

第1章 概要

1.1 本文書の目的と範囲

野生生物やヒトの内分泌系の正常な機能を変化させるような、一連の化学物質への暴露によって生じ得る有害な影響に対し、この20年間、科学的な関心や人々の間での議論が高まってきた。このような内分泌かく乱化学物質(EDCs)への暴露が懸念されるのは、主に以下の3つの理由によると考えられる。

- 1) ある種の野生生物、魚類、生態系において、有害な影響が観察されたこと
- 2) ヒトで、ある種の内分泌系疾患の発生率が増加したこと
- 3) ある種の環境化学物質に暴露された実験動物に内分泌かく乱作用が観察されたこと

これらの懸念から、多くの国の政府、国際機関、科学関連学会、化学工業界および一般市民団体は、研究計画を策定し、討議集会やワークショップを開催し、EDC関連問題に対応し評価するための専門家グループや委員会を結成した。これらのワークショップや委員会の議事録の多くはすでに出版されており(表 2.1 参照)、本文書の背景資料となっている。

しかし、この問題に関する不確実な点はその後も解消されず、化学物質についての危惧の念がさらに一般にも広まるに及んで、世界保健機関(WHO)の国際化学物質安全性計画(IPCS)は、ヒト、実験動物および野生生物での環境起因内分泌かく乱作用に関する最新の科学的知見について、客観的かつ全地球規模での評価を提供するよう要請された。この評価は、既存の総説や報告書に基づいて行われているが、次のことを意図したものではない。

- 1) 環境中での暴露によりかく乱される可能性をもつ全ての内分泌系の網羅
- 2) EDCs 検出のための既存の試験方法の評価
- 3) リスク評価やリスク管理上の問題点への対応

むしろ、環境暴露と有害影響との関連が内分泌かく乱作用機序を介して生じることが証明もしくは仮定された世界中の学術文献で、ピアレビューを経たものに照準を合わせた。内分泌かく乱とは、毒性学的エンドポイントそのものではなく、有害な影響をもたらす可能性のある機能的変化と解釈される。本文書では、その目的を明確にするために、Weybridge 会議(1996年)の定義を多少修正したものを用いて、内分泌かく乱化学物質を総括的に次のように定義している。

第1章 略語表

DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
EDCs	内分泌かく乱化学物質
GLEMEDS	五大湖胚死亡・水腫・奇形症候群
PCBs	ポリ塩化ビフェニル
TBT	トリブチルスズ

"内分泌かく乱化学物質とは、内分泌系の機能を変化させることにより、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団(またはその一部)の健康に有害な影響を及ぼす外因性化学物質または混合物である。"

"潜在的内分泌かく乱化学物質とは、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団(またはその一部)に内分泌かく乱を導くと予想される性質を持つ外因性化学物質または混合物である。"

EDCsについての関心から、様々な条件下で膨大な数の幅広い研究が実施され、種々の結果が検討された。しかし、野生生物やヒトの健康影響を特定の化学物質への暴露と関係付けるのに必要な情報をすべて、単一の研究から引き出せるということはまずない。したがって、関連するすべての知見を総合的に評価することが必要となる。膨大なデータセットを評価する本文書の特徴は、EDCs暴露と特定の結果との因果関係を判断するために、ある枠組みを提示し、客観的な判断基準を使用していることである(第7章参照)。

第2章では、重要な全般的問題(例えば、暴露と結果の関連性、用量-反応関係、天然ホルモンと植物エストロゲンの役割など)を総括しており、そのうちのいくつかは、特にEDCsに関連している。

第3章では、内分泌系について背景となる情報、ホルモンの役割、および種々の作用機序に沿って化学物質の例を挙げながら予想される内分泌かく乱機序について説明している。とりわけ脊椎動物の内分泌系ならびに視床下部-脳下垂体-性腺軸、視床下部-脳下垂体-副腎軸および視床下部-脳下垂体-甲状腺軸に重点を置いている。

野生生物(第4章)およびヒト(第5章)両者における潜在的な有害影響については、主に生殖や性発育と機能に焦点をあてつつ、免疫系、神経系、甲状腺機能の変化、さらにホルモンが関与したがんにも言及した。第6章では、特にEDCsに関連した暴露問題に加え、世界中のさまざまな地域におけるある種のEDCsへの暴露を示すいくつかのデータが選り出され、考察されている。

前述したように、第7章では、EDCs暴露と特定の影響との因果関係を決定している科学的知見を客観的に評価するために、体系的な方法を用い膨大なデータから得られた全体的情報を評価するための枠組みについて述べている。第8章では、結論を総括し、いくつかの全般的な研究勧告を列記している。

1.2 内分泌系の作用機序

EDCsが複数の作用機序を介して複数の部位に作用していることが研究によって明らかになってきた。受容体を介した機序がもっとも注目されているが、その他の機

序（例えば、ホルモンの合成系、輸送系および代謝系）も同じように重要であることも分かってきた。EDCs暴露と多様な生物学的影響との関連性が多数報告されているものの、作用機序はほとんど明らかにされていない。このことは、EDCs暴露による直接的および間接的な影響ならびにEDCs暴露の一次的あるいは二次的影響との判別を困難にしている。そのことは同時に、*in vitro* データの*in vivo* における影響への外挿、限られた*in vivo* データからの影響の予測ならびに実験動物のデータのヒトへの外挿には、かなりの注意が必要であることを示唆している。EDCsへの暴露の結果、内分泌系を介した機序で起こる影響が、どのような条件のもとで観察されるかを判断するには、多くの検証データを収集する必要がある。本文書では、ある影響が内分泌系を介した機序に基づく根拠付ける際に用いる多くの基準について概説する（第3.16節参照）。

EDCsの作用機序についての知見が全般的に不足しているにもかかわらず、その作用機序が内分泌機能の直接的かく乱に明らかに関連し、結果として*in vivo* における有害影響を及ぼしている例がいくつかある（第3.12節参照）。これらの例は、以下の重要な問題点を提示している。

- ・内分泌系の「プログラミング」の進行中の時期におけるEDCsへの暴露は、刺激・抑制シグナルの機能あるいは感受性に恒久的変化を生ずる可能性がある。
- ・成人期の暴露は、恒常性維持機序によって補償されることにより、重大なあるいは検出可能な影響には至らない可能性がある。
- ・同レベルの内分泌シグナルでも、発育段階の時期の違いや、季節の違いなどにより、異なった影響を生ずる可能性がある。
- ・異なる内分泌系間のクロストークにより、予想された系以外の予期しない内分泌系組織に影響が生じる可能性がある。

ホルモン応答に関連する初期の分子的事象についてのかなりのデータがあるが、それら分子的事象と有害な健康影響を及ぼす可能性との関係についてはほとんど分かっていない。したがって関連性を示すデータが得られるまでは、それが内分泌系を介した有害影響によるとは断定し難く、議論の余地が残ることになる。

1.3 用量-反応関係

用量-反応関係の問題は、EDCsに関しておそらく最も議論的になっている部分である。その理由の一つは、EDCsがしばしば天然ホルモンの作用に対し擬似的あるいは拮抗的に作用するためである。天然ホルモン（多くは外因性のEDCsより強力）は、生理的に機能する濃度で存在しており、EDCsに対する用量-反応の考え方は、内分泌系に直接作用しない他の環境化学物質の場合とは異なる。EDCsの低用量影響に関する報告は、非常に議論の余地が多く重大な研究題目である。用量-反応関係は、化学物質の種類や内分泌の機序が異なると変わりがちである。暴露時期は、EDCsの用量-反応関係を理解する上

で非常に重要である。これは野生生物とヒトの両者についてあてはまるとともに、発生学的、生殖学的、免疫学的および神経学的な影響と同様、がんについてもあてはまる。暴露時の年齢はリスク因子となり得るという例が多数文献に記載されている。

1.4 野生生物における影響

いくつかの野外および実験室での研究で、ある種のEDCsへの暴露がいくつかの野生生物種や個体群に有害な影響を及ぼすことが示されている。これらの影響は種の生理的機能や性的行動における微妙な変化から、性分化の恒久的な変化に至るまで様々である。大部分のデータが欧州および北米からの報告である。水棲生物種（食物連鎖の頂点に位置している）はもともと影響を受けているが、陸棲生物種においても影響が観察されている。ある種において観察されるいくつかの有害影響は内分泌系を介していると思われるが、多くの場合、暴露と内分泌かく乱を結びつける因果関係は不明である。以下に例をあげる。

哺乳動物：有機塩素系化合物(PCBs, DDE)への暴露が、バルト海に生息するアザラシの生殖や免疫機能に有害な影響を及ぼし、顕著な個体数の減少が示された。これらのアザラシには内分泌系機能低下が認められたが、明確な作用機序は不明のままである。

鳥類：DDTに暴露された餌を食べた鳥で卵殻薄化や生殖腺の発生異常が見られ、その結果個体数の著しい減少が観察されている。魚食鳥類において胚異常症候群(GLEMEDSとして知られている)が認められており、PCB暴露と直接関係していると推定されるが、内分泌機能との明確な因果関係は不明である。

爬虫類：農薬が流入したとみられるアポプカ湖（米国フロリダ州）の例は、ワニの一種であるアリゲーターの個体数減少に及ぼす潜在的EDCの影響を示す有名な事例である。多数の生殖腺や発生の異常が観察され、高濃度の様々な有機塩素系汚染物質による内分泌の恒常性のかく乱に起因したものとされた。汚染物質によって誘発された内分泌かく乱作用を説明するために、いくつかの仮説が提案されたが、明確な原因は不明である。

両生類：世界的に生息地の汚染の有無に関わらず両生類の個体数減少が観察されている。現時点では、EDCsを原因物質とみなすには、データが不十分である。

魚類：パルプおよび製紙工場の排水ならびに下水処理場の排水に含まれる化学成分が、生殖に関する内分泌機能に影響を及ぼし、生殖発生における形態変化の一因となっていることを示す多くの証拠がある。様々な機序（例えば、ホルモン-受容体相互作用、性ステロイド生合成阻害、下垂体機能の変化）が関与しているが、明確な作用機序や原因化学物質はほとんど分かっていない。

無脊椎動物：トリブチルスズ (TBT、船底防汚塗料中に使用される殺生物剤) の海産腹足類への暴露は、無脊椎動物での内分泌系を介した環境汚染物質の有害影響の最も分かりやすい例である。TBTに暴露された海産腹足類の雄化現象は、世界的な個体数減少につながった。内

分泌機序には、おそらく、アロマトラーゼ活性の変化によるアンドロゲン濃度の上昇が関与しているものと考えられる。

野生生物の研究は、ヒトのEDCsへの暴露の“警鐘”として提示されてきた。しかし、野生生物の多様性を考慮すれば、調査研究は主として少数の野生生物種にのみ焦点を当てたものであったことから、EDCsに対する反応性を外挿する際には注意が必要である。野生生物に及ぼすEDCsの影響は、個体に焦点を当てがちであるが、生態学的リスク評価は個体群や群集団に焦点を当てている。個体群に関する生殖能や子孫の生存能の妨害の重要性については、定量化が困難である。全体として、現在の科学的知見によれば、野生生物で観察されたある種の影響がEDCsとして機能する化学物質に起因すると推定できる根拠はある。しかしながら、多くの場合、因果関係を示す根拠は弱く、ほとんどの影響は、化学物質の汚染度が高い地域で観察されたものである。

1.5 ヒトへの健康影響

ヒトのデータ解析についての関心は高まっているが、EDCsを含む化学物質への低用量（すなわち、一般的な集団で測定されるレベル）暴露と有害健康影響との直接的な因果関係を示す確かな証拠は今のところない。多数のヒトの研究結果を比較し、統一的に理解することは、データが異なった実験デザインを用い、異なった暴露条件下で、異なった時期に収集されているため困難である。暴露データが完全に欠如していることもしばしばある。特に問題なのは、成人になった後に機能的影響を引き起こすような、発生の臨界期における暴露データの欠如である。その上、内因性ホルモンや植物エストロゲンの濃度及び効力は、外因性化学物質よりも一般に高い。こうした問題があるにもかかわらず、EDCs暴露は有害健康影響に関与していることが示唆されており、懸念は残ったままである。以下の例は、そうした危惧を示す事例である。

生殖影響：数カ国でヒト精子の質的低下（1930年代以降）が報告されている。各国内および各国間で、精子数には明らかにかなりの変動があるが、精子の質的低下とEDCs暴露の直接的因果関係を示す確定的データはない。これまでの研究は、後ろ向き研究であった。既存の研究のメタアナリシスから異なった結論が導かれ、この問題については依然、議論的となっている。仮に精液の質的低下があったとしても、必ずしも内分泌かく乱作用に起因したものではない。

ヒトや実験動物による研究は、ある種の環境化学物質への高濃度暴露が生殖能を低下させ、自然流産の発生頻度を増加させることを示しているが、内分泌かく乱作用との関係は推測の域を出ない。

性比の減少（男子の減少）がいくつかの地域や国で記録されており、未確認の外的要因がその変化に関与している証拠があるが、その機序は不明である。

男性生殖器官の発生異常、特に停留精巣や尿道下裂の頻度の一時的増加が報告されているが、EDCsへの暴露の

役割は不明である。実験データは、いくつかの化学物質が内分泌系の機序を介して男性生殖器官の発生をかく乱する可能性を示している。

子宮内膜炎：ある種のEDCs暴露が子宮内膜炎に関連しているとの報告があるが、研究は確定的なものではない。

思春期早発症：性成熟の時期に及ぼすEDCsの影響が懸念されてきたが、その推定される作用機序や栄養状態など他の要因の役割を明らかにする必要がある。

神経機能：ヒトや実験動物の研究データは、ある種のEDCs（例えば、PCBs）への暴露（特に胎児期暴露）が神経発達、神経内分泌機能および行動に有害影響をもたらすことを明示している。これらの影響のいくつかは、甲状腺や神経伝達物質の機能変化により発現したように見えるが、多くの場合、内分泌系の機序は示されていない。類似の影響は、神経発生毒性を誘発する化学物質によっても生ずるが、それらの化学物質では内分泌作用は知られていない。

免疫機能：ある種のEDCsを含む環境化学物質への暴露がヒトや動物の免疫機能を変化させることが示されている。しかし、そのような機能障害が内分泌系を介した機序によるものかどうかは明確でない。

がん：産業の発達した国々の多くの地域においてホルモン感受性組織におけるある種のがん（以下に列挙）の発生頻度が増加傾向を示したことは、一般住民への広範なEDCs暴露がヒトの健康に有害な影響を及ぼしたことの証明としてよく引き合いに出される。これらの増加は、診断技術の進歩によってすべてが説明されるものではなく、工業用化学物質の使用と環境への放出の増加に大体一致するとの議論がなされている。

乳がん：環境EDCsが乳がんリスクの増加に寄与しているかどうかを判断するために、多数のヒト疫学研究や実験室での研究が実施されてきたが、現時点までの科学的根拠は、環境EDCsへの暴露と乳がんリスク増加との直接的関係を支持するものではない。しかし、これまでに発表された研究では、成人女性のEDC暴露レベルは測定されているものの、発生の臨界期における暴露データは欠如している。現在乳がんリスクをもつ成人女性は、有機塩素系化学物質の汚染レベルが高かった20世紀中頃、子宮内、幼児期、少女期および思春期において外因性のEDCsに暴露されていた可能性がある。

子宮内膜炎がん：入手可能な限られたデータは、EDCsが子宮内膜炎がんの一因であることを支持していない。

精巣がん：いくつかの国々で、精巣がんの発生頻度の増加傾向が報告されているが、その割合は、国によって大きく異なっている。リスクが上昇し始めたのは、北欧諸国では1910年頃、イングランドおよびウェールズではそれより多少早かった。そのため20世紀中頃以降に導入された化学物質にのみ起因したとすることはできない。停留精巣や尿道下裂の発生頻度と精巣がんの発生頻度には地域的類似性が示され、このような状況は発生において関連付けられる可能性が示唆されている。しかし、臨界期のEDC暴露データは欠如している。

前立腺がん：わずかな限られた研究において、ある種

の農薬や有機塩素系化学物質への暴露が、前立腺がんの発生頻度の増加に関連のあることが示されているが、多くの研究では関連性は認められておらず、作用機序は不明である。

甲状腺がん:EDCs暴露と甲状腺がんの直接的関連性は証明されていない。

総括すると、EDCsへの暴露により、ある種のヒトの機能（特に生殖系や発生系）が障害を受ける生物学的蓋然性は、多くの過程に及ぼす内因性および外因性ホルモンによる既知の影響のバックグラウンドに照らし合せた場合、高いと思われる。さらに、EDCsに暴露された野生生物や実験動物で有害影響がみられたという事実は、ヒトへの危惧を現実的なものとしている。いくつかの地域における（いくつかの影響についての）ヒトの健康に関する傾向の変化は、懸念を当然なものとするのに十分であり、その分野における研究の優先度は高くなるが、EDCによらない作用機序についても調べる必要がある。

1.6 暴露

ヒトや野生生物において観察された有害影響がEDCsに関係しているかどうかを決定する際によく見られる最大の弱点は、適切な暴露データがないことである。しばしばデータは、偶発的な高用量暴露群に限られる。ほとんどの暴露情報は、欧州と北米における残留性有機汚染物質の存在に焦点を当てている。地球規模でのヒトや野生生物の暴露の強さや傾向に関するデータは、限られている。潜在的暴露源は、汚染食物、汚染地下水、燃焼発生源および消費者製品中の汚染物質を介したものである。発生の臨界期における暴露情報は、一般的に欠如している。既存の暴露データは、主に様々な環境媒体（空気、食物、水）についてのものであり、最も関係のある体内暴露（血液、組織）に関するものは少ない。わずかな例外として、ヒトの母乳や脂肪組織の試料がある。世界中で、膨大な資金、時間および労力を投入したにもかかわらず、ヒトや野生生物に対するEDCsの暴露評価のための比較可能なデータは、得られていない。こうした情報は、野外研究や疫学研究において暴露-反応関係を適切に評価し、そこから信頼できるリスク評価を行うには、不可欠のものである。

1.7 EDCs暴露による影響の因果関係判断基準と証拠の重要性

第7章では、EDCsへの暴露と有害健康影響について仮定された関連性を評価するための体系的枠組み(Bradford-Hill (1965), Foxら (1991), Ankleyら (1997)により提唱された判断基準を修正したものに基づく)について概説している。事例(表7.1および表7.2参照)は、特定の影響と当該化学物質暴露との因果関係を示す根拠の全般的な強さを決定する広範なデータ(あるいはその欠如)について、具体的に例示したものである。これらの事例は、多くの仮説に対し決定的な結論に至るにはまだデータが不十分であることを示している。しかし、いくつかの事例においては、内分泌系を介した影響がある

とするに十分な証拠がある。

第2章 緒言と背景

2.1 一般的背景

レイチェル・カーソンの「沈黙の春」(Carson, 1962)の出版以来、環境中の化学物質が野生生物に深刻かつ有害な影響を及ぼす可能性があり、ヒトの健康が環境の健全性と表裏一体であるという認識が広がってきた。特に最近の20年間は、内分泌系に支障をきたす恐れのある化学物質への暴露の結果と思われる、ヒトや野生生物における有害影響に科学的な関心が高まり、社会的な議論が盛んになり、またメディアも注目するようになった。高まる懸念や科学者達の意見の不一致を解消する最もよい方法は、全地球的な観点から、これら化学物質の有害影響の可能性に関する入手可能な科学的データを客観的に評価することである。これらの化学物質を監視し評価するための必要な技術的基盤がない国々は、客観的かつ国際的な評価が特に必要であることを表明している。本書は既存の評価文書やレビュー報告書(表 2.1 参照)に基づいたものであり、完全かつ包括的な文献調査を意図するものではない。すなわち専門家による検討がなされている文献や公開されている報告書のみが評価の対象となっている。この意味でこの文書は、リスク評価や合意のための文書ではなく、内分泌かく乱化学物質(EDCs)を検出するために有用な試験方法の評価でもない。これらの問題に関しては OECD および多数の国の機関で取り上げられている(CECTOC, 1996; OECD, 1998a, 1998b, 1999a; USEPA, 1998; Kanno et al., 2000)。

EDCsには天然および合成ホルモン、植物成分、農薬、プラスチック工業や消費者製品に使用される化学物質、産業上の副生成物や汚染物質などの様々な化学物質が含まれている。それらはしばしば浸透性であり、環境中に広く拡散する。あるものは残留性があり、国境を越えて

遠距離移送される可能性があり、事実上、世界のいたるところで見つかっている。あるものは急速に環境やヒトの体内で分解される。またあるものは、ほんの短期間にせよ、発生臨界期に暴露する可能性がある。

2.2 一般的事柄

内分泌かく乱作用の影響を評価する際、考慮されなければならない複雑な事柄が多数ある(Ashby et al., 1997b; Ashby, 2000)。この章ではこれらについて要約し、詳しい議論は次章以降で述べる(文献の詳細は次章以降にも示す)。EDCsが野生生物やヒトの健康へ及ぼす影響の評価には、暴露とその結果の関係を明確に示している研究がもっとも有用である。残念ながら、多くの疫学研究または野生生物を対象とした研究では、暴露についての適切な測定データがないため、確かな結論を引き出す妨げとなっている。この問題は、環境中あるいはヒトの体内で急速に分解される EDCs については特に広く認められる。これは有害な結果(例えば、生殖障害)を引き起こし得る暴露が、臨床的症状が明らかになった時点では検出できないことを意味する。こういった理由から、因果関係を引き出すために用いる EDCs の多くは生物学的かつ生態学的に残留性があるもの(例えば、PCBs、DDT、ダイオキシン)である。これら残留性有機汚染物(POPs)の多くは、ヒトの健康や生態系に有害であることが知られており、国際的な会議での主題となっている。POPsのうち、特に12の化合物については、2001年5月にストックホルムで115ヶ国によって署名された法的強制力のある国際協定により、排除または削減することが合意された。これら最優先順位にある12種類のPOPsは、ヒトや野生生物において有害な暴露-影響関係を立証するデータに基づいて選択された。また、リストに新たな化学物質を追加する作業が行われている。

この文書は、化学物質への暴露とヒトおよび生態系への有害影響について、内分泌かく乱作用の複数のメカニズムによる因果関係が立証されたか、または推定された例に特に焦点を合わせる。これらの事例研究は、重要なかく乱作用のタイプや観察しうる多様な健康障害の実例も示すものである。

EDCsによるヒトの健康や環境への影響を評価する際に考慮すべき重要課題は、文献に報告されている影響が限定された事象なのか、あるいは、より地球規模で起きている事象を記述したものであるか、である。例えば、高濃度汚染源に隣接した付近での野生生物の個体数の減少は、広域の事象に対応したものではない可能性がある。反対に、野生生物やヒトの健康への比較的小さな影響でも、もしその事象が自然界の広域で起こるなら、重要な影響であるかもしれない。EDCsの健康への影響を検討する上でのもうひとつの問題は、これらの化学物質のいくつかは、複数の原因による一般的な疾病(例えば、不妊、がん、神経行動学的欠陥)の発病率上昇に寄与していることが示されたことである。したがって、これらの影響が多数の人々に見られない限り、従来型の疫学研究ではその影響がEDCsのせいだとするのは難しい。

第2章 略語表

AhR	芳香族炭化水素受容体
DDE	ジクロロフェニルジクロロエチレン
DDT	ジクロロフェニルトリクロロエタン
EDCs	内分泌かく乱化学物質
CECTOC	欧州化学物質生態毒性・毒性センター
ER	エストロゲン受容体(α , β 異性体)
IUPAC	国際純正・応用化学連合
JEA	日本環境庁
LH	黄体形成ホルモン
MRC	英国医学研究協議会
NRC	米国学術研究協議会
NTP	米国家毒性計画
OECD	経済協力開発機構
PCBs	ポリ塩化ビフェニル
PCDDs	ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン
PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン
POPs	残留性有機汚染物質
SETAC	環境毒性化学協会
TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
UBA	ドイツ環境庁
UNEP	国連環境計画
USEPA	米環境保護庁

表2.1 内分泌かく乱作用についてのおもなワークショップ/会議/評価報告

年	組織	目的/範囲	参考文献
1992	世界野生生物基金	野生生物、実験動物およびヒトにおける有害影響の共通性の検討 "ウイングスプレッド会議の合意声明"	Colborn and Clement, 1992
1994	米国国立環境保健科学研究所	環境エストロゲンの分子生物学、発生への影響、発生源、健康影響についての総説	Maolaclan and Korach, 1995
1995	ドイツ連邦環境省	内分泌かく乱化学物質の存在と影響およびヒトと環境に生じる可能性のあるリスクについての討論	ドイツ連邦環境省, 1996
1995	デンマーク 環境エネルギー省	雄の生殖発育および機能についてのエストロゲン影響の評価	Toppanri et al., 1996
1995	US EPA	内分泌かく乱化学物質の健康および環境への影響のリスク評価に必要な研究に関するワークショップ(1995年4月)	Kavlock et al., 1996
1995	米国化学品製造者協会; 世界野生生物基金; US EPA	甲状腺ホルモンの生体恒常性、作用、機能を変化させる化学物質のスクリーニング方法に関するワークショップ	Ankley et al., 1998a
1995	英国医学研究協議会(MRC) 環境・保健研究所	環境エストロゲンの評価: ヒトの健康と野生生物への影響	MRC環境・保健研究所
1996	欧州委員会	ヒトの健康と野生生物への内分泌かく乱化学物質の影響に関する欧州ワークショップ、ウエイブリッジ・英国	欧州委員会, 1996
1996	ECETOC	環境エストロゲンの試験方法の概要	ECETOC, 1996
1996	SETAC	野生生物における内分泌かく乱作用の評価方針と手順に関するワークショップ	Kendall et al., 1998
1996	環境と天然資源に関する米国委員会	内分泌かく乱化学物質研究について国家計画の枠組み作成と情報欠落の確認支援のための既存の連邦助成研究計画の分析	Reiter et al., 1998
1996	US EPA	内分泌かく乱作用の生態学的リスク評価のためのリスク戦略の開発に関するワークショップ	Ankley et al., 1997
1997	国連環境計画(UNEP), US EPA, ホワイトハウス科学技術局, アルトンジョーンズ財団	内分泌かく乱化学物質に関する国際ワークショップ	UNEP, 1997
1997	ドイツ連邦環境庁	神経細胞発生と作用に対する内分泌かく乱化学物質の影響に関するワークショップ	UBA, 1997
1997	SETAC, OECD, 欧州委員会	内分泌修飾物質と野生生物の専門家ワークショップ: 評価と試験方法	SETAC, 1997
1997	US EPA	環境中の内分泌かく乱作用に関する特別報告: 影響評価と解析	US EPA, 1997
1997	OECD	性ホルモンのかく乱作用検出のためのOECDの既存試験方法の能力の厳密な評価	OECD, 1997
1997	オランダ健康評議会	ヒトの生殖と発生への内分泌かく乱化学物質の影響評価	オランダ健康評議会, 1997
1997	国際ライフサイエンス研究所, US EPA	食品中化学物質のヒト内分泌系に影響する可能性の科学的評価	ILSI, 1998
1997	日本化学工業協会	日本における内分泌かく乱物質の現状と必要とされる研究に関する評価	日本化学工業協会, 1997
1998	スエーデン環境保護庁	内分泌かく乱化学物質—生殖と発生の障害	Olsson et al., 1998
1998	国際薬理学連合	天然および人工の環境中エストロゲン—リスク評価に対する科学的な基礎	IUPAC, 1998
1998	環境毒性化学協会	無脊椎動物における内分泌かく乱作用に関するワークショップ	Defur et al., 1999
1999	米国科学研究協議会	環境中のホルモン作用物質	NRC, 1999
1999	欧州委員会	内分泌かく乱化学物質のヒトと野生生物への健康影響について毒性・生態毒性・環境評価に関する科学委員会	Vos et al., 2000
2000	カナダ保健環境省	カナダ環境中における内分泌かく乱化学物質に関するワークショップ	Servos and Van Der Kraak, 2000
2000	米国国立毒性計画	低用量内分泌かく乱化学物質に関するピアレビュー報告	NTP, 2000a
2000	フィンランド環境研究所	内分泌かく乱化学物質の環境リスク管理の研究	Assmuth and Louekari, 2000
2001	ドイツ連邦環境庁	内分泌かく乱物質に関する第2回ステータスセミナー	USA, 2001a

2.3 ヒトや野生生物における内分泌かく乱メカニズム

EDCs が内分泌系を変化させ、有害影響を及ぼすメカニズムは多数ある (第3章参照)。受容体を介した反応として一般的に受け入れられている様式は、細胞表面、細胞質あるいは核内でホルモンが受容体に結合し、一連の複雑な事象を介してそのホルモンに特徴的な遺伝子発現を引き起こすというものである (Birnbaum, 1994)。遺伝子発現上の変化は、正常な生物機能調節において、多器官系の正常な発育や機能に欠くことのできない細胞増殖や細胞分化も含む初期の、しかし重要なステップであると考えられる。ホルモン反応を含む初期の分子事象についてはかなりの情報があるが、それらの分子事象と、がんや生殖毒性のような有害な健康影響を関係づける知見はごくわずかしかなない。おそらくこの知見の欠落が、暴露-反応関係、特に潜在的 EDCs への低用量暴露後の暴露-反応関係を評価する際に最も大きな制限因子となるであろう。分子疫学および動物モデル系の新しい研究方法を用いることにより、潜在的 EDCs の低用量暴露における特異性の機序決定因子の役割解明、および EDCs の有害健康影響リスク評価の進歩に、追加の貴重な情報もたらされる可能性がある。外因性または合成化学物質と、特にエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺、芳香族炭化水素受容体などのホルモン系の相互作用を評価できる実験系が多数ある (Bolander, 1994)。しかしながら、他の受容体系と化学物質の相互作用もまた EDC を考える上で重要であるという見解も増えてきた。これらにはレチノイン酸受容体やサイトカイン系、およびペルオキシソーム増殖剤受容体系のような多数のいわゆるオープン受容体 (リガンドや機能が不明な受容体) などが含まれる。通常、これらの受容体系は、系統発生的に極めてよく保存されているので、ヒトへの EDCs 暴露のリスクを推定するために、野生生物や実験系からのデータは必ずしも決定的ではないが有用であると考えられる。

EDCs のメカニズムもしくは作用機序は、ホルモン受容体に直接相互作用する化学物質に限らない。他の興味深いメカニズムとしては、ホルモン合成や輸送または代謝の抑制、ホルモン作用に必要な受容体リン酸化などの受容体の活性化や細胞内の複合体の放出がある。ホルモン合成の場合、多くの種において高度に保存されているチトクロム P450 系を介しアンドロゲンからエストロゲンへ変換させるアロマターゼの阻害物質について、かなりの研究が行われている。いくつかの殺菌剤は、アロマターゼを阻害することにより不妊を引き起こすことが認められている。さらに、複数の受容体系が生物学的機能を制御するために一斉に作用しているという認識が高まっている。例えば、エストロゲン受容体 (ER) と成長因子受容体間の「クロストーク」は、乳腺細胞のエストロゲン信号伝達が細胞分裂や分化を引き起こすために必要であるらしい。これらの事象は、月経開始年齢、閉経年齢、または妊娠回数による影響のような乳がんに対する複数のリスク因子を説明する上で重要である。内分泌系の様々な要素の間には他に多数の異なる種類の「クロストーク」があり、関与するメカニズムを理解す

ることにより、EDCs の健康への影響をより確実に評価できると考えられる。「クロストーク」でよく知られた例としては、抗アンドロゲン剤投与による黄体形成ホルモン (LH) 生成の増加を介して、内因性のエストロゲン濃度が上昇することが挙げられる。

複数の内分泌メカニズムを介して複数の細胞内部位に作用しうる EDCs についてのその他の例は、第3章で詳しく論ずる。例えば、農薬であるメトキシクロルは、代謝物のいくつかは ER に結合するためエストロゲン作動薬 (ER-β) としての活性を示す。メトキシクロルは、視床下部-脳下垂体-性腺軸が関与する、まだあまり明確でないメカニズムを介して抗アンドロゲン活性も有する。別の例として、DDT の代謝産物である DDE は、テストステロンのアンドロゲン受容体結合を阻害することによって抗アンドロゲンとして作用するが、このような抗アンドロゲン作用は、DDE がステロイド代謝酵素の発現に影響することによっても促進されるかもしれない。

EDCs についての因果関係に関する情報を健康評価に用いる際には、多くの要因を考慮しなくてはならない。特に重要なのは、内分泌シグナル経路における、種、個体間および組織間での特異性である。種が異なると EDCs に対して異なる応答が観察される。同一種内であっても個体間や組織間において同様に応答は異なる。このような特異性のベースとなる生物学的かつ分子的メカニズムは非常に多様である。種の特異性を決定するのは、受容体結合、遺伝子発現における遺伝子転写型、および内分泌活性化化合物に対する細胞応答などにおける種間の差異などである。応答性における個体差は、ホルモン代謝酵素やホルモン受容体、およびこれらの受容体で活性化される遺伝子における遺伝的多型の頻度によって決定されるのかもしれない。ヒトゲノムプロジェクトからの急速に増大しつつある知見に基づけば、遺伝的素因のあるグループでの、ホルモン感受性の高いエンドポイントへの EDCs 暴露の影響について、合理的な研究を計画できるであろう。食事のような外来要因もまた、内分泌活性物質に対する個々の感受性に影響を与える。

有機塩素系化学物質は、EDCs の作用メカニズムについて興味深い見解を与えてくれる。ダイオキシン類の場合の科学的共通認識は、全てではないにしても大部分の影響には、AhR と呼ばれる細胞内タンパク質と最初に相互作用する必要があるということである (Poland and Glover, 1977)。第3章で議論されるように、リガンドと結合した AhR は、例えば生体外異物代謝酵素、ステロイド受容体シグナル伝達、成長因子発現、生体内時計、低酸素症反応、血管形成とかかわりをもった多くの重要なシグナル伝達経路と相互作用できる。このように様々な相互作用を介して、有機塩素系化学物質は多様な種における多くの異なったライフステージにおいて、広範囲の生物学的影響を引き起こす。これらの応答のいくつかは、内分泌系を介した事象の従来型の定義に容易にはあてはまらない。AhR の活性化を介した生物学的に有害な影響は確かに懸念されるが、受容体結合能力と生物学的影響の誘発との単なる相互関係ではなく、内分泌かく乱作用

による影響と特定するには、さらに多くの証拠が必要となる。このことに関連して、本文書にどの程度情報を取り上げるかを3.16節に詳細に考察した。野生生物におけるAhRの関わりについての情報は限られているが、化学物質と内分泌腺を介した影響の関係に関する根拠の有力性について、最終結論でヒトと野生生物の両方に同じ基準を適用した。

2.4 用量-反応関係

用量-反応関係は、おそらくEDCsに関して最大の論争的になっている問題である。その理由の一つは、EDCsが天然ホルモン作用に対して、しばしば模擬的または拮抗的に作用することである。これらのホルモンは既に生理学的に機能する濃度にあるので、EDCsの用量-反応についての考察は、内分泌系に直接作用しない他の化学物質に関するものとは異なる場合が多い。報告されているEDCsの低用量影響は、低用量影響を検出する従来型の毒性試験手法の妥当性に関して厳しい批判に晒されている。この問題に関する最近のワークショップ(NTP, 2001a)では、低用量影響は起こるかもしれないが、再現性がない場合が多く、報告された影響の毒性的意義は不明であると結論された。用量-反応関係の問題は、ヒトの健康や野生生物への影響についてリスク評価する研究を計画するとき、明確に考慮しなければならない。特に考慮すべきことは用量の選択である。理想的に言えば、実施される用量は毒性と分子論的エンドポイントの両方が出現するほど幅広いものにすべきである。用量選択の問題は、前立腺重量のようなエンドポイントにおけるEDCs影響の二相的用量-反応曲線に関する最近の論争で重要な争点になっている。どんな化学物質についても作用機序に対する完全な知見は得られていないが、いくつかの重要な事象に関する知見が、用量-反応関係の解明に役立つであろう。

暴露の時期もEDCsの用量-反応関係について理解するのに重要である。文献には、暴露時の年齢年齢が既知のリスク因子である多くの例が記載されている。例えば、発生段階にある脳が内分泌かく乱作用を受けた場合、不可逆的な行動障害を引き起こすことがあるが、発生が完全に終了している脳では類似の暴露を受けても影響がないことがある。生態学的影響および野生生物に対する影響もまた暴露の時期(例えば、繁殖時期の暴露)により、強く影響を受ける。

集団の不均一性もまた用量-反応の評価において別の重要な要素である。ヒトの健康においては、遺伝的素因、年齢、性、食物、病状、および過去の暴露など多くの要素が広範なリスクの原因となっている。リスク変動は複雑な生態系ほど大きくなりがちだが、この分野の情報はほとんど得られていない。

内分泌かく乱化学物質による健康および環境への影響について用量-反応関係を評価する場合には、情報が複数源(例えば、毒性学、作用機序や疫学、野外研究)から得られると信頼性が最も高くなる。用量-反応の評価に着手する際考慮すると役立ついくつかの事柄を下記に

示すが、下記に限られるものではない。

- 1) 内分泌かく乱化学物質の低用量暴露によるヒトへの影響を評価するための実験モデルの妥当性
- 2) 組織、器官、機能の恒常性を維持する様々な過程での量的関係に関して研究されている現状の知識
- 3) 恒常性における変動が病気や機能障害をもたらすまでの仕組み
- 4) このような変動を定量する可能性
- 5) 内分泌かく乱化学物質が恒常性や内分泌機能を変動させ、正常レベルの内因性ホルモンかく乱によるリスクを変化させるメカニズムの解明
- 6) 内分泌かく乱に対する感受性に対し、生活様式における要因(食物、栄養など)が及ぼす影響の違いについての考察
- 7) 内分泌かく乱作用への感受性に対し、内分泌系の年齢の及ぼす影響についての解明
- 8) 内分泌経路の要素(例えば、受容体の変異体)における個体間差(遺伝的変異に基づく)が、EDCs暴露により引き起こされる内分泌感受性エンドポイントの応答性を変化させる仕組み

このような考察のほとんどが、EDCsのヒトおよび野生生物両者への影響に関係が深い。

すべての影響および内分泌かく乱作用機序について、共通の用量-反応関係を求めることは期待すべきでない。このような結論は、内分泌かく乱化学物質に分類される化学物質には、多くの異なる種類のホルモン作用があるという知見に基づいている。そうした作用としては、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、成長因子調節作用、サイトカインおよび甲状腺調節作用、ホルモン代謝調節作用、その他多数がある。

2.5 暴露の問題

環境中にはホルモン様活性を有する多くの化学物質(例えば、農薬、工業用化学物質、天然物など)が存在しており、これらは環境試料中のみならずヒトや野生生物の体内中にも検出されることがある。環境中に残留するものも、そうでないものもある。ある化合物は親油性で、脂肪組織で蓄積されて乳汁に分泌される。短期間のみではあるが、発生の臨界期に存在するものもある。ヒトや野生生物への暴露の大きさについての知見は、依然として極めて限られている。EDCsなど化学物質を介した影響に関するより確実な研究の多くは、様々な職業や事故による暴露で高度に暴露したグループについてなされたものである。分析感度や、暴露後影響が発現するまでの潜伏期間のために、低レベルの環境暴露から適切な暴露情報が導き出された例はほんのわずかしかない。

ホルモン様活性を有する環境化学物質は、構造や活性が極めて多様である。例えば、PCBs、DDT、PCDDs、PCDFsのようなハロゲンを含む有機化合物は内分泌かく乱化学物質である疑いのあるものもあるが、このような多様な個々の化学物質群は、活性、生物学的および生態学的残留性、作用機序においてまったく異なるもので

ある。例えば、75種のPCDD同族体と135種のPCDF同族体はTCDD様活性(第6章参照)を示す能力において、はなはだしく大きな違いがある。この種の多様性が、ヒトや生態系における健康評価において問題となるのは明らかである。生体試料中のこれらの化学物質濃度の分析は複雑であり、費用も増加している。本文書では、PCBs、PCDDs、PCDFsのほかにも、多くの異なる種類の内分泌機能を修飾する化学物質についても調査している。これらはフタル酸エステル、DDT、DDE、アルキルフェノール、メトキシクロル、ビスフェノール、ジエチルスチルベストロール、生態系への汚染物としてのエストラジオール、殺菌剤ビシクロゾリン、その他いくつかの合成化学物質で、内分泌系の種々の要素と相互作用すると報告されている。

合成化学物質のみが、ホルモン類似活性により健康上の懸念をもたらす外因性物質ではない。特に関心がもたれるのは、植物エストロゲン(ゲニステインやイクオールなど)およびカビ毒エストロゲン(ゼアラレノン)である。植物エストロゲンやカビ毒エストロゲンは構造が多様で、複雑な代謝経路をたどり、また環境のいたるところに存在する。事実上、地球上のすべてのヒトや動物の血液および尿試料中に、しばしば高濃度で見られる。これらの解釈は困難であるが、もし植物エストロゲンの暴露-反応関係が不確かなままならば、多くの内分泌かく乱化学物質、特に環境中エストロゲンの健康評価もまた不確かのままとなってしまう。これは、いくつかの植物エストロゲン、多くは特にゲニステインとその類似化合物が、アルキルフェノール、ビスフェノールA、DDEのような関心が持たれているEDCsよりも、ERに強力に結合するからである。影響の強さから考えると、植物エストロゲンは、合成化学物質よりもはるかに大きな外因性エストロゲン暴露の影響をヒトに対して与えている。だからといって、合成エストロゲンについて心配しなくていいということではない。EDCsへの暴露評価には、家庭、職場および一般的な環境において経験する一連のEDCs暴露の大きさと相対的な強さの両者を考慮すべきであると強調しているのである。

天然および外因性ホルモンの身体レベルを単に存在量ではなく活性に基づいて定量比較することを可能とするには、ホルモン様活性のある環境化学物質のヒト、野生生物、および環境への負荷をより正確に定量化するための情報が必要である。もし我々が野外や疫学研究において暴露-反応関係を適切に評価し、その関係を信頼性の高いリスク評価の実施に用いようとするならば、この種の情報が不可欠である。一般的には、EDCsへの暴露の歴史および地理的傾向についてのデータが欠けている。新規および既存の化学物質の挙動や移動に関する知見も、特に異なる環境媒体(水、底質、生物相)においては限られている。

特にヒトの健康に関する暴露評価は、ライフステージや生活様式の双方に関して、感受性の高いグループに焦点を当てなければならない。発生の臨界期における暴露評価についての研究は引き続き優先度が高い。該当する

のは妊娠、授乳、思春期、老齢期などである。内分泌系は、発生段階で発現パターンを調整することにより、細胞増殖、分化、器官発生に必要な進行を調節している。したがって、感受性の高い時期での内分泌系の変動がヒトの健康に非常に有害な影響を及ぼしたとしても驚くに値しない。

集団において異なるグループにおける感受性は、生活様式要因(例えば、生活のための狩猟や漁業、魚や野生生物を多食する食欲旺盛な運動選手)、遺伝的要因(例えば、感受性を決める代謝の差)、特別な食習慣、年齢(例えば、幼児における食物消費の型や速度)によっても影響される。食物が、主要なEDCs暴露経路であると一般的に認められているが、種々の暴露経路について総合的暴露評価に基づく研究がなされるべきである。すなわち、あらゆる経路(例えば、経皮、吸入、経口など)を調べなければならない。EDCsとして機能する複数の化学物質(特に共通の作用機序や標的部位を持つ化学物質)に対するヒトおよび野生生物の暴露を評価することも重要である。

暴露評価では、外部要因の測定(空気、水、土壌、食物中の濃度など)と内部要因の測定(血液、尿、組織試料中の濃度)の双方を網羅すべきである。いずれの測定結果も、野生生物、疫学的および実験研究について重要な情報を提供する。生体内の測定は、ある種のEDCsにおいては急速な代謝によって混乱する機会が多い(Elsby et al., 2001)。ということは、内分泌かく乱研究において、生物試料における代謝産物または分解産物の定量も必要であることを意味する。本文書にまとめた代謝の速い化学物質は、フタル酸エステル、アルキルフェノール、ジエチルスチルベストロール、数種のPCBs、植物エストロゲン、メトキシクロルである。

暴露評価におけるその他の複雑な要因は、影響発現における時間差、季節性および複数化学物質の暴露である。

a) 暴露と影響の間の時間差:いくつかのEDCの影響が次世代で発現することが唯一最大の複雑要因であろう。発生の臨界期における短期暴露によって起こると考えられる潜在的遅延影響は全て、これまで確認されていない。

b) 季節性: 生殖段階ではEDCsに対して感受性が高いため、季節性は野生生物にとって極めて重要である。さらに、EDCsと水中環境との関連は季節的な降雨、暴風現象、洪水により複雑になる。

c) 複数の化学物質への暴露: どの有毒化学物質についても見られる要因であるが、影響を変化(例えば、相乗効果、相加効果、拮抗効果など)させる可能性があるため、特に取り上げた。

EDCs問題の現状と動向について最も重要なことは、汚染物質の存在と程度についての環境モニタリングを継続し、改善していくことである。ある国々においては、規制によって特定のEDCs(例えば、PCBs)の環境や組織中の濃度が減少しているが、他の国々ではまだ懸念が残っており、将来の動向についてはまだ不安がある。多くのEDCsについて、動向を示すデータは得られていない。統一した採取や分析方法を用いた長期的なデータが

求められている。環境や食物中の汚染化学物質を繰り返して測定する既存のプログラムが、暴露の増減、あるいはその程度を示す唯一のものである。