

平成11 - 12年度 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、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。
- (4) 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。
- (5) 内分泌攪乱化学物質の健康影響を考える上で、生体の感受性や、不可逆性の点から考えて重要性が高いと思われる妊娠期間中の曝露による影響情報を中心に検索し整理した。このうち健康影響の蓋然性が高い物質、すなわち大豆エストロゲン物質、有機錫、フタル酸エステル類およびダイオキシンにつき、物質情報、動物種、試験条件、観察された影響についての情報、文献情報を整理しデータベースを作成した。本データベースも利用してそれぞれの物質の健康リスクを検討した。

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に関して、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、とりわけ重要なのは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である。

これまでとりあげられた物質のうち健康影響の蓋然性が問題となりうる物質について、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、本研究班の試験法開発を支援することにより今後調査研究を進める必要性が高いと考えられる妊娠期間中の曝露による影響に焦点をあてて、整理する。

B 研究方法

(1) Internet Grateful Med (NLM) の Tox-line を使用し、1985 年～2000 年までの文献を 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。(表 1)

(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) このうち、ダイオキシン類、フタル酸エステル類、有機錫化合物、大豆エストロゲン物質については、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。

(4) リスクの検討は、それぞれ別途の目的

に応じて本データベースを部分的に利用して行った。

(倫理面への配慮) 特に必要なし

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)

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。

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。

(2) 文献検索結果

検索結果を表 4 に示す。reproduction がキーワードになっている文献はそれぞれの物質について、かなり多かったが fetus, embryo, fetal exposure となると一桁程度少なかった。ダイオキシンなど 4 物質を除き、fetus, embryo, fetal exposure のキーワードで検索される文献数は 100 以下ではあるが相当数あった。これは文献中にこれらの言葉が出てくるものをすべて拾っているためと考えられた。また内分泌攪乱の検出をエンドポイントとした試験研

究は必ずしも多くはなかった。

最近になって内分泌攪乱の検出をエンドポイントとした試験研究が急速に増えていることを考慮して、健康リスクの蓋然性が比較的高いと考えられる大豆エストロゲン物質、有機錫、フタル酸エステル類およびダイオキシン物質について、追加的に最近の報告（1998年-2001年）にしぼって検索、分類し、データベース化を試みた（表5）。

このうち重要と考えられた文献を入手し、内容を検討し、健康影響リスクを考える上で必要と考えられる情報を検討して、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、整理しさらに詳細な内容のデータベースを作成した（表6）。

(3) データベースを利用したリスクの検討

このデータベースも参考に大豆エストロゲン物質、有機錫、フタル酸エステル類およびダイオキシン物質について、リスク評価を行った。この結果、以下のことが考えられた。

(a) 有機錫とフタル酸エステルは、受容を介さないで哺乳動物や野生生物に生殖・発生影響を誘発する。

(b) 大豆エストロジェンは少なくとも日本において受容体を介した影響のほかに、いくつかのメカニズムを介してベネフィシャルな影響を実際に及ぼしていると考えられる（表7）。

(c) ダイオキシンについては人と実験動物で見られた生殖影響に質的にも大きな違いが見られている。

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といわれる物質は、化学的にのみならず、作用メカニズムにおいても多岐にわたり、必ずしも受容体経由で影響を及ぼしているものばかりではなく作用メカニズムと定量的なリスクの可能性をあわせて検討してリスクの評価を検討してゆかなければならない。

(3) ヒト以外で見られた影響がヒトにもあてはまるかについて、作用メカニズムと、キネティクス（吸収、分布、代謝など）とダイナミクス（標的臓器における分子レベルでの感受性）および、ヒトと試験動物における曝露レベルの相違について検討する必要がある。

(4) この意味でとりわけ胎児期曝露による影響についての的確に検出する試験系の整備が必要と考えられる。発生過程における発生・分化の制御メカニズムの解明に向けた研究の推進が内分泌攪乱化学物質のリスク評価にとり必要である。

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) 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整理した。

(3) Reproduction をキーワードとしてヒットする文献は比較的多く見られたが、胎児、胚の曝露試験を報告した文献の数は多くない。しかも内分泌攪乱の検出をエンドポイントとした試験研究は必ずしも多くはなかった。

(4) 現在主に行われている受容体結合や受容体経由の活性発現によるスクリーニング試験、成獣における子宮重量や精巣への影響を見る試験のみでは見落とす可能性のある影響や物質があり、生体の恒常性をかく乱して有害影響を及ぼす可能性を作用メカニズムを幅広く考慮して検討してゆく必要がある。

(5) 胎児期曝露による影響についての確に検出する試験系の整備が必要と考えられる。発生過程における発生・分化の制御メカニズムと、外的また内的要因によるその攪乱の可能性のの解明に向けた発生段階に応じた発現調節た研究などの推進が必要である。

(6) 人における健康影響と影響メカニズムのデータ、曝露のデータを総合して、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ために、本研究で試みたようなデータベースを整備し内容を充実させることが有用であろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

関沢 純 (1998) わが国の有機錫汚染による健康および環境影響リスクの評価、Bull. Natl. Inst. Health Sci., 116, 126-131

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

Sekizawa J (ed.) (1999) Triphenyltin compounds, Concise International Chemical Assessment Document, No.13, World Health Organization, Geneva

Sekizawa J, Suter G, Vermeire T & Munns W (2000) An example of an integrated approach for health and environmental risk

assessment : the case of organotin compounds, Water Sci. Technol., 42, 305-313

2. 学会発表

関澤(1998)わが国の有機すず汚染のリスク評価、第4回バイオアッセイ研究会・日本官許毒性学会合同研究発表会(9月、草津)

関澤、大屋(1998)植物エストロゲン物質の日本人における定量的リスク・ベネフィット解析、日本内分泌攪乱化学物質学会第1回研究発表会(12月、京都)

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, Venice)

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, Hawaii)

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

Sekizawa J (1999) Benchmark dose estimation for reproductive and developmental effects of dioxins 日本内分泌攪乱化学物質学会第2回研究発表会(12月、神戸)

関澤、江馬(2000)環境ホルモン物質としてのリスク評価の検討、日本内分泌攪乱化学物質学会第3回研究発表会(12月、横浜)

G. 知的所有権の取得状況

1.特許 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし