

内分泌攪乱化学物質に関する報告書への付録

1. 内分泌攪乱化学物質に関する国際研究の概要

1.1 はじめに

化学物質が人間や環境に与える実際のリスクまたは与える可能なリスクを判断するテストは様々な枠組みに行われている。例として既存の化学物質にリスク判断（EC の既存化学物質のリスク判断および評価に関する指令）、新規化学物質の使用許可（農薬使用条件指令）、新規学物質の通知（環境に悪影響を与える化学物質に関する通知指令）が挙げられる。これらのような枠組みが規定する試験は多くの場合 EC や OECD が決定した国際的に認められているガイドラインに従う。さらに、試験は Quality Assurance および Good Laboratory Practice によって定められた条件にも従うべきである。

化学物質が及ぼす影響は *in vivo* または *in vitro* で研究できる。特に後者のやり方は化学物質の作用メカニズムを明らかにする。ほとんどすべての場合には哺乳動物（人間の代用に）や水生動植物に与える影響を研究する試験が必要である。しかし、現在の試験で化学物質が実際に内分泌攪乱を起こすか検査することが実際に可能であるかという問題が残る。

既存の試験のどれでも内分泌攪乱を証明するには適格ではないのである。いくつかの試験はホルモン体系の攪乱による繁殖力の低下のような影響を研究できることは事実である。内分泌攪乱を証明する国際的に認められている試験はまだないのだが研究は盛んに行われている。いくつかの可能性は考えられる。

- ・企業が新化学物質を生産したい場合、新しく迅速な *in vivo* および *in vitro* Screening Test が義務づけられる。

- ・既存の *in vivo* 試験には内分泌攪乱の有無を証明するための補助因子が追加される。

- ・内分泌攪乱を証明する新しい *in vivo* 試験の導入。

EC のような国際的な組織の研究および活動は現在まで新しい試験の導入や既存の試験の拡大について決めるよりは、試験の開発および批准の方に努力してきた。OECD に設立された EDTA によってグローバルな調和が行われている。

1.2 現在の国際研究

世界中に内分泌攪乱化学物質の分野で研究が盛んに行われている。インターネットのホーム・ページは数千もある。ドイツの UBA が作った European Endocrine Disruptors Research Inventory や米国の EPA (Environmental Protection Agency) が作った Federal Research Project Inventory の一部である Endocrine Disruptors Research Initiative のようないくつかのホーム・ページは現在の研究の概要を挙げている。OECD と IPCS が協同にグローバル研究目録を作っている（1.2.5 の WHO 研究を参照）

現在の国際研究のすべてを取り上げることは不可能である。したがって本付録は最も重

要である国際的な組織の研究のみに触れる。

1.2.1 OECD（経済協力開発機構）

内分泌攪乱化学物質に関するホーム・ページを実施している OECD による 4 つの活動が重要である。

- ・スウェーデンとフィンランドが 1997 年と 1998 年に行われたアンケート調査。この調査は OECD 会員を対象に内分泌攪乱化学物質という問題をどれほど厳格であるか、どのような（試験開発を中心に）研究が必要であるかを調べた。

- ・英国が発表した詳細概要報告書。この報告書は化学物質がホルモン体系へ及ぼす影響を証明する既存の試験の概要である。

- ・ OECD の EDTA(Endocrine Disruptors Testing and Assessment Working Group)の設立。(1998 年 3 月 10~11 日に第一回会合) この会議には 19 カ国、EC、工業界、NGO の代表が参加した。重要な内容の 1 つは DRP(Detailed Review Paper)に基づく既存の試験方法についての議論であった。結果としてこれから開発される新しい試験を評価するための国際的なプログラム開始が決定された。1998 年 11 月 12 日~13 日に行われた第 2 回研究会において哺乳動物に関する 3 つの試験が決定され、これから評価されることになる。このプログラムへの資金援助は主に米国、(7 千万米ドルの国内プログラムを設立している)日本および工業が行う。哺乳動物と魚のための評価プログラムを導く OECD Management Teams が近いうちに設立される。

- ・ Global Resaerch Inventory への貢献：WHO の研究を参照 (1.2.5)

米国と EC による内分泌攪乱化学物質という問題へのアプローチは原点がかなり異なる。米国は方針に方向づけられたアプローチを取り、EC は科学に方向づけられたアプローチを取っているといえる。米国は議会の指定をもとに研究を進めている。OECD 内に開発や結果についての情報交換が行われており、そして可能な限りでは研究が調和される。

1.2.2 EC

「環境管理、公衆衛生および消費者保護委員会」は内分泌攪乱を起こす化学物質に関する草案を作る最中である。

「欧州連合科学研究開発部門」(Science, Research and Development : DG-XII) は 1995 年から「環境と気候プログラム」の名でこの分野に取り組んでいる。活動は 5.853.000ECU の予算を持つ「費用分担活動契約(Shared-cost action contracts)」に基づき、国際的な活動やプログラムへの参加から成り立っている。現在「技術開発および実証活動に関する第 5 回 EC 研究枠組みプログラム(5th Framework Programme of the European Community for

Research, Technological Development and Demonstration Activities)」の設立に力を入れている。ECによると、研究は次第にメカニズムに関する情報をリスク判断手順に取り入れるのである。

その他、欧州連合一消費者政策/消費者健康保険部門 (Consumer Policy and Consumer Health Protection : DG-XXIV) では CCTEE 委員会 (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment) の中に内分泌攪乱化学物質研究専門調査委員会が作られた。この専門調査委員会は次の問題を中心に内分泌攪乱化学物質に関する報告書を準備している。

- ・現在、人間や環境体系への影響はどこまで理解しているか。
- ・どのような試験方法を作るべきか。

この報告書は近いうちに発表され、EC が取る方針および EC がどの研究を資金援助するかを決めるためのガイドラインとなる。

最後に DG-XI (Environment, Nuclear Safety and Civil Protection) も内分泌攪乱化学物質分野の研究に取り組んでいる。現在に立場報告書が準備される。この中には短・中・長時間の活動が説明されている。短期間活動 (3 年間以内) では内分泌攪乱を起こす原因および結果についての研究が優先される。さらに OECD の枠組みで国際的に調和された適格審査および試験手順の開発に関する協同研究は重要である。そして、監視プログラムおよび国民に与える情報のために内分泌攪乱を起こす可能な化学物質のリストを作ることが提案された。中期間活動 (3~5 年間) では「第 5 回 EC 枠組みプログラム」が行う研究が注目され、研究結果をどのような方針に取り入れるかということが考慮され、そして内分泌攪乱化学物質の代用を開発することが重用される。長期間活動 (5 年間以上) は法律の改作を目的とする。

1.2.3 米国環境保護庁 (US-EPA)

内分泌攪乱化学物質に関するプログラムの開発は最も進んでいるのは米国である。1996 年に米国の議会は「食品質保護法 (Food Quality Protection Act)」および「安全飲料水法 (Safe Drinking Water Act)」を採択した。この法令によって米国環境保護庁は内分泌攪乱による結果を同定する試験方法を開発し、実行する。1999 年 8 月にスクリーニングと試験プログラムが開始し、すべての農薬および飲料水に含まれている化学物質を検査する。政府、工業界、学者および NGO の代表が参加する内分泌攪乱化学物質スクリーニングと試験諮問委員会 (EDSTAC: Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee) が設立された。

EDSTAC は 4 つの専門調査委員会から成り立っている: Principles Work Group, Priority Setting Work Group, Screening and Testing Work Group, Communications and Outreach Work Group。現在までの最も重要な結果は以下の通りである。

化学物質が内分泌攪乱化学物質であるか否かを証明する試験作戦の枠組みが開発された。この作戦は3つの段階からできている。

- ①Priority Setting (優先順位の決定)
- ②Screening (スクリーニング)
- ③Testing (試験)

それぞれの段階には試験は既開発されており、または開発の最中である。Priority Setting の段階には EDPSD (Endocrine Disruptors Priority Setting Database) が作られた。このデータベースは化学物質9万種類の概要レベルの情報を含む。ほぼすべての化学物質に関しては内分泌攪乱についての情報が実在しないため、いわゆる HTPS (High Throughout Pre-Screening) が作られる。これには化学物質1万5千種類が *in vitro* に研究され、女性ホルモン (oestrogen)、男性ホルモン (Androgen)、およびチロキシン (Thyroxine) への影響が調べられる。HTPS の結果は Priority Setting の段階にも利用されることになる。

部分的には既に開始されているにもかかわらず、EDSTAC プログラム全体はまだ米国環境保護庁の認可を待っている。2000年8月に米国環境保護庁がこのプログラムが継続されるかについて議会に報告しなければならないのである。最も高いレベルの試験 (2世代試験) は2002年以降に開始される。これらの試験が長い期間にわたって行われるため、プログラムの最終結果である内分泌攪乱を起こす化学物質のリストは21世紀の10年代の中ばごろ発表される予定である。

1.2.4 化学工業

1996年6月に「欧州化学工業協会」(European Advice Council for Chemical Industries : CEFIC) は EMSG (Endocrine Modulator Steering Group) を設立した。1998年5月14日にはこの EMSG は700万米ドルの研究プログラムが開始されると発表した。このプログラムは化学物質による人間および環境への影響を調べ、試験方法を開発する。このプログラムは「日本化学工業協会」(Japan Chemical Industry Association : JCIA) および「米国化学工業協会」(Chemical Manufacturers Association : CMA) も参加する2000万米ドルを資金とするグローバルな研究プログラムの一部である。疫学的要素 (生殖器の変態、睾丸のガン、精子の質) *in vitro* 試験、環境に存在する内分泌攪乱化学物質と魚のポピュレーション動態との関連、や魚の *in vivo* スクリーニング試験などを研究テーマとする。

1.2.5 国際化学物質安全フォーラム (世界保健機構)

WHO は Steering group を設立した (1998年3月16日~18日に初めて集合した)。このグループは IPCS (国際化学物質安全性計画) が中心となり内分泌攪乱化学物質の国際的な研究目録の開発と、これら物質についての最新の国際的評価をまとめることになっている。グローバルな研究目録は IPCS と OECD の共同作業となる。

1.2.6 国際化学物質安全フォーラム (International Forum on Chemical Safety)

1.2.5 には国連の一部である IPCS に触れた。その他に国連は国際化学物質安全フォーラム (International Forum on Chemical Safety : IFCS)を通して活動している。国際化学物質安全フォーラムは多角的なグループで、1992 年リオ・デ・ジャネーロに行われた国連環境開発会議 (UN Conference on Environment and Development : UNCED)の勧告によって 1994 年に設立された。1992 年 2 月に EC と米国環境保護庁が内分泌攪乱化学物質に関する研究活動で協力すると約束した。そして、国際化学物質安全フォーラムは国連の IOMC(Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals)に内分泌攪乱化学物質に関するいくつかの課題の他に研究作業を推進させると任命した。

1.2.7 国際ワークショップの結果

近年の研究結果はいくつかのワークショップに報告されている。その中で最も重要であるのは以下の通りである。

- ・ CMA, WWW および US-EPA が米国で開催したスクリーニングおよび試験方法に関するワークショップ。

- ・ 1996 年 12 月 2 日～4 日に英国の Weybridge に開催された European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife

- ・ 1997 年 4 月 10 日～13 日にオランダの Veldhoven に開催された ETAC - Europe, OECD, EC Expert Workshops on Endocrine Modulators and Wildlife: Assessment and Testing(EMWAT)。

これらのワークショップの結果は以下の通りまとめることができる。

内分泌攪乱化学物質が人間に影響を与えるかどうかはまだ明白されていない。一方、内分泌攪乱化学物質が環境に与える影響は証明できた。例として Tributyltin による影響といわれる軟体生物の Imposax が挙げられる。人間に現れた影響に関する研究の場合、研究テーマは精子の質および量への影響から、乳癌および睾丸ガンへ移り変わりつつある。内分泌攪乱化学物質による影響と生活習慣との関連も妥当なテーマである。環境への影響に関する研究は生態系のポピュレーションレベルと化学物質の存在との因果関係を中心として進んでいる。

研究の多くは試験の開発を目的としている。これらは *in vivo* スクリーニング試験や *in vitro* スクリーニング試験も、長期間にわたるより複雑な試験も含む。現在のテストガイドラインを改善する必要がある。特に環境に現れる影響を研究するのに必要である *in vivo* 試験への研究はまだ不足している。これには新しいテストガイドラインの開発や無脊椎動物、爬虫類動物や両生動物のホルモン体系の基礎的研究を含む。

このテーマについて残っている不確実なところを明らかにするため、国際的な協力が必

要である。政府、科学者およびNGOの共同プログラムは重用されるべきである。このような共同プログラムが開始されつつある。

1.2.8 AESCLEPIOS プロジェクト

A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability というプロジェクトは職場で化学物質に曝露している男性の生殖力を調査することを目的にしている。男性の生殖力へのリスク要因を同定し、特徴づけることも目的である。このプロジェクトは1994年に開始し、近いうちに最終結果が発表される。

2. 内分泌攪乱化学物質に関する国内研究

国内レベルでも内分泌攪乱化学物質研究は盛んに行われている。これらの研究の一部はECが資金援助している他の国との共同研究である。多くの国立研究所、大学の研究所や他の研究機関が参加している。国内で行われているレベルの研究調整は最近設立されたLOPES（オランダ内分泌攪乱化学物質研究者グループ）（事務局はDepartment of Public Worksに置かれている）が行っている。

国際研究と同様、すべての研究を記述することは不可能であり、その上、この分野が早い速度で発達しているため、概要もすぐに古くなるため、ここでは最も重要な研究のみ取り上げる。LOPESは今、オランダでの現在の研究のより詳細な概要を作り、近いうちに発表する予定である。その他、Department of Public Worksが1996年と1998年に内分泌攪乱化学物質に関する全国研究会を開催した。この研究会の報告書は現在オランダに行われている研究を詳細に記述している。

2.1 人間への影響を調べる研究

1996年にRIVM（国立公衆衛生環境国立研究所）は「環境に存在する女性ホルモン物質の公衆衛生への影響」という報告書を発表した。現在の研究文献を批判的に検討した結果、環境に存在する女性ホルモン物質と人間への影響との関連は明白ではないとしている。さらに1997年にRIVMは「Is Sperm Quality Actually Declining? A Literature Survey」という報告書を発表した。この報告書は報告書に記述されている疫学的研究は精子の量および質の減少を十分に証明できないとしている。TNOで行われた農薬の生殖影響を調べる研究は曝露と結果との関連について明白な結論を出せなかった。

現在の研究は内分泌攪乱によって生じた可能性がある人間に見られる変化と可能な要因（例えば内分泌攪乱化学物質への曝露）との関連も、内分泌攪乱を起こすことが可能な化学物質との実際の曝露および予測できる影響も両方調べている。後者の研究は国民全体および（特殊の）労働者人口を対象としている。

その他、内分泌攪乱の特徴に関して、化学物質のPriority Settingおよびリスク判断

を調べる研究も行われる。既存の試験の評価、および試験法開発や批准が行われている。さらに、内分泌攪乱の仕組みを把握するため、および幼児への影響を調べるため、特定の化学物質の研究が行われている。

2.2 環境への影響を調べる研究

特に水生環境には繁殖力の減少と内分泌攪乱化学物質の存在との関連を示す徴候がある。例として（オランダにも観察できた）TBT (Tributyltin) を含む、防汚塗料によって生じた軟体動物の Intersex や Imposex が挙げられる。近いうちに発表される「内分泌攪乱化学物質と繁殖力」に関する健康委員会による勧告は国内の研究を取り上げる。この研究はいくつかの方向性を持っている。

2.2.1 内分泌攪乱化学物質の存在

1996年に Department of Public Works はオランダの水生環境での既に知られている女性ホルモン物質や異物エストロゲン物質の存在、または疑わしい化学物質の存在を調べた。文献に基づくこの報告書はオランダでの状態に重要であるもっとも大切な化学物質を取り扱っている。我々の知識が低いため、この化学物質の濃度および影響を調べる研究が必要であると結論された。したがって、1997年に Department of Public Works がいくつかの天然エストロゲン、ピル、および合成エストロゲンの存在を調べた。なお、女性ホルモン活性は *in vitro* Bioassay によって調べられた。結果は近いうちに発表される。この研究は他の国に行われた類似の研究結果と同様であった。環境中の存在の（空間的または時間的）変動をよりよく把握するため、1999年に LOES（女性ホルモンに関する国内研究）が開始される。このプログラムは EC に援助されているこれから3年間にわたってヨーロッパの9カ国に行われる COMPREHEND プログラムとの協同研究である。このプログラムはポピュレーションレベルの影響や内分泌攪乱活性を検出するための研究方法開発をしている。

総合的な化学物質の負荷によるいくつかの陸生生態系への影響の調査研究も行われている。主に調査される化学物質は内分泌攪乱可能な化学物質である。

2.2.2 内分泌攪乱化学物質による影響

環境汚染による河口や海での生物種の繁殖への影響に関する研究が行われている。内容としては、方向づけされたフィールドワーク、因果関係を調べるための実験室での研究やメソコスムでの研究が挙げられる。

さらにオランダでの水底に検出される環境汚染物質の混在する内分泌攪乱化学物質による繁殖への影響が研究されている。胎児段階を含む生涯のそれぞれの段階における曝露による影響が区別され調べられる。

魚に見られる内分泌攪乱のメカニズムが研究されている。この研究には TBT、そして有機スズ化合物によるバイ貝への影響の仕組みが研究される。最も敏感である新生児および幼児段階を中心に研究を進める。

2.2.3 内分泌攪乱化学物質を調べるための試験開発および確立

環境に存在する内分泌攪乱化学物質を同定するための試験法開発および確立である。魚を対象とした試験方法が中心となっている。

さらに化学物質の混在による内分泌攪乱を調べるための新しい in vivo 手法が開発されるところである。

☆用語および略語のリスト

Arbo	労働安全衛生規則
COMPREHEND	Community Programme of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disruptor
EDTA	Endocrine Disruptor Testing and Assessment Working Group
EDSTAC	Endocrine Disruptor Screening and Advisory Committee
EMSG	Endocrine Modulator Steering Group
IFCS	International Forum On Chemical Safety
Imposex	雌に雌の生殖器の他に（部分的な）雄の生殖器が共存すること
Intersex	生殖器に雄および雌の生殖器が共存すること
Invertebraten	無脊椎動物
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LOES	内分泌攪乱化学物質モニタリング計画
OSPAR	北海に関する Oslo-Paris 条約
RWS	Department of Public Works
SETAC	Society of Environmental Toxicology and Chemistry： 環境毒性化学会
SOMS	化学物質管理戦略報告書
TBT	Tributyltin：トリブチルすず