

別添資料3

内分泌かく乱化学物質実験者レベル会合  
(厚生省生活科学研究菅野班班会議を兼ねる)

第3回 菅野班議事録

日時：平成10年11月25日(水) 午前10:00~12:00

場所：中央合同庁舎5号館25階 共用第15会議室

座長：井上 達

進行：菅野 純

事務：高月峰夫

出席者：21名

青山博昭(財・残留農薬研究所)

池田年仁(厚生省)

井上 達(国立医薬品食品衛生研究所)

今井 清(財・食品薬品安全センター)

小野 敦(国立医薬品食品衛生研究所)

菅野 純(国立医薬品食品衛生研究所)

高月峰夫(財・化学品検査協会)

田中俊博(厚生省)

永井賢司(三菱化学安全科学研究所)

加藤正信(三菱化学安全科学研究所)

佐藤正邦(財・化学品検査協会)

長尾哲二(財・食品薬品安全センター)

羽深康雄(通産省)

広瀬雅雄(国立医薬品食品衛生研究所)

松島裕子(国立医薬品食品衛生研究所)

金子秀雄(住友化学工業株式会社)

奥野泰由(住友化学工業株式会社)

山本 史(厚生省)

米澤義堯(通商産業省)

大倉 (農薬検査所)

田中 利(農水)

(五十音順および敬称略)

本会議の目的：

11月12-13日のOECD会議結果に基づく、以下についての当班としての対応：

(1) OECD/EDTA (11月12-13日) の報告

(2) 試験法プロトコルの作成手順

Uterotrophic(NIHS：菅野他)

Harshberger(EPA：Penny Fenner-Crisp)

TG407, enhanced (NIHS⇔EU/BIAC)

(3) HTPS 試験品目

注) 11月12-13日の会議終了後、運営委員会 (Koeter, Onyon, Heinrich-Hirsch, Kolossa-Gehring, Maciorowski, Fenner-Crisp, Inoue, Ashby, Gelbke) にて、大筋、下記の通り決定。これに基づいて、大旨、以下の段取りですすめることが決まっていますので、ご承知おき下さい。

(1) Uterotrophic：プロトコルを菅野が作成する。Mature-OVX+、Immature-OVX-、それぞれに対して Mouse and Rat の4本のプロトコルを作成し、Lesley Onyon に Report し、原則としてこれによって、実験をスタートする。

(2) Harshberger：Ashby の draft-protocol (当日配布) に対して、Comment を日本として送り直し (Ashby via Lesley)、確定してゆく。

(3) TG407：広瀬班が実験をスタートさせている。ことに鑑みて、広瀬プロトコルを Lesley に送る (追って、Lesley より広瀬先生に依頼)。各国は可能な限り、プロトコルと化学物質のロットをこれに合わせるよう、1月までに会議を重ねる。

菅野：開会挨拶

井上：座長挨拶

ハイスループットとOECDの会議の内容に沿って会議を進めていきます。今回会議の目的は、一つ目はハイスループットの化学物質の選択、二つ目はプロトコル上気をつけることについて討議を行う。

羽深：ハイスループットにかける物質として環境庁で76物質しか決定していない。通産省としては、バリデーションという意味で米国と同一の75物質を対象として実施することを希望している。米国から75物質については年明けに浜田さんに連絡が入る予定である。更に、その他に75物質を追加する予定です。厚生省側と話し合っただけで決定したいが、すでに350物質を検討するというのが新聞に流れてしまっている。この物質の中には女性ホルモン $\alpha$ および $\beta$ 、甲状腺ホルモン $\alpha$ および $\beta$ 、男性ホルモンアンドロゲンおよびエストロゲンが含まれる。バリデーションという意味でゆとりが出来たら米国で追加される15000物質についても検討していきたい。あるいは、米国と分担という考え方もありますが。

高月：お手持ちのHTP試験候補物質の表を見ていただきますと入手可能か否かは表の右側に記載しています。今年度中には入手したい。

井上：物質の選定に関しては EPA に沿ったスキームにしたほうが面倒がないのでは？これに関して御意見を伺います。

高月：ハイスループットの試験に関しては多少の余禄が有りますので問題になっている物質を御提示いただければ実施できるかもしれません。

井上：ハイスループットの方式、どのような細胞を用いてどのようにアウトラインができたのか住友化学の金子先生の方から説明していただきます。

金子：資料説明。ハイスループットのための細胞ラインの同定に関して。レセプターとしてはエストロゲン $\alpha$ および $\beta$ 、アンドロゲン $\alpha$ および $\beta$ 、甲状腺ホルモン。細胞種はすべて HeLa 細胞にレセプター発現プラスミドを導入した。これらに関してはほぼ出来上がりつつある。MCF-7 は米国のもを用いる予定であり、我々でもやっているが未だ旨く言っていない。MDA-MB-453 細胞に関しては入手が遅れている等。今後のスケジュールでは、12 月に予定の個々の細胞の活性を測定するための automated screening システムの導入が遅れている。

羽深：試験にゆとりがあれば更に物質を加えるという話が出てきておりますが、EPA での追加が出てきたときすり合わせてみて、更にゆとりがあれば日本で問題となっている物質を加えるという提案ではどうでしょうか。75 物質のうち日科協からその物質を提出してもらえるのか現在問い合わせているところです。米国と細胞も交換してみたいという希望もありますが、OSI が細胞を出さないということも考えられますし、また日本も自由に細胞を出してしまっただけに良いのか、自分たちの財産を出していいのかとの懸念も有ります。米国も年内にハイスループットをかけるのは怪しくなってきました。

12 月には金額の規模がはっきりすると思います。

高月：まだ工業界と EPA の合意が得られていないという現状です。米国は現在 80 物質といっている。

井上：Uterotrophic assay, Hershberger assay 等を行うにあたり kg 単位の物質が必要となるわけですが、ここで Lot 差が問題になってきます。ハイスループットで実施した物質の Lot と同じくするために向こう何年間か OECD で多量の物質を押さえておこうと考えているようです。また、OECD に参加していない国でも OECD で実施した試験系を技術的に確立するために OECD にその物質の入手を依頼してきて試すということも考えられます。しかし、Lot 差がありそうな物質については、改めてハイスループットを流せばよいという意見もあります。わざわざ物質を何 kg も確保しておくよりは、異なる Lot の時はもう一度ハイスループットを流してもらほうが良いでしょうね。

高月：OECD アウトラインの説明（手元の海外出張報告書に沿って）。

井上：OECD の次回の会合が 4 月 19-20 日ですので 3 月末までにある程度のスタートをかけておかないとまずいところがありますね。

スカイレイヤーとの関係で、OECD の次回会合が 4 月 19-20 日でそこで本決まりとなるので。スカイレイヤーは日本と米国は一度決定したことは絶対に変更出来ないが、ヨーロッパの方は柔軟性が有りますね。

広瀬班の 407 はもう実施しているので実際に使用している物質と Lot 番号を OECD のプログラムに協力するということで Lesley に報告して下さい。

お金に関しては、誰も仲介をせず業者に直接交渉ということではまずいので、TNO に仲介してもらえるように交渉している。TNO がキーステーションとなり、少なくとも 5 年間、いかなる人もその物質が欲しいと希望してきてた場合には、入手できるようにしようというスキームです。日本の fiscal year 問題を配慮しつつ、日本ですでに開始しているあるいは開始しつつあるプロトコールを尊重するという考えです。

Uterotrophic assay は日本がまとめる。この試験系に Mature を排除する理由はなく、両方のプロトコールを立てることにする。北欧では、スペース等の問題からマウスでの uterotrophic assay を希望しています。

菅野先生に uterotrophic assay のプロトコールの作成をお願いしています。Hershberger の件はジョン ラスビーさんがやりたそうだったのですが・・・この時点でまだラフドラフトと言っていますが、それを尊重して作るか、あるいは日本でもスタートしてしまうかの問題があります。米国は 407 を実施するのを嫌がっています。EPA は全部がスクリーニングとして考えているようで、全部をバッテリーしてから次の試験を考慮したいとっていますが、407 をスクリーニングとすることは経済的にも無理でしょう。407 はヨーロッパで実施してもらうことになっています。Hershberger は EPA に行くでしょうし、Hershberger のみの意見を徴収してどのような手順でどのようにするのか E-mail でワークショップをするトニーマシュロスキーに連絡して欲しい。ヨーロッパでは TG416 をスクリーニングとして実施することはないでしょう。

1 月 28, 29 日の会議までに hershberger には日本はこのようなプロトコールでスタートしたと報告できるようにして欲しい。

奥野：407 の件ですが、いろいろとプロトコールに変更が有るようですが、まだスタートしていないラボとしてはどのように取り組んでいったら良いのでしょうか。

井上：広瀬班はスタートしているので日本がこのまま 8 月のプロトコールでスタートしても仕方がないと考えています。12 月末までには意見を集めて、それまでは 8 月のプロトコールのラインで実施し、どうしてもこの個所は何とかして欲しいということということであればインコーポレートすることはできます。

OECD に日本ではこのようなプロトコールで実施しているが、このプロトコールで良いか否かと送り付けても良いと思います。

高月：407 は厚生省の予算で実施するので繰り越しが可能です。4 月ぐらいでも大丈夫かもしれない。407 の繰り越しは、どの位の時期まで大丈夫なのでしょう。

OECD のプロトコールは 4 月後半に確定するので我々のプロトコールとずれる可能性がある。あくまでも年度内に日本のプロトコールで実施し、OECD に押し付けるのが良いのでしょうか。407 は 8 月のプロトコールで実施しているので多少意見をまとめていけると言う程度です。たしか、その時のプロトコールでは強制経口を混餌投与に変更しています。

井上：現時点では、混餌投与から強制に戻しました。Low dose のところも見ておかないと意味がないし、従来の 407 で見れるかとの疑問が有りますので。EDs を念頭に置いたので混餌を強制に戻しましたが、既存の 407 をやったにすぎず、ホルモン関係のところでも丁寧に見るということを加えたに過ぎないのですが。レスリューオン？に時間がなかったのでこのようなプロトコールで実施したと報告すれば十分と思いますが。

可能なかぎり 407 は年度内に実施するように。407 は国内でも多少のずれが生ずるのは仕方がないと思う。

高月：OECD でも 407 は gavage の方向で固まっています。

羽深：お金の方は 5400 万まで繰り越しても良い。

井上：uterotrophic assay のプロトコールと実験の進め方について。

菅野：immature マウスに関しては実用性はないのではないかと考えています。OVXmature ラットについて後ほどプロトコールを先生方にお配りしますので赤印を入れていただきたい。現在 uterotrophic assay を実施しているラボは、国立衛研 2 本、食薬 1 本、産農 1 本、化検協 1 本の計 5 本です。

井上：uterotrophic assay はどうするか。これも OECD とのすり合わせとの関係で、短期間で勝負がつくので 1 月スタートでも良い面も有りますが。菅野先生はレスリーオニオンにプロトコールを提出しないといけないし、そのフィードバックを待ってスタートしますか？。

青山：1 月のコミッティをまち、2 月初旬から 3 月に assay をするのがぎりぎりの線ですね。

高月：mature でやるのか immature で実施するのか。

井上：OECD は immature が原則であるが、OVXmature ラットを落とす理由はない。Chemical がダブルれば、mature のみでも良いと思う。投与経路は皮下です。

青山：我々の研究所では mature および immature で実施してみたい。

井上：hershbarger について。

青山：我々の研究所では、現在セットで実施している。EPA が主導権を握っているので 1 月のワークショップをもって決めたいと言っている。

永井：hershbarger は週齢、投与期間、皮下投与あるいは経口投与などプロトコールが未だ決まっていない。

井上：1 月のワークショップに積極的に今までのプロトコールを提出する方向でやったほうが良いのでそれはプレバリデーションとなるでしょうね。

加藤：1 月のワークショップにプロポーズ出来るように努力することが目標ですね。

奥野：1 月のワークショップに間に合わせるにはもうスタートしないと間に合わないですね。

井上：407 を含めてどのような化学物質をどう使うか。もう一度化学物質を確認します。仮に 12 月 25 日をリザーブしていますが、参加したい機関の人は、もちろん参加可能ですが、例えば 407 小委員会、uterotrophic assay 小委員会を設けて話し合ったほうが良いのかな。委員会がダブルしている先生方もおいでなので、その場合は時間をずらさないといけないですね。小委員会を設けて今後の運営を進めていく方針でどうでしょうか。

羽深：その小委員会というのはどこに所属するのでしょうか。

井上：菅野班の小委員会ということで、菅野班は補正予算のためのハイスループットの班なのですが、OECD 関係の試験の会議をこの班で一緒にやっ飛ばすというスキームです。補正予算は、通産省および厚生省と一緒に出ている。菅野班の名前を借りて 2 省のいろいろな人が集まり、農水の人にも傍聴していただきハイスループットを中心として 407、uterotrophic assay および hershbergar の試験法を検討しようというスキームです。

羽深：OECD が絡むとすると環境庁にも入ってもらわないといけない。この班を OECD そのものにしてしまうのはまずい。

井上：菅野班では OECD をはずして、ハイスループットなど技術的な検討をする。今後の扱いとしては、枠組みは通産省と厚生省の endcrindisruptor の技術的な話し合いの場とする。407 の物質はすでに決まっているが、その他については物質の割り振りをどうしましょうか。

田中：小委員会等の日程および場所の調整を私が致します。

井上：プロトコールを固めていく手順と化学物質の選定をその小委員会にお任せします。

以上

(文責：松島)