

●内分泌かく乱化学物質のQ & A

Q 1 :

内分泌かく乱化学物質問題とは何ですか？

A 1 :

有機塩素系農薬、プラスチック容器の可塑剤^(※)、洗浄剤中の界面活性剤などが、内分泌系をかく乱し、野生生物で報告されたようなことが、人についても起こり健康に影響を及ぼすのではないかという懸念が指摘された経緯があります。

これまでのところ、人に対する内分泌かく乱作用が確認された例はありませんが、日本を始め、世界各国・関係国際機関で調査・研究が進められています。

内分泌かく乱化学物質問題は、野生生物における暴露影響に関する相次ぐ報告に加え、1996年に出版された「奪われし未来—科学的推理読み物（シーア・コルボーン著）」が大きく取り上げられたことが発端となっています。

(※) 可塑剤^{かそざい}：柔軟性を増し形成加工を容易にする添加剤

Q 2 :

内分泌かく乱化学物質とは何ですか？

A 2 :

私たちは、様々な天然のホルモンやホルモン様活性をもつ物質にとりかこまれて生活しています。生体内部では絶えず微量のホルモンがからだの様々な機能の調節に役割を果たしています（内因性ホルモン物質）。

体外から意図的に摂取するものには、合成ホルモンのような医薬品があります。また、天然の動物ホルモンや植物が作り出すホルモン様活性物質（植物ホルモン）が食物に含まれ、摂取されています。そして非意図的に摂取しているものには、いま、内分泌かく乱化学物質としての可能性が危惧されているホルモン様活性をもつ化学物質があります。これら外因性の物質は、性質としては（つまり量的な条件を無視すれば）、いずれも内分泌かく乱化学物質となり得るものがあります。尿尿に含まれるような形で環境中に拡散する天然のホルモンも、日常的に食物として摂取する植物ホルモンも、相当大量を摂取すれば、環境生物やヒトの内分泌機構の調節を乱すことがあることが分かっています。しかし、これらの要素が旧来の人々の生活と現代のそれとで大きく変動しているとの指摘はありませんので、内分泌かく乱化学物質問題の焦点とはならないものと考えられます。

世界保健機構・国際化学物質安全計画（IPCS^(※)）では、内分泌かく乱化学物質を「内分泌系の機能を変化させることにより、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団（またはその一部）の健康に有害な影響を及ぼす外因性化学物質または混合物」と定義しています。

(※) IPCS：1972年の国連環境開発会議に基づき、策定された国際化学物質安全性計画（International Program on Chemical Safety）。世界保健機関（WHO）が中心となり、国連環境計画（UNEP）、国際労働機関（ILO）が参加。化学物質の安全な使用のための人の健康・環境に関するリスク評価の基盤となること、及び化学物質の安全性に関する各国の機能を強化することが主な役割となっている。

Q 3 :

内分泌とは？

A 3 :

体内の細胞群の中には、タンパク質、ポリペプチド^(※1)、アミン、脂質等を産生し、これを分泌顆粒^(※2)という状態で細胞質の中に持っている細胞が多数存在します。細胞がその分泌顆粒内の生産物を細胞外へ排出することを分泌といい、分泌経路により、外分泌^(※3)と内分泌があります。

内分泌とは、細胞からの分泌物が毛細血管から循環血液中に入り、標的臓器に運ばれ、標的器官の機能を刺激してスイッチオンの状態にすることです。このように外界のどことも通じていない循環血液中という体内に分泌されるので「内分泌＝エンドクリン」と呼ばれます。

内分泌腺から血中に分泌されて他の臓器・組織・細胞に作用する物質をホルモンと言います。ホルモンの原義は、「呼び覚ます」という意味のギリシャ語で1902年W. M. Baylissと E. H. Starlingにより命名されました。

さて、ホルモン様作用を有する化学物質が存在することは古くから知られていましたが、生体内の内分泌系の単なる変動(modulation)と、かく乱(disruption)を明確に区別することは現在では必ずしも容易ではないとの認識にたつて、ホルモン作用を有する化学物質のうち、生体内で障害あるいは有害な影響を引き起こすものを「内分泌かく乱化学物質」ととらえようとしているわけです。

(※1) ペプチド結合によってアミノ酸2個以上が結合した化合物をペプチドという。アミノ酸の数にしたがって2個のものをジペプチド、3個のものをトリペプチド、さらに多数のアミノ酸から成るものをポリペプチドという。

(※2) 分泌顆粒：分泌を行う細胞中に存在する膜に包まれた顆粒で、内部に濃縮された分泌物を含み、分泌刺激に応じて膜を開口し顆粒外に放出する。

(※3) 外分泌：腺がその分泌物(汗・消化液など)を導管によって体外または消化管内に送り出す作用。

Q 4 :

環境ホルモンと内分泌かく乱化学物質はどこが違うのでしょうか？

A 4 :

生物が生体内外の情報に応じて自らの体内で作りに出す情報伝達物質を「ホルモン」と呼んでいます。「環境」中にホルモン様の生物活性をもつ化学物質があるようなことが分かってきたことから、これらの造語として「環境ホルモン」という言葉が生まれました。これは、環境中ホルモン疑似物質とでもいうべき化学物質であり、科学的には適切な表現とは言えません。

Q 5 :

内分泌かく乱化学物質はどのような問題を引き起こすのでしょうか？

A 5 :

内分泌かく乱作用について、野生生物での具体例はいくつか知られています。例えば、1980年に化学物質会社の事故により流出したジコホール(dicofol)^(※1)、DDT^(※2)及びその代謝物等

によるアポプカ湖（フロリダ）の汚染と、この湖のワニの数の減少、通常の2倍に達する高値を検出した雌ワニの^{けっしょう}血漿エストラジオール（estradiol）値との相関を巡る事例があります。

しかし、ヒトでは、環境からの化学物質暴露による内分泌かく乱作用により有害な影響を受けたと確認された事例は今までのところありません。

（※1）ジコホール：1957年に登録された農薬。果実、野菜等に殺ダニ剤として用いられている。

（※2）DDT：クロルフェノタンという殺虫剤。戦後、農薬や害虫駆除剤として使用されたが、その毒性や残留性が長いことから、本邦では1971年に使用が禁止された。

Q 6 :

どのような物質が内分泌かく乱化学物質とされているのですか？

A 6 :

ホルモン様作用の強さを調べる試験法はいくつか知られています。そして、いくつかの化学物質ではこうした実験レベルでホルモン様作用が検出されることが分かっています。それらは、ホルモン様作用以外の毒性を同時に持っている物質や、ホルモン様作用以外にはほとんど作用の無い物質まで様々です。ホルモン様作用の強さも様々ですが、体内で作られているホルモンと比べると検出される作用自体は弱いものが大半です。

ホルモン様作用を有する物質の例としては、医薬品のDES^(※1)等の合成ホルモン剤、DDT等の有機塩素系の殺虫剤、PCB^(※2)やダイオキシン類、合成洗剤や殺虫剤として使用されているアルキルフェノール類、ポリ塩化ビニルの可塑剤等に使用されるフタル酸エステル類、漁網や船底に使用されていたトリブチルスズ、植物性エストロゲン^(※3)等が挙げられます。

一方、これらにどの程度有害な内分泌かく乱作用があるかどうかを見極める試験法は現在開発中です。

（※1）DES：ジエチルスチルベストロールというホルモン剤。1970年代に流産の防止のため医薬品として使用されましたが、服用した妊婦から生まれた子供の思春期に膣がんが多発した等の健康被害が認められたことから現在は使用されていない。

（※2）PCB：ポリ塩化ビフェニルという化学物質。耐熱性が優れているため、耐熱絶縁剤や熱媒体として1950年代から使用されたがその毒性や残留性のため1972年に製造が禁止された。

（※3）エストロゲン：卵巣の卵胞で作られるホルモンの一種で、思春期発来、二次成長発達、生殖機能や骨代謝維持に不可欠な物質。

Q 7 :

どうして内分泌かく乱化学物質と特定されているものが少ないのでしょうか？リストがあると聞きましたが？

A 7 :

A 6 で述べたとおり、ホルモン様作用が検出されることが判明している物質は既に知られており、その知見は補強されつつあります。これらの物質の一部では、野生生物に対する有害作用については、原因となる暴露物質と暴露量が明らかな事例もあります。しかし、ヒトにおいては、医薬品として摂取した事例を除くと、化学物質による内分泌かく乱作用により有害な影響を受けたと確認された事例は今までのところありません。

したがって、環境からの暴露を考えた場合、ヒトに対する内分泌かく乱化学物質のリストは出来ていません。

Q 8 :

ヒトに対してどのような影響があるのでしょうか？特に子供に影響があると聞いて心配です。

A 8 :

現在までのところ、内分泌系への薬理作用を期待して医薬品として使用されたDESのような例を除き、内分泌かく乱化学物質と疑われる物質によりヒトに有害な影響を受けたと確認された事例ありません。

成人の内分泌系は、恒常性^(※1)維持機能が完成しており、化学物質による内分泌かく乱作用に対して、抵抗性があります。しかし、内分泌系の未発達な胎児や未熟な幼児、小児ではこの抵抗性が弱い可能性があります。これは、胎児においては、諸器官の形成に異常や遅滞を来すことにより不可逆的な影響が一生残ってしまう可能性にもつながります。このような観点から特に子供に影響があるのではないかと危惧されていますが、明白な影響は現在のところ分かっていません。化学物質の他に、食生活の変動や生活環境の変化等による影響もあり、疫学^(※2)調査による確認も取れていません。

実験動物を用いた研究等により、胎児や未熟な幼児、小児で起こり得る影響の作用機序の解明を急いでおり、その結果を安全性評価の検討に役立てようとしているところです。

(※1) 恒常性 (=ホメオスタシス) : (ホメオは同一の、スタシスは状態の意。アメリカの生理学者キャノン W. B. Cannon の命名。) 生物体の体内諸器官が、外部環境 (気温・湿度等) の変化や主体的条件の変化 (姿勢・運動等) に応じて、統一的・合目的に体内環境 (体温・血流量・血液成分等) を、ある一定範囲に保っている状態及び機能をいう。哺乳類では、自律神経と内分泌腺が主体となって行われる。

(※2) 疫学 : 疾病、健康状態などについて、地域・職域などの多数集団を対象とし、その原因や発生条件を統計的に明らかにする学問。

Q 9 :

内分泌かく乱化学物質が原因でヒトの精子が減少していると聞きましたが本当でしょうか？

A 9 :

代表的な事例として、1950年代から1980年代に至る期間、成人男子の精子数の減少、精巣腫瘍、陰嚢下裂といった奇形の増加の報告があります。また、デンマークにおける最近の61件の研究を取り扱った Carlsen et alの精子数と精子量の研究でも50%におよぶ減少が示唆されたとの報告もありますが、その一方で、フィンランド人では20年間にわたる調査でそうした減少は観察されなかったとの報告もあります。さらに、20年間にわたる米国の調査では、精子数の減少は見られず、大きな地域差が観察されたとの報告があります。

精子数の調査結果については、精液所見が病的あるいは生理的な様々な因子によって変動することや、精子数の試験方法について色々な技術的問題が指摘されていることから、男性不妊を専門とするような泌尿器科医からも疑問が投げかけられているのが現状です。

このため、内分泌かく乱化学物質との因果関係は現在のところ、分かっていません。

現在デンマーク、フィンランド、スコットランド、フランス、日本等で、国際的に統一した試

験法で各国間の比較を行う国際共同研究を実施しているところです。

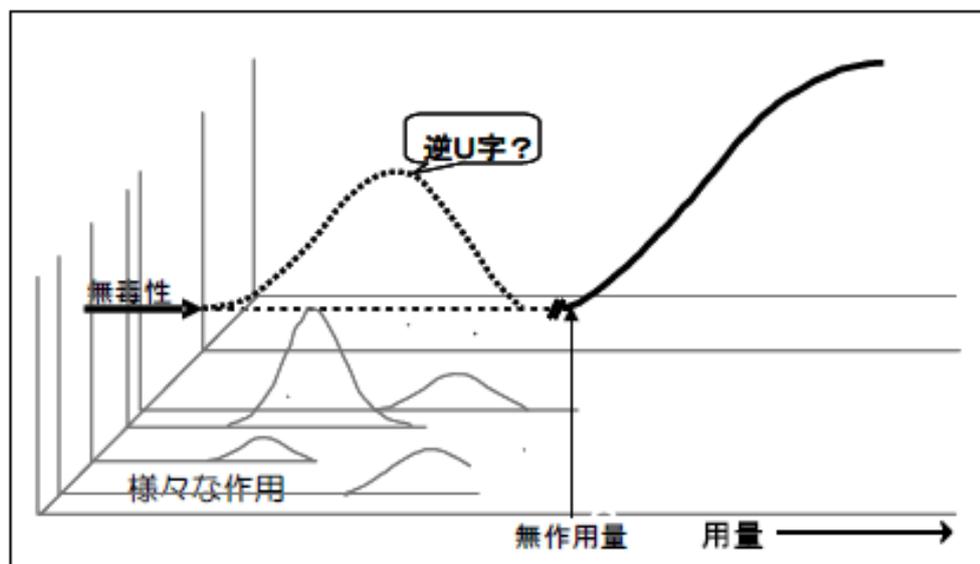
Q10 :

逆U字効果とはどのようなことなのでしょうか？

A10 :

毒性試験では、生物に与える化学物質の有害作用は、用量が多くなるほど強くなる傾向にあります（図の太線カーブ）。通常の化学物質の生体影響の観察は、このカーブの大量に暴露した時に得られたデータから、低用量での影響を予測する方法をとってきました。しかし、内分泌かく乱化学物質として疑われている物質では、Q3でも触れたとおり、生理的レベルと毒性レベルの境界領域の影響を検討の対象としているため、その影響が必ずしも用量に伴って増加しない場合があることが分かってきました。例えば、ホルモン様の作用物質の中には、高用量では作用が見られず、至適濃度をピークとした様々な作用が低用量域で観察されることがあります（図左下の小さな小山）。ところが、図の点線カーブ（逆U字型になる部分が見られることから「逆U字効果」と呼ばれました）で示したような、これまで知られている「無作用量」よりも少ない量で影響が見られるとなると、大量に暴露して得られたデータから、低用量での影響を予測することが出来ないこととなります。そこで様々な研究が行われ、いま、特に無作用量以下で見られるこれらの諸作用のひとつひとつに生体への傷害性があるかどうかについての検討がすすめられています。点線で示した逆U字効果のような事も起こるのかが調べられています。低用量問題の検討は、もう少し時間がかかりそうです。

用量作用曲線



Q11 :

内分泌かく乱化学物質について国内ではどのような研究が行われているのですか？

A11 :

内分泌かく乱化学物質についての研究は、我が国では、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、国土交通省及び環境省で分担して実施しています。

各省は、学術研究振興、人体影響・労働者保護、農薬使用・水産資源保護、産業活動、水及び住環境保全・海洋汚染防止及び環境保全への各観点から様々な研究を行っています。

厚生労働省では、ヒトの暴露実態調査・作用メカニズムの解明・ヒトに対する健康影響評価、内分泌かく乱作用の毒性評価方法等の確立、労働環境の内分泌かく乱化学物質問題等に取り組んでいます。

厚生労働省の内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会では、平成10年10月に中間報告書を、また、平成13年12月には、新たに得られた知見、今後実施されるべき調査研究及び行動計画を含む中間報告書追補を、さらに、平成17年3月には、中間報告書追補の内容を更新した中間報告書追補その2を取りまとめています。

Q12 :

国際的な研究状況はどうでしょうか？

A12 :

1996年から1998年頃に欧米で環境科学者による議論が活発に行われ、世界保健機関（WHO）と経済協力開発機構（OECD）が協同してこの問題に取り組むこととなり、世界各国で研究が進められています。

OECDは、既存の試験方法ガイドライン（TG）を見直すとともに、もし従前のTGで対応できないならば、必要なTGを開発を担当することとなりました。現在、OECDでは、各国で分担して、内分泌かく乱化学物質の標準的スクリーニング法の開発等を行っており、我が国も、その一部を担当しています。

他方、WHOは、必要な定義を定め、進められている研究のインベントリ（一覧表）を作成し、基本的な問題を、科学的に間違いのない情報として整理し、提供を行うこととなりました。国際化学物質安全計画（IPCS）では、4～5年に渡るこのような作業を行い、2002年8月、「内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模の評価」^(※)を公表しました。

(※) IPCSが、内分泌かく乱化学物質に関連する分野別の専門家が世界中の査読された科学的文献をもとに起草した総括文書を、専門家による評価査読を経たのち公表した、内分泌かく乱化学物質の科学的な現状評価文書。

Q13 :

内分泌かく乱化学物質は食品に含まれているのでしょうか？

A13 :

A6で述べたようなホルモン様作用が検出される物質は食品中に含まれていることがあります。例として大豆等に含まれていることが知られる植物性ホルモン（phytoestrogens）、動物性食品由来のホルモン等が挙げられます。また、食品中に残留することが知られている農薬成分、工業化学物質、医薬品等のなかにも、ホルモン様作用が検出されるものがあります。容器等から

の溶出が問題となった物質もあります。内分泌かく乱作用が疑われるダイオキシンは食品や土壌、大気から暴露することが知られています。

これらの物質が、現行の許容基準が守られた状態での日常生活において、ヒトに有害な影響を与えたと確認された事例は今のところありません。しかし、科学的研究の進歩によりさらに注意深い規制が必要である可能性が出てきていることから、現在、詳細な研究を展開しているところです。

Q14 :

ポリカーボネート製の容器を用いても大丈夫でしょうか？

A14 :

ポリカーボネート樹脂には、内分泌かく乱化学物質として疑われているビスフェノールAがモノマーとして使われており、未反応のビスフェノールAが溶出する可能性があります。これまでに、ポリカーボネートから溶出する程度のビスフェノールAがヒトに有害な影響を与えたと確認された事例はありません。

しかし、内分泌かく乱化学物質問題は新たな問題であり、微量であっても作用を引き起こすという指摘もあるため、引き続き調査を行っていくこととしています。

Q15 :

内分泌かく乱化学物質の摂取量を減らすにはどのようなことに気を付ければよいのでしょうか？

A15 :

内分泌かく乱化学物質の種類や、その健康への影響については、不明な点も多く、また、食品などからの化学物質による内分泌かく乱作用により有害な影響を受けたと確認された事例は今までのところありません。このため、摂取量を減らす為の方策について一概に述べることはできません。

しかし一般的に、少数の食品を反復して（例えば毎日）食べることは、その食品に問題があった場合に、危険性が増えることとなりますので、できるだけ多くの種類の食品をバランスよく食べることが大切です。

Q16 :

フタル酸エステル類が、塩化ビニルの手袋から食品に移行したと聞きましたがどのようなことなのでしょう？

A16 :

食品中のフタル酸エステル類を調査した結果、市販弁当からフタル酸エステル類の一種である「フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）」（DEHP）が検出され、その主たる原因として、可塑剤としてDEHPを含む塩化ビニル製手袋の使用によりDEHPが食品に移行することが確認されています。

移行したDEHPの量は、弁当1食分で、DEHPの動物実験結果（精巣毒性及び生殖毒性）から求められた耐容一日摂取量^(※1)とほぼ同程度となることから、平成12年6月に、DEHPを含む塩化ビニル製手袋の食品への使用を避けるよう通知しています^(※2)。

(※1) ヒトが一生涯にわたって摂取しても影響の現れない1日当たりの摂取量。

(※2) http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html 参照

Q17 :

食用作物などの植物にも内分泌かく乱作用を持つものがあると聞きましたがどのようなものなのでしょうか？

A17 :

これまでに少なくとも20種類の植物性由来のエストロゲン様物質が見いだされています。これは、大豆類やある種のクローバー等に含まれており、その主な成分はイソフラボン（ゲニスタインやダイドゼン）、クメスタン（クメステロール）等です。

羊が大量のゲニスタインを含むムラサキツメクサ（red clover）を食べると生殖異常を生ずることは古くから知られています^(※)。

(※) Bradbury RB, White DE(1954) Oestrogens and related substances in plants, Vitamins, Hormones 12, 207-233

Q18 :

ダイオキシンも内分泌かく乱化学物質なのでしょうか？内分泌かく乱物質はダイオキシンのように猛毒なのでしょうか？

A18 :

ダイオキシンも内分泌かく乱作用が疑われている物質の1つです。また、ダイオキシンはダイオキシン受容体という特別な受容体を介して影響します。エストロゲン様作用を有する物質は主にエストロゲン受容体を介して影響します。ダイオキシンの影響には、その直接的影響、例えば、動物実験で観察された強力な毒性、発がん性、催奇形性のほかに、エストロゲン受容体の作用に影響を与える間接的な影響もあります。エストロゲン様作用を有する物質にも、エストロゲン様作用の他に、個々の物質に特有の毒性があることが多いのです。すなわち、いずれの内分泌かく乱化学物質にも毒性と内分泌かく乱性の二面性があります。ですから、内分泌かく乱作用の有無と毒性の有無や強弱との間には決まった法則はありません。