

総括研究報告書

「内分泌攪乱化学物質等、生活環境中の化学物質による  
健康リスクの評価における不確実性の解析に関する研究」

主任研究者 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。本研究では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調査しデータベース化を進めている。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。
- (2) ダイオキシンによる人へのリスクを評価するためには不確実な要因がさまざまある。事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、そのような事象が起りうる確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係について統計的な解析を行った。わが国で耐容一日摂取量を評価する際に用いられた動物試験データについても、同様な解析を行った。新生児におけるダイオキシン類同族体の体内半減期を推定し、個体差に基づく不確実性について解析した。
- (3) 昨年度、多くの日本人が外界から摂取している化学物質のうち、もっとも広範に意味あるレベルでエストロゲン作用を及ぼしている可能性を持つ大豆中のエストロゲン物質について、その摂取による健康へのリスクとベネフィットを文献情報に基づいて解析した。本年度は日本人の間で実際にどのようなことが起きている可能性があるかを知るために、女子大生を対象としたアンケート調査を行った。その結果、大豆食品を多く摂取している学生はそうでない学生に比べて生理が順調である傾向が見られた。
- (4) 国際的な健康リスク評価のハーモニゼーションの一環として進められているリスク評価における不確実性係数の適用における改善のための討議資料を入手し、一部を翻訳し検討を加えた。

## 主任研究者

国立医薬品食品衛生研究所

化学物質情報部室長 関澤 純

## 分担研究者

(財)食品医薬品安全センター

秦野研究所副所長 今井 清

国立医薬品食品衛生研究所

大阪支所生物試験部室長 江馬真

国立医薬品食品衛生研究所

病理部室長 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所

病理部室長 三森 国敏

(株)三菱化学安全科学研究所

技術グループ部長 吉田 喜久雄

## A 研究目的

(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とがある。

(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。

(3) 関心を呼び膨大な知見があるダイオキシンについて、人および動物における生殖・発達影響リスクの不確実性分析を行う。

(4) 一般の日本人にとり外界から摂取するエストロゲン活性を持つ物質のうち、活性と摂取量から考え、もっとも影響の可能性の高い大豆中のエストロゲン物質について、若い女性の間で摂取レベルと生理など健康への影響を解明する。

(5) 健康リスク評価における不確実性係数の適用のあり方を見直す国際的な動きについて、最新の欧米でのワークショップのレポートを基に検討する。

## B 研究方法

### (1) 胎児期曝露情報の解析

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。

### (2) ダイオキシンの生殖・発達影響についての不確実性分析

事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、そのような事象が起りうる確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係について米国環境保護庁(EPA)が開発した

Benchmark Dose 推計ソフト(BMDS)を用い統計的な解析を行った。

わが国で耐容一日摂取量を評価する際に用いられたラット雌で見られた Vaginal thread の出現の確率についても、同様な解析を行った。

ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDD)と、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)あわせて4種類の同族体の新生児における体内半減期を、胎児期の負荷量、出生後の体重、脂肪含量などの既報値を参考にして推定した。個人差によるバラツキの不確実性についても検討した。

### (3) 大豆エストロゲン摂取の女性の健康への影響に関する調査

都内女子大学の学生 365 名を対象に 1999 年 11 月に日常生活、大豆製品の摂取量に力点を置いた食生活、健康状態の関連について、アンケート調査を行った。回収率 68.2%(実数 249 名)を得、生理の異常などの症状と、大豆製品の摂取量のほかに、食事の規則性、喫煙、睡眠時間などとの関係について解析した。

(4) 1999 年 4 月に欧州連合が、また 5 月に米国環境保護庁・カナダ厚生省が共催した健康リスク評価における不確実性係数の適用手法の検討に関するワークショップのレポートを入手し、検討を加えた。また IPCS (国際化学物質安全性計画) と協力して、健康リスク評価における不確実性解析の事例研究を行った。

## 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。

### (2) ダイオキシンの生殖・発達影響についての不確実性分析

人のレベルでダイオキシン曝露により生じたことがほぼ確実である明瞭な影響で、曝露レベルも知られている事象として、曝露両親から生まれた子の性比をとりあげた。

イタリアのセベソで 1976 年におきたダイオキシンの大量放出事故後約 8 年間に生まれた 17 人の子供のうち、両親の血清脂肪中 TCDD 濃度が 100 ppt 以上の場合 12 人がすべて女兒であった。

このデータに log logistic model を適用しこのような事象の 10% 発現確率のベンチマークドーズを推計すると約 60 ppt となった。

女兒ばかりが観察された母親グループのうち血漿中の濃度が最低の濃度(126 ppt)の母親から生まれた子供が偶然により女兒であった可能性が無視できないので、この子が男であったと仮定すると 10% 発現確率のベンチマークドーズは 121 ppt となった。これらの値は最近のドイツ、米国、日本の成人の平均的な血清中ダイオキシン類濃度(TEQ: 毒性等量)が 20 から 40 ppt であることと比べると、やや高いものであった。

他方、妊娠 8 日目のラットに TCDD を単回投与した時に観察された Vaginal

thread (わが国のダイオキシン耐容摂取量は、この現象をひとつのクリティカルな事象と考へて、4 pg/kg bw/日と決められた)について同様に 10%発現確率のベンチマークドーズを推計すると、309 ppt という値が得られた。

新生児体内半減期を推定した結果、個体差を考慮した結果、2,3,7,8-PCDD, 1,2,3,7,8-PCDD, 1,2,3,7,8,9-PCDD, 2,3,4,7,8-PCDF のについて、それぞれ 0.28-1.6, 0.25-0.89, 0.37-4.9, 0.28-4.6 年(95%信頼限界値の上限と下限で示す)と、推定された。

### (3) 大豆エストロゲン摂取の女性の健康への影響に関する調査

大豆摂取が少ない人ほど、不正出血や経血量異常が多い傾向が見られた。大豆多食者と少食者の間で、貧血の有無に差が見られたが大豆製品摂取量と貧血の有無の間では明瞭な並行関係は見られなかった。貧血の有無に関しては、喫煙や睡眠時間が大きく影響していた。

(4) 健康リスク評価における不確実性要因を解析し、よりデータを重視した精密なものにしようとする気運があり、欧米では研究が重ねられてきた。この研究成果を踏まえて 1999 年に入り、欧州連合、米国・カナダでリスク評価への具体的な適用を目指したワークショップがあいついで開かれた。研究班ではこのレポートの部分和訳を行うとともに内容を検討した。

## 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可能性、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可能性などである。

(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、あるいは卵巣・精巣切除ラットでのホルモン活性の有無とといったことだけでなく、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) 不確実性解析は、解析すべき具体的なテーマを一度に具体的に突きつけられたわけだが、本研究では予算、人員、時間の制約の中で、その典型例をいくつかとりあげて、検討と解析を進めている。

## E 結論

(1) これまで国際的にも、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、もっとも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

いかを示そうと考えた。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。

(2) ダイオキシンによるリスクについては、いくつかの新しい手法をとり入れた耐容摂取量の評価がなされたが、その後さまざまな重要な新しい知見が輩出しており、またダイオキシン類としてPCBなどが一括して扱われたが、毒性影響のあり方や影響等量の評価にも問題が多くあり、検討が必要となっている。特に人における影響のあり方と、曝露の分布、影響の感受性の種差・個体差を考慮した不確実性解析をさらに進める。

(3) 日本人に食生活を通してもっとも影響を与えている可能性がある大豆中のエストロゲン物質については、昨年にひきつづき若い女性に加えて更年期前後の女性を対象としたアンケート調査を行うとともに、東京農業大学の渡邊昌教授、跡見学園女子大学石渡尚子講師と協力して、更年期前後の女性に大豆エストロゲンの本体であるイソフラボンを一定期間服用した際の生理的な変化について調査する。

(4) IPCS(国際化学物質安全性計画)に協力して5月にはベルリンで健康リスク評価における不確実性係数の適用の改善について、国際ワークショップを開催する。ここでは種差、個体差の要因として、キネティクスとダイナミクスのそれぞ

れについて、事例を用いて、どのようなデータが必要とされ、またどのような解析が適切かつ有用であるかについて検討する。本ワークショップの成果と昨年の欧米でのワークショップの成果を紹介し、また独自に適用した成果を紹介するための国内のワークショップ開催を予定している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 関沢 純, 大屋幸江(1999)植物エストロゲン物質の日本人の健康への定量的リスク・ベネフィット解析、日本リスク研究学会誌、11(1) 75-82

### 2. 学会発表

- 1) Sekizawa J, Imai K, Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity – its implication to human risk assessment, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 2) 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
- 3) 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

4) Sekizawa J (1999) Benchmark dose  
estimation for reproductive and devel-

opmental effects of dioxins, Interna-  
tional Symposium on Environmental  
Endocrine Disruptors, December 9-10

5) 関澤 純(1999)内分泌攪乱化学物質  
のリスク評価における総合的なリスク  
評価のアプローチ, 日本リスク研究  
学会第12回研究発表会講演論文  
集、200-207

#### 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