）に作用する内分泌撹乱物質として知られています。

シャチのサンプリングは困難であることから、本研究では*in vitro*アプローチを用いて種特異的なリスク評価を行いました。具体的には、シャチのERα（kwERα）を発現させたレポーター遺伝子アッセイにより、7種のDDTs、3種のPCBs、18種のOH-PCBsの転写活性化能を測定しました。それぞれの化学物質に対する10%有効濃度（REC10）は、17β-エストラジオールを基準として算出しました。
リスク評価では、エストロゲン等価係数（EEF）に基づいてエストロゲン等価量（*o,p'*-DDT-∑EEQ）を計算し、アイルランドおよびカナダ北極圏のシャチにおける汚染物質濃度とREC10値を比較しました。その結果、*o,p'*-DDTが最も高い活性（REC10 = 0.022 µM）を示し、次いで*o,p'*-DDE（0.043 µM）、*o,p'*-DDD（0.14 µM）の順でした。パラ位にヒドロキシ基を有するOH-PCBsは高い活性を示しましたが、*p,p'*-DDEや一部のPCBsでは活性が確認されませんでした。また、シャチの脂肪組織中における*o,p'*-DDT、*o,p'*-DDE、*o,p'*-DDDの濃度は、いずれもREC10閾値を超えており、DDTsの複合的な影響によってリスクが増大することが明らかになりました。

本研究は、シャチにおける内分泌撹乱の重大なリスクを示すとともに、その健康を守るための保全の必要性を強調しています。また、環境リスク評価における*in vitro*アプローチの有用性も明示されました。

なお、本研究のポスター発表に対し、「森田賞・優秀学生賞」を賜るという大変光栄な機会を頂きました。この受賞は、私たちの研究が深刻な環境問題への取り組みや海洋保全の推進に貢献していることを評価されたものであり、今後の研究活動への大きな励みとなっております。

研究最前線

マイクロカプセルを用いた魚類経口曝露試験の開発

米山 宙舞
国立大学法人 愛媛大学農学部

この度は、本研究発表会において森田賞を頂きました。謹んで選考委員の皆様および関係者の皆様に感謝いたします。

近年、化学物質の安全性試験において、従来主に使用されてきたマウスなどの哺乳類は動物福祉の「3Rの原則」（Replacement（代替）、Reduction（削減）、Refinement（改良））の観点から使用が困難な傾向にあります。そこで、哺乳類に代わる試験生物（Replacement）として、魚類の活用が注目されています。

しかし、魚類の化学物質曝露は水を介して行われることが多いため、哺乳類を用いた安全性試験の代替生物としてはいくつかの課題が存在します。例えば、難水溶性、揮発性、易加水分解性などの性質を有する化学物質は、水からの曝露が困難です。また、魚類の曝露経路は主に、鰓や体表からの吸収であり、哺乳類の経口投与による消化管吸収とは曝露経路が異なります。さらに、水生生物試験の場合には、化学物質の水中濃度＝曝露量とみなしていますが、哺乳類の場合には体重あたりの体内摂取量＝曝露量としており、化学物質の影響量を示す指標も異なっています。

上記の課題を一挙に解決する方策として、私たちは、化学物質をマイクロカプセル（MC）化して与えることで、魚類に経口投与させる新しい曝露系の開発を試みています。MCとは、芯物質と殻物質からなるマイクロプラスチック様物質で、既に医薬品、農薬、食品、柔軟剤等に広く使用されています。MCを用いることで、目的の曝露物質を芯物質として、殻物質で包み込み、水に分散させることができるため、経口投与による曝露を行うことができます。MCは体内で破裂して体内曝露を起こします。これにより、水生生物での試験が困難とされてきた難水溶性や易加水分解性などの化学物質の曝露が可能になり、曝露経路も鰓・体表からの吸収ではなく消化管吸収となるため哺乳類の代替法として利用する際の相違点を解消できます。また、MC摂取による体内曝露を主な曝露量として算出するため、哺乳類の体重あたりの体内摂取量＝曝露量と近い指標を示すことができます。

しかし、このMCを用いた魚類経口曝露手法も、MCの包埋量、試験生物のMC摂取数、曝露後のMCの挙動、MCの物理的影響など、今後も検討が必要な項目が残されています。

そこで、私はMCを用いた魚類経口曝露手法の開発の中で、試験生物への曝露量の算出に着目し、実際にMCを用いた経口曝露試験の有効性の検証を行なっています。曝露量の算出は、主に試験生物のMC摂取数とMC一個あたりの包埋物質量の積として考えています。今回は、試験生物としてヒメダカを用いてMCの摂取数について検討しました。

MC摂取数は実測値による算出と理論値による算出2つの方法で行いました。

＜実測値による算出＞

試験生物である生後2週間の稚魚ヒメダカをMC入りの溶液に曝露し、その溶液中のMC数をトーマ測定法で24時間おきに計数し、減少したMC数を曝露個体数で割ることで一尾あたりのMC摂取数の算出を行いました。体内に取り込まれたMCは粉砕され、再捕食されていないと仮定しています。また、MCの減少はヒメダカの摂取によるもののみと考えています。

・曝露個体数:x（尾）　・曝露時間（時）：t
・水量：y（mL）　・濃度（1 mL中のMC数）：$\frac{a_{t-1}}{y}$（個/mL）
・初期投与MC数：a_0（個）・飲水量（稚魚）：1時間あたりD（mL）

図 1：理論値による摂取数算出に使用する因数

$$a_t=\left(1-\frac{Dx}{y}\right)^t\cdot a_0$$

$$\text{一尾あたりの摂取数}=\frac{a_p-a_q}{x}$$

※p,qは任意の時間（p<q）

図 2：t時間後の飼育水中の MC 残数と、単位時間一尾あたりの MC 摂取数

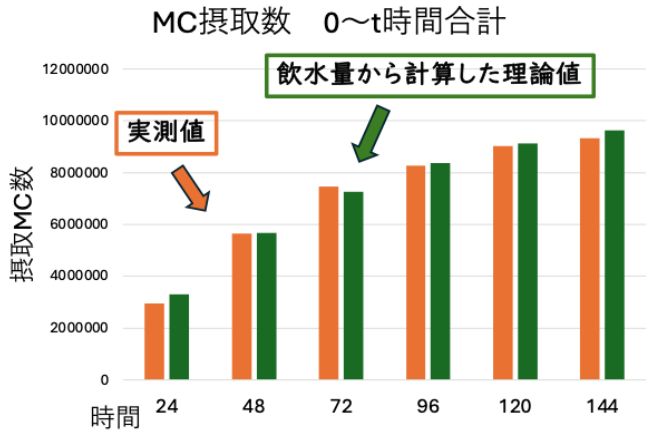


図 3：実測値と理論式による MC 摂取数（一尾あたり）

＜理論値による算出＞

飲水量を用いて、初期投与MC数から任意の時間のMC摂取数を求める方法を考えました。以下の因数（図１）を使用し、初期投与MC数、水量、曝露個体数と定数である飲水量から任意の時間の水中MC残数を求める式を作成しました（図２）。求めたMC残数を一定時間前のMC残数か

ら引くことでMC減少数を計算し、それを曝露個体数で割り一尾あたりのMC摂取数を算出しました（図2）。稚魚メダカ一尾あたりの飲水量は0.6 mL/日（0.025 mL/時）と仮定して計算を行いました。

結果として、実測値から算出したMC摂取数と理論値から算出したMC摂取数はほぼ一致し、理論式 からヒメダカにおけるMC摂取数の算出が可能になりました。

摂取数の算出は可能になりましたが、MC一個中の包埋量や真の摂取量など詳細な情報については今後研究を続けていく所存です。

研究最前線

鯨類線維芽細胞を用いたダイオキシン曝露による CYP1A1 誘導能の種差の評価

濵元 明来
国立大学法人 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

私は、日本内分泌撹乱物質学会 第26回研究発表会において、「鯨類線維芽細胞を用いたダイオキシン曝露による CYP1A1 誘導能の種差の評価」というタイトルでポスター発表を行いました。本稿では、発表の概要と学会参加の所感を述べさせていただきます。

【発表概要】

鯨類や鰭脚類など海棲哺乳類は海洋食物連鎖における高次捕食者で、残留性有機汚染物質（Persistent organic pollutants：POPs）を高濃度に蓄積します。POPsの一種であるダイオキシン類は、廃棄物の焼却過程や有機塩素製剤の製造工程で非意図的に生成され、なかでも最も強い毒性を示すのが2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin（TCDD）です。TCDDは、芳香族炭化水素受容体（Aryl Hydrocarbon Receptor：AHR）のリガンド結合ドメイン（LBD）に結合してAHRを活性化することで、異物代謝酵素シトクロム P450 1（Cytochrome P450 1：CYP1）ファミリーに属する特定の分子種（CYP1A1・1A2・1B1）を誘導するとともに、発生毒性や免疫抑制を惹起します[1)]。それゆえ、AHRの活性化やそれに伴うCYP1A1の誘導は、ダイオキシン類曝露による毒性影響の指標として有用です。一方、ダイオキシン類に対する感受性には種差があることが知られていることから[2)]、野生生物を対象にAHRの活性化能やCYP1A1の誘導能を評価することはダイオキシン類曝露のリスクを評価するために不可欠です。しかしながら、海棲哺乳類などの野生動物個体を研究に用いることは倫理的・法的な問題が伴います。それゆえ、海棲哺乳類を対象に化学物質の用量–応答関係を示した研究は依然として僅少です。これまでに沿岸環境科学研究センター・環境毒性学研究室では、死亡漂着した鯨類由来の線維芽細胞を用いた*in vitro*試験法を確立し[3)]、スナメリ（*Neophocaena asiaeorientalis*）の線維芽細胞を用いたTCDDの曝露試験によってCYP1A1の誘導能を評価することに成功しました[4)]。その結果、独立する3系群6個体の感受性に差は見られませんでした。

こうした背景のもと、本研究では、スナメリ以外の海棲哺乳類のTCDD感受性に個体差があるのか、また種差が存在するのか、種差がある場合はそれを規定する要因は何かを調査することを目的としました。そこで、鯨類5種露15個体とヒト2検体由来の線維芽細胞を用いてTCDD曝露によるCYP1A1の誘導能を測定し、ダイオキシン類に対する感受性の種差・個体差を評価しました。さらに、各生物種のAHR LBDのアミノ酸配列を比較するとともに、*in silico*ドッキングシミュレーションによりTCDDとAHRの相互作用についても解析し、種間比較しました。

その結果、ヒト線維芽細胞は鯨類の線維芽細胞に比べて、TCDDに対する感受性が著しく低いことが明らかになりました。さらに、シワハイルカとスナメリのEC_{50}を比較すると、スナメリがシワハイルカよりも有意に感受性が低いことが確認されました。この結果から、鯨種間でもTCDD感受性に種差が存在することが明らかになりました（図）。

次に、鯨類のAHR LBDのアミノ酸配列について、先行研究により感受性と系統が確立されている2系統のマウス（高感受性C57BL/6、低感受性DBA/2J）、および鯨類より低感受性であったヒトのアミノ酸配列と比較しました。その結果、マウスとヒトでは感受性の種差を決定する既知のアミノ酸配列（マウス375番目、ヒト381番目に相当するアミノ酸、高感受性系統ではAla、低感受性系統・ヒトではVal）が、鯨類ではAlaでした。このことから、鯨類はヒトよりもTCDDに対して高感受性であることが示唆され、本曝露試験の結果を支持しました。

さらに、鯨種間で認められたTCDD感受性の差を規定する要因を探索するため、TCDDとAHR LBDの相互作用の状態を種間で比較しました。その結果、AHRの345番目のアミノ酸の相互作用に違いが見られました。高感受性の鯨種ではこの部位がSerであり、TCDDの間に水素結合が確認されました。一方、低感受性のスナメリとコブハクジラのAHRではこの部位がThrとなっており、TCDDとの相互作用は確認されませんでした。この結果より、鯨種間の感受性の差は345番目のアミノ酸配列の違いに起因する可能性が示唆されました。

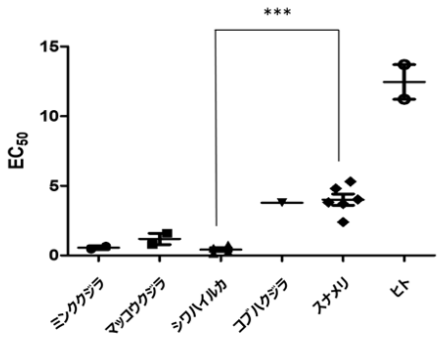


図 鯨類とヒト線維芽細胞における EC_{50} の比較

【学会に参加して】

私はこれまであまり多くの学会発表を経験しておらず、今回の学会に参加するにあたってうまく研究内容が伝わるか不安がありました。実際、発表中に言葉が詰まったり、いただいた質問に答えられなかったりした場面もありましたが、みなさん真摯に聞いてくださり、また貴重なご意見もいただきました。今回、森田賞を受賞できたことは、大変光栄であるとともに身が引き締まる思いです。私はこれから社会人として本研究とは別分野での仕事に従事することになりますが、本学会で得た経験を糧に精進していく所存です。

末筆ではありますが、本研究を遂行するにあたり、親身にご指導いただいた岩田久人教授、落合真理特任助教をはじめ、ご協力いただいた皆様に心より感謝申し上げます。

［参考文献及び資料］

1) Junsei Mimura, Yoshiaki Fujii-Kuriyama. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochimica et Biophysica Acta* 1619 (2003) 263 – 268
2) Xiaoting Xu, Xi Zhang, Yuzhu Yuan, Yongrui Zhao, Hamza M. Fares, Mengjiao Yang, Qing Wen, RehamTaha, and Lixin Sun. Species-Specific Differences in Aryl Hydrocarbon Receptor Responses: How and Why? *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 13293
3) Mari Ochiai, Nozomi Kurihara, Masashi Hirano, Akifumi Nakata, and Hisato Iwata. In Vitro Cytotoxicity and Risk Assessments of Environmental Pollutants Using Fibroblasts of a Stranded Finless Porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis*). *Environ. Sci. Technol*. 2020, 54, 6832−6841.
4) 森田浩平、ダイオキシン類曝露によるスナメリ線維芽細胞のシトクロムP450 1（CYP1）誘導能評価、愛媛大学大学院理工学研究科修士論文 2022

Information

第27回日本内分泌撹乱物質学会研究発表会

開催日時　2025年12月11日(木)12日(金)
開催会場　つくば市(予定)
実行委員長　久保和彦(千鳥橋病院 副院長)
松島　綾美(九州大学大学院理学研究院)

第52回日本毒性学会学術年会

開催日時　2025年7月2日(水)～4日(金)
開催会場　沖縄コンベンションセンター
年会長　　黄　基旭(東北医科薬科大学)
詳しくはこちら　https://www.jsot2025.jp/

第4回環境化学物質合同大会 (第33回環境化学討論会/第29回日本環境毒性学会研究発表会)

開催日時　2025年7月15日(火)～18日(金)
開催会場　山形テルサ・やまぎん県民ホール(山形市)
詳しくはこちら: https://j-ec.smartcore.jp/M022/forum/touron33?jpn

▪日本内分泌撹乱物質学会『賛助会員』募集

現在、本学会の活動をご支援してくださる賛助会員（企業）を募集しております。
一社当たり年間８万円になります。 自薦、他薦問いません。
お心あたりありましたら是非本学会事務局までご一報ください。

日本内分泌撹乱物質学会(旧 環境ホルモン学会)
〒141-0022　東京都品川区東五反田1-10-4
エムアイビル4F 株式会社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