第６章　ヒトと野生生物におけるいくつかの潜在的 EDCs の暴露

6.1　緒言

信頼性のある暴露データが存在するか否かは、EDCs 暴露と健康影響の因果関係を評価するための極めて重要な構成要素となる。前章においては、野生生物とヒトに対する EDCs の影響について、現状の科学水準による検討を行った。本章では、野生生物とヒトに関する事例研究を通して、EDCs に関連する暴露問題と分析手法と方法論に焦点を置いて述べる。ただしここでは、潜在的 EDCs への暴露について、公表されているすべてのデータを評価するつもりはない。ヒトと野生生物の EDCs への暴露の程度やパターンに関する知見には限りがある。現在入手できる暴露情報は、主として、ヨーロッパと北米における残留性有機汚染物質(POPs)の濃度に関する情報に限られている。発展途上国における暴露や残留性のより低い EDCs に関する情報はもっと少ない。POPs は世界中に運ばれ、これまでそうした化合物を使用したことのない地域にまで運ばれている。温暖な気候の地域から寒冷な気候の地域にまで POPs がかなり再分布している(de March et al.、1998)。多数の POPs が生産中止となっていても、それらは何十年にもわたり環境中に残存し、またある種の製造過程から非意図的に生産され続けるであろう。本章では、大量のデータを収集し評価を行った。これらのデータは付録 I に要約した。しかしながらこれらのデータの大部分は、EDCs の暴露と健康への悪影響の間の関連性を評価するという目的で作成されたものではない。こうした関係が明らかに実証されたケースはごくわずかである(第 4、5 および 7 章参照)。

暴露研究では、様々な条件下での化学物質との接触の特性と程度を決定することを目的とし、外部環境の測定(大気、水、食品中のレベルなど)と内部環境の測定(血液、尿、母乳中のレベルなど)の 2 つを含んでいる。一般的に言って、この課題へのアプローチには、直接的あるいは間接的な手法、環境や組織中の濃度の測定、質問表による調査、個人に装着するモニタリング装置、生物指標、数学的モデル(Paustenbach,2000; IPCS 2000)などが含まれる。また、化学物質の発生源、挙動、移動、ある特異的な媒体中あるいは生物種の中での変換や分解に関する何らかの知識が必要とされる。主として問題になるのは、暴露の大きさ、持続期間、頻度を評価することと、関与するそれぞれ化学物質の数を推定することである。暴露についての包括的な研究は、極めて高いコストを必要とし、予算や倫理面に配慮しなければならないことからしばしば制約される。したがって、優先順位を設定し、目的を明確に定義しなければならない。暴露評価を実施する理由として、疫学ないし野外調査、実態と方向性の決定、リスク評価分析とリスク管理の目的などが含まれる。

本文書では、EDCs 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」と定義されている。化学物質の範囲は多様であり、天然および合成ホルモン、植物エストロゲン、農薬、多種類の工業用化学物質とその副産物などが含まれる。こうした著しい多様性があるため、「典型的な」EDC を定義することは不可能であり、個々のケースは、どの化学物質を測定しているか、何の媒体や生物組織中の化学物質を対象としているかについて考慮しつつ、慎重に評価されるべきである。さらに、構造上の多様性に加えて、EDCs の物理化学的性質には大きな違いがある。EDCs のいくつかは残留性で親油性であり、脂肪組織中に蓄積され、乳汁に分泌される。一方、その他のものは親水性で速やかに分解され短期間しか存在しないが、発生の重要な時期に存在する。複合混合物(例えば、下水処理物、工業排水)の中には「ホルモン様活性」成分が含まれるものもあるが、特定の化学物質の存在は十分に解明されているわけではない。天然ホルモンや植物エストロゲンは広く存在するが、これら天然の EDCs は環境中の EDCs よりずっと強力である可能性があり、分析上困難な問題がある。

第6章　略語表

AMAP	北極地域監視評価計画	HCB	ヘキサクロロベンゼン	POPs	残留性有機汚染物質
APs	アルキルフェノール	IARC	国際がん研究機関	QA/QC	品質保証/品質管理
APEs	アルキルフェノールエトキシラート	IPCS	国際化学物質安全性計画	SARs	構造活性相関
APEOs	アルキルフェノールポリエトキシラート	NHANES	全米健康栄養調査	SCOOP	食品関連問題科学協力プログラム
BAF	生物蓄積係数	NP	ノニルフェノール	SEPA	スウェーデン環境保護庁
CALUX	化学物質によって誘導されるルシフェラーゼ遺伝子発現	NPEs	ノニルフェノールエトキシラート	TBT	トリブチルスズ
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン	NPECs	ノニルフェノールポリエトキシカルボキシラート	TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
DES	ジエチルスチルベストロール	NRC	米国学術研究協議会	TEFs	毒性等価係数
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン	OCs	有機塩素系化学物質	TEQs	毒性等量
d.w.	乾燥重量	OH-PCBs	水酸化ポリ塩化ビフェニル	TIE	毒性同定評価方式
E2	17β-エストラジオール	PBDEs	ポリ臭化ジフェニルエーテル	UNEP	国連環境計画
EDCs	内分泌かく乱化学物質	PCBs	ポリ塩化ビフェニル	USA	米国
ELISA	酵素免疫測定法	PCDDs	ポリ塩化ジベンゾジオキシン	US EPA	米国環境保護庁
EO	エトキシ単位	PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン	WHO	世界保健機関
ER	エストロゲン受容体(α，β異性体)				

一般的に、EDCs に対する暴露研究は、他の毒性化学物質に対する研究と類似している。しかし、ホルモン活性があると報告された化学物質の多様性、暴露の時期と期間、EDCs の暴露について現在入手可能な情報が一般的に不足していることなどは、特に重視する必要がある。

EDCs の野生生物とヒトにおける暴露評価を複雑にしている最も重要な事柄のひとつは、その生物の発生段階に関わる暴露の濃度、時期および期間である(第 2 章参照)。内分泌系のプログラムが機能している発生途上の一定期間の暴露は、持続的な変化をもたらす可能性がある。これに対して「プログラムが機能していない」時期の暴露では、何ら重要な影響や、検出可能な影響を発生させることはない(第 3 章参照)。野生生物の場合、発生に対して決定的な影響を持つ時期として、子宮内ないし卵内への暴露、すなわち、ライフサイクルにおける異なる段階での暴露、あるいは強い季節性のある生殖サイクルにおける異なる段階での暴露がある。ライフステージが異なれば環境も異なり（例えば、ある種の昆虫の卵は水環境中で生育するが、成虫は陸で生息する)、結果として異なる暴露を受けることにもなる。ある種の野生生物では、哺乳仔は、脂肪に富んだ母乳(アザラシにおいては、脂肪分は 70%を越えることがある)中に含まれる生物濃縮された EDCs により、後のライフステージで受けるよりも、キログラム体重当たりずっと高い濃度の汚染物質を授乳期間中に摂取する可能性がある。哺乳類や鳥類や魚類の胎生期あるいはそれに相当する発生段階における EDCs 暴露が最も重要であることは明らかである(第４章と第５章参照)。例えば、PCDDs/PCDFs とダイオキシン様 PCBs の暴露は、五大湖の魚食性鳥類のコロニーに見られる生殖障害や催奇性作用(Bowerman et al.,1995; Helander et al.,1999; Tillitt et al.,1989, 1992)や、バルト海アザラシの生殖や免疫系の機能障害(Bergman,1999a)との関連が示されている。タイセイヨウサケの銀化変態中の NP 暴露(Fairchild et al., 1999)は、有害影響を発生させることがある。魚類において被害を受けやすいのは、ヒレの形成期であり、この時期にレチノイン酸の暴露により大きな影響を受ける(Vandersea et al.,1998)。レチノイン酸は、脊椎動物に対して催奇性があることが知られており(La Clair et al.,1998)、カエルの変態に重要な役割を果たしていることも示されている。PCBs は、レチノイン酸活性を阻害することが報告されており(Burkhart et al.,1998)、このメカニズムを介して生物に影響を与えている可能性がある(Vandersea et al.,1998)。

ヒトでは、暴露を受けた年齢(すなわち、特定の発育段階)も、EDCs の影響を評価するのに重要である(第５章参照)。胎生期、新生児期、小児期および思春期は、EDCs による干渉に対して潜在的に感受性の高い発育時期と思われる。例えば、脳の発達期に EDCs に暴露された場合、脳に対し不可逆的な影響を引き起こす可能性があるが、一方で、十分に分化が終わった脳では、同様の暴露であっても検出可能な影響を起こすことはない。小児期における PCBs 暴露の神経行動学的な機能への影響は、暴露が出生前か出生後かで違ってくることが示されている(Jacobson and Jacobson, 2001)。観察される影響の重篤度とタイプは、PCB への暴露の用量と期間とによって異なってくる。最近、Longnecker ら(2001)は、子宮内での DDT 暴露は出生時の SGA（妊娠齢に比較して出生時体重が少ない）児と関連性があり、出生後の暴露では幼児の発育上観察できるような影響が見られないことを示している。したがって、EDCs のヒトや野生生物への影響を適切に評価するためには、発育の重要な段階における暴露データを収集すべきである。これは難しいが本質的に重要な課題であり、将来の EDC のモニタリングや暴露評価研究をデザインする上で大きな意味をもっている。

POPs の地球規模での暴露の程度と時間的な推移に関するデータの一部は入手できるが、異なる方法で収集、解析、報告されたものが多いため、データの比較や新規データの評価は困難である。一般的には、ある種の塩素化された POPs(例えば、PCBs)の環境と生体組織中の濃度は、いくつかの国ではこれらの化学物質の禁止あるいは段階的中止などの規制に対応して減少している(UNEP, 2001)。しかし、多くの国々では、まだ懸念事項のままであり、将来の方向については、まだ不確定な部分が残されている。塩素化化合物とは対照的に、特定のポリ臭素化化合物(例えば、PBDEs)は増大しているように見える(Meironyte et al., 1999)。POPs に関する国際協定の一部として、UNEP は潜在的 EDCs に対する追加的地域監視計画を開始した(UNEP, 2001)。

EDC に関する暴露データのほとんどは、比較的高濃度に暴露された成人集団を含んでいる。異なる発育段階における低濃度の暴露データは殆ど入手できていないが、一部の国々では小児と妊婦に対する暴露監視計画を開始している(Needham and Sexton, 2000; Nóren and Meironyté, 2000)。低残留性の EDCs(例えば、フタル酸エステル、APs)についての情報は、負荷と暴露がより詳しく評価されている TBT を除いて殆ど入手できない。そこで、次のような疑問が残る。世界の様々な地域で起こる EDCs 暴露は、どこで、いつ、どのように、そして誰に起きうるのか。ヒトや野生生物への暴露は、開発途上国と先進国の間でどのような類似性を持っているのか。どのような集団や群が最も影響を受けやすいのか。こうした疑問に適切に応えるために、EDC 暴露と反応関係についての地球規模の、統合的かつ協力的なモニタリングと研究計画が緊急に必要とされている。

6.2　暴露に関する全般的な問題

すでに述べたように、EDCs に関する暴露をめぐる問題と方法論は、他の化学物質と類似している。この節においては、暴露源、環境中での挙動と移動、様々な媒体中における暴露経路、生物学的利用率、生体内蓄積、薬物動態学、体内用量といった、一般的な暴露問題を簡潔に要約する(図 6.1 参照)。

6.2.1　暴露源

ホルモン様の働きを示す広範囲の化学物質があることは以前より報告されている。一部の EDCs(例えば、農薬)は意図的に環境に放出されるが、大部分の環境汚染物質

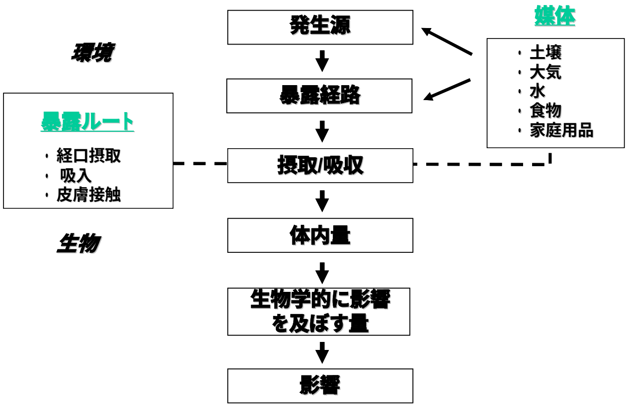

図 6.1 暴露および影響の経路

の放出は非意図的である。化学物質の非意図的な放出は、その化学物質の(例えば、生産、消費、廃棄という)ライフサイクルの一部あるいは全部で起きる可能性がある。「ダイオキシン様」化学物質(例えば、PCDDs/PCDFs)は、多様な製造過程や燃焼過程における副産物として、非意図的に生成される(Fara、1999; Tobin, 1986)。また、ごみ埋め立て地域からの漏出や下水処理汚泥による拡散も暴露源である(Daughton et al.,1999)。一部のヒトや野生生物の食餌として重要な成分である植物や菌由来のエストロゲンなど、天然に存在する EDCs 暴露は世界中で起きている。植物エストロゲンであるイソフラボノイドは、大豆や他のマメ科の植物に、またリグナンは穀類や多くの果物や野菜に、クメスタン(別名クメストロール；内分泌かく乱作用があると疑われるフラボノイドの一種)はクローバーやアルファルファに含まれている。これらはすべて、ヒト体内での半減期は比較的短く、その代謝産物は尿や糞便に検出されている。また、植物エストロゲンはパルプ工場の排水中からも検出され、特定の魚類の生殖機能に影響を与えている(第４章参照)。天然の EDCs 暴露の程度は、生物種や個体や地域によって大幅に変動する。

6.2.2 暴露経路

EDCs の物理化学的特性の範囲は多様であることから、これらの化学物質は、環境中で様々な形で分解や作用をし、ヒトおよび野生生物双方の暴露経路に影響を及ぼす。これらの化学物質の分解を促進する非生物学的な要因には、温度の上昇、太陽光の増大、好気的な条件などがあり、その分解速度は、世界の温暖で日射の多い地方で、より速やかに進行すると考えられる。その他の過程(例えば、加水分解、酸化作用、ラジカルや光化学的な反応など)も環境中で化学物質を変換させる。これに対して、EDCs の疑いがある物質の一部(例えば、POPs)は、環境中で容易に分解せず、一部のコンパートメント(例えば、堆積物)に蓄積されるか、発生源から遠距離を移動する。

暴露は、大気、水、土壌、堆積物、食品、消費者向け製品を介して起こる。化学物質はその後、摂取、吸入、皮膚接触(エラ経由を含む)によって体内に入り、細胞膜を通過し、血流中に吸収される(Crosby,1998)。様々な暴露経路のうちどの暴露経路がどの程度寄与するのかは、生物の種やライフステージにより異なる。これらについて、以下に要約する。

6.2.2.1 大気　いかなる化学物質であれ、その大気中濃度は、水、植物あるいは土壌と接触した時の固有のあるいは相対的な揮発性に依存している。気象条件(例えば、温度､風速､湿度など)は大気中の濃度に影響を与えるため、地域的あるいは地球規模で暴露を評価する際には考慮に入れておかねばならない。また、揮発性の低い化学物質は大気中の粒子状物質としても存在している。既知の EDCs の大多数を含む半揮発性の化合物も大気中の粒子状物質とある程度結合しているため、血流中への吸収と消化器管を介しての摂取に影響を及ぼす。大気中のその他の EDCs は、植物の葉や棘、草、土壌などの陸生システム(Jones et al., 1994)に付着して蓄えられるか、あるいは水生システムに至り食物連鎖に取り込まれる(Stapleton et al., 2001)。EDCs の大気中濃度と、粒子状物質と気相との間での分布は、EDCs の長距離移動の能力に影響し、その結果、間接的に、海洋、陸水系、または陸生環境からの暴露に影響を与える。大気を媒体とした暴露で潜在的に重要な EDCs は、残留性のあるハロゲン化化合物(例えば､リンデン)や非ハロゲン化単環､二環､多環芳香族炭化水素、フェノール、フタル酸エステルなど質量の低い化学物質から成る｡大気由来の EDC 吸収量の算出には、実験データないしモデルからの推定値が必要である。大気中の濃度、呼吸数、吸収効率が既知の場合には、ヒトの吸入量を測定したり、計算することも可能である(Paustenbach,2000)。国の大気モニタリング計画の一環として、多くの潜在的 EDCs が定期的にモニターされているが、これらのデータが特に野生生物やヒトへの EDCs 暴露を評価するために収集されることはほとんどない。

6.2.2.2 水　水は、多くの水呼吸生物種(例えば、魚類、水生の無脊椎動物)を取り巻く環境媒体であると同時に、ヒトや陸上生物によって消費される。表層水からは、多様な農薬、工業用化学物質、天然ホルモンが検出されてきた。化学物質は、水中で溶解するかあるいは粒子状物質に結合する。水生生物種において化学物質の摂取は、エラを介した直接の接触か、あるいは食餌を介して起こる。半残留性あるいは残留性有機化合物の生物濃縮は、生物体の脂質と周囲の水との間での平衡分配関係に依存し、エラの表面が重要な役割を果たしている(MacKay and Fraser, 2000)。魚類やイガイは、周囲の水から NPs (Larsson et al., 1999; Lye et al., 1999; Wahlberg et al., 1990)、ハロゲン化フェノール(Asplund et al., 1999)、エチニルエストラジオール(Larsson et al., 1999)などを蓄積することが示されている。

飲料水は、EDCs のヒトへの潜在的暴露源の一つであるが、異常な汚染が起こらない限り主要な暴露経路にはならない。先進国においては、飲料水は通常、混入微生物、浮遊粒子状物質、いくつかの有害化学物質(例えば、農薬、芳香族炭化水素など)の除去処理が行われている。一部の例では、水処理の過程で別な化学物質汚染が起き

ることがある(IPCS、1999)。開発途上国では、普通飲料水は浄化処理されないため、しばしば工業由来や天然に存在する化学物質で汚染されている。水からの汚染物質の吸収量を計算するモデルも利用可能である(IPCS、2000)。飲料水は、残留性親油性化学物質の主要な暴露源とは見なされていない(Liem et al., 2000)。

6.2.2.3 土壌 多数の潜在的 EDCs(例えば、PCBs、ダイオキシン、PBDEs)は、世界各地の土壌中や下水処理汚泥から検出されている(Lega et al., 1997; Hale、2001; Kocan et al., 2001; Stevens et al., 2001)。土壌と密着して生息しているある種の野生生物種(例えば、線虫類、カタツムリ、昆虫)にとっては、これが主要な暴露ルートである。これらの生物は、ある種の鳥類や陸生動物にとって、食物連鎖の一部になっている。農場の家畜類は、放牧を通して汚染土壌に暴露され、結果として、この食物連鎖経路を介してヒトの暴露に寄与している可能性がある。

6.2.2.4 堆積物 堆積物は、それと密着してあるいはその中で、一生あるいは一時期、生息しているある種の野生生物にとっては、暴露経路となる。ある種の化学物質は水中に懸濁している粒子状物質に分配されるが、その懸濁粒子状物質は堆積物に付着して蓄積される。親油性物質と結合した大気中の粒子状物質の持続的な降下と再堆積も、この経路を介した暴露を増大させている。ヨーロッパの河口域における堆積物中の PCDDs/PCDFs、PCBs、およびある種の臭素化難燃剤に関するデータは入手可能である(Sellström et al., 1999a; van Zeil 1997; Olsson et al., 2000c)。アルキルエトキシラートや NPs のように残留性の低い化学物質(Bennett et al., 1998; Lye et al., 1999)もまた、エストロゲンやアンドロゲンステロイド(Thomas et al., 2001)と同じように堆積物中に存在することが報告されている。このルートを介したヒトへの暴露は少なく、海底に生息している生物の摂取の場合に限られている。

6.2.2.5 食物 一般に、食品を介した EDCs および潜在的 EDCs の摂取は、ヒトおよび大多数の野生生物にとって主要な暴露ルートであり、生物蓄積や生物濃縮が起きていると考えられている。食事由来の暴露による寄与の程度は、食事の好み、食物連鎖に占める位置、摂取する食品の種類と量により変動する。残留性で親油性の有機汚染物は、しばしば食物連鎖の頂点にいる生物種に蓄積することが多い。魚類を餌とする鳥類や海洋哺乳類は、餌にする魚類や周辺の海水中において見出されるよりも、ずっと高濃度に POPs が蓄積していることが確認されている。場合によっては、その濃度は数百倍から数百万倍も高くなることがある(SEPA, 2001)。例えば、バルト海のハイイロアザラシにおいては、脂肪組織における DDT や PCB の総濃度は、主な餌としているニシンよりも平均 100 倍高い値を示した(Bignert et al., 1998c)。北極の海洋生物食物連鎖の頂点に位置するホッキョクグマの総 PCB は、スカンジナビアの女性より 100 倍高い濃度を示した(Henriksen et al., 2001a)。これら最強の肉食動物に見られる高濃度の PCB は、極めて特異的な PCB 同族体の生物蓄積に由来した結果である。

一般に、海洋哺乳類、肉食性でありかつ魚食性の鳥類、および肉食性の魚類の POPs 濃度は、陸上の野生生物や、食物連鎖上のレベルがより下位に位置する野生生物より高い(Jansson et al., 1993)。生殖機能不全、催奇性、卵殻薄化などの影響が観察されるのは、こうした動物たちの仲間である(第4章参照)。ある種の野生生物種においては、母乳の脂肪中に含まれた EDCs に暴露されている胎児は、授乳期においては、その後のライフステージに較べてキログラム体重当たり、より高レベルの汚染物を摂取している。ヒトは植物と動物の双方を摂る傾向があり、食物の選択は集団の文化や地理的な特性によって異なるので、潜在的 EDCs への暴露はヒトごとに大きく異なる。生存のために必要な食物を汚染された生物種に依存しているヒトでは、より高濃度の POPs が蓄積されることが示されている(Borrell et al., 1993; Hansen et al., 1998; Lindström et al., 1999)。最も POPs 濃度が高い集団の一つとして観察されたのは、カナダ北部とグリーンランドのイヌイット族(Ayotte et al., 1997; Hansen et al., 1998)とフェロー諸島の女性(Fängström et al., 2002)である。同様に、汚染された脂肪分の豊富な魚類を大量に摂取している集団では、残留性親油性化学物質の高い残留が見出されている(Jacobson et al., 1996; Svensson et al., 1991, 1995)。幼児にとって、母乳は EDCs の主要な暴露源であると思われる。授乳期は生長や発育の上で感受性の高い時期となっている。哺乳ビン中のミルクやベビーフード中の EDC 濃度に関してはほとんど知られていない。

食物を介してのヒトの化学物質への暴露は、陰膳法による食物群の化学的な分析をすることで直接評価することが可能である。また、マーケットバスケット方式あるいは一日摂取量調査(例えば、食事日誌、食事の頻度に関するアンケートなど)を通して間接的に評価が可能である。一日摂取量調査は、国が供給する食料の安全を確保するために、長年にわたり多くの国々で実施されてきた(FAO/WHO、1995)。食事は、国により、また国内での亜集団により大きく異なることがあるため、食物を介した EDCs 暴露の推定方法は、それぞれの状況に応じて検討する必要がある。

ヒトにおける食物を介した残留性親油性化学物質の暴露は比較的よく研究されている。最近、10 カ国による PCDDs/PCDFs とダイオキシン様 PCBs の食事摂取に関する大規模評価が、EU から出版された(SCOOP、2000)。その他の研究(Darnerud et al., 2000)では、乳製品、肉類、魚類、魚加工品が先進国における EDCs の主な暴露源であり、その汚染の割合は、その食物の原産地(例えば、バルト海産の魚類)あるいは暴露状況(例えば、オランダ産の牛乳)に依存することを示している(Liem et al., 2000)。

6.2.2.6 消費者製品 ヒトにおいては、多種多様な消費者製品(例えば、洗濯用品、個人用品、化粧品、園芸用化学

物質など)が、吸入、喫食、皮膚接触などの暴露経路を生み出す。特に懸念が持たれているのは、小児が玩具や輪形おしゃぶりをしゃぶったり噛んだりすることによるフタル酸エステルの暴露の可能性である(Steiner et al., 1999)。

6.2.3 摂取と吸収

摂取(intake)は暴露における吸入や（経口）摂取の経路に関連するのに対して、吸収(uptake)は皮膚接触と関連している。もし細胞膜を隔てた能動輸送がなければ、吸収(absorption)は化学物質の濃度勾配と細胞膜の透過能に依存する。分子量が約 1000 Da までの化学物質は、生物学的利用率があり、生物膜を通過して移動することが報告されている(El Dareer et al., 1987)。環境中の潜在的 EDCs の大半は 200～600 Da の分子量の範囲にある。もしも生物学的に利用可能である場合には、体内用量は吸収または取込部位近辺の媒体(通常は血液)中の濃度とほぼ同じになる。ある特定の細胞の型あるいは組織中においては、EDCs やそれらの代謝産物の特異的な結合性により局所的に大幅に高い値を示す。なぜなら、一部の EDCs はホルモン輸送タンパク質や細胞の受容体に結合しうるからである(Lans et al., 1993; Lund et al., 1988; Brouwer et al., 1998; Poellinger, 2000)。また、能動輸送のメカニズムも EDCs の吸収に一役買っているようである(Tsuji and Tomai, 1996)。

6.2.4 体内用量と薬物動態

体内用量とは吸収された化学物質の量であり、代謝、輸送、蓄積、排泄による作用を受ける。体内用量の決定において重要となる媒体は、血液、母乳、脂肪組織/脂肪、筋肉組織である。これらすべての試料を野生生物から得ることは可能であるが、母乳を除いては、侵襲を伴う採取が必要になり、このことは試料採取を実施する上で特に問題となる。ヒトの場合は、血液や母乳の試料入手は比較的容易であるが、倫理的、社会的な問題に配慮しなければならない。半減期の短い物質に関して体内暴露データを得ることは、それらが恒常状態の濃度で組織中に存在している場合でない限り困難である。容易に代謝され、特異的な代謝産物がはっきりしている化学物質の場合は、排泄物中の代謝産物の濃度から暴露を推定することができる。ある化学物質の暴露の特性と、代謝、輸送、蓄積および排泄の時間的経過は、いつ試料を採取すべきかということと重要な関係がある。体内用量の測定は、暴露発生の実証、すべての暴露経路の統合、体内由来の用量の包括(例えば、脂溶性 EDCs の再代謝)を含む多くの利点がある。欠点としては、暴露の起源と経路についての情報の欠如、上で述べたタイミングの問題、比較に必要なバックグランド情報が一般に欠落していることである。

化学物質の薬物動態は、暴露決定に大きな役割を果たしている(van Birgelen and Van den Berg, 2000)。EDCs は、本来の働きとしてホルモン作用を及ぼすかあるいは代謝産物によってそうした作用を及ぼす(第 4 章、第 5 章参照)。PCBs のような残留性のある親油性化学物質は、残留性の代謝産物と残留性のより低いフェノール型代謝産物の双方を生成する(Letcher et al., 2000)。いくつかの芳香族化合物は、ホルモン様の活性代謝産物を生成することで知られている。例えば、DDT からは DDE が(Metcalf, 1973)、DDE からはメチルスルホニル-DDE が(Lund et al., 1988)、PCBs からは水酸化ポリ塩化ビフェニル(OH-PCBs) (Letcher et al., 2000, Sundström et al., 1976)が生成される。多くの PBDEs は OH-PBDEs に(Öran and Klasson Wehler, 1998)、アルケニルフェノール・エトキシラートは APs に(Sharpe et al., 1995; Nimrod and Benson, 1996)生体内で変換される。EDCs とそれらの代謝産物は、生体には異物であるすべての化学物質と同様に、同一の経路とメカニズムによって生物体内を移動する。胎盤を通過し血液脳関門を介した化学物質の取込は極めて重要であり、その化学物質の構造と極性に依存する。例えば、フェノール性化合物は中性化合物よりも容易に胎児に運ばれる(Sauer, 2000; Meironyté Guvenius, 2002)。脂質以外の組織中における一部の EDCs の特異的な停留の例としては、肝臓(PCDD/PCDF や他のダイオキシン様化学物質)(Birnbaum and Tuomisto, 2000)、肺(PCBs、メチルスルホン)(Brndt eral., 1985; Lund et al., 1985)、フェノール性化合物の血液中の停留(Bergman et al., 1994; Sandau et al., 2000; Sjödin et al., 2000)、DDE メチルスルホンの副腎皮質への結合(Lund et al., 1988) などがある。

6.3 ケーススタディ

この節では、世界の異なる地域から入手した、特定の潜在的 EDCs に関する暴露情報の範囲とタイプを説明するために、野生生物とヒト双方についての数種類のケーススタディを要約する。ここでは、一般的な結論のみを述べ、これらの結論の裏づけとなるデータは付録 I にまとめた。

6.3.1 野生生物への暴露

以下のケーススタディは、暴露経路の多様性と影響を受ける生物種、および食物連鎖を介した残留性 EDCs の生物濃縮の重要性を示すために選定された。暴露情報は、環境中と生物相中の濃度に関してまとめ、入手可能な場合には時間的な推移に関しても付記した。

6.3.1.1 残留性親油性 EDCs 上述したように、入手可能な最も包括的なデータセットは、DDT や PCBs のような一部の POPs に集中している。世界の異なる生態系を代表する 3 カ所の地域から選ばれた暴露データをここで要約する、1)閉鎖的な海域であるバルト海、2)淡水湖沼系である米国の五大湖、そして、3)遠隔の比較的過酷な環境の北極圏である。表 6.1 は、これらの地域に影響を与える残留性 EDCs の例と、影響を受け、あるいは研究されている生物種を一覧にしたものである。

6.3.1.1.1 バルト海

環境：バルト海は、DDT と PCBs の最も深刻な汚染を被った海洋地域であり、その原因は排水領域に高度に工

業化された生活圏が存在するためである。この生態系は世界の温帯に位置し、明確な四季の変化がある。北部では、表面は通常 1 年のうち数ヶ月も氷に覆われるが、南部地域では氷に被われることは稀である。海水は汽水であり、潮位の変動は南部で数センチ、北部では感知できないほどである。バルト海は閉鎖された海であるため、北大西洋からの清浄な海水との交換による希釈の効果は小さい。その上、下層水の塩分濃度が高く表層水では低いというように塩分勾配が大きいために、バルト海内部での海水の循環は抑制されている。表層水温の季節的変動は、その他の大半の海域よりも大きい。そのため、バルト海に生息している生物種は比較的少ない。その生物群集は、海洋性生物種(ニシン、タラ、アザラシなど)と淡水性生物種(スズキ、カワカマスなど)が混ざった構成となっている。頂点の消費者にとって、脂肪分に富んだニシンは重要な食料であり、それが海洋性の海鳥や哺乳類(ヒトも含む)において生物蓄積されるため、バルト海生態系にある種の有害影響がみられる。

内分泌系が介在する有害影響は、バルト海の多くの生物種で観察されている。その例としては、生存率の低い稚魚を産むメスサケの増加 (Johansson and Ahlborg, 1994); オジロワシ(Stjernberg et al., 1990; Helander et al., 1998, 1999b; Odsjö et al., 1977)、オオハシウミガラス(Andersson et al., 1988)、ウミガラス(Bignert et al., 1995)に見られる生殖機能低下と卵殻薄化、海洋哺乳類における免疫系および生殖機能系の障害 (Bergman et al., 1985; Simms and Ross, 2001) などが挙げられる。

濃度データ：バルト海の代表的生物種をいくつかの群に分類し、それらの群ごとの種々のEDC化合物の濃度を付録I (表1-10)にまとめた。ニシンとサケは、ヒトを含む食物連鎖の上位に位置する捕食者にとって重要な食物であるため、膨大なデータが示されている。これらの集計表は、異なる研究を比較する際の困難さを表している。例えば、年間の異なる時期に試料採取が行われ、生物はライフサイクルの異なる時期に採取され、試料は異なる方法により収集し分析され、結果は異なる様式を用いて分析と報告が行われている。表中データは、ある程度比較可能にするために、μg/g を単位とする脂質重量で表示されているが、そのためには、いくつかの生物群や生物種中の脂肪含量を推定する必要があった。DDTとPCBsの濃度は、1960年代と1970年代に採取されたオジロワシの卵において最も高かった。これらの濃度は1980年代と1990年代には低下したが、食物連鎖の下位に位置する生物種と比較すると高濃度であった。図6.2と6.3には、1969年～1972年および1988年～1998年における、食物連鎖の異なる段階に位置する生物種における総PCBとDDT濃度データがまとめられている。

経時的な傾向：バルト海での環境モニタリング研究は、陸上、淡水中、および海洋性の生物相を含む多数の生物種を対象としている (Bignert et al., 1998a)。興味深いことに、測定した化学物質の年次的な変化は、測定対象生物が陸上、淡水、海洋環境のいずれから採取されたものであっても、非常に類似していた(Bignert et al., 1998b, 1998c; Olsson et al., 1997, 1998)。しかし、バルト海で過去10年間に、ウミガラスの卵やニシンにおけるDDEとHCHの濃度は減少し続けている (Olsson et al., 2002)ものの、ダイオキシン類には有意な減少は認められていない。

経時的な傾向については付録I (図1-7) に要約した。ウミガラスの卵の総PCB濃度は、1969年の約 300μg/g 脂肪から1999年には約30 μg/g 脂肪へと減少した。ウミガラスの卵のDDTs、HCBs、およびPCDDs/PCDFsのTEQs(毒性等価指数)についても同様な傾向が示された(付録I参照)。PBDEsとクロルデンを除いて、濃度は1970年代の初めから減少している(Bignert et al., 1998a; de Wit et al., 1994; Odsjö et al., 1997)。ニシンで測定されたα-HCHとγ-HCH (リンデン) の経時的な傾向も同様な低下を示している。1974～1989年における環境中のトキサフェン濃度の減少も報告されている (Wideqvist et al., 1993)。PBDEsに関しては、経時的傾向は異なったパターンを示している。ウミガラスの卵中のPBDEs濃度は、1970年代の後半から1980年代の後半まで増加し、その後

表6.1 世界の3地域の野生生物における残留性EDCsの例

		バルト海	五大湖	北極
環境		封鎖海域、浄水希釈は殆ど行われない、強い塩分勾配、温暖な気候	連結した淡水湖、温暖な気候	季節の大きな差、北極海と湖沼は年間の大部分氷で覆われる
化学物質		DDT、PCBs、HCB、PCDDs、PCDFs、PBDEs、HCHs	DDT、PCBs、PCDDs、PCDFs、PBDEs	DDT、PCBs (OH-PCBsを含む)、PCDDs、PCDFs
発生源		高度工業化社会が排水区域内に存在している	沿岸の一部は高度に工業化している	周辺地域は高度に工業化している; 一部の汚染物質は長距離移動する
影響を受ける生物種の例				
	魚類	サケ	レイクトラウト (マス)、キングサーモン	アルプスイワナ
	鳥類	オジロワシ、ウミガラス、ウミスズメ	セグロカモメ、フォスターテムス、ミミヒメウ	シロカモメ、ハシブトウミガラス、ヒメツノメドリ、オジロワシ
	哺乳類	ハイイロアザラシ、カワウソ、ミンク	ミンク	ミンク、カワウソ、ホッキョクグマ、ワモンアザラシ

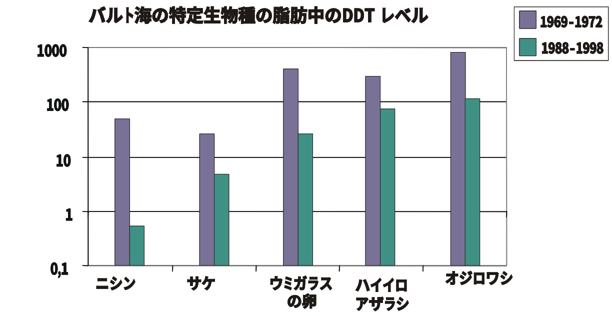

図 6.2
1969-1972年および1988-1998年に採取されたサンプル中のバルト海の特定生物種における総DDT (µg/g 脂肪重量)の代表的濃度。(詳細は 付録 I – 表 1参照). 全ての濃度は対数に換算されている。
...

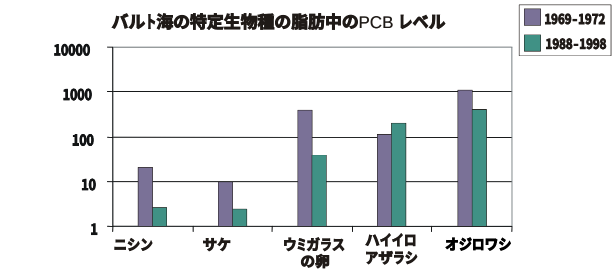

図 6.3
1969-1972年と 1988-1998年に採取されたサンプル中のバルト海の特定生物種における総PCB (µg/g lipid 脂肪重量)の代表的濃度。(詳細は 付録 I – 表 2参照), 全ての濃度は対数に換算されている。
...

減少している(Kierkegaard et al., 1999; Moilanen et al., 1982; Sellström et al., 1999b)。

上述のOCs濃度の減少を受けて、オジロワシの生殖機能(Helander et al., 1999)、ウミガラスの卵殻薄化(Bignert et al., 1995)に改善が見られ、また同時に、カワウソ (Roos et al., 2001)、ミンク (Bergman et al., 1992)、ハイイロアザラシ(Helander et al., 1999)、ゼニガタアザラシharbor seal (Helander et al., 1992)、ワモンアザラシ(Härkönen et al., 1999)などの個体数の増加が起きている。生殖機能はアザラシでは改善されたものの、ハイイロアザラシ(Bergman, 1999a)やワモンアザラシ(Mattson et al., 1995) (第4章参照)では、まだいくつかの問題が残っている。

6.3.1.1.2 五大湖

環境：五大湖は、主として米国とカナダの国境に沿って連結された淡水湖によって構成される、ひとつの大きな系である。水の流れは北西にあるスペリオル湖(栄養分のかなり乏しい水)から、そのすぐ南のミシガン湖(重工業化地帯のある)を経て、ヒューロン湖、エリー湖、オンタリオ湖 (これら3つの湖は非常に富栄養化され、市民生活、農業、工業排水により汚染されている)に入り、セントローレンス川に到る。これらの湖の湖岸沿いには数多くの大都市があり、それらの多くが重工業施設をもち、その中には農薬やOC化合物を生産しているものもある。その結果、大気、流域、及び沿岸に位置する工場地帯や都市地域からのそのような物質による汚染の拡大をもたらした。スペリオル湖は、他の湖に較べて汚染が少なく地域の工業の影響も少ないと考えられている。しかし、ほとんどの湖は、PCBs、DDT、PCDDs/PCDFs (特に、TCDD)、多数のOC農薬によって高度に汚染されてきた。

内分泌系を介した有害影響が五大湖地域の生物種の間で観察されている(第4章参照)。その中には、キングサーモン(*Oncorhynchus tshawytscha*) やレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)などの魚類や、セグロカモメ(*Larus argentatus*) (Fox et al., 1998)、メリケンアジサシ(*Sterna forsteri*)、ミミヒメウ、オニアジサシ(*Sterna caspia*) (Gilbertson, 1989)、そしてハクトウワシ(*Haliaeetus leucocephalus*; Best et al., 1994) などの鳥類における繁殖能の低下が含まれる。

濃度データ：五大湖の代表的な生物種におけるDDT、PCBsおよびPCDDs/PCDFsの濃度を付録I (表11と12、図8と9) にまとめた。これらのデータは、1980年代と1990年代に行なわれた、十分にQA/QC(信頼性保証／信頼性確保)を備えた調査研究から得られた。PCB濃度は、総PCBあるいはPCB同族体の総和として報告されている。TCDDのTEQsは、報告されたPCDDs/PCDFsの濃度から算出された。バルト海で観察された結果と同様、DDT/DDE、PCBsそしてPCDD/PCDFsの濃度は、1970年代初めに採集されたセグロカモメの卵において最も高値を示した。その濃度は1980年代と1990年代に減少したものの、セグロカモメが食物連鎖の頂点に位置することを反映し、依然濃度は高いままである。

経時的な傾向：カナダ野生生物局は毎年、五大湖のすべてをカバーする16地点においてセグロカモメの卵のDDT、PCBs、ダイオキシン類のモニタリングを実施している(付録I、図10-13参照)。1974年から1995年の間のPCBsとDDEの経時的な傾向を分析した結果、これらの濃度が五大湖の全てにおいて全体的に減少していることが示された (Pekarik et al., 1998)。しかし、経時的な傾向は、それぞれの採取地点により異なっている。例えば、ミシガン、ヒューロン、エリー、オンタリオ湖でのPCB濃度は1974～1975年の間では同じ割合で減少し続けていたが、これに対して、オンタリオ湖の西側のPCB濃度の減少率は1987年から1995年の間で鈍くなり、スペリオル湖では1980年代の中頃以後減少は止まっている。ミシガン湖 (グリーンベイ水域) では、1976年以降、PCB濃度の時間的推移には目立った変化は認められなかった。OC濃度もミミヒメウの卵では、1970年から1995年にかけて、オンタリオ、スペリオル、ヒューロンの各湖では有意な減少を示したが、エリー湖では認められなかった(Ryckman et al., 1998)。1970年代から1990年代にかけて、ミシガン、オンタリオ、ヒューロン、スペリオルの各湖のレイクトラウトのPCBとDDTの濃度のモニタリングが行われた。オンタリオ湖ではダイオキシン様化学物質のデータも存在している。これらすべての化学物質濃度は、1970年代から1990年代にかけて概ね減少している(Borgmann et al., 1991; De Vault et al., 1986; Huestis et al., 1996, 1997)。これとは反対に、ヒューロン湖(チャンネル／シェルター島)、ミシガン湖(ガル島)、そしてオンタリオ湖(スネーク島)のセグロカモメの卵の

PBDE濃度は、1981年から1999年にかけて、20〜60倍に持続的に増加し続けている。PBDE濃度の持続的増加は、1978〜1998年の間に捕獲されたオンタリオ湖のレイクトラウトでも観察されている (付録I、図13を参照) (Luross et al., 2000)。低濃度のPBDEsが、ミシガン湖のレイクトラウトにおいて報告されている (Manchester-Neesvig et al., 2001)。

6.3.1.1.3 北極地方

環境：北極地方は、日照と生産性の点で極端な季節性を有する特異的な寒冷気候地域である。湖水と広大な海域は、年間を通じてほとんど氷に覆われている。生物種の多様性に乏しく、食物連鎖網も比較的単純であるが、第三レベルの肉食動物(ホッキョクグマ)が含まれている。一次生産は陸上の生態系よりも水生の生態系のほうが高い。北極の生態系は、一般に貧栄養型である。脂質は、北極地方の食物連鎖網の中でエネルギー源として重要な役割を果たし、食物連鎖網のより高いレベルに位置する動物において、親油性内分泌かく乱化学物質の高い生体蓄積と生物濃縮をもたらす。また、北極地方の極端な季節性は、多くの生物の脂肪蓄積に大きな変動が見られる原因となる。なぜなら、生産性のある短い季節の間に脂肪を蓄え、食物が乏しくなった時期に蓄えた脂肪を消費するためである。このことは、血液中のEDCs濃度にも大きな変動を招き、それに伴って組織中の再分布が起こり、ある生物種においては用量 - 反応関係の推定を難しくしている。

1981年以降、AMAPは、特定の環境汚染物質の濃度をモニタリングしてきた(de March et al., 1998)。DDT、PCB、HCH、HCBsおよびPCDD/PCDFsの濃度は、北極地方の代表的生物種について付録I (表13-15; 図14-18)に要約されている。AMAPの調査研究(de March et al., 1998)から抜粋されたこれらのデータは、北極地方で測定されたこれら化学物質濃度の測定箇所全体での最高および最低値を反映している。PCB濃度は、総PCBあるいはPCB同族体の濃度の総和として表わされている。TEQsは報告された値に基づいている。データは、1990年代に実施された調査研究のうち十分なQA/QCが備わっている研究結果を代表している。数種の研究では、北極地方の一部（例えば、ロシア）においてPCBやDDTの濃度が高いことが示されているが、データベースは不完全であり、さらなる調査データが必要である。

北極地方の生物種におけるPOPs濃度は、食物連鎖網におけるその生物の位置を反映している。例えば、オジロワシのような捕食性生物の頂点に位置する猛禽の卵は、食物連鎖網の下位の生物種より高い濃度を持っている。カナダの海鳥に関する研究では、汚染された海水中で越冬するケワタガモは、清浄な海水中で越冬する鳥よりも高い濃度の汚染物質を持っていることを示している。哺乳類においては海洋種の汚染が陸上種よりも高く、長い食物連鎖の頂点に位置する肉食動物(例えば、ホッキョクグマ)は最も高い濃度である(de March et al., 1998)。ホッキョクグマの血液中ではOH-PCBの濃度がPCB濃度より高いことが見出されている(Sandau, 2000)。

経時的な傾向：カナダ、グリーンランド、ノルウェー、フィンランドにおける北極地方の調査は、小規模で回数も少ない(25年間で2〜4回)ため、経時的な傾向を判定すること難しい。さらに、採集場所間でのばらつきの大きさと分析手法の変化が、時期間の比較を一層難しくしている。限られた経時的データであるが、全体として北極地方におけるPCBとDDT濃度の減少が示されている。

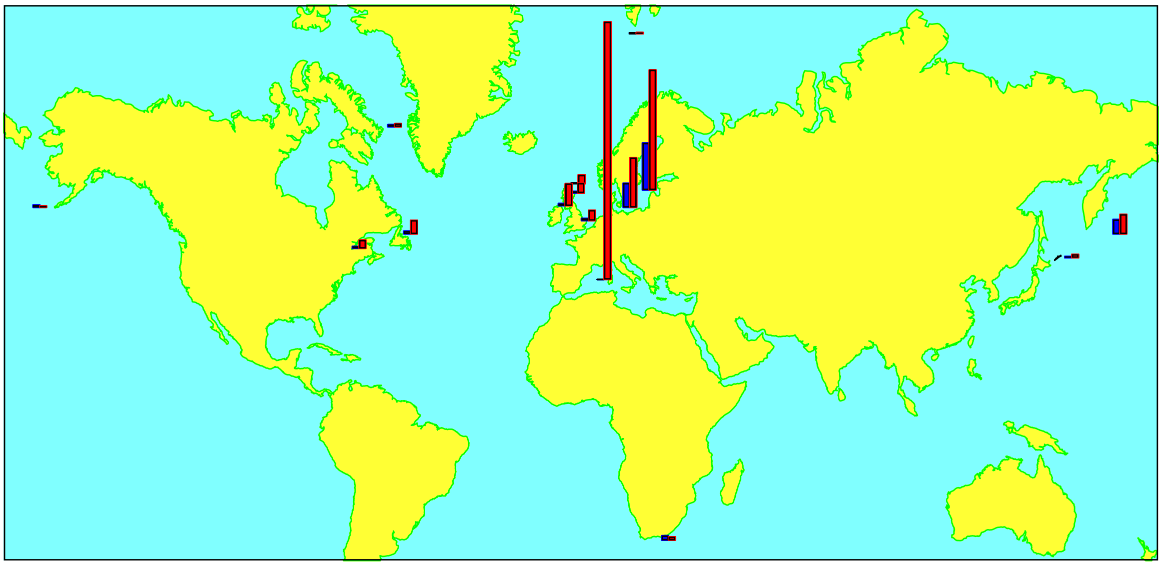

図 6.4
世界各地の魚食性海洋哺乳類の総DDT (青棒) と総PCB (赤棒) の濃度値域
棒の最高値 = 300 μg/g 脂肪重量(詳細は付録 I – 表 16参照)。

HCHs、HCB、クロルデン、トキサフェン、ディルドリンおよびPCDDs/PCDFsを含むその他の多くの残留性化学物質の経時的な傾向についてはそれほど分かっていない。

過去20～30年間にわたる亜北極地方であるスウェーデンのストルヴィンデルン湖におけるカワカマス (付録I、図17) とアビスコヤーレ湖におけるホッキョクイワナ(付録I、図18) の年次的な採集と分析は、スカンジナビア北部におけるDDTsとPCBsの濃度低下を示す最も確かな証拠を提供している(Bignert et al., 1998a)。1970年代の初めと中頃にDDTとPCBの排出を減らすための処置がとられたが、そのすぐ後に、突然の減少が起きている(Bignert et al., 1995, 1998a; Olsson et al., 1986)。それ以来、DDTとPCB濃度の減少が毎年続いている(1年当たり3～8%) (Bignert et al., 1998a)。

6.3.1.1.4 海洋哺乳類におけるDDTとPCB化合物の地球規模的分布 海洋哺乳類(例えば、ゼニガタアザラシ)は、食物連鎖の頂点に位置する生物種を代表し、様々な海洋哺乳類組織中のPOPs濃度に関する相当数のモニタリングデータが世界各地から収集されている(付録I、表16参照)。さらに、ホッキョクグマが北極地方のアザラシを捕食するため、そのデータも含まれている。図6.4は、世界各地の魚を捕食する海洋哺乳類のPCBとDDT濃度の範囲を示している。海洋哺乳類におけるPCBとDDT汚染の影響の例としては、オランダのワッデン海(Wadden Sea)のゼニガタアザラシの低繁殖率と個体数の減少(Reijnders, 1980, 1986, 1990)、カリフォルニアアシカの未熟仔の出産(Gilmartin et al., 1976)、バルト海のワモンアザラシとハイイロアザラシの免疫系および生殖系障害(Bergman and Olsson, 1985; Roos et al., 1998)が含まれる。

組織中の濃度に影響を与える因子には、生物種の違い、食物、年齢、性の違い、季節の違い、化学分析手法の違いが含まれる。全般的には、収集された利用可能なデータは、辺境の地を含め世界的規模でPOPsが出現していることを示している。これらのデータは、多種の生物種、採集年、生息地、季節、化学分析手法がばらばらであるため、データを比較したり、時期的および地理的な傾向の評価を困難にしている。

6.3.1.2 TBT TBTは、船舶の船底に塗られる防汚塗料中に含まれている。TBTは環境中で、より活性の低いジ-およびモノブチルスズに分解される。環境中や生物相中におけるTBT濃度の調査研究は、ヨーロッパ、アジア、北米、オーストラリアの沿岸水域および各外洋などを含む世界中の多くの場所で実施されてきた(Guruge et al., 1996, 1997; Iwata et al., 1995; Kannan et al., 1995a, 1995b, 1996, 1997; Kannan and Falandysz, 1997; Kim et al., 1996a, 1996b, 1996c; Takahashi et al., 1997, 1999; Tanabe et al., 1998, Muir et al., 2002)。沿岸地帯では、過去から現在にかけて港やマリーナの近辺で船体や漁具に使われたTBTの影響を受けている。特に、堆積物はTBTの貯蔵場所となり、その使用が中止された後においても暴露を継続させている。外洋では、いまだ船底にTBTが使われ続けている大型船からのTBTに汚染されている。TBTは、極めて低濃度でも海洋性巻貝にインポセックス(雌にペニスの発生)を起したり、ある種の二枚貝軟体動物の貝殻の奇形を生じさせると報告されている(第4章参照)。

6.3.1.2.1 環境中濃度 TBTの濃度は、淡水、河口、海水、マリーナ、港湾などでの各深度における水と水底の堆積物について測定されている(付録I参照)。

6.3.1.2.2 生物相における濃度 TBTの分析の対象となる生物の中には、無脊椎動物、魚類、ウナギ、鳥類、海洋哺乳類などが含まれる。魚類と哺乳類におけるTBT濃度の分析は、1990年代の中頃からようやく始まった。外洋試料と比較し、沿岸近くで収集された検体群では、より高いTBT濃度が検出された。太平洋海域では、日本およびオーストラリア近海の魚類中で最も高い濃度が検出され、インド、バングラディシュ、タイ、インドネシア、ベトナムのような開発途上国の近海では検出濃度が低かった。米国沿岸、イタリア、バルト海における魚類中の濃度はそれぞれほぼ同じであり、日本近海での濃度とも近い。

様々な生物種におけるTBT濃度は、外部暴露状況と代謝の違いに伴い大きく変動する(付録I、表17)。このことは、日本北部太平洋沿岸の大槌湾のモニタリング調査において よく示されている(Tanabe, 1998; Takahashi et al., 1999)。その濃度は、海洋哺乳類に比べて一般的に無脊椎動物類や魚類では低い。日本の琵琶湖の鵜でのモノ-、ジ-、およびTBTを含む総濃度は、140～1,000 ng/g肝湿重量であった(Guruge et al., 1996)。日本と韓国沿岸に生息する多種類の海鳥においては、未検出から 500 ng/g肝湿重量のTBT濃度であったのに対し、渡り鳥では未検出から 29 ng/g腎湿重量の範囲であった(Guruge et al., 1997)。バルト海のポーランド沿岸では、幾種類かの海鳥のTBT濃度は、35～4,600 ng/g肝湿重量であった(Kannan et al., 1997)。

海洋哺乳類(主にクジラ類、ひれ足類)においては、魚類と同じような地理的な傾向が見られる。様々なクジラ類の肝臓組織試料中のTBTは、日本沿岸では 230～10,200 ng/g湿重量、中国では 350～1,200 ng/g湿重量であり、フィリピンとインドでは 40～200 ng/g湿重量であった(Tanabe et al., 1998)。米国大西洋沿岸における数種のクジラ類の肝臓組織試料では、80～11,300 ng/g湿重量を示した(Kannan et al., 1997)。イタリア沿岸のバンドウイルカでは 1,200～2,200 ng/g肝湿重量の、バルト海のネズミイルカの新生児では 18～27 ng/g肝湿重量の濃度であった(Kannan and Falandysz, 1997)。日本沿岸のひれ足類の肝臓組織試料は、50～320 ng/g湿重量のTBT濃度であった(Tanabe et al., 1998)が、アラスカ沿岸ではTBT濃度は2～24 ng/g肝湿重量であった(Kim et al., 1996a)。

6.3.1.2.3 経時的な傾向 水中の低い濃度でも海洋性無脊椎動物には高い毒性があることから、多くの国が1980年代にTBTの使用を規制した。フランスにおいては、1982年に規制が実施され、1982～1985年には海水とカキのTBT濃度は5～10倍低下した。この結果、カキの殻の形

成異常が減り個体数が増大した(Alzieu, 1991)。また、TBTの使用制限は、日本、米国、英国における様々な媒体(海水、海底堆積物など)や生物(カキ、ムラサキイガイ、ヨーロッパチジミボラなど)中のTBT濃度を減少させ、これに伴いカキ殻の成長が増大し、ヨーロッパチジミボラのインポセックスが減少した(Harino et al., 1999; Miller et al., 1999; Valkirs et al., 1991; Waite et al., 1991)。TBT暴露がムシロガイに不可逆性のインポセックスを生じさせたところでは、個体数の回復に時間的な遅れが見られる(Miller et al., 1999)。魚類や鳥類、あるいは海洋哺乳類に関する経時的な傾向のデータは入手できない。ドイツにおいては、1989年のTBTの規制により、ドイツのいくつかの河川において淡水魚のTBT濃度の減少が見られた。しかし、ワッデン海(オランダ)のムラサキイガイとカワメンタイでは、1985～1998年の期間内には顕著なTBT濃度の低下は見られなかった(UBA, 2001a)。

6.3.1.3 APs、APEsおよびそれらの分解産物

6.3.1.3.1 APEsの暴露源および挙動 APEsは、洗剤、乳化剤、湿潤剤、分散剤として40年以上使われている高生産化合物である。APE含有製品は、繊維加工、パルプや製紙、塗料、樹脂や保護被覆、石油やガスの回収、鉄鋼生産、害虫駆除剤、発電などの多くの分野に使われている。ある種のAPEsは、化粧品、クリーナー、ペンキなど広い範囲の消費者製品や多様な用途にも使われている。したがって、これらが排水や環境中から広く検出されるのは当然である。

8個以上のエトキシ(EO)単位をもつ APEs(最も一般的な商業製品)は、下水処理システムで、>92%の効率で容易に分解する(Kvestak and Ahel, 1994; Kubek and Naylor, 1990; Naylor et al., 1992; Brunner et al., 1988; Giger et al., 1987)。処理後の排水と汚泥中に残存する一次生成物は鎖の長さが短いEOをもつAPEs、すなわち、APEOs(AP1, 2EO)、アルキルフェノール（AP）ポリエトキシカルボキシラート類（AP1, 2EC）、さらにAPsであり、これらは最後にCO_2へと無機物化される(Ahel et al., 1994; Ball et al., 1989; Yoshimura, 1986; Giger et al., 1984; Lee and Peart, 1995)。したがって、APEs は、公共や工場の処理施設の最終排水の中では複雑な混合物として存在する(Lee et al., 1999; Bennie, 1999)。濃度範囲と相対的な割合は、処理の程度と方法だけでなく排出源にも依存する(Maguire, 1999; Ahel et al., 1994)。EO鎖が短くなるに従い、水への溶解度も減少することが観察されている。したがって、APsと短鎖のAPEOsは一般に処理システム中の有機粒子や汚泥に結合している。これに対して、NPECsは、対応するNPEOsよりもはるかに水に溶けやすく、最終排水の水相中に出現する(Maguire, 1999; Bennie, 1999; Servos et al., 2000)。

6.3.1.3.2 環境中の濃度 APEsの環境中濃度は、一般に排水の排出口周辺以外では低い。しかし、APEsは普通、世界中の表層水と堆積物中に追跡可能なレベルで見出されている。水中の相対的な分布状態は、堆積物や陸に移された汚泥中での状態とは違っており、発生源、処理、環境の特性により異なる。分解産物の性質の違いがあるので、それらの環境暴露の推定が困難である。なぜなら、一般的にAPポリエトキシカルボキシレートは水相で見出されるのに対し、短鎖APEOsやAPsは、粒子と汚泥に関連しているからである。工業地域あるいは繊維産業近辺のAPEsの濃度は比較的高く、例えば、>1～1,000 μg/literと報告されている(Blackburn and Waldock, 1995; Bennie, 1999; Lye et al., 1999; Ahel et al., 1993)。近年、こうした場所の多くは、規制が導入されるかあるいは代替品に切り替えており、これによって環境中への放出は減少している(Bennie, 1999; Lee and Peart, 1995; Naylor et al., 1992)。限られた量のデータは、環境中におけるこれらの化学物質の濃度が時間の経過により減少することを示唆している(UBA, 2001a)。しかし、APEsの放出は、依然として様々な発生源、特に公共下水処理システムから排出され続けるであろう。カナダ全土から採取された公共下水処理場の試料(付録I、表18) は、NPを、一次処理で< 0.02～62.1 μg/liter、二次処理で 0.12～4.79 μg/liter、三次処理で< 0.02～3.20 μg/literの範囲で含んでいた(Bennie et al., 1998; Lee et al., 1998; Servos et al., 2000)。カナダの淡水中のNP濃度は、検出限界以下(< 0.02 μg/liter)から 4.25 μg/liter (平均、0.20 μg/liter)の範囲であり、最も高い濃度は公共あるいは工場の排水口のすぐ近くであった(Bennie et al., 1997; Bennie et al., 1998)。これは、米国(Naylor et al., 1992; Weeks et al., 1996)およびヨーロッパ(Ahel et al., 1994; Lye et al., 1999; Blackburn et al., 1995; Larsson et al., 1999)における表層水を対象とした同様な調査と一致している。

Shangら(1999)は、ジョージア海峡の海洋堆積物中のNPEsの分布が主にNPとNP1EOで占められていることを観測し、それらが堆積物中にも残留していることを示した。五大湖の湖底とセントローレンス川上流の堆積物中NP濃度は、検出限界以下(< 0.02 μg/g)から 72.2 μg/g乾燥重量までの幅を持っていた(Lee and Peart, 1995; Bennie et al., 1997; Bennett and Metcalfe, 1998; Bennie et al., 1998)。英国の河川の堆積物は同様なレベル、すなわち比較的汚染された系においては 0.03～131 μg/g乾燥重量であることが報告されている(Lye et al., 1997)。スイスのグラット川の堆積物の濃度も同じような範囲であると報告されている(Ahel et al., 1993, 1994)。カナダの排水処理施設の調査では、汚泥中に最も一般的に検出されたAPEはNPであり、0.74～1,260 μg/g乾燥重量という濃度の幅であった(Lee and Peart, 1995; Lee et al., 1997, 1998; Bennie et al., 1998; Bennie et al., 1998; Servos et al., 2000)。汚泥は農業土壌の改良のために定期的に使われている。土壌中でのAPEsは急速に分解されると考えられるが、土壌における残留性に関するデータは殆どない(Bennie, 1999; Marcomini et al., 1989)。

生物相におけるAPEsに関して出版されている文献から入手できるデータは少ない。大多数のデータは、これらの化学物質の生物濃縮については、低いか中程度であることを示唆しているが(BAF, 0.9～3,400)、追跡可能なレベルは地球上の様々な地点で検出されている(Servos, 1999)。スイスのグラット川で採取された４件の魚(ウグイ、バーベル、ニジマス)の混合試料に含まれるNP、

NP1EOおよびNP2EOの濃度は、それぞれ、1.6、7.0および 3.0 mg/kgであり、1件の野生のカモ(*Anas boscas*)の試料では、それぞれ、検出限界以下から 1.2、2.1、0.35 mg/kg乾燥重量の範囲であった(Ahel et al., 1993)。Eklundら(1990)は、海洋生物におけるAPEsの限られた生物蓄積をいくつか示した。Granmoら(1991)は、ムラサキイガイ(*Mytilus edulis*)をカゴに入れて界面活性剤製造工場の排水口の近くに置く実験から、NPのBAFsが340(湿重量)であると報告している。Wahlbergら(1990) は、NPEsを生産する工場の排水中でムラサキイガイをカゴ飼育し、BAFsを測定した結果、NP3EOで60、NP2EOで100、NP1EOで170、NPで340の結果を得た。

6.3.1.3.3 影響 最近、Talmage (1994)、Staplesら(1998)、Nimrod & Benson (1996)、およびServos (1999)によって、APEsの毒性と生物学的利用率に関するいくつかの詳細な解説論文が出版されている。文献中のデータは、多くの生物種と異なる試験方法や化学物質にまたがっているが、毒性には整合性のあるパターンが認められた。すなわち、NP(LC_{50}, EC_{50})は、魚類(17～3,000 μg/liter)、無脊椎動物類(20～3,000 μg/liter)、藻類(27～2,500 μg/liter)に対して比較的毒性が強く、慢性毒性値は、魚類で 6 μg/liter、無脊椎動物類では 3.7 μg/literという低値であったと報告されている。NPEOsやNPECsについて入手できるデータは極めて少ないが、EO鎖が短くなるにつれて、NPsとNPEsの毒性は明らかに増大する。水溶性の高いNPECsは、対応するNPEOsよりもずっと毒性が低く、6～9 EO単位を有するNPEOsと同程度の急性毒性を示す。これらの化合物の生体内蓄積能は、それらの疎水性に依存し大きく変動するが、APsが生物組織に蓄積する傾向はそう顕著ではない。

多くの研究において、NPEOsとその分解産物が、様々な生物の内分泌系の正常な機能をかく乱する能力を持っていることが証明されている。Sotoら(1991)は、遠心器のポリスチレン製のチューブから溶出した*p*-NPがヒトエストロゲン感受性MCF-7乳房腫瘍細胞の増殖を引き起こすことを偶然発見した(E-screen)。それ以後、多様な水生生物でエストロゲン様応答を引き起こすことが報告され、そうした応答には、精巣の発育の変化(Ashfield et al., 1998)、ステロイド代謝の変化(Tremblay et al., 1998)、間性(Gray and Metcalfe, 1997)、組織学的な変化(Miles-Richardson et al., 1999)、銀化変態のかく乱(Madsen et al., 1997; Fairchild Madsen et al., 1997 1999)などが含まれる。

APEs、特にNPとオクチルフェノールは、ERに結合し、魚類におけるビテロゲニンの誘導(Jobling et al., 1996)など、*in vitro*および*in vivo*の双方でいくつかの応答を引き起こす。これらの影響は、魚類や無脊椎動物類で慢性的な影響が起きるのと同じ濃度値域で起こる。ニジマスにビテロゲニンを誘導するNPの閾値は 10 μg/liter (Jobling et al., 1996)と報告されている。一方、ビテロゲニンに対するmRNAの誘導は 1 μg/literという低い濃度である(Fent et al., 1999)。Miles-Richardsonら(1999)による最近の報告では、コイ科魚類（ウグイの仲間）においては、1 μg/literに近いかそれ以下の濃度で組織学的および生化学的な影響が起きることが報告されている。しかし、こうした応答の意義は十分に理解されておらず、生体や個体群への影響は決定されていない。NPは、環境中で予測される濃度でごく短期間暴露するだけで、タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)の銀化変態に影響し、成長遅延と生存率を低下させているとの結果を示している(Madsen et al., 1997)。日本のメダカの間性は 50 μg/literの濃度で起きることが実証されている(Gray and Metcalfe, 1997)。ERを介した潜在的な影響は、魚類におけるNPの効果として*in vitro*および*in vivo*の双方で確認されているが、これはNPのような化学物質にとって内分泌系との相互作用が可能な唯一のメカニズムである。急性および慢性毒性に関しては、その他の代謝産物の相対的作用強度／エストロゲン作用についてのデータは殆どなく、これまでの数少ない研究の間には相当な矛盾がある。JoblingとSumpter (1993)は、マスの肝細胞を用いてビテロゲニン誘導を測定し、NPの能力のNP2EOが0.67、NP1ECが0.63であると報告している。

APEsを個々の化学物質ではなく混合物と見なすことの重要性はServosら(2001)らによって示されている。都市の排水中には、ERに結合してAPEsと同様な生物学的な応答を引き起こす天然や合成エストロゲンのような他の化学物質も確認されている(Desbrow et al., 1998; Routledge et al., 1998)。排水源、処理方法、分析された区画によって大きく左右されるものの、一部の排水ではAPEsは全エストロゲン作用のごく小さい部分を担っているだけかもしれない。

6.3.1.4 野生生物の暴露の要約と結論 付録Ⅰに提示されたデータと共に、本章において要約されたケーススタディは、多様な野生生物においてEDCsの可能性がある化学物質(特に、POPs)に対するかなりの暴露が起きている明確な証拠を示している。だが、これらの暴露データの大部分は、食物連鎖の頂点に位置する特定の種か、あるいはヨーロッパや北米の汚染された生育環境で生息する野生生物に由来する。一般に非残留性のEDCs、その他の野生生物、汚染濃度の低い環境、世界のその他の地域に関する暴露データは不足している。良質のデータセットが入手できたとしても、生物種間、期間、異なる場所における暴露を比較することが困難であるのは、サンプリング手法、分析手法、データ報告、統計学的処理へのアプローチが異なっているからである。野生生物へのEDC関連の影響を適切に評価するためには、データの比較を可能にする調和と整合性のとれた地球規模の長期的な暴露モニタリングが必要である。もちろん、すべての地域において、すべての生物を、すべての発育段階で測定するのは不可能である。したがって、野生生物へのEDCsの影響を適切に評価するにはどのような種類の暴露データが必要なのかを決定するための、戦略的なアプローチを開発する必要がある。

6.3.2 ヒトの暴露ーいくつかのケーススタディ

ヒトが多様な潜在的EDCsに暴露されていることをわ

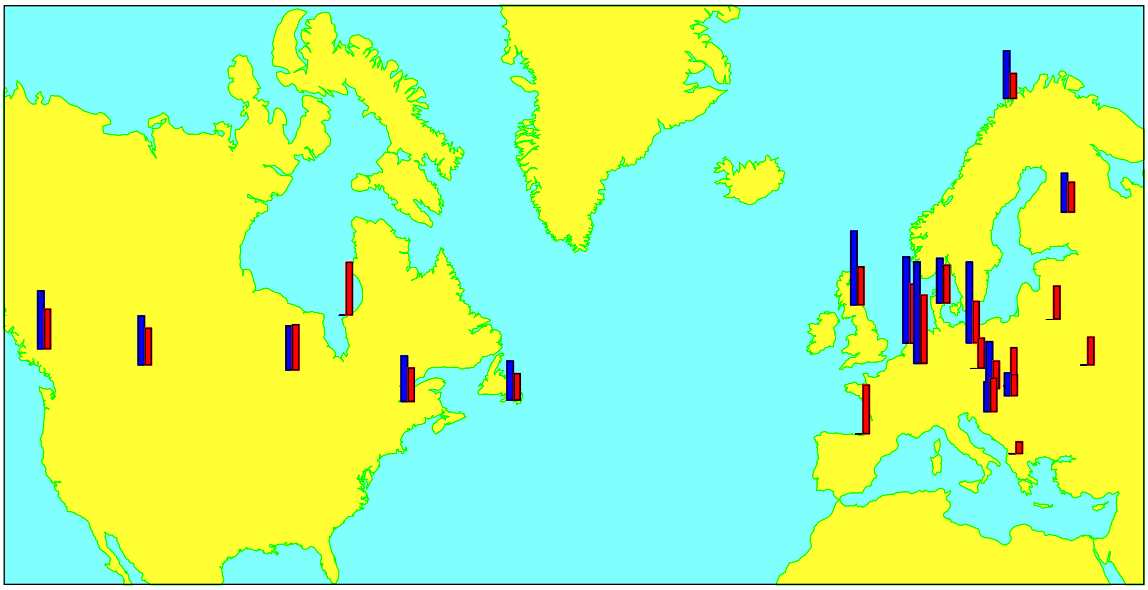

図 6.5
世界18カ国のヒト母乳中のTEQs (pg/g 脂質重量) とPCB濃度 (ng/g 脂質重量)
青棒=TEQs 1987/88； 赤棒=TEQs 1993/94； 棒の最高値=40 pg/g TEQ 脂肪重量

…

かりやすく示すために、いくつかのケーススタディを要約する。これには、ダイオキシン様化合物(PCBs、OH-PCBs、PBDEs、DDTsなど)、フタル酸エステル、アトラジン、植物エストロゲンが含まれている。母乳中の潜在的EDCsの濃度、小児や感受性集団へのEDCsの暴露に関する情報についても要約した。

6.3.2.1 *"ダイオキシン"* 集合的にダイオキシン様化合物として知られているPCDDsとPCDFsは、様々な工業および加熱工程の副産物である。PCDDsとPCDFsには、それぞれ75種と135種の同族体が存在するが、一般に7種のPCDDsと10種PCDFsだけがヒトに見出される。不運にして、これらには最も毒性の強い2,3,7,8-位置換同族体が含まれている。PCBsの２つの化学的なサブクラスであるオルト位に置換塩素を持たないPCBsとモノオルト塩素置換PCBsは、PCDDsおよびPCDFsと同じような毒性を有するのでここであわせて議論する。ヒトの場合、これらの化合物を痕跡量含有する食物を摂取することが、ヒト体内のバックグランド値の90パーセント以上に相当する部分の原因になっていると推定される。

通常、PCDDとPCDFのレベルは、それらが含まれているさまざまな試料中のPCDD/PCDFの同族体ごと毎の濃度か、あるいは計算の対象となる試料の脂質1グラム当たりの総ダイオキシン濃度として報告されている。「ダイオキシン様」化合物の総濃度は、異なる化学物質の危険性の程度を考慮に入れた重みづけをした濃度の総和をTEQsとして算定し報告されることが多い。WHOは、ダイオキシン様化合物のグループ全体の耐容1日摂取量(TDI)を1～4 pg TEQs/kg体重/日(Van Leeuwen and Younes, 2000)と設定している。

6.3.2.1.1 傾向　工業国における一般の人々のPCDDs/PCDFsレベルが過去20～30 年間、顕著に低下していることは、多くの報告書から明らかである(Furst et al., 1992; Päpke, 1998; Liem et al., 2000; Meironyté and Norén, 2001)。最近のいくつかのデータは、この傾向がドイツとスペインでは持続していないかもしれないことを示唆している(Liem et al., 2000; Fürst, 2001)。

6.3.2.1.2 濃度レベル　いくつかのレビュー文献は、一般の人々のPCDDsとPCDFsとダイオキシン様PCBsのレベルについて述べている。データは付録I (表19と20)に要約されている。データセットは、それぞれニュージーランド(Bates et al., 1999)、米国(Anderson et al., 1998)、ノルウェー(Johansen et al., 1996)、スウェーデン(Norén and Meironyté, 2000)、カナダ(Dewailly et al., 1996)からのものである。1990年代に異なる材料組織(血液、血清、母乳)から採集された試料はすべて、2～3 pg/g脂質重量(ppt)というTCDDレベル値域を示している。このレベルは、33カ国の母乳中の脂肪レベルである3.4 pptと整合性がとれている (IARC, 1997a)。ある種のPCDDsでは、ヨーロッパとニュージーランドから報告された値が北米からのそれより低い傾向が見られる(Wingfors et al., 2000)。これとは反対に2,3,4,7,8-PCDFのレベルは、ヨーロッパからの試料が北米やニュージーランドの試料より高濃度を示した。ヨーロッパの試料で2,3,4,7,8-PCDFの濃度が高いことはTEQにも大きく寄与している。これら５つのデータ集合におけるPCDDsとPCDFsのTEQsは、12.6～

24.2 pptの範囲であり、これは1993～1994年間に18カ国で採取された母乳試料中の 4～27 ppt TEQという範囲にも合致する (図6.5参照)。工業国のTEQsレベルはよく一致している(Schröter- Kermani et al., 2000; Päpke et al., 2000)が、レベルがより高くなる("ホットスポット")地域もありうる。例えば、6.9～68.6 ppt TEQと 1～208 ppt TEQというより高いTCDDレベルがカザフスタン住民の血清と母乳からそれぞれ報告されている(Hooper et al., 1998, 1999)。残念ながら、バイオモニタリングが行なわれていない地域は世界に多数存在する。

上述したような、PCDDsとPCDFsの試料の採取時期による濃度差は、オルト位に置換塩素を持たないPCBsには見られない。米国における最も初期の試料では、これらのPCB同族体のレベルは最低である。スカンジナビアの2件のデータセット中のオルト位に置換塩素を持たないPCBs のTEQsは、米国の試料よりも4から5倍高い値であった。この違いの理由は不明であるが、全TEQレベルをより正確に記述するためには、より完全なデータセットが必要である。モノオルト置換PCBs (例えば、PCBs 105、118、および156) はTEQに大きく寄与しうるのでTEQsの計算には含めるべきである。

幾つかの研究では、ヒトにおいては上記の化学物質のレベルは加齢に伴い上昇すると指摘している(Bates et al., 1999)。Batesら(1999) は、ニュージーランドの65歳以上の高齢者の血清中の値が15～24歳のグループと比較して3から4倍上昇していることを見出している。男性と女性のレベルは同じである。これに対して、イタリアのセベソの女性における血漿中TCDDレベルは男性より高く、この性差は、場所、年齢、肥満指数、喫煙などとの調整後でも認められた(Landi et al., 1998; Päpke, 1998)。

6.3.2.2 PCBs PCBsの製造は、1970年代以降、多くの国で禁止された(de March et al., 1998)。しかし、古い電気機器の耐用年数が長いため、世界の一部の地域では依然として使われ、その残留性と生物蓄積性により、多くの人々は、まだPCBsに暴露され続けている。毒性学的な目的から、PCBsは3つの主要なクラスに分類される。すなわち、オルト置換のないPCBs(ノンオルトPCBs)、オルト位に一つの塩素置換をもつもの(モノオルトPCBs)、およびオルト位の塩素置換が二つ以上あるものである。最初のグループは、ダイオキシン類と同様のメカニズムで作用するので、試料の前処理で同一の分画中で分析測定されうる。したがって、それらは一般的に脂質調整ベースで報告されている。一般に、モノオルト置換PCBsは、PCDDsおよびPCDFsと同じ分画では分析されないが、TEFsは決定される(Ahlborg et al., 1994)。ただし、このグループは、しばしば脂質調整ベースではなく全重量(あるいは容積)ベースで報告されるので、正確に総TEQに含めることができない。2個かそれ以上のオルト位に塩素置換を持つグループは、しばしば環境および生物学的試料の中で最高濃度を示すことが多い。歴史的に言えば、生物試料でそれらは全重量(あるいは容量)ベース(ng/g または ng/ml)でのみ報告されてきた。一般的に、生物試料中に見出される最も高い濃度の3種の同族体は、2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニール(CB 153)、2,2',3,4,4',5'-ヘキサクロロビフェニール(CB 138)、および2,2',3,4,4',5,5'-ヘプタクロロビフェニール(CB 180)である。1990年代以前は、ほとんどのヒトにおけるPCB暴露データは総PCBsとして報告されていた。それ以後、PCBs暴露は一般的に個々のPCB同族体ベースで報告されている。PCB濃度の報告方法の違いは、データの比較を難しくしている元凶である。将来、データ比較を促進するためには、同族体ごとの濃度を測定することを奨励するべきである。

6.3.2.2.1 特別な集団のレベル—魚を食べる人々

Svenssonら(1995) は、バルト海の魚類の消費とPCDD、PCDF、ノンオルトPCBとモノオルトPCBレベルとの間に高い相関があることを示した。この研究では、まったく魚を食べない人たち、ある程度食べる(200～500 gの魚／週)人たち、多く食べる(摂取量が 700～1,750 gの魚／週)人たちという、3つのグループが調査された。これら3つのグループの血清中の総TEQの平均はそれぞれ、17.5 ppt、25.8 pptおよび 63.5 pptであった。 スウェーデンの魚を食べない／食べるという消費者におけるノンオルトPCBの総TEQへの寄与は、30%だった。ラトビアとスウェーデン(Sjödin et al., 2000)、オランダ(Hanrahan et al., 1999)、五大湖地方(Anderson et al., 1998)における魚介類の高摂食集団のPCBレベルに関する別の調査研究では、多量に魚を摂食する集団の総PCBレベルは少量摂食するかあるいは全然魚を食べない集団の濃度に比較して高いことが報告されている。最近、高いPCB濃度(CB 153)がフェロー諸島の妊婦の小グループにおいて報告されている(Fängström et al., 2002)。AMAPは、1995/1996年に北極を囲む8ヶ国のうちの6ヶ国からの妊婦の血漿PCBレベルを分析した。結果は付録I、表20にまとめられている。レベルは母乳でも測定され、これらの結果は付録I、表21にまとめられている。一般的に、PCB濃度と濃度パターンは、より高い濃度が見出されたグリーンランドを除くすべての国で似たようなものだった。ある男性のグループ(ノルウェーカニの摂食者)もまた、他のAMAP関係者よりずっと高い中央値をもつPCBsレベルを有していた(Jacobson et al., 1996)。このような調査研究は、採取方法、分析手法や報告方法が異なるために、相互に比較することは困難であるが、ほとんどの証拠はこれらの集団への暴露が増大していることを示唆している。

6.3.2.2.2 OH-PCBs PCBsは、野生生物においても(Jansson et al., 1975)、実験動物においても(Sundström et al., 1976) 体内でOH-PCBsに変換される。PCBsからOH-PCBsの代謝についてはいくつかのレビューが出版されている(Safe, 2000; Letcher et al., 2000)。一般に、OH-PCBsは排泄されるが、一部は血液中にとどまる(Bergman et al., 1994, Fängström et al., 2002)。ヒトの血液中には40種以上のOH-PCBsが存在するが、そのうちの39種類は同定されている(Hovander et al., 2001)。OH-PCBsは、親のPCB同族体より僅かに低い濃度で存在している(Sandau et al., 2000; Sjödin et al.,2000)が、血

液中の方が脂肪組織中よりはるかに高い濃度で存在する(Bergman et al., 1994; Meironyté Guvenius et al.,2002)。血液画分中の脂質成分は血漿タンパク質と結合しているため、OH-PCBsの保持には影響しない(Brouwer et al., 1998)。ヒトの血液中の主要なOH-PCBsは、多くは4位に、場合によっては3-位に水酸基をもつ、高度に塩素化されたPCBsの代謝物である(Bergman et al., 1994; Sandau et al., 2000;Sjödin et al., 2000; Hovander et al., 2001)。カナダ北部、ラトビア、スウェーデン、フェロー諸島のヒト血液試料中のOH-PCBsレベルは、PCBの親同族体の濃度の10%から20%の範囲である。

6.3.2.3 PBDEs　上で述べたように、工業国におけるヒト血漿中のPBDEs濃度は低下しているようには見えない。PBDEとその代謝産物 (OH-PBDEs)は、ともにエストロゲンや甲状腺システムと相互作用するため、PBDEsは潜在的EDCsである(Meerts et al., 2001)。PBDEsは、耐衝撃性ポリスチレン中の難燃剤、軟質ポリウレタンフォーム、繊維被覆、電線とケーブルの絶縁体、電気のコネクターとして利用されている。PBDEsは、テレビ装置やコンピュータから漏れ出し、生体の脂質部分に吸収されると報告されている(Sjödin et al., 1999, 2000)。データは限られてはいるが、PBDEsが生物学的利用率を持ち、ヒトの組織に蓄積するのは明らかである。ポリ臭化ジフェニル同族体の半減期は、臭素原子の数により変化する(Sjöden, 2000)。ヒトの血液や母乳中に存在するPBDEの主要な同族体は、2,2',4,4'-テトラ臭化ジフェニルエーテルである (Meironyté, 1999; Ryan and Patry, 2000; Strandman, 2000; Schröter-Kermani, 2000; Sjödin et al., 2001)。検出されたその他のPBDEの同族体には、高分子量化合物であるデカ臭化ジフェニルエーテルがある(Sjödin et al., 1999, 2001)。対照群と比較してより高レベルのPBDEsが、電気製品の解体業に関わっている人やコンピュータのオペレータの体内で測定されている(Jakobsson et al., 2002)。カナダ、ドイツ、ラトビア、スウェーデン、米国で得られたヒトの暴露データは付録Iの表23にまとめられている。一般的に、世界の他の国々に較べて北米での暴露レベルは高い(She et al., 2000; Päpke et al., 2001; Ryan and Patry, 2001)が、更なるモニタリングデータが必要である。

6.3.2.3.1 経時的な傾向　塩化POPsとは対照的に、スウェーデンの母乳試料中のPBDEsの濃度は、付録Iの図21に示したように、1972年から1997年までの5年間で2倍になっている(Norén and Meironyté, 2000)。カナダにおける母乳(Ryan and Patry, 2000)とドイツの血液(Schröter-Kermani et al., 2000)からの経時的な傾向に

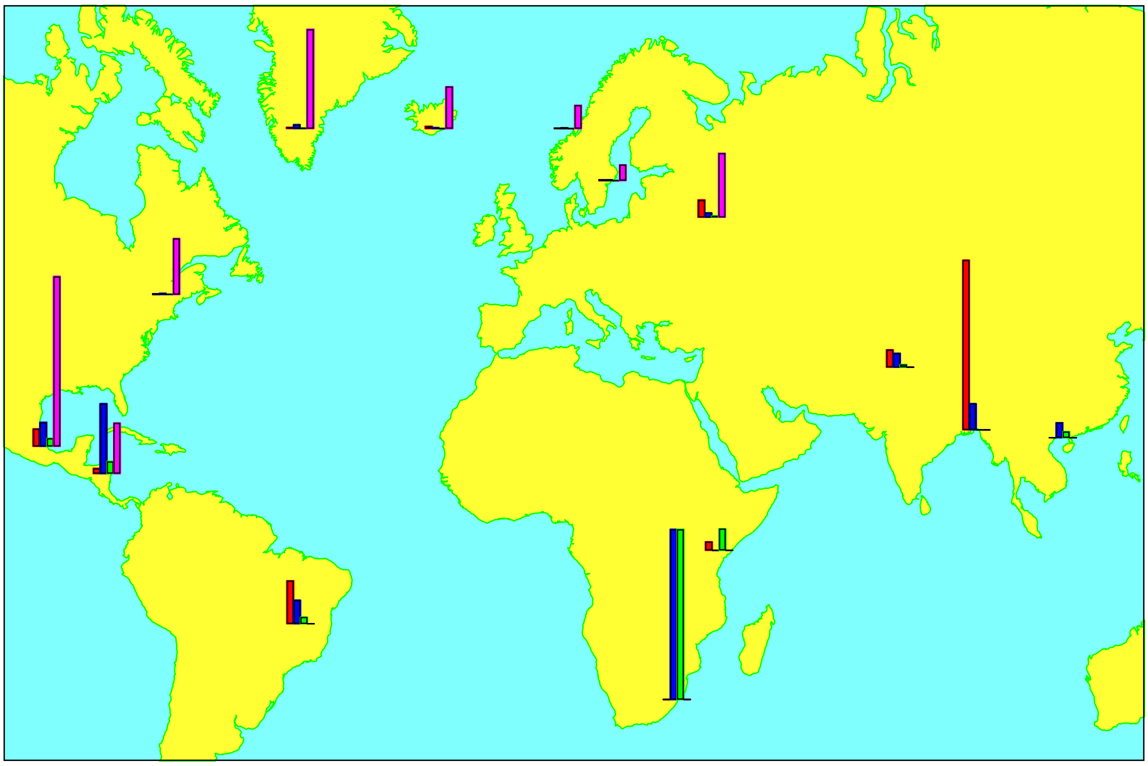

図 6.6

世界各地におけるヒトの体内のDDTとその他の農薬
赤棒=β‐HCH (560ng/g 脂質重量．ブラジル)
青棒=DDE (2,200ng/g 脂質重量　メキシコ)
緑棒=DDT (780ng/g 脂質重量　ケニア)
紫棒 = HCB (980ng/g 脂質重量　グリーンランド)

関するいくつかの初期データも、PBDEsレベルが時間の経過とともに増大していることを示している。しかし、最近の数年間では、主要なPBDE構成物質の一つであるBDE-47レベルは、母乳中で減少し始めている(Meironyté Guvenius, 2002)。ヒトは、脂肪に富んだ魚類やクジラの脂肪といった汚染食物(de Boer et al., 2000)や吸入(Sjödin et al., 2000) によってPBDEsに暴露される。

PBDEsは、水酸化化合物とおそらく硫黄含有代謝産物に代謝されると推定されている(Hakk et al., 1999; Örn et al., 1998)。少数のOH-PBDEsは、海洋藻類や海綿より生成され天然に存在する化合物であると報告されている(Gribble, 2000)。血中OH-PBDEsレベルは、PBDEsと同程度であると示されている(Asplund et al., 1999, 2001; Hovander et al., 2001)。

6.3.2.4 DDT 1970年代以降、世界の多くの地域で、DDTを含む多数のOC殺虫剤の生産と使用が禁止あるいは厳しく規制されるようになった。しかし、南半球では主として病原媒介による感染症対策の目的のために、いくつかの開発途上国においては、いまだにDDTが使用されている。北半球では、DDT、DDTの代謝産物のDDEとメチルスルホニル-DDEの濃度は減少しているが、一部の集団においては、これらの成分がいまだに高い濃度で存在している。NorénとMeironyte (2000)は、スウェーデン人の母乳試料中の4,4'-DDTとその代謝産物である4,4'-DDEの濃度が、1967～1997年の間に劇的に低下したと報告した。また、ディルドリンの濃度も同じ割合で低下した。これに対して、メキシコ・シティで1995年に採取された50人の母乳試料中のDDTとその代謝産物の測定結果からは、依然として比較的高いレベルであることが示された(Torres-Arreola e al., 1999)。血液中には50,000 ng/g脂質重量以上のDDT濃度も認められている(付録I)。図6.6は、世界各地におけるDDT、リンデン、およびHCBの濃度範囲をまとめたものである。これらのデータは、何らかの塩素系殺虫剤が現在でも使われている地域では濃度が高いが、一般的には、低濃度の残留性化合物が世界中でみられるということを示している。

6.3.2.5 フタル酸エステル フタル酸エステルは、フタル酸のジエステル誘導体であり、主にプラスチック製品をより柔らかくするための可塑剤として使われている。テトラブロモフタル酸ジエチルヘキシルエステルは、難燃剤として使用されている。ある種のプラスチックには、重量比で40%以上のフタル酸エステルが含まれることがある。プラスチックを含有する消費者製品には、人工皮革、雨具、履物、室内装飾品、フローリング、テーブルクロス、シャワーカーテン、食品包装材料、子供の玩具、チューブ、輸血用および血液製剤の容器などが含まれる。これらの可塑剤は、製造過程においてプラスチック素材の恒久的な(化学的に結合した)一部分とはならないので、それらは特定の条件下ではプラスチック製品から環境媒体中へと移行しうる。その結果、フタル酸エステルは環境中のいたるところに存在し、人々は低レベルのフタル酸エステルに継続的に暴露されることになる。最近、幼児がこれらの可塑剤を含んだおもちゃ、歯固め、おしゃぶりなどを噛むことによって、経口的にフタル酸エステルに暴露される可能性が、特に懸念されている(Steiner et al., 1999)。フタル酸エステルは、一度体内に入ると速やかに代謝されて対応するモノエステル代謝産物に変換され、グルクロン酸抱合体として迅速に尿中に排泄されるか、さらなる代謝を受ける。成人男性の生殖への影響や次世代男児の発育との関係より、フタル酸エステルへの関心が喚起されている(第３章と第５章参照)。

ヒトのフタル酸への暴露評価に関する報告は少ない。商品に使われている主要なフタル酸エステルには、ジエチル、ジブチル、ジシクロヘキシル、ブチル, ベンジル、ジ-2-エチルヘキシル、ジ-*n*- オクチル、ジ-イソノニル、およびジ-イソデシルがある。フタル酸エステルへの暴露は、米国のNHANES III (1988-1994)の調査の中で、成人から採取された約300の尿試料について測定された(Blount et al., 2000a, 2000b)。最も高い尿中濃度を示したフタル酸モノエステルは、フタル酸モノエチル（95th percentile, 3750 ppb; 中央値, 305 ppb）、フタル酸モノブチル（95th percentile, 294 ppb; 中央値, 41.0 ppb）、およびフタル酸モノベンジル（95th percentile, 137 ppb; 中央値, 21.2 ppb）で、これは、親化合物のフタル酸ジエチル、フタル酸ジブチルおよびフタル酸ブチルへの暴露を反映している。筆者らは、フタル酸ジエチルヘキシルのような親油性の高いフタル酸エステルの代謝物は、胆汁を介して糞便中に排泄されるのではないかと推測している。

6.3.2.6 アトラジン アトラジンは、トリアジン系除草剤のグループの一つで、穀物の雑草対策に広く使われており、表層水と地下水においてよく検出される。また、飲料水中からも検出されたため、多くの国で使用が禁止されたり厳しい規制が行われている。EDCsに関しては、アトラジンに暴露されたラットが乳腺腫瘍を発生したことについての懸念がある(第3章参照)。アトラジンのヒトへの暴露は、主として尿中の代謝産物を測定することにより(Barr et al., 1999; Catenacci et al., 1993; Lucas et al., 1993)、あるいは頻度は少ないが血中濃度を測定することにより評価される。ヒト血清中のアトラジンの体内暴露のレベルに関する限定的なデータはppt程度の濃度を示し、尿中のそれはppb程度であった(Barr et al., 1999; Beeson et al., 1999)。

6.3.2.7 植物エストロゲン 7種類の植物エストロゲンまたはその代謝産物が、米国のNHANES III調査に参加した成人200人から採取した血清および尿検体について測定されたが、その結果は未だ公表されていない。予備的なデータでは、血清に較べて尿で濃度が高いというものだった。この尿に関する結果は、植物エストロゲンの栄養補助食品を摂ることで知られている西洋人集団についての文献に報告されている尿中濃度とそれほど大きくは違っていない。Horn-Rossら(1997)は、多民族から構成されるサンフランシスコ湾地域の若い女性集団から得られた試料中の数種の植物エストロゲンの尿中レベルについ

て調べた。クメストロール、リグナン、エンテロジオール、そしてエンテロラクトンの尿中の最高レベルは白人女性で見られ、最低はラテン系およびアフリカ系アメリカ女性であった。イソフラボンレベルはすべてのグループで一般に似かよっていたが、ラテン系の女性にはより高いゲニステインレベルが観察された。

一部のマイコトキシン(種類の異なる菌類から生産された低分子量の環状代謝産物)は、エストロゲン様の作用を有することが示されている。これらのマイコトキシンの一般的なヒトへの主な暴露経路は食物連鎖を介するものであるが、職業的な暴露(例えば、ピーナッツやトウモロコシの処理)が吸入によって起きることもある。ヒトへのマイコトキシン暴露データはわずかしかない。カナダの幼児に対する食物摂取によるゼアラレノンの１日の暴露量は、0.05～0.10 µg/kg 体重/日の程度と推定されている(Kuiper-Goodman et al., 1987).

6.3.2.8 ヒトの暴露についての結論　ヒトの健康影響とEDCs暴露との関連性については、まだ相当な不確実性がある。不確実性を解消するためには、よりよい暴露データが作成されなければならない。このことは、一般の集団のほか、より感受性の高い小集団についても同じことが言える。環境中でのヒトのEDCs暴露のほとんどは、主として食物摂取によって起こる。吸入や皮膚を介した暴露は、一般には重要ではない。今日まで、暴露レベルは主に成人において測定されてきた。それゆえ、発育の重要な段階(例えば、胎児、幼児、小児)における暴露データが緊急に必要である。一般に、胎児への暴露は、母親のレベルから算出されるが、これらの値は、胎児の成長の重要な段階での暴露を正確に反映してはいない可能性がある。臍帯血や羊水のような胎児の試料も発育の重要段階における暴露を反映していない可能性がある。胎便は、胎児の暴露評価を行うためによりよい生物試料であるかもしれない。体内におけるEDCsの分布、組織濃度間の相関、排泄物に関するさらなるデータが必要である。コンピュータによって作成された暴露モデルは、信頼性の検証が必要である。多くのEDCsは、関連化合物との混合物として存在し測定上の特別な問題を提起するか、あるいは複合混合物の一部として存在する。今までのところ、関連化合物のホルモン作用という点での相対的な重要性については殆ど知られておらず、複合混合物に関する知識はおそらくもっと乏しいだろう。最も重要な潜在的EDCsに関してグローバルな視点から優先順位をつけるための仕組みを開発することが必要である。また、EDCsに関する国内的および地域的モニタリングプログラムをよりよく比較するために、よりよい情報交換を促進するような仕組みを構築することが必要である。

6.4　EDCs 暴露の測定

EDC残留物の測定には、他の環境汚染物測定に使われるのと同様の特殊な装置(ガス‑液体または高速液体クロマトグラフィー、質量分析器)が用いられる。しかし、ELISAsやタンパク質受容体結合に依存するアッセイを含む生物活性に基づいた手法は、特にスクリーニング技法としての利用が広がっている。それは、内分泌かく乱作用を引き起こす物質の化学的特性が分かっていないために、生物学的活性がEDCsの存在を示す最良の(あるいは唯一の)指標であるからである。しばしば、測定方法を組み合わせた重層アプローチが望ましい場合がある。質の高いデータを保証するためには、試料採取、分析、データ処理、結果のまとめを含むすべての段階にQA手法が適用されなければならない (IPCS, 1992)。

6.4.1　サンプリング

EDC暴露を測定するための試料採取に関して、重要なことは次の事項である：

1)*試料の代表性*: 暴露は、サンプリング箇所やサンプリングの媒体に影響を与える多くの異なった理由によって評価される；

2) *サンプリングの時期と頻度*:試料採取にあたっては、暴露に対する最大の懸念(例えば、長期慢性暴露なのか断続的な短期暴露なのか)、汚染パターン(例えば、連続的な排出なのか一過性の事故による汚染なのか)、そして発現影響に対する最大の懸念を考慮に入れてなされるべきである；

3)*媒体の選択*:媒体の選択は、暴露経路の妥当性、サンプリングの容易さと実用性、分析対象、さらに場合によっては、倫理的な配慮を考慮して決定される；

4) *統計処理*:サンプリングの妥当性を確保するには、適切な統計学的手法が必要である(例えば、プールされた試料か個別試料、異なる場所や生物種からの試料の数)；そして

5)*試料の保管と保全方法*: 試料採取時や(可塑剤のように)実験室の装置によく見られるEDCの可能性のある活性を有する他の化合物による汚染を避けるために、特別な手法が必要である。

6.4.2　分析上考慮すべき事柄

6.4.2.1 特定の化学物質の測定　EDCs の大多数については、既存の確立した分析手法が容易に入手できる。多くの国が食品や環境中の残留物試験法や化学分析の標準を定めるべく、規制の認定団体や資格を設けている。一般に、開発途上国では農薬暴露のモニタリングへの取り組みがまだ十分整備されてはおらず、国ごとに相当な違いがある(Gonzales, 1999)。多くの国際機関は、許容可能なデータを産生するために手法の標準化や、確立されたプロトコル採用の奨励に率先して取り組んでおり、そうした機関としては、国際標準化機関(ISO)、国際公的分析化学者協会(AOAC)、国際純正応用化学連合(IUPAC)、コーデックス(CODEX)、経済協力開発機構(OECD)などがある(Ambrus, 1999)。

OCsに関する環境モニタリング調査のほとんどは、非ハロゲン化汚染物質からのハロゲン含有化学物質を選択的に検出する電子捕獲型検出器を使っているために、意図しない偏りがある。これらのOCsは、より残留しやすくまた生体内に蓄積しやすいので、科学者らはこれらの化合物の不均一性に注目している。その他の潜在的EDCs(例えば、APs、ビスフェノールA,　2,4,6-トリブロモフェ

ノール、テトラブロモビスフェノールAおよびOH-PCBs)は、比較可能な分析上の特性に欠けているために見逃される可能性がある。また、多くのフェノール類は天然に生成される(Gribble, 2000)ことから、これらの化合物は広範囲に及ぶEDCのモニタリング計画の中ではあまり注意が払われてこなかった。

多成分残留物分析法は、単一試料で広範囲の化学物質を検査する能力を持っているため、スクリーニングの目的には有用である。OCs、有機リン化合物、ジベンゾダイオキシン／ジベンゾフラン用に改良された多成分残留物分析法がある。その他のクラスの化合物(例えば、フェノール類、ステロイド、カーバメイト)は、クラス特異的あるいは物質特異的な手法により分析される。直接解析法を適用することは、より特徴を捉えることを可能にするので、それまで見落とされていた汚染物を同定できる可能性がある。食品検査で使われる多成分化合物分析法は、他の生物材料への適用も可能である(Seiber, 1999)。

6.4.2.2 未知試料の同定　生物学的な手法は、特定環境中のEDC-活性化学物質の存在の有無を決定する一般的なスクリーニングに使うことができるが、それらの特異的化学物質を同定する能力には限りがある。原因化合物が何かを検証し、EDCsの存在量を測定するためには、従来の化学的手法と生物学的技法とを組み合わせるべきである(Cech et al., 1998)。EDCsの化学分析は、他の残留有機化合物に使われた手法と類似している。EDCsに特に向いている方法は、低濃度化学物質について最大の構造情報をもたらす方法(例えば、質量分析器)に生物学を基礎とした分析手法を組み合わせたものである(以下を参照)。

6.4.2.2.1 生物学を基礎とした手法　ホルモン活性物質を検出するのに現在利用可能な生物手法の主流は、エストロゲンあるいは抗エストロゲン物質を検出できる*in vitro*のバイオアッセイである。また、アンドロゲンおよび抗アンドロゲン、甲状腺活性化学物質、ステロイド生合成と代謝阻害化学物質を検出できる方法も開発されている。EDCsを同定、選別、検出するための標準化され検証された試験のガイドラインの開発に向け、国際的および各国における努力がなされている(OECD, 1999b)。*In vitro*のバイオアッセイには、*in situ*での生物蓄積を適切に扱うことができないこと、代謝機能に欠けていること、一般に試験そのものが単一の作用メカニズム(例えば、受容体結合)に特化しているという事実など、いくつかの欠点が含まれている。もし内分泌かく乱に関わる可能性のあるすべてのメカニズムに対処しようとすると、一連の選別試験を実施しなければならない(Matthews et al., 2000)。

生物学を基礎とした方法は、以下のように分類できる：

a) *受容体結合アッセイ*は、特定の細胞受容体へのアゴニストまたはアンタゴニストへの結合を測定する。これらの手法は試験対象生物(多くの場合、マウスあるいはラット)からの受容体リガンドの単離が必要である。さらにこのリガンドは高い結合能をもつ放射性リガンドと一緒に、さまざまな濃度の試験化合物あるいは混合物と培養される。次に、放射性リガンドの置換は、既知の活性化合物（E_2のことが多い）を対象としてモニターされる。この手法では*in vivo* 相互作用の一部である薬物動態学や代謝の影響は考慮していない (Kramer et al., 1997)。いくつかの試験では作用濃度領域が極めて低いが (例えば、0.06～0.2 ppt)、こうした値は現在では数多くの分析手法で検出可能である(Wooge et al., 1992; Soto et al., 1995)。

b) *細胞増殖アッセイ* は、ラットの下垂体細胞やいくつかのヒトの乳がん細胞系(例えば、MCF-7やT47-D細胞)のような標的器官内においては、細胞増殖を誘導するエストロゲンの能力に依存している。細胞増殖は、エストロゲン作用に特徴的なものであり(Hertz, 1985)、ごく低レベルのエストロゲン物質で誘導されうる(Soto et al., 1997)。

c) *受容体依存性遺伝子発現アッセイ*は、単離された細胞系において、化合物の受容体依存性遺伝子応答や遺伝子発現タンパク質の誘導促進能力を測定する。様々なアッセイは、関連遺伝子の発現(例えば、糖分解酵素の合成)を検出するために遺伝子導入哺乳類細胞または酵母細胞の使用を必要とする。試験後の残存糖濃度はその化学物質の作用強度と関連性をもつ。これらのアッセイでも、薬物動態や代謝影響は考慮されない。受容体依存性遺伝子を全身に安定的に導入したゼブラフィッシュを用いた*in vivo*アッセイが開発されている(Legler, 2000)。このアッセイでは、ルシフェラーゼ遺伝子の誘導が、全身暴露によりゼブラフィッシュに形質導入されたER転写活性の発現を検出するために利用されているが、0.1ナノモルまでのE_2の測定が可能である。

d) *免疫アッセイ*は、ある特定の化合物の存在を、微量ではあるが生物学的な機能を示すレベルで検出する(Moye, 1999a)。ppb未満濃度の化学物質の検出が可能なELISA法と同程度の有効性をもつ古典的な化学的検出方法はごくわずかしかない。古典的な手法で同程度の検出限界を達成するためには、前処理濃縮、化合物の誘導体化、超高感度検出器(例えば、電子捕獲法)の採用などによる一層の取り組みが必要となる(Moye,1999b)。その一方で、免疫アッセイは化学的な検出手法のもつ特異性に欠けている場合がある。

6.4.2.2.2 TIEアプローチ　TIEアプローチは、EDCsを同定するために、*in vitro*のバイオアッセイを化学的な手法と組み合わせて使う。この技法には、水や食物のような媒体中の内分泌活性成分を同定するために毒性別分画法を使うことが含まれている(Mount et al., 1988)。問題は、対象化合物の分画と分離のための効果的な手法を、調べようとしている作用と適切に対応するエンドポイントを浮き彫りにできるバイオアッセイと組み合わせることである。TIE研究で使われたバイオアッセイには、平面構造のPCBs、ダイオキシン類、およびフランに対するER CALUX (毒性分析法) (Pauwels et al., 2000); ERアゴニストのためのER CALUX; 組み替え酵母を用いたアッセイ(Routledge et al., 1996);レポーター遺伝子アッセイ(Snyder et al., 2000)が含まれている。組み換え酵母を用

いたTIEシステムは、下水処理排水を評価するために利用され(Desbrow et al., 1998)、レポーター遺伝子アッセイは、水試料に利用されている(Snyder et al., 2000)。TIE手法は、混合物中のいくつかの成分のホルモン作用が他のそれより明らかに高い場合には有効である。TIE手法は、内因性と外因性のホルモンの相対的な寄与率を評価する手法として、血漿への適用が提案されている(Sonnenschein et al., 1995; Soto et al., 1997)。

6.4.3 混合物

潜在的内分泌かく乱化学物質の多くは、関連する異性体や同族体との混合物として存在する(表6.2参照)。混合物中の個々の化合物は、その効力がさまざまであり、また、予期しない形でそれぞれが相互作用する可能性がある。

選択的な同定のための手法は、関連する異性体、同族体、類似物質にも適用できるが、その場合多くの時間と労力を必要とする。このような混合物の分析手法で、正確な定量と同定を行うためには、結局は特異的な異性体の標準物質を必要とする。一部(例えば、PCBs, PCDDs, PBDEs)では標準物質が入手できるが、すべての種類のEDCsで入手できるわけではない。混合物に関する過去のデータは引き続き価値があるが、この情報と個々の構成要素について現在入手できるデータを結びつける努力が必要である。そうすれば、過去の暴露を長期的影響の可能性と関連づけることができる。また、個々の異性体データが入手可能になった時に、暴露について再構築する助けとなるよう、利用できる最良の技術を用いて混合物のモニターを続ける必要がある。

6.4.3.1 キラリティについて考慮すべき事項　キラリティの概念は、空間性、有機化合物の三次元立体配置、あるいは重ね合わせることのできない鏡像体の存在に関係している(Kallenborn and Hühnerfuss, 2001)。不斉中心、あるいは自由回転障害型の異性体(アトロプ異性体)が存在する化合物には、その不斉中心あるいは自由回転が制限される結合軸ごとに2つの異なるキラル体が存在する。不斉中心数が増大するにつれ、可能な立体配置の数は幾何級数的に増大する。個々の考えうる立体配置は、極めて特異的な生物学的影響をもつ可能性があり、原因と影響の評価においても考慮する必要がある。一部のEDC影響は、立体配置の条件に左右される受容体との結合によって決まるため、こうしたキラル体の特徴づけは重要となる。

多くのPCB同族体は、キラル対あるいはアトロプ異性体として存在する(Rodman et al., 1991; Wong et al., 2000)。同じことは、PCBメチルスルホン(Ellerichmann et al., 1998)や多くの個々のトキサフェン異性体やクロルデン成分(Kallenborn and Hühnerfuss, 2001)についても言える。NPの混合物には、120もの違った構造があり、その中のいくつかはキラル体をもつ。最近、*o,p'*-DDTの内分泌作用のキラル選択性が報告された。Wieseら(1999)は、*o,p'*-DDTの*R*(-)鏡像異性体がER-αへより強く結合すること、および、エストロゲン依存性レポーターアッセイにおいて、*R*(-) *o,p'*-DDT が*S*(+)体よりはるかに強力であることを見出している(Wiese et al., 1999)。さらに、*o,p'*-メトキシクロルの鏡像異性体選択的抗アンドロゲン能も観察されている(Wiese et al., 1999)。クロマトグラフィー法が、多くの殺虫剤のキラル体を分離するために使われてきた(Buser et al., 2000; Garrison et al., 1996; Müller et al., 1992; Ren et al., 2000)。

6.4.3.2 TEF/TEQアプローチ　ダイオキシン類やダイオキシン様化合物のために開発されたTEF/TEQシステムと同様のアプローチが、EDCsにおいても開発できるのではないかと示唆されている(6.3.2.1節参照)。このアプローチだと、これらの化合物のデータ処理が容易になり、試料の毒性が単一の尺度で示される。混合物中における個別の同族体の量に重み付けする様々なシステムが用いられてきている(WHO, 1997)。EDCsについての同様なアプローチでは、環境試料中の活性をE_2等量という表現で報告することになるであろう。このアプローチは、Servos et al. (2001)が環境試料中のNP活性を総E_2等量で報告した際に使われている。

6.4.4 QA/QC

化学物質への暴露評価におけるQA/QC手順の重要性が検討されている(IPCS, 1992)。適切なQA/QC手順がなければ、世界中のモニタリングデータを比較することは難しい。EDC化合物を測定するために特に重要なことは、マトリックスの添加、精密測定、添加回収試験、検出限界の決定、方法の評価、継続的な較正の点検、再現性が知られている標準曲線による定量、頻繁なデータ登録、標準操作手順の遵守、装置性能の確認作業、標準有効期

表6.2 代表的なEDCsの混合物

化学物質名	予想される成分数	確認されている成分数	可能なキラル構造数	入手可能な市販標準品 成分数	入手可能な市販標準品 キラル構造数
DDT (工業製品)	6	6	2	6	2
クロルデン (工業製品)	主7 (従＞120)	～120 (自然条件以下ではこれ以上)	主4 (従60～)	4	3(主要構造物)
トキサフェン	＞200		3確認	9	なし
PCBs	209	13 (97%)	19(アトロプ異性体)	209	なし
ノニルフェノール	40	209	＞30	なし	なし
PCDDs	19	23	0	19	なし
PCDFs	16	19	0	16	なし
ポリ臭化ジフェニルエーテル	209	16	0	41	なし
フタル酸エステル	18	～15	2	7	なし
ヘキサクロロシクロヘキサン	4	18	1	4	1
エンドスルファン	2	4	2	2	2

限の遵守、可能な場合の実験室間の比較、対照標準品の分析、頻繁な信頼保証の査察などである(Fong, 1999)。生物学的な測定へのQA/QCの適用も同様に重要である。QA/QC手順/手続きは、実施しようとする研究や調査で想定されるEDC濃度や生物学的な変動を考慮に入れなければならない(Bignert et al., 1994)。

EDCsの検出限界には大きなバラツキがある。ある特定のOCsでは、電子捕獲検出器ガスクロマトグラフィー(ECD-GC)やガスクロマトグラフィー／質量分析(GC／MS)へ応答するため、検出限界が最も低い。試料の容量を前処理で高度に濃縮することにより、水中の検出限界を 0.001 ng/liter以下にすることが可能である。OC混合物(PCBs、クロルデン、トキサフェン)の検出限界は、特定のOC化学物質よりも高い。非ハロゲン化化合物 (例えば、フタル酸エステルなど)の場合、検出限界は、ハロゲン化されたEDCsより100倍以上高いことが多い。E_2やノニルフェノールのような、より極性の高いEDCsの場合も、検出限界は有機ハロゲン化合物より高い。こうした検出限界に関する違いは、残留EDCsに関するデータがさらに出てくる際に偏りをもたらす可能性がある。より広範囲のEDCsを検出できる新しい高感度の方法が開発され、EDCsの環境暴露分析の分野に影響を与え始めている。暴露を影響と関連させる場合には、検出限界を考慮する必要がある。

6.4.5 暴露モデル

暴露モデルは、利用可能な入力データから暴露パラメーターの推定を可能とする実験的枠組みである。化学物質の放出の推定、挙動と移動モデル、生活習慣に基づく暴露の可能性などは、大気、食物、水、あるいはそのすべてを介した野性生物あるいはヒトへの暴露の推定に使われ得る。モデルは、精緻さ、地理的範囲、データ入力の必要性、必要とされる計算能力の点で様々である(Calimari, 2001; SETAC, 1994; Mackay, 2001, IPCS, 2000)。生物蓄積能力は、既存のモデルを用いることによって推定でき、そのため、長期モニタリングや評価プログラムを行わずに外部暴露濃度の推定値を得ることができる(Sharp and Mackay, 2000)。燃焼施設由来のダイオキシン類によるヒトの健康リスクに関する米国EPAの文書には、ヒトにおける生物蓄積性暴露について広く受け入れられているモデルが記述されている(Sharp and Mackay, 2000; US EPA, 1994, 1998a, 1998b)。

非残留性のEDCsを測ることができる暴露モデルは、現時点でモデルの妥当性を検証できる暴露データがほとんどないため、普及していない。これらの化学物質への暴露は、何らかの代替手段から推定する必要があろう。欧州の既存物質規制において、暴露のモデリングは、NP、ビスフェノールAおよび数種のフタル酸エステルについて行われてきた。食物摂取を介したヒトの農薬への暴露を推定するモデルは、多くの標準的な毒性学の教科書に記述されており、マーケットバスケット方式データとモニタリング計画による検証を用いて、農薬に関する定期的な更新が行われている(NRC, 1993; Olin, 1998; IPCS, 2000)。これらのモデルは、農薬以外のEDCsにも適用可能だが、おそらく、そのほとんどに関して定期的なモニタリングシステムが存在しないため、これまで用いられたことはない。

Thomannら(1984)によって開発されたPCBの食物連鎖モデルは、ハドソン川における将来の残留濃度とヒトへの暴露の可能性を予測するために使われた。Thomannら(1984)は食物摂取とエラからの吸収を主要な取込ルートとしてモデルを作成した。ヒトの動物起源の食物の摂取に関しては、TCDDが焼却炉の排出物からヒトへ移行するモデルがある (Friesn and Paustenbach, 1999)。成人の用量を基礎とする現在のモデルは、子宮内あるいは新生児期の暴露を推定するためには不適切である。現在のモデルを、より一般的に使うためには、まずその前にモニタリングデータと比較して正当性を確認することが必要である。

6.4.6 SARs

構造活性相関の手法は、未検査の化合物の潜在的 EDC 作用を推定するために利用できる。これまでのほとんどの進歩は ER への結合に関係した構造に関するものである。バイオアッセイ試験が細胞下レベルの結合に基づくものであり、結合部位での活性タンパク質の特性がかなり十分に解明されている場合、SAR のアプローチは有用であろう。多種類のステロイド性および非ステロイド性リガンドと ER 結合親和性についての広範な研究が Waller ら(1996b)によって行なわれた。55 種類の化合物が立体的および静電気的性質に基づいて比較された。DES、ある種のエストロゲン、アンドロゲン、PCBs、OC 殺虫剤、フタル酸エステル、およびこれらの水酸化代謝物はすべて、結合親和力と関連性があり、統計学的な確実性と内部的な整合性がみとめられた。このアプローチによる予測を制約しているのは、データ作成に用いた *in vitro* 系と *in vivo* 系との間の不一致である(Jobling, 1998)。

SARs は、特定の作用機序に共通する構造上の特徴を同定する助けとなる。Bitman ら(1968)は、動物における *o,p'*-DDT のエストロゲン様活性の報告で、DES と *o,p'*-DDT との構造上の類似性を指摘している。ほとんどの環境エストロゲンは、パラの位置が置換されたフェノール基を持っている(Jordanet al., 1985)。フェノール基が 1 個以上存在すると、化学物質のエストロゲン性は増強される(例えば、メトキシクロル代謝産物やジフェノールイソフラボノイド)。また、構造上の厳密さも、受容体に対する結合力を高めるため、エストロゲン様作用を予測する判断材料になりうる。立体配座が制限された PCBs は、ステロイドに類似した構造を持っている(McKinney, 1994)。Dodge(1998)は、PCBs に関する定量的構造活性の研究において、PCB 分子中の芳香環の電子密度が ER に対する結合親和力と相関していると報告している。また、PCB のフェニル環上の水酸基も ER との結合親和性を強くする(Korach et al., 1998)。立体配座の制限という概念は、DDT の *o,p'*異性体にはエストロゲン活性があり、*p,p'*-DDT ではその活性がはるかに弱いという事実の説明に役立つ。

Ashby(1998)は、内分泌かく乱作用の機序ごとに、異なる SARs が必要となることを示唆している。現在、SARs のほとんどは E_2 の化学構造に関係する ER の相互作用を基礎にしており、構造がかなり違っている E_2 類似体(例えば、ケポンやディルドリン)やテストステロン類似体(例えば、ビンクロゾリン)への予測性は乏しい。SARs のもう一つの欠点は、親分子の活性に影響を与える代謝の変化を説明できないことである。例えば、*s*-メトプレンは光分解によってエストロゲン作用を獲得し、レチノイン酸受容体に結合する物質を生成する(La Clair et al.,1998)。同様なことがビンクロゾリンについても言え、この化合物では *in vivo* での活性化でアンドロゲン作用を有する代謝物を生成するが、*in vitro* 試験ではこの代謝物は生成されない(Kelce et al.,1994)。

6.5 要約

この章では、野生生物とヒトでの EDCs 暴露の測定に関連する複雑さと特別な問題について説明した。データは、野生生物やヒトの集団で EDCs 暴露が起こることを明瞭に示している。しかし、一部の特殊な事例を除くと、暴露と内分泌系を介した有害影響との間の特別な関連を示すようなデータはない。暴露データのほとんどは、ヨーロッパと北米の POPs に集中している。他の地域において、非残留性の EDCs に関する比較データが入手できないため、真の地球規模的評価は困難である。既存の暴露データは、母乳中の POPs といくつかのヒトの血液中濃度データを除き、内部暴露(血液や組織など)ではなく、主に外部からの暴露(大気、食物、水)に関係している。あらゆる生物種と媒体中の潜在的 EDCs をすべて、地球規模でモニターすることは非現実的である。モニタリングや暴露データ収集の優先順位を決定し、データの相互比較性を確保するためには、国際的な協調努力と協力体制の確立が必要である。