

ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

May 2025
Vol. 28 No.1

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

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

目次

巻頭言..... 1

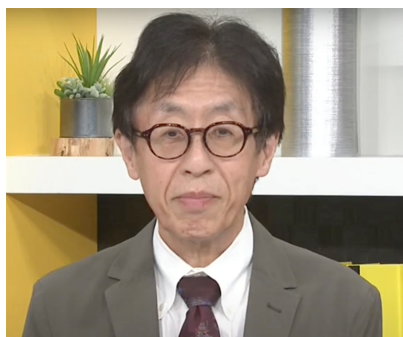
INFORMATION.....8

研究最前線 2

第1号

巻頭言

日本内分泌攪乱物質学会第26回研究発表会報告



鯉淵 典之

群馬大学

日本内分泌攪乱物質学会
会長

大会特集第二号として、本号の巻頭言を依頼された。原稿を読みながら、改めて学会大会の単独開催を実行して良かったと感じた。本学会は測定系からヒト疫学まで幅広い研究分野を網羅していることに大きな特徴がある。特に野生生物に対する内分泌攪乱作用の研究は他の環境系学会とは一線を画する分野である。本号で渡部氏が指摘されたように、確かに研究は純粋に「野生動物への影響」のみなならず、「哺乳類の代替としての試験系」という側面もあるだろう。いずれにせよ、世界的には「絶滅危惧種」になりそうな*in vivo*実験による発表がまだまだ多いのは本学会の存在意義を示すものでもあり、期待できる。

菅野氏が企画されたセッションもまた「発達神経毒性」をキーワードに、ヒトや実験動物を用いて、「脳」というシステムへの影響解析について研究成果が発表されていた。特に情動・認知行動など、定量的評価が難しく、かつ高次機能として無視できない分野への影響をどのように評価し、化学物質影響のエンドポイントとしてどのように加えていくのか、という問題提起がなされていた。さらに、戸高氏が企画されたシンポジウムでは「環境からの子供への健康影響」をテーマとし、疫学研究を中心に、海外からの演者も含めた発表が行われた。発表は母親への曝露のみならず、最近話題となっている父親への曝露の影響も取り上げており、学ぶことの多いセッションであった。

これらの3セッションだけをみても、多分野が網羅され、かつ細胞や試験管内実験では解明できないシステムを取り扱っており、本学会の強みがよくわかる。今後も他学会との連携も視野に入れつつ、本学会のアイデンティティを保ちながら学会が発展していくことを強く望んでいる。

シンポジウム「日米の小児環境保健コホート調査から見えること

戸高 恵美子

千葉大学予防医学センター

微量かつ複合的な環境汚染による胎児期・小児期曝露の健康影響の解明は困難であるが、大規模かつ長期のコホート調査により光が当てられる部分もあるだろう。

日本の環境省による「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の中心仮説は、「胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達に影響を与えているのではないか」ということである。2011年～2014年に10万人の妊婦をリクルートし、出生した児と約半数の父親を登録し、追跡が続いている。現在、調査参加児の年齢は10歳～13歳で、参加継続率は90%を超える。当初の基本計画では13歳になるまでの調査を計画していたが、専門家会合において40歳程度まで続ける必要性が提言され、13歳以降も調査を継続することとなった。国立環境研究所（コアセンター）が国立成育医療研究センター（メディカルサポートセンター）および全国15地域の大学等に置かれるユニットセンターと共同で調査を実施している。

「全体調査」では、質問票調査、医療機関診療記録、および生体試料（血液、尿、臍帯血、母児の毛髪、母乳、乳歯）により、生活環境、生活習慣、社会経済、遺伝要因に関する情報を収集し、小学2年・6年時の対面式調査で身体発育と発達の評価、尿等の収集を行っている。5%の参加児を対象とする「詳細調査」は、室内屋外の環境調査のほか、医学的検査、精神神経発達検査を対面で実施している。

対象化学物質の一つに、現在各地で検出が報告されている有機フッ素化合物（PFAS）がある。PFASは撥水・撥油性に優れ日用品や産業用に汎用される合成化学物質である。しかし、分解されにくく環境や人体への蓄積が懸念されることから「Forever Chemical」と呼ばれている。PFASは新興化学物質「chemical of emerging concern」としてその影響が世界的に懸念されているものの、日本人集団におけるPFASに関する科学的知見は未だ限られている。エコチル調査では、約25,000人の妊婦を対象に2011年から2014年に採取された母体血漿から計28種類のPFAS濃度を測定した。現在は、母の妊娠中のPFAS濃度と子どもの健康アウトカムとの関連について解析が進んでおり、主に1歳から4歳までの調査票や一部は医師による診断に基づき収集した4歳までの健康アウトカム（先天異常、子どもの成長、神経発達、アレルギーなど）との関連が既に発表されている。（環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」ホームページ参照<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/>）。エコチル調査では、今後も4歳以降の健康アウトカムや児の血液を用いた生後のPFAS曝露評価が計画されている。内分泌かく乱化学物質による健康影響を検討する上で、無視することはできないPFAS以外の環境要因を考慮することや、子どもの成長を

成熟期や中高年期まで長期的に継続するライフコースアプローチが重要である。

また、母親側の種々の環境要因と小児発達期の健康障害との関連性（DOHaD）については国内外で広く研究されているが、一方で、父親側の健康と環境化学物質曝露（POHaD）との関連性については、これまであまり注目されて来なかった。最近の研究では、父親の高齢化が、主に精子のDNAメチル化に変化を与え、エピジェネティックな影響を通じて、小児の発達遅延や自閉症スペクトラム障害（ASD）に関連していること等が示唆されている。しかしながら、日常的に遭遇する環境化学物質への父親の曝露がもたらす影響については、まだ十分に解明されていない。一部の研究では、父親の職業性曝露が先天異常や小児がんのリスク増加と関連していることが示されているが、これらの研究は主に毒性学的レベルでの影響に焦点を当てている。そこで我々は、数年来、ネオニコチノイド系殺虫剤の低用量曝露に着目し、たとえ低用量であってもネオニコチノイドへの曝露が精子機能やテストステロンレベルに影響を与えることを動物実験によって示している。現在、エコチル調査の追加調査で進めている約100名の父親の血液中のネオニコチノイド濃度の測定結果をもとに、次世代の健康に及ぼす可能性について父親の曝露影響（精巣への毒性影響）が、特に小児の神経系の発達と関連性を持つかどうかを検討中である。

一方、アメリカではASDを発症する子どもが増加しており、2023年時点で8歳までの子どもの約2.7%がASDと診断されている。NIEHS（国立環境衛生研究所）は小児環境保健分野の研究に助成を行っており、その一つにMARBLEs(Markers of Autism Risk in Babies: Learning Early Signs)がある。ASDは遺伝的な要素が大きく、兄、姉が発症していると弟妹では平均の10倍発症率が高くなることから、この研究は、ASDの子どものyounger siblingsの疫学的前向きコホートとして2006年に始まった。550人以上の妊娠を登録し、妊娠中、出産時、出生後のフォローアップ中に定期的に28,000を超える生物学および環境試料を収集し、環境曝露、病歴、食事、ライフスタイルに関する包括的なデータを取得し、メチル化、発現、免疫、栄養素、および汚染物質マーカーを測定する。また、US National ECHO (Environmental influences on Children's Health Outcomes) Programは、国立衛生研究所が資金提供する米国で実施中の小児コホート研究を統合した大規模コホート研究であり、周産期、呼吸器、肥満、神経発達、および子どものより良い健康に焦点を当てた、共通の研究データと生体試料収集プロトコルに従って、新しい妊娠を含む50,000人以上の子どもの登録する予定である。

プログラム

座長：戸高恵美子（千葉大学予防医学センター）

演者1：山本緑（千葉大学予防医学センター）「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」

演者2：アイツバマイゆふ（北海道大学環境健康科学研究教育センター）「胎児期の有機フッ素化合物曝露による子どもの健康影響を考える」

演者3：坂部貢（千葉大学予防医学センター山田養蜂場寄附研究部門）「父方の健康と疾病の起源（POHaD）と環境化学物質への曝露との関連性」

演者4：レベッカ・シュミット（米国カリフォルニア大学デイビス校）「US Children's Environmental Health Cohort Studies and their Contributions」

パネルディスカッション

本シンポジウムは、(株)山田養蜂場様の研究費から支援をいただき開催できました。深謝申し上げます。



会場での質疑応答のよう

「ヒト健康」セッションコーディネーターとして

菅野 純

実は、2014年12月9－10日の第17回研究発表会において、シンポジウム2：「ネオニコチノイドをめぐって：中毒問題の終結」と称したセッションを企画した。この際の講演者は、私に加え、

青山美子（青山内科小児科医院）

種村健太郎（東北大学）

黒田洋一郎（環境脳神経科学情報センター）

の各先生であり、ネオニコチノイドによる有害性の本態が、ヒトから実験動物まで、ほぼ明らかになったとの考えから、「あとは、曝露評価とリスク管理を待つのみ」、との理解で「終結」とした。

この背景として、環境ホルモン問題・内分泌攪乱物質問題の本質が、シグナル毒性であり、それはシグナル攪乱の問題であること。そして、中枢神経系が発生発達時に繊細なシグナル伝達を駆使していることから、神経細胞が使用するシグナル伝達系に対する攪乱がもっとも顕著に成長後の高次中枢神経機能に対する毒性として現れる蓋然性が高いと考えていた事が挙げられる。そして、折しも、文科省から下図

が開発した日本発の農薬としての農水関係者の威厳がかかっているのか、あるいは、浸透移行性農薬であるため小数回の使用で降雨の影響を受けず効果が持続する、という利便性からか、国際的に問題化しても日本国としては一向にリスク管理が進まない、という事態に陥ってきた。

そこで、今回、再度、セッション「ヒト影響」において、

平 久美子(東京女子医科大学附属足立医療センター 麻酔科)

星野 幹雄、嶋岡 可純 (国立精神神経医療研究センター神経研究所 病態生化学研究部)

平野 哲史(富山大学 研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット/富山大学 学術研究部 薬学・和漢系)

天野 出月(群馬大学大学院医学系研究科 応用生理学分野)

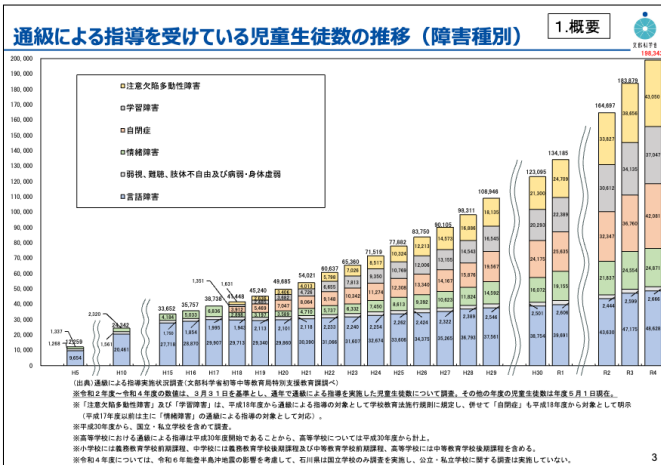
齊藤 洋克(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部)

の各先生に発表をお願いし、生物科学的現状と、リスク管理が進まない背景の掘り下げを企画した次第である。

本第26回研究発表会のテーマ『原点回帰 -What has been stolen?-』に対する回答との関連を含め、本企画の要約を試みれば、まず、ネオニコチノイド系農薬は対昆虫と対ヒトで神経シナプスに対する影響が異なり、昆虫に対しては蓄積する一方で田畑の外に漏れ出たネオニコチノイドはその濃度の高低に関わらず拡散した領域全体に生息する感受性昆虫を駆逐している。そのため、川辺の昆虫を餌とする溪流の魚類がその領域から消滅している。これに対してヒトを含む哺乳類では一定の濃度以下では、効果の蓄積は進まないが、確実に神経毒性を発揮する用量が存在することが示された。

哺乳類に対する周産期曝露は、現状の規制値以下の濃度で、情動認知行動異常を引き起こすことが確認され、中枢神経発達の分子生物学的機構からそれが実験動物のみならずヒトにおいても生じ得る科学的蓋然性が示された。

リスク評価に際して、公開された食品安全委員会の議事録を見る限り、情報源の一つ一つについて、個別に、情



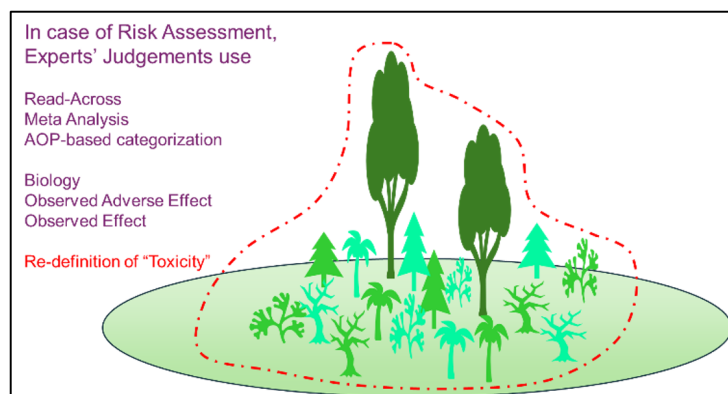
(https://www.mext.go.jp/content/20241107-mxt_tokubetu02-000037897_1.pdf)が提示されて、自閉症など、増加の著しい高次中枢神経系症状への農薬の寄与が、その全てでは無いにしても、疑われる科学的蓋然性が見出せたことが、企画の動機となった次第である。

ところが、ネオニコチノイド系農薬は「新」・ニコチン系農薬であり、旧・ニコチン農薬の毒性がきつくて使用されなくなった歴史の上にあるのだが、それを日本企業

報の信頼性を判断し、評価に使用する情報源の絞り込みを行い、残ったごく少数の情報源から評価を行っていることが判明した。この手法は、専門家の判断をほとんど要しない事務的な後ろ向きの手法であると解釈されるものであった。

本来のリスク評価は、OECDテストガイドラインに基づくGLP試験の情報を含むすべての情報源は、リスク評価のために必要な情報を完備したものではなく、その毒性の守備範囲、実験法の妥当性、実験結果の信頼性、など「不足している部分がある」との前提に立って行われるものであり、専門家はその不足部分を、科学的蓋然性に基づき、一つ一つ補って、総合的な評価を行うものであるとされる。例えば、情動認知行動異常というエンドポイントがGLP試験に含まれていない点については、それは科学的蓋然性をもって、このエンドポイントが全体の評価には「不足」しているから追加すべき、と判断するか否かが専門家の役割であると考えられている。そして、この不足分についての用量作用関係を含めた情報の整理を通して、毒性エンドポイントの全体を包括した上での用量作用関係の評価が行われるのが専門家を交えての通常のリスク評価であると考えられている。これは、過去の「手堅いデータ」だけから後ろ向きに事務的に今後の対応を決める食品安全委員会の方針に対して、少しでも「今起こっていて、これから起こりうることを専門家の判断による科学的蓋然性、特に生命科学的な蓋然性に基づいて前向きに今後の対応を決める」という本来のリスク評価の導入を要望することにつながるものである。

以上より、当セッションのコーディネータとして、および、本発表会のテーマの設定に関わった主催者側の一員として「What has been stolen?」に対する回答を個人的に用意したのが、閉会時に示したスライドであり、その一部をここに示す。



このスライドでは、高い樹木はGLP試験情報、低木は新規エンドポイントを含む実験情報（非GLP試験を含む）を表していて、専門家はGLP試験に含まれていないエンドポイントが有ることを低木から知った際には、問題とする「毒性」の領域を再定義することになる（Re-definition）。

What has been stolen?

Science in Regulatory Science
Science from Regulatory Science

Kindness to those who are Exposed or To Be Exposed

元・国立医薬品食品衛生研究所毒性部長、林裕造著の「毒性学ノート」*に

『リスクアセスメントを一種の帳尻合わせの操作に見立てて、リスクアセスメントでなく“理屈合わせメント”であるとする誤解』がみられる

との記述がある。いろいろな解釈が可能であろうが、過去の情報から過去の状況にあったリスク評価を行うという誤解を指しているとも考えられる。利用可能な情報はすべて過去のものであり、疫学情報は特に時間を要していることから「過去」である。それらに最新の知見を加えて、生命科学的な蓋然性をもって何とかして「現状とこれから先の事を視野に入れた」前向きの判断をすることが、研究者、専門家の本来の使命であるとの結論になる。日本内分泌攪乱物質学会の会員の多くは研究関係者であろう。

失われたものは本当にこれか？これだけか？

さて、取り返せるか？どう取り返すか？

次の企画（action）はどうでしょうか。

*: https://www.jsot.jp/publication/dl_archive.html

菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所・客員研究員(毒性部)
公益財団法人 日産厚生会 玉川病院 病理診断科 部長
国立大学法人筑波大学医学部医療系客員教授
国立研究開発法人国立環境研究所・客員研究員
特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構・客員上席研究員

日本内分泌攪乱物質学会における生態影響研究の立ち位置とは？

渡部 春奈

国立環境研究所

1. はじめに

今回の研究発表会は、日本環境化学会、日本環境毒性学会との合同大会を経て、3年ぶりの単独開催となった。すべての学会で幹事等として関わってきた立場として、それぞれの学会の長所・短所、大規模な合同大会と単独大会の長所・短所を考えさせられる良い機会であった。本稿の執筆に当たり、研究発表会への批判的な意見も含めた感想、特に「生態影響」に関する発表に対する感想を述べてほしい、というお題をいただいたので、僭越ながら私見を述べさせていただく。

2. 生態影響に関する発表について

まずは「生態影響」に関する発表は何件あったか振り返ってみる。一般演題1「魚類への影響、毒性評価試験」では、メダカを用いた内分泌かく乱作用検出試験法に関する発表4件、メダカのエストロゲン受容体サブタイプの機能解明に関する発表や、鯨類のシャチのエストロゲン受容体に関する発表の計6件、一般演題2「毒性発現メカニズム1」では、PFASのメダカに対するエストロゲン様作用に関する発表と、アユの遊泳に及ぼす医薬品の影響に関する発表があり、計8件の口頭発表があった（ゼブラフィッシュ胚を用いた発表はマウスとの比較が主目的なので除外）。一般演題だけでみると21件中8件なのでやや少ない印象である。

一方、ポスター発表では、カプセル化手法を用いたミジンコやメダカへのばく露手法に関する発表2件、メダカのケーシング手法を用いた環境影響評価に関する発表1件、メダカ胚やメダカ受容体のレポーターアッセイを用いた甲状腺ホルモンやエストロゲン作用検出に関わる発表3件、メダカの遺伝子発現解析による医薬品の分子応答メカニズム解明に関する発表1件、魚類の行動異常や体色への影響評価に関する発表が3件、両生類を用いた甲状腺ホルモンかく乱作用の評価に関する発表2件、甲殻類のアミを用いた農薬や有機ハロゲン化合物の影響評価に関する発表2件、オオミジンコを用いた幼若ホルモンと脱皮ホルモン作用検出に関する発表2件、鯨類のエストロゲン受容

体レポータージーンアッセイや繊維芽細胞を用いたin vitro試験法に関する発表2件の計18件であった。ポスター発表26件中18件なので、ポスターでは生態影響評価、特に魚類を対象とした内分泌かく乱作用に関する発表が多かったといえる。近年は農薬や医薬品などの、広義の「ホルモン」（生体内情報伝達物質）の攪乱を対象とした発表が多かったが、今回は原点回帰ということもあったのか、EAT（estrogen/androgen/thyroid）を対象とした発表が目についた。中でも、国際的に魚類を用いた評価手法の標準化が検討されている甲状腺ホルモンに関する発表が増えたといえる。一方で遺伝子発現解析を活用した研究は一時期より減った印象である。欧米ではAOPs（Adverse Outcome Pathways）を構築する段階から、動物を用いない新たな評価手法（New Approach Methodologies: NAMs）を活用する段階へ進み始めているためか、in vitroの検出手法開発に関する研究に、再び関心が集まっているように感じた。

3. 生態影響評価と動物代替

ここで引っかけなのが「動物代替」というキーワードだ。欧米で魚類胚の活用が進んでいるのは、魚類胚が「動物」ではないからで、建前は生物試験でも本音は動物試験の代替ではなからうか。評価の主目的はヒト健康影響なので、ヒトと同じEATとSteroidogenesisを検出できる魚類や両生類は注目される。一方、無脊椎動物に関しては、昨年、ミジンコの幼若ホルモン作用検出に関わるOECDテストガイドライン（No. 253）が、無脊椎動物の内分泌攪乱関係としては初めて承認されたが、果たして日本以外に活用する国が出てくれるであろうか。環境省が進めるEXTEND2022の化学物質の内分泌作用の評価は生態影響が目的であるため、魚類、両生類、無脊椎動物がそれぞれ評価対象で主役となるが、国際会議の間などでは、残念ながら生物によって関心の濃淡を感じる。魚類であっても、魚類をヒトへの影響評価の代替手段として捉えている側と、保全対象として捉えている側とでは、微妙に話がかみ合っていないときもある。

4. 「生態影響」研究の本学会での立ち位置とは？

本研究発表会でも、私が勝手に「生態影響」として集計した発表の中には、生物は手段に過ぎないというもの

もあるかもしれない。私見ではあるが、本学会において、生態影響（特に「動物」ではない無脊椎動物）に関する発表者は年々、肩身が狭くなりつつある。そのため今回、動物代替であろうとも、ポスター発表であろうとも、生物に関する発表件数が増えたのは嬉しい限りだ。

ここで改めて本学会の目的を確認すると、「内分泌攪乱物質とその影響についての学問・技術の進歩発展をはかり、ヒトを含めた生態系の健康の増進と、環境の改善に寄与することを目的とする。」とある。何とヒトは生態系の中に含まれていた。国際的な（本質的な）関心の差や、本学会の特色がヒト健康関連の研究者の強さであるというのも理解しているが、学会の目的が「生態系の健康の増進」であるならば、次回は「生態影響」に関する発表についても、せめてもう少し広いポスター会場で、発表時間も十分とっていただけるとありがたい。日本環境毒性学会とは違い、「内分泌攪乱」に関する専門家が集う本学会でこそ、ヒトとその他生物の垣根を超えた議論が交わせるはずである。

Information

第27回日本内分泌攪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>

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/>

■日本内分泌攪乱物質学会『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。

第26回研究発表会のニュースレター特集号が、ようやく完成いたしました。2号にわたる長編となりましたが、最後までお読みいただき、誠にありがとうございました。

今回のニュースレターでは、学術的な要素はあえて控えめにし、執筆者の皆さまには、日頃の学会に対する熱い想いや率直なご意見を存分に綴っていただきました。先達からの貴重なご指摘、若手研究者の情熱あふれる取り組み、そして女性研究者ならではの深い洞察など、多様な視点が交差する内容となっています。改めて本学会が、異なる分野の研究者がつながり、知見を共有しながら、内分泌攪乱物質関連に対する理解と対策を進めていくための貴重な場であることを実感しています。

振り返れば、鯉淵会長による開会のご挨拶は、故・森田先生への黙祷から始まりました。私個人にとっても、この四半世紀の中で失われた最も偉大な存在のひとつであり、一つの時代の終わりを感じました。しかし一方で、今年より「井口賞」が新設され、次代を繋ぐ研究者を称える新たな歩みも始まっています。まだまだ学問としても発展させていかねばなりません。私たちの健康や環境に深く関わるこの内分泌攪乱の問題に対し、学会としてどのようなメッセージを社会に届けていくべきか、あらためて考えさせられる日々です。

ご多忙のなか原稿をご寄稿くださった先生方、そして企画・校正にご尽力いただいた編集委員の皆さまに、心より感謝申し上げます。ニュースレターに対するご意見・ご感想がございましたら、ぜひお気軽にお寄せください。

次号も、皆さまにとって実りある内容となるよう願っております。

編集後記

日本内分泌攪乱物質学会(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