

戦略的創造研究推進事業
－CRESTタイプ－

研究領域「内分泌かく乱物質」

研究領域事後評価用資料

平成18年3月11日

1. 戦略目標

「環境にやさしい社会の実現」

地球上の人口は現在約5.8億人であり、1970年を境に増加は減速しつつあるものの、依然として年率1.5%で増加しており、2025年には8.3億人、2050年には9.8億人に達すると予想されている。今後人類が、真に豊かで快適な生活を実現し、維持していくためには、地球規模での無制限な開発や化石燃料の過剰使用等による環境の破壊を来すことなく、必要な食料及びエネルギーを確保するとともに、種々の人間活動やその結果生じる廃棄物等の生態系への影響を極力低減していくことが重要である。近年顕在化してきた内分泌かく乱物質の問題については、科学的に不明な点が数多く残されており、早急に知見を集積し、必要な対策を立てていくことが重要である。

このためには、地球規模の諸現象の解明とその予測を行うとともに、これらを基礎として人間の諸活動の環境への影響を正確に把握することや、環境保全関連技術の確立、内分泌かく乱物質の生体への影響の把握が不可欠であり、それらを踏まえて環境にやさしい社会を構築していくことが必要である。

したがって、戦略目標を、地球変動のメカニズムの解明とその予測、環境への影響の把握、環境保全関連技術の確立、内分泌かく乱物質の生体への影響メカニズムの解明などにより人間の諸活動の環境への負荷の低減を目指す「環境にやさしい社会の実現」とする。

2. 研究領域

「内分泌かく乱物質」（平成10年度発足）

領域の概要

この研究領域は、内分泌かく乱物質問題の本質的な理解と解決をめざした研究を対象とする領域です。

具体的には、ヒトや野生生物を対象とした内分泌系への作用メカニズムの解明、これを発端とする生殖、神経／行動、発達、免疫等への影響のメカニズムの解明、ヒトおよび生態系に対する個別さらには複数の内分泌かく乱物質に関する量と影響、量と反応の関係の評価、それらをもとにした対策技術に関する研究等を対象とします。

3. 研究総括

鈴木 継美 （東京大学 名誉教授）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 10年 度	梅澤 喜夫	東京大学 教授	内分泌かく乱物質の細胞内分子標的分子の同定と新しいバイオモニタリング	472
	香山 不二雄	自治医科大学 教授	植物由来及び人工内分泌かく乱物質の相互作用	364
	堤 治	東京大学 教授	ヒトを含む哺乳類の生殖機能への内分泌かく乱物質の影響	445
	遠山 千春	国立環境研究所 領域長	リスク評価のためのダイオキシンによる内分泌かく乱作用の解明	536
	名和田 新	九州大学 教授	核内受容体・共役因子複合体と内分泌かく乱物質	511
	藤井 義明	筑波大学 客員教授	内分泌かく乱物質の生体内毒性発現の分子メカニズムとモニター系の開発	470
	諸橋 憲一郎	基礎生物学研究所 教授	性分化機構の解明	537
平成 11年 度	有賀 寛芳	北海道大学 教授	内分泌かく乱物質による精子形成異常に関与する癌遺伝子産物 DJ-1 と AMY-1	288
	井口 泰泉	統合バイオサイエンスセンター 教授	内分泌かく乱物質の動物への発生内分泌学的影響	511
	岩本 晃明	聖マリアンナ医科大学 教授	内分泌かく乱物質のヒト生殖機能への影響	538
	黒田 雅彦	東京医科大学 講師	内分泌かく乱物質が減数分裂、相同組換えに与える影響	362
	黒田 洋一郎	東京都神経科学総合研究所 客員研究員	内分泌かく乱物質の脳神経系機能発達への影響と毒性メカニズム	633
平成 12年 度	交久瀬 五雄	大阪大学 名誉教授	高感度質量分析計の開発と内分泌かく乱物質の分析	354
	川戸 佳	東京大学 教授	脳ニューロステロイド作用を攪乱する環境ホルモン	327
	武田 健	東京理科大学 教授	大気中に存在する新しいタイプの内分泌かく乱物質	308
	長濱 嘉孝	基礎生物学研究所 教授	魚類生殖内分泌系に及ぼす内分泌かく乱物質の影響の分子メカニズム	517
	宮本 薫	福井大学 教授	生殖系での低濃度内分泌攪乱物質関連遺伝子データベースの構築	380
			総研究費	7553

5. 研究総括のねらい

当領域は、所謂「内分泌かく乱物質問題」が大きな社会的関心となっていた平成10年度に補正予算で急遽発足した事もあり、他の研究領域とは若干性格を異にしているところがある。それは、CREST本来の役割である基礎研究の推進に加え、可能な限り早期に問題解決への手掛かりを提供する事を求められているなど、「社会的貢献」をより強く期待されている事にある、と考えた。また戦略目標を達成するために、他の研究領域の様に単に特定の学問分野で深く掘り下げた先端的な基礎研究を推進するばかりでなく、野生生物への影響からヒトへの影響、生殖機能への影響から高次精神活動への影響といった、極めて幅広い学問分野をカバーしつつ、先端的な研究を推進するとともに、その結果を総合的に判断しなければならないと言う困難な課題が併在している。

そこで、内分泌かく乱物質問題の本質的理解と解決をめざした研究、具体的には、「ヒトや野生生物を対象とした内分泌系への作用メカニズムの解明」、これを発端とする「生殖、神経／行動、発達、免疫等への影響のメカニズムの解明」、「ヒト及び生態系に対する個別さらには複数の内分泌かく乱物質に関する量と影響、量と反応の関係の評価」、「それらをもとにした対策技術に関する研究」を推進する事とした。

また、社会不安への対策として行政が規制を実施する場合の科学的根拠を提供するレギュラトリーサイエンス（規制の科学）としての側面や、OECD等を代表とする国際的ネットワークへの貢献にも留意して研究を推進する事とした。

6. 選考方針

所謂「内分泌かく乱物質問題」は、野生生物への発生内分泌学的影響、ヒト生殖機能・脳・神経・免疫系への影響等々極めて多岐に渡る問題を含んでいる。問題を科学的に解明し、有効な対策を策定するには基本的／基礎的なメカニズムに付いての理解が決定的に不足している。有効な対策を策定するためには、「内分泌かく乱」の諸現象を把握し、その作用機構を正確に理解する事が必要である。

そのため、現状把握及び作用機構解明に焦点を当てて選考する事とした。極めて多種・多様な問題を含み、その各々が其々に重要で無視し得ない事項ではあるが、採択数に限りがあるため、次の様な観点から選考する事とした。即ち、重要な事項を漏らさない様に広範の問題を偏り無く、本問題への総合的判断が可能に成る様な組み合わせで、採択する事とした。また、可能な限り、本問題に新しい視点を導入する様な先駆的・先導的提案も採り上げる様努力した。

分子生物学的な作用機構解明、女性及び男性生殖機能への影響、脳・神経系への影響、野生生物への影響、複合影響への対応、トキシコジェノミクス、分析機器・手法の開発、リスク評価手法の開発、新規視点の導入（癌関連遺伝子との関連性、減数分裂・相同組換えへの影響）に関連する課題を採択する事が出来た。疫学的研究・生態学的研究は、適切な提案が不足していたため、採択する事が出来なかったが、その理由の一つとして、本格的な前向き疫学研究は10年を越す長期研究に成る事が予想され、CRESTでの実施はそもそも困難であり、それを可能にする新しい枠組みを持っていない事が挙げられよう。

7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザーは以下の6名（途中で2名交代）である。

宮本純之氏は死去、寺尾允男氏は他の政府委員就任（兼務禁）のため交代。

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
井上 達	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	センター長	平成15年8月 ～平成18年3月
井村 伸正	(財)日本薬剤師研修センター	理事長	平成10年11月 ～平成18年3月
加藤 順子	(株)三菱化学安全科学研究所 リスク評価研究センター	副センター長	平成15年8月 ～平成18年3月
紫芝 良昌	国家公務員共済組合連合会 三宿病院	前院長	平成10年11月 ～平成18年3月
松下 秀鶴	静岡県顧問	試験研究高度化 推進担当	平成10年11月 ～平成18年3月
安野 正之	滋賀県立大学	前教授	平成10年11月 ～平成18年3月
寺尾 允男	国立医薬品食品衛生研究所	所長	平成10年11月 ～平成15年3月
宮本 純之	(財)化学物質評価研究 機構	技術顧問	平成10年11月 ～平成15年3月

「内分泌かく乱物質問題」の理解・解決には極めて広範の学問分野をカバーしつつ、それらを総合的に判断しなければならない。それを踏まえて以下の様な考えで人選した。

学問分野別にみた時、毒性学の専門家が必須である事は論を待たないが、作用機構解明等の基礎研究には薬学・薬理学分野、ヒトへの影響等を実践的に判断するためには医学分野、化学物質の特性等を理解するためには化学／分析学分野、野生生物への影響等の理解のためには生態学分野、が最低限必要であると考えた。また、社会的問題でもある事から、産業界で実際に化学物質の安全性を取扱いリスク評価等に携っている人の参加も望ましいと考えた。

具体的人選に当たっては、ご本人が自身の領域で優れた仕事をされ、且つ、高い科学的、社会的見識を持っておられると判断される方々を選んだ。

8. 研究領域の運営について

研究総括としては、研究課題提案時の研究計画、研究の方向性を尊重し、研究代表者の自主性、リーダーシップを最大限尊重する方針をとった。一方、領域全体としての戦略目標達成、社会貢献を強く意識して運営に当たった。各々の研究代表者には、その研究課題が領域内で占める位置付け、果すべき役割を的確に認識して研究を遂行するよう指導すると共に、適切な研究チーム／グループ編成を通して、相互交流による発展を促すよう努力した。研究資源の配分に当たっては、必要なチームに必要な時に必要な量が行き渡るよう弾力的運用に努めた。

全研究代表者の当該年度における研究成果と翌年の研究計画を検討する研究代表者会議（アドバイザー、全研究代表者、共同研究者が参加）、中間評価等々で、全体の中での位置付

け、果すべき役割等の理解を深めさせ、領域としての戦略目標達成に合致した研究を遂行する様指導した。研究テーマを変更したチームは皆無であるが、中間評価時に当初の目標を概ね達成していたため、当該研究分野の急速な進展・深化に鑑み、1段ステップアップした研究目標にチャレンジするよう指導したチーム、各種の事情から戦略目標／研究目標に合致しない研究グループを抱えていたため、再編するよう勧告したチーム等の事例があり、それぞれ可能な範囲での対応がなされた。

なお、特筆すべきは、各研究チームが自発的に他のチーム／グループとの共同研究を立案・実施したケースが多岐に渡ったことである。

一方、誠に残念な事であるが、不適切な経理処理で研究代表者が所属大学から停職処分を受けたケースが発生した。CREST 資金での経理上の問題は些細な範囲の問題に止まったが、当該大学及び JST と密接な連絡をとって公正に処理を行った。研究期間満了半年前の段階で研究代表者返上という事態を招いたため、研究総括が研究の中心となる数人の研究者を直接指揮し、研究を取り纏め、終了報告書を作成した。

9. 研究を実施した結果と所見

領域全体としての研究成果は、それなりに満足すべきものであったと考えている。この領域の特性として、基礎研究面での科学・技術的成果と、レギュラトリー・サイエンス（規制の科学：行政が規制を実施する場合の科学的根拠を提供）及び社会的貢献の両面から判断すべきと考えるが、両者のいずれも十分とは言えないまでも、満足すべき結果であった判断している。

「内分泌かく乱物質問題」の科学的本質が完全に理解され、それに従って適切な対応策を策定できる状況には未だ至っていない。しかし、その基盤となる科学・技術的側面では大きな進展があったものと判断される。内分泌かく乱物質の受容体（女性ホルモン・男性ホルモン・ダイオキシン・甲状腺ホルモン受容体等々）を介した毒性発現機構の一端が解明され、性分化の基本的メカニズム、魚類における性の可塑性が明らかにされつつある事から、「次世代への影響の懸念」に対して明確な答えを出せる日もそう遠くはないであろう。また、「内分泌かく乱物質問題」を正確に把握・理解する事を困難にしている根本的原因はその解析・分析手法が欠如している事にあるが、男性・女性生殖器官への影響を *in vitro* で解析出来る手法の開発、分子・細胞・個体レベルでの脳神経系関連研究手法の開発、高感度質量分析計とそれを利用した極微量プロテオーム解析手法の開発、等々は内分泌かく乱物質関連の研究を推進する大きな原動力となるばかりでなく、今後の科学技術を発展させる為の基盤技術として大きく貢献するであろう。

内分泌かく乱物質関連研究に新たな視点を導入する数多くの成果も得られているが、それらは当該学問領域に大きなインパクトを与え、新たな研究分野を切開くばかりでなく、科学技術の進展にも大きな影響を与えるであろう。主要なものを挙げれば以下の通りである。

- ・細胞内情報伝達系を可視化する多種・多様なプローブと解析手法の開発
- ・転写因子病（転写因子が主要な要因となっている疾病）の概念確立
- ・癌関連遺伝子が示す多様な機能（パーキンソン病、精子形成異常当等との関連性）
- ・生態系への毒性影響を遺伝子発現の観点から解析する Ecotoxicogenomics の確立
- ・細胞分裂時の染色体安定性に係る染色体テリトリーの重要性
- ・脳での性ホルモン合成と膜受容体存在の示唆

環境行政（国内・国外）及び一般社会への貢献の面でも、数多くの成果が得られた。以下の主要例では適宜情報発信が行われ、啓蒙活動としても大きく貢献した。

- ・各種化学物質のヒトでの汚染状況の把握
- ・母乳問題、子宮内膜症問題、精子数問題への対応
- ・所謂「低用量問題」解決への糸口
- ・ダイオキシン耐用摂取量算定への基礎データの提供

- ・多種多様な野生生物への影響把握

大気中のディーゼル排ガス・微粒子の影響解析と複合汚染問題への対応さらには、多くの研究代表者は、国内ばかりでなく OECD 等々の国際機関においても、専門委員、アドバイザー等々として活躍しており、国際社会での研究成果活用とも相まって、大きな国際貢献を果たしているものと判断している。

研究期間が終了し、社会的関心は一見薄れて来ている様に見えるが、「内分泌かく乱物質問題」に係る諸事象の本態が理解・解決されたと言う訳では無く、研究進展の為の科学的基盤が整えられた段階或いは本質的理解への飛躍の入り口にさしかかった段階と考えられ、今後さらなる研究の蓄積が必要と思う。皮肉な事に、社会的関心の低下と共に、関係研究者の間では、特定時期の特定汚染物質の影響が遅延的に、生死等の目に見える明らかな影響では無く、生活の質に大きく影響する可能性が強く認識されるようになって来ている。社会的な一時的熱狂・無関心に影響されること無く、地道に継続的な研究を行う事が必要である。

10. 総合所見

各研究チームは各々の研究分野で、「内分泌かく乱物質問題」を対象とする国内・外の研究をリードして来たと言っても過言では無く、その研究成果は本問題の本質的理解に大きく貢献したと思う。また、本領域特有の問題である「社会的貢献」もそれなりに果せたものと思う。

その分野の研究を牽引する研究者集団が結集している事の意味・意義は大きく、CREST の本来の趣旨から若干逸脱する研究領域ではあるが、「内分泌かく乱物質」という研究領域の存在が研究推進に果たした役割、メリットは計り知れない程大きなものであったと思う。

前述の意味からも、特定の研究領域・戦略目標単位で研究を遂行する事は意義があり効果的・効率的であると思う。特に当領域の様に学際的・学問分野横断的課題を扱う場合には、より一層効果的・効率的であり、横断的統合・運営を可能にする組織体制をとる事が必須の要件になると思う。但し、当領域を含め、横断的研究、総合的・統括的判断を必要とする環境関連研究においては、特定の学問分野での先端的基礎研究を目的とする CREST 本来の趣旨から若干逸脱する部分があり、同一基準での選考・運営・評価には馴染まない部分があるため、他の何らかの枠組みを用意するの事も一考かと思う。

予算的制約もあり大胆には実施できなかったが、先端的・萌芽的な研究課題を採択した結果、望外の大きな成果を挙げ、次世代の研究者育成にも繋がった事は喜ばしい限りであった。研究の継続、更なる発展を期待したいのだが、十分なサポート体制を提供できなかった事が心残りである。若手研究者は、若手を対象とする特定の制度を除き、採択される機会が少ないように思う。CREST を始めとする大型予算プロジェクトは、どうしても過去の実績が重視されがちである。過去の実績に囚われる事無く、提案の独創性等を重視する制度・枠組を用意する事が必要と思う。

ルールを遵守すべきである事は論を待たないとしても、経理処理に関する制度上の不備、運用上の不透明さから、無用の過誤を招く部分や研究遂行上意図せず（あるいは研究をアクティブに遂行するために止むを得ず）ルール違反を犯してしまっている部分もあるように思う。個々の属人的問題として捉えるのみではなく、制度・運用の問題として、全体のシステムを検討する必要がある。

領域評価用資料 添付資料 (CRESTタイプ)

研究領域「内分泌かく乱物質」

1. 応募件数・採択件数

年度	応募数	採択数	競争倍率
平成10年度	196	7	28.0
平成11年度	84	5	16.8
平成12年度	49	5	9.8
合計	329	17	(平均) 18.2

2. 主要業績

2. 1 領域全体での外部発表件数及び特許出願件数

採択年度	論文発表		学会発表		外部発表 計	特許出願件数 国内(外国)
	英文	和文	国際	国内		
平成10年度	279	85	231	496	1,091	19(16)
平成11年度	295	97	135	492	1,019	2(1)
平成12年度	349	72	173	682	1,276	8(4)
合計	923	254	539	1,670	3,386	29(21)

2. 2 研究代表者毎の外部発表件数及び特許出願件数

(1) 平成10年度採択課題

H10年度採択 研究代表者名	論文発表		学会発表		外部発表計	特許出願件数 国内(外国)
	英文	和文	国際	国内		
梅澤 喜夫	50	2	41	49	142	17(15)
香山 不二雄	17	11	21	51	100	0(0)
堤 治	45	51	28	74	198	0(0)
遠山 千春	43	14	59	99	215	1(0)
名和田 新	32	0	35	74	141	0(0)
藤井 義明	62	6	24	42	134	0(0)
諸橋 憲一郎	30	1	23	107	161	1(1)
合計	279	85	231	496	1,091	19(16)

(2) 平成11年度採択課題

H11年度採択 研究代表者名	論文発表		学会発表		外部発表計	特許出願件数 国内(外国)
	英文	和文	国際	国内		
有賀 寛芳	39	3	2	94	138	0(0)
井口 泰泉	118	67	98	189	472	0(0)
岩本 晃明	23	2	17	33	75	1(0)
黒田 雅彦	24	11	4	81	120	1(1)
黒田 洋一郎	91	14	14	95	214	0(0)
合計	295	97	135	492	1,019	2(1)

(3) 平成12年度採択課題

H12年度採択 研究代表者名	論文発表		学会発表		外部発表計	特許出願件数 国内(外国)
	英文	和文	国際	国内		
交久瀬 五雄	47	22	22	76	167	1(0)
川戸 佳	85	10	38	67	200	3(1)
武田 健	27	3	31	231	292	0(0)
長濱 嘉孝	125	6	67	214	412	1(0)
宮本 薫	65	31	15	94	205	3(3)
合計	349	72	173	682	1276	8(4)

2. 3 各研究代表者の外部発表の状況及び戦略目標・科学技術への貢献 (課題事後評価結果より抜粋)

(1) 平成10年度採択課題

梅澤喜夫

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

多数の細胞内情報伝達過程を可視化する独創的なプローブ／解析法を開発し、女性ホルモン受容体に対するアゴニスト／アンタゴニスト的作用の識別、蛋白質の相互作用／細胞内オルガネラ局在性／核内移行／リン酸化、セカンドメッセンジャーの動態等を、生きた細胞中で時間的・空間的に解析する事を可能にした。これらの方法によって初めて明らかにされた細胞内情報伝達過程や、EGF受容体と女性ホルモン受容体の相互作用等の新しい知見も含め、極めてインパクトの大きい研究成果であった。

研究成果は質の高い国際誌に50報掲載されたが、Analytical Chemistry、Nature Biotechnology、Nature Cell Biology等に掲載された前記の成果は大きな注目を集め、Nature Reviews/Molecular Cell Biology、Nature Biotechnology、Analytical Chemistry、Chemical & Engineering News等で特別紹介記事が掲載された。学界発表も国内で47件、国際学会で41件行われたが、特筆されるべきは招待講演の多さであり、国際学会18件、国内学会21件にのぼり、インパクトの大きさが伺える。

特許出願は12件であり、その内9件は前記のプローブ・解析法に係るものであって、国際出願も行われている。それらの出願は、概念的・包括的な広範の権利範囲を請求する、当該分野の基本特許とも成るべきものである。論文発表、特許公開等に基づく技術引き合いも多く、ライセンスにまでは至っていないが、欧米有力企業10社からの技術引き合いがあった。また、新規プローブへのサンプル供与依頼は引きも切らずといった状態であり(170余件、90%は海外)、30の大学・研究機関を厳選し、「サンプル供与覚書(Material Transfer Agreement)」を締結して、サンプルを供与済みである。それらの大学・研究機関の研究者との共同研究の結果、「内分泌かく乱物質」分野以外の研究領域でも成果が挙がりつつあり、今後の進展・展開に大きな期待が持てる。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

「内分泌かく乱作用のnon-genomic pathwayを、細胞内伝達過程の攪乱として体系的・網羅的に探索する手法を開発する」という目標は略達成しており、高く評価される。予備的検討段階ではあるが、ハイスループット・スクリーニング法としての有効性も示唆されており、「内分泌かく乱物質の予備的スクリーニング法開発」に大きく貢献するものと期待される。OECD等でのスクリーニング法開発に一石を投ずるものとなろう。「遺伝子発現変動解析に基づくスクリーニング法開発」を目標とした他のグループに付いては、各々のグループで個別的に注目すべき成果を挙げてはいるが、スクリーニング法として提案できるまでには至っていない。研究目標の難易度もあるが、梅澤グループの圧倒的な成果に比べ印象が薄い感が否めない。

蛍光共鳴転移、生物発光／蛍光等を利用したプローブ開発は梅澤グループの独壇場と言っても過言では無く、独創的な分析手法の開発として、科学技術へのインパクトも極めて大きい事は前項に記載した通りである。これらの研究成果、技術は、単に「内分泌かく乱物質」領域の研究に止まらず、基礎生物学、分子生物学、医学等の広範の学問分野に新しい視点、解析手法を提供するものとして、その発展に大きく貢献するものと期待される。現在、世界の大学・研究機関と学際的な共同研究が多数進行中であり、その成果が楽しみである。また、それらの科学研究を通して、予期していない様な利用・応用等が開発され、医薬品開発等への産業応用にまで繋がる事を期待したい。

香山不二雄

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

農村地域主婦人体中ダイオキシン濃度と有機塩素系農薬汚染に相関が見られない事、イソフラボン配糖体とアグリコン体とでは作用が異なる事等、個別的には興味深い結果が得られている。

植物エストロゲンに関する研究自体は、大豆製品を多量に消費している我国においては食生活との関係において重要であり、類似研究が世界的にも殆ど行われていない事から、その成果に大きな期待を寄

せていた。しかし、アグリコン体の意義に注目した功績は少なくないものの、研究戦略に明晰さを欠き、研究成果は断片的で、インパクトに欠けるものであったと言わざるを得ない。

本研究の目玉として大きな期待を寄せていた、植物エストロゲンと人工物質との相互作用に関しては殆ど手付かずの状況と言っても過言ではない。また、植物エストロゲンと人工物質の作用の差異の有無に関しても、データは断片的で、全体構想との関係を適切に把握した上で実施されたものとは言い難い。得られた成果は断片的で掘り下げが不足しており、類似研究を凌ぐレベルにはなく、残念ながら目標とする研究課題の達成に繋がる可能性が高いとは言えない。

学会発表（国内51件、国際学会21件）は比較的活発に行われたが、論文発表は国内11報、海外17報と少なく、物足りない結果である。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

「植物由来及び人工エストロゲン様物質の作用・作用機構の差異、相互作用の有無を分子・細胞・臓器・集団レベルで解析する」という構想自体は極めて意欲的で興味深かつ重要なものであるが、実際の研究成果はそのような大きな構想に対する答えを与える状況になってはいない。新たな植物エストロゲンの探索と作用機構の解析、疫学調査等で個別に興味深い成果も挙がっているが、全体的に見れば、断片的成果の集積に終わっている。本研究の場合には、個別の植物・人工エストロゲン様物質に関する個々のデータではなく、植物及び人工エストロゲン様物質の各々の全体像の把握と、それらへの対処法に関する洞察に焦点を当てるべきであったと考えるが、残念ながら、その視点が最も欠けた結果であると言わざるを得ない。ただし、疫学調査や植物エストロゲンに関する研究等、重要ではあるが比較的地味で長い時間（疫学研究では数年以上）が必要な研究をCRESTの中でどのように位置付けるかは難しい問題と思われる。科学の最先端を切り開く研究ではなく、社会的必要性・重要性が焦点となる研究に付いては、研究成果の全体像を纏める際に、社会的要請に対する明確なメッセージを提示する事が必要であろう。

提 治

「外部発表（論文、口頭発表等）、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

産婦人科医としての立場から、母体血、母乳、羊水、臍帯血等の試料を用いて、胎児汚染の実態を明らかにした。本研究により、母体・胎児汚染、汚染経路、胎児肝機能の重要性等々が明らかになった。臨床試料を用いて母体や胎児の汚染状況を明らかにした社会的インパクトは極めて大きい。類似研究は世界的にも少なく、「内分泌かく乱物質問題」を考える上で貴重な情報源となる。

マウス初期胚を用いた化学物質影響評価法を確立し、複合曝露での相加的効果を明らかにすると共に、発生初期に従来知られていない程の低濃度で内分泌かく乱作用を示す、所謂「低用量効果」についてその意味と実態をある程度明らかにする事が出来た。特にビスフェノールA（BPA）等の低用量効果については、肯定的結果と否定的結果が錯綜としていた状況の中で着実に確度の高い結果を出しており、大きなインパクトを与える成果と言えよう。また、子宮内膜症モデルを用いてBPAが子宮内膜症病変を誘導する事等も明らかにしている。臨床的研究を直ちに動物を用いて検証している研究レベルは高く、この研究手法は全ての内分泌かく乱物質に適用可能であり、今後の発展・展開を期待したい。

研究成果は論文（国内51報、海外45報）、学会（国内74件、国際学会28件）発表されている。

学術的成果は主として内分泌学関連の質の高い国際誌で発表されているが、邦文の論文、総説、解説等も数多く、多数の講演と共に「内分泌かく乱物質問題」の啓蒙的役割を果たした功績は大きい。実質4年間の成果としては充分と言えるが、研究費の使用方法をめぐって研究に専念出来ない事態を招いた事は残念である。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

社会的に極めて関心の高い分野であり、ヒトでの汚染状況を明らかにし、その作用機構を解明する手段を提供した功績は大きい。世界的な論争的となっている「低用量問題」に関連する研究成果は、「内分泌かく乱物質問題」の本質の理解とその解決に大きく貢献するであろう。また、ダイオキシンの体外排除除去の試みや、子宮内膜症に関連する研究成果は、臨床医学の観点からも重要であり、今後の発展・展開が期待される。諸般の事情で、「生殖機能への無毒性量、最小毒性量を設定する」という初期の構

想を実現する段階まで研究を深めることが出来なかった事は残念である。

開発されているモデル系（初期胚を用いた化学物質評価系や子宮内膜症モデル等）は、内分泌かく乱物質関連研究ばかりでなく、生物学、薬学、医学等々、様々な研究分野にも応用展開が可能であり、今後のさらなる発展を期待したい。

遠山千春

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

ダイオキシンが生物に何を引き起こすか、という大きな主題に真正面から取り組み、これまで乏しかった我国からの研究成果発信を飛躍的に高め、レギュラトリー・サイエンス分野でのインパクトの高い成果を挙げ、各種国際学会等でのプレゼンスを高めた努力は高く評価される。

研究開始時点での学問的状况から、ダイオキシンの作用をどう理解し本質に迫るか、仮説を十分に考え、詰める事が困難であったと思われる。研究の本質的方向が、これまでに成されて来た研究に新しい工夫・成果を付け加える、と言うものであった様に思われる。広い学問分野で様々な観点から行われてきた研究に、幾つかの新たな知見を追加する事が出来たが、結果として、研究はその範囲に終止しており、多くのことが個別の専門的見地から見ると中途半端に残されてしまった感が否めない。取り扱った研究領域が広すぎ、一つ一つの研究に対して、今の時点で期待される画期的な科学的結論を導くに至らない場面も認められた。

研究成果は論文（国内14報、海外43報）、学会（国内99件、国際学会56件）発表されている。

「内分泌かく乱物質問題」に対する啓蒙的論述も多く、ダイオキシンの「母乳問題」、「アトピー発症問題」等に対してもタイムリーな情報発信を行っており、レギュラトリー・サイエンスの観点から高く評価される。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

本研究に対する評価は、純科学技術的観点に重点を置くか、レギュラトリー・サイエンス的観点に重点を置くか、によって大きく異なるものと思われる。前者の観点に立てば、前述の如く、インパクトの大きな成果を挙げ、科学技術に大きく貢献したとは言い難いが、領域の特性及び本研究の研究目標を斟酌すれば、後者の観点からの評価を重視したい。

本研究の成果の一つである、雄性生殖器への影響のデータが、2001年のWHO/FAOでの耐容摂取量（TDI）設定の根拠データとして採用された。レギュラトリー・サイエンスの分野で我国からもTDIの根拠文献として取り上げられる論文が出てきたことは喜ぶべき事であり、本研究の最大の成果であろう。ダイオキシンの幅広い影響の概略を把握した事は高く評価されるが、作用機構解明及びリスク評価等の研究目標は多くの問題が残されたままになっているのも事実である。TDI根拠文献として採用された論文で問題提起している、PCB類の非ダイオキシン受容体依存的毒性に対する新たなリスク評価手法の開発の必要性も含め、今後のさらなる進展に期待したい。

名和田 新

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

核内受容体・転写共役因子複合体系の攪乱を介した内分泌かく乱物質（ED）の作用を、三次元共焦点顕微鏡を用いて視覚的に検出する方法を開発した。男性ホルモン受容体（AR）にリクルートされる転写共役因子を明らかにし、抗アンドロゲン作用のメカニズムを解明して、核内受容体コンパートメント仮説を提唱した。さらに、女性ホルモン受容体（ER）についても、転写共役因子がEDの作用発現に重要な役割を果たしている事を明らかにした。個々のEDの作用が転写共役因子複合体の様々なモジュレーションにより引起される事を示したことは、内分泌かく乱作用の本質を理解し、EDを評価する上で新しい視点を導入するインパクトの高い重要な成果として高く評価される。

アロマターゼ高発現細胞株 KGN 細胞を樹立し、アロマターゼ活性に対するEDのスクリーニングを行うと同時に、有機スズ化合物がアロマターゼ活性を阻害することを示し、イボニシに対するインポセックス誘導の作用機構を明らかにした。個別の化学物質の内分泌かく乱作用の分子機構を明らかにする事が出来た数少ない事例として特筆されよう。

研究成果は論文（海外32報）、学会（国内74件、国際学会26件）発表されている。論文数は必

ずしも多いとは言えないが、本研究目標との関連性を厳格に判断して選択・記載した結果であり、高レベルの国際誌への掲載が多い。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

「ED が核内受容体・転写共役因子複合体の本来の機能に影響を及ぼし、多面的な機能障害を引起す」という仮説は、相当程度の確度を持って証明されたものと思われる。「ED をその作用機構の観点から再分類する」という目標は端緒に付いたばかりであり、今後の進展に期待したいが、当初の目標を略達成出来たものとして高く評価される。研究開始当時、誰も AR が核内でこのような局在を示すとは考えていなかった。その後、核内蛋白の空間的配置が大きな問題として取り上げられる様になって来たが、そのような機運の先駆的役割を果たした。さらに、AR 欠損マウスの研究から、脂肪細胞分化との関連で、ED が中年期以降にも影響を及ぼす可能性に付いても考察しており、次々に新しい視点を導入する成果は賞賛に値する。

核内受容体・転写共役因子複合体系に関する研究成果は、ED の作用機構の理解はもとより、遺伝子発現調節機構の理解にも大きく貢献するものとなろう。さらに、臨床的にも「共役因子病」という新しい疾患概念を確立したのみならず、androgen hypersensitivity syndrome という新しい病気を発見するに至っている。

技術的にも、本研究で確立された手法や細胞は、直ちに ED スクリーニング系として利用可能であるばかりでなく、基礎研究や応用研究にも大きく貢献するであろう。既に、性ホルモンと老化との関連に関する研究、創薬への展開等、新たな構想で研究を開始しており、その成果を期待したい。

藤井義明

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

ダイオキシン受容体 (AhR) と結合したダイオキシンがエストロゲンと結合していない女性ホルモン受容体 (ER) と結合して転写活性を促進する事、ヒト AhR 導入マウスはダイオキシン感受性が低下する等、AhR 欠損マウスはベンツピレンの代謝活性化が起こらず発癌が生じない事、AhR がアロマターゼの発現を調節している事、AhR リプレッサーによる AhR 機能の調節機構等、ダイオキシンの作用機構を明確に説明し、AhR の本来的機能に迫り、さらにダイオキシンのヒトに対するリスク評価にも示唆を与える極めてインパクトの高い成果を挙げている。世界をリードする研究成果と言えよう。

研究成果は論文 (海外 172 報、国内 6 報)、学会 (国内 42 件、国際学会 24 件) 発表されている。Nature、Science、Nature Genetics、Cell、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、等々国際的に高く評価されている一流誌に掲載されたものが多い事からも、研究水準の高さが伺える。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

「ED に対して感受性の高いモニター・マウスを作製」するまでには至らなかったが、ダイオキシンの作用機構や AhR 機能の基礎的な理解を深め、ダイオキシンに対するリスク評価にもインパクトを与える目覚ましい成果を挙げた。研究目標は略達成しており、高く評価される。得られた成果は基礎科学としても、また、レギュラトリー・サイエンスの観点から社会的にもインパクトの高い成果と言える。

ダイオキシンの作用機構のみならず、AhR の本態を明らかにする研究にまで発展した。AhR の機能として、AhR と Arnt の dimer が直接 XRE 配列に結合して転写を調節する機構以外に、DNA の特定領域に結合する LBP-1 に coactivator として結合して転写を調節する新たな機構を明らかにし、AhR のリン酸化による転写調節の可能性を探る等、基礎生物学にも大きな貢献を果たしたと言えよう。このような成果を基に、ダイオキシン等の作用機構を ER との関連から、hijacking、kidnapping、invading の三つの機構に分類する事を提唱したが、極めて大きなインパクトを与えるものであると言えよう。

AhR は生理的リガンドが不明な、所謂オーファン受容体であるが、系統発生の初期から種を超えて保存されているため、生物にとって重要な蛋白であると推定されている。AhR は生殖・免疫・発癌等でも中心的役割を果たしている可能性が示唆されているが、研究代表者は今後も AhR 機能の解析に取り組む予定であり、本研究の成果が存分に生かされるであろう。今後の進展に期待したい。

ダイオキシン等に対する感受性の動物種間差異を検定する系も開発しており、ヒトや野生生物に対する耐容量の設定等にも応用可能である。今後の、技術的な側面での進展にも期待したい。

諸橋憲一郎**「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」**

自らが発見した生殖腺発生に不可欠な因子 Ad4BP/SF-1 を中心に据え、生殖腺分化を制御する新たな因子を多数同定し、性分化は性ホルモンのみではなく、多数の蛋白質(受容体、転写調節因子等)の複雑な相互作用によるものである事を明らかにした。従来カスケードと表現されていた転写調節因子の働きが、実際には一回限りのものではなく、ネットワークを形成して反復的に起こる複雑な機構である事、その中で内分泌かく乱物質(ED)の作用の位置付けを明らかにした。性分化を導く遺伝子カスケード、当初視野に入れていた脳の性分化は余りにも複雑すぎて全容を示すまでには至っていないが、性分化機構の全容解明を目指して、着実に水準の高い成果を挙げている姿勢は高く評価される。

性分化異常症の原因遺伝子を明らかにしたほか、ダイオキシンの女性ホルモン様作用発現機構の解明、ダイオキシン受容体のリン酸化による制御の発見等、EDの作用機構解明の基礎となる重要な知見も数多く見出しており、領域全体の基盤研究としても高く評価されよう。

研究成果は、論文(国内1報、海外36報)、学会(国内107件、国際学会23件)発表されている。論文数は必ずしも多くはないが、Nature Genetics、Cancer Research、Journal of Molecular Endocrinology 等々質の高い国際誌に掲載されている。今後、現在進展中の研究成果が次々に掲載される事を期待したい。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

EDの作用の中で、生殖に係るものが最も大きな社会的関心の的となって来たが、性分化の基本的メカニズムが正確に理解されていなければ、その「かく乱作用」も正しく評価する事は出来ないであろう。その基盤を提供する水準の高い成果として高く評価される。本チームの成果により、「生殖に係る内分泌かく乱作用」の正しい位置付けが可能になるものと期待される。これから、個々のEDの性分化への影響を検討する段階となろう。セベソのダイオキシン曝露事故の追跡調査で、曝露した男児が成人後に儲けた子供には圧倒的に女兒が多い事が指摘されているが、その機構は未だ解明されていない。その解明にも、まず性分化機構の概要を明らかにする事が必須であり、本研究の今後の進展を期待したい。

ダイオキシン受容体(AhR)の機能に関する研究成果はダイオキシンの内分泌かく乱作用を説明するものとして社会的インパクトも高い。また、エストロゲン合成能欠損マウスを利用したエストロゲン様物質検定系は、興味深いスクリーニング、評価系として利用できよう。

性分化、生殖腺分化についての知見は科学的にもインパクトが高く、発生学・系統発生学にも大きく貢献するものと思われる。また、性分化異常を伴うヒト遺伝性疾患 XLAG における ARX 遺伝子の役割に関する研究成果は、滑脳症の診断等に応用可能であり(特許出願済み)、臨床医学的にも大きな貢献が期待される。

遺伝子破壊、導入、自然発症マウス等を多数収集し、遺伝的背景を C57BL/6 及び FVB に統一して維持しており、交配実験の結果から、遺伝子の相互作用、カスケード解析手法としての有効性が示唆されている。今後の展開に期待したい。また、それらのマウスは今後のこの分野の研究にとって、貴重な財産となろう。

(2) 平成11年度採択課題**有賀寛芳****「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」**

DJ-1 は、転写調節因子、抗酸化ストレス因子、プロテアーゼ等の多彩な機能を有する事、パーキンソン病の原因遺伝子であり、抗酸化ストレス、ミトコンドリア complex 1 の活性化、凝集蛋白質の分解等の複数の段階で発症に関与している可能性がある事、等を明らかにした。これらは、癌遺伝子関連研究の観点からはインパクトの高い成果であり、内分泌かく乱物質関連研究成果とは独立して、高く評価されるべきものと言える。しかし、疾病と機能との関連は未だ可能性が示唆された段階であり、今後の研究を通して、疾病・生理作用に果す役割を明らかにし、疾病・生理的状態の理解を深める事を期待

したい。

内分泌かく乱物質との関連では、男性ホルモン受容体と DJ-1 との共局在等の新事実を明らかにした事、酸化ストレスを介する経路が存在する可能性を示した事、は評価に値する。しかし、DJ-1 の抗酸化ストレス作用及び内分泌かく乱物質の新規作用経路を疑念の余地なく示す為にはさらなる検討が必要と思われる。

研究成果は J. Biol. Chem.、Cancer Res. 等の質の高い国際誌に 39 報、国内誌に 3 報掲載されている。DJ-1 とパーキンソン病との関連、DJ-1 機能に関する多数の論文は大きな注目を集め、2003 年度に英語、仏語、独語、中国語等のインターネットで広く紹介された。学会発表も国際学会 2 件、国内学会 94 件行われた。研究の性質から、特許出願はない。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

本研究の成果を簡略に表現するならば、CREST 本来の役割である基礎研究の観点からは癌遺伝子関連研究として高く評価されるが、「内分泌かく乱物質」問題に対処すべき本領域の特性を勘案すれば、目標達成が難しい課題であるにしても、期待していた程の成果ではなかった、という事ができる。

内分泌かく乱物質はその全てが共通の特性を示すものではなく、様々な物質の様々な作用が並存している、との認識が定着してきている。本研究の成果は、内分泌かく乱物質の中で酸化ストレスを惹起する物質について、酸化ストレスを介する影響のモデルを提示したのとして意義が有るという事ができる。しかし、酸化ストレスを介する新規経路を内分泌かく乱物質の作用機構の一つとして説得力を持って提示する為には、複数種の内分泌かく乱物質について、その悪影響が認められる場面での DJ-1 の作用を検討する必要があると思われるが、その基本的研究手順が踏まれていない。研究の中心的関心が内分泌かく乱作用では無く DJ-1 の機能解析にあり、その抗酸化ストレス作用に注目する余り、作業仮説に合致する物質や濃度での結果を安易に一般化している様に思われる。また、岩本チームとの共同研究に関しても、当初期待していた程の結果が得られなかった為止むを得ない面もあるが、中途半端に終わってしまった。

DJ-1 とパーキンソン病等の疾病との関連性が解明されるにつれ、創薬ターゲットとしての重要性が認識され始め、既に極めて激烈な研究開発競争が始まっているものと聞いている。逸早く産業応用にまで繋がることを期待したい。また、開発した特殊抗体には、基礎・臨床医学分野での様々な応用場面が想定されるため、今後の展開を期待したい。

井口泰泉

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

「内分泌かく乱物質問題」に真正面から取組み、胎児(胎仔)移行性、ホルモン感受性の臨界期、ホルモン感受性の臓器特異性、等々の重要課題に対し数多くの貴重な成果を挙げている。野生生物への影響に関する研究は、個別の問題を取扱うものが多く、生態系を構成する広範の生物種を対象としたものは世界的にも殆ど無いと言っても過言では無い。広範な野生生物への影響に関する貴重な新知見を数多く得ている事は高く評価される。

生態系への毒性影響を遺伝子発現の観点から解析する新しい研究分野である、エコトキシコジェノミクス (Ecotoxicogenomics) の確立に大きく貢献した。内分泌かく乱物質研究へのインパクトが極めて大きい上に、この分野の研究は今後国際的に大きく発展・拡大するものと予想され、その基礎・基盤整備を行ったリードサイエンティスト、またこの分野での「日本の顔」の一人、として高く評価される。

研究成果は環境関連、内分泌関連の質の高い国際誌を中心に多数(国際誌 118 報、国内誌 67 報)報告されている。学会発表も国際学会 108 件、国内学会 189 件と極めて活発に行われている。国内外での招待講演も数多く、影響力の強さ示すものと言えよう。また、この分野の一流研究者との国際共同研究も多数実施されており、今後のさらなる発展が期待される。研究の性格から特許出願は無い。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

内分泌かく乱物質の影響を考える場合、哺乳類を中心にした検討結果をそのまま他の動物種に当て嵌めるのは不適切と考えられる。多様な動物種を対象とし、各生物種に特有な影響を解析する端緒を開いた本研究は、今後野生生物への影響を考察する上で大きな示唆を与えるものとして極めて重要である。総花的に過度に戦線を拡大したきらいが無い訳では無いが、生物界の横断的内分泌学の基盤を飛躍

的に引き上げたものとして高く評価したい。化学物質曝露による遺伝子発現変動は、曝露物質に依るばかりでなく、臓器や、曝露時期に依っても大きく異なる事を明らかにしている。遺伝子発現変動の詳細な解析により、内因性ホルモンと内分泌かく乱物質との異動が明らかにされるものと期待される。また、共通した遺伝子群、特徴的な遺伝子群の解析から、各々の内分泌かく乱物質の作用機構の解明が可能となろう。

本研究の成果及び新規開発した各種評価系は、経済協力開発機構（OECD）や日米欧の環境行政にも数多く採り入れられている。また、研究代表者、共同研究者らは、OECD や世界保健機構化学物質安全性プログラム（WHO/IPCS）等の国際調整機関及び日米欧環境行政当局の専門的助言者として貢献している。これらは、レギュラトリー・サイエンスの観点から見ても高く評価されるべきものと言えよう。

岩本晃明

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

「環境汚染物質が本当に男性生殖機能に悪影響を及ぼしているのか？」と言う重大な問い掛けに対する解答を得る上で極めて重要な研究課題である。世界的にも殆ど実施されておらず、人類生態学的にも意義深い研究である事から、本課題へのチャレンジ自体が評価されるべきものかも知れない。しかし、インパクトの高い成果或いは何らかの明確な回答が得られたとは言い難く、未開拓の研究分野である事に伴う困難さ、ヒト試料を用いる困難さ、さらには、問題提起の土台となった疫学研究がメタアナリシスでその質的な弱点はそもそも克服困難なものであった事を考慮してもなお、残念な結果に終わってしまったと言わざるを得ない。

個別の成果としては、ヒト精子形態・運動解析用機器及び評価法の開発、Y 染色体多型と精子数との関連性、等々の特筆に価するものも見受けられる。これらの成果が国際的に評価・採用され、大きな国際的疫学研究プロジェクトに発展し、当初の疑問への明確な回答が出される事を期待したい。

研究成果は論文（国際誌 2 3 報、国内誌 1 報）、学会（国際学会 1 7 件、国内 3 3 件）発表されている。研究成果を論文数等の単なる数量で評価すべきではないと思われるが、明確な結果が得られなかったため論文に成り難かった点を考慮してもなお、質・量共に不満足な結果と言わざるを得ない。JST 以外からの出願ではあるが、遺伝子解析法に関する日本特許が 1 件出願されている。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

本研究チームに対する最大の期待は、Skakkebeck らの報告した精子数減少の正否、内分泌かく乱物質関与の有無、への回答の提示に有った。動物実験ではホルモン様物質投与により精子の質・量両面での劣化が観察されるため、Skakkebeck 仮説を日本人集団で検証する事、国際共同研究の基で人種・生活環境に依る差異等を明らかにする事、が求められていた。残念ながら、未だ納得の行く結論は提示されていない。人種や食習慣及び性行動習慣の差異による変動等が問題にされ、精子数減少の有無及び内分泌かく乱物質関与の有無は余り明確では無いのが現状と思われるが、この問題に対する正確な現状報告を行う事が求められており、それに応える必要があろう。基礎的研究が少なく方法論も未確立な状況での苦闘、国際的同一基準による世界的規模の疫学研究の一環として実施された事に伴う困難さを理解するとしても、中途半端に終わった感を免れ得ない。この本来の研究目標達成に向けて、各研究グループが有機的に機能したとも、研究成果が効果的に反映されたとも思えず、残念である。

精子形成機構解明等々の基礎研究に関しても、個々の研究の位置付け、成果の新規性等が不明瞭であり、質の高い学術誌を通してその事を明らかにしていない事と相まって、正確な評価を困難にしている。また、有賀チームとの共同研究である DJ-1 の不妊症診断への応用の可能性も、期待していた程の相関性では無かったにしても、中途半端に終わっており、もう少しきめ細かい研究が必要であったと思われる。

一方、精子運動自動解析装置の開発、精子機能検査法の開発等々の重要な成果も挙げられているので、これらの成果を基に国際的疫学研究に取組み、当初の課題に明確な回答を出した上で、精子形成機構解明等の基礎研究に取組む事を期待したい。男性生殖機能評価系の確立は、化学物質の影響評価ばかりでなく、医薬品開発等にも応用可能であり、極めて重要と思われる。早期の確立を期待したい。また、約 3 千名に及ぶヒト試料も収集しており、貴重な研究資産として、各種の研究に有効利用されよう。

黒田雅彦

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

「内分泌かく乱物質の作用には減数分裂／相同組換え過程を介する経路が存在する可能性が有る」と言う独創的な着想から出発した研究である。ダイオキシン受容体(AhR)を介さないダイオキシン(TCDD)の作用機構として、細胞周期に関与するMad2を介する新規な情報伝達系の存在を示唆した事は、ダイオキシンの毒性発現を考える上で極めて重要な成果といえよう。また、染色体テリトリーへの影響をその研究手法の確立をも含めて明らかにした事、等々の新規で重要な成果を挙げている。これらは、TCDDの毒性研究に新たな視点を導入し、今後の内分泌かく乱物質研究に新たな道を拓いたばかりで無く、主として遺伝子発現との関連で注目されている染色体テリトリーの概念が細胞分化という生理学的機構にも重要な役割を果たしている可能性を示唆するものであり、基礎生物学的にも極めてインパクトの高い重要な成果として高く評価される。今後のさらなる進展を期待したい。

TCDDで発現誘導される遺伝子が子宮内膜症、子宮頸癌で高発現している事を明らかにしているが、免疫異常、発癌との関連でも注目される成果であり、臨床的にも重要な成果と言えよう。内分泌かく乱物質の免疫系への影響、発癌との関連性を明らかにする為にも、他の物質を用いた検討も期待したい。

研究成果は論文(国内誌11報、国際誌24報)、学会(国内81件、国際学会4件)発表されている。論文数が少なくやや不満足との評価もあるが、採択後に体制を整えた比較的小規模の研究チームで、多くの研究員を動員出来なかった事情を勘案すれば、比較的良好な結果といえよう。子宮内膜症診断関連の特許を1件(日本及び外国出願)出願しており、実用化への展開を期待したい。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

前項で既述の通り、内分泌かく乱物質研究に新たな道を拓く重要な成果を挙げており、高く評価される。内分泌かく乱物質の作用機構の一つとして染色体テリトリーに対する作用を提唱しているが、これは名和田チーム(平成10年度採択課題/核内受容体・共役因子複合体と内分泌かく乱物質)が男性ホルモン受容体(AR)を中心に展開してきた研究の成果(核内受容体コンパートメント仮説/抗アンドロゲン物質の作用の本質は機能的核内受容体コンパートメント形成阻害にある)と一部オーバーラップしており、同じ結論を互いに補強し合うものとして重要な成果といえよう。

新たに単離した遺伝子(DIF-1、2、3)は子宮内膜症、子宮頸癌、気管支喘息、アトピー性皮膚炎等の診断・治療の分子標的としても興味深く、ユニークで基礎生物学的にも、臨床応用的にも重要な成果と言えよう。子宮内膜症は近年増加している疾患であり、その早期確定診断が望まれているが、未だ精度の高い診断法は確立されていない。月経血を用いた高精度診断法の確立は、技術的インパクトのみならず、臨床的、社会的意義が極めて大きい。また、製薬企業との連携で子宮頸癌治療薬等の研究開発が開始されているとの事であり、合わせて早期の成果達成を期待したい。

黒田洋一郎

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

「内分泌かく乱物質問題」の本質的理解には、内分泌かく乱作用の有無を判定するための適切な評価法、作用機構を解明するための研究手法が必要であるが、多くの研究分野/研究領域で両者共に決定的に不足しているのが現状である、と言っても過言ではない。とりわけ、基礎科学的にも未解明の問題を数多く含む脳神経科学分野では、評価法の開発のみならず、適切な研究手法を開発する事が緊急かつ重要な課題であると言う事ができる。各種化学物質の脳神経系発達への影響を遺伝子・細胞・個体レベルで研究する手法を数多く開発した事は、神経毒性学のみならず基礎神経科学の観点からも、極めて重要かつ大きな成果であり、高く評価される。また、神経細胞・甲状腺ホルモン・化学物質を繋げる事によって、神経毒性学に新しい道を拓いた事も高く評価される。

新規に開発された評価法/研究手法を用いて挙げられた成果は、個々には質の高い重要なものが含まれてはいるが、総体的には、謂わば、点の集まりで未だ線として繋がっていない状態の萌芽的成果と云わざるを得ない。その事が科学的インパクトを限定的に止めている原因と思われる。研究の将来展望が開け、重要な礎石が築かれた段階と思われるため、今後の進展に期待したい。成果の体系化次第では、生物学も異物応答学も書き換えられる可能性が有ろう。

研究成果は論文(国内誌14報、国際誌91報)、学会(国内95件、国際学会14件)発表されている。研究の性格から特許出願はない。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

内分泌かく乱作用の研究は主として生殖ホルモン系を中心に進められて来た。「脳神経系への影響」という極めて重要ではあるが困難な課題に取り組み、分子・細胞・個体レベルでの研究手法を数多く開発した事は高く評価される。それらの手法は内分泌かく乱作用の研究に止まらず、神経毒性学、基礎神経科学にも大きく貢献するであろう。高感度 DNA マイクロアレイは、基礎・臨床医学、発生・発達生物学の分野のみならず、子供の行動異常や社会的不適応の問題を科学的に解明して行く上でも強力な武器となろう。また、従来は心理学的研究の対象であったサルの行動を、毒性学的指標として確立しつつあり、ヒト脳高次機能への影響を正確に推定するための重要な基盤となろう。今後のさらなる進展・展開に期待したい。

本研究は、最近話題になる事の多い少年犯罪や引きこもり等との関連から、社会的・教育的にも大きな関心が持たれるものであり、一般社会から可及的速やかな「成果／回答」を求められている課題の一つであるという事ができる。しかしながら、脳神経系発達に重要な役割を果している甲状腺ホルモン系に対する PCB の作用を明らかにし、サルの実験で PCB の仔の脳神経系発育への影響を観察できた事は評価するが、これらの成果を余りに性急に自閉症をはじめとする臨床的問題に結びつけるべきではないと考える。現在社会で問題となっている子供の行動異常等が化学物質に起因するものか否かは、別の評価系によっても検証されなければならないであろう。学習障害、注意欠陥多動性障害、高機能自閉症との関連性は社会的にも極めて重要な問題であり、今後の進展、早期の成果達成に期待したい。

（3）平成12年度採択課題**交久瀬五雄****「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」**

質量分析計の感度を飛躍的に向上させる事は容易ではないが、周到な計画と長年培った経験を基に、市販装置の10以上の感度を有する磁場型高感度質量分析計を開発した。類似の研究は国内外に殆ど無く、高く評価される。その過程で工夫・開発した位置検出器・ターボレンズ系・ズームレンズ系は、汎用性が高く、他の質量分析計の高感度化が可能である。開発した装置を用いた分析実例の蓄積が少なく、現状で実用面での評価を下す事は困難であるが、少数ではあるが実例で良好な結果が得られており、今後の展開が期待される。

研究成果は論文(国際誌47報、国内誌22報)、学会(国際学会22件、国内学会76件)発表されており、イオンビーム用縮小レンズ系/ズーム装置/質量分析計に関する特許が1件出願(日本出願)されている。論文・学会発表が少なく、CREST 成果としては残念な結果ではあるが、以下の状況を斟酌すべきものとする。装置開発を担当するグループの成果は開発物そのものであり、その性格から論文・学会発表が少ないのは止むを得ないものとする。他のグループは、高感度質量分析計の有効性検証とともに、高感度化によるブレイクスルーを目論んでいたが、機器開発完了までの間は既存装置を用いて検討せざるを得ず、十分な研究期間が無かった為、狙っていたような成果を挙げる事が出来なかったものと考えられる。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

ダイオキシンの公定測定法は、分解能1万以上の磁場型質量分析計を用いて測定する事になっている。主たる目標は従来の磁場型質量分析計の高感度化であったが、分解能2万、従来品の10倍以上の感度を有する高感度質量分析計を開発した事は高く評価される。高感度化により、煩雑な前処理の軽減、試料の少量化が可能となり、環境汚染物質の測定等に大きく貢献するものと期待される。環境汚染物質の分析は社会的にも関心が高く、その為の技術開発として重要度は高く、目標を達成した事は高く評価される。高感度化と共に低価格化をも目標としていたが、既存品の頒布で生産数増加によるコストダウンが期待出来ず、達成が困難な状況に立ち至ったのは残念である。

新規開発したターボレンズ系、ズームレンズ系等の技術は、他の質量分析計(飛行時間型/TOFMS等々)

にも応用可能であり、その感度向上が期待出来る。高感度化により、質量分析計の宇宙工学、半導体工学への応用等々、新たな展開が期待される。

当初の研究計画では開発した高感度質量分析計を用いて内分泌かく乱物質分析等での有用性を検証する事になっていたが、時間的（開発期間）、経済的（高価な試作品を複数作成する事の予算的制限）理由で、検討が始まったばかりであり、十分な成果が得られなかった事は残念である。そのためもあり、各グループが有機的連携を採って研究を進めたとは思えず、質量分析計開発一本に絞った研究にすべきであったと思われる。機器が完成しなければ取り掛かれない研究が予定されていた事に対し、採択審査等の当初の段階から慎重に考慮すべきであった。この点に思いを致さなかった事を反省したい。

川戸 佳

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

大脳海馬で女性・男性ホルモンが合成されている事を、合成酵素系のシナプス局在と生合成経路と合わせて示した。また、神経シナプスに女性ホルモン受容体 ER α が存在し、女性ホルモンが記憶・学習に密接に関与しており、その作用は膜受容体を介した急性的作用である事を示した。これらの知見は、他の研究者による追試で確認出来れば、従来の定説を覆すものであり、インパクトの高い画期的な成果といえよう。新規性の高い知見に関しては、多面的に証拠を積み重ねて証明する事が重要と考えられるが、信念と粘り強い研究で確かな成果に結びつけた事は高く評価される。今後、国内外の脳神経科学者によってこの成果が利用、検証され、未だ十分には理解されていない、脳における性ホルモンの生物学的意義・重要性が明らかにされる事を期待したい。

研究成果は一流の国際誌を中心に多数（国際誌 85 報、国内誌 10 報）報告されている。学会発表も活発に行われ、主要なもののみでも国際学会 38 件、国内学会 67 件に及んでいる。比較的小規模なチームとしては十分な成果発表数といえよう。海外での招待講演も数多く、世界的に注目されている事を示しているといえよう。また、脳神経科学分野の一流の研究者との共同研究も活発に実施されており、今後のさらなる展開が期待される。内分泌かく乱物質の評価法に関連する特許が国内 3 件、海外 1 件出願されている事も評価に値する。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

当初の研究目標を略全て達成したといえ、高く評価される。女性ホルモン、ビスフェノール A 等の内分泌かく乱物質が脳神経系に影響を及ぼしている事が示され、膜受容体を介する急性的作用が示唆された事は、内分泌かく乱物質の作用機構理解に新たな視点を導入するものとして、極めて重要な成果である。また、遺伝子発現を介する長期的／不可逆的影響とは別に、環境汚染物質の急性的影響をも考慮すべき事を示唆している。社会的にも重要な問題を提起しているものと考えられ、今後のさらなる展開を期待したい。

脳ニューロステロイド及び内分泌かく乱物質の急性的作用を証明するために意図された研究であるが、その成果は、内分泌かく乱物質の作用機構理解に新たな視点を導入したばかりでなく、従来の神経内分泌学の枠内に納まらない、謂わば「神経シナプス内分泌学」ともいふべき、新たな研究分野を切り拓きつつある。ステロイドホルモンの情報伝達が、「核内受容体と遺伝子発現」という伝統的な枠組みから脱却して一大発展を遂げる事を期待したい。また、脳が合成する性ホルモンが神経栄養因子としても作用している事が示唆されており、神経栄養因子分野の研究に革新をもたらすと共に、脳神経分野の臨床に科学的基礎を提供するものとして、今後のさらなる発展を期待したい。

武田 健

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

ディーゼル排ガス (DE) / 粒子成分 (DEP) 胎仔期曝露の生殖器系、脳神経系への影響、DE / DEP 中の内分泌かく乱物質の単離・同定等々に関し、新たな知見を多数得ている。しかしながら、その成果の殆どは「・・・を示唆する」という段階に止まっており、確定的な証拠に裏付けられた成果は少なく、詰めが甘い、と言わざるを得ない。用いた研究手法に特段の工夫があったと言うわけでもなく、科学・技術的に大きなブレークスルーを示す成果が得られたと言うわけでもないが、研究は広く浅く推進されており、個々の成果をさらに掘り下げ、相互に関連付ける事によって、多くの問題点が明

らかにされる要素を内包している。今後のさらなる展開を期待したい。

新たな視点からの独創的な研究であり、複雑、困難な課題に敢えて挑戦した事を評価したい。

このような研究では、得られた成果の裏付け研究が大切である。今後、数多くの新知見が確定的な証拠で裏付けられて行く事を期待したい。

研究成果は論文（国際誌27報、国内誌3報）、学会（国際学会33件、国内学会231件）発表されている。学会発表は比較的活発に行われたが、論文発表が少ない事に不満が残る。このような領域の論文がインパクトファクターの高い学術誌には採用され難いという事情を考慮しても、残念な結果であると言わざるを得ない。論文発表は、成果の公表と言う事に止まらず、考察を深め、その後の研究方針を練り上げる上でも極めて重要であり、他の研究者との相互作用の契機にもなる。その意味で、論文発表が少なかった事が、研究の厚みや説得力にも影響を与えており、残念である。研究者の幅、層がもう少し厚ければ、もっと確実な成果が挙げられたのではないかと思われる。重要な視点を持った研究であるだけに、その点が残念である。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

大気中の化学物質には多くのヒトが日常的に晒されるため、大気汚染物質中に内分泌かく乱物質が存在する事を明らかにし、その成分を特定する研究は社会的に重要度が高い。また、内分泌かく乱物質問題に対処するための諸研究で、その複雑性・困難性故に後回しにされてきた、複合物質による影響の解明への糸口を与えるものとしての期待度の高い研究である。DE/DEPに含まれる内分泌かく乱物質の同定、生殖機能への影響、脳神経系への影響、行動薬理学的研究、等々多面的な研究が同時に行われた例は他になく、パイオニアスタディーとして意義のある研究であり、DE/DEPの影響の重要性を明らかにした事は高く評価する。その成果は未だ定性的・半定量的結果に止まっているが、今後それらの成果が裏付けを得て適切に発展する事を期待したい。その結果は、より有効・有益なディーゼル排ガス対策等に対する科学的基盤・基礎を提供するであろう。

長濱嘉孝

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

魚類の性分化に関し、性決定遺伝子・性分化制御因子・性ホルモンの役割を明らかにし、性分化制御因子や内分泌かく乱物質の作用点が生殖腺の体細胞であることを世界に先駆けて明らかにした。性分化の仕組みや性決定遺伝子が驚くべき多様性を有している事、成体魚でも性の可塑性を保持しており性転換誘起が可能である事、ホルモンや外因性化学物質が成体の性行動にも影響を及ぼす事、等々の新知見は従来の常識/定説を覆すものであり、極めてインパクトの高い成果といえよう。これらの成果が、性の基礎科学に与える影響は計り知れず、今後のさらなる展開を期待したい。

ジェチルスチルベストロール(DES)が膜受容体を介して卵成熟を誘起することを明らかにした。この事は、核内受容体を介したジェノミック作用ばかりでなく、ノンジェノミックな急性的作用をも考慮すべきであることを示している。性ステロイドホルモンが関与する内分泌作用の内のあるものは、遺伝子発現では説明のつかない時間的経過で発揮される事が知られている。内分泌かく乱物質でもその様な作用を示す例が幾つも報告されており、それらの作用機構解明に繋がる事を期待したい。これら一連の成果は、我国が発信した内分泌かく乱物質関連基礎研究で、最も注目され、重要な役割を果たしたものの一つとして極めて高く評価される。

研究成果は質の高い国際誌を中心に多数（国際誌125報、国内誌4報）報告されている。また、学会発表も活発に（国際学会61件、国内学会214件）行われている。さらには、内分泌かく乱物質のスクリーニング法に関連する特許出願（日本出願1件）も行われている。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

従来、「雄性決定遺伝子の関与が無ければ、生殖腺は雌に分化する様にプログラムされている」と理解されていたが、雌への分化にはステロイド合成酵素遺伝子の発現が、雄への分化にはDMTR1遺伝子の発現が、重要な役割を果たしている事を明らかにした。魚類の性の分化機構と可塑性の一端が明らかにされた事により、これをモデルケースとして、他の脊椎動物での性決定・性分化機構の研究が加速度的に進展するものと期待される。

内分泌かく乱物質のターゲットとして生殖腺体細胞が特定された事、新規ステロイド膜受容体を介し

たノンジェノミック／急性的作用を示す可能性がある事、魚類の性の可塑性が示された事、等々により、野生生物／生態系での、ひいては人類への影響をも考慮した、「内分泌かく乱物質問題」の本質的理解が深化するものと期待される。

本研究で開発した各種組織・器官培養系は、性分化機構解明等々の基礎科学の有用・有効なツールとなるばかりでなく、内分泌かく乱物質の簡便な評価法としても有用であろう。既述の高レベルな基礎研究成果に加え、多数の内分泌かく乱物質評価・スクリーニング法をも開発した事を高く評価したい。

宮本 薫

「外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況」

低濃度のダイオキシン(TCDD)やジエチルスチルベストロール(DES)の曝露により、雌性生殖器で発現が変動する遺伝子群を解析し、データベース(DB)を構築・公開した。TCDDの胎盤でのインターフェロン関連遺伝子群の発現誘導、DESの黄体形成ホルモン(LH)分泌抑制作用等を明らかにした。DESの卵巣に対する作用の解析から、視床下部一下垂体系に作用して速やかにLH分泌を抑制する事を明らかにした。これはノンジェノミックな作用と考えられ、DESの神経系に対する新たな作用として今後の展開を期待したい。

本研究では、内分泌かく乱作用を遺伝子発現の変動として捉え、その概要を明らかにする事が期待されたが、信頼性の高いDBを構築・公開し、目標を達成した事を評価したい。また、中間評価の段階で、研究目標をステップアップし、同定した誘導・抑制性遺伝子の機能解析、生物学的意味付けにまで踏み込む事が求められたが、見事にその期待に応え幾多の成果を挙げた事を高く評価したい。

研究成果は質の高い国際誌を中心に多数(国際誌63報、国内誌17報)発表されている。学会発表も活発に行われ(国際学会5件、国内学会67件)、若手研究員を初めとして学会賞等受賞7件に及んでいる。また、転写因子関連2案件、間葉系幹細胞の分化関連1案件の特許出願を行っている。これらの特許は何れも外国出願されており、積極的な姿勢を評価したい。

「成果の戦略目標・科学技術への貢献」

信頼性の高いDBを構築・公開する、という簡明ながら困難なプロジェクトを効果的に遂行し、所定の目標を達成した事を高く評価する。国外のプロジェクトではこうした成果発表は少なくないが、国内のプロジェクトでは希である。初歩的にもせよ、それらに匹敵する努力・成果が我国のプロジェクトで実施・達成された意義は大きい。DB構築と併行して実施された、作用機構解明等の基礎研究の成果とも合わせて高く評価したい。

DBに掲載された遺伝子群が、内分泌かく乱作用として一次的に機能しているのか、副次的なものなのかは不明であり、さらなる検討を必要とするが、DBとして公開されることにより、多数の研究者の共通基盤知識として利用され、研究の促進に大きく貢献するものと期待される。今後、共同研究等を通して、TCDD、DES以外の化合物の研究成果も加わり、一大DBとして進化・発展し、世界中からの利用が拡大する事を期待したい。そのためには、データの充実とともに、インターネット検索で上位にヒットするような工夫も必要となろう。

独自に開発・改良した微量解析法は、汎用性が高く、技術的インパクトの高い方法であり、ライフサイエンス関連分野の研究者にとって有用な方法となろう。

3. 受賞等

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日(時期)
梅澤 喜夫	日本分析化学会 学会賞	日本分析化学会	平成12年
岩本 晃明	第20回日本アンドロロジー学会賞	日本アンドロロジー学会	平成13年
岩本 晃明	第22回日本アンドロロジー学会賞	日本アンドロロジー学会	平成15年
黒田 雅彦	東京医科大学 医学会奨励賞	東京医科大学	平成13年
宮下 正弘 (交久瀬)	第3回環太平洋農薬科学 会議 Poster Award 1 st prize	第3回環太平洋農薬科学 会議	平成15年
吉田 成一 (武田)	第1回日本薬学会 環境・衛生部会賞	日本薬学会	平成15年
庭田 祐一郎 (武田)	第1回精子形成・精巣毒性 研究会 奨励賞	精子形成・精巣毒性 研究会	平成17年
水谷 哲也 (宮本)	日本内分泌学会 若手研究奨励賞	日本内分泌学会	平成13年
水谷 哲也 (宮本)	第6回日本生殖内分泌学 会 学術奨励賞	日本生殖内分泌学会	平成13年
峯岸 敬 (宮本)	日本医師会 学術研究助成賞	日本医師会	平成14年
梶谷 宇 (宮本)	第7回日本生殖内分泌学 会 学術奨励賞	日本生殖内分泌学会	平成14年
梶谷 宇 (宮本)	First Congress of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology Best Oral Presentation Award	アジア・オセアニア 比較内分泌学会	平成16年
山田 一哉 (宮本)	第10回日本生化学会 北陸支部奨励賞	日本生化学会北陸支部	平成17年
矢澤 隆志 (宮本)	日本内分泌学会 若手研究奨励賞	日本内分泌学会	平成17年

集計日：平成17年10月1日現在

4. シンポジウム等

シンポジウム名	日時	場所	入場者数
第1回領域シンポジウム	2001. 09. 19	全電通ホール	560
第2回領域シンポジウム	2002. 07. 26	全電通ホール	420
第3回領域シンポジウム	2003. 07. 15	全電通ホール	330
第4回領域シンポジウム 平成10年度採択課題 終了シンポジウム	2003. 10. 21 ～10. 22	こまばエミナース	310 (個別参加者頭数:両日参加でも1、どちらか1日参加でも1とカウント)
第5回領域シンポジウム 平成11年度採択課題 終了シンポジウム	2004. 09. 15	コクヨホール	300
第6回領域シンポジウム 平成12年度採択課題 終了シンポジウム	2005. 09. 21	コクヨホール	300

集計日：平成17年10月1日現在

5. その他の重要事項（新聞・雑誌・テレビ等）

学術上の顕著な進展、内分泌かく乱物質問題への対応、等々で新聞・雑誌・テレビ等で報道されたものは極めて多数に登り正確な数値を把握するのは困難であるが、各チームの主要な案件を列挙すれば以下の通りである。

梅澤チーム

- ・新規開発した各種プローブの独創性、応用展開性が高い関心を集め、下記学術雑誌等で特集紹介記事が掲載された。
- ・Nature Reviews Molecular Cell Biology、Nature Biotech、Anal. Chem. Chemical & Engineering News
- ・上記は同時に日経新聞、日経産業新聞、日刊工業新聞等でも報道された。

香山チーム

- ・植物エストロゲンと内分泌かく乱物質問題を啓蒙する紹介記事が掲載された。
- ・最新医学、臨床検査、治療学等々の15国内医学関連雑誌・刊行物

堤チーム

- ・ヒトでの化学物質汚染状況調査結果、「低容量問題」等々が社会的に高い関心を集め、多数の新聞報道がなされた。
- ・朝日・読売・毎日・産経等々の新聞報道30件以上
- ・上記の多くはテレビ報道されている。

遠山チーム

- ・本研究の成果の一つである、ダイオキシンの雄性生殖器への影響に関するデータが、2001年のWHO/FAOでの耐容摂取量（TDI）設定の根拠データとして採用された。
- ・ダイオキシンの「母乳問題」、「アトピー発症問題」等に対するタイムリーな情報発信は、多くの報道（新聞・テレビ等）で取り上げられ、社会的不安払拭の一翼をになった。

名和田チーム

- ・公開シンポジウムを3回開催し、「内分泌かく乱物質問題」の啓蒙を図った。

藤井チーム

- ・ ダイオキシンの作用機構解明に関する新聞報道 3 件。

諸橋チーム

- ・ 脳と外性器に異常を示す疾患の原因遺伝子を同定した成果が新聞報道されると共に Nature Genetics 誌の News and Views で取り上げられた。

有賀チーム

- ・ DJ-1 とパーキンソン病に関する研究成果は国際的に広く紹介された。
(Web 上で英語、仏語、独語、中国語等々で取り上げられた)
- ・ DJ-1 と内分泌かく乱物質に関する研究成果の新聞報道 6 件。

井口チーム

- ・ 生態系への毒性影響を遺伝子発現の観点から解析する新しい研究分野である、エコトキシコジェノミックス (Ecotoxicogenomics) の確立に大きく貢献した。
- ・ 本研究の成果及び新規開発した各種評価系は、経済協力開発機構 (OECD) や日米欧の環境行政にも数多く採り入れられている。また、研究代表者、共同研究者らは、OECD や世界保健機構化学物質安全性プログラム (WHO/IPCS) 等の国際調整機関及び日米欧環境行政当局の専門的助言者として貢献している。
- ・ チーム (グループ) 主催の国際シンポジウムを 2 回、ワークショップを 2 回開催した。
また、一般市民向けとして市民講座を 4 回開催した。
- ・ この分野での「日本の顔」の一人として国内外の報道は多数に登る。

岩本チーム

- ・ 日本人精子の季節変動に関する研究成果の新聞報道 1 件。

黒田雅彦チーム

- ・ 子宮頸癌発病に関与する遺伝子発見に関する新聞報道 1 件。

黒田洋一郎チーム

- ・ PCBの脳機能発達阻害作用に関する研究成果の新聞報道 3 件。

川戸チーム

- ・ 脳での性ホルモン合成に関する研究成果の新聞報道 9 件

武田チーム

- ・ ディーゼル排ガスの胎仔への影響に関する新聞報道 7 件。
- ・ NHKテレビ・ラジオニュースでも数回取り上げられ報道された。

長濱チーム

- ・ メダカの性決定遺伝子に関する研究成果の新聞報道 3 件

宮本チーム

- ・ 内分泌かく乱物質の遺伝子発現への影響に関する新聞報道 6 件。

6. その他の添付資料

特に無し

7. 中間評価結果、事後評価結果

中間課題評価結果

平成 10 年度採択課題 (平成 13 年 中間課題評価実施)

<http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20030401/ed/index.html>

平成 11 年度採択課題 (平成 14 年 中間課題評価実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20030912/8_endocrine/index.html

平成12年度採択課題（平成15年 中間課題評価実施）

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20040611/4_endocrine/index.html

事後課題評価結果

平成10年度採択課題（平成15年 事後課題評価実施）

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20040611/8_endocrine/index.html

平成11年度採択課題（平成16年 事後課題評価実施）

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20050527/8_naibunpi/index.html

平成12年度採択課題（平成17年 事後課題評価実施）

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20060614/4_endocrine/index.html

以上