

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。本文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(ECETOC, 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事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が、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
ECETOC	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(、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-バラ-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-バラ-ジオキシン
UBA	ドイツ環境庁
UNEP	国連環境計画
USEPA	米国環境保護庁

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 "ウイングスブ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	Maclaclan 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	スウェーデン環境保護庁	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 系を介した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用薬(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ものは、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）から得られると信憑性が最も高くなる。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、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stil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、殺菌剤ピンクロゾリン、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stil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。