

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

健康影響に関する情報収集と評価

分担研究者 関沢 純 国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部情報第一室長

研究要旨

内分泌攪乱化学物質の健康影響を考える上で感受性や、発達過程における不可逆性の点から考えて最も重要性が高いと思われる胎児期曝露の情報を集中的に検索し、化合物毎に整理した。これらを観察された健康影響とその背景メカニズムの検討を行えるように、物質特定情報、動物種試験条件などの情報、観察された影響情報、文献特定情報に分類し、整理したデータベースを作成した。このうち植物ホルモン物質、有機錫およびダイオキシンについて詳細な検討を行った結果を公表した。

A. 研究目的

内分泌攪乱化学物質に関して、関連情報は膨大に存在し、殊に環境、食品中や食品容器からの溶出などの分析データはかなり集約されてきたが、さらに重要なこととして健康影響リスク評価にクリティカルな情報の整備と、その内容の厳密な評価検討が要求されている。現在問題とされている物質を中心にそれら物質のリスク評価にクリティカルな情報を収集、データベースに整理し評価を加え、本研究班における試験法開発を支援する。
今年度は生殖・発達に不可逆的な影響を及ぼす可能性が高いとされる胎児期曝露による影響データの情報を中心に収集し、生殖・発達への影響リスクを評価し、研究班における試験法の確立の参考とする。
前年度における解析手法を踏襲し、人における健康影響と影響メカニズムのデータ、曝露のデータも総合して、いくつかの関心が持たれている物質についておよそのリスクレベルを推測する。

B. 研究方法

次のように行った。

- (1) Internet Grateful Med (NLM) の Toxline を Web 上で使用し、1985 年ー 1999 年の文献を 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) 検索の対象化合物は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 登録番号で 91 種類の物質とした。
- (3) 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。

(倫理面への配慮) 特に必要なし

C. 研究結果

内分泌攪乱化学物質の健康影響を考える上で感受性や、発達過程における不可逆性の点から考えて最も重要性が高いと思われる胎児期曝露の情報を集中的に検索し、化合物毎に整理した。これらを観察された健康影響とその背景メカニズムの検討を行えるように、物質特定情報、動物種試験条件などの情報、観察された影響情報、文献特定情報に分類し、整理したデータベースを作成した(添付表1, 2参照)。このうち植物ホルモン物質、有機錫およびダイオキシンについて詳細な検討を行った結果を公表した。

D. 考察 E. 結論

問題とされている物質を中心に、内分泌攪乱化学物質の健康影響の評価にとり、クリティカルと考えられる胎児期曝露による影響を中心とした情報を中心に収集し、試験の条件、メカニズムの考察などの面から考察を加え、系統的な整理を行った。
今後胎児曝露データベースの内容を充実し、さらに有用なものとする予定である。

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 (発表誌名巻号・頁・発行年)

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 developmental effects of dioxins, International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors, December 9-10,

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

表 1 検索結果 (配列は50音順)
 A/B 胎児曝露に関する文献リストにBのうちAを入力
 * 名称で検索したもの
 ** いくつかの化合物をCAS登録番号で検索した結果をまとめた。
 〈その他〉は環境ホルモン作用で集めた文献

アルキルフェノール類	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction	その他	文献リスト に
4-n-オクチルフェノール	2	1	5	19		
4-t-オクチルフェノール	1/1	1	1	27		0
ノニルフェノール(CAS 25154-52-3)	1	2	3/8	50		3
ノニルフェノール(CAS 104-40-5)	2	2	5	45		
4-t-ブチルフェノール	1	1	1	11		
4-n-ヘキシルフェノール	0	0	0	1		
4-ヘブチルフェノール	0	1	0	1		
4-n-ペンチルフェノール	0	0	0	1		

スチレンオリゴマー	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction	その他	文献リスト に
スチレン 2 量体	0	0	0	0		
スチレン 3 量体	0	0	0	0		

フタル酸エステル類	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction	その他	文献リスト に
フタル酸ジ-n-ペンチル	0	1	0	22		
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	36	71	9/38	211		8
フタル酸ジ-n-ブチル	5/15	40	7/19	109	1/1	13
フタル酸ジエチル	3/4	1/15	2/9	33		2
フタル酸ジシクロヘキシル	0	0	0	0		
フタル酸ジプロピル	0	0	0	6		
フタル酸ジヘキシル	1/1	1	0	17		0
フタル酸ブチルベンジル	4/15	5/25	3/8	69	3/3	12

分類できないもの	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction	その他	文献リスト に
アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	1/3	3	1/3	15		2
PCB	21	63	32	233		
ゲニステイン*	5/5	22/22	8/8	81		28
ダイオキシン*	263	559	370	1297	8/8	8
ダイゼイン*	1	3	2	43		
ビスフェノールA	4#	10	14#	77		
ブチルベンゼン n-	1	1	2	4		
ベンゾ(a)ピレン	147	459	128	612		
ベンゾフェノン	1	2	1	4		
ポリ臭化ビフェニール	0	2	1	1		
有機スズ**	20	42	22	176	19/19	19

農薬と有機塩素化合物	fetus	embryo	fetal exposure	reproduction	その他	文献リスト に
o, p, - DDD	0	0	0	0		
p, p, - DDD	12	63	19	296		
o, p, - DDE	5	9	4	73		
p, p, - DDE	30	126	44	734		
o, p, - DDT	8	27	18	191		
p, p, - DDT	42	181	68	1038		

表2 胎児曝露に関する文献リスト (部分)

* 関連の有無または詳細を記入

人についての文献で記載

** 文献入手済み

影響の種類: In Vitro = V, 生殖毒性 = R, 発達毒性 = D, 免疫毒性 = I, 人 = H, その他 = O

Species (strain): sex (Number)	Exposure duration	Dose mg/kg/day	Route (media)	影響の種類	化合物名称	CAS番号	発行年	著者	タイトル	書誌事項	
Rat (CD): F (10)	From GD3 to PND20	0.250, 500, 750	Gavage (corn oil)	R	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1998	Myhreest E, Cattley RC, Foster PM	Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism ?	Toxicol. Sci. 43(1): 47- 60	**
Rat (Wistar): F (10)	One of GD 6-16	1500	Gavage (olive oil)	D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1997	Ena M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Developmental Effects of Di-n-butyl Phthalate after a Single Administration in Rats	Journal of Applied Toxicology 17(4): 223- 229	**
Rat (Wistar): F (10)	GD0 to 11, or GD0 to GD 7,9 or	2.0% in diet	Feeding ad libitum	D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1997	Ena M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y	Embryolethality following Maternal Exposure to Dibutyl Phthalate during Early Pregnancy in Rats	Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 58(4): 636- 639	**
				R	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1997	Myhreest E & Foster P MD	Reproductive Tract Malformations in Rats Following in Utero and Lactational Exposure to Di-n-butyl Phthalate	Teratology 55(1): 65	**
				R	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1995	Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA	Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers	Scandinavian Journal of Work Environment & Health 21(5): 325-334	**
				D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1993	Ena M, Amano H, Itami T, Kawasaki H	Teratogenic Evaluation of Di-n-butyl Phthalate in Rats	Toxicology Letters 69(2): 197-203	**
Rat (Wistar):		1.25, 2.5, 5.0% in diet	Feeding ad libitum	D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1997	Ena M, Miyawaki E, Harazono A, Kawashima K	Developmental toxicity evaluation of phthalic acid, one of the metabolites of phthalic acid esters, in rats	Toxicology Letters 93: 109-115	**
				D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1986	Thomas JA, Wiencowski DB, Gilles BA, Thomas MJ, Youkilis EJ	Effects of Phthalic Acid Esters (PAEs) on the Neonate and Aspects of Teratogenic Actions	Environmental Health Perspectives 65: 243- 248	**
Rat (Wistar):		0.5, 1.0, 2.0% in diet	Feeding ad libitum	D	n-Dibutyl phthalate	84-74-2	1998	Ena M, Miyawaki E, Kawashima K	Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late	Toxicology Letters 98, ISS 1-2: 87-93	**