

第 16 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

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

## 第16回内分泌かく乱化学物質の健康影響評価に関する検討会議事次第

日時：平成16年12月1日（水） 13:00～16:55

場所：中央合同庁舎5号館7階 厚生労働省専用第15会議室

議題：

1. 開会
2. 前回議事録の確認
3. 各作業班からの報告及び質疑
  - 3-1. 試験スキーム
  - 3-2. 採取・分析法
  - 3-3. 低用量問題
  - 3-4. 暴露疫学等調査
    - 3-4-1. 生体暴露量等
    - 3-4-2. 疫学研究
  - 3-5. リスクコミュニケーション
4. 全体討論
5. 中間報告書追補その2（案）について
6. その他
7. 閉会

〔出席委員〕

伊東座長

青山委員 阿部委員 井口委員 井上委員 岩本委員 菅野委員 鈴木(継)委員  
高杉委員 武谷委員 津金委員 中澤委員 西原委員 藤原委員 眞柄委員  
安田委員 和田委員

〔招聘者〕

牧野 恒久先生

〔作業班班員〕

関澤 純先生

〔事務局〕

成田化学物質安全対策室長、他

〔オブザーバー〕

内閣府、農林水産省、経済産業省、環境省

事務局 事務局でございます。時間になりましたので、第16回「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」を始めさせていただきます。

まずは、事務局より事務的な連絡をさせていただきます。

本日は、押尾委員、櫻井委員、紫芝委員、鈴木勝士委員、松尾委員の5名の先生方から御欠席との連絡をいただいております、計18名の委員の先生方で検討を進めていただくこととなっております。

また、本日は、中間報告書追補その2の取りまとめ生体暴露量等作業班班長の東海大学牧野先生にも御出席をお願いしております。

それから、低用量問題作業班班員の関澤先生にも御出席をいただいております。

なお、リスクコミュニケーション作業班班長の内山充先生は、御欠席でございます。

続きまして、事務局に異動がございましたので紹介させていただきます。

成田昌稔化学物質安全対策室長でございます。

それでは、開催に先立ちまして、成田室長より一言ごあいさつを申し上げます。

成田化学物質安全対策室長 それでは、開催に当たりまして、ごあいさつさせていただきます。

本日は、委員の先生方、それから作業班長の先生におかれましては、大変お忙しい中、御出席いただきましてありがとうございます。

この検討会につきましては、平成10年4月に設置されて以来、内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する問題について、精力的に御検討いただいております。

平成10年11月には中間報告書、それから平成13年12月には中間報告書追補を取りまとめいただいたところでございます。

前回、本年の6月の第15回の検討会におきまして、中間報告書追補以降の厚生労働科学研究などにおきます研究の成果の報告を受けまして、5つの重点課題について作業班を設置して、これまでの成果を取りまとめて今後の取組の御提言をいただくこと。それから、今年度中を目途に、この検討会の中間報告を取りまとめいただくということを御了承いただいております。

前回の検討会から半年ぐらい経ったわけでございますけれども、本日は各作業班長の先生方から取りまとめ等の中間状況を御報告いただくことになっております。

先生方におかれましては、忌憚のない御意見をいただき御検討いただきまして、中間報告書の取りまとめに向けてよろしくお願いしたいと思います。

簡単ではございますが、あいさつに代えさせていただきます。よろしくお願ひいたします。

事務局 引き続きまして、配付資料の確認、本日の予定、それから前回議事録の確認のところまで御説明をさせていただきます。

まず、配付資料の確認をさせていただきたいと思っております。お手元に御用意をさせていただいた資料の「資料1-1改1」をごらんください。こちらが配付資料の一覧になっております。

まず、ホチキス止めとなっておりますものが資料1から資料4まで、配付資料、議事次第、委員等名簿、座席表となっております。

改1となっておりますのは、事前に送付したのから一部改訂があるものでございます。

続きまして資料2、「第15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（案）」となっております。表題の肩にアスタリクスが付いているものについては、委員及び招聘者限りということで、傍聴の方々には配付をしておりません。続きまして資料3-1-1、菅野純先生「試験スキーム作業班 取りまとめ中間状況報告」。

資料3-1-2-1「環境ホルモン受容体センシング法による内分泌かく乱性の順位予測」。

資料3-1-2-2「平成14年度、内分泌かく乱化学物質の作用機構に焦点を当てたハイ・スルー・プット・スクリーニング法による内分泌かく乱性の優先順位付けに関する研究、総括研究報告書」。

資料3-1-2-3は、平成15年度の総括研究報告書。

資料3-1-2-4「平成14年度、化学物質の内分泌かく乱性を確認する試験法の確立に関する研究、総括・分担研究報告書」。

資料3-1-2-5、同じく平成15年度の総括・分担研究報告書となっております。

資料3-1-2-6「平成13年度～15年度、化学物質の内分泌かく乱性を確認する試験法の確立に関する研究、総合研究報告書」となっております。

続きまして、資料3-2改1でございますけれども、中澤先生「採取・分析法作業班 取りまとめ中間状況報告」。

資料3-3、井上先生「低用量問題作業班 取りまとめ中間状況報告」。

資料3-4-1、牧野先生「生体暴露量等作業班 取りまとめ中間状況報告」。

資料3-4-2、津金先生「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連 - 疫学研究からの知見 - 」。

資料3-5-1、内山先生「リスクコミュニケーションについて」。

資料3-5-2「内分泌かく乱化学物質問題のリスクコミュニケーションガイドライン別冊附録」。

資料3-5-3「現行の『内分泌かく乱化学物質ホームページ』」。

資料4-1「中間報告書追補その2について」。

資料4-2、こちらは1枚紙で「行動計画対照表」でございます。

それから、参考資料が3点ほどございます。

参考資料1「中間報告書追補その2の取りまとめについて（案）」。これは、第15回検討会資料5として配付をさせていただいたものです。

参考資料2「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」。

参考資料3「国際化学物質安全性計画 内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価（厚生労働省版：日本語訳）〔表紙〕」でございます。

資料は以上でございます。不備等がございましたら、お知らせいただければと思いますが、いかがでしょうか。

よろしければ、続きまして、資料1-2の議事次第に沿いまして、本日の予定について御説明をさせていただきます。

資料1-2「議事次第」をごらんください。

本日は、この後、議題2といたしまして、前回議事録の確認をさせていただきます。

続きまして議題3、各作業班からの報告及び質疑といたしまして、各作業班班長の先生

方から取りまとめの中間状況について御報告をいただき、御検討いただきたいと思います。

その後、議題4といたしまして、全体討論。

議題5といたしまして、中間報告書追補その2（案）について御検討をいただきたいと思います。

最後に議題6、その他となっております。

続きまして、前回議事録の確認について御説明をさせていただきます。

こちらにつきましては、資料2をごらんください。

前回、第15回検討会の議事録につきましては、速記録を基に作成をいたしまして、事前に委員の先生方には内容を御確認いただいているところでございます。

特段の問題がなければ、この内容で確定をさせていただき、公開の手続に入らせていただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。

特に御意見等ないようでしたら、この内容で確定をさせていただければと思いますが。

（「異議なし」と声あり）

事務局 ありがとうございます。それでは、厚生労働省ホームページ掲載など、正式な公開の手続に入らせていただきたいと思います。

それでは、続きまして議題3になりますので、座長の伊東先生、よろしくお願いたします。

伊東座長 それでは、議題3に入らせていただきます。事務局から御説明をお願いいたします。

事務局 それでは、説明をさせていただきます。

参考資料1をご覧ください。

前回、6月に開催いたしました、第15回検討会におきまして、今年度中に中間報告書追補その2を取りまとめることが了承されております。

この中では、5つの重点項目を挙げまして、これまでの成果と、必要な調査研究等の取組の提言をまとめていただくということになっております。

そこで本日は、各作業班班長の先生方に、取りまとめの中間状況を御報告いただきまして、また、その内容について御検討いただきたいと思いますと考えております。

なお、御報告については、20分から25分程度でお願いをしたいと思います。

伊東座長 よろしいでしょうか。それでは、そのように取り計らっていききたいと思いますので、よろしくお願いたします。

事務局 それでは、最初に試験スキーム作業班、菅野先生、お願いたします。

菅野委員 それでは、発表させていただきます。

試験法スキームで、このスキームの作成に関与いたしております研究班の一覧でございます。これは、本年度までの分でありまして、来年度以降の分は書いておりませんが、ハイ・スルー・プット・スクリーニングに関わる研究班及び試験法、あるいはアロマトーゼ、センシング、中枢神経系にスポットを当てたもの等からなっております。

（PW）

前回の15回検討会でも一部お見せしたスライドですので、重複をお許し願いたのですが、内分泌かく乱性を検討する必要がある物質が身の回りに数万種類あるという前提に立つということでもあります。

この化合物に対して、スクリーニング手法を開発、確立して、優先リストを作成する。この優先リストは何のために作るかということ、同時に開発するところの詳細試験、あるいは確定試験に供するためであります。

これに伴いまして、すべての段階についての手法の国内的、国際的なガイドライン化に関わる検討への参加を行うということになります。

(パワーポイント(PW))

これも前回にお示ししましたが、国内外の状況をもう一度簡単にお示します。受容体を中心とした毒性に関する部分を特に取りこぼしのないようにした、という御説明と、スキームの状況について確認させていただきました。

(PW)

厚生労働省は、国内においては経済産業省と、あるいは国外においては米国EPAと類似したストラテジーをとって、先に、身の回りに数万種類の化合物があるということからスタートをします。そのためには、どうしてもスクリーニングによるプライオリタイゼーション(優先順位付け)のステップが必要だということによって作業を進めたわけがあります。

そのときの国際協調は、OECDレベルではEDTA(Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment)、あるいはIPCSの方でのグローバルアセスメント等々とリンクしたわけがあります。

(PW)

ホルモン様作用が今までに検討されている化学物質群を、生体側から整理しますと、エストロジェニックであったり、抗アンドロジェニックであったり、抗サイロイドであったりと、そのようなものが主体でありました。受容体系で分類しますと、エストロジェン受容体(ER)、アンドロジェン受容体、甲状腺受容体、に加え、RAR、PPAR、AhR等々となるわけです。

(PW)

そのような生体側に受容体を考慮しなければいけないということで、従来型の酵素阻害作用問題などに加えて、受容体原性の毒性としての内分泌かく乱問題をとらえることができます。そして、受容体系にシグナルが入る現象を把握するところと、それが本当に有害であるかを判定するところ、との2段階で問題を捕らえることになったわけです。

(PW)

前半の部分をスクリーニング手法でカバーして、後半の、有害性が本当にあるか、ないかという方を詳細試験、あるいは確定試験として開発しようということになります。

従来型の二世世代繁殖試験では、人で治療に使われた際の用量でのホルモン剤の副作用をなかなかとらえられないという問題点があったため、ここでは詳細試験を新たに改良あるいは開発しようということになったわけです。

(PW)

こちらの細胞の模式図に受容体系にシグナルが入る各段階を書いてあるわけですが、スクリーニング段階のチェックポイントは、化合物が受容体に結合する段階については、*in silico* のコンピュータを用いた方法、あるいはコンフォメーションルチェンジ、即ち受容体が一リガンドによって変形するところをハイ・スルー・プット性のある方法で検出する、そのような分子レベルの *in silico* あるいは *in vitro* の系。

次は、そのシグナルが次の遺伝子の発現を誘導するところの段階に関して、いわゆるレポーターアッセイの系。それが実際に生きた系で起こるかどうかという、アーティフィシヤルではありますが、確認する系として子宮肥大、ハーシュバーガーというものを採用しました。

それ以外に、アロマトラーゼ活性、あるいはアンドロジェン受容体に刺激が入ったときの細胞内分布変化、あるいはセルフフリー系での転写因子群の相互作用を見る系が含まれます。  
(PW)

前回までのこの検討会でアプローブしていただいた厚労省のスキームは、1つは化学物質優先リストを中心としたスクリーニング、すなわち、*in silico*、*in vitro*、および *in vivo*。

ここまでのスクリーニング試験は、優先リストに対して情報を与えるプロセスですので、優先リストの中の化合物数は、この段階では減らない。単に順番が変わるだけということで、ここで挙げられた数万種類のリストから、この時点で「もう検討しなくてよい」といってドロップアウトするステップはない、そういう考え方です。

さまざまな情報を取り入れ、スクリーニングの陽性所見によりピックアップされる化合物が順位の上位に浮上してくるわけです。

詳細試験によって成された有害性情報は、暴露評価とともに始めてリスク評価にかけられ、リスク管理が必要か、当面はホールドか、に分けられる、そういう概念であります。  
(PW)

優先リストを作るところの *in silico* と *in vitro* に関しまして、平成11年よりハイ・スルー・プット・スクリーニング研究を、鋭意進めてまいりまして、優先リストの中身ができて上がりつつあるという段階です。

この中には、下東先生、あるいは名和田先生のスクリーニング法の結果も加えることができます。

*in vivo* 系の方は、こちらも平成10年から幾つかの研究班で分担して、着々と進められてまいりました。これが、*in silico* のバーチャルスクリーニングの系であります。

(PW)

これが、コンフォメーションナルチャンジを見つけて、そこから間接的にリガンドの性格を推定しようという抗体を用いた方法であります。このようなドーズレスポンスがとれるというところで、Helix12等の形に関する情報を間接的に得るといえるものであります。

(PW)

こちらは *Hela* 細胞あるいは、チャイニーズハムスターのCHO細胞をベースにしたレポーターアッセイ系でありまして、これは化学物質評価研究機構との共同で継続的に実施してきているものであります。

(PW)

こちらは、KGNという Human Granulosa-like Tumor Cell Line ベースのアロマトラーゼ活性をELISA法によって測る方法の概要であります。こちらも96のウェルでこのようなドーズレスポンスカーブをとって測定するようになっていまして、実際に幾つかの阻害物質が見出させております。

(PW)

こちらは、完全なセルフリー系ですが、トランスクリプションに関わるマシーナリーの相互作用をベースといたしまして、従来ですと、多少手間のかかるプルダウンアッセイをしなければいけないものが、比較的ハイ・スルー・プットでできるという表面プラズモン共鳴の方法であります。

(PW)

こちらは、*in vitro*系のホルモン作用を確認する子宮肥大及びハーシュバーガーで、ターゲットは各々子宮と前立腺等であります。

(PW)

これが、今までにどれぐらいの化合物について測定してきたかというものの概略であります。が、*in silico*のスクリーニングは一度計算式ができてしまえば、あっという間に数日で終わってしまうようなものであります。さらに改良を加えているところであります。

こちらは、表面プラズモン等々を使ったものであります。

こちらは、レポーターアッセイです。

こちらは、コンフォメーションのアッセイ系。

こちらは、アロマターゼということで、所定の化合物をこなしつつ、現在も進行しています。

(PW)

こちらは、優先リストの中身のごく一部を見ているわけですが、化合物が縦にありますと、横にいろいろなアッセイの数値が入ってしまっていて、これに関して重みづけのソーティングをかけることになります。

この横軸には、測定系以外に、例えば年間の消費量や、生産量とか、いろいろな情報も付け加えることができます。ですから、そういうものを重みづけしてソーティングをかけるということが可能であります。

(PW)

現在、強化をしなければいけないのではないかという対象に、TR、AhR等があります。見落としのない、パスウェイスクリーニングというものを、ゲノミックス手法を用いて取り入れることを提案させていただきたいということでもあります。

(PW)

詳細試験であります。が、従来、繁殖能力を主たる標的にしていた従来の多世代試験では内分泌かく乱作用をカバーし切れないうろろということが言われておりました。これを受けて、胎生期から成体に成長していく段階でのホルモン系、あるいは神経系、免疫系といったネットワークの形成過程に影響が及んだときのエンドポイントを探さなければならないという発想で、改良あるいは新規作成を重点的に開始して参りました。また、これに結び付く基礎研究を並行して実施してまいりました。

(PW)

詳細試験の概念といたしましては、一生涯、特に発生発達から成熟、老化までカバーする試験系でございます。懸念される毒性指標も生殖毒性だけではなく、神経、行動、免疫を加えた高次生命系ネットワーク全体を網羅するようにしようというものであります。

これを開発するに当たりましては、当然、多世代試験の知識を投入するわけですが、その指標に限定されずに、指標を設定していこうということでもあります。これを支援する基



礎研究と並行して進めております。

(PW)

概念図ですが、多世代試験が第一世代、第2世代の繁殖性を重点に見ていたものに対して、一世代の動物を長期間観察するというところでございます。

(PW)

これは、やすい実験ではないことは明らかで、種々の支援的な基礎研究の助けを借りなければ達成されないものであります。例えば、ビスフェノールA問題などで論議になりました「膜に存在する受容体」のような最新情報も駆使させていただく必要があるということでもあります。

(PW)

現在、詳細試験の形成に関しましては、繰り返しになりますが、ちょうどここに当たりますが、神経、行動、免疫、内分泌、それにそれらを支援する多角的な基礎研究ということで、チームを組んで実際に実施を開始させていただいているわけです。

この中には、ビスフェノールAによる今までよりは、かなり低濃度で所見が取れるのではないかというような系も入ってまいりますし、免疫に関しましても、免疫反応、あるいは免疫異常、自己免疫に関わる病態にどの程度外界からの受容体を介したシグナルが影響を及ぼすかといったものを検討することを、現在進行しております。

(PW)

国際的な貢献についての詳細は割愛させていただきますが、OECD等では必要に応じて発言をしております。

(PW)

まとめですが、受容体原性毒性の立場を踏まえたスキームを構築いたしまして、クロストーク問題、あるいは低用量問題にも踏み込めるような形で対応できる体制を確立しようとして研究を進めてまいりました。この過程で出てまいります、各種の試験系の評価等を、国内的、国際的にガイドライン化に還元するための目配りもいたしております。

一番重要なところは、詳細(確定)試験のところであると思いますが、繰り返しですが、一生涯を広く見るという立場で神経、内分泌、免疫ネットワークを意識した形で、この試験法をつくり上げなければならないと考えております。

ここに掲げる複数の班研究の成果を総合いたしまして、あるいは適切に相補的に組み合わせることでスキームの実現に向けての作業が着々と進んでいるものと考えて次第であります。

以上です。

伊東座長 ありがとうございます。どなたか御質問はございませんか。

どうぞ。

鈴木(継)委員 一生涯を見ていくときに、一番最初はどこから見るわけですか。

菅野委員 観察期間は、神経系と免疫系と内分泌系ですれとは思っているのですが、神経系では、離乳後からの行動を見ることになると思います。

内分泌系は、いわゆる膣開口云々の時期と、いわゆる常時発情現象が起こる7か月、8か月といったレンジを考えております。

免疫に関しましては、子どもの時期とアダルトの時期に関して、2つの系を考えており

まして、型アレルギーのモデルとしての Local Lymph Node Assay の改良を考えております。子どもの時代として離乳直後を考えております。もう一つは、自己免疫疾患モデルを組み合わせた系を考えておまして、系に依存したタイムリミットのある系になっております。恐らく最初のプロトコルは、一番早いところは離乳前後、最後は7か月、そういうプロトコルを組んで、その中から不要なところを落としていく形で形成するようになると思います。

鈴木(継)委員 もっと前から考えないんですか。もっと前の時期は考えないんですか。例えば、受精して、受精卵が分裂を始めて、そんな早い時期のところは気にしないんですか。

菅野委員 一生涯試験そのものでは、今、考えていないのですが、支援的な研究の中で、ES細胞を使ったもの、胎生期暴露影響の検討が行われており、今後考えて行きたいと思えます。

鈴木(継)委員 そこを聞きたいんですけども。

菅野委員 今のところ入るかどうかわからないです。

鈴木(継)委員 わかりました。

伊東座長 そのほか、どなたかございませんか。

どうぞ。

青山委員 お願いが1点と、コメントが1点ですが、お願いの方はこの前も申し上げたことです。先生の班では着々とデータが進んでいるということですが、我々から見ると、せっかくのリストがなかなか見えてこないの、途中経過でも結構ですので、なるべく早い時期にリストを見せていただきたいというのが1点です。中間で結構ですので、なるべく早くリストを見せていただきたいと思えます。

もう一点は、全体計画として資料4-2を見ますと、一応全体のスキームとして2007年ぐらいに包括的なガイドラインを示したいというようなタイムスケジュールになっていますが、もう少し時間がかかるんじゃないかという気がしまして、その辺りは計画のところ、本当に必要であればもっと時間をかけないと無理なんじゃないかなという気がいたします。

伊東座長 そのほか、どなたか御発言はございませんか。

菅野先生、今もお話がありましたけれども、私もかなり後れているんじゃないかなと思うんです。ですから、もっとスピードアップしてデータを出してほしいと。

皆さん班員の方にしっかりバックアップしていただいて、もっとどンドンとデータが出るようにやってほしい。それが私のお願いです。

それでは、特にないようでしたら、これで終わります。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。それでは、続きまして、採取・分析法作業班に移りたいと思えます。中澤先生、御発表をお願いいたします。

中澤委員 それでは、採取・分析法作業班の班長をさせていただきました、星薬科大学の中澤より報告させていただきます。

班員は、ここにございますように、青山先生、菅野先生、牧野先生、お三人に入ってくださいまして、実質的には下にあります作業協力者ということで、厚生科学研究の牧野先生の研究班の中の分析を担当しているグループの皆様にもいろいろお願いいたしました。こ

の場を借りてお礼を申し上げ、そのところを今日御報告させていただきます。

(PW)

今回、牧野先生の班の「試料分析の信頼性確保と生体暴露量のモニタリングに関する研究」という厚生労働研究がございますが、その中に幾つかの課題を入れさせていただきました。

1つは、食品試料に関する分析のガイドライン、これは後ほど詳しく申し上げますが、既に報告している内容でございます。今回は、ヒト生体試料に関する分析法のガイドラインを作成についてご報告いたします。

それから、動物用の飼料等に関する分析法についてもガイドラインを作成しまして、実際の飼育環境の影響を見ようということで、飼料とか床敷、こういったものを分析いたしました。

最後に今回のまとめと、そして今後の課題、あるいは研究等の取組について御報告申し上げます。

(PW)

今回は、ノニルフェノール、ビスフェノールA、フタル酸エステル、この3つの化合物につきまして、生体試料の分析ガイドラインを作成しました。

それから、これは牧野先生の研究班とも連動いたしますが、ヒトがどれだけ暴露されているかという暴露量の把握に、この分析法を応用しているということでもあります。

この3つの化合物につきましては、動物を使った実験の場合の飼育環境下における汚染状況、これがどのぐらいあるかということで、餌の中の分析等を行ったわけでもあります。

これにつきましては、3化合物の他に、イソフラボン類、このようなものについてもエストロゲン類ということで分析法を構築いたしました。

(PW)

最初の課題でございますが、ここにありますように、食品中の内分泌かく乱化学物質の分析ガイドラインというのは、実は中間報告書追補、平成13年度12月に既にガイドラインを発表しております。

今回は、このガイドラインにつきまして、追加あるいは改訂が必要かどうかということで、情報を収集いたしました。また、論文等も集めまして、最近の情報から再評価いたしました。

その結果、特に改訂すべき根拠となるような新たな知見、あるいは新たな方法というものは見当たりませんでしたので、これに関しましては、今回、特段に新たに御報告する内容というのではないと申し上げたいと思います。

(PW)

今回の核心の1つでございますが、生体試料の分析のガイドラインということで、実はヒト生体試料のガイドラインというのは、かなり前の検討会になるかと思いますが、分析のガイドラインということで、検討内容を御報告したことがございます。

その後、平成14年度から15年度に実施した厚生労働科学研究の報告書に報告しましたように、新しい知見を得てまいりました。

また、論文も生体試料の分析についてはかなり発表されてまいりましたので、それらを評価をいたしました。

そして、新たに改訂版のガイドラインというものを今回構築いたしまして、先生方のお手元に資料3 - 2改1ということで出させていただきました。

それに当たりましては、精度管理をするためのクロスチェックということを方法論の開発におきまして検討してまいりました。生体試料になりますと、食品と比べて、サンプルが余り取れないということで、更に感度の高い方法が要求されるということが、私どもにとって非常に大きな課題でございます。

(PW)

お話に入る前に、配付資料の5ページの「1. 試料の採取、運搬及び保存」に追加させていただきたいことを申し上げたいと思います。

ヒトの試料を使うということで、インフォームド・コンセントをとることが、非常に重要であるということに記載させていただきたいということ。

それから、動物愛護の観点から、そのような配慮が必要であるということで、このガイドラインに従ったものであるというようなことを付記させていただきたいということ、まず冒頭で申し上げたいと思います。

(PW)

実際の生体試料中の化学物質の分析法のガイドラインに入ってまいりたいと思いますが、ビスフェノールA、フタル酸エステル、ノニルフェノールについて詳細は先生方のお手元にある資料にあります。このポイントだけ御紹介申し上げます。

(PW)

ビスフェノールAであります、これは実はここに書きましたように、我々が摂取しますと、非常に早く消化管から吸収されまして、ほとんどが尿中に排泄されます。それも、いわゆる抱合体グルクロナイドになっていくということがあります。

この方法のポイントは、血液もしくは尿、大体1 mL ~ 2 mL という微量のサンプルに、ビスフェノールの安定同位体を入れます。これは内標準として入れておりまして、さまざまな補正に使っております。

そして、酵素で抱合体を切り、マルチのタイプの固相抽出でクリーンナップしまして、LC / MS にかかけます。最近MSが2つながつたタンデムLC / MS というのがかなり伸びてまいりまして、我々の方法の中にも採用しております。なるべく最新の分析法を網羅するという努力をいたしました。したがって、トータルの量を測るということになるわけです。

一方、LC / MS を所有していない分析機関もございますので、GC / MS の方法をこのように考えました。ほぼ同様の操作であります、固相抽出、あるいはフロリジルのカートリッジといったものでクリーンナップいたしまして、GC / MS で測定するという方法でございます。

(PW)

両方の方法の相関性はどうかということで、これはGC / MS は尿しか計れませんので、尿を比べた結果であります、ちょっとデータが飛んでおりますけれども、相関係数はそんなに悪くないということでございます。

(PW)

今回、クロスチェックを兼ねておりますので、外部の測定機関、これは2機関、本当は

方法を作った私どもが分析するというのは、クロスチェック、あるいは精度管理の観点から言いますと、余り適当ではないんですが、後ほど申し上げますように、外部の機関で生体試料を微量で分析することを受けてくれるところはほとんどございません。したがって、外部2機関と我々、ガイドラインを作成した機関がこの中に1か所入っているということでございます。

ビスフェノールAを分析してみますと、サンプルにもよりますが、豚の血清を使いましたが、全然含まれていないものもございまして、このように入ってくるサンプルもあるということで、入ってきてもppbレベル、検出限界は0.2ppbに設定してございます。

(PW)

フタル酸エステル類、これは実は測定が最も難しい化合物であります、対象のフタル酸エステルは、ここに挙げました5種類でございまして、

特に、ジブチルフタレート、それからジエチルヘキシルフタレートと、こういうものを測定対象にいたしました。

血清1gを取りまして、アセトニトルで抽出して、先ほどと同じように内部標準溶液を添加しまして、遠心分離後アセトニトリル相をとります。

これに、ヘキサンを加えまして、液液分配でクリーンアップした後、今度、フロリジルカラムでクリーンアップしております。これは、GC/MSで測定しております。

(PW)

これも同じように、3つの機関でクロスチェックしてみたわけではあります、豚の血清を使って調べてみますと、ジブチルフタレート、それからジエチルヘキシルフタレート、これがppbのオーダーでございましてけれども、平均でこんなような値が入っているという結果でございまして、

(PW)

ノニルフェノールでございまして、これも前の2つと同じように、測定環境からのコンタミネーションがかなり大きい化合物でございまして、

そのために、LC/MSでも特にカラムスイッチングで、オンラインでサンプルをクリーンアップして、分析カラムにかけてMSで測るといような方法であります。

この方法も、グルクロニダーゼを使いまして、抱合体をフリーにしてトータルで測るといような方法であります。最近では、LC/MSのほかに、LC/MS/MSの方法も加えております。

(PW)

これが、ノニルフェノールのクロスチェックの結果でございまして、やはり同じようにA、B、Cの機関があります。機関によって、AはタンデムのLC/MSを使っておりますが、BとCは通常のLC/MS、シングルステージのMSを使っております。

精製水ではNDでございまして、その分析バリデーションとしては、このような濃度範囲あるいは検出限界、定量限界ということで、多分、今発表されている方法の中では最も高感度ではないかと思っております。検出限界は0.2、あるいは1ppbということで、定量限界はこのぐらいという高感度な分析法です。

これは、豚の血清を使いましてやってみますと、ここをざらんになりますと、データはばらついてるんじゃないかというふうになりますかと思っておりますが、これは測定装置

の影響もありまして、少し値がずれております。

これは、タンデムMSの場合は、一度たたいたフラグメントイオンをもう一度たたきま  
すので、その影響で少し値が小さく出ているのかなと思います。

(PW)

このガイドラインを使いまして、今、牧野先生のところが行っている結果の一部でござ  
います。これは外部の機関に私どもの作ったガイドラインに従って分析をお願いしてあり  
ます。

その中間報告でございますが、これは牧野先生のところの、ヒトの血清サンプルであり  
まして、ビスフェノールAは私どもの測定法では、本当に検出される割合というのはわず  
かでありまして、それも本当に2ppb あるか、ないかという感じでございます。

フタル酸エステル類については、これはすべて引くくめてお話ししますと、118の  
検体のうち、12検体程度ということです。そのレベルもかなり低いということです。

ノニルフェノールもほぼ同じような結果が出ております。

一方、腹水につきましては、これは牧野先生のところから、いただいたサンプルを分析  
した結果であります。これも値的にはppbレベルでフタル酸エステル、あるいはノニ  
ルフェノールが検出されますが、非常に微量であるということをお願いしたいと思います。

(PW)

もう一つの課題でございます、実験動物の飼育環境を調べるということで飼料、床敷、  
こういうものが実験動物の飼育環境のバックグラウンドレベルとしてあるのではないかと  
いうことで、まずこういったものの分析法を構築しました。給水瓶がポリカーボネートで  
できておりますので、これについても検討しなければいけないんですが、今回、この2つ  
がメインでございます。

結局、先ほどお話しがありましたように、低用量での影響を評価するときに、実験動物  
を使った実験の研究におきましては、それをどう評価するか。それが非常に重要である  
ということで、この研究を行いました。

(PW)

今回行った実験のプロトコルでございますけれども、ビスフェノールA、フタル酸エス  
テル、ノニルフェノールのほかに、植物性エストロゲン、そして、一部まだ中間でござい  
ますけれども、E2等について、分析法を構築し、飼料あるいは床敷について調べている  
ということでございます。

それから、この場合もかなり微量なものを扱いますので、バリデーションをチェックす  
る必要もありますし、クロスチェックを行う必要があるということで、同一飼料について  
複数の機関で確認をしました。それでガイドラインを作成いたしました。

その方法を使いまして、動物飼料、床敷、これらのものを分析したものであります。次  
に御報告申し上げます。

今回、検討した飼料は、ここに一覧表として挙げてございます。多分、動物実験される  
先生方のところでお使いになっているものをほぼカバーしているつもりであります。1  
つここにNIH07PLDというのがありますが、これは内分泌かく乱化学物質の研究を  
行うには非常にバックグラウンドレベルの低い飼料であるということで、これも入手いた  
しまして分析を行いました。それから、3点床敷について分析をいたしました。

(PW)

各条で申し上げていきたいと思ひます。

(PW)

これもほぼ同じような方法なんです、やはり飼料がちょっと違ってきますので、抽出方法、あるいはクリーンアップ方法、若干違ってきます。これはLC/MSで、この流れでやっていきますが、途中までもってきた飼料については、TMSで誘導体化し、GC/MSで測るといふ両方の方法を出してございます。

(PW)

この方法を使ひまして、分析した結果、ここを見ていただければよろしいかと思ひますが、BPAに関しては、かなり低い検出限界以下のものもございまして、かなり低いという感じを持っております。

一方、床敷3つであります、これもそんなにはビスフェノールAは高くないんですけども、1つ非常に高いのが見つかってまいりました。何でこれがこんなに高いのかということでトレースしてみますと、これは再生紙を床敷の材料に使っているということが分かってまいりました。

ですから、ものによってこのようにちょっと高いものがあるということをお含みいただければと思ひます。

(PW)

それから、飼料中のフタル酸エステル分析法ですが、これも同様に内標準物質を入れてアセトニトリル抽出で、一連の操作をやります。液液分配を入れて、フロリジンの操作、ちょっと煩雑だなお思ひになるかと思ひますが、どうしてもフタル酸エステルの場合、このぐらゐの操作をしていきませんと、なかなか測定が難しいということでありまして。GC/MSでフタル酸エステルの場合、測定するという形でやっております。

(PW)

それから、床敷の方も別の方法というわけではないんですが、同じように内標準物質を入れてヘキサン分配してフロリジンでもってきてというようなことで基本的には同じでございます。

(PW)

これらの方法を使ひまして、先ほどお示しした飼料並びに床敷を分析しました。これは飼料の結果でございますが、ごらんになっていただきますと、DHP、いわゆるジエチルエキシルフタレートは、平均でppbでございますが、このぐらゐ入っている。ジブチルフタレートにもこのぐらゐ入っているということで見いただければと思ひます。

(PW)

先ほどの結果、幅でございますが、このぐらゐの幅で入っていますよということと、床敷、これはnが2しかございせんが、これはやはりかなり高いものがあります。これは先ほども申し上げたように、どうも再生紙を使っているのではないかというふうにかんがえられるということです。

(PW)

床敷、飼料、それから給水につきましてノニルフェノールのガイドラインを作りました。これも基本的には先ほどの生体試料の分析法を利用してはいるんですけども、ここでは

特に精油定量装置を使って、この抽出溶媒にヘキサンを使いました。ちょっと測定関係のコンタミネーションがひどいものですから、煩雑ではあるんですが、精油定量装置を使って1時間還流抽出するというごさいます。

得られたLC/MS/MSの結果です。ノニルフェノールの飼料中の濃度であります。かなりきれいなクロマトが取れていると私は思っております。

(PW)

これらの方法を使いまして、床敷2件と、ここに挙げました飼料、ちょっとこっちの方はn数が2しかないものから、ある程度区別しておりますが、このぐらいの値であるというふうにお考えいただければいいと思います。

なお、給水は1検体しか分析しておりませんが、これは検出限界以下であろうと考えております。

(PW)

それから、飼料中には大豆等を使っているケースもございまして、植物エストロゲンを測る必要があるということで、このような化合物について、測定法を検討しました。サンプルの調整は極めて簡単です。80%のメタノールで抽出して、余りよけいな作業をいれなくてLC/MSに持っていくということでございまして。実際に検出されたサンプルのクロマトグラムでございまして。

(PW)

先ほどお示ししました飼料を15検体分析しますと、植物エストロゲンがサンプルの中にはppbではなくてppmオーダーで入っているということです。濃度的にはかなり高いなと思っておりますが、先ほどのNIHの飼料からは不検出ということになります。

(PW)

これは、まだ中間発表とさせていただきたいんですが、検討中のものでありまして、飼料によっては魚粉を使っているものがあるというようなお話もございまして、魚粉を分析しようということで、今、やっております。

これは、17 エストラジオールを測ってみようということでやっております。このぐらいのクロマトグラムが取れていますので、これもタンデムMSを使っています。実際にNIHの飼料に添加してみて、このレベルでございまして、ここに書きましたように、こういった飼料にはエストラジオールの含有量というのは、この方法での検出限界1ng/g、約1ppbですので、それ以下であろうと。含まれていないか、それ以下であろうというふうにごさいます。

(PW)

最後にまとめさせていただきますと、この餌の中ではこういうレベルで私ども検出してきました。例えば、BPAですと、床敷で高いものが確かにあったということですが、ほとんどは検出限界レベルで。

それから、フタル酸エステルについてはDHPとジブチルフタレート、この辺が少し濃度の高いものがあって、特に床敷にも見られるということでありまして。

ノニルフェノール、これは本当にレベルは低いということでありまして、床敷から若干検出されます。

飼料中のイソフラボンの類いでありまして、これはppmオーダーで、中には数百pp



m オーダーで検出されるということでありませう。

(PW)

私ども分析をやっている人間から低用量問題の議論について何が言えるのかということでは班の中で考えたのは、結局、こういった低用量での影響を実験動物を用いて評価する場合には、使用した飼料とか、床敷とか、そういうものの、いわゆる当該の化学物質、これらをあらかじめ測定して、そのレベルを把握することが重要ではないかというふうに考えています。

また、飼料中の植物エストロゲンというのは、これは栄養素としての側面もあるわけですが、エストロゲン活性を指標にしたような動物実験におきましては、その影響というのは多分無視できないんじゃないかと考えられます。

したがって、動物実験に先立ちまして、使用する飼料の組成並びに植物エストロゲンの量、こういうものを把握しておくことが必要ではないかと申し上げたいと思います。

(PW)

申し上げてきた内容をここにまとめさせていただきました。BPA、ノニルフェノール、フタル酸エステルの測定環境中の汚染というのは、これは前々から指摘されておまして、非常に微量分析を困難にしているものであります。

我々としては、現在使われる最新の分析機器、ただGCとか、LCだけで測定してピークだけで求めるというのは、とても無理でありまして、こういった質量分析法という高感度な検出器を駆使しないと無理であるということをお願いしたいと思います。

それから、課題でございますが、私どもはこのガイドラインを作ったのはいいのですが、なかなかそれを外部で請け負ってくれる機関がほとんどございません。ほとんどみんな逃げられてしまいます。とても分析は無理であるということ。特に生体試料は扱いたくないということ。それから検出感度がかなり低過ぎて、とてもうちではできないという機関がほとんどでございます。

今後どうすればいいのかということ、この分野はやはりどんどん新しい方法が開発されてきております。私どものガイドラインには網羅してございませうが、配付資料の中には参考文献として2004年に出ている最新の方法も網羅してございませう。これは参考にしていただければと思っただけですが、引き続き情報収集して、こういったガイドラインの充実を図るということで、最終的に報告書には、その辺も少なくとも注解辺りで網羅していきいたいというふうに考えております。

以上でございます。

伊東座長 中澤先生、ありがとうございます。ただいまの御発表に御質問はございませうか。

どうぞ。

西原委員 内部標準を使っただけでも、内部標準の回収率というのはどのぐらいのものなんでしょうか。

中澤委員 先ほどちょっと途中でお見せしたように、ものによっては60%、70%というものがございませうが、質量分析計を使う一番のメリットというのは、それが60%であっても、50%であってもコンスタントであれば、それを使って比例計算して出していくことが可能です。今のところ3つとも市販品がございませうので、提供できるかと思っただけです。

ただ、フタル酸エステル類のところ、私どもモノエステル体を今回測定対象に入れなかったのは、その内標が手に入らないということと、物体の標品が非常に入手できないという状況があって、アメリカのCDCのようなわけには、ちょっと私どもはいかないということで網羅してございません。

西原委員 イソフラボンに関してはどう考えられますか。

中澤委員 イソフラボンは、濃度レベルが結構 ppm オーダーで高い上、測定環境からコンタミネーションするという問題はありませぬので、分析する方としては、そんなに細心の注意を払わなくてもできるということを考えております。

伊東座長 どうぞ。

井上委員 先生は、ダイオキシンの測定などもやってこられたわけですが、この材料で同時にダイオキシンを測っておられるかどうか、それでどのくらいあるかどうか伺いたいと思うんです。と申しますのは、ここ2年ほどダイオキシンとの相互作用が基礎科学として重要な内容になってきているものですから。

中澤委員 ありがとうございます。私どもの大学ではとても測れないんですが、班員に入れている公的な機関の中では、ダイオキシンの分析が可能のところになります。先生おっしゃったような意見も実は班員の中でありました。ただ、実際はまだそこまで手が出ていないというのが実情でありまして、多分将来的にはこういうサンプルが測れば、測った方がよろしいと思っております。

伊東座長 どうぞ。

武谷委員 ヒトの生体試料を使ったデータの御質問をしてもよろしいのでしょうか。

中澤委員 はい、どうぞ。私で分かることならばお答えします。

武谷委員 1つ血清と腹水で測られておられますが、それは血清に出ている人が腹水に出ているのか対応しているのか、あるいは腹水のみに出やすい、血清のみに出やすいものがあるとか、どちらなんでしょうか。

中澤委員 これは、実は今日お越しになっている東海大の牧野先生のところの検体なものですから、私がかいがかげんなことを申し上げるよりも、もし可能であれば牧野先生からお答えいただければありがたいと思います。

牧野先生 お答えいたします。同一人からすべての試料を得るということは、なかなか難しいことがございまして、今の御質問の血清と腹水は一部ダブっておりますが、すべてが同一というものではありません。後で私の暴露のところでも申し上げますけれども、母体血、すなわち妊娠した妊婦の血清と、その方のいわゆる臍帯血というものも同一では検討しております。

武谷委員 もう一つ、ノニルフェノールですか、腹水中にかなり検出される人が多かったようにお見受けしていたんですが。

中澤委員 そうですね。多分、腹水は余り検体が入らないんですね。

武谷委員 腹水と言うと、通常は病気でありまして、悪性腫瘍とか肝硬変、こういうような病気を持った方が腹水を貯留しているというんですけれども、この場合の腹水は、単に正常な人の腹腔内にある液体というふうに理解してよろしいのか、あるいは悪性腫瘍を持った方の9割からノニルフェノールが検出されたと。そのように考えていいのか、そのように考えていいのか、大分意味合いが違ってくると思うんですが。

中澤委員 これも私どもは、ただ検体をいただいて分析しただけなものですから、牧野先生の方からサンプルについて御説明いただくと。

牧野先生 お答えいたします。答えは前者です。すなわち、腹水という存在があれば、全部採取しておりまして、悪性腫瘍だけではありません。

武谷委員 厳密な意味では腹腔内の貯留液と、そのように考えてよろしいわけですか。

牧野先生 はい。

武谷委員 分かりました。

伊東座長 ありがとうございます。そのほかに御質問はございますか。

中澤先生、膨大なデータを、新しいデータを含めて御発表いただきましてありがとうございました。

それでは、次に移らせていただきます。

事務局 続きまして、低用量問題作業班の井上先生に御発表をお願いしたいと思います。

井上委員 それでは、資料3 - 3に沿って御説明申し上げます。

今回の取りまとめは、これまでの研究内容を来年3月にまとめる方向での中間のまとめということでございまして、ここでいろいろ御指摘いただく内容などを更に盛り込んで充実していくという考え方でやってまいるわけでございますが、内分泌かく乱問題が、この資料にも書きましたように、低用量問題についての背景的事項としては、世界保健機構の化学物質安全性計画による内分泌かく乱化学物質に関する科学的最新知見の地球規模での評価、いわゆるグローバルアセスメントの出版以降、この知見が全般的に認識が大きく進展したということ挙げる事ができると思っております。

(PW)

グローバルアセスメントは、ここに挙げましたような各項目からなっております。

(PW)

背景的事項として、ごく大急ぎで整理いたしますと、ここにありますような構成で厚生労働省ホームページの中にもございますので、翻訳文も掲載された形になっておりますので、それをご覧いただくわけですけれども、成熟個体は、内分泌かく乱の影響を受けにくいようであるということをもとめました。

しかしながら、胎生期の発育状態の形態形成期や新生児期の成熟過程では、内分泌かく乱は不可逆な影響を及ぼす可能性があるということをもとめております。

(PW)

それで、野生生物に関しては、こういったことを前提としてその中で研究の必要性が訴えられていたわけでありまして、野生生物に関しては、時間的、空間的に限定的ではあるけれども、つまり日本の油症のケースが、そういったことを総合的にあれは評価しましたので、ホルモン類似の作用を持つ環境中の化学物質の暴露によって障害を受けていると考えられる事象が認められるということで、いわゆるエンドクライン・ディスラプターのバイオリジカル・プロキシビリティ、生物学的蓋然性は、ある程度、その時間的、空間的に限定的ではあるけれども確認されるということが、約六か月間の国際的なパブリック・コメントを整理する中で確認されております。

エンドクライン・ディスラプター問題が仮説でもないし、あるかないかわからない現象でもなくて、実際に限局的ではあるけれども、存在するということが、世界的な公理にな

ったという、そういうことがございます。

(PW)

それで、私たちの身の回りには、ホルモンであるとか、ホルモン類似作用を持つ化学物質が厳然としてあるわけですが、したがって、それが実際に通常の人々にどの程度の、どのような影響を及ぼしているのかということが焦点になってきたわけでありまして。そういう意味では、これは明らかに新しい状況なんですけれども、体の中にもともとそれなりのホルモンがあるわけでありまして、それらのいろいろな生理的、あるいは病態との関係での、いわゆるプリマチュアエージングであるとか、経口避妊薬での影響であるとか、そういったさまざまなホルモン補充療法ですかね、そういったことも行われる。その中で、の長期フォローアップなどをすると、それなりの影響が知られているということでありまして。

また、食物からも先ほど来お話が出ているような植物ホルモンが存在するわけですが、これらについてもそれなりの大量摂取のような形で行われた場合には、それなりの障害がある。

問題は、発がんのプロモーターのような役割をするかどうかということがポイントでありますけれども、ここについては、データはコントロールバーシャルであります。

(PW)

そういうふうな身の回りの状態にある中で、哺乳動物におけるホルモン感受性の臨界点を実際の問題の焦点になってきておりますが、先ほど申しましたような生体、成熟個体についての認識と違いまして、胚細胞期、胎児期並びに新生児期、なぜここを並べるのかと申しますと、マウスの新生児期というのは、コンパラブルにはヒトや胎生期の長い動物については胎生期と同じイクイバレントな、マウスが非常に早産なものですから、そういうことがあるので、ここを一緒くたにするわけですが、あと思春期のような形態形成期に当たる機能が安定する前の時点では、暴露の影響が無視できないという認識に到達しております。

(PW)

また、この間、膜の受容体が発見されました。この膜の受容体の発見によって、それまでにオルファニーデスなどが、この発見の3年ほど前にそうしたノンジェノミックなステロイド受容体を介した影響というものではないと説明が付きにくいというようなことをレビューしておりますが、それが実際に証明されたというような形で発表されました。

その結果、これがオルファニーデスが前に出した論文ですが、そういうことで、メカニズムを明らかにする中で解決を迫るといふことの重要性が、この間、明らかになったと言えるかと思えます。

すなわち、もともとこの問題につきましては、適当な試験法がありません。ヒトで明らかに薬物影響がある用量でも、三世代試験をやって影響が出ない、再三いろいろなところの研究者が行った結果でも出ないということについて、セシルタイトルたちも大変頭を悩ませている問題であります。

したがって、通常、これまで使われてきた試験をどのように駆使しても、正確にエンドクライン・ディスラプターへのヒトに対するプロキシビリティ（蓋然性）を明らかにすることができないというところに最大の問題点があります。

(PW)

低用量に関連する新しい知見として期待されているものは、結局こういったところがあるか、ないかということだったわけですが、その点について、既知の試験法もしくはその一部観察条件を強化した試験法、エンハンスト 407 でもそうなんですけれども、内分泌かく乱化学物質の影響として危惧を指摘されている既知の生体影響を確認した例は、調べられた限りで認められないというのが、多くの人々の確認していることであります。

我々の研究所でもたくさんの検体が通常のアダルト、成体を使った試験が行われましたけれども、ことごとく、いわゆるエンドクライン・ディスラプターで指摘されているエンドポイントに対して、何らの影響も与えておりません。

しかしながら、それらが胎生期や、あるいは工夫した既存の試験法以外の方法で見たときに、それなりのホルモン影響としてどこまでがアドバースエフェクト(傷害性影響)なのかが分からないという問題点が最大の問題点であります、それが確認されるという事実と明らかな乖離がございます。

それはOECDが子宮腫大試験を取り上げることになったいきさつともよく符合して、当然のことのわけであります、この子宮腫大試験というのは、非常に非生理的な試験法であります。このようなホルモンのサーキットを切らない限り、かなり大量のホルモン剤を投与しても検出されませんし、一方、こうした系で観察いたしますと、驚くほど低いナノのオーダーに近いところでもって検出されるということでもって、OECDはこれを今後の試験法開発の研究の1つの礎にしていこうということでもって、菅野班等でのバリデーションが世界で始めて終了したところでもあります。

試験法の開発に期待されるゆえんは、ここにあるわけではありますが、残念ながら試験法として適当なものはいまだにないというのが実情でございます。

もちろん、リポーターアッセイ等をやって、ネガティブのものについては差し当たりそれらは、エンドクライン・ディスラプターに組み入れられる可能性はないというふうに考えております。そしてそれらのケミカルについては膨大なリストを既に公表しました。差し当たっては、これらはネガティブと考えていいたろうということをも私どもの研究によって明らかにしたという事実がございます。

(PW)

低用量問題の背景機構としては、このような形でもって、低用量問題にリンクした形でシグナルのクロストーク、受容体原性毒性影響、受容体間の複層機構、あるいはフィードバック、ホメオステシス、先ほど申し上げた、子宮肥大試験は、ここを切って見えるようにするわけですが、そういった形になっていて、そのコア(中心)のところには低用量問題、その内容としては閾値、無閾値問題、非線形用量関係、相乗・相加反応の問題があり、それが全体としてすべて胎生期高感受性のウィンドー問題にリンクしているということがあるということをはかねてより申し上げているとおりであります。

(PW)

これは Earl Gray たちが計算したことがありますけれども、このようにウテロトロフィックのOvx(卵巣摘出)アッセイを行いますと、ここで出てくるカーブはほとんどコントロールに対して曲線としては、あたかも閾値がないような形のデータとして出てきます。

それは、ある意味では、Ovxシステムが、そういう性質を持っているということであり

ますので、当然なのでありますが、そのことがもちろん生体の中で、無閾値的な役割を果たしているわけではないわけであります。

(PW)

そういうわけでありますけれども、それにもかかわらず、これは Kortenkamp たちのデータですけれども、これが一番強いエストラジオールで、それ以外の弱い 1,000 倍から 1 万倍以上弱いリポーター、これはイーストのエストロゲン・スクリーニング・アッセイですけれども、そういうものを全部かき集めると、このように 1 に達するというような、(本人たちはこれを相乗効果と論文には書いておりますが、これは相乗効果ではありませんで、相加効果でありますけれども、) 相加効果があるということ、これは多くの人がこのタイプの実験を最近やって、みんな確認していることではあります、それがやはり確認されているということで、相加効果も確認され、低用量問題の 1 つのコアの因子として、そういうことがあるということであります。

(PW)

これは Earl Gray たちのデータで、このような NOEL、NOAEL が設定されているドーズよりも低いところに男性ホルモン系のものであっても、これはビクロゾリンでありますけれども、このようにいろいろなエンドポイントでもって、データが出てくることが知られておりますが、これに類似した系で観察しますと、やはりそういうことがあると、これがこれまでの認識であります。

それに沿って、いろいろ班員の方たちも、それから国際的にもいろいろな研究が進んでおります。これについても今までのお話の中にも班員の研究などを入れて御説明してまいりました。

(PW)

例えば、エストロゲン活性の知られる、ノニルフェノールによる子宮と肝臓における遺伝子の発現比較解析を行いますと、通常では、我々はエストロゲンがノニルフェノールよりも、子宮で強く発現するので、それなりに受容体のあるところでは、どこでもそのような態度を示すものと先入観をもって考えるわけでありますけれども、実際に肝臓での発現遺伝子の動きを見ると、ここに見るように E2の方が弱いということ、こうした論文でもって観察しております。

(PW)

また、遺伝子発現を見る作業は、割合重要なことを明らかにしてくれておりまして、例えばいろいろなエンドクライン・ディスラプター、あるいはポッシブル・エンドクライン・ディスラプター、そういったものをいろいろ調べますと、ここにはエストロゲンの用量を上げたところで、何となく遺伝子発現が強くなっているというような印象を受けられるかもしれませんが、実際には、それほど単純ではございませんで、実際問題としては、用量特異的なプロファイリングがいろいろあることが分かってまいりました。ドーズを上げることによって、エクスペクションの強さに沿ってリスクアセスメントをするというのは非常に効率の悪いことだというふうに私どもでは考えておりまして、そういったことを WHO などでも機会を求められるに応じて、そういった説明をしております。また、何よりも注目していただきたいのは、このスライドのようにエンドクライン・ディスラプターと言われるものをそれぞれ発現を見ましても、決してそこには一般的な共通のプロフ

アイリングが見出されるわけではないということであります。

このことは、お手元のまとめの中にも書いておきましたが、共通したよい試験系を果たして人類は作ることができるかということに対して、非常に悲観的な事態に我々は直面しているということになります。

決してエンドクライン・ディスラプター特有の、あるいはリポーターアッセイで引っかかってくることによって内分泌かく乱性の共通の生体影響と想定されるような物質に対しても、グローバルな遺伝子によって共通性が非常に高いとくくることができる、そういうグループの遺伝子というものは、必ずしも見つからないということが、井口班員たちによって明らかにされております。

(PW)

先ほど背景説明のときに使いましたけれども、これは新しいデータですので、御説明しますが、暴露の標的によって異なる生物作用を示すことがあるということが、先ほど申しましたように、子宮と肝臓でもって分かってまいりました。そのプロファイリングの細かい御説明をいたしませんけれども、エストラジオールの働きというものが、必ずしも肝臓と子宮では、(言ってみれば当然というふうにお考えになる御専門の方もいらっしゃるかもしれませんが、)同じではない、そういうことであります。いわゆるホルモン活性として、我々が考えるような性ホルモンとして、あるいはステロイドホルモンとしてのクライテリアだけでもって生体のどこをとっても共通の影響と見ることができるかどうかということが、なかなか難しいという問題があるということです。

殊に相乗の問題であるとか、相加の問題であるとかを考えたときに、その物差しが複相的な扱いをしなければならないということの意味しております。

(PW)

そのことには、サポートデータもありまして、これは未発表データということになっていきますので、名前を出しませんでした。菅野先生のデータによりますと、やはり同じように、幾つかのステロイド物質を使いまして、それらの反応性を見ますと、これは *in vitro* のヒト骨芽細胞に対する影響ですが、強い反応性が認められます。これは骨粗鬆症などを念頭に置いていただきますと、エストラジオールの標的細胞として、それなりの意味を持つかと思われま。ただし、そこでの *in vitro* での働きは、必ずしもエストラジオールが特異的に有意に高いということではないということが分かっております。

(PW)

次は加藤班員の仕事で、一世を風靡して、今もその興奮の中に置かれているところでありますけれども、3-メチルコラントレン(3MC)はアリアルヒドロカーボンリセプターを介することが分かっているわけですが、ここに示すように、エストラジオールがないところでは、XREに働いて、それからERに対して抑制的に働きます。

それに対して、エストラジオールがある場合には、今度は逆にアリアルヒドロカーボンリセプターとアレント(Arnt)のヘトロ二量体をユビキチンを介する形でもって壊すというようなことが見つかっております。

(PW)

このように同じアリアルヒドロカーボン受容体を介するさまざまな物質が、異なった働きをいたします。別の図でお示しますと、このようにERのシグナリングがアップレ

ギュレートする方とダウンギュレートする方と両方の形の制御の上に立って、E2がないときと、あるときでもって異なった働きをする。ARを介したシグナルには、エストロゲン受容体と共同してエストロゲン様の作用を惹起するというところもあることが明らかになりました。

こういうことになりますと、先ほどもちょっと質問させていただきましたように、用量レベルがはっきりしないところが問題でありますけれども、アリアルハイドロカーボンリセプターを介する、毒性が非常に低いレベルまで影響があることは皆さん御承知のとおりでありまして、そのことにリンクした形でもって、さまざまな物質がこれに関与してくるということになります。

ちなみに、別の班員（松井先生）が植物性の食べ物で、（ただし、これは植物エストロゲンという意味ではありませんで、アリアルハイドロカーボンリセプターとリンクする植物をたくさん調べております。後で、そのデータもお示しいたしますが、そういう食べ物との相互関係で、アリアルハイドロカーボンリセプターを介したエストロゲンの活性に対する修飾が起こるということの意味しております。これに対する用量を念頭に置いたりスクアセスメントの検討を今進めているところであります。

（PW）

そういうことで、高次系、すなわち、神経系、あるいは生殖・核内受容体系、免疫感染防御系それぞれに対して、言わばプレオトロピックな形で、（つまり同じ遺伝子が異なった組織の異なった受容体で、異なった反応を起こすという概念でありますけれども、）そういうことを起こすということが分かってまいりましたので、ここでは高次系への影響を中心にしてお話をしたいと思います。

（PW）

生殖についてまず強調しておかなければならない点は、妊娠マウスにビスフェノールAを投与しますと、早期の膣開口が起こり、無排卵が引き起こされるということが、さまざまな人々、私どもの班員もそれを確認しております。これについて、論文も出ております。この問題があります。

これがどういう意味を持つかということは、なかなか説明しにくいことではありますけれども、実験動物学的には、こういう状態になりますと、エピジェネティックな発がんを早く起こして、寿命を早く終わるといような現象が、これは実験動物学的にはしばしば起こるのでございます。

（PW）

さて、エストロゲン代謝やエストラジオールなど、血中濃度などさまざまな点で異なるヒトとマウスやラットの間で、げっ歯類での実験結果からヒトでの結果の外挿はできないのではないかとこの考え方があります。

それはそれなりにもっともな考え方なんですけれども、もう一方で、実際に出てきているデータでは、ヒトやウサギの核内受容体RXRに関する研究によれば、げっ歯類のRXRと分子種がヒトの場合には異なりまして、ビスフェノールAで、現在、マウスやラットで観察されている影響よりヒトへの影響が小さいとする根拠はない、というデータも出ております。

これは、私どもの班の共同研究の形で米国の研究所から論文が出ているわけでありまして



けれども、ちょうど、印刷中の状態であります。

(PW)

そういうことですので、ただいまの問題については、結論は賛否両論の状態であります。

免疫系のことについて御説明します。新しいデータがたくさん出てきておりますけれども、何よりも注目されるのは、たくさんの方々の内分泌かく乱化学物質もしくは内分泌かく乱性の疑われる化学物質を使って検定いたしますと、非常に低い10のマイナス7乗モル・オーダーのところでもってたくさん検出されて、そしてそこでは、チロシンリン酸化が伴っているということが裏付けられておりますので、これは偶然の反応ではないであろうということになります。

(PW)

神経細胞につきましても、ここに見られるような胚性幹細胞に、もともと早い時期からERの も も発現があることが分かっているわけですがけれども、ここでご覧いただく、神経幹細胞でも同様だということが分かりました。

これについて遺伝子発現を見ますと、エストロゲン受容体以外の核内リセプターも検出されるということが分かりました。これらについての細かい、その意味に答えるデータはまだ出ておりません。

(PW)

行動面のデータというのは、私自身、片足は形態学から出発しているのですが、そのデータをそのままなかなかのみにできないところがあるんですけども、これについてもいろんなデータが出てきております。

これは、前回ご覧いただいたビスフェノールAの行動に関するデータですが、この続きとしまして、例えば強制水泳試験で、(ビスフェノールAやノニルフェノールもこの班員は扱っておりますけれども、)ストラギングであるとか、イモビリティーとか、(こういうのはよく分からないんですけども、強制水泳試験のことをストラギングと言うんですかね、)それからイモビリティーとか、そういうふうな能力を比較すると、そうしたストレス代謝行動の性差がなくなる。つまり、雄の雌化ということに結果的にはなるようになりますけれども、そういったことが起こることも報告されております。

用量は、いずれもビスフェノールAのNOAEL用量などが比較にならない、その1,000分の1程度のレベルでのデータであります。

(PW)

それで、ビスフェノールAにつきましても、前回このスライドのような一覧表をお見せして、このような形でもって、報告されているビスフェノールAのNOAELは50.0mg/kgで、(この値の背景はいろいろ面白いことがあるんですけども、)それよりも低いところでもって、いろいろな所見が見られるということでもあります。こうしたデータについては、何よりも論文の信頼性をはっきりさせる必要があるということで、引き続きお話しください。関澤副主任研究者にたくさんの方々のお手伝いをいただいで調べていただいております。

その概略を、今、お話を伺いますけれども、それに先立って私の方から申し上げたいことは、注目されるのは、TCDDもDESもビスフェノールAも非常にLD50とNOAELの乖離が大きいという特徴についてであります。このことは、毒性学的な通常の認識

からこぼれる、そういうことを私は痛感いたします。そのところを反省をもって考えたいと思っていますところであります。

(PW)

関澤先生 井上班で文献学的な検討を行わせていただいております関澤です。

特に最近になりまして、ビスフェノールAの低用量影響に関する文献が多数出ております。それで私たちは、2000年にNTPのロードスワークショップがあったわけで、その時点までのレビューはされたわけですが、それ以降の5年間の文献について検討してみるということを行いました。

約二百件相当の文献があったわけですが、これについて、後ほどお見せしますように整理いたしまして、1つには専門家グループによってレビューし、データベース化を試みしました。

もう一つは、そこから何が読み取れるかということ、今、総括している最中です。この作業グループは、実は文献を収集するのに少し時間を取りましたので、8月の末に発足して、現時点でほぼレビューを終わりつつあって、まとめているというところでございます。

(PW)

ちょっとごらんになりにくいかもしれませんが、これがデータベースの概要でして、チェック項目として対象生物、影響の標的臓器、影響の種類、暴露方法、暴露時期、暴露濃度、用量段階、それから観察された影響の種類と濃度、観察時期、それから論文中に低用量の関心があるかどうか、論文の信頼性、論文の概要、評価者のコメントという形で整理させていただきます。

(PW)

概括的なまとめでございますが、ここ数年、内分泌系についての関心が非常に高かったわけですが、実はビスフェノールAについては、神経行動系への影響、それも胎生期、授乳期暴露による影響の報告が急増しております。

一方、ビスフェノールAに限りませんが、生殖器系への影響としては、いわゆる低用量作用を否定する論文が増えているというのも事実でございます。

エストロゲン作用にかなり注目が集まっていたんですが、抗アンドロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様の作用がありまして、エストロゲン様作用だけでは説明ができないのではないかという面がございます。

また、子宮肥大試験ではエストロゲン様以外の作用を検出することは難しいわけですが、特に神経行動系への影響を考慮し得る試験系の標準化が望まれるというところでございます。

一例で御紹介させていただきますと、神経幹細胞に、先ほど井上先生が御紹介されたようなER、ERが発現している。また、妊娠ラットでビスフェノールAのNOAELは先ほど御紹介にあったように50mg/kgということですが、ビスフェノールAを出産前に投与したときに産まれた子どもでは、その数十分の一の濃度で性行動様式や脳の青斑核の大きさにおける雌雄の差が消失し、あるいは、ストレス対処行動の性差の消失があるというようなことが報告されております。

ということで、実際に200件ほどの文献を見てきたわけですが、現時点では、そのう

ち40～50件は *in vitro* の報告でございまして、残りの *in vivo* のものについて低用量をカバーしていると思われるものが五十件ほどありました。

暴露時期については、胎児期、新生児期に分類していくと、約数十件ずつございまして、これらについて精査いたしまして、特にIPCSのグローバルアセスメントでも指摘されておりますように、この時期における暴露がどれだけの低用量作用という意味を持てるかということで、用量反応関係、その他について精査してまとめを、先ほどお話があったように、来年の3月までにまとめていこうというふうに考えております。

井上委員 どうもありがとうございます。時間が過ぎていると思いますので、伊東先生におしかりを受けそうですが、もう少し時間をいただきます。

ちなみに、ただいまの関澤先生の検討の一部は、私は専門ではないので、名称を忘れましたが、関澤先生はさる国際賞を受賞されたということでありますので、大変日本としてはうれしいことだと思っております。大急ぎで残りのデータについて御紹介いたします。

先ほどAHRのリガンドを伴う野菜や果物の調査を京都大学の松井先生たちがお進めになりました。そしてこのような3つのタイプ、つまり、ダイオキシン型、ベンツピレン型、あるいはインディルビン型などに分類されました。そして、こういうグループはさしたる問題はないが、こういうグループについては相互作用が気になるとか、そういうような印象を述べておられます。いずれリスクアセスメントの考え方から、それなりの報告をまとめてくれるものと思っております。

(PW)

また、低用量プロジェクトには、発がんの問題もありまして、これについては福島班員はBHCを用いた低用量発がんモデルを行いまして、ベンゼンヘキサクロライドのエピジェネティック発がんのデータを提供してくれております。

(PW)

この結果は、ここに示すような下に凸のような形でもって、いわゆるリニアな形を提供しない、そのことの持つ意味は、いろいろな解釈が可能であります。福島班員は、これをホルミシスという考え方でまとめておられるところであります。

(PW)

低用量問題についての概要は、メモにも書いておきましたが、こういった形でまとめられるということでもあります。

(PW)

今後の課題としましては、従来の試験法で検出できないということが基本的にありますので、そこでの問題、あるいは今度は更にそこで検出される早発加齢であるとかをどういうふうに我々は考えていくべきなのか、この辺のところの考え方が、実を言いますと用意されていない。いろいろ結論を出すのには相当気を使って結論を出さなければならないのではないかと思います。そういう問題があります。

これはメカニズムの方から見ておりますので、実際のドーズとの関係は、いわゆるノースカロライナミーティングでもって示された低用量の定義にはまるものは全部検討するという形でやっておりますが、それが実際にヒトの暴露との関係でどうなのかということになりますと、これはまた更に大きな開きがあってほしいと思っております。

そういうことでもありますので、そういった現実的な、実際的なリスクアセスメントの方

向に話を詰めていく事は、まだできていない状態ですけれども、そういうこともいずれはやっていかなければならない今後の課題であるということは、一応、認識しております。

従来の試験法で検出できないというのが、何よりも私どもの頭を悩ましているところであります。

(PW)

今後の課題を一つ一つ列挙したものについては、資料にお配りしてございますので、後ほど御参照ください。

長くなって済みません、以上でございます。

伊東座長 井上先生、膨大なデータを端的にまとめていただきまして、ありがとうございました。御質問はございませんか。

どうぞ。

青山委員 井上先生が繰り返し御指摘されている適切な実験系が残念ながらないというところについて、私は先ほどの中澤先生の班に入っておりましたので、少し追加させていただきます。中澤先生には分析方法について随分と詳しくお話しいただきましたが、私は協力者として、ラットの体重と、それからラットの摂餌量から1日当たりの暴露量を計算しました。そうしましたら、例えばDEHPは、国内で得られる実験動物用の飼料を動物に与える限り対照群の動物が少なくとも $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ から $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ぐらいの範囲のどこかの値を常に餌から摂取しているということになりました。

同時に、お調べになられたすべての餌からDBPも出ていまして、それを換算すると1日当たりの摂取量が数 $\mu\text{g}$ から $10\ \mu\text{g}$ ぐらいになります。つまり、コントロールは既に数 $\mu\text{g}$ から $10\ \mu\text{g}$ ぐらいの複合汚染を受けている状況でしか実は実験ができないということになるように思います。

関澤先生にお願いしたいのは、そういうのが前段で出てまいりますので、ビスフェノールAの低用量影響が*in vivo*で見つかったとの論文がある場合、そのデータ自体をとやかく申し上げることはありませんが、おまとめいただくときにそういったコントロールの汚染がどの程度であるかをちゃんと調べてあるかどうかということもお示しいただけたらありがたいと思います。

それから、対照群の動物でも10から $50\ \mu\text{g}$ 食べているはずなのに、実は $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ぐらいの低用量で雄が雌化したというような*in vivo*のデータも出ておりますので、そういった矛盾も少しお考えいただきながら整理していただけたらと思います。

井上委員 ありがとうございます。

伊東座長 どうぞ。

武谷委員 ちょっと基本的なことを教えていただきたいんですけども、低用量を扱っておられるというんですけども、環境に存在する外因的な物質ですので、しょせん低用量、高用量といっても人為的な、かなり恣意的な分類になるわけですし、しかも一般に低用量というのは、薬理的な意味では用量依存性のあるような物質で、効果が乏しい場合を低用量というふうに慣用的に使ってきたんですけども、この種の物質というのは、むしろ低用量で効果があって、高用量になるとないとか、非常に不可解なことが起こるので、従来、私どもが使ってきた低用量という概念にはちょっとなじみにくい物質ではないかと思えます。

一体低用量というのは、一体どのように考えておられるのか。現実的に生物が暴露し得る可能性のある量を低用量と言っているのか。そうしますと、この委員会はほとんど低用量を扱うことでいいので、低用量ということを改めて扱っているんだとおっしゃる理由がよくわからないんです。

井上委員 的確に御説明できるかどうかわかりませんが、まず、エンドクライン・ディスラプター問題では、政治的という表現がいいかどうかわかりませんが、私も毒性学に携わる、あるいは試験に携わる者としては、これまでもそれなりにある程度毒性学的な試験をやって、そのときにはエンドポイントとしての生殖に関する影響であるとか、そういったものを含めて一とおり見てきたという自負があるわけです。

OECDなんかでも貿易との関係での国際的な交流との関係で、相互に国々で相互間に信頼するための基本的な実験的主義として相互に認め合っている者の中で、それを守ってきたと自負しているわけです。

ところが、実際にはそうでないかもしれない。つまり、何らかの理由で見落とししてきたのかもしれない。通常高いところのデータを取って、そして直線外挿して低いところを想定します。そうすると、こんな低いところでは影響がないだろうというふうに考えますので、そういうふうな考え方で見る限りにおいては、影響はないと考えていた。これに対して、ウテロトロフィック・アッセイのような極端な形を取れば、当然その影響は検出されますので、そういう目に見えない不顕性の影響というものが生体にどういう影響を与えているのかといった場合、(通常の我々が暴露をしている量というものをどういうふうに考えるかにもよりますけれども、)実際にグローバルアセスメントで取り上げたそれなりの地域は、それなりに暴露していますから、そういうこととの関係を勘案しますと、プリマチュアエージングを起こすような、あるいは早期腔開口を起こすような用量というのは、相当程度低いところですので、そこでの影響はどうなるのか、という問題になってきた、ということでもあります。

そうした用量が、ヒトに対する関連性(レリバンス)があるのか、ないのかということについては、あるというデータと、ないというデータが二律背反状態だと、そういうことでございます。

武谷委員 実際にヒトにおいて、あるいは生物において、暴露し得る現実性のある量と比較し得るデータを作るということが目的ですと、その辺を念頭に置いた低用量という定義が必要のような気がするんですが、そのように考えてよろしいですか。

井上委員 EPAの定義、EPAディスカッションをしたときに、どのぐらいでディスカッションしようかということを決めたときの定義は、資料の中に一応入れておきました。

そこには意味がありまして、低用量といっても、ある程度データが出ないと、ディスカッションができないので、そこでも確認できなければもう問題はないわけです。そういう用量と、それから本当に暴露している量と、両方比較して念頭に置きながら研究を進めるべきだろうというのが、そのときの考え方だったと思います。

伊東座長 どうぞ。

鈴木(継)委員 お話を伺っているうちに、実は栄養学との接点の問題で、欠乏の状態が片方向で考えなければいけないようなものを我々は扱い始めているなど。

同時に、トキシックなものとの関係がある、そこら辺は欠乏ということを前提に置かなけ

ればいけないような状況があったときに、どう考えますかと。

井上委員 頭を抱えているところです。ちょっと適切なお答えが今できませんけれども、御指摘のとおり状況にあると思います。

伊東座長 よろしゅうございますか。井上先生、低用量問題というのは随分やっていたいただきましたけれども、やはりプリマチュアなステージの影響というものが、やはり今後大いに検討していただければいいのではないかなというふうに思っております。

今、御質問にありましたようなことも含めまして、これからフォーカスを絞って研究を進められるようお願いいたしまして、このセッションを終わりたいと思います。

井上委員 ご指摘ありがとうございます。

伊東座長 ここで10分間休憩させていただきます。よろしくお願いいたします。

事務局 それでは、3時10分を目途に開始させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

(休憩)

事務局 事務局でございます。そろそろ3時10分を過ぎましたので、続きの御発表をいただきたいと思っております。

続きまして、生体暴露等作業班の牧野先生から御発表いただきたいと思っております。

牧野先生 それでは、1枚目のスライドでございますように、私が担当いたしましたのは「生体暴露等調査作業班」でございまして、私は班長を命じられております。

(PW)

この班は、ここにございますように、国包、山田、津金、螺良、岸、岩本、那須、そして私と8つの班からなっております、それぞれの班の生体暴露の調査研究につきまして御紹介申し上げたいと思っております。

お手元の資料3-4-1というのがございますが、ここには物質ごとにいろいろまとめてございますので、それを縦軸にさせていただきます、私はこれから各班のお仕事を時間の制限もございますので、2枚ないし3枚に要領よくまとめましたので、それを順次御紹介申し上げて、御質問にお答えいたしたいと思っております。

(PW)

まず、私の班でございますが、対象といたしました物質は、ビスフェノールA、フタル酸、ノニルフェノールの3物質でございます。

これは、厚生労働科学研究で多く申し上げてまいりましたように、数ある内分泌かく乱化学物質の中のキャンディーデートの中で、最初のビスフェノールA、これはいわゆる樹脂、プラスチックの原料になっているものでございますが、年間の工業生産が15万から30万トンぐらいあると。

2番目のフタル酸、これも御承知のように、いわゆるプラスチックの可塑剤でございますが、年度によって少し上下しますが、年間の工業生産から考えますと、数十万トンあると。

ノニルフェノール、この物質は御承知のように界面活性剤として年間数万トン生産されておりますので、こういう物質について暴露を検討するというところでやってまいりました。

(PW)

このスライドでございますが、これは私どもの班の半分を中澤先生に分担していただい

ておりまして、中澤先生の本日の御発表のように測定法のガイドラインと申しますか、本当に信頼性のある測定法を鋭意確立していただきましたので、それにのっとった暴露を検討するというところでございます。

中澤先生の膨大なお仕事をスライド1枚にまとめるのは、大変私はじくじたるものがあるんですが、この3物質、実際に測定する場合には、サンプルの量としてはこのぐらいのものであろうと。このマトリックスにまとめてございますが、測定法はLC/MS/MS、あるいはGC/MS、LC/MSと。

そして、ブランク、バックグラウンドの値が、やはり検討すると1.5ppb、5以下と。検出限界、そして定量限界と。これもいわゆるマトリックスにまとめてございますが、このようなガイドラインに沿った真に信頼のある測定法で、ヒトの暴露というものを検討いたしました。

(PW)

細かいことは報告書に盛り込みまして、この1枚のスライドで申し上げますと、今、申し上げた3物質を神奈川県在住で25歳から68歳の女性の方で、平均年齢が38.8歳、そういう方々118名につきまして血清と腹水で検討いたしました。

まず、118という数字が多いか少ないかという問題がございますが、御理解いただきたい点がございまして、新しいガイドラインに沿った測定をする前に、やはり200、300というサンプルを消費いたしまして、行政に関わる報告では、より確立した測定法によって測定された暴露量を提出するというので、前のデータをここには含みません。ですから、118の前には200、300という膨大な試料というものがあっただというふうに御理解いただいて、それにつきましては、3-4-1の文献の1)にまとめてございます。

本年、2004年11月25日現在、先週現在で、ビスフェノールAは118例中2例、それからフタル酸ジ-2-エチルヘキシルにつきましては12例、ノニルフェノールにつきましては38例検出されております。

腹水についても、このような極めて低頻度に陽性で出ておりまして、陽性で検出された例でも3けたというのはありませんで、極めて低用量で検出されてくるところが特徴でございます。

一方、もう一つ神奈川県在住で、これは21歳から40歳の女性で、平均32.3歳という下の方のスライドでございまして、妊娠に週数にいたしまして、約三十週の時点で母体血と臍帯血について3つの物質について暴露の量を検討いたしました。

この発端と申しますのは、以前にELISA法で母体血にいたしましても、臍帯血に関しましても、ほとんどの例でこういう物質が検出し得るという報告がございましたので、私どもは検証の意味もかねまして、母体から臍帯血への同一生体の中の濃度勾配ということも含めまして検討いたしましたところ、この表にございますように、決してこの3物質が母体血、臍帯血で検出される頻度は高くありません。

ガイドラインに沿った測定法、中澤先生に確認していただきました測定法によって、改めて非常に鋭敏で特異性のある測定法で検討すると、このような結果になりまして、恐らく報告書を作成する時点では、100例3けたを超えと思いますが、現状ではこのような形でございました。

(PW)

次からは、私ども生体の取り巻くいろいろな環境からの暴露について具体的な報告を申し上げます。国包班でございます

国包班は、御承知のように水道水の検討です。全国の11の浄水場におきまして、原水と浄水された水について、特に浄水場は御存じのように、水のプールと、あとは大小さまざまなパイプからなっている場所でございますので、その配管の内側からの汚染ということで、フタル酸について検討していただきました。

11か所の全国の浄水場の中で、ほとんど、9か所はフタル酸エステルの代謝産物ジエチルヘキシルフタレートは、0.1ppb以下でございます。これは仮に私どもが1日に2リットルの水を飲用するという単位で行きますと、0.1  $\mu$ /dayという計算になりますけれども、いずれにしても、ほとんどの浄水場では検出されません。

(PW)

仮に浄水場の名前を伏せまして、季節的な変動を見ましても、ここでございますように、ほとんど0.1、0.1以下でございます。1か所、やや季節によってフタル酸の代謝産物が検出してくるというところがございますが、他ほとんど検出されないという結果でございます。

水道水については以上でございます。

(PW)

岸先生は、御承知のように北海道で約二百名の女性の方々につきまして、いろいろな化学物質について分析をしていただいております。このスライドは、女性の年齢とダイオキシンの関連をまとめてございます。

簡単にまとめましたので、詳しくは報告書を参照いただきたいと思います。ご覧になっていただきたいのは、30歳未満の女性、それから30歳以上の女性、ここで線を引いたときに、暴露されているダイオキシン類の化合物に何か差があるかということでございます。ここにグリーンで出ている物質ですね、ここに書いてあるような Non-ortho PCBs、こういう3つの物質については、やはり年をとるほど、1.25が1.44、0.58が0.98というように年齢とともにダイオキシンの体内の蓄積は増える傾向にあるという御報告でございます。

(PW)

岸先生は、そのほかに、ダイオキシンにつきましては、妊婦の初産の妊婦と、それから経産の妊婦について同じように、これらの物質について暴露の量を調査してございます。この意味するところは、御承知のように、男性は無理でございますが、女性は体内のダイオキシン類を唯一乳汁として体外に出せるという条件がございますので、分娩の回数によって体内の暴露されているダイオキシンの量が違うかということでございます。

そういったしますと、ごらんになっていただきたいんですが、経産、何度も何度も分娩をされた方がダイオキシン類の一部は初めてお産される方に比べて体内には蓄積が少ないと。2.05が1.88、1.45が1.25というように、これが統計的な有意差をもって、やはり分娩の回数が多い女性の体内には、ダイオキシンの蓄積がやや少ない傾向にあるという御報告をいただいております。

(PW)



見にくいスライドですが、これは報告書にございますので、岸先生の最後の報告は、札幌を中心として2年間に200人の女性について、さまざまなダイオキシン類について調べて、それを旧環境庁、旧厚生省で発表された平成10年度からのさまざまなデータと比較してございます。

細かいデータですので、一言で申し上げますと、岸班が測定された各ダイオキシンの量は、これまで報告されたダイオキシンの量よりやや低値の傾向があるという結論でございました。

(PW)

私どもの生体を取り巻く環境のもう一つ因子といたしましては、農薬がございます。那須班では、いわゆる有機リン酸系の農薬の中で3分の1以上は、この有機リン酸系の殺虫剤ということになっておりますので、有機リン酸系の殺虫剤の代謝産物ですが、具体的にはジメチルリン酸、ジエチルリン酸、ジメチルチオリン酸等について、GC/MSの測定法を確立いたしまして、測定いたしまして、かつほかの報告と比べてございます。

その一例を次のスライドで御説明申し上げます。

(PW)

いわゆる対照群、全くこういう農薬に接しないと思われる方々と、いわゆる積極的に農薬に接する散布する方の群に分けて、冬、夏について検討しております。

そういたしますと、端的に申し上げますと、対照群と暴露群で統計的に有意差があるとは思えないけれども、夏、特に農作業が活発になるような時期には、やや殺虫剤に関わっている方々には高めに出てくる、nの数はまだ少ないわけでございますので、那須班では、今後こういうことを土台にいたしまして、例数を重ねて検討するという御報告をいただいております。

(PW)

これは岩本班でございますが、岩本先生は、今までの報告は女性という対象で測ってまいりましたけれども、岩本先生は、いわゆる本邦日本人の男性側の化学物質の暴露について御検討をいただいております、具体的には若年の男性、大学生ですが、植物エストロゲンにつきましては337例、ダイオキシンについては47例。

それから、有配偶者の男性、つまり結婚されて子どもがいる、妊孕能があるという男性については、37元素については91例、植物エストロゲンにつきましては286例について検討していただきました。

そして、細かくまとめてありますが、この表の中から幾つか抽出いたしますと、それを次のスライドにまとめてございます。

(PW)

植物エストロゲンにつきましては、岩本班では、今、分けました日本人の男性を2群に分けて、若年の男性と、既に妊孕性が証明された男性2群に分けて検討いたしますと、このピンク色のカラムの后者の群の方が統計的には平均値で見ますと、この植物エストロゲンは14.6ng/mlということで、青いカラムの、いわゆる若年の男性に比べて高値であったという報告をいただきました。

かつこの若年男性の方々の血中のダイオキシンを、新しい感度のCALUX法でダイオキシンを測定いただきまして、その平均値が10.2pg/g lipid という値でいただいております。

す。このように、日本人の男性についての暴露量についての御報告をいただきました。

(PW)

続いて、山田班でございますが、山田班は、既に亡くなられて、病室教室に保存されている臓器、そういう剖検臓器につきまして、乳腺、肝臓、腎臓、脂肪組織、ここがございますように、肺、血液、脾臓、膵臓、胆汁等についての、この化学物質の暴露について検討していただきました。

その結果が、大変細かいスライドでございますが、次のスライドにまとめてございます。

(PW)

ここに報告書がございますので、私が読み上げますと、腸間膜の脂肪組織からずっと臓器が並べてございまして、ダイオキシンの各化合物があります。結論といたしましては、ほとんどの保存された臓器からはダイオキシン類が測定されたというのが結論でございます。更に細かい分析を報告書等ではしていただく予定になっております。

(PW)

津金班の報告を3枚のスライドにまとめまして、最後に御報告申し上げたいと思います。津金先生は、首都圏在住の生殖年齢にある女性80名、年齢は26歳～48歳のレンジの方を中心に、まずダイオキシン類について分析いただきまして、種々ここに値が書いてございますが、トータルとして25.1pg/g lipidの量で、すべての人で蓄積しているという御報告をいただきました。有機塩素系の農薬につきましても、細かく書いてございますので読み上げますと、ある物質は80例中80例、ある物質は80例中2例というふうにはばらつきがございまして、有機塩素系の農薬についても測定いただきまして、大変ユニークな御研究といたしましては、食物の摂取、特にここでは魚の摂取との関係で、小さいスライドですので申し上げますと、月に3回以下の魚類の摂取の方と、それから月に5回以上の魚類の摂取をされている方を検討いたしますと、いわゆるPCB、あるいは農薬関係のものも圧倒的に頻りに魚類を取っている方々の方が体内の蓄積が高いという御報告をいただきました。

さらに、このスライドにはございませんが、報告の内容を検討いたしますと、そのほかのコメ、野菜、果物等ではこういう傾向はないという結論でありました。

(PW)

津金先生の御研究は、そのほかに、同じ首都圏在住の生殖年齢にある方々の尿中のビスフェノールA、それから尿中のイソフラボノイド等について、ここに値が書いてございますが、やはり、あるレベルで検出できるという御報告でございました。

非常に私どもこのフタル酸を測定した者として興味がある点は、職業暴露があるかないかということでございまして、これは今、申し上げましたように、プラスチック材等の樹脂の可塑剤と関連して、これに全く関係ない工場働く方と、それからフタル酸エステルを製造しているような工場働く方、あるいは原料をミックスしている。あるいは、製品を作っているところで分けて検討いたしますと、暴露に関しては、やはり職域によって差があるという報告をいただきました。

(PW)

津金先生の暴露の御報告の最後といたしましては、エコロジカルな研究でございまして、ここに日本の地図がございまして、秋田、岩手から、南は沖縄まで、全国を10か所に分

けまして、それぞれ 20～40 例近い症例でございますが、この方々、全国にまたがる各地におきましての有機フッ素系化合物、御承知のように有機フッ素系の化合物というのは、樹脂の原料にもなりますし、あるいは界面活性剤、あるいははっ水剤等で多量に使われているものでございますが、それらの暴露の状態を検討いたしますと、この有機フッ素系の化合物の 1 つである、PFOS (Perfluorooctyl Sulfonates) は、何と全体 272 例中、全例の 272 例に顕出できたという御報告をいただきました。しかも、この PFOS につきましては、年齢とともに上昇の傾向があると。あるいは、この 10 か所では地域的に差があるというような御報告をいただきました。

(PW)

最後のスライドでございますが、各班の生体暴露ということに関します報告を通覧させていただきますと、この暴露量に関しまして、大体 5 つぐらいの点を注意すべき点かと思う次第でございます。

1 つは、試料採取の条件とここに書いてございますが、採取する、いわゆるシリンジ、注射等、あるいは採取する部屋の空気の状態、こういうものによってこの化学物質は著明に動いてしまいます。

それから、中澤先生に確立していただきました、この測定法の確立、ガイドラインというのは、大変必須なことございまして、真にこの方法によって、しかもクロスチェックを行った値でないと、なかなか信じ難いということだろうと思います。しかも、この 1、2 の条件を満足しましても、精度管理、ダブルチェック、クロスチェックということが必要ございまして、このためには常にバックグラウンドの値、ブランクの値を検討して、それらが非常に高い場合には、これはやはりもう一度この測定法、あるいは採取の試験を検討していかないと、真の暴露量というのは出てきません。

それから、これまでほかの先生方が御報告いたしましたように、生体内での代謝、半減期の問題がございます。具体的に言いますと、ビスフェノール A につきましては、速やかに血中から代謝されますので、血中のビスフェノール A の濃度を測定しても意味がなかなか見つけ難いと。あるいは、フタル酸につきましては、体内でモノ体、あるいはジエステル型等に代謝されますので、それらの物質を測って逆にトータルのフタル酸の暴露量を換算しないと、真の暴露量が出てこない。

それから、最後に挙げました点は、測定間の誤差、これはかつてのように ELISA、いわゆる抗原抗体反応を用いるような測定法で出てきたものというのは、どうしても絶対値が高く、ほとんどの試料から測定されたという時代がございましたが、改めてこの測定法の確立を見た後検討いたしますと、かなりその頻度が低く検出してくるということがございます。

こういう 5 つの点を中心に、私どもこの暴露に関しましては、最後にまとめさせていただきますと、分析ガイドラインに沿った方法で測定した場合に、今、申し上げましたように必ずしも従来 ELISA 等で測定された結果ほど溶出例が多くないということがございます。

今後のことでございますが、先ほどの PFOS でございますように、内分泌かく乱化学物質に限らず、明らかに生体内に残留していると思われるような物質に特化して、母児間の暴露量を確立した方法で測定して、かつこの暴露量の範囲内で生体の影響を考察し得るよ

うな鋭敏な系を確立して、今後検討すべきだと思います。

以上でございます。

伊東座長 牧野先生、ありがとうございました。それでは、ただいまの御発表に御質問がございましたらどうぞ。

阿部委員 2つばかりお聞きしたいんですが、古い病理検体についてダイオキシンを測ったというのがありましたね。あれは許されることなのかどうかということをお聞きしたいと思います。

牧野先生 一つ一つでよろしゅうございますか。これは、山田班の報告、慶応義塾大学の病理学教室の問題でございますので、私はこういう厚生労働科学研究というのは、それぞれの班が、いわゆる倫理委員会を通してやられているものと考えております。

阿部委員 インフォームド・コンセントが病理の場合どうなっているか知りませんし、大学の倫理の問題だと思いますが、私はちょっと問題があるんじゃないかと思います。

牧野先生 それでは、その点につきましては、山田班に次の班研究等で申し伝えたいと思います。

阿部委員 座長が病理学者ですから、どう考えるか後ほど聞きたいと思います。

もう一つ、血液の問題があって、118人のうち2人とか何とかとありましたが、118という分母がもっとたくさんあったのにここに絞ったというふうにおっしゃいました。普通、検体というものはエントリーしたものが幾つかあって、評価可能のものが幾つあったというのが実験の評価になるわけですから、どういう根拠でそういう数字を選ばれたのか、要するに、エントリーされたもの、評価したものと、きちんと示すのが今のサイエンスの常道だと思いますけれども、その点はどうなっているのでしょうか。

牧野先生 お答えいたします。エントリーしたもののすべてについては、異なった方法、つまりガイドラインの確立以前の方法とガイドラインが確立した以後の方法、2つの方法で測定いたしました。

阿部委員 そうしますと、その点をおっしゃらなければいいわけですね。確立した後の方法の症例は何例で、だけでよろしいわけですから。

牧野先生 報告会でございますので、いわゆる測定研究の現場のニュアンスを正確に伝えるという意味で申し上げたわけで、そのほかに他意はございません。

伊東座長 そのほか、どうぞ。

津金委員 先ほどの山田班の検体の件なんですけれども、山田先生が発表なさったときにいましたので、ちょっと記憶があるんですけれども、これに関してはインフォームド・コンセントを取って、倫理審査委員会の審査を得ているというふうにおっしゃっていたと思います。ですから、数が少ないと言えは少ないです。

昔のインフォームド・コンセントを取っていない検体もやろうとすればあつという間にできますけれども、そうじゃなくてプロスペクティブにインフォームド・コンセントを取って集めたというふうにおっしゃっていますから、数が少ないということです。

阿部委員 インフォームド・コンセントの取り方が問題だと思うんです。

津金委員 これを測定することを含めてインフォームド・コンセントを取ったと。

阿部委員 恐らく取ってないと思います。昔の病理検体ですから。

津金委員 私が言うのも変なんですけれども、昔ではなくて、このダイオキシシとか

を測るために、プロスペクティブにインフォームド・コンセントを取って集めたというふうにおっしゃっていたように、私は記憶しています。

阿部委員 そうすると、将来に備えたの研究ができなくなるので、そういうやり方をしていることも多々あると思います。将来の医学の研究に関して、こういうことをやってあるんだと。ですから、それがどうなったのかということをお聞きしたくて、やっている方がそれをきちんと理解していないと、いざというときに大問題になる可能性があるだろうと。だから、これは慎重になさった方がいいと思います。

牧野先生 ありがとうございます。今、津金先生がちょっと追加いただきましたように、私ども知る限りは、御遺族の方々に了解を取っておるといふような御報告の下で報告されたように記憶しております。

伊東座長 どうぞ。

鈴木(継)委員 今、阿部委員がおっしゃったのは、非常に大事な問題だと思います。実はスペシメンバンキングの仕事がスタートするとき、そういう人については、どのような形でインフォームド・コンセントをいただければいいのかという、これはかなり難しい問題で、そう簡単にインフォームド・コンセントをいただきましたよと言って過ぎてしまう問題ではないと。そういう意味で、今の阿部委員の御指摘はものすごく大事だと思います。

伊東座長 よろしゅうございますか。

どうぞ。

武谷委員 先生の測られた血中、あるいは生体各部位の試料が、先ほど井上先生が御発表されましたように、低用量での影響があるかどうか、そういう蓋然性があるかどうかということに関して、いかがなものなんでしょうか。低用量にもいかないので、全くリスクがないと言ってよろしいのか。低用量の範疇に属して、何らかの生物効果があり得るのかどうかとか、その辺に関して何かコメントございますでしょうか。

牧野先生 武谷先生、ありがとうございます。私の本日の分担は、暴露量について報告せよということで、その先の影響ということは、ちょっと逸脱すると思いますが、御質問ですからお答えさせていただきます。今までの、検出された低濃度の量に関する検討で、例えば、*in vitro* の振りまき実験であるとか、あるいは、アンドロゲンのリセプターの問題であるとか、そういうようないわゆるファーマコロジカルの量で考えるような方法で、生体の効果を検証できるような系はないと思います。

しかしながら、私どもの研究班の報告書には検討したものを、本年度報告申し上げますけれども、やはりエピジェネティックな手法を使えば、暴露量の中で必ず動くものもあるはずでございます。しかし、旧来の古い、いわゆる振りまき実験等ではこの量では全く何も動かないと思います。

ですから、新しい手法というものが、生体の影響というものをやはり検討するときには絶対不可欠のように感じます。

武谷委員 少なくともこの濃度で明らかに影響するというデータはないけれども、これまでのいろんな研究成果にかんがみ、影響し得る可能性は否定できないということで、まだ結論分からないということによろしいでしょうか。

牧野先生 おっしゃるとおりです。

伊東座長 ありがとうございます。それでは、特に御質問がなければ、牧野先生、ありがとうございます。

事務局 続きまして、疫学研究作業班、津金先生の御発表をお願いいたします。

津金委員 私どもは、実際に前の牧野先生の話で、人はこういう物質に暴露しているということが分かったんですけども、それが実際に病気の発生に関係あるかどうかということを検証している、その疫学研究の文献をまとめるということの作業によって、現在においては人の健康影響に関して、疫学研究の知見はどのようなかということ。それは、実は前回の中間報告書の追補においてやっているんですけども、それは2000年までの文献だったので、その後の今までの文献をレビューして、それをアップデートしたというようなものの報告です。

ですから、今までの先生方の報告と違いまして、我々研究班の報告をするわけではなくて、これに参加した疫学研究を実際に行っているらっしゃいます、このような先生方に協力していただいて、文献のレビュー作業をしていただいたということであります。

この内容に関しまして、資料3-4-2にすべてまとめてありますが、まだ全部終わったわけではないので、いろいろ不十分なところとかがまだあります。これを次回までに何とかきちとした形でまとめていきたいと考えております。

そして、このスライドは、この内容について抜粋したものですので、この資料3-4-2に沿って御説明していきたいと思っております。

(PW)

実際、人に暴露していると。それが、人のいろんな健康事象に影響を与えるかどうかというものを、いわゆるリスク評価においては、疫学研究からの知見が非常に重要であります。

一方、ここ追加しましたけれども、偶然、バイアス、交絡という3つの要因の影響を受け、必ずしも因果関係を正しく評価できないという限界も疫学研究にはあると。実際に、化学物質に暴露している集団の存在が必要であって、明らかな影響でない限り、大規模で長期の観察が必要になるということで、そう簡単には検証できないということが限界であります。

平成13年12月に報告した現状のアベラブルエビデンスに関するデータをアップデートして、現状の化学物質の人の健康影響に関する問題の整理を行うということで、現在厚生労働科学研究費によって進行中の疫学研究の進捗状況を踏まえて、今後の研究の方向性についてできれば提言していきたいということです。

(PW)

基本的にこの作業は文献調査で、PubMedを利用して、いわゆる病気と、それからEDCとの人での関連ということをキーワードで検索し、検討した病気はここに書いてある病気です。前回のときに比べて、免疫機能、アレルギーを新たに加えました。それから、ダイオキシンは基本的には除外しています。

一応、2004年10月31日までの作業の結果です。

(PW)

数ばかりになりますが、最初は2000年の12月31日までに幾つ論文があったかという話と、2001年1月1日以降幾つだったという話です。それから、すべて日本人を対

象とした研究は、残念ながら今のところは1つもないという、これはすべての病気に関してほとんど共通することであります。

乳がんは非常に数が多くて、44件だったのがプラス19件加わっております。

子宮体がんは2件だったのが、これは加わっていません。

卵巣がんは6件だったのが、4件加わっています。

(PW)

前立腺がんは13件だったのが11件増えています。前立腺がんに関する、ある程度関心が強いということが分かると思います。

精巣がんは16件が2件加わっております。

甲状腺がんは6件だったのが、これは加わってありません。

(PW)

甲状腺機能に関しましては、12件だったのが2件加わっています。

尿道下裂、これは15件だったのが4件加わっています。

停留精巣は6件しかなかったのが、この3年間でまた更に6件加わっているということで、文献が増えているということです。

(PW)

小児神経発達というのは、非常に関心がありまして、前回のときも小児神経発達に関する影響に関しては、ある程度いろいろポジティブなデータ、ネガティブなデータが混在していて、今後いろいろ研究が必要だろうというふうに提言したんですけども、その後たくさん論文が出ていまして、21件だったのが17件加わっています。

精子数も非常に関心を集めていた結果を反映しまして、ここまでは6件だったのが、その後27件も増えているということで、関心の強さ、高さというのがわかります。

子宮内膜症に関しましては、4件あったのが2件新たに加わっています。

(PW)

免疫機能すなわちアレルギーですが、これは今回初めてでしたので、すべてレビューしましたけれども、5件あったということであります。

(PW)

それで、実際どうだったかというまとめなんですけど、発がん影響に関しましては、日本人のエビデンスはないと。それから、ここら辺は前回と一緒にですが、有機塩素系化合物による、乳がんリスクの上昇はなさそうであるということです。ただ、層別解析によって影響が強くなる可能性を示唆する報告があると。

DESに関しては、20~30%のリスクの上昇がある。

その他の化学物質と乳がんに関しては言及できないと。

(PW)

下線部は今回新しく入れていますが、DESと卵巣がんとの関連については、複数のコホート研究の結果が一致していないということです。

その他の化学物質と卵巣がんは言及できない。

今回、アトラジンという農薬の一種が、比較的検証されていて、ある研究でアトラジンと前立腺がんとの関係が強いという論文があったので、それを踏まえて比較的大規模な研究が行われていて、アトラジンと前立腺がんとの関連は否定的であるという結果が出てい

ます。

その他は前立腺がんに関しては言及できないと。

その他の内分泌系の影響を受ける部位のがん（子宮体部、精巣、甲状腺）に関しては、成績がほとんどないということです。

（PW）

甲状腺機能は文献が加わっておりませんので、前回と一緒に、PCBの高濃度暴露によって甲状腺機能の低下をもたらす可能性が示唆されているという段階です。それから、比較的low濃度のバックグラウンドレベルでのPCB暴露による乳児の甲状腺機能の低下が示唆されるデータがあるけれども、否定するものもあって一致した結論が出てないという。これは前回と変わらない状況です。

（PW）

器官形成に関しては、症例対照研究では妊娠中の暴露による影響が示唆されると。今後は、母親が妊娠中から立ち上げた、いわゆる前向きコホート研究に基づき、特に器官形成期の暴露物質濃度の測定を行う形でのリスク評価が不可欠であるということであり、これは主に尿道下裂ですね。

停留精巣については、我が国ではこれまで先天異常モニタリング項目には入っていませんので、データがないので、増えているとか、減っているというのは分からないということです。それから、リスク評価のため尿道下裂とともに、前向き疫学研究の実施と、先ほどと同じような研究が必要だろうということでもあります。

（PW）

小児神経発達への影響に関しましては、有機塩素化合物に関するコホート研究の追跡結果では、出生前暴露と児の神経発達等との間には、負の関連性が見られる報告が多いが、ただ一致していないということです。

それから、実際、負の関連性が認められたといっても、その後追跡すると学齢期に入るとその影響が改善する傾向が認められるということで、母乳保育とか家庭環境が改善要因と考えられるが、明確にはなっていないということです。

米国12地域で行われた大規模な研究において、やはりインコンシステントであるということで、いわゆるほかの食べ物とか、水銀・鉛とか、ほかの汚染物質などの測定されていない物質の影響などについても検討しなければいけないのではないかと。

それから、PCBやダイオキシンによる暴露以外に、受動喫煙とか多環式芳香族炭化水素や有機リン酸系殺虫剤による出生前暴露の影響については、いずれもが児の発達に影響を及ぼしていたと報告されているということです。

アジアにおけるコホート研究は、台湾における「油症」研究の追跡調査しか行われていない。日本人集団を対象にPCB・ダイオキシンのみならず、児の神経発達に影響を見るようなコホート研究は、絶対必須であろうということでもあります。

（PW）

精子数に関しましては、化学物質の高濃度暴露で精子数の低下があるとする報告が増えているが、これが実際内分泌かく乱作用によるものかについての判断は困難であるということです。

ただ、職業暴露や何かによる報告が多いので、一般集団での報告は少ないので、きち



とした影響評価のための方法論の整備と信頼性の高い研究デザインによる疫学研究の調査の必要性があると。

子宮内膜症に関しては、一致していないということです。

免疫機能に関しては、PCB暴露とアレルギー性疾患の罹患の関連については、複数のコホート研究の結果が一致しておらず、関連性については判断できないということになっています。

(PW)

これは最後のスライドですけれども、前回の中間報告においては、EDC暴露と疾病の現状把握、モニタリングが必要であるという話になっていますが、モニタリングという状況にはなっていないというのが、現状だと思いますが、例えば、疾病に関しましては、死亡統計とかである程度モニタリングができますが、今後、先ほど言いましたけれども、停留精巣のようなモニタリングの対象になってないもののモニタリングを考えなければいけないということは、まだ課題として残っているということです。

それから、前回の報告で、症例対照研究やコホート研究などの疫学の方法論の基盤とした、特に日本人を対象にした研究を推進する必要があるということに伴って、ここにある幾つかの研究班ができて、我々の研究班はホルモン関連のがんに関する研究とか、それから子宮内膜症の研究、それから職業暴露の研究も行っています。

それから、妊婦や乳幼児を対象としたコホート研究、及び先天異常に対する症例対照研究、これは岸先生が行われていますけれども、尿道下裂、停留精巣、ケースコントロールスタディでやられています。

それから、実際、母親が妊娠中から追跡調査するような研究計画を立てていらっしゃるようになって、そういう意味でこれは非常に大事な研究だと思います。

岩本班は、日本人男性の生殖機能に関する疫学的調査研究、これは精子数の問題です。

職域集団を対象とした疫学研究として、那須班、それから我々がこの研究を職域集団を対象とした高暴露の集団に関して行っています。

それから、八重樫班は、今まで論文が子宮体がんに関しては2つしかなくて、その後も文献がアップデートされてないんですが、その症例対照研究を今、行っているということで、幾つか疫学研究が行われています。それで、日本人の研究が1件もないというのが、まだ変わってないのが非常に問題なんですけれども、少なくとも我々の子宮内膜症に関する研究は、今度の報告書ではちゃんと1件に数えられるようになる予定になっていますので、1件ぐらいいは加えることができ、今ここで行われている研究の結果が出てくれば、何件か入れていきます。

ただ、疫学研究というのはいろんな意味で限界もありますので、1つの研究に余り頼り過ぎるといっても、危険な面もあるということでもあります。

以上、報告を終わらせていただきます。

伊東座長 津金先生、ありがとうございました。ただいまの御発表に御質問ございますか。

どうぞ。

武谷委員 これまで、この研究会の発表を聞いてまいりますと、この種のかく乱物質というのは、胚発生の時期、あるいは胎児・新生児期、そういうクリティカルな時期が一番

感受性が高く、その時期の影響に主としてフォーカスを当てて、皆さん研究されてきたと。ところが、今のエビデミオロジーですと、乳がんとか前立腺というのは、言わば生活習慣病のように、生まれてから長年にわたり、どういう食生活をしたかとかということで、この研究が多くの先生方がやってきた胎児期の研究とは、かなり異なったラインになっておられ、先生の発表もほとんど生後の長期的にそれを服用した場合の影響ということで、胎児、新生児期における基礎的な研究の目指すところと、生活習慣病の可能性を探る研究が、少し一致しないようなところがあるので、その辺り共通の目標に向かってこの研究班として仕事をされるべきではないかという気がするんですけども、いかがなものでしょうか。

津金委員 例えば、成人期でも、乳がんにしても、子宮体がんにしても、子宮内膜症にしても、非常にホルモンとの関連が強くて、もしかしたら実際そういう内分泌かく乱化学物質が、その発生に影響を与えているかもしれないということは懸念されるので、その問題はそれなりにクリアーにしなければいけないと。数も非常に多くて、多くの人が病気になっていますから、それはそれで重要だと思います。

もちろん、そういう意味で胎児期とか、小児神経発達とか、いわゆる奇形の問題とか、そこら辺の問題は重要で、そういう意味で岸班において、そのような研究が行われていますけれども、何しろ恐らくこういう奇形とかをモニタリングするためには、2万人ぐらいの人たちを集めて追跡調査していかないと、きちっとしたデータが出ないということもあって、今、鋭意努力して行われていますけれども、ちゃんと着実にそういう研究も行われているということです。

それから、岩本先生も精子の問題に関しては、研究を行っていらっしゃるということです。

武谷委員 精子の問題にしても、思春期以降の暴露との関連を恐らく見ておられるときの、男の胎児の暴露が精子にどうこうということまでは、この研究としてそこはアドレスできないような感じはするんですけども。

津金委員 ですから、こういうことを改めて妊娠、産婦人科、それから新生児とか、そこら辺の領域でのきちっとした疫学研究の必要性というものが改めて問われて、1つだけでは不足で、もう一つぐらい大きなものを立ち上げる必要があるんじゃないかと、私個人は非常に思っています。

余談ですけども、例えば、水銀のリスク評価を行う意味においても、余りそういうリスク評価を行うデータが残念ながら日本にはないという問題があって、そういう研究がきちっと行われてこなかったということが、今、実際水銀のリスク評価を行うときには、セイシェル島とか、フェロー諸島とか、全然関係ない外国人の疫学研究のデータに基づいてリスク評価をしなければいけないという現状、日本は水俣病という悲劇を経験しているので、それをちゃんと生かしてこれなかったということで、そういう疫学研究のきちっとした体制を組むということにおいて不備があったんじゃないかと。

だから、是非もう一本ぐらい立ち上げる必要があるんじゃないかと、個人的には考えています。

伊東座長 どうぞ。

阿部委員 津金先生、ホルモンに注目されて、増えるんじゃないかとおっしゃったと思

うんですが、がんというのは男女差があるものが結構あるんですね。ですから、減るとい  
うのは難しいとは思いますが、そういう視点でも疫学的にやっていただけると非常にい  
いんじゃないかと思えます。

津金委員 疫学は両側検定しますから、リスクが増えることも、減ることも同時に検証  
します。実際、子宮内膜症に関しては、どちらかという減るとい方向のデータが得ら  
れております。

阿部委員 例えば、食道がんなんか女性に少ないですね。それから、ほかに前立腺は男  
性しかないわけですがけれども、そういうふうに臓器によって性差があるのは随分あると思  
うんです。だから、そういう面でやっていただくと、思わぬがんが俎上に上がってくるん  
じゃないかという気がします。

津金委員 いわゆるホルモン関連がんじゃないがんも、ホルモンとの関連があるかもし  
れないというお言葉を念頭に入れながら研究していきたいと思えます。

伊東座長 ありがとうございます。これからも、しっかりしたデータを続けて出して  
いただくようにお願いします。どうもありがとうございました。

事務局 続きまして、リスクコミュニケーションでございます。これについては、作業  
班長が内山先生でございますけれども、本日御欠席ということですので、事務局の方より  
御説明をさせていただきたいと思えます。

資料3 - 5 - 1、3 - 5 - 2、3 - 5 - 3が関係資料になっておりますので、こちらを  
ごらんください。先ほど申し上げましたように、リスクコミュニケーションにつきまして  
は、内山充先生に作業班長をお願いしたところですが、本日は事務局から御説明を  
させていただきます。

なお、本日用意をさせていただいた、資料3 - 5 - 1から資料3 - 5 - 3につきまして  
は、作業班長の内山先生と事務局で相談をして案として作成をさせていただいたものです。

まず、資料3 - 5 - 1から御説明をさせていただきます。2ページをごらんください。  
今回リスクコミュニケーションに関して、まず必要性について整理をさせていただきました。  
これが、2(1)になっております。今回は、化学物質管理におけるリスクコミュニ  
ケーション、この中でも厚生労働省から発信される情報伝達について整理をいたしました。

特に重要性が認められつつあるという点に関しては、まず根拠となる科学的な情報を基  
にした説明責任を果たすことが求められていること。

2番目として、適切な情報伝達によって政策への理解を求めることに基づいて、政策決  
定に関して合意形成が達成されるということが重要であること。

3番目として、仮にこういった合意形成に至らない場合であっても、もともとの基盤と  
しての化学物質のリスクに関する理解の深まりというのが、個別の問題が起こった際の理  
解の手助けとなること。

それから、情報発信者への信頼性の向上といったことに寄与するということもありまし  
て、リスクコミュニケーションの重要性が認識されたということをもとめております。

今の3つのまとめにつきましては、化学物質管理一般に関しても当てはまることかと思  
いますけれども、特に今回内分泌かく乱化学物質問題について整理をするということで、  
2ページの下段になりますけれども、この問題に関する特徴を整理させていただきました。  
これは、中間報告書追補の中でも同様のことが記載されていますが、

提出された仮説が、従来の化学物質の有害性発現の概念を越えるものであったこと。  
検証が容易ではない仮説であること。

仮説検証作業において、研究者の中でも意見が分かれるほど相反する結果が報告されていること。

研究の過程で、従来の科学的手法では予測できない結果、逆U字現象などが報告されているというようなことがございまして、リスクコミュニケーションを考えるに当たりまして、内分泌かく乱化学物質問題につきましては、従来の化学物質に関する問題のように、対象となる化合物が決まってないとか、あるいは有害性の内容が必ずしも十分に判明していないという点が、リスクコミュニケーションの実施、あるいは従来のガイドラインの適用を困難にしているのではないかとということで、整理をいたしました。

そこで、今回は、内分泌かく乱化学物質問題のリスクコミュニケーションガイドラインとして案を作成いたしました。これにつきましては、前回6月の検討会で、厚生労働科学研究、主任研究者としては慶応義塾大学商学部の吉川先生の方から御紹介をいただきました、内分泌かく乱物質のリスクコミュニケーションに関する研究、こちらの成果を踏まえまして案を作成させていただきました。

4ページからをごらんください。まず対象といたしましては、厚生労働省を代表すると行政が国民との間で情報のやりとりをする。あるいは、意見の交換をするということを主眼に置いてございますが、中でも厚生労働省が国民一般消費者に対して、情報や施策といったものを発信する場合、どういうことを考えるべきかという点を中心にまとめさせていただいたものです。

伝えるべき情報の内容についてということで、留意点としては国民について、必ずしもそれぞれの年齢差であるとか、既に持っている知識がいろいろな部分があるので、この点に留意しつつ情報を伝達する必要があるというふうに考えております。

それから、中身に含めるべき情報といたしましては、括弧書きで書いてあるところが基本的な項目になりますが、まず内分泌かく乱化学物質問題に関する基礎的な情報として、問題の背景、科学的知見の内容、それから汎用される用語の説明などがあります。これは、化学物質管理にも関連するところですが、リスクの予想に関する情報ということで、有害性の程度、暴露の有無や程度といったリスク評価に関連する科学的な情報。それから、リスク低減のための行動といったリスク管理に関する情報。これにつきましては、一般の方々にリスクの概念が浸透していないというような現状では、こういった基本的な概念の説明も必要があるというふうに考えております。それから、専門家から見れば誤りであると判断される知識が広まっている場合には、その誤解を解くための説明も必要であろうと考えております。それから、先ほどの目的の点にも関連しますけれども、行政における施策の説明や行政施策の結果についての情報を盛り込むべきと考えております。それ以外に、情報の受け手が必要としている情報ということで、こちらの方から出したい情報のみならず、受け手が必要としている情報をできるだけ調査をして盛り込むことが望ましいと考えております。

次に情報の作成に関してでございます。この部分については、特に専門家、研究者の方々の役割の重要性について言及しております。それぞれ御研究をいただいた成果について、正確性を保ちながら、分かりやすく解釈・加工して伝えていく必要があるというふうに考

えております。

(3)が、具体的な情報伝達の手段ということで、今回は3つほど例を挙げております。まず、WEBページでございますけれども、これについては、誰もが開けると利点がありまして、例えば、大人向けの情報、それから子どもや教師向けの情報といったもの。あるいは、Q & A、パブリック・コメントを述べるような手段を入れてはどうかということを考えております。

もう一つが、窓口配布用の簡単なリーフレットということで、これは初歩的な情報を伝える手段ということで考えております。

6ページでございますけれども、リーフレットについては内容の制限もございますので、このリーフレットを見た方が更に詳しく知りたい場合に、もう少し容量の大きいパンフレットというようなものを上げてはどうかということになっております。

それから、参考といたしまして、対話型の手法、これまでの例についてまとめたものを引用させていただきました。

そして、8ページ目が最後になりますけれども、継続対応の必要性ということについても述べております。

これがガイドライン案の本体でございますけれども、資料3 - 5 - 2といたしまして、このガイドラインの別冊付録というものをつくりました。これは、リスクコミュニケーションの技法になっておりますけれども、内容については発信者の聞き方であるとか、話し方、それから文章を作るときの注意であるとか、その文章であるとか話し方の中の具体的な表現の望ましい方法、それから電話の対応の仕方、情報伝達のタイミング、あるいは受け手が求める情報、問い合わせ内容の記録といった、具体的な方向論について吉川先生の御研究の成果を反映させていただいたものです。

資料3 - 5 - 3に関してでございますけれども、リスクコミュニケーションに関しては、ガイドラインの作成もさることながら、実際に実施して、その経験を基に、内容を順次改善をしていく取組が重要というふうに考えております。

そこで、この資料3 - 5 - 3ですけれども、現在、厚生労働省で出しております、内分泌かく乱化学物質のホームページの内容を御紹介させていただいております。今回、ガイドライン案を出させていただきましたが、中間報告書追補その2までに間に合うのであれば、このホームページについても中身を改訂する作業ができればと考えております。

簡単に現行のホームページの御説明をさせていただきますと、最初のページでございますのが、トップページでございます。ここに、内容目次がございます。ここに、内容目次がございまして、順次赤い部分をクリックしていただくと、次のページに飛んでいくという形になっております。

まず、この内容目次の1の「内分泌かく乱化学物質とは」ということが、資料の2枚目以降になっておりますけれども、この部分について、内分泌の説明、それから内分泌かく乱化学物質とは何かという点、それから今後の取組の必要性などについてまとめたものとなっております。

それから、続きの部分ですけれども、これがQ & Aになっております。こちらにつきましては、内分泌かく乱化学物質に関する正しい知識と現状の安全性確保について理解を深めていただくためのQ & Aとなっております。標題が食品関係分野となっておりますけれども、これは当初このQ & Aを作成した際に、現在の食品安全部が担当したという関係で、

こういう形になっております。食品以外の点についても、言及されています。

次に、3番目として、アメリカEPAの関連データベースについても、これはEPAの許可を得まして、一部訳したものを掲載しております。

ここまでは、トップページなどについて御紹介をさせていただきましたが、それ以外にも4として「調査・研究」として、当検討会の議事録であるとか、中間報告書、同追補、それから一部厚生労働科学研究費で行われた研究報告書、それから先ほどから御紹介のあります、グローバルアセスメントに関して原文と翻訳などが出ております。

それから、関連ホームページへのリンクということで、幾つか関連をする部署のリンクを掲載しているということでございます。

リスクコミュニケーションの御説明については、以上でございます。

伊東座長 ありがとうございます。この件につきまして、御質問がございましたらどうぞ。

青山委員 ちょっと間抜けな質問で恐縮です。このリスクコミュニケーションの内容というのは、最も念頭に置かれているのは、行政が国民とどう付き合うかということですね。そうすると、例えば、こういう取りまとめの中に入ると逆に言うと国民は、なるほど行政はそういう手に来るわけねというのが、全部見えてしまうような気がするんですけども、その辺りを取りまとめのときに、何かお考えはございますか。

事務局 まず、非常に単純な回答をさせていただきますと、参考資料2ということで、今日配布をさせていただいております、中間御報告書の追補がございます。この中に10ページをごらんいただくと、行動計画というものが出ておまして、この検討会で決めていただいた計画になっておまして、この中でリスクコミュニケーションガイドラインを策定するというのが、計画の1つになっておりました。そういう意味では、行動計画の課題を1つ解決しつつあるということだと思います。

それから、手のうちということかと思えますけれども、私どもとしてこういう形でやっていきますということについて、表明をさせていただければと考えております。研究班の成果として、具体的に注意すべき点を上げられましたので、当然私どもがそういうものをきちんと認識して、情報提供をさせていただくということにさせていただきたいと思えます。

伊東座長 どうぞ。

鈴木(継)委員 ありがとうございます。この問題に関連して、関係のある各省庁の数を勘定したことがあるんですが、9つあるんですね。9つある省庁が、それぞれみんな縦割で全部来ると考えるわけでありまして、今回もまた厚生労働省と環境省と国土交通省と何と関係するところがたくさんあって、それが同一の問題に対するリスクコミュニケーションの話を、専ら行政の側から国民に伝えてわかってもらいたいというスタンスでやるんだとすると、話はまたごちゃごちゃになってしまうんじゃないかと。それを、例えば、英語なら英語に、国際語に直して持って行って、国際会議で話をすると、お前それでよくやっていけるなということに相なると私は心配するわけです。

そういう意味では、リスクコミュニケーションの問題は、この中でやるのがいいのか、それとも関連するいろいろなところを別に組織した形で、いわゆる縦割行政の枠を少しでも、何と云うか、壊せというのは過激かもしれませんが、縦割じゃない方向の建設

的なリスクコミュニケーションができるといいですね。と申し上げたいと思います。

伊東座長 よろしゅうございますか。ほかに何か、どうぞ。

和田委員 食品の安全の行政が、昨年、食品安全委員会ができてから、ちょうど1年になりまして、最近の例では一番多いのがBSEに関してなんですけれども、リスクコミュニケーションの回数というのが非常に多くなっているんです。回数は多く、それから東京の場合ですと特に多いです、BSEに関して、例えば、申し上げますと、厚生労働省と農林水産省と食品安全委員会と3つが一緒のこともありますし、それぞれがということもあって、大変回数が多く、それからそこで提供される情報というの、非常に多い経験をしております。

そういうところへ、私もできる限り出るようにしております、1年を経過して、今、リスクコミュニケーションを消費者の方も考え直すというか、このままでいいのかということ、いいんだろうかという声が出ております。

BSEだけではなくて、例えば、昨年ですと鳥のインフルエンザであるとか、食品の安全性ということであるとか、それから農薬についてというようなことがありまして、そういう経験からいまして、この内分泌かく乱化学物質、非常に今まであった、持たれた問題以上に難しい、消費者が非常に関心は持っているけれども難しい、難しいという言葉を使ってはいけないのかもしれませんが、問題、だけでも必要だなというような感じを持っております。

今日、ここにリスクコミュニケーションについてこれだけいろいろな、具体的な、例えば、こういう提供の仕方とか、こういう言葉の言い方は、こちらの方がベターだというような具体的なことが出ておりまして、やはりこれからは情報は提供されて、しかもそれが一方通行ではなく双方でと、そこまではよく分かりますけれども、具体的にになってきますと、まだまだ正直なところを行政の方も、双方向の片方の消費者の方もなかなか慣れていないと。

BSEに関して言いますと、消費者だけでなく業者であるとか、いろいろな立場の人がそこに、集会の場合には参加するものですから、いろんな意見が出ますので、そういう意味では是非内分泌かく乱化学物質について、回数を重ねていただきたいとは思いますが、これは集会だけではなく、いろんな情報提供があると思いますけれども、1年経って必要であり、有用ではあるんですけれども、そのやり方というのをもう少しずつ消費者の方の受け止め方、情報の出し方というのをも考えていく点があるのかもしれないということを、1年経っての感想でございます。

伊東座長 津金先生、どうぞ。

津金委員 リスクコミュニケーションというのは、非常に大事なんですけれども、その前にちゃんとリスク評価をしないとコミュニケーションができないんです。ただ、みんなばらばらにデータをまとめたりとか、1つの研究の成果を話して聞いていても収集が付かなくて、やはりそれなりのシステムティックに、国際的に今いろんなものに対するリスク評価が行われていて、我々の資料にも総論として、現状としてリスク評価は、国際的にはどんなことが行われているかということ参考までに示していますけれども、一般的には人のデータ、そして動物のデータ。それから、実際、本当に暴露量がどのくらいあるのか、それからメカニズムのこととか、いわゆるバイオロジカルな問題とかを踏まえて、現状に

においてどこまでリスクがあるのか、我々に対してリスクがあるのかということ、きちっと1回評価しないと、コミュニケーションができないのではないかとこのように思います。

こういう検討会とか、みんなの意見で多数決とか、それは全然科学的ではなくて、やはり科学的にアベイラブルな、いわゆるデータに基づいてちゃんとワーキンググループなりで作業をして、リスクを分からないなら分からないなりにきちっと評価することがまず行われるべきではないかと思えます。

伊東座長 ありがとうございます。実は私はこの内分泌かく乱化学物質の問題について、2つの大きな問題があると思っています。1つは、よく言われるように、安心・安全ということです。安全については、サイエンティフィックにいろいろと解析ができる。しかし、安心というのはフィーリングの問題ですから、国民の一般の消費者が安心だと思うようになるためには、やはりリスクコミュニケーションなり、リスクエデュケーションなり、そういった本当にリスクはどの程度かということ、きちっと情報として提供して、皆さんに聞いてもらうというか、知ってもらうことが大事なんです。

ところが、一部の環境学者の中には、「懸念される、懸念される。」ということをする人がいるでしょう。そうすると、一般の人は本当にどこを信じていいのかというふうになるんです。また、マスコミの人たちは、危険だ、危険だということをよく言っている。そして誘導して懸念があるというふうに言わせるということもあると思います。しかしながら、実際、懸念されるときには、ここまでは懸念すべき問題があるけれども、ここから先はまだ分からないということ、きちっと情報として提供することが必要だと思えます。

この会議では、今日もいろいろな先生方からサイエンティフィックなデータをきちっと出していただきましたが、サイエンティフィックなデータに基づいて、ここから先のはよく分からない、これから先、更に検討すべき問題が残されているということ、明らかにして、やはり一般国民の安心・安全ということが期待できるように、頑張っていかなければいけないというふうに思っております。

私一人でしゃべりましたけれども、何か御意見がございましたらどうぞ、積極的に御発言ください。

和田委員 今、先生がおっしゃいましたような情報の出し方というのは、今まで行政は少なかったと思うんですけども、これはBSEについての食品安全委員会の出した資料ですけども、ここに解明されてきたことと書いてずっと書いてありまして、まだ解明されていないことというのが書いてあるわけです。そうすると、そういう意味で本当に私たちとすれば、今のところここまでは分かっているんだと。まだここから先は分からないという情報の出し方というのは、今までの消費者はある意味では慣れてなかったわけですけども、そういう情報の出し方というのが積み重なっていった信頼関係ができてくるんじゃないかという気がします。

ですから、今まさに先生がおっしゃいましたような、特に内分泌かく乱化学物質については、そういうことが言えるのではないかとこのように思います。

伊東座長 そのほか、どなたかございませんか。

それでは、全体について、何か御意見がございましたら、総合的なディスカッションに入りたいと思いますので、御発言ください。

どうぞ。



青山委員 今、座長と和田委員がおっしゃったことを受けるような形になると思います。低用量の影響については、まさしく現在のところ、あるとも、ないとも分からないし、実際に動物実験をやろうと思っても、なかなか真の意味でコントロールが取りにくいという状況であると思うんです。そこについては、メカニズムの解析が進んでいるということで、私も好ましく思っているんですが、仮にあった場合、どなたもそのような低用量の影響があった場合に、どうやってリスクアセスメントすべきかという意見を、私は全くアイデアがありませんが、どうやってそういうもののリスク評価を科学的にすべきかというテーマがないんでありますが、そういうところはどのようにお考えですか。

事務局 事務局の方からお答えをさせていただきます。先ほど津金先生からもリスク評価が必要だというお話がありまして、確かに、当面重点事項ということでこれまで検討していく中では、メカニズムの解明であるとか、ハザード評価のところを中心にやりつつ、できるところから暴露評価について見ていくということで、必ずしもその先にこれらを相互に関連づけながらアセスメントしていくというところまで、シナリオが書けてなかった部分があるのかと思います。

そういった意味で、今、拙速に、例えば、もう今あるものでリスクアセスメントをしましょうということではなくて、これは今後、先生方に是非御検討いただきたいことですが、後ほど資料4 - 2ということで、行動計画の案というものを outsizing いただいております。今から着手できることも含めて、少しこの中でそういった点についても盛り込むことを御検討いただきつつ、私どもも考えてまいりたいと思います。

伊東座長 それでは、どうぞ。

藤原委員 先ほどの話に戻って恐縮ですが私はマスコミ出身でジャーリストですから、座長のお言葉にもありましたように、やや不安をあおるような、誘導するような報道をしているのではないかと、おっしゃることも一部分かるんです。私もかつてそういうところにいるいろんな仕事をしていましたけれども、それは読者、一般大衆と言ってもいいかもしれませんが、そういった方たちの耳に入りやすいような表現をとったがために、かなり極端に単純化し、極端に情報のある部分に局限し、焦点化し過ぎて誤解を生じたということは、かつてなかったとは言えないと思います。

だから、この問題は分かっていないところがたくさんございますので、その点の出し方はもっと注意しないといけないと思いますが、ここの場でずっと、先ほど来個別の御研究を伺っておりまして、分野、課題によって、分からないところが非常にまちまちなんです。全部分野別に、先ほどの研究報告、同じように横並びで何か判断ができていないか、あるいはリスク評価できるかと言えば、必ずしもそうではなくて、個別にみんな違うと。そして、その間には、安全であるというか、かなり高い安全性を持つというか、そういったところと、そうではないのではないかとこの間のグレーゾーンが、かなり大きいものがあるような気がしておりました。

そうすると、一体どこに落としどころを置いてリスクコミュニケーションをやるのかというのは、非常に難しい問題で、個別に相当丁寧に表現を考えて、いろいろこの分野についてはこうですということをお互いにやらないと、また誤解が生じるんじゃないか、いつて歯切れの悪い、分かりにくい、国民にとって不親切なものにもなり得るんじゃないかと思っております。

それから、先ほどそちらでもどなたかおっしゃいましたように、いろいろなほかの省庁のリスクコミュニケーションもありますから、そういったものとの複雑な関係というものも出てくるかもしれないなと思って、しかし、ここにおいては内分泌かく乱化学物質についてのみのことを考えるということは、1つの段階としては必要だなと思いながら、承っております。

私は、別にこうしたらという答えがあるわけではないんですが、さっき申し上げたように、一種のグレーゾーンと言ってしまうと、大変あいまいな、またマスメディア的な言い方になってしまうんですけれども、分かりにくい、そして特に素人にとっては分かりにくい、専門家の方にとっても、突き詰めて聞いたら返事に窮するということもあるいはあるんじゃないかと。そういったことを丁寧に仕分けしながら、コミュニケーションも取るというのは、いかにあるべきかというのは、非常に難しいと思います。

この報告書の中に、サイエンティフィックなものがたくさん集積されましたけれども、これとこのリスクコミュニケーションというものがやや異質ななという感じは、私もいたします。ディメンジョンが違うんじゃないかと。だから、そういう意味で、ここをおろそかにしないということは非常に大事なことだとは思っているものの、同じ報告書の中に入れるということには、若干の違和感がありますけれども、厚生労働省の御方針によって一緒にした方がいいということであれば、それもそれでいいだろうと思いついて伺っていました。

しかし、私はこの会議が始まった最初的时候でしたか、内分泌かく乱化学物質という言い方が、余りにも難しいので、マスメディアがよく使う環境ホルモンという言葉が分かりやすくいいんじゃないですかと、一言軽率な発言をしたことを今、思い出しておりますが、そういう言葉は科学的ではないと、ここの一問一答に書いてありまして、それは全くそのとおりだと思います。そうすると、普通の一般の生活者に話すときに、内分泌かく乱化学物質ということのを再三繰り返すということは、耳に果たして入りやすいのかどうか、こなれた日本語として定着していくのかどうか、あるいはこなれない方が消費者は幸せなんだろうと、私は逆に思いますけれども、そういうことで、いろんな問題があるなと思いついて伺っていました。

まとまってないことで、いきなり発言して申し訳なかったんですが、とりあえず一般の人の耳に入りやすいというか、正確であり、かつ分かりやすいということを考えるのにどうしたらいいかということ、もう少し時間をかけて考えるべきではないかと思いついて伺っていました。

もう一つ、資料3-5-3を見ておりましたら、関連ホームページへのリンクという中に、ドイツの国立環境研究所の中に、環境ホルモデータベースという言葉が出てくるんです。ドイツは、なぜ環境ホルモンという言葉を使っているんだろうかと、見た瞬間思ったわけです。あの科学が非常に進んだ、うるさいドイツにおいて、そういう言葉をデータベースに使っている。これは翻訳なんですか。それとも間違いなんですか。その点を合わせて伺いたいと思います。

事務局 資料3-5-3の関連ホームページへのリンクでございますけれども、こちらにつきまして、例えば、2番目の(独)というところとか。

藤原委員 ドイツの国立環境研究所のところですか。

事務局 申し訳ございません。これは、独立行政法人の独でございます。

藤原委員 失礼しました。ドイツじゃないんですね。

事務局 済みません。略になっておりまして、独立行政法人でございます。

藤原委員 ごめんなさい、間違いました。そうすると、独立行政法人の国立環境研究所がこんな言葉をお使いになってらっしゃるんですか。それもまたちょっと不思議な。

事務局 これは確認いたしますけれども、恐らくそのホームページの標題をそのままいただいてきているとは思いますが。

藤原委員 そうすると、ついでに申し上げますと、ここにやはり東京都環境局の環境ホルモン対策という事業が出ていますね。だから、こういう言葉が役所の中でも使われている。地方自治体ですけれども、どう考えたらいいでしょうか。やはり分かりやすいと思って単純化された、誤解を生じやすい、不正確な言葉を、東京都は使っているということになるわけですね。

そこら辺は、やはり整合性を持つようなことをお考えいただけたらと思いましたが。済みません。勝手なことを申しまして。

伊東座長 どうぞ。

井上委員 直接関係のない話ですけれども、リスクコミュニケーションの評判が余りよくないようですので、少し応援演説をお留守の内山先生のためにしようと思えます。私もそうですし、お隣に座ってらっしゃる井口先生もそうですけれども、井口先生はどちらかと言うとニュートラルなんでしょうけれども、環境省サイドでのお仕事をお手伝いになることが多くて、それ以外にも経済産業省であるとか、農水省であるとか、いろいろな省のお申し入れによってお手伝いをしてきているわけなんです。

それから、先ほど鈴木先生からお話がありましたように、当時は環境省が庁でしたから、9省庁でスタートしましたが、それ以後ずっと私、感じていることは、日本はいい国だなと思っております。各省がそれぞれの立場でもって、省というのはそれなりの異なったステークホルダーの上に成り立っておりますから、それぞれの立場が若干ずれるのは当然でありまして、しかも所掌業務も違いますから、そこに重点を置いたエンドクライン問題に関する対応を取ってきておられます。

その辺、アメリカも似たようなところがありまして、たくさんの省庁が、18だか何かの省庁が、言ってみればそれぞれの立場から言いたい放題のことを言っております。それぞれ全く違った考え方に立脚していることもしばしばです。

私は、一般の国民、それからマスコミの方たちは、それぞれの省庁のそういう立場の違いとか、見え隠れするところの違いを、できるだけ国民に伝えるようにしていただくのが、一番最終的に分かりやすいことになるのではないかと思います。

省によって非常に立場が違います。その違いが見えてくるのが、大変面白いことなのであって、変にまとまったり、1つの用語に決めつたり、そういうことをしないことが最も大事なのではないかと私は思っております、そういうことをあげつらうマスコミの人は、私は大嫌いです。

伊東座長 どうぞ。

高杉委員 藤原先生の話についてなんですが、環境ホルモンという用法は、いわゆる環境ホルモンでいいんじゃないかと思えます。正式に学術的には、内分泌かく乱化学物質で論文なんかはそう書かないといけませんけれども、一般的にはいわゆる環境ホルモンでいいんじゃないかと思えます。

そういうことは、いろいろございまして、例えば、モルモットという言葉がございませぬ。モルモットは、分類学上間違っただけです。正式にはテンジクネズミ、これは調べてごらんになるとわかりますけれども、テンジクネズミでなければいけないんです。しかし、モルモットで通用しています。モルモットではなくテンジクネズミと書く先生は少ないと思いますけれども、そのようにいわゆるであれば分かりやすい言葉をマスコミの方はお使いになってもいいんじゃないかと思えます。という意見でございます。

伊東座長 大分ディスカッションも進んでまいりましたので、資料4 - 1について、事務局の方から御説明願います。

事務局 それでは、議事次第5、中間報告書追補その2案についてということで、資料4 - 1、4 - 2について御説明をさせていただきます。併せて、参考資料1と2をご覧ください。

中間報告書追補その2の取りまとめにつきまして、参考資料1でございますけれども、前回の検討会におきまして、その取りまとめの方法などについて御検討をいただいたところでございます。今回、資料4 - 1といたしまして、中間報告書追補その2についてという資料を出させていただきました。この表紙の扉のところにアスタリスクで書いてありますように、資料4 - 1は、作成経過を紹介するための作業中のものについて、経過の御説明をさせていただくということになります。この場での議論、あるいはこれは事前にお送りしてない資料でございますので、今日お持ち帰りいただいて、またご覧いただいた中でいただくさまざまな御意見を基に、更に検討させていただくべき内容ということになっております。

資料4 - 1の中身ということで、目次がございまして、この目次の構成については、併せて参考資料2をご覧くださいと思えますけれども、「中間報告書追補」とほぼ同じ構成になっております。これにつきましては、もともとの取りまとめ作業として、この5つの重点課題を設けまして、それぞれについて成果と取組をまとめていただくということでございましたので、ほぼそういった前の構成を踏襲する形で作っております。

それから「はじめに」というのがございまして、その後6ページ目からでございますけれども「概要」というものを設けております。こちらにつきましては、それぞれ先ほど御発表いただいた5つの重点事項につきまして、それぞれの研究の状況と、今後の取組を簡単にまとめたものを付けております。

その後ろに行動計画がございまして、これは後ほど資料4 - 2で御説明をさせていただきます。

続きまして、11ページ以降、標題だけとなっておりますけれども、重点課題の検討成果と今後の取組というものがございまして、これにつきましては、本日御発表いただいた発表資料の内容が改訂をされて、この部分におさまるということです。

その後でございますけれども、4として「まとめ及び行動計画」ということで、また同じ行動計画が再掲されます。最終的に参考文献のようなものとして、検討協力者、参考資料、文献等ということで、非常に大まかな構成でございますけれども、現在のところ作業としては、追補その2について、このような構成でまとめてはどうかということで考えております。

先ほど全体的な議論の中で、リスクコミュニケーションの扱いなどについても御議論の

あったところですので、一応もともとの前回の検討会の方法に従ってこのような形で取りまとめしておりますけれども、この部分についても御検討いただきたいと思います。

続きまして、資料4 - 2の方も併せて御説明をさせていただきます。

行動計画が2つ並んだ形になっておりますけれども、左側が追補の段階での行動計画を掲載しております。今回、その2の取りまとめに当たりまして、それまでの追補を取りまとめた以降の成果をまとめるとともに、行動計画についても、更新、見直しをすることとさせていただいております。そこで、今回事務局の方で案を作成させていただいております。

行動の部分につきましては、それぞれ先ほど概要のところでもまとめさせていただいた、それぞれの成果に応じた、今後やるべき事項、あるいは行動計画として従来定められた事項で、今後も引き続き行うべきものを網羅しております。

あと多少順番については、理解のために変更した部分がございます、それぞれの対応関係については、矢印となっております。

それから、目標につきましても、当面2007年度ということを目途にいたしまして、事務局としてのアイデアを書かせていただいておりますけれども、この部分についても実現可能性の問題などいろいろ御意見があるところかと思っておりますので、そういった観点からもご覧いただければと考えております。

この資料4 - 1と資料4 - 2については、本日お配りをして、この場で見ていただくということでございますので、まずこの場でお気づきの点があれば御意見をいただくとともに、是非お持ち帰りいただいて、中をご覧いただいた上で御意見をいただきたいと考えておりますが、いかがでございましょうか。

伊東座長 よろしゅうございますか。

どうぞ。

津金委員 先ほども発表の中で触れたんですけれども、実際暴露量が存在するということ分かっていますけれども、サンプルはそれぞれの研究者から取れるサンプルで、国民の代表性とかそういうものがないわけです。

そうすると、今後定期的にそれが増えるのか、減るのかとか、そういうこともモニターしていかないといけないので、やはり国民を代表するようなサンプルのいろいろな血液とかを集めて、それをやはり定期的にやって、これは内分泌かく乱化学物質だけに限らず、例えば、水銀の問題でも、いろんな化学物質の問題、栄養の問題もそうなんですけれども、モニターしていくような仕組みをきちっと作る必要があるんじゃないかと。

実際、例えば、アメリカは、国民栄養調査みたいなところに載せて、血液を大量に採って、ダイオキシンとか、そういう化学物質に関する測定や何かを行っています。そういうことで、例えば、現実的には、厚生労働省で考えれば、国民栄養調査、これは血液を採る機会がありますから、そういうものに、栄養だけではなくて、こういう国民が心配しているような化学物質に関して測定を加えてモニターしていくということも必要なんではないかと考えます。

資料4 - 2で、実際に暴露と疾病についての現状把握と継続的な監視を行うというのが、行動計画として書いてあるんですけれども、実際それが具体的に行動に移されていないので触れておきます。

伊東座長 簡単をお願いします。

青山委員 先ほども申し上げたとおりで、これは特にどの先生のお仕事が遅れているというクレームではございませんが、内容を見るととてもこの時間中にはできるとは思われないうものもございますので、後ほどまたそういうものについては指摘させていただきたいと思えます。

伊東座長 よろしゅうございますか。事務局の方から。

事務局 では、1点だけ確認というか、御検討をお願いしたい部分が、全体の構成についてでございます。先ほど申し上げましたように、中間報告書追補をそのまま踏襲する構成となっておりますけれども、これについて特に差し支えがないかどうかということを確認させていただければと思えますが、こういった構成でいかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

事務局 ありがとうございます。

伊東座長 よろしゅうございますか。今までの流れがそういうふうに来ていますので、同じような構成で御検討いただいたらどうかと思えます。

ほかに御発言ございますか。

それでは、本日の検討会をこれで閉じたいと思えますが、長時間活発な御議論をいただきまして、ありがとうございます。

事務局から事務的な連絡があるそうでございますので、しばらくお待ちください。

事務局 まず、各作業班の先生方におかれましては、1月目途になるかと思えますけれども、最終的な取りまとめに向けた作業をお願いしたいと考えております。

それから、参考資料3として、今日お配りさせていただいたものを簡単に御紹介いたします。先ほどから御案内をしている国際化学物質安全計画、I P C Sの内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価につきましては、国立医薬品食品衛生研究所での和訳が完了いたしまして、先ほど御紹介をしたホームページにも掲載を行っているところですが、現在実際にプリントアウトをするとかなり厚い冊子になりますので、これの冊子を私どもの方で作成しております。

本日は間に合わなくて、表紙のみを御紹介させていただきましたが、製本ができ次第先生方の方にお届けをさせていただくとともに、幅広く配布をしたいというふうに考えておりまして、一般の方々にもインターネットなどで御案内をして、御希望の方にできるだけ配布をしたいと考えております。

それから、次回の開催予定でございますけれども、2月22日火曜日を予定しております。また、それに向けて準備のお願いなどをさせていただくことになるかと思えますけれども、よろしくお願ひいたします。

最後でございます。本日、机の上に置かせていただいた資料でございますけれども、非常に大部なもので一部重複して郵送もさせていただいております。お持ち帰りいただくのもお荷物になるかと思えますので、送付が必要な方はお手元の封筒に名前をお書きいただければ、事務局の方からそれぞれ送付をさせていただきたいと思えますので、そのようにお願ひできればと思えます。

事務局からは以上でございます。

伊東座長 それでは、これで本日の会議を終わらせていただきます。長時間にわたり御

協力ありがとうございました。

(了)

照会先

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

担当：川嶋

TEL：03 - 5253 - 1111 (2424)