

NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換会 第 1 回
議事録

日時：令和元年 11 月 29 日（金）10:00-12:20

場所：TPK 新橋カンファレンスセンター 15B

出席者（敬称略、五十音順）

柏田 祥策	東洋大学生命環境科学研究センター センター長
金子 秀雄	元日本農薬学会副会長
菅野 純	独立行政法人 労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター 所長
小山 次郎	国立大学法人鹿児島大学 名誉教授
白石 寛明	国立研究開発法人国立環境研究所 名誉研究員
東海 明宏	大阪大学大学院工学研究科 教授
豊田 武士	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第二室 室長
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 部長
吉岡 義正	元 国立大学法人大分大学 教授

オブザーバー：厚生労働省、経済産業省、環境省

事務局：国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

議 題

1. 試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有
2. 水温がNPの魚類毒性に及ぼす影響について
3. 本試験の水温が試験結果に与えた影響について
4. NPの暴露による生物学的に有効といえる影響が検出されているかどうかについて
5. MEOGRTの結果を用いて定量的なリスク評価に使う化審法のPNECを算出することの妥当性について

配付資料

資料1 NPEの有害性評価に関する審議会委員による意見交換の場の設定について

資料2 MEOGRT試験におけるTG240からの逸脱とNOECへの影響について

(平成31年3月22日審議会資料 1-3-1 別添1、審議会後修正)

資料2別紙1 試験機関の試験水供給システム模式図

資料2別紙2 供給水水温のチャート図(停電時を中心に)

資料3 NPEの変化物であるノニルフェノールの有害性評価に係る経緯と論点

(平成31年3月22日審議会資料 資料1-3-2 審議会後修正)

資料3別紙1 OECD VMG-eco等での水温に関する議論経緯について【委員限り】

資料3別紙2 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス

(Ⅲ. 生態影響に関する有害性評価) Ver. 1.0 抜粋

資料3別紙3 化学物質による生態影響の水温による変化

(平成31年3月22日審議会資料 資料1-3-2 別紙 意見交換会後回収)

資料4 経済産業省委員の論点に関する見解

(平成31年3月22日審議会当日配布資料)

資料5 Watanabe H. et.al., 2017. MEDAKA EXTENDED ONE-GENERATION REPRODUCTION

TEST EVALUATING 4-NONYLPHENOL. Environ Toxicol Chem 36: 3254-3266.

参考1 委員名簿

参考2 生態影響に係るリスク評価(一次)評価Ⅱの進捗報告

(平成30年3月23日審議会資料 資料2-1)

参考3 有害性情報詳細資料

(平成30年3月23日審議会資料 資料2-1別紙)

参考4 物理化学的性状等の詳細

(平成30年3月23日審議会資料 資料2参考2)

- 参考5 OECD TG240 OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS
Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT)
(平成31年3月22日審議会資料 参考資料7)
- 参考6 平成27年内分泌試験法開発報告書 (MEOGRT 抜粋)
(平成31年3月22日審議会資料 参考資料8)
- 参考7 これまでの審議経過 (議事録抜粋)

事務局 ただいまから NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換会を開催する。本日は先生方、お寒い中お集まりいただき感謝する。

まずは、出席の委員のご紹介からさせていただく。お手元の Surface の中に、参考 1 として委員名簿が載っているため、それを見ていただきたい。本日、先生方の席については自由席ということで決まっていなかったため、名簿に沿ってご紹介する。

菅野委員、豊田委員、広瀬委員、柏田委員、金子委員、東海委員、白石委員、小山委員、吉岡委員。本来、山本委員がご出席の予定であったが、所用により本日はご欠席となっている。

それでは、資料を確認する。

事務局 お手元の印刷した資料をご覧ください。議事次第の下に資料 1、NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換の場の設定について。資料 2、MEOGRT 試験における TG240 からの逸脱。資料 2 別紙 1、流水式暴露装置及び給水システム。資料 2 別紙 2、供給水温のチャート図。資料 3、NPE の変化物であるノニルフェノールの有害性評価に係る経緯と論点。資料 3 別紙 1～3 として冊子にしている。こちらは意見交換会後、回収させていただきたい。資料 4、経産省委員の論点に関する見解。資料 5 として英語の論文で MEDAKA EXTENDED が付いている。

また、目の前に置いている Surface には参考資料が入っている。参考資料 1、委員名簿。参考資料 2、リスク評価（一次）評価Ⅱの進捗報告。参考資料 3、物理化学的性状等の詳細。参考資料 4、有害性情報の詳細資料。参考資料 5、OECD TG240 GUIDLINE。参考資料 6、平成 27 年内分泌試験法開発報告書。参考資料 7、これまでの審議経過を入れている。

何か不足等があれば、いつでも結構なので声を掛けていただきたい。

事務局 引き続き、本意見交換会の進め方について、事務局を務める国環研が説明する。お手元の資料 1 をご覧ください。1 枚紙で「NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換の場の設定について」という資料を用意している。この資料について、事務局より簡単にご説明する。NPE、優先通し番号 86「 α -(ノニルフェニル)- ω -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)」については、平成 30 年 3 月に開催された 3 省合同審議会において進捗報告がなされたあと、約 1 年半以上にわたり有害性評価について審議が継続している状況である。

現時点では議論の収束の目途が立っておらず、WSSD2020 年目標の達成に向け、本物質に係る評価を加速化したいということで、特例的に審議会とは別に 3 省の審議会委員の忌憚のない意見交換の場を設置することとなった。ただし、この場については、必ずしも特定の結論を得ることを目的とはしていない。

趣旨は今ご説明したとおりだが、3 省の審議会委員により、それぞれ有している情報の共有や化学的観点から意見交換を行うことにより、議論を円滑化することを目的としている。評価書の取りまとめについては、従前どおり 3 省合同審議会で実施される。

また、意見交換を行う事項は、特に NPE 及びその変化物に関して収集された有害性情報のうち、資料 5 に添付している Watanabe らのメダカの拡張 1 世代繁殖試験（MEOGRT）について、関連情報の共有、OECD テストガイドラインからの逸脱事項や試験における不確実性、それらを踏まえた NPE の有害性評価値としての妥当性を検討することとしており、特に議論を行う観点を 5 つほど用意している。

まず 1 つ目が、試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有。2 つ目は、水温が NP の魚類毒性に及ぼす影響について。3 つ目、本試験の水温が試験結果に与えた影響について。4 つ目、NP の暴露による生物学的に有効といえる影響が検出されているかどうかについて。5 つ目、MEOGRT の結果を用いて定量的なリスク評価に使う化審法の PNEC 値を算出することの妥当性について。なお、本意見交換

の場合または審議会において別の論点が提示された場合には、それを除外するものではないことを記載している。

また、本委員会の組織等について記載している。まず、各審議会委員のうち、毒性評価に関する専門的知識を有する者として、各審議会の座長が指名する委員各 3 名からなる 9 名をもって構成する。意見交換に係る事務は各審議会の事務局が行う。

また、リスク評価に係る議論の透明性を確保するため、議事録については原則公開とし、3 省合同審議会において概要報告を行う。なお、概要報告を行う委員については、今回参加の委員の中から互選で決定する。

また、機密性の高い情報を共有する場合については、意見交換に参加した委員は当該情報を他者に漏らしてはならない。

開催時期等だが、令和元年 9 月 20 日から NPE のリスク評価書が 3 省合同審議会です承されるまでの期間において、必要と認められた回数だけ実施とする。次回以降の開催にあたっては、議題等について当該意見交換会における 3 省委員の意向を踏まえ、3 省事務局で調整して決定する。

それでは、先ほどの 3. 組織等の (2) で記載している、3 省合同審議会にてご報告していただく委員を決めさせていただきたい。この委員については、本意見交換会の最後に要点の取りまとめをお願いしたい。どなたかご推薦はあるだろうか。

東海委員 厚労省の広瀬先生が適任ではなかろうかと思う。

事務局 いかがだろうか。今回のご報告の方については、できれば進行役もしていただければと思うが、よろしいだろうか。それでは広瀬先生、よろしく願います。

広瀬委員 進行を仰せつかったということで、進めさせていただく。早速、議題の 1 番から議論したい。1 についてご説明等はあるか。

白石委員代理 私は名簿では委員となっているが、代理のはずである。本日出席者として私は登録しており、山本委員が本来委員である。私は毒性の専門家ではないため、その辺りを確認したい。

広瀬委員 では、説明をよろしく願います。

白石委員代理 今日は私が適任だろうということで来た。資料 1 の 2. 意見交換を行う事項の前提条件として、試験がどのように行われたかについて認識を共有したいということである。私が説明できるのは、意見交換を行う事項の①試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有である。資料 2 と別紙が付いているが、資料 2 については既に審議会の場で、あるいは事前にいろいろ議論されている論点を事務局に整理してもらったものである。ここはあまり詳しく説明できないが、四角で囲んだ逸脱事項はあるということで確定している。これの解釈をどうするかである。

下の資料 2 については、個別に議論が進められていくため、まず試験の状況について私から説明したい。通常運転はよいが、停電が起こったときにどうなるかも含め、資料 2 の別紙 1 が通常運転、裏側が停電時の状況になっている。停電時は記録できないため、前後の水温の記録が別紙 2 に 1 枚紙で付いている。

この試験装置は、今から 20 年ほど前に環境ホルモン棟ができたときにつくられた、建物に入っている設備である。いらした方もおられると思うが、私も細かいことは知らないため、事前に現地を調査してきた。

まず、水の話からする。別紙 1 の左上からご覧いただきたい。使用している水は水道水である。この水道水は霞ヶ浦の水が来ている。それを 3 つのフィルターを通し、貯水槽に貯める。これは恒温水槽で、貯水の容量は 1000L となっている。調温は PID 制御で、普通のいわゆる精度の高い調温水槽とな

っており、クーラー、ヒーターで、0.1℃の設定精度でコントロールできるという装置になっている。通気を行っている。通気は外気をブロワでフィルターを通して曝気している。この状況では飽和水、酸素については飽和の酸素になっている。

水道水を調温しているが、これを精製しなければならないということで、活性炭フィルターを2連通している。非常に大きな活性炭フィルターで、容量的には現状を見ると半年に1回交換するというところで、2連の直列のフィルターが4個用意されており、切り換えながら使うことになっている。大きな的には、この天井まであるような大きなものが2つ並んでいる。それを最終的なフィルターを通し、UVで殺菌する。UVで壊れるような物質は壊れると思うが、UVで照射したのちに、これを調温清浄ろ過水と称して使用している。

この装置は建物の3階にあり、基本的に機械室とわれわれは呼んでいるが、そこで管理されている。これは研究所の施設ということで、管理は専用の部門が行っている。定期的にメンテナンスされていると思っていただいて結構である。

調温清浄ろ過水が3階にあるが、1階が実験室であるため、1階まで持っていく。1階にはこの水を使う部屋がいくつかあり、それぞれ供給する。多量に供給して圧送し、余った分は戻ってくる。この循環と曝気の搅拌で、調温水槽は均一に保たれている。

水温のモニターはどこでしているのかだが、正確に言うと順番が少し違うかもしれないが、調温水槽から1階に出たところにかけて流して、そこに水温測定装置があり、水温、DO、電気伝導度、pH、残留塩素を測り、打点記録計で記録している。そこまでが水の供給である。何かご質問があれば。

東海委員

水温の測定点は、この図でいうと。

白石委員代理

今のは水の供給で、実験室の中身のことは次の1階実験室、こういう実験室がいくつかあり、これが流水式暴露装置が置いてある大きな部屋である。かなり大きな部屋で、2スパンあるような大部屋で実験がなされている。これも空調設備が整っており、0.1℃の設定精度で空調ができる。ただし、大部屋であるため、結果的にはそれなりの結果になると思う。

流水式暴露装置から給水されたものは、下のほうをご覧いただきたい。240L、3日分以上を貯水となっている希釈水貯水槽に貯められる。そこも曝気している。ここは酸素飽和になっている。これをバルブレスプランジャーポンプという定流量ポンプで液送し、試験原液と混ぜる。試験装置の上にもう1個貯水槽があり、これは暴露水を均一混合したものを貯水するところで、試験溶液貯留分配槽という30Lの槽に貯められる。ここはオーバーフローして水位は一定に保っている。下の240Lの希釈水貯留槽はレベルセンサーが付いており、そこで一定に保たれている。

それから、上から滴下する。滴下のコントロールはニードルバルブで行う。そのため、上の水面の高さが変われば流速は変わる。ここは一定になっているのが前提で、停電時は少し変わる。

6個試験槽が書いてあるが、これが1台分の装置で、この濃度区は2連行う。下に書いてあるが、1～5濃度区は全部で12連である。MEOGRTの細かい条件はあれだが、こういうものがたくさん並んでいると思っていただきたい。また、対照区が24連である。大きな部屋にこれがずらっと並んでいることを想像していただければよいと思う。これが通常運転時になる。

部屋の設定温度は、貯水槽の温度より若干高めに設定されている。それは蒸発するときに潜熱を奪うため、少し高めに設定するとちょうどよくなるという話は伺ったことがある。これは通常運転時である。

裏側に停電時のことが書いてある。停電時は電気を使うところは全部止まるとしていただければよい。上から言うと、水道水が止まり、ポンプが止まり、UV灯が止まり、記録計も止まる。そのため、

上と下が切り離された状況になっている。

下のほうだが、電磁弁も止まり、ポンプも止まるということで、希釈貯水槽の水は変わらない。240Lはそこに残っていることになる。曝気は止まる。ポンプが止まるため、上に試験液がつくられなくなり、試験溶液貯留分配槽は残っているため、ここから滴下が続いている。計算上、これは停電終了時まで続くことになる。ただし、流量は若干ヘッド圧が変わるため、少し変わってきているだろうと思う。これが停電の状況である。

このときに当然空調も止まっていることになる。そのときの温度変化などは別途チャートがあるか分からないが、そのようなことが議論されている。ここまでよろしいだろうか。

菅野委員 30L のところからの滴下スピードは、液面でいうとどの程度で下がっていくスピードなのか。あるいは、何時間持つほどたまっているのか。

白石委員代理 12 時間以上保持されるということで、半分程度なくなっている感じか。

菅野委員 滴下量は 12 時間程度はあまり変わらず、たらたらと行っているということか。

白石委員代理 12 時間分は確保できていると思う。

菅野委員 そうすると、何時間停電したのか。

白石委員代理 通常の勤務時間内ということで、私の長年の研究所にいる感覚からすると、8 時半から 9 時の間に始まり、5 時前には終わるのが通常だと思う。どこかに書いてあるかと思う。

菅野委員 9 時半から 16 時半、7 時間。では、結果はそれほど影響がなかったのか。

白石委員代理 そのような理解で私はいる。そういう状況である。

広瀬委員 ほかに質問はあるか。

小山委員 停電時に 1 回実験室の空調が止まり、そのあとこの部屋について何か暖房などはしているのか。

白石委員代理 してなかったのではないかな。そこまで聞いてこなかった。

事務局 室温についてはチャートがある。資料 2 の参考 2 にある。

白石委員代理 1 月 16 日にチャートが止まっている。紙を破った印を書いていただくと分かりやすいと思うが、ここは記録が止まっている。そこから 1 日周期で振れているものが、1 月 6 日～1 月 16 日辺りまで、これはたぶん 1 日の周期だと思うが、平均 28.5 程度で上がり下がりをしている。このような性能であるということだと思う。ただし、センサーが窓際に付いていたため、大きな振れを観測していた可能性はあるが、このような空調性能を持つ部屋で行っていたということである。

開始したときの温度が記録されていると思うが、チャートから見ると、二十点何度かになっている。そのあと 1 日以内にすぐに復帰するが、このときに上のほうに 4 本程度上がっている。私もよく分からないが、停電による影響で機械のどこかが不調であったということで、こういうシグナルになっている。

これをいろいろ調整していただきたいが、調整した結果が 4 番になったということだろうと思う。4 番は振れもそれなりで、同じように 2 周期は記録されたようだが、このような性能である。細かいことは見ていただきたい。そういう状況であったということである。これは 1 時間に 1 回の打点の記録計だと思う。間欠的に記録されたものを線で結んだものになる。

広瀬委員 ほかに何か。

金子委員 3 階に貯留槽を置き、1 階で試験をするシステムということだが、このシステムで TG240 のような大掛かりな試験はそうはなかったのかもしれないが、ほかの試験で 20 年間の実績があると思うが、温度コントロールはどの程度の制御ができたのかお聞きしたい。

要するに、プロトコルで $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、飼育は $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、試験は $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ と書かれているが、そのような上

下 2℃の範囲で制御できるということは、今まで 20 年の実験の経験がおありなら分かると思うが、過去の historical なデータという言葉はオーバーだが、そういう点から考えて、このシステムだと温度の振れ幅はどの程度のものになるか、当然把握されているだろう。その辺りのご見解はいかがだろうか。

白石委員代理 私は直接関わっていないため、まったく分からない。

小山委員 例えば、資料 2 の裏側の参考 3 は過去 20 年間の historical なデータということではないが、これが 1 つの指標になるのではないか。

金子委員 その試験の温度は、環境研で 1 週間に 1 回の測定ではないのか。正確な数字が表れていないのではないか。

白石委員代理 過去にこのような長期の試験を行ったことがない。たぶん環境研はこれが初めてである。

金子委員 長期でなくてもよい。1 週間でも、だいたいフルライフサイクルを行っても、それほど長期ではない。

白石委員代理 基本的なデータを取っているはずで、それが OK だから行っていた。検証的に、この装置でまったく同じ条件で試験が後日行われており、精度の確認は取れている。

金子委員 確認が取れているのはよいが、同じように 1 週間に 1 回の。

白石委員代理 それは毎日きちんと測ってある。

金子委員 そういうデータがあれば、ぜひ見せていただきたい。結論としては、プラスマイナス 1℃の制御ができるということで実験をされたという理解でよいか。

白石委員代理 それでよいと思う。

金子委員 もう 1 つは、このレポートを見ると、試験有効基準ではないが pH が 1.4 も振れている。ガイドラインでは 1 以上振れるなど書いてある。有効性基準ではないため、私はとやかく言わないが、1.4 も振れるのは霞ヶ浦の水がもともと変動しているのか、最低 8.7 まで行っている。このように pH が著しく変動する原因は何か。霞ヶ浦から取ってくる水が、それだけ季節によって pH が変動するのか、それとも例えば餌や排せつ物がたまったりすると、いろいろな条件で水質の環境が変わることにより pH が変わるのか。

受精後 29 日目に餌が詰まって溶存酸素が低下したという事故が起きているが、それは餌がたまっているということである。試験槽の日常的な管理、糞や残った餌をどうしているのかにより pH は変わると思うが、その pH の変動がガイドラインの規定の 1 よりも大きい 1.4 も振れるのは、日常のメンテナンスの問題なのか、水質の問題なのか。

ほかのレポートを見ると、1 以上振れるレポートはほとんどない。この試験は特に振れ幅が大きいため、その辺りはお確認いただきたい。おそらく水質のデータが、魚の試験であれば裏に添付資料として水質表を出す。それで、pH の変動をどうされたのかを確認いただければと思う。

広瀬委員 事実確認として、データがもしあればいただくということでもよいと思う。

金子委員 もう 1 つ、TG240 の試験スタート前に、試験を 1 回動かしてみて、水温をどの程度で制御できるのか、魚を入れなくても普通行くだらう。そういうデータは取られたのか。

それから一番不思議なのは、資料 2 の 4 ページの水温表で、左下に F0 繁殖、F1 繁殖というグラフがあるが、試験期間が平成 27 年 9 月 30 日～平成 29 年 2 月 10 日までである。ところが、2 月 10 日以降も水温と、載せていないが溶存酸素も 2 週間も測られている。魚もいないのに、水槽もないだろうと思うが、片付けられたかどうか知らないが、データが載っているというのは。試験を始める前に温度を測り、きちんとシステムが動くかというなら分かるが、試験が終わってから魚もいないのに溶存酸素と水温の測定データを測っているのはなぜか。

白石委員代理 私の聞いたところによると、延長した試験を行っていたらしい。試験終了後、別の研究目的で何か行っていたと聞いている。

広瀬委員 その施設の中で別の実験もあったということか。

金子委員 そうすると、このデータは平均水温の中に加えられているのか。

白石委員代理 加えていないと思う。確認して、ここは切っている。ここに載せていること自体が、資料としては問題なのかもしれない。

金子委員 これはすごく不思議な感じがした。

白石委員代理 私もそれに気がついて1回聞いたことがあり、それは別の目的で試験をしていたデータがここに載っているということであった。

金子委員 ということは、ここに載っている平均値の中には入っていないことは確実なのか。

白石委員代理 入っていない。

吉岡委員 一応念のためにという意味で、試験装置の写真がパソコンの中の参考6に入っている。内容では10ページ、4/45 というところである。そこにあるため、その写真を見ていただくと、だいたいどの程度の規模で物事が行われているかがお分かりになると思う。ただ、ここでは温度コントロールうんぬんという写真を載せているわけではない。

次に、温度コントロールが十分であったか、プラスマイナス 1℃程度の範囲で十分行っていたかを現実の実験で見ようとする、資料2の参考2のところ、これは1時間に1回の打点という話を聞いたため、異常があった部分を除き、前半の部分と後半の部分はプラマイ 1℃程度の範囲でアップダウンし、コントロールされているということが言えるのではないかと思われる。

菅野委員 この写真を見ていて、意外と部屋の中は水槽だらけだと思う。ここに滴下されてきている水温は、3階では意外と低めである。資料2の別紙2では24.8、25℃である。そうすると、1階に下りてくるときもその程度の、下の二百何十リッターの曝気しているところは温度制御をしていたのか。

白石委員代理 していない。

菅野委員 上からの流量は意外と多いのか、それともあまり。

白石委員代理 使った分だけ補給するという感じであるため、ここは室温でコントロールされていると思ったほうがよい。

菅野委員 では、水は室温と考えてもよいのか。どの程度、冷たい水が3階から供給されて。

白石委員代理 冷たい水はまず来ない。これを見ると25℃に設定されている。

広瀬委員 上から下に行く流量はどの程度か。

白石委員代理 ここはポンプで圧送しているため、3階と1階の出口までは同じ温度だと思ってもらってよい。

菅野委員 資料2、別添2の24.8℃というこの温度は、3階の水槽。

白石委員代理 この温度は3階ではなくて1階に落とし、部屋が4つ5つあるのだが、その1つの部屋で3階からの水を流しており、流しながら測定している。その温度である。

菅野委員 それから、部屋全体で常時何トンの水がたまっている計算になるのかと思った。要するに、どの程度比熱がある試験装置だったのか。

広瀬委員 ほかに何か確認することは。

金子委員 もう1つ水温のグラフで、ご説明いただいたのはF1繁殖期については停電等があり、そのあと空調の不調で4点ほど30℃を超えて乱高下したというお話があったが、例えば11月22日～12月2日の間で1点だけ28℃を超えている。

最初先生にお聞きしたのは、20年もご経験があり、期間は別として、温度コントロールについては1℃

程度の範囲で制御できるとおっしゃっていたが、この11月22日～12月2日のところではすごく上がっている。これは空調の不調とは聞いていないため、原因は何だと思っており、そうなるとこのシステムでの温度制御は1～2℃ではなく、すごく振れると思っている。そうすると、例えばこのぴょこっと上がっているデータ以外の周りはもっと上がっているのか、その辺りが分からない。私が申し上げているのは、温度が何度で実験されたのかが不明だというのは、原因がよく分からない点で温度が乱高下しているのはなぜだと。

- 白石委員代理 乱高下というのは少し言い過ぎかと思い、印象操作のような感じを受ける。事実に基づき、確かに1点だけ高い測定点がある。この原因は私にも分からない。それだけである。
- 金子委員 もう1つは、F1を過ぎると急に水温が下がってしまう。これは明らかに水温が二層性を持っているということが言えると思う。前々から環境省の委員が、温度が高いほうが繁殖によいということで上げて、必要でなくなったら下げた。しかし、逆の見方をすると、この時期は一番毒性に感受性が高いときに温度が上がっており、感受性が低いときに温度が下がっているということで、これはげすの勘繰りかもしれないが、毒性を高く出したいから、こういう水温設定にされたのではないかという疑念を持つようになった。明らかに、急にF1繁殖期が終わると26℃に落ちてしまうというのが、どうしてそのような制御ができるのかが不思議で。
- 吉岡委員 それはいくらなんでも言い過ぎである。
- 広瀬委員 温度が上がり、毒性が上がったか下がったかの議論はあとにしていだきたい。今は温度がどの程度振れたかどうかの条件について事実関係を聞きたい。
- 白石委員代理 逆に言わせていただくと、たぶん温度がこれだけ制御できるということである。高いのと低いのがあり、この範囲で制御できる。F0とF1のところでも、ここに段差がある。この制御ができる施設であると私は思っている。
- 広瀬委員 制御ができた施設の中かどうかは分からないが、事実がこの点であったということについて確認していただきたい。あとは、上がったたり下がったりする。
- 金子委員 理由である。
- 広瀬委員 理由は要らない。どれだけ変化しそうかをここから想像したほうがよい。
- 金子委員 理由が分からなければ、想像はできないのではないかと推測もできない。
- 菅野委員 われわれが想像するのは、生物学的に何が起こったかであり、制御がどのように行われたかを明らかにする会ではない。
- 広瀬委員 ここで行いたいのは、まずこの温度変化があった事実と、測定されていない点がどの程度変動する可能性があるかは、たぶんこの施設や水の量、空間を見れば、上がるといっても30、40℃は絶対に上がらない。
- 金子委員 どうしてそんなことが言えるのか。
- 広瀬委員 冬のこの時期に。
- 金子委員 しかし、11月20日以降に29℃近くまで上がっている。
- 広瀬委員 それを状況証拠と施設の大きさと水の量で、われわれの中でどの程度か、それぞれの先生方の判断の根拠のためのデータを出している。そのデータについて今説明を求めているため、データについてまだ聞きたいことがあれば、今よろしく願います。
- 菅野委員 1個の水槽が何リットルで、それが何百個あるのか。
- 吉岡委員 資料2の別紙1の下側の図を見ていただくと、試験水槽として2L×6というのがある。これが1濃度区の個数だと思ってほしい。これが5濃度区だと5倍になる。さらにブランクが付くため、ブランク

は確か 12 個だったと思う。

菅野委員 24 連と書いてある。

吉岡委員 12 連だと結局は 5 倍である。その程度の量、それに 30L と 240L を足せば、トータルの水の量がだいたい出てくるのではないかなと思う。

白石委員代理 1 日 6 個で 60L である。フローだからか。

菅野委員 とりあえずたまっているとして、60L の何倍この部屋には常にたまっているのか。流れているとして。

吉岡委員 大雑把に言えば 200 近い。それに 240 と 30 を足せば、その程度になるのではないかな。

菅野委員 30 は何個あるか。6 ごとに 30 あるということは、30 も何倍かしなければならぬ。写真で見る、ガラスの上のステンレスが 30 か。写真に見えているだけで 3 つあるため、奥に何個あるかだいたい分かる。そうすると、30 が 10 個として 300 の 500、この部屋には常に水が 1t 弱あるということか。それが温度のバッファーにはなるということか。

小山委員 試験はいつ終わったのか。2 月 10 日。

東海委員 関連する話で、先ほどの停電があったときのデータのチャートで出ているが、停電期間は約 7 時間である。7 時間で 3.5℃程度、水温が低下しているというデータが出ている。そうすると、先ほどの議論にあったような F1 繁殖期後の温度の変化が、7 時間停電相当のことが逆に言うとき起きているのか。それは邪推であると思うが、それに相当するイベントのような何か制御が働いたがゆえに、この程度の温度の変化が起きたのか。

白石委員代理 データの見方を気をつけなければならなくて、水温を測定しているところは別の部屋で、停電したときにはすべて止まっているため、その部屋に合った値になってしまっていると思う。普段は循環しているため、水の。

広瀬委員 水温はどこで、3 階で測っているのか。

白石委員代理 3 階ではない。別紙 1 の裏側を見ていただくと、ここにメーターが 5 つ並んでいるが、測定しているバツの付いているところは別の部屋である。別の小さな部屋にこれが置いてあり、ここで測定しているため、ここの温度は切り離され、そこの部屋に追随している。ここは容量が少ないため、そこの温度の影響があるのではないかなと思う。本来はこちらの温度を知りたいが、そこを直で見るのは少し危険な気がする。下がり過ぎている可能性はある。

広瀬委員 この表の水温は、上の 5 連の。

白石委員代理 実測したのは水槽の温度であるため、そういうことである。水槽の温度はそうである。モニターしている水は本当にモニターしているだけで、通常運転時はこの計測方法でよいが、停電してしまうと少し考えなければならない。

菅野委員 いろいろと振れていることはよく分かった。

東海委員 いずれにしても、こういうデータを確認されたいという人が関係者におられるため、それぞれのデータがどこの部分のデータで、それが先ほどの対応関係というか、どこの場所を測ったデータがどういう変動に対応しているかを、もう少し分かりやすく。

広瀬委員 分かりやすくしてほしい。どこの部屋のどの水温で。

白石委員代理 そのためにこれをつくっている。

東海委員 また、結果の図との対応である。

広瀬委員 ここの気温はどこでと、それは確かに必要だと思う。

菅野委員 確かに気温の測定場所が書いていない。

広瀬委員 そうしないと、どこの変動した温度を見て議論すればよいか分からなくなる。

白石委員代理 当然建築法で窓を付けなければならないため、写真でいうと奥の窓際のところに当時は付いていたらしい。

広瀬委員 停電時は、気温も含めて水温は全部測られていないのか。

白石委員代理 全部測っていない。そのため、回復時のところを参考にするしかない。

菅野委員 先ほどどなたかが言っていたが、参考2のこの絵は、ガバッと下がっている前に不連続のマークを入れなければならない。

白石委員代理 入れなければならない。ここに不連続のマークを入れてもらい、ガバッと下がっているところが始まる。ここが最低温度になっていると思う。

広瀬委員 下がっているのは、冬だから外気の影響を受けるのか。

白石委員代理 冬だから、自然に下がっていると思う。

菅野委員 これは室温だろう。したがって、停電が回復したときには部屋は冷えていたということである。

白石委員代理 それが二十二点何度だった。

菅野委員 それは何時間かで回復はしている。そのあとにスパイク状に高いイベントが出てしまったということである。このスパイクがいわゆる Area under the curve でどの程度水温に直接反映したかという問題で、部屋に1t近く水があると、もちろんパンパン扇風機で空気を送っていれば、ラジエーター効果で一個一個の水槽は上がる。換気風量も聞かなければならないが、それほどすごい換気をしているとは思えない。そうすると、水温にスパイク状には反映されていないだろうということは、常識的には分かる。そのために先ほど何リットルあるかを聞いた。

金子委員 菅野先生の議論の中で1つ抜けているのは、エアコンの能力である。エアコンの能力が高ければ。

白石委員代理 エアコン能力はすごく高いと思っていただいてよい。換気も相当行っていた印象がある。ここのピークが立ち上がるのは、調温能力が高いため、ガンと上がっている。

金子委員 そのため、水槽に水が何リットルあるかという議論をしても、あまり意味がないと思う。

菅野委員 それにもかかわらず、さすがに水温は30℃は超えていないだろうと、行っている人は思っている。

白石委員代理 空気が一瞬温まった程度では、水は温まらない。

広瀬委員 しかし、停電のときは空気は逆に下がっているのではないか。

菅野委員 下がっているときに測ったポイントがどこか分からない。

広瀬委員 測っていないため、分からない。冬であるため、下がっているのかと思った。

小山委員 確かに室温が二十二点何度であるが、当然水温はそれよりも上である。気温が上がったところも、水温はそれよりも下である。

広瀬委員 それは保温効果がある。そういう意味では、水の量はある意味貴重な情報かもしれない。それから聞きたいのは、止まっている間は小さい個々の水槽の水の量も変わらないのか。しかし、滴下しているということは、物質濃度は上がらないのか。

小山委員 資料2 別紙1の裏側、停電時に希釈水槽からの水と試験原液の水は両方とも止まってしまう。

広瀬委員 しかし、滴下は続いているだろう。

小山委員 ここはある一定の濃度になった水だけしかたまっていない。

菅野委員 この試験は吸入試験と同じである。水槽全体がすべて同じ濃度で滴下している。

広瀬委員 ほかに何か事実で。

金子委員 資料2の換水率のところをお聞きしたい。停電時に換水率の低下が起きていると想定されると書かれているが、資料2の2ページの上から9行目、注水速度の低下により換水率の低下が起きている。要するに、一般的に1日に5回水槽の中の水が入れ換わるとこの論文には書かれているが、停電時には

換水率が低下する。どの程度低下することにより、溶存酸素の量が変わってくると思うが。

菅野委員 先ほど私が伺ったとおり、30Lで12時間は持つという容量があり、そのうち7時間止まったため、確かに停電していないときより少しは下がっていると思うが、極端には下がっていないという回答を先ほどいただいた。

金子委員 低下はしているが、おおよそどの程度かはまったく分からないということか。

広瀬委員 この水槽の高さと下の高さとの落差が、1mが80cmになるとすれば速度が2割ほど減るか。

菅野委員 それは水圧であるため、計算すればすぐに分かるはずである。あとは滴下している管がどの程度長いからである。

白石委員代理 ニードルで行っている。普通私などはキャピラリー型も使うが。

菅野委員 気泡は入っていないはずであるため、水面とタンクのトップとの距離で水圧は決まる。今、彼が言ったように80cmが70cmになったとすれば、8分の7にしか低下しないため、その程度の。

広瀬委員 10ページの写真を見て、上のタンクの水槽がここにあり、下の水槽との落差は5、60cmあるように見える。

菅野委員 最悪でも7割程度だろう。

広瀬委員 何十センチも落差が変わっているようには見えない。

菅野委員 ニードルであるため、ほぼ圧に比例する。

広瀬委員 ほかに何か明らかにしておく因子があれば。事後的温度の測定値と部屋の関係については、これで一応は共通認識ができたと思う。

金子委員 水温のグラフを見ると違和感があるのは、試験計画書では $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ と書いてある。

菅野委員 それは重々承知している。

金子委員 これは見ようによっては、ずっと右肩上がりに上がっているが、途中で設定温度域に戻そうという努力、形跡が全然見えず、上がりっぱなしである。これは別の問題かもしれないが、試験計画書の位置付けは国立環境研ではどのようにお考えなのかというのがすごく疑問である。
試験計画書はバイブルのように、いったん立てたらきちんとして守ろうとするのが普通の試験なのに、放ったらかしで全然設定温度に戻そうという努力もない。試験計画書はないがしろにされているということになると。

菅野委員 私もそう思う。私のところはGLPを行っているため、それはそうである。GLPで行っているため、先生の話はよく分かる。そのところは皆感じている。私は少なくとも先生と同じように感じている。そのため、この生物学的なデータをなかったことにしてよいかという論議をここでするために、私は来ている。したがって、先生とその認識は同じである。はっきり言って、ここは甘いと思う。それはけしからんという感覚を持つかは、これからの問題である。

広瀬委員 けしからんかどうかはこの議論ではない。

金子委員 ただ私が危惧するのは、これだけ試験計画書をつくって行おうとしているのに、守らないで。

菅野委員 そのため、それをここで皆で。

小山委員 今日議論すべき点は明確になっている。資料2を議論するという話で、われわれは集まっている。

金子委員 分かっているが、その前提をきちんとしておかなければ議論にならないのではないかな。

小山委員 これはきちんと3省で合意し、この議論をしようということになっている。今先生がおっしゃるようなことは、議論の俎上に載っていない。

金子委員 しかし、議論の前提の話をしている。

菅野委員 前提は皆分かっている。問題があることは分かっている。その上で生物学的にどうかということをご

ここで話するため、毒性の専門家が集まっているとわれわれは思っている。

広瀬委員

前提と甘い点はもちろん認識した上で、それがどの程度数字と設備から変化として取れるかを、事実関係として今確認させていただいたため、その辺りについてはたぶんよいと思う。

次の論点に移る。次は水温がノニルフェノールの毒性に及ぼす影響について議論をしたい。その辺りについて説明があれば、よろしくお願いします。

小山委員

経産省から MEOGRT 試験についていろいろと見解が寄せられ、それに対して環境省側の専門委員を代表し、小山、環境研の山本、同じく環境研の青木の3名で、この見解に対する回答を以前に差し上げた。それが資料4である。これを使い、概略をご説明する。

概略であるため、すべてがすべて説明できるわけではないが、一番大きな点は先ほどから問題になっている、水温の変化が結果にどのような影響を及ぼすかということである。水温の影響が化学物質影響に影響するのは、従来からよく言われていることで、その影響とは化学物質の代謝、生物利用可能性、それから物理化学的な物質の水の中での状態や化学物質と生物の受容体の結合性など、そのようなところから水温の影響があるであろうことは十分理解できる。

ただ、今まで水温が変動して毒性が変化したという実験がいろいろと報告されており、ほぼすべてと言ってよいが、5℃あるいは10℃の水温変化をもって、どの程度毒性が変化したかが報告されている。そういうデータを使い、われわれが実際に今回 MEOGRT の試験で水温が2℃程度変動したということを前提に、どの程度毒性が変わるかをいろいろと解析した。

それが資料4の17ページ以降にある別添である。これはいろいろな化学物質について文献値を使い、水温が変動したときにどの程度毒性値が変わるかを検討した。大雑把に言えば、水温が今回の MEOGRT 試験の2℃程度変動したとして、毒性値の変動は10～15%程度であろうという結論に達した。

これをもって MEOGRT にもう一度戻り、MEOGRT 試験の濃度の公比が3.2倍、パーセントに直せば320%である。先ほどの毒性値が10～15%変動するということを考えると、公比の320%から比べれば、あまり大きな値ではないであろうということで、今回の水温の影響は、もちろんないとは言わないが、大きくないであろうというのがわれわれの結論である。

それから、ノニルフェノールが血液毒性、貧血を起こすということを指摘された。われわれも調べたが、血液毒性、貧血を起こす濃度が50ppb、あるいはそれ以上の濃度で貧血を起こすという報告がほとんどである。まれに10ppb程度で赤血球数が減るという報告もあるが、ヘモグロビン濃度は減っていない。今回の MEOGRT 試験で影響が認められた濃度は、一番低い LOEC が1.27ppbである。先ほどの50ppbと比較して40分の1程度の濃度であるということで、貧血を起こしているとは言えないのではないかと考えられる。

そのようなことが、資料4で経産省から寄せられた見解に対する、環境省のわれわれ委員の回答である。以上である。

広瀬委員

今の説明について、コメントやご意見があればよろしくお願いします。

金子委員

今、先生がおっしゃることは、まずは魚の毒性と水温の関係で、5℃程度の間隔で毒性が測られている。しかし、その毒性値は、西内先生のデータなどはほとんど LD₅₀ 値である。また、成魚、大人の魚を使った試験である。TG240 は幼魚からの実験であり、魚のステージが違えば、毒性の感受性が違うのは先生もよくご存じだろうと思う。成魚での LD₅₀ 値で、5℃でそれほど変わらないとおっしゃるが、幼魚で、かつ LD₅₀ 値ではなく例えば体重など、そういうところはもっと鋭敏に表れる可能性もあり、成魚の LD₅₀ からの変動幅で影響は少ないという根拠にはならないのではないかと。

それから貧血の問題だが、貧血もおそらく成魚のデータだろうと思う。幼魚の場合は、感受性が非常

に高いと言われているため、50 μ g/L、青木先生が書かれたコメントで「もっと低いところから出る可能性は高いと思っているが、データはない」と、そのとおりである。しかし、可能性はあると私は思っている。

小山委員 われわれは事実に基づいて回答を差し上げている。今、金子委員がおっしゃっているのは、すべて可能性である。われわれとしては、もしそのようにおっしゃるのであれば、具体的な実例を示していただかないと、なかなか理解できないと思う。

金子委員 幼魚での感受性の高さというものは柏田先生の論文も出ており、最近出されたものでも。

柏田委員 アセトアミノフェンのものか。アセトアミノフェンを対象物質として孵化仔魚に対する毒性を、温度を変えて行った論文が、実験は5、6年も昔だが、論文が最近出た。それでは温度が最大 30°Cで実験しているが、その場合だと毒性が強くなるということは統計的にも出ている。

小山委員 それは、温度差はどの程度か。

柏田委員 温度差は、下が15、20、25、30という値で行っている。

小山委員 つまり10°C下がるということか。

柏田委員 コントロールを25に置いている。それに対して上が30°C、これは自然環境でその程度まで上がるだろうということで。ただ、1°C刻みで行ってはいないが、5°C程度の変化があると毒性が強くなる。したがって、今回の話にそれを当てはめてよいか分からないところもあるが、まず話のベースとなる温度が、今回の MEOGRT の試験で果たしてどの程度の変動があったのか、詳細には分からないというところが1点ある。

小山先生が言われたところの成魚の毒性影響がなかった、しかも感受性の悪い LC_{50} を対象としている。MEOGRT はもっと別の、より鋭敏なところを見る、感受性、いわゆる検出力の辺りをどう外挿してよいかは分からないところである。事実として、成魚では確かにおそらく先生の言われるとおりだと思う。ただ、孵化仔魚の場合には体の体積が非常に小さいため、温度による影響をもろに受けやすいのではないかと危惧する。そういう意味では、可能性の話ということになってしまうが、結論を出すには、毒性学的に、サイエンス的にいうと、「ない」と言うのは私個人的には。

小山委員 ないとは言っていない。

吉岡委員 そのときに25°Cと30°Cでどの程度の差が出たのか。

柏田委員 今データが手元にない。

吉岡委員 問題は差がないと言っているわけではなく、どの程度差が大きいのかというところが問題になっている。

柏田委員 そのときに測ったのは、先ほどの話にあった赤血球のカウントをしている。孵化仔魚の赤血球の染色をして、見た目でも数値をカウントしても有意な赤血球の減少が見られた。

広瀬委員 エンドポイントは赤血球の減少か。

菅野委員 2つ、アセトアミノフェンで赤血球を見られたのか。

柏田委員 そうだ。

菅野委員 メカニズム的に普通は肝機能とリンクした毒性をアセトアミノフェンの場合を見る。ネズミの知識しかないが、魚も量が増えると肝壊死を起こすのか。

柏田委員 肝臓の切片を見たが、肝臓には切片上の影響は見えなかった。腎臓では空泡、水泡のようなものが増えていた。また、赤血球の形の異常も有意にあった。

菅野委員 そうすると、メカニズムが違うのか。もう1つ、私は LD_{50} で論議するのは反対である。粗いし、メカニズムが違い過ぎる。私はむしろ、まずは試験の中で温度がそれなりに保たれていた時期と、崩れた

時期のデータが経時的に出ているため、それを横に見て、温度が変だったと評される時期のデータが乱れているかいないか。乱れていたとして、それは試験全体がアウトになるような乱れなのを見る、まず内部での比較である。そのように常々思っている。LD₅₀ はあまりにもメカニズムがかけ離れているため、きついと思う。

そういう意味で、昔に拝見した資料だが、思い出してみると上の段の総産卵数、受精卵数、受精率というデータがあり、用量相関性が見えるような折れ線グラフになっている。停電前が①、②で、停電後が③、④という形である。そのため、②と③の11日目、これは絶対日付とTest dayがずれているため、いくつずらせばよいか忘れたが、開始が1月6日で6を足せばよいとすると、Test dayの10日辺りで停電が起こったため、ここで本当は不連続の棒を入れてもよいのかもしれないが、確か停電が11日目辺りだろう。そこで縦線を引いていただき、左が①、②を含む成績で、右が③、④を含む成績である。

そうすると、例えば総産卵数でいくと、一番下を這っていたグラフが最高用量群だと思うが、それがでこぼこしだしているということで、温度の影響があったことは見てとれる。では、一番上のコントロール群はどうかというと、確かに少しギザギザしている。その間のdose response curveを頭の中で展開し、毎日のdose response curveを書いたと頭の中で想像すると、確かに11、12日目できれいに影響が出ている。

しかし、影響の出方はコントロールが一番ひどく、下に向かって圧縮されている。したがって、極端に感度がよくなったというデータにはなっていない。逆に感度が落ちたデータになっている。そのように見たほうがよくて、バイオロジカルに前半と後半を比較することで停電の影響が見えると私は判断する。そういう見方でまず見ていただいたほうが、客観的でよいのではないと思う。LD₅₀ はさすがに取り過ぎである。

柏田委員

今の先生のご意見に非常に賛同させてもらう。確かに生物学的にメダカの飼育温度を2℃下げただけで、産卵数は極端に減少する。いったんそうすると卵巣が萎縮し始める。また元に戻したとしても、復活するには、定量的に戻したとしても卵巣が成熟するには1週間以上かかることが生物学的に分かっている。たぶんこのあと総産卵数の全体のグラフがバタバタしている、コントロールのほうが先生が言われたように幅が大きいのは、おそらくそのあと停電後も水温はあまり一定ではないのではないかという気がする。

菅野委員

それはよい。ある程度でこぼこしている、そのとおりである。したがって、それとこの結果がまったく駄目なのか、その論議をわれわれはするために座っていると思っている。

広瀬委員

それは次の3番目になるため、まず2番目として温度が毒性に影響を及ぼしたかという観点では、エンドポイントや感受期は考えようということは。

菅野委員

このグラフからすると、及ぼしたことは明らかだと思う。Michigan Stateのティム・ザッカロフスキーのグループがER α のアミノ酸をいじって哺乳類型と魚類型を人工的につくり、温度感受性を見ている。その論文がどこかにあるはずだが、私はコピーを持っている。

変温動物の魚のERは24、5℃が一番感受性がよく、30℃に上げると反応が鈍ってしまう。人間型は37℃がベストで、進化論的に面白いのは、人間型は24℃に下げても活性が同じである。温度感受性のアミノ酸が分かっており、それを遺伝子的に操作してひっくり返すと、ある程度人のER α が魚型になり、温度を上げると感受性が悪くなる。魚型をいじると37℃でも活性がよくなる。完全にはいかないが。そのため、温度感受性のアミノ酸残基が分かるという論文をティム・ザッカロフスキーが出していた。

したがって、もし ER α がメインの反応を見ているという前提を信用すれば、温度が上がり過ぎたときは、魚類は ER α のシグナルは落ちるはずである。22、3°C に下がったときは、たぶんあまり影響がない。先生がおっしゃったように、温度が下がると卵巣が変わってしまうというデータとは合わないというか、別の事情かもしれないが、そういう ER α のシグナル自体のデータはティム・ザッカロフスキーのグループを引用すると、魚は温度が高いほど鈍感になるというデータは取れている。

柏田委員

この試験には合わなくなってしまう。

菅野委員

温度が高い③の時期に dose response がつぶれているということは、まだ正確には解析しておらず、先生といろいろディスカッションしなければならないかもしれないが、ER α が鈍感になったときに、dose response curve が寝てくるという現象と合うかどうかを調べることも 1 つの点かと思った。

金子委員

エストロゲンレセプターのことだが、20 年前に環境の 7 種類の生物とヒトの ER α について、魚を含めて実験した。一過性の発現系で行ったが、確かに魚は違っており、HeLa で行うとレスポンスが悪く、魚の細胞で行うと、温度が低いほうがレスポンスがよくなるということで、先生が引用された論文を私も引用して論文を書いた。

ただ、あの論文は少しおかしい面もあり、私も思うのは、エストロゲンレセプターとリガンドの binding domain だけ、あれは binding domain の話を書かれているが、そうではなく転写活性システム自体が、ご存じのように α がホモダイマーを形成し、エレメントに結合して転写活性するが、その温度のアッセムブリーの、コファクターのアッセムブリーの転写因子のアッセムブリーも温度により変わってくるため、あながちエストロゲンレセプター α だけの温度依存性とは言えない部分がある。もう 1 つは、あの当時と違い、今エストロゲンレセプターは α 、 β 1、 β 2 の 3 つ知られている。今、分かっているのは、エストロゲンレセプター α についての温度依存性、先生がおっしゃられたそういう研究をされているが、 β 1、 β 2 については温度依存性が分かっていない。

また、 α 、 β 1、 β 2 の substrate specificity と生殖に関する役割が分かっておらず、その辺りが非常に複雑であるため、in vitro の実験から in vivo のあれを説明するのは難しい面があるのではないかと考えている。

菅野委員

ティムの論文はたぶんそこも検証してある。 β 、 γ は分からない。

広瀬委員

そのほか、温度と毒性の関係について何か。

吉岡委員

資料 4 の見解の 2 ページのところで、例えばメダカ全書により、至適温度の範囲がどの程度かという議論がずっと続いていた。よく分からないが、至適温度を実験するというのは 1°C の区切りで全部行っていくのか。つまり、例えば論文があり、1°C 区切りで行っており、ここから先が少し下がったからこれにするという書き方とは思えない。だいたい大雑把にこの辺りだろうと行っているだけであり、これが 1°C 違ってどうのこうのということの議論にはつながってこない気がする。

同じように毒性の場合も、1°C 違うと毒性がどれだけ違うという実験は、まずない。相当温度が違い、至適範囲からずれない限り、実験条件として駄目ということはないだろうと思う。そのため、もしこの実験が 1、2°C 程度の変動範囲であるならば、何十倍も違うという極端な議論は出てこないのではないかと考えている。

小山委員

私も可能性の話になってしまうが、今吉岡委員がおっしゃったように、今まで 5°C 程度の温度差であれば、確かに毒性が変わってくるだろうということは、急性毒性のデータがほとんどだが、慢性毒性のデータもあると思う。ただ、至適温度の範囲内であれば 1、2°C 変わったとしても、それほど大きな生物学的な変動は起こらないであろうと、私はそういう可能性はあると考えている。

金子委員

広瀬先生、菅野先生、豊田先生は薬のことはご存じだろうと思うが、薬効を考える場合、毒性もそう

だが、AUC か Q_{max} かという問題がたびたび起こってくる。今 1、2℃違っても大したことはないのではないかということだが、例えば 90 日間 1℃違うと、累積の違いは無視できないと思う。そのため、薬でも血液中の有効濃度の総面積でいく、先ほど菅野先生が言われた under the area か Q_{max} でぽーんと上がる、それで効くのかという議論があるように、水温についても、1、2℃変わっても大したことはないとおっしゃられる意見も分かるが、それが 90 日間ずっといくと変わる可能性があるのではないかと思う。

菅野委員 ここに答えが出ている。この程度の影響はあったが、これ以上の影響は出ていない。そのため、これで見ないかと先ほどから言っている。もし、これが③のところではグラフがつぶれたり、変な方向に行っていれば、そのとおりである。したがって、これは駄目、あるいは前半だけ使えるという話になる。ここはデータが出ており、dose response が取れたまま少しひしやげているだけであるため、この試験の範囲では前半と後半で、確かに後半は影響があるが、傾向は残っているところはご理解いただいた上で論議しなければ、全部それをご破算にするようなコメントをされると話にならない。

金子委員 先生の議論のポイントが分からない。何がどうだとおっしゃるのか。

菅野委員 日々の dose response curve を誰かに書いてほしかった。

広瀬委員 参考 1 の例えば総産卵数のそれぞれの波の変動が、11 日を境にして右と左でパターンが変わっているため、産卵数に対する温度の影響が全体としてこれだけ既にあったことは事実である。その次に、次の議題に移るが。

小山委員 今金子委員がおっしゃったのは体内濃度の問題だと思う。魚の場合で体内濃度がどうなっているかという水温に対する影響は、BCF がどうなっているかという論文はいくつかある。私もレビューしたが、私の見た論文の中で、これも 5、10℃の範囲だが、水温が上がると BCF が変動するというものは 1 つだけあった。資料 4 の中にそのレビューが書いてあるため、ご覧いただければ分かると思うが、ほとんどの論文で BCF は変動しない。

なぜかということ解析した結果もあるが、水温により確かに吸収速度は上がる。エラ換水量などが上がり、呼吸速度が上がるため、エラからの吸収は増える。一方で代謝速度も上がる。したがって、最終的に体内濃度は水温が変わってもあまり変わらず、BCF は変わらない。

菅野委員 結論は同じである。ただ、メカニズムはもう 1 つあり、われわれが空気中に吸うガスや麻酔薬もそうだが、吸う量ではなく平衡状態である。水に溶かしたのもエラでの血液との平衡状態であるため、代謝が亢進して血中濃度が下がると、その分平衡が崩れるため、液体から入ってきてしまう。そのスピードさえ追い付ければ、代謝がいくら上がっても血中濃度は変わらない。これが水槽実験と人間の呼吸の暴露実験の怖いところである。

広瀬委員 2 番目の論点については、エンドポイントや感受性、今の AUC は温度については違うかもしれないが、そういう継続的な変化とピークの変化、あるいはエンドポイントが蓄積性に及ぼす影響やアセトアミノフェンの影響など、おそらくこの場では議論できないことがあると思う。今回で結論が出るとは思わないため、その辺りのデータや論文を皆で共有し、それについて検討していただくということで議題 2 はよろしいか。

柏田委員 今の先生のご意見、このデータしかないからこれを使い、停電が発生したであろう 11、12 日目前後ということに関しての提案だが、私は研究でこのような実験を行っており、次世代に対する影響や個体群の増殖スピードの研究を行うときに、どうしても総産卵数や受精卵などをカウントする。

それを解析するときにも使うが、この前後で総産卵数に対し、変動としては暴露濃度と時間がある。この変動がどちらの影響が強いのか、つまり停電の前とあとでグラフの動きが同じなのか、違うのか。

もちろんその間に蓄積されている影響があるため、そのファクターも考えなければならないが、そこをどなたか統計のできる方にしてもらう。

小山委員 どころが LOEC になるかは行った。確か一応変動する程度である。菅野さんがおっしゃったように、水温が変動する、停電になったあとのほうが LOEC は上がったと思う。つまり、毒性として見れば逆に低くなる。

柏田委員 その場合は、要は差があったことになる。そうすると停電の影響により、試験の連続性がそこで切れてしまった。

小山委員 そうとは言えない。

菅野委員 そこはご相談である。前半で計算した LOEC と後半の LOEC が違うことは出ていた。それをならしてもよいのか、後半は捨てて前半だけで LOEC を言ってよいのか。また、今思い出したのは、メダカは産み疲れして後半は産まなくなるという話も聞いたことがある。

柏田委員 しかし、これは3週間である。

菅野委員 そこもある。したがって、そこは生物学的に詰めた上で、LOEC をというときにはこのままの LOEC は使えないという論議になっても全然おかしくないと思う。

広瀬委員 今、議題3に移っていると思ってよいのか。

菅野委員 1 つは統計学的な処理のところで、10~15%ずれるのはスコアというか、エンドポイントである。それを濃度に換算するときは、スロープが寝ていると濃度区がずれるため、スロープの計算をしておかなければならない。1 濃度区ずれるのであれば、エンドポイントが 15%ずれたときには、濃度は3倍ずれる可能性もある。グラフが寝ていれば。

吉岡委員 dose response curve である。

菅野委員 今書いてみるとこのような感じだが、これが 15%で1 濃度区ずれるかどうか、どこかで計算しなければならない。

広瀬委員 そのような解析を別に行い、難しいかもしれないが、グラフ化などが必要かもしれない。

吉岡委員 例えば水温の 1、2℃の違いが、10、15、20%違うという結果はあくまでも類推であるため、いくら計算したところで、それが正しいと証明することにはならない。上がるが、めちゃくちゃな数字が出てくるわけではないというレベルの認識でいかがだろうかと思う。

柏田委員 先ほど小山先生が前後で LOEC が変化したと言われたが、それは統計的に有意な差だったのか。

菅野委員 要するに dose response を書き、区間ごとに dose response を取り、区間ごとに統計処理をすると、有意差がつく濃度がこうだったという感じである。どこかに表がある。

小山委員 ただ、柏田委員が言っているような、停電の前とあとでそれぞれの産卵数などを統計的に処理し、有意差があったかどうかまでは行っていない。

柏田委員 僕が言いたいのは、そこである。

金子委員 柏田先生が今おっしゃられた産卵数で停電がある前と後ろの議論だが、産卵の準備に魚は何日程度かかるのか。要するに、停電がある前と後ろを比べても、そのずっと前から準備期間があり、その点で前と後ろで区分けする意味があるのか、私は分からない。

柏田委員 この産卵の試験をする前に、例えばコントロールにしろ何にしろ、産卵を十分にしていたというデータは取ってあったのか。担保された上で実験をしていると思うが、そのデータがあり、先生が言われたように停電したあとに水温が下がり、産卵数、受精卵数、受精率も減っている。そのため、卵巣の萎縮は必ずそこにあったと思う。そうすると、ここで実験をしたところの温度が元に戻り、卵巣が回復するまでに1週間程度かかるため、この1週間のデータは実験的には使えないというのが、生物

的には妥当かと思う。

金子委員 卵母細胞から卵まで形成する、成熟するのに実際はどの程度かかるのか。そうすると、ここの時点で切り、アウトプットだけを比較しても、前のところがほとんど決まっているなら、停電のあと、前の議論をすることにどこまで意味があるのか、少し疑問を持つ。

柏田委員 ここに停電の影響があれば、そのデータを完全にオミットするのか。

白石委員代理 停電の影響といっても、停電のときに温度が下がっているかもしれないが一瞬的な話であり、データがあるのは今ご覧になっているチャートの下の水温のデータだけであるため、これを見るしかない。変動は大きい、それほど変わっていない。停電は16日で、そもそも測定点がないため、よく分からない。

柏田委員 しかし、そのあとの生物的なデータとしては、産卵数、受精卵数が下がっている。

白石委員代理 菅野先生の言うとおり、これをよく見れば、これをベースにお話ししていただかないと、停電のときに水温が下がったというデータは類推でしかない。

広瀬委員 試験日11日目がつぶん1月16日で停電日であるため、そこを境にしているようにこのグラフが見える。

菅野委員 7時間停電している間に空調が止まっており、徐々に部屋の温度が下がり、一番下がったのが22℃で、そのときに水はそれよりは温かく、半分程度だとして24、5℃まで下がり、戻っただろう。そのあと少し高めに推移し、その結果が水温の③の点で、下のカラーの点々があるところで29℃前後になっている。したがって、私は下がった影響より、平均的な水温が29℃である程度推移したことが効いていると思った。どちらの影響かは分からない。

柏田委員 高水温の影響ではないかと。

菅野委員 かもしれない。とはいえ、何が起こったかはっきりは分からないが、学問的にいろいろin vitroのデータなどを参考にすると、この方向性に合う情報はある。もし先生の言う萎縮のほうが大事なイベントだとすれば、どう説明がつくかという考察を今までしていなかったため、逆にお教えいただきたい。

柏田委員 実際に切片のサンプルもないし、水温のデータもないため何とも言えないが、確かに菅野先生の言われるように、停電のイベントのあとで何かしらの影響があったため、高かったにしろ低かったにしろ、水温の影響があった。

したがって、先ほどの議論に戻るが、この前後で統計的に有意に同値であるのか、影響があったのか。

何らかの影響があったならば、それを含めてこの試験の結果を使うのか、使わないのか。

菅野委員 そこは今言ったように、ネズミでも精巣であれば精子が成熟するのに何日かかるか分かっているため、影響がずれて出るのは常識だが、魚の卵巣は知らないため、そこは教えてほしい。

小山委員 2、3日に一遍は産卵する。

柏田委員 メダカは毎日。

小山委員 しかし、集団で飼っていれば産卵しないものもいるため、それを差し引いて考えれば、少なくとも2、3日に一遍は間違いなく産卵している。

柏田委員 一匹一匹でペアリング試験を行うが、毎日少なくとも産卵している。

吉岡委員 ミジンコなどをしていると、当然山ができる。一定の周期で産卵をするということがあるが、魚はそういうことはないのか。

柏田委員 ある。個数が、10個産んで次の日は2、3個などということで変動する。

小山委員 それがこれに出ているのではないか。

吉岡委員 コントロールの山はそういう山だと思ってよいのか。

柏田委員 現場を見ていないため、何とも言えない。
 小山委員 私はそう思う。
 柏田委員 そう取ってもよいのではないかと思う。
 吉岡委員 解析するときに、山のどこで行っているのかということがあとで関係してくる。
 柏田委員 データは実データを実際に入れ、その平均値と変動係数を見て行う。
 菅野委員 これは何匹の平均値なのか。
 小山委員 12 ペア。
 柏田委員 1 つの水槽に 12 ペア入っている。
 小山委員 コントロールは 24 ペア。
 菅野委員 1 水槽に何ペア？
 小山委員 1 ペア。
 広瀬委員 それは 1 匹ずつに山があっても見えない。
 菅野委員 ある程度ならされてしまうはずだが、12 分の 1 であればもっとならされてよいのか、それとも。
 吉岡委員 同じ卵を持ってきているため、シンクロされる可能性もある。
 菅野委員 この程度でこぼこがメダカにとって正常なのか、少し粗めであるのか。
 柏田委員 私の経験から言うと、①、②のところのこぼこは普通な気がする。ただ、統計的にこれを処理できる人間がいるのか。心当たりは 1 人いるが、業務としてどこかでお願いしなければならないため、私
 がその人の名前を今出すわけにはいかないが。
 菅野委員 単純に ANOVA か何かですか。
 柏田委員 結構込み入った統計をされる。
 広瀬委員 ほか、試験を解釈する上で何かコメントや情報提供等があれば。
 菅野委員 メダカの方々に伺うとして、④のところでも dip があるように見える。産卵数と受精卵数。③にも④
 にも dip があり、③は温度が上に振れたためだと思い、④は下に振ったためかと思うが。
 広瀬委員 ④のイベントは、そこで温度が回復した。
 菅野委員 室温の設定値を下げたのだろう。
 小山委員 ④の落ち込みも②、③にあるような落ち込みと同様だと思う。
 菅野委員 ④は水温があまり下がっていない。ここは過渡期か。
 柏田委員 何とも言えない。
 広瀬委員 水温が試験結果にたぶん影響は与えた。どの程度与えたかについては、想像、推測、これから理論的
 にどう説明するか。水温が与えた影響はある。しかし、どの程度かは。
 菅野委員 それはメダカの専門家の方々に判定していただくしかない。
 広瀬委員 それについては、解決策の 1 つは統計解析を行うということがある。また、議題 2 で説明したいろい
 ろな論文、小山先生、柏田先生、菅野先生などからいただける情報は、ひょっとしたら皆で共有した
 ほうがよいかと思った。
 議題 4 に話ができるか分からないが、吉岡委員から Watanabe の論文の生物学的な有意な影響につ
 いての説明をお願いしたい。
 吉岡委員 その前に、資料 2 の 2 枚目の裏側の参考 1 というところだが、ここに出てくるのは総産卵数と受精卵
 数と受精率だけである。生化学的、血液学的な変化は、ここには出てきていない。試験法そのもの
 としては、いわゆる総体としての産卵数などの部分と、部分的な変化である生化学的な変化という部分
 がある。

試験としては、本来は繁殖というものに関わる直接的な事項という意味においては、産卵数等を用いるのが適切ではないかと思っている。それ以外の血液のパラメーターの有意差を持ってきて、生態影響であるとするかどうかということは、最初にはしなければならない議論だろうと思っている。

小山委員

例えば？

吉岡委員

ビテロジェニンの生産うんぬんなど。

広瀬委員

もっとほかに議論するテーマを設けたほうがよいということか。

吉岡委員

まず、エンドポイントをどうするかというところを決めておかなければ議論しにくいのではないかと思います、大きく分けるとその2つの項目がある。総産卵数あるいは受精卵数を取るのは普通で当たり前、成長や何かを取るのも普通で当たり前。しかし、生化学的な変化を取るかどうかは、たぶんわれわれの中でもまだ議論をしていないし、決めてもないが、ほかの委員の方はどのように考えられるか。

広瀬委員

それは逆にこの試験を使うということも超え、PNEC をどう判定するかにも関係してしまう。

吉岡委員

最終的にはPNECになるが、途中の議論は、エンドポイントはどれだということをはっきりしておかなければ、あちらに飛んだりこちらに飛んだりすることになる。どこのエンドポイントを使って最終的に議論をするのかということは、確認しておかなければならないと思う。

広瀬委員

それは、この試験の中でまずということか。

菅野委員

魚のビテロジェニンは肝臓で測るのか。

小山委員

この試験では肝臓である。

菅野委員

一般論として。ネズミしか知らない人間なので。

小山委員

魚が大きければ血液で測るが、メダカの場合は取れないことはないが。

菅野委員

そういう質問ではなく、ビテロジェニンは魚でも肝臓がつくるのか。

小山委員

そうだ。

菅野委員

そのため、普通は肝臓を測るのが一番よいのか。測ってあるか。

小山委員

測っている。

菅野委員

それは毒性指標というよりは、普通はエストロゲン活性である。エストロゲン活性があったということ、dose response curve を取るという仕事になる。したがって、メダカ試験の毒性エンドポイントとビテロジェニンの関係は、ネズミ屋からするとよく分からないため、逆に教えてほしい。

小山委員

魚類の内分泌かく乱を行っていた経験から、よろしいか。だいたい研究者の間では共通認識だと思うが、菅野さんがおっしゃったように、ビテロジェニンの濃度は暴露指標というかエストロゲン活性の指標であり、影響の指標にはならないだろう。少なくとも MEOGRT に関しては、総産卵数がエンドポイントになるだろうと思う。

菅野委員

そうかなと思いつつ、今ふと思ひ浮かべたのは、確かオスでビテロジェニンが出てしまうと悪さをするという話があった。性転換など変なことが起こる。そういう意味のエンドポイントは、これでは見えないのか。MEOGRT では見ることもできないし、見てもいけないのか。

金子委員

いや、見ている。

吉岡委員

たぶん試験法には、メインは産卵数などの部分で、それ以外にメカニズム等を説明する事項としてビテロジェニン等が入ってくると書いてあった記憶がある。

金子委員

ビテロジェニンと二次性徴の2つを測っている。

菅野委員

この試験では、それが見られる濃度区が確か高い。産卵数に影響するよりも高い濃度で

吉岡委員

逆にもしそういう生化学的な指標をインデックスと言うのであれば、参考1に総産卵数や受精卵数などを書いてあるが、これだけではなく、ほかの部分も入れておかなければ資料として判断の基に

ならない。

菅野委員 それは同意する。グラフが欲しい。

吉岡委員 ただ、それを入れるかどうか。

菅野委員 まず見てから考える。

広瀬委員 時間もそろそろ来ているため、今日話した内容をある程度まとめてみたい。まず、水温については一応説明いただいたのと、施設の概要や停電した場所等の理解は共通にされたと思う。ただ、資料にある点が、施設のどこかの点を測ったかを明確にした資料をつくっていただくということでよいか。

事務局 今、先生方にご議論いただいたことをまとめて書面にしておくため、プロジェクターに映す。まとめた内容を書くので、先生方に確認していただきつつ進めていただきたい。ご議論いただけなかった議題も映しているが、1からよろしくお願いします。

広瀬委員 事実認識は共有できたと思う。細かいところでは、測定点がどの場所であったか、グラフと場所を一致したい。何か追加することは。

金子委員 pHの件は1回調べていただけるか。

広瀬委員 もう1つ調べることはなかったか。事前に測っていたかどうか。

金子委員 霞ヶ浦の止水する水の影響なのか、試験系の中で pH が変わってしまったのかということは試験に与える影響があるため、確認すべきだろう。

それから、私が一番知りたかったのは、空調の不調ではなく温度が上がったり下がったり、特に11月22日ごろにボンと上がっている理由、原因である。それが、それ以外の時間の水温を予測するために重要な点だろうと思うが、今日明確な回答が得られなかった。水温の変動の理由が、空調以外に何かあるのか。

白石委員代理 参考1に11月22日の温度の測定点があるが、高い理由が分からない。

金子委員 空調以外に原因があるなら、ほかでもこういうことが起きている可能性がある。

広瀬委員 では2番に移る。影響を及ぼすということは共通の認識である。影響の大きさは、それを推測するための情報を、まだ集める必要がある。

菅野委員 推測するための資料を充実させる必要がある。ビテロジェニン少なくとも論文には書いてある。

広瀬委員 それは今後、委員で共有したほうがよいか。

吉岡委員 影響の大きさを推測するための資料を集めろと言われても、LDは駄目だ、何々は駄目だとなってしまうと、集めるだけ面倒である。結果としてはもう出ているため、この結果を見て影響の大きさを最終的に判断するという程度になるのではないか。資料を集めて解析し、それがどうだこうだということ

を。

広瀬委員 そうではなく、論文を皆が見ていないため、それぞれ反論する意見の人の論文は見ようという程度だが、必要ないか。

菅野委員 私が言ったのは、今日の参考資料にビテロジェニンなどを足してほしいという意味である。原著論文からのコピーでもよいが、あまり意味はないかもしれない。今、手元にない論文で読むべきものは何になるか。

広瀬委員 小山先生が言っていた論文や、柏田先生が言っていた論文などは要らないか。

小山委員 私が申し上げた論文は、ここに全部論文名が入っている。あとは検索できれば読めるはずである。

広瀬委員 では、影響の大きさの資料を充実させるというのは要らないか。どちらかというと3番の話かもしれない。

小山委員 影響が大きいかどうかの認識の一致はなかったということではないか。

広瀬委員 影響の大きさについては、認識の一致はまだ得られていない。資料2の参考にビテロジェニンを追加するというのは要らないか。2番目はそれだけである。
 3番目については、グラフの解析をするか。
 菅野委員 総産卵数、受精卵数等の折れ線グラフで示されたデータを。
 広瀬委員 ここで書くとしなければならなくなるが、するか。
 柏田委員 私も共同研究者の先生にお願いしなければならなくなるため、少しややこしくなる。
 菅野委員 その先生の論文が何かあるか。
 柏田委員 化学物質の影響を調べた共著がある。しかし、似たような解析をしなければならない。統計的に行うのが、一番客観性が高い。
 吉岡委員 とりあえず停電前後のデータを比較解析したものを事務局に準備してもらい、これで足りるか足りな
 いかを議論したほうがいいのではないか。
 柏田委員 足りなければ、そのときをお願いをする。
 広瀬委員 ほか、水温はこれだけか。
 事務局 準備して先生方にお送りすればよいか。
 小山委員 事務局にどういう解析をするかを言っておかなければ。
 広瀬委員 それを規定してしまうと、実際に行わなければならなくなるため、方法は相談して任せる。
 小山委員 任せるといっても、どういう解析をするか事務局は困ってしまう。
 吉岡委員 そう難しいことはできない。dose response の解析や統計の限定などのレベルのものしか無理だと思
 う。
 白石委員代理 小山さんが言われた結果でよいのではないか。今、既にLOECが変わるという解析がなされているとお
 っしゃったが、そのデータがあれば、それをまず一番に。
 小山委員 それは停電前とあとも行っている。
 白石委員代理 区間ごとに分けたほうが私もよいと思うが、停電のイベントはそれほど影響していないと思う。
 吉岡委員 元のデータで山を考慮しながら停電の前後で広げていき、それで差が出るかどうかを最初に行っても
 らえればよい。
 菅野委員 精巢毒性であれば何日間見なければならないということが、卵巣でもあるか。
 柏田委員 温度を変えて産卵数が変化したという論文は、アメリカのメダカの毒性学の先生が書いた論文がある。
 それを出せば参考になる気がする。
 広瀬委員 では、温度が産卵数に与えた影響の情報をいただければ。
 菅野委員 精巢毒性のような試験データは卵巣では取れないのか。
 吉岡委員 短期間だけ温度が変動したときに、どういう影響が出るかという論文はあるか。
 柏田委員 その実験は温度を短期間で変動させ、産卵数を見たというデータがある。
 広瀬委員 一般的に卵が成熟するまでに何日かかるかというデータはあるか。
 柏田委員 『メダカ学』の岩松先生のもがあると思う。そういう図があったと思う。
 広瀬委員 ラットは周期が短い。
 菅野委員 あれは4日だろう。
 広瀬委員 成熟期は4日だが、精巣をつくるのに4週間かかる。
 菅野委員 メダカの精巣も見なければならない。
 広瀬委員 メダカの精巣も、何日で成熟するか。あればよい。
 菅野委員 精子数は関係ない。

小山委員 中で分かれている。精巣嚢がいくつかに分かれており、成熟した精巣嚢から精子を放出していくため、精巣全体としての成熟はないと思う。

広瀬委員 1 個の細胞ずつの成熟は。

小山委員 精細胞そのものか。

菅野委員 しかし、総産卵数や受精卵数には影響しないのではないか。ネズミも精子を 3 割減らしても影響は出ない。卵巣だけでよい。卵細胞成熟過程の情報。

広瀬委員 4 番目は、いろいろなエンドポイントの表が要るという話だった。産卵数以外のエンドポイント。

吉岡委員 生化学的、血液学的なデータというか。試験法に載っているものにいろいろなインデックス、エンドポイントがある。エンドポイントに総体的な産卵数、受精率、成長などの部分があり、なおかつその原因として、例えば環境ホルモン系の影響であることを確認するためのピテロジェニンの濃度や解剖したときの重さなどの項目がある。

広瀬委員 全部がエンドポイントになり得るが、現実に関ここで議論するのは、全部のエンドポイントを行うのか、総体的なものを行うのかを考えておかなければ、あとから異論がたくさん出るのではないと思う。

吉岡委員 そのための資料をつくってもらうということか。

菅野委員 資料というより、どう決めるかの問題だと思う。試験法は決まっており、測る項目もある程度決まっている。したがって、こちらが最終的なエンドポイントとしてこれとこれを用いるとすれば、その LOEC などを出してほしいという話になる。

広瀬委員 そのための議論は、これからしなければならないということか。今後その議論は必要であるという認識か。

菅野委員 5 番目は今日できていなかったため、4 番目まででよろしいか。

吉岡委員 吉岡先生がおっしゃった内容を見えるようにするには、この資料はあまりにも一部のデータしか載せていないという話である。

菅野委員 参考資料に論文が配られているが、その中にさまざまなものの統計解析が行われており、どの濃度で差が出たということも見ることができる。それを一覧として出し、実際に環境中ではメカニズムうんぬんよりトータルのほうが大事であるため、こちらにしようというのであれば、産卵数などのエンドポイントが主体になってくる。

金子委員 具体的な資料として頭に浮かんだのは、A4 の左側にこの論文にあるエンドポイント全部を並べ、右側に統計処理の結果を並べ、ぱっと見られるようにしてほしいと翻訳したが、それでよいか。

菅野委員 枠組みの最後にエンドポイント等が全部載っている。私はこの議論を 2 年近く行ってきた。議論をいくらしても、結局得られたノニルフェノールの 240 の試験の妥当性は、再試以外は難しいと思う。唯一可能性があると思うのは、構造類縁体でオクチルフェノールという化合物があり、CERI が孵化から 60 日まで調べている実験では、ほぼ同等だというデータがある。それから、エストロゲンレセプターの結合性も BCF も似通っているということで、私自身はオクチルフェノールとノニルフェノールを比べてみると、ひょっとすると今回のノニルフェノールの結果の妥当性がある程度評価できるのではないかと考えている。

金子委員 これはお願いだが、環境省がおそらくノニルフェノールのフルライフサイクル試験、パーシャルライフサイクル試験、240 の 3 つの試験をお持ちだろうと思う。また、オクチルフェノールもフルライフサイクル試験とパーシャルと 240 の試験の結果をお持ちで、もう 1 つ USEPA と一緒に行われた MMT の結果もお持ちであるため、この 4 つを比べると今回のデータの妥当性がある程度、QSAR ではないが、構造類縁体から、物性も非常によく似ており、エストロゲンレセプターに対する作用や貧血もほぼ一

緒であるため、それを比較するとかなり今回のデータの位置付けが分かるのではないかと思います。

私自身その解析をしたい。そのため、レポートの情報公開をしていただけたらと思うが、いかがだろうか。

吉岡委員 今回の委員会の趣旨から外れているため、それは仲間内で。

広瀬委員 5 番に近い話ではあるが、確かに今回の集まりとは少し目的が。いずれ話さなければならないことだと思う。それは事務局のほうで。まだ公開されていないデータということだが、委員だけで共有して議論することはできるのではないかと思います。

金子委員 2010 年代に試験が終わっており、情報公開をしていただいても。特にノニルフェノールは、フルライフサイクルは出ているため、オクチルフェノールのデータを見せていただくと、フルライフ、240、パーシャルの 3 つの試験を比較すると、かなり今回の試験のデータの位置付けが明確になってくる。物理化学的性状も似ており、エストロゲンレセプターも α と β しかないが調べられており、相同性が非常に高い。

小山委員 温度の変化がそれで見られるということか。

金子委員 温度の変化ではない。

広瀬委員 それは NPE の PNEC をどうするかという話に関係する。

小山委員 今回の論点は温度である。

金子委員 温度はどういう影響を与えたかということ、例えばオクチルフェノールの MEOGRT 試験があった場合に、同等性が高いと考えられるため、かなり推測できるのではないかと。

小山委員 オクチルフェノールの結果をもってノニルフェノールの毒性を推測するのは、少しやり過ぎだと思う。

金子委員 評価するのではなく、科学的妥当性がどこまであるかを類推、推測できるのではないかと。

小山委員 それはどうしてできるのか、私には分からない。

金子委員 それはデータを見せていただいて評価し、そのあとこれは使えないと言われるのであれば、それでもよい。この議論を延々と行っているわけで、決定打というか妥当性が分からないため、1 回比較してみると、その妥当性がある程度検証できる decision になるのではないかと思います。データがおそらくあるため、環境省から開示いただければと思う。

これで決めるわけではなく、どの程度相同性が違うのかということにより、240 の MEOGRT でオクチルとノニルフェノールで変わらなければ、これで間違いないという結論になるかもしれないし、大きく差があるのであれば、今回は温度の影響が出ていたのではないかとということが言えるのではないかとと思う。

吉岡委員 推測は推測であるため、実際の値とそれを比較して高い、低いと述べても、あまり意味がないと思う。推測よりも結局は実測が優先されていくのが、現在の化審法の制度ではないか。

広瀬委員 その情報共有は確かに最終的には必要だと思うが、この会についてはスコープから少し離れると思う。ご意見としてそれは事務局に伝えていただき、本会議などではそういう話をしてもよいと思う。

小山委員 これは今回の趣旨とは少し外れるかもしれないが、私個人はノニルフェノールにはリスクがあるため、早く何とかしたいと考えている。この場にいらっしゃる皆は、リスクはないと考えているのか、あるいはリスクがあると考えているのか、どうだろうか。

吉岡委員 リスクというと暴露が入ってくるため一概には言えないが、ある程度低いレベルで毒性があることについては、影響がどうであれ、たぶん皆同意できるのではないかと思います。しかし、それはまだあとの話ではないか。

菅野委員 先ほどから言っているように、水に溶かした場合は、人間でいうと空気にガスを混ぜたのと同じで、

平衡状態で体の中の血中濃度は一定になる。もし受容体が絡んでいるとすると、そこでの affinity でシグナルが入ることはまず間違いないため、シグナルが入る濃度は物理的に計算できる。その前後で影響が出てもおかしくないという、この程度は全然おかしくない濃度になってしまう。

そういう意味では、この辺りの濃度で影響があり、それが毒性と認定されれば、その程度の量はすぐに出てしまう、もともとそういう試験環境のものだろうということにおいては、先生のおっしゃっており、皆そう思っているだろうし、思わざるを得ないような試験法、試験結果ではないかと思う。

広瀬委員 5 番目については、特に何も書くことはないか。

小山委員 4 番までを解決しなければ、5 番の結論は出ない。

広瀬委員 今日の論点の整理はこれでよろしいか。事務局にお返ししたいと思うが、このあとまだ続けなければならないという認識は先生方にあるか。

5 番まで行かなければならないという意味では、まだ続けなければならない、まだ議論は必要だということには同意された。

事務局 最初に言ったように、次回以降まだ引き続きご議論が必要ということであるため、今回のご議論の結果も踏まえ、どのような形で議論していただくかも含めて事務局の中で調整する。開催時期については、同様に後日、日程調整させていただきたい。

本日は活発なご議論をいただき、感謝する。結果等、事務局への宿題も出たため、宿題についてはご相談させていただき委員の先生方もいるかと思うが、その際はよろしくお願いします。