

基調講演 12 月 6 日(金) 10:10-11:10

特別講演 1 12 月 6 日(金) 11:10-11:40

特別講演 2 12 月 6 日(金) 11:40-12:10

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』

12 月 6 日(金) 16:00-18:00

セッション 『ヒト影響』

12 月 7 日(土) 9:30-12:00

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

井口 泰泉

横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究科

Colborn によるウイングスプレッド会議(1991)に続き、内分泌かく乱物質への対処を話し合う会議(1996, 1997)が開催され、各国および WHO、UNEP、OECD でも取り組みが始まった。歴史的には、妊馬の尿からのエストロゲン(1928)、女性ホルモン (E1) の発見 (1929)、DES の合成 (1938)、カビ毒 (1928) やクローバーなどからのエストロゲン類似物質(1946)による家畜の不妊、DES 混入餌によるマウスの不妊や DES のビタミン剤への混入(1950)、DES の経胎盤暴露によるヒトの膣癌の発見(1971)、McLachlan による「環境エストロゲン会議」(1979, 1985, 1994)が知られている。日本の環境庁ー環境省は 1998 年から、“内分泌かく乱物質”と思われる物質の環境濃度の測定に続き、魚類(メダカ)、両生類(アフリカツメガエル)、無脊椎動物(オオミジンコ)を用いた内分泌かく乱物質の試験法を OECD の試験法として作成してきた。環境省では日本の環境調査で検出された物質について、文献調査を行い、信頼できる文献から、ホルモン作用(エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモン、脱皮ホルモン、幼若ホルモン)、ホルモン合成への影響の有無などを整理し、試験を行う物質を選定し、*in vitro*試験、OECD の短期 *in vivo*試験の結果の総合判断により、長期 *in vivo*確定試験を行っている。33 年に渡る内分泌かく乱研究の流れ、問題点を簡単に概観する。面白そうな研究のヒントが得られれば幸いです。

33 Years of Endocrine Disruption Research: Historical Background and Future Directions

Taisen Iguchi

Graduate School of Nonobioscience, Yokohama City University

Following the Wingspread Conference (1991) organized by Colborn, conferences were held (1996, 1997) to discuss how to deal with endocrine disruptors (EDs), and efforts were started in various countries, WHO, UNEP, and OECD. Historically, some well-known events include the discoveries of estrogen in pregnant mares' urine (1928), estrone (E1) (1929), the synthesis of DES (1938), livestock infertility by 'mycoestrogen' (1928) and phytoestrogen from clover (1946), mouse infertility by DES-contaminated feed and DES contamination in vitamins (1950), the discovery of vaginal cancer in women by transplacental exposure to DES (1971). The "Estrogens in the Environment" Conferences (1979, 1985, 1994) were held by McLachlan. In 1998, the Environment Agency/MOE measured suspected "EDs" in the environment, and started to establish test methods for EDs using *Oryzias latipes*, *Xenopus laevis*, and *Daphnia magna* as OECD test methods. The MOE is selecting substances detected in the environmental surveys using the information from the reliable literatures concerning hormonal actions (estrogen, androgen, thyroid hormone, molting hormone, juvenile hormone), and effects on hormone synthesis, and performing long-term *in vivo* definitive tests based on a comprehensive judgment of the results of *in vitro* screening and short-term *in vivo* tests. This is a brief overview of the trends and problems in EDs research over the past 33 years.

特別講演 1

プラスチック条約とプラスチック関連化学物質

○高田秀重¹、水川薫子¹

¹ 東京農工大学農学部

大量に生産されたプラスチックの大部分は埋立地に埋められるか、野外に放置されている。埋めた立てられている廃プラスチックはポリマーやモノマーと添加剤の汚染源となり、河川や地下水の内分泌攪乱化学物質汚染を招いている。野外に放置された廃プラスチックは紫外線による微細化を受けながら土壌、大気、水域の汚染を招いている。これらの環境中に漏出したプラスチックを直接・間接的に摂食することから人間も含む生物のプラスチック汚染が深刻化している。このような状況を改善するため、国際プラスチック条約が制定されようとしている。国際プラスチック条約制定に向けて、廃棄物管理、資源循環、気候変動の視点と共に、化学汚染の観点、特に人への影響の観点から議論が行われている。マイクロ/ナノプラスチックについては、ポリマーの分子量と疎水性から考えて生体組織中や組織間での移動性は低く、食物連鎖を通じた生物濃縮は限定的である可能性ある。一方、プラスチック関連化学物質（添加剤、非意図的反応産物、モノマー）については、人体前から検出例も多く、疫学調査のメタ解析、さらにそれらをまとめたレビューから、フタル酸エステル、ビスフェノール A、臭素化ジフェニルエーテル等のプラスチック関連化学物質が人間の健康に悪影響を与えていると結論づけている。しかしこれらの疫学調査では、異なるホルモン受容体との結合能を持つ化学物質が複合的に作用する機構については議論されていない。異なる作用機序を持つ複数の化学物質の低濃度曝露による複合影響を、総合的に評価する手法の開発が求められる。

The Plastic Treaty and Plastic Chemicals

Hideshige Takada¹, Kaoruko Mizukawa¹

¹*Laboratory of Organic Geochemistry (LOG), Faculty of Agriculture,
Tokyo University of Agriculture and Technology*

Because of wide-spread pollution with plastics and associated chemicals (monomer, additives, processing aids, and non-intentionally added substances) in the environments, wild life and human being have been impacted by plastics and plastic chemicals. To mitigate and reduce their pollution, the Plastic Treaty was proposed in 2022 and has been under international negotiation processes. Plastic issue has been discussed in terms of impacts of plastic chemicals on organisms, especially on human health as well as resource-circularity, waste-management and climate change. Bioaccumulation of micro-/nano-plastics through food-web might be limited due to their less movability within/among biological tissues because of their higher molecular weight. On the other hand, bioaccumulation of plastic chemicals has been widely demonstrated and most recent review (An Umbrella Review of Meta-Analyses Evaluating Associations between Human Health and Exposure to Major Classes of Plastic-Associated Chemicals by Symeonides et al. (2024) concluded that exposure to plastic-associated chemicals (i.e., phthalates, bisphenol A, and polybrominated-diphenyl ethers : PBDEs) is associated with adverse outcomes across a wide range of human health domains. Mechanistical approach to integrate adverse outcomes of different classes of chemicals (e.g., chemicals with different binding affinity to different hormone receptors) should be developed in future studies.

特別講演 2

内分泌かく乱を今の視点からみる

○小林 亨

静岡県立大学食品栄養環境科学研究院

内分泌かく乱とは、大別すると化学物質が以下に示すような作用を示すことをいう：ホルモン様作用（促進作用、アゴニスト）、ホルモン阻害作用（阻害作用、アンタゴニスト）、ホルモンの合成・代謝を促進・阻害、受容体の数に影響、ホルモン量の調節に影響（フィードバック阻害）。これらは、ホルモン量、ホルモン作用による表現型、合成・代謝系の遺伝子発現・遺伝子産物の活性、受容体遺伝子・タンパク量、を指標（エンドポイント）として化学物質の量（濃度）との相関性から、そのポテンシャルが評価されてきた。さらに、そのポテンシャルともたらされる表現型との相関性から、有害性の影響評価をしてきている。

内分泌かく乱が認識されてから四半世紀を過ぎ、物質や分子生物学的情報の蓄積から、化学物質が複数のホルモン作用のエンドポイントに影響を示す場合や、受容体のサブタイプの存在、さらに別の受容体によるシグナリングの存在等が明らかになり、評価の方法も再検証する時期なのかもしれない。また、最近のゲノム編集技術により、哺乳類以外の動物でも容易に遺伝子欠損変異体の解析ができることになったことから、ホルモンシグナリングの欠損からその影響を明らかにし、それを基に評価系の再構築も可能となっている。このような観点から明らかになりつつある最近の事例について紹介したい。

A Current Perspective on Endocrine Disruption

Tohru Kobayashi

Institute for Environmental Sciences, University of Shizuoka

Endocrine disruption broadly refers to the following effects of chemical substances: hormone-like effects (agonists), hormone-disrupting effects (antagonists), promoting or inhibiting hormone biosynthesis and metabolism, affecting the number of receptors, and affecting the regulation of hormone levels (feedback). The potential of chemicals has been evaluated based on their correlation with the amount (concentration) of the chemical substance, hormone levels, hormone-dependent phenotype, mRNA and protein activity of the gene involved in the synthesis and metabolism system, and receptor gene and protein levels as indicators (endpoints). In addition, adverse effects have been evaluated based on the correlation between the potential and phenotype caused by the chemical.

Since a quarter of a century has passed since endocrine disruption was first recognized, information, including new evidence, has accumulated, for example, a chemical substance affects multiple hormonal action endpoints and the existence of other receptors in addition to receptor subtypes. Therefore, it is necessary to reconsider the evaluation methods for endocrine disruption. Additionally, genome editing has made it possible to easily analyze non-mammalian animals, including aquatic vertebrates. Consequently, it is possible to clarify the effects of hormone signaling from defects and to reconstruct an evaluation system based on these findings. Here, I talk about some recent examples that are becoming clear from this perspective.