

ます。

(スライド)

前立腺の重量ですが、産まれて2日目、7日目、10週目を見ておりますが、絶対重量、相対重量ともに、異常はありませんでした。次、お願いします。

(スライド)

精子数が減少したということだったので、もう一度同じような実験を、1つ中間用量を増やしまして、ラット数を9から10に。それから子どもの群分けも、同じ腹からある群に集中しないように、さらに注意いたしまして行いましたところ、精子数は群間に全く違いが出てきませんでした。これには有意差がついてはいますが、むしろ異常が少ないということで、私たちの研究成果からは精子形成にも異常を来さないと結論づけております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これは前立腺発がんに対する影響ですけれども、型通り親に投与した後、子どもが5週齢になった時点で前立腺発がん物質でありますDMA B (ジメチルアミノビフェニール) を50 mg/kg で週2回20週間投与しまして、65週齢まで観察しております。120 mg/kg を筆頭に4用量のビスフェノールAで検討しております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

体重曲線は、各群多少ばらつきがございますけれども、大きな差はございませんでした。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これは実験終了時の平均臓器重量です。精巣、精巣上体、硬膜筋と球海綿体筋、前立腺とございますが、特にビスフェノールAが胎児期・授乳期に暴露されたからといって、この重量に大きな変化はございませんでした。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これは前立腺腹葉にあらわれてまいります微小な腺がんでございますが、これを指標にして調べましたところ、次のスライド。

(スライド)

ラット数は大体15から19匹でございますが、前がん病変でありますPIN、腺がん、それから精巣におけます異型過形成を指標に検討いたしましたけれども、ビスフェノールが妊娠中、授乳期に暴露されても、前立腺発がんが亢進されるということは見られませんでした。次、お願いいたします。

(スライド)

一方、マウスにおいては、同じような実験系ですけれども、ラットとは違う用量設定で行っております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これも妊娠・出産に及ぼす影響は400 mg/kgの高濃度でも、コントロール群とは大きな差はございません。妊娠期間にも差はなく、出産数、生存数等にも変化はなく、妊娠・出産には全く影響を与えないということが分かりました。

(スライド)

これはラットと同じように、精巣、精巣上体、前立腺、腹葉ですけれども、重量、それから精子数、形態異常を指標に表にしてございますけれども、ごらんいただきますように、各群間に差はなく、最高用量の400 mg/kgを投与いたしましても、何らかの変化は出てきておりませんでした。次のスライドをお願いします。

(スライド)

次に、雌の子宮に対する影響ということで、ドンリュウラットを用いて前川班員が行った実験です。6 mg/kg を最高濃度として行っておりますが、出産に対しましては、6

mg/kg では何ら変化は出ておりません。産まれてきた子どもの雌雄差にも影響はありませんでした。次のスライドをお願いします。

(スライド)

産まれた10週目にENNGという発がん物質を子宮内に投与して、15週目まで見ておりますけれども、FSHや、性ホルモンの分泌にも差はなくて、ここに一覧がありますが、陰開口、性周期に異常がございません。子宮の分化、発育も病理組織学的に検討いたしておりますが、異常を認めておらず、子宮がんの発生率も全く変わらないということで、この実験条件下では、子宮発がんに異常を来さないということが示されました。次、お願いいたします。

次に、4-ノニルフェノールの話に移りたいと思います。次、お願いいたします。

(スライド)

これもビスフェノールAからノニフェノールに変えただけでございまして、実験のデザインは全く変わっておりません。この場合には、0.1、10、100 mg/kg を交尾確認から離乳直前まで毎日投与しております。子どもが13週になったとき、すなわち10週齢のときに、子どもを屠殺いたしまして、いろいろな試験に供しております。次、お願いします。

(スライド)

この場合もビスフェノールAと同じように、妊娠期間あるいは分娩日の体重、出生数、出産時の雌雄比を見ておりますが、全く異常は観察されませんでした。次、お願いいたします。

(スライド)

同じような繰り返しになりますが、前立腺の各葉の重量、精嚢重量、精巣上体の重量は全く群間に差はなく、最高用量100ミリで妊娠ラットに投与いたしましても、F1の子どもには影響が出てこないという結論でございます。次のスライドをお願いいたします。

(スライド)

この場合も精子数からその運動能、形態異常を調べていますが、各群間にそれぞれの指標の値の差は認めておりません。次、お願いいたします。

(スライド)

精細管には、いろんなステージがあることは皆さんよく御存じだと思いますが、ステージが1から14まであります。それを大きく4つの段階に分類して、それを顕微鏡下に観察いたしました。100ミリでも精細管のステージングがコントロールと大きく異なるということはありませんでした。次、お願いします。

(スライド)

これはまだ終了していませんが、前立腺発がんに対する感受性がどうなるかということ。4-ノニルフェノールの経胎盤の授乳暴露の子どもに行っております。この場合は、先ほどの発がん物質と違しまして、ヘテロサイクリックアミンでありますPhIPを、これは我々が日常食物から暴露されていると言われていたもので、これを100mg、1週1回10週間投与しました。PhIPに変えた理由は、先ほどのDMABというのは、いろんな場所に発がん性を示しまして、生存率が結構悪くなってしまっているからです。最近、私たちの教室では、PhIPによる前立腺発がんが非常に順調に行くということが分かりましたので、PhIPに変えています。これも60週間の長きにわたる実験です。次のスライドをお願いします。

(スライド)

一部途中で体重減少などがある。この間にPhIPを投与しているということもあるんですが、各群間に差はなく、今月の28日に実験終了の予定であります。現時点では順調に推移しております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

それから、甲状腺腫瘍については、4-ノニルフェノールのケースを御紹介したいと思います。この場合、ウイスターラットを用いて、2,000 ppm を最高に餌に混ぜて投与して、その後、産まれた子どもに甲状腺、あるいは肺を標的とする発がん物質を飲料水で10週間与えております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

妊娠・出産に対するいろいろな指標には、2,000 ppm の高濃度でも異常は出てきていないということで、私のところでやったデータと一致するというか、裏付けるデータになっております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

この場合は雄雌両方の子どもを使っておりますが、雄の場合に包皮開裂時期、分裂時期といいますか、雌では陰開口時期を検討し、2,000 ppm で全く外生殖器の分化に異常はないということが示されました。次、お願いいたします。

(スライド)

甲状腺ホルモンを検討しております。これは母親でございます、直接投与された母親で、2,000 ppm を筆頭に $T_3$ 、 $T_4$ 、TSHを調べておりますが、これはコントロールと統計学的に有意な差は認めておりません。次のスライドをお願いします。

(スライド)

ただ、子どもの場合、これは26週齢、かなり経ってから測定しています。一定の傾向ではないんですが、 $T_4$ が統計学的に上昇して、あるいは雌の方ではむしろ下がっているというような傾向が見られました。雄雌とも $T_3$ あるいはTSHには影響がないということで生物学的意味づけはまだクエスチオナブルであるという状態でございます。次のスライドをお願いします。

(スライド)

先ほど申し上げましたように、DHPという発がん物質は多くの臓器に腫瘍をつくりまします。雄の場合には甲状腺と肺に多数の腫瘍が形成されておりますが、その頻度には腺種を含めて各群に差はありませんでした。この他、食道の腫瘍、あるいは胸腺の悪性リンパ種の発生にも同じことであります。次のスライドをお願いします。

(スライド)

雌では甲状腺の腫瘍にはがんは一例もなく、雄の方に有意に発生する状況でしたけれども、差はありませんし、肺の腺腫、腺がんの頻度も、雄よりもやや低いんですけれども、各群に差はありませんでした。次、お願いいたします。

(スライド)

これはマウスにおける4-ノニルフェノール作用ですけれども、最高 200 mg/kg で、ビスフェノールAと同じような実験系で行っております。

(スライド)

似たようなデータですので、簡単に申し上げますと、妊娠・出産への影響はマウスでも認めておりません。次、お願いいたします。

(スライド)

それから雄の方を見ているわけですが、この場合にも精巣上体の重量、脳の重量には影響ありません。次、お願いいたします。

(スライド)

それから精子数、精子運動率、異常形態率には特に変化はみられておりません。ただ200 mgで形態異常がちょっと多い。これは精子の頭がとれてしまったものがかなり多くを占めていたということなんですけれども、それは多分ビスフェノールAによる影響ではなくて、どうも操作上の問題と考えています。例えばフックがないとか、テールが短いとか、テールが曲がっているとかというようなものの頻度は全く群間に差はないということ

で、この数字の生物学的意義はむしろ余りないのではないかというふうに結論づけております。次、お願いいたします。

(スライド)

子宮発がんに対するノニルフェノールの影響につきましては、現在進行中でございます。最高 100 ミリグラム、これはドンリュウラットを用いていますが、低濃度として 0.1 ミリグラムを投与して、11 齢のときにENNGという発がん物質を投与しています。これも今月の20日に終了予定と聞いておりまして、今年中にはデータが出るのではないかと期待しております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

平成13年度の課題としまして、ビスフェノールAとノニルフェノールの多重暴露による影響を検討しました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

型通りの実験ですけれども、ビスフェノールAは 0.05 mg/kg とノニルフェノールは 0.1 mg/kg を同時に投与し、子どもが10週齢のときに、屠殺しまして、生殖器への影響を見ております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

この場合も簡単に申し上げますと、精子数、精子の運動能、形態異常に差はなくて、ビスフェノールAとノニルフェノールが同時に暴露されても、副作用としての生殖器の影響は出てこないということが示されました。この場合に用いた用量が低めを設定しております。

(スライド)

雌の場合、これは前川班員が行ったわけですが、4か月に子どもがなったときに、子どもの卵巣を摘出したしまして、その後、 $E_2$  を2週間投与することで、子宮の反応といいますか、子宮の重量を指標にして、 $E_2$  に対するレスポンスが変わるかどうかが調べています。ノニルフェノールの 0.1 mg/kg とビスフェノールAを 0.05 mg/kg、それから、高用量の組み合わせとして 100 mg/kg と、100 mg/kg をやりましたが、ピンクのバーで示しておりますように、 $E_2$  に対する感受性は全く変わらないということが示されました。次、お願いいたします。

(スライド)

内分泌かく乱化学物質は、ごらんのようにエストロゲン作用を示すということで、生殖器への影響が危惧されるわけですが、一方、甲状腺ホルモン作用、あるいはまた別のルートで中枢神経系の影響は危惧されているわけです。そこで、班員の3人の先生方が行動異常を指標にして研究をしてくれました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

行動異常を誘発する研究といたしましては、ddy 系の雄マウスを用いて、最高 2 mg/g で飼料に入れて低濃度は 0.002 mg/g ですけれども、型通り離乳まで投与しまして、生後4週以上経ってから実験に供しております。はい。

(スライド)

このあたりは、私、全く門外漢でありますけれども、私の理解する範囲でお話したいと思っております。一般行動は、探索行動、臭いかぎ、攻撃性、それから挙尾、回行動、回転運動等をスコアリングするという強さによって4段階に分けて、それを合計して見ておりますけれども、この妊娠期間、授乳中にビスフェノールに暴露されますと、最低用量の 0.02 mg/g でも一般行動が非常に上がってくるということが示され、用量依存性があることが示されました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

それから報酬効果という依存の測定というのがあるそうでございまして、これは

conditioned place preference(条件付け場所嗜好性試験：CPR法)と呼ばれているもので、薬物によって得られる感覚効果と薬物を投与されたときの環境を結びつけるということで、例えば黒のボックスと白のボックスを2つ用意いたしまして、黒のときに薬物を投与する。白のときには、いわゆる偽薬というか、生食を投与するということを毎日繰り返して1週間ラットを教育します。その後、壁を取り払いまして、ラットが黒の方にどれだけいるか、あるいは白の中にいる時間を測りまして、黒の方にいる時間が長いと、これは報酬効果を示しているというふうに理解するそうでございます。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これはあらかじめビスフェノールAの0.02、0.5、2 mg/gの飼料で親が飼われていた状態でメタンフェタミンによる誘発報酬効果を見たところ、やはり最低の濃度でも感受性が上がるということが示されました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これはモルヒネを使った場合ですけれども、この場合は0.5 mg/gから統計学的な有意差をもって報酬効果が増強されるということが示されました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

このように脳に対する何らかの影響が出たわけですが、さらにその濃度を0.0003 mg/gに下げて、メタンフェタミンを投与すると、最低用量からも報酬効果に対する増強作用が観察されているわけでございます。次のスライドをお願いします。

(スライド)

これはコカインでは、グラフ上は視覚的には増えているように見えるんですけれども、統計学的に有意差は観察されませんでした。次、お願いいたします。

(スライド)

そこで、ビスフェノールAの増強作用というのは、どの時期に投与されると起きるのかを、妊娠期間を3つに分けて行っています。妊娠6日まで、6日から15日まで、15日から分娩までというふうに。この器官形成期であります妊娠中期と申しますか、このときと授乳期に投与した場合のみ、メタンフェタミンによる報酬効果の増強が観察されております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

それからもう一つモルヒネですけれども、この場合はBPAをかなり低い濃度に設定していますが、やはり同じように妊娠中期、器官形成期と授乳期に顕著にあらわれることが分かりました。このように、行動異常というのがビスフェノールAで起こるということが確かなものになったわけですから、次のスライドをお願いします。

(スライド)

これは船江先生方が調べられたんですけれども、脳内のドーパミン量が減るという結果を出されております。したがって、ドーパミンを経由した作用がこの子どもがビスフェノールAに暴露されることによって起きるといふ推論が成り立ってくるわけです。次のスライドをお願いします。

(スライド)

果たしてビスフェノールAがエストロゲン受容体を介して悪さをしているのか、あるいは別の受容体なりを介しているのか、結構、低濃度で起きてまいりますので、どうも受容体の関与が示唆されるわけですから、船江先生は、ここにエストロゲン受容体とは別のものがあるのではないかということで、次のスライドをお願いします。

(スライド)

今度はラット60匹から脳のP2画分をとってまいりました。1グラムのものでとれたそうですけれども、ビスフェノールAに対するリガンド結合をトリチウムラベルのBPA

で検討いたしましたところ、用量依存性にスペシフィックな結合が見られることが分かりました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

この結合は、例えば $\beta$ エストラジオールだとか、DESなどの既存のエストロゲン物質によって阻害されないということで、どうもビスフェノールA特有のレセプターがあるのではないかということが分かってまいりました。次のスライドをお願いします。

(スライド)

そこで、彼はBPAに対するアフィニティーカラムを作成いたしまして、BPA結合蛋白の生成を試みまして、そしてSDSのフェーズで流したところ、この2つのバンド、53kDaと38kDaの2つのバンドが出てまいりまして、この53kDaの蛋白にビスフェノールAの結合があるということが分かってまいりまして、ここに書いてあるんですけども、多分これがBPAREレセプターではないかというふうに結論づけております。スライドにはございませんけれども、脳のいろんな場所をとってきて調べた結果、特異的に多いところはなくて、どの場所にもこれがあるということを報告しております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

以上まとめますと、ラット、マウスにおいて、妊娠期と授乳期にビスフェノールAあるいはノニルフェノールに暴露されても、妊娠・出産、あるいは仔の性比には影響を与えない。それから、ビスフェノールAあるいは4-ノニルフェノールにおいて、子どもの生殖機能あるいは甲状腺機能には異常を来さないことが示されました。お話ししましたように、前立腺発がん、子宮発がん及び甲状腺発がんに対して現時点では影響がないということが分かりました。さらに、仔において雌雄の生殖機能に異常を来さないということを明らかにしております。次のスライドをお願いします。

(スライド)

お話し申し上げましたように、一般行動異常がビスフェノールAに暴露したマウスで観察されておりまして、また麻薬などの薬物依存性が高まるということが示唆されました。これは中枢にありますドーパミン神経系から、データをお示ししておりませんが、かなり不安定な行動をとるということを含めて、セロトニン神経系の機能異常があり、多分不可逆性であると推察しています。

最後にお示しましたように、これは妊娠中期と授乳期暴露が重要であることが示されました。その機序としてビスフェノールAの受容体の介在が示唆されているわけでありまして、データにはないんですけども、船江研究員は、このビスフェノールA受容体には、甲状腺ホルモンも結合するということを言っております。

以上でございます。御清聴ありがとうございました。

○伊東座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの御発表について、御質問ございましたらどうぞ。

○高杉委員 ただいまの中枢神経系への影響は大変興味がございます。将来もっと発展させていただきたいと思いましたが、このドーパミンが影響を受けるということになりますと、当然、影響を受けて、視床下部一下垂体系が変化している可能性もあるのではないかと、そうなりますと、例えばプロラクチンかなにかの変動で生殖腺系も影響を受けるかもしれないというふうに思いました。

もう一つは、ウイスター系ラットの実験でございますけれども、ウイスター系ラットというのは、非常に都合がいいというか、悪いといいますが、加齢が進みますと無排卵の持続発情になってまいりまして、これを利用して、生殖腺系の老化の指標にしているわけです。前の東大教授の川島誠一郎先生が昔おやりになった仕事があるのですけれども、ラットを発情させない程度の low dose のエストロゲンである 0.1  $\mu$ g のエストラジオー

ル-17 $\beta$ を慢性的に与えていくと、最初はきれいに周期的な発情をして子どもを産むわけです。ところが、これらの慢性的に低用量のエストロゲンの影響を受けたラットでは老化の持続発情が早くくようになる。大体コントロールでは、10か月以後にくるのがもっと早く持続発情になって、無排卵になるということをおっしゃっていますので、もう少し長く観察されるとおもしろいんじゃないかと思いました。

それからもう一つは胎児への影響でございますけれども、これもごく最近の東大の守隆夫先生の研究でございますけれども、ビタミンA（レチノール）はエストロゲンの作用と密接な関係がありまして、生殖腺系に対するエストロゲンの発生毒性はビタミンAがたっぷりあると生殖器官は非常にレジスタントになり、異常が起きにくくなる。しかし、ビタミンAが減少しますと、エストロゲンによる発生毒性が非常に強く出てくるということを発表されていますので、付け加えておきます。

以上でございます。大変おもしろかったです。

○白井先生 ありがとうございます。付け加えさせていただきますと、行動異常を見出した鈴木先生は、この仕事を論文発表したいということで、最初はサイエンスに投稿して1次パスはしたんですけども、結局掲載を拒否されています。一年半ぐらい前に論文を投稿しているんですけども、未だに日の目を見ない状況です。日本の学会ではいろいろな機会を見て発表なさっていらっしゃるということを伺っています。今後、動物種差などを追求してヒトへの外挿がどのようになるか明らかにしていく必要があると考えます。

○伊東座長 そのほか。

○青山委員 大変たくさんの仕事を精力的にこなしていただきまして、非常に興味深く拝聴いたしました。必ずしも白井先生お一人にお伺いするのはお答えにくいかと思うんですが、一連のお仕事で、先生ごとに動物の系統がいろいろ特徴のある系統をお使いでいらっしゃるんですが、何かそれぞれにこういうのにはこの系統がいいというような理由がもしおありでしたら、ぜひ教えていただきたいと思います。

○白井先生 正確なお答えはしにくいのですが、発がんというものを指標にスタートしておりまして、それぞれの研究者が今まで培ってきた系を用いるということが大前提でございましたので、例えば子宮に関しては前川先生が以前より使われている、ドンリュウが一番いいと考えられています。先ほどウイスターのお話が出ましたけれども、ドンリュウはすぐに持続発情になって、ホルモンバランスを崩して子宮がんが出やすいということで、専らあれを用いられておりますので、ドンリュウを選ばれたと思いますし、堤委員も、バックグランドとしての実績を大事にしたいということで、甲状腺等はウイスターを使っていると思います。私はF344を専ら使っております。したがって班員間で統一がとれていない面があるのは私も重々承知しております。それでよろしいでしょうか。

○青山委員 全然、私、系統が統一されていないことが問題だとは思っておりません。それからもう一つ、もしお持ちでしたら結構ですけども、たまたま今回、生殖影響はどの実験でもネガティブだったように拝見しましたが、例えば、エチニルエストラジオールのような強いエストロゲンを入れてお使いになられた系統でやると、きれいに影響が出るよというようなものももしございましたらお教えいただきたいんですが。

○白井先生 いわゆるポジティブコントロールは用いておりませんし、先生がおっしゃったようなバックグランドでの実験をやっておりません。

○伊東座長 そのほかどなたか御質問ございませんか。

白井先生、一番最後の行動異常とか、そうふうなことに對する量、あれは普通の我々の生活環境における量から考えるとどうなんですか。

○白井先生 最後の方にお示しました 0.003 mg/g の量はいわゆる缶詰等で流出してくる量の 10 倍ぐらいです。ビスフェノールAのヒトへの暴露に比べると、まだあれでも高いのではないかというふうに思っております。

○伊東座長 あれでも高いというのは。

○白井先生 0.0003。

○伊東座長 そうじゃなくて、10倍ぐらいの量で、あれが起これば大変だということにもなりますからね。マウスのストレインを変えるとか、あるいはレセプターのチェックをきちんとされておる動物の種類をさらに検討をされるとか、こういうふうなことがあるべきではないかというふうに思うんですね。

○白井先生 はい。それで、レセプターを発見された大阪市大の船江先生は、引き続きこの研究を発展させたいということで、先日も厚生労働科学研究費補助金を申請なさったところでありますが、行動異常を見出された鈴木先生は、来年からもう少しこの辺をきちんとやりたいと考えておられます。私としては、お二人の先生にもっとこれからどんどんこのあたりのメカニズムと、できれば、ヒトへどういうふうに影響があるかということまで突き詰めていただきたいというふうに願っております。

○伊東座長 阿部先生どうぞ。

○阿部先生 生殖器でいろいろお調べになったので、前立腺がんも検討することができたと思うんですが、前立腺がんに対しては、むしろプロテクティブに働くのであって、発がんは促進することはないんじゃないかと思います。女性ホルモン作用ということで考えますと、むしろ、乳がんの方が影響があるのではないかという気がします。それから先ほどお話になって、皆さんが注目されている行動異常というのは、やはりホルモン作用というのは種によって非常に違うわけなので、この種ではこうであったけれども、ほかの種はどうかということは、推測することは非常に難しいのではないかというふうに思っております。

○白井先生 先生のおっしゃるとおりです。乳腺というのは、私たちの班には入っていませんでしたけれども、乳腺はなかなかせ者と申しますか、普通の状態では49日齢が一番発がん物質に感受性が高いということですが、あらかじめ乳腺をエストロゲンで分化させてしまいますと、今度は発がん性の感受性が落ちてしまったり、発がん物質を投与してからエストロゲンを投与すると腫瘍発生を促進するというふうに、少し解析するのが難しいような臓器ということもあるようでございます。

それから行動異常は、やはり先生がおっしゃるように、ストレンディファレンスとか、スピーシーズディファレンスはきちんとやっていかないと、人への外挿はとても難しいというふうに私も理解しております。

○伊東座長 どうぞ。

○紫芝委員 ビスフェノールAに関するお仕事、大変興味深く拝見いたしました。ビスフェノールAとエストロゲン作用の関係は、私どもの共同研究者の竹下が、ヨーロッパジャーナル・オブ・エンドクリノロジーに昨年報告をいたしましたけれども、ビスフェノールAはSXR/PXR(steroid xenobiotic receptor/pregnane X receptor)に特異的に結合し、XRE(xenobiotic response element)を介して、CYP3A4のトランスクリプションを起こします。その過程で、SRC-1(steroid receptor coactivator-1)をリクルートする、という結論になっていたと思います。竹下が示したのは、オーファンレセプターの一つであるSXR/PXRにビスフェノールAが比較的特異的に結合するということですが、そういう意味で、今、先生方がビスフェノールAのレセプターとおっしゃっているものが、本当にビスフェノールAに特異的なものかどうかというのは、かなり積極的に詰めていただければ大変おもしろいんだろうと思います。

それから、行動とのお話で、もし脳内のドーパミンが減るんではないかと。減るといいますと、例えば、PCBを作用させると、脳の中のコリンアセチルトランスフェラーゼが減ります。ビスフェノールAもそれと非常に似たような反応をする可能性があると思います。そういうPCBの影響というのは、甲状腺ホルモンによってなくなってしまうという



か、アンタゴナイズされるわけなんですけれども、例えば、ビスフェノールAによるドーパミンに対する影響というのは、甲状腺ホルモンではアプロゲートされるとか、そういうふうには働きませんか。

○白井先生 そういう研究はしていませんので、先生の御質問にはお答えできないんですけれども、多分ビスフェノールAのレセプターらしいというものを付けられた船江先生は、今後、先生がおっしゃったような点も考慮して研究なさるといふふうに思います。もし機会がありましたらお話しただいて、何かサジェスチョンしていただければお喜びになられるのではないかと思いますけれども。

○伊東座長 そのほか何か。

○押尾委員 精巣毒性に関して少しお伺いしたいんですけれども、精巣あたりの精子の数の算出の仕方を聞き漏らしたかと思うので、もう一度お伺いしたいんですけれども、全体を per mL で出しておられたんですけれども、あれは per mg の精巣重量当たりになるとどういう形になるのかなということと、それからあと、精子の形態異常が平均すると 1.何% ということなんですけれども、僕は動物種とかスケートは違うんですけれども、見ると、もう少し形態異常のものは多いような印象を受けるんですが、ちょっと細かくて恐縮なんですけど、算定方法とかその辺についてお伺いしたいと思います。

○白井先生 値を精巣重量当たりとか、精巣上体重量当たりには換算しておりませんので、ちょっと先生の御質問にはお答えできないのかもしれないんですけれども、そういう計算の仕方の方がより正確だということであれば、我々のデータを見直してみるというふうに思いますけれども。

○押尾委員 精子の算出方法というのはどういう方法だったのでしょうか。

○白井先生 あれは精巣なら精巣からとりまして、それをカウンターの中で測定するというふうに聞きました。

○押尾委員 ホモジナイズしてやる方法ですか。

○白井先生 そうです。

○押尾委員 分かりました。ありがとうございました。

○白井先生 それから2点目は。

○押尾委員 あと、精子の形態異常が非常に低値……。

○白井先生 先ほど図でお示しましたが、4つのフックがない、テールが曲がっている、あるいは短いといったものを顕微鏡下でカウントするという方法でやっております。

○押尾委員 分かりました。

○伊東座長 どうぞ。

○鈴木(継)委員 大変興味ある報告があったと思うんですけれども、それこそ実験の再現性みたいなものをどうするのかというのがひとつ気になる部分です。それからビヘイビアに関しては、クレストの研究班の中では、サルを使ってビヘイビアを見ていこう、ビスフェノールAとか、あるいはPCBとかというのは進んでおりますので、コンタクトをおとりになれば、少しスピーシーズディファレンスの話に広がるのではないかと、そう思いました。

○白井先生 ありがとうございます。妊娠とか出産に対する影響、あるいは子どもの生殖器の分化、精子数等に対する影響は簡単に再現性を見ることができますが、今回の実験では、ストレインを変えた他施設間で同じようなデータが出ていますので、ある程度再現性は確認できていると理解しております。しかし、発がんに関しましては、60週という長い期間がかかりますので、これをもう一度やるというものもなかなか大変な作業でして、現時点ではこれをもう一回繰り返すということは全く考えておりませんが、大事な点だと思います。

○伊東座長 はい、どうぞ。

○山崎委員 今日の先生のお話、大変詳細に、ビスフェノールAとノニルフェノールの胎児と幼児への影響ということで分かったんですが、このレジュメを拝見して、今日、先生がお話にならなかった部分で、5番のところに、大豆イソフラボンのお話が出ていますね。これを拝見すると、表現は悪いんですが、常識的に分かったようなことがここに書いてあって、ほかの8人の先生方の実験とちょっと先生のおまとめになっている内容とは異質のような気がしたんですが……。

○白井先生 そのとおりです。

○山崎委員 それについては、先生はどういうふうに入れていこうというふうにお考えになっているのでしょうか。

○白井先生 ほかのビスフェノールAとかノニルフェノールに関連性がないわけではなく、いわゆる天然のエストロゲン様物質として意義が深く、ビスフェノールAやノニルフェノールを考える場合に重要なデータを提供すると思っております。その意味で彼女の仕事を支援してきたというつもりです。

○伊東座長 大分時間もきましたので、このあたりで打ち切りたいと思います。今日の御報告につきましては、まだ終了していない研究もありますので、引き続き、その結果が出た時点で改めて機会を持ちたいと考えております。どうもありがとうございました。

それでは、最後にその他ですが、事務局から御発言ください。

○松田化学物質安全対策室長 本日は長時間にわたる御審議どうもありがとうございました。今日、議題の1で御審議いただきました試験スキーム案につきましては、先ほどもお話がありますとおり、EDTAの場で提案させていただきました。有意義な会議になればと思っております。また議題の2につきましても、新たな知見が得られましたら、引き続きこの場で御検討いただきたいというふうに思っております。

また、遅くなりましたけれども、本検討会の中間報告書追補につきましては、先生方の御尽力を賜りまして、昨年末に公表するに至ったところでございます。改めてお礼申し上げます。今後は、この報告書の行動計画に沿いまして、調査研究や行政的な取組を進めていくことになっております。引き続き、本検討会の委員の先生方をはじめ、その他関係者の方々にも御協力をお願いすることとなりますので、どうぞ末永く今後ともよろしくお願い申し上げます。

事務局からは以上でございます。

○伊東座長 ありがとうございました。それでは、各委員の先生方、長時間論議に加わっていただきましてありがとうございました。本日の討論会はこれで終了させていただきます。どうぞ御協力ありがとうございました。

閉 会

照会先

厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室

担当：川嶋

TEL：03-5253-1111(2424)