

## 分担研究報告書

### 「胎児曝露文献データベースの作成」

分担研究者 関澤 純 国立医薬品食品衛生研究所

#### 研究要旨

(1) 内分泌攪乱化学物質に関し関連情報は膨大に存在するが、リスク評価の観点から内容を精査・検討する必要がある。内分泌攪乱化学物質のリスク評価において、もっとも大きく不確実性に寄与する要因のひとつとして、曝露時期がある。ことに胚や胎児の発生過程における化学物質の曝露による不可逆的な影響を含む有害影響については未知の部分が多い。

(2) 現在のところ、OECDなどが検討している内分泌攪乱化学物質による影響の試験法としては、成体を用いた成体における影響の検出が中心となっている。本研究では、内分泌攪乱化学物質によるリスクとして有害性の面から重要性が高く、より敏感と思われる、知識の不十分さによる不確実性が大きいと思われる胎児期の曝露による影響について、何が知られていて、何が知られていないかを整理し、不確実性要因の解明に寄与することを目指す。

(3) 内分泌攪乱作用の疑いについてこれまで関心を集めている化学物質について、胎児期曝露のどのような情報が得られているかを検索した。

(3) 検索結果を基に、内分泌攪乱化学物質としてのリスク評価の観点から、重要と考えられる文献を分類・整理し、データベース化しデータベース化を行った。一部の文献を基にリスク評価の不確実性要因の分析を行った。

#### A 研究目的

因が一様でなく分布を持っているために生じる不確実性がある。

(1) 健康リスク評価における不確実性には、(A) 未知の要因が介在するために不確かさを生ずる真の不確実性とも呼ばれる部分と、(B) 人(動物)および環境要

(2) 内分泌攪乱化学物質のリスクを評価する上で、もっともクリティカルな要因のひとつと考えられた曝露時期の問題を解

明するために、内分泌攪乱を疑われている物質について胎児期あるいは胚(母体の妊娠期間中)の曝露による影響の知見がどのようなものであるかを解析する。

## B 研究方法

Internet Grateful Med (NLM) の Toxline を使用し、1985 年—1999 年の文献を環境庁が内分泌攪乱の可能性を持つ化学物質としてリストした化合物に植物エストロゲン物質を追加し、CAS 登録番号と4つのキーワード(fetus, embryo, fetal exposure, reproduction)を組み合わせて検索した(表1)。

## C 研究結果

### (1) 胎児期曝露情報の解析

91種類の物質についての検索結果(表2)を基に、物質特定、試験と影響の特定、文献特定のための項目を持つデータベースを作成した(表3)。

(2) この際に、検索により見つかった文献のすべてを入力するのではなく、文献の要旨を基にリスク評価に関連の深い文献のみを選択した。重要な文献については文献コピーを入手し、内容を精査し試験と影響に関する項目の内容を確認した。

(3) 表3は検索された膨大な文献を精査して、現在のところ 100 件余について、必要な事項を記入しつつある。これまで文献情報と物質情報はほぼ完成させた。今後これらについて影響情報を検討しデータベースとして完成させる。

文献については未入力のものもあるので、12 年度も引き続き作業を行い、完成させるとともに、本データベースの中から得られる重要な知見を取りまとめる予定である。

## D 考察

(1) 内分泌攪乱化学物質は、リスク評価における不確実性の問題を鮮明なかたちでクローズアップさせた。すなわち投与時期の違いによる影響の検出の可否、用量—反応関係評価におけるフィードバック制御への考慮、発生における不可逆過程のスイッチのオン・オフの結果が発達過程のある時期になって検出される問題、内分泌系・神経系・免疫系相互の関連と複雑な制御機構の攪乱の問題などである。

(2) 内分泌攪乱化学物質問題は、単にある化学物質の試験管内試験でレセプター結合活性の有無や関連遺伝子の発現誘導、あるいは卵巣・精巣切除ラットでのホルモン活性の有無ではとらえきれない問題を内包しており、不確実性が大きい。また従来の毒性評価(毒作用の確認、用量—反応関係の評価)では、十分考察されていなかった事柄に目を向けさせた。

(3) 本文献データベースも参考にしつつ、重要性が高いと考えられる物質については、典型例についてリスク評価関連文献を集中的に入手し、リスク評価における不確実性の解析を進めている。

## E 結論

(1) 国際的に内分泌攪乱影響の検出系の検討が進められてきているが、もともと肝心なことのひとつである胎児期曝露による次世代への影響への考察と、これまでの研究の蓄積が少ない。したがってまず胎児期曝露による影響として、これまで懸念されてきた化合物について、何が知られているかを明確にし、逆に何がこれから知られなければならないかを示し、内分泌攪乱化学物質のリスク評価における不確実性要因の解明の寄与することを企図した。

(2) 現在のところ100件余について、文献情報と物質情報はほぼ完成させた。今後これらについて影響情報を検討しデータベースとして完成させる。文献については未入力のものもあるので、12年度も引き続き作業を行い、完成させるとともに、本データベースの中から得られる重要な知見を取りまとめる予定である。

(3) 次年度は今年度の検索結果を基に、胎児期曝露の文献のうちリスク評価にクリティカルと考えられる文献を解析し、結果を整理しデータベース化する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) Sekizawa J (1999) Integrated

approach for the risk assessment of chemicals – case studies on endocrine disruptors, The 2nd Pan-Pacific Conference on Pesticide Science, October 24-27, Hawaii

2) Sekizawa J (1999) An example of integrated approach for health and environmental risk assessment: case of organic compounds, The 3rd International Water Association Specialized Conference on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants – ECOHAZARD '99-, December 5-8, Otsu

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. 実用新案登録 なし