

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。

"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ずまない。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動向を列記している。

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

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

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、生理的に機能しう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）はもっとも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ポカ湖（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: トリプルチルスズ(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、アロマタ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。

子宮内膜症：ある種のEDCs暴露が子宮内膜症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。

子宮内膜がん：入手可能な限られたデータは、EDCsが子宮内膜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、燃烧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。