



World Health
Organization



UNEP
United Nations
Environment Programme

内分泌攪乱 化学物質の 科学の現状 2012年版

意思決定者向け要約

編者：
Åke Bergman
Jerrold J. Heindel
Susan Jobling
Karen A. Kidd
R. Thomas Zoeller

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD

この文書は IOMC の枠内で作成されたものであり、内容は必ずしも IOMC 加盟各組織の見解あるいは方針を反映するものではない。

IOMC（化学物質の適切な管理のための組織間共同プログラム）は 1992 年に国連の「環境と開発」会議においてなされた勧告に基づき、化学品安全性の分野における協力および国際的調整の促進のため、1995 年に設立された。参加組織は FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, 世界銀行、OECD である。IOMC の目的は参加各組織の独自または共同の方針および活動の調整を促進し、ヒトの健康および環境の観点から化学物質の適正な管理を達成することにある。

© United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2012

All rights reserved.

この文書はUnited Nations Environment Programme (UNEP) (e-mail: unep.tie@unep.org)またはWHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int)から入手することができる。この文書の複製または翻訳に関しては、商用・非商用いずれの目的であるかを問わず、UNEP (e-mail: unep.tie@unep.org)またはWHO Press（上記住所、fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int）に許諾を求めなければならない。

この文書で用いられている呼称および表現方法は、国・地方・市・地域またはそれらの行政当局の法的地位に関する、あるいはそれらの境界に関する、UNEPまたはWHOの見解を示すものではない。地図上の点線は、完全な合意を見ていないものも含めて概略の境界を示したものである。特定の企業名または製品名が挙げられている場合も、UNEPまたはWHOが明記されていない同等の企業あるいは製品に比べてそれらを支持あるいは推奨することを意味するものではない。誤り・脱漏を別とすれば、商品名は大文字で開始することにより区別されている。UNEPおよびWHOはこの文書に含まれる情報の確認に努めたが、配布に際して明示的・暗示的を問わず如何なる保証も行うものではない。内容の解釈と利用は読者の責任であり、利用に起因する如何なる損害に対しても、UNEPおよびWHOは責任を負わない。

この文書は国連環境プログラムおよび世界保健機関の公式刊行物ではありません。ここに表明されている見解はワーキンググループに参加した各国専門家の共同見解であり、上記両組織の見解とは必ずしも一致しません。

UNEP は全地球的に、また自らの活動において、環境的に適切な行動を推進しています。この刊行物は 100% リサイクル紙および植物性インクを使用するなど、環境親和性を考慮して制作されています。配布に関しても UNEP のカーボンフットプリントを減少させることを方針としています。

内分泌攪乱 化学物質の 科学の現状 2012年版

意思決定者向け要約

国連環境プログラムおよび世界
保健機関の委嘱に基づく専門家
グループによる内分泌攪乱物質
の科学の現状の評価

編者：

Åke Bergman

Jerrold J. Heindel

Susan Jobling

Karen A. Kidd

R. Thomas Zoeller



1972-2012:
Serving People
and the Planet

目次

はじめに	6
1 序論	8
2. 懸念される主要な問題点	10
3. 内分泌系と内分泌攪乱	13
4. 内分泌攪乱物質とヒトの健康	16
5. なぜ憂慮しなければならないか：ヒトの健康状態の傾向	17
6. 内分泌攪乱物質と野生動物の健康	19
7. なぜ憂慮しなければならないか：野生動物の個体数への影響	20
8. 内分泌攪乱物質の作用の感受期：曝露の時期	21
9. 内分泌攪乱物質の発生と曝露	23
10. 氷山の一角	27
11. EDC の試験	28
12. 過去の教訓	29
13. 主な結論と 2002 以降の知識の進歩	31
14. おわりに	37
15. 参考文献	39

はじめに

この「意思決定者向け要約」は、報告書完全版「内分泌攪乱物質の科学の現状、2012 年」と共に、国連環境プログラム(UNEP)と世界保健機関(WHO)との協力により現在進行中の、人為的化学物質のヒトおよび野生動物の健康に対する有害作用の懸念に対する取り組みの一部として、内分泌攪乱物質に関する情報および懸念される主な問題点を述べたものである。完全版の 3 つの章それぞれの主要メッセージはこの要約でも紹介する。

我々は人為的化学物質が日常生活の一部となった世界に生きている。このような汚染化学物質の一部が分泌(ホルモン)系に影響を及ぼす可能性があることは明らかであり、内分泌攪乱物質の一部はヒトおよび野生動物の発達過程に干渉する可能性がある。

WHO は、化学物質安全性に関する政府間フォーラム(Intergovernmental Forum on Chemical Safety)および Environment Leaders of the Eight が 1997 年に行った EDC の問題に関する国際的勧告に基づき、WHO、UNEP、国際労働機関(ILO)の共同プログラムである化学物質安全性国際プログラム(International Programme on Chemical Safety, IPCS)を通じて、2002 年に「内分泌攪乱物質の科学の現状に対する地球規模の評価(Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors)」と題する報告書を作成した。

国際化学物質管理会議(International Conference on Chemicals Management, ICCM)は 2006 年 2 月に国際的化学物質管理のための戦略的アプローチ(Strategic Approach to International Chemicals Management, SAICM)を策定した。

その全体的目標は、化学物質のライフサイクル全体にわたる適切な管理を実現し、2020 年を目途に、ヒトの健康および環境に及ぼす悪影響を最低限に抑えるような使用法および生産法をまでに確立することである。

SAICM では、小児・妊婦・生殖可能人口・高齢者・貧困者・労働者その他の弱者や脆弱な環境に対する化学物質の悪影響を褒美するためには、リスク低減対策を強化する必要があると認められ、女性と小児の健康を守るための一方法として、受胎前および妊娠中・幼児期・児童期・思春期を通じて化学物質への曝露を最小限とすることが挙げられている。

SAICM はまた、評価および関連研究、たとえば安全かつ有効な代替品の開発を優先的に行うべき化学物質として、特に生殖系・内分泌系・免疫系あるいは神経系に悪影響を及ぼす物質を挙げている。2012 年 9 月の ICCM 第 3 回会合では、SAICM で EDC を新たな対象として取り上げるべきことが決議された。

EDC の影響は曝露のレベルとタイミングの両方に依存するので複雑な問題であるが、特に発達期における曝露が危険である。EDC は農薬、各種製品中の難燃化剤、プラスチック添加剤、化粧品など多様な用途を持ち、したがって食品その他の製品に残留し、あるいは不純物として混入する可能性があり、EDC を含む製品から放出されるおそれがある。

環境の脅威に対して最も脆弱な人口を保護することは、ミレニアム開発目標の重要な要素である。発展途上国において行われている、従来からの環境的脅威の克服を目指すと同時に貧困、低栄養、感染症などに取り組む活動において、既に設定されている目標の達成の困難さが増している状況に鑑みれば、新たな問題が将来「従来からの環境的脅威」となることを防がねばならない。内分泌攪乱は、我々の知識の進歩を常に考慮しつつ取り組まねばならない挑戦である。

2012 年 UNEP と WHO は各国専門家の協力を得て一歩を進め、内分泌攪乱物質について、ヒトおよび野生動物に対するその影響に関する学術情報、および懸念される主要な問題をまとめた、意思決定者および将来のヒトおよび野生動物の健康に関心を持つ読者に向けた報告書を作成した。ヒトと野生動物の将来世代の健康は安全な環境にかかっている。

ワーキンググループは 2010 年末から 2012 年半ばにかけて 3 回の会合を持ち、更に電話会議を開催して、報告書完全版の各章の起草・作成・改訂を行った。この要約の作成においてワーキンググループ、UNEP、WHO と編集部との調整はワーキンググループの主査を務めた Ake Bergman 教授によるものである。

ワーキンググループには下記の各国専門家が参加した。

Georg Becher (ノルウェー公衆衛生研究所 Norwegian Institute of Public Health)

Ake Bergman (ストックホルム大学) (主査)

Poul Bjerregaard (南デンマーク大学)

Riana Bornman (南アフリカ、プレトリア大学病院)

Ingvar Brandt (ウプサラ大学)

Jerrold J. Heindel (米国国立環境衛生科学研究所)

井口泰泉 (岡崎国立共同研究機構)

Susan Jobling (英国、ブルネル大学)

Karen A. Kidd (カナダ、ニューブランズウィック大学)

Andreas Kortenkamp (ロンドン大学・ブルネル大学)

Derek C.G. Muir (カナダ環境省 Environment Canada)

Roseline Ochieng (ケニア、アガ・カーン大学病院)

Niels Erik Skakkebaek (コペンハーゲン大学)

Jorma Toppari (フィンランド、トゥルク大学)

Tracey J. Woodruff (カリフォルニア大学サンフランシスコ校)

R. Thomas Zoeller (マサチューセッツ大学)

このプロジェクトに関わる UNEP/WHO の事務局メンバーは下記のとおりである。

Marie-Noel Brune Drisse (WHO 公衆衛生・環境部)

Carlos Dora (WHO 公衆衛生・環境部)

Ruth A. Etzel (WHO 公衆衛生・環境部)

Agneta Sundén Bylehn (UNEP 技術・産業・経済部化学課)

Simona Surdu (WHO 公衆衛生・環境部)

編集助手は Susan Jobling が務め、参考文献の整理は Ioannis Athanassiadis, Ake Bergman, Hans von Stedingk が行った。Kathy Prout (WHO) と Marla Sheffer も編集に協力した。図の作成とレイアウトは John Bellamy が担当した。UNEP 事務局顧問 Nida Besbelli は組織上の支援を提供したほか、文献リスト、表、略語および生物種リストの最終版を作成した。化学物質リスト(略称、慣用名、CAS 登録番号を含む)は Derek C.G. Muir と Ake Bergman の手に成るものである。要約および完全版に扱われた生物種のリストは Nida Besbelli, Ake Bergman, Poul Bjerregaard, Susan Jobling が作成した。更に Heli Bathija (WHO), Timothy J. Kasten (UNEP), Desiree Montecillo Narvaez (UNEP), Maria Neira (WHO), Sheryl Vanderpoel (WHO) も論文または総説を寄稿した。

ワーキンググループのメンバー、専門家、寄稿者はいずれも組織、政府あるいは企業の代表者としてではなく個人として活動した。完全版および要約の作成に参画した者はすべて個人の資格で作業を行い、作業に関わる利益相反があったとき担当役員に通知する旨の利害関係申告書への署名を求められた。この手続きの結果、利益相反は見出されなかった。

完全版および要約の作成および刊行には、ノルウェー政府、スウェーデン環境省、スウェーデン研究評議会(FORMAS)およびスウェーデン環境保護局より UNEP に提供された資金による助成を受けた。WHO も米国国立環境衛生科学研究所(NIEHS)より、協力協定 1 U01 ES02617 による支援を受けた。完全版・要約とも、内容の責任は全面的に寄稿者が負うものであり、必ずしも NIEHS の公式見解を示すものではない。

1 序論

この資料は内分泌攪乱化学物質(EDC)に関する情報および懸念される主な問題点を、報告書「内分泌攪乱物質の科学の現状、2012 年」から抽出し、意思決定者向けに要約したものである。この報告書は、国連環境プログラム(UNEP)と世界保健機関(WHO)との協力により現在進行中の、人為的化学物質の有害作用の懸念に対する取り組みの一部である。

我々は人為的化学物質が日常生活の一部となった世界に生きている。一部の汚染化学物質は内分泌(ホルモン)系に影響を及ぼし、ヒトおよび野生動物の重要な発達過程に干渉する可能性がある。

EDC の問題に関する、化学物質安全性に関する政府間フォーラム(Intergovernmental Forum on Chemical Safety)および Environment Leaders of the Eight による 1997 年の勧告に続いて、WHO、UNEP、国際労働機関(ILO)の共同プログラムである化学物質安全性国際プログラム(International Programme on Chemical Safety, IPCS)により 2002 年に「内分泌攪乱物質の科学の現状に対する地球規模の評価(Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors)」と題する報告書 (IPCS, 2002)を作成した (図 1)。

同報告書の全体的な結論によれば、ある種の環境化学物質が正常なホルモン過程に干渉する可能性があることは明らかであるが、ヒトの健康が内分泌活性物質への曝露により悪影響を受けることの証拠は弱い。しかしながら、野生動物種には内分泌系の関連する悪影響が見られるものがあることについては十分な証拠がある。この結論は実験室的研究によっても支持されている。

IPCS (2002)は更に、国際規模の広範な共同研究計画が必要であると結論し、研究課題のリストを示している。

2002 年以降の集中的な研究により、ヒトおよび野生動物の健康に対する EDC の影響についての理解が進んだ。

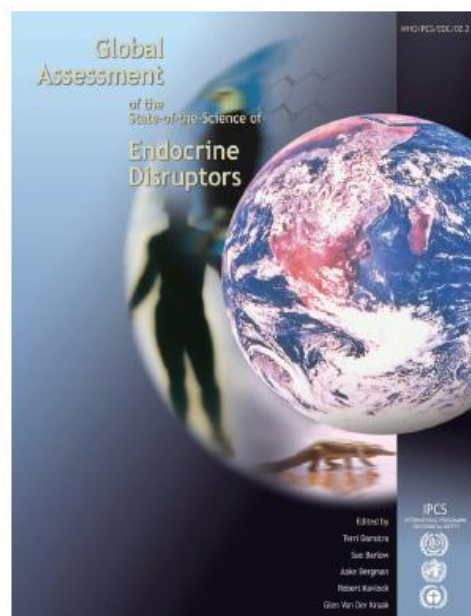
Endocrine Society (Diamanti-Kandarakis et al., 2009)、European Commission (Kortenkamp et al., 2011)、European Environment Agency (2012)など最近発表された総説や報告書が問題の科学的側面と複雑性を示している。これらの資料の結論によれば、EDC への曝露の生殖への影響(不妊、癌、奇形)についての新たな証拠があり、また甲状腺や脳の機能、肥満、代謝、インスリンおよび蔗糖のホメオスタシスなどへの影響に関する証拠も増加している。

Endocrine Society は害悪を防止するために早期の対策を求め (Diamanti-Kandarakis et al., 2009)、European Society for Paediatric Endocrinology と Pediatric Endocrine Society は米国の報告 (USA)に基づいて、内分泌攪乱物質とその影響に関する行動を求める共同声明を発表した (Skakkebaek et al., 2011)。

2012 年には UNEP と WHO が各国専門家の協力を得て一歩を進め、内分泌攪乱物質について、ヒトおよび野生動物に対するその影響に関する学術情報、IPCS (2002)報告書刊行以後の 10 年間の研究の進歩、および懸念される主要な問題をまとめた、意思決定者および将来のヒトおよび野生動物の健康に関心を持つ読者に向けた報告書を作成した。そこに挙げられた主要な問題点および 3 つの章それぞれの主要メッセージはこの要約でも紹介する。

報告書完全版は、内分泌活性を持つ化学物質が特定の状況の作用因であるとの仮説を支持する証拠の強さを評価している。

図 1 : 2002 年の IPCS 報告書
"The Global Assessment of
the State-of-the-Science of
Endocrine Disruptors"



報告書 The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals.2012 は最初に内分泌攪乱物質とは何かを全般的に説明し、ついでヒトおよび野生動物における内分泌攪乱効果についての現在の知識を展望し、最後に EDC の発生源および EDC への曝露について概観する。参考文献その他の詳細情報は報告書完全版(UNEP/WHO, 2012)の記載に譲る。

2. 懸念される主要な問題点

●ヒトおよび野生動物の健康は正常な生殖・発達能力に依存する。これは健康な内分泌系なくしては不可能である。

●内分泌攪乱物質に関する懸念は 3 種の証拠に基づいている。

○ヒトにおける内分泌系関連の障害の発生率が高く、かつ増加傾向にある。

○野生動物の個体数に対する内分泌関連の影響が認められる。

○疾病につながる内分泌攪乱性を持つ化学物質が実験室的に同定されている。

●多くの内分泌関連疾病および障害が増加傾向にある。

○国によっては、精液品質が低下し生殖能力の減退した若い男性の比率が高い（最大 40%）。

○新生児の男性器形成不全（停留精巣、尿道下裂など）の発生率が増加しつつあり、あるいは高止まりしている。

○妊娠の有害転帰（早産、低出生体重など）が多くの国で増加している。

○国によっては甲状腺障害に関連する神経行動学的異常を示す小児が多く、過去数十年にわたって増加している。

○内分泌系に関連する癌（乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、甲状腺癌）の発生率が過去 40～50 年間に世界的に増加している。

○女兒の胸部発達の開始年齢が早くなる傾向が、調査対象となった国すべてで認められる。これは乳癌の危険因子である。

○肥満および 2 型糖尿病の発生率が過去 40 年間に世界的に著しく増加している。WHO の推定によれば、世界で 15 億人の成人が過体重ないし肥満であり、2 型糖尿病患者は 1980 年の 1 億 5300 万人から 2008 年には 3 億 4700 万人に増加している。

●ホルモン受容体あるいはホルモンの合成や転換に干渉することが知られている、あるいはその可能性のある化学物質は 800 種近くあるが、健全な生物体の内分泌系への明らかな影響の有無を判定できるような試験が行われているのは、そのごく一部にすぎない。

○現在商業的に使用されている化学物質の大部分は全く試験されていない。

○このようにデータが不足しているため、内分泌系を攪乱する可能性のある化学物質のリスクの程度は甚だ不確実である。

●全世界のヒトと野生動物が EDC に曝露されている。

○既知の EDC も EDC が疑われる物質も、多くが自然現象および貿易によって全地球的に輸送されているため、曝露が世界的なものとなっている。

○10 年前と異なり、今日ではヒトも野生動物も、残留性有機汚染物質 (POP) に限らず更に多様な EDC に曝露されていることが知られている。

○比較的新しいいくつかの POP のレベルはヒトにおいても野生動物においてもなお増加しており、また残留性や整体蓄積性が比較的低くても遍在している物質への曝露がある。

○EDC あるいはその疑いのある物質へのヒトの曝露原因として、食品および飲料水以外のものが見出されている。

○小児は成人に比べて手と口の接触が多く、代謝速度が大きいなどの理由で、化学物質への曝露量が多いと考えられる。

●最近数十年間における罹病率の増加速度は、遺伝的要因だけでは説明がつかない。環境その他の非遺伝的要因、たとえば栄養、出産年齢、ウイルス性疾患、化学物質への曝露なども影響しているが、特定することは困難である。しかし下記のように、ある程度 of 関係は明らかになりつつある。

○男児の停留精巣は、妊娠中のジエチルスチルベストロール (DES)、多臭化ジフェニルエーテル (PBDE) への曝露、あるいは農薬への職業的曝露と関係づけられる。また最近では鎮痛剤パラセタモールとの関連の証拠も見出されている。しかし多塩化ジフェニル (PCB)、ジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) あるいはジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) と停留精巣との関連を示すものはほとんどない。

○多塩化ダイオキシンおよびある種の PCB への大量曝露は（解毒酵素を持たない女性の場合）乳癌の危険因子である。天然および合成エストロゲンへの曝露も乳癌と関係づけられているが、エストロゲン様の環境化学物質については同様の証拠は得られていない。

○前立腺癌のリスクは、農薬（種類不明）、ある種の PCB、ヒ素への職業的曝露と関係づけられている。疫学的研究の中には、カドミウム曝露と前立腺癌とを関係づけているものもあるが、その関連性は強くない。

○脳の発達に悪影響を及ぼす発達神経毒性は PCB と関係づけられる。注意欠陥多動性障害 (ADHD) が有機リン系農薬に大量曝露されたグループで増加している。その他の化学物質についてはまだ研究がない。

○農薬散布作業者とその妻に甲状腺がんのリスクが高まっていることが認められている。ただしこれに関わる農薬の種類は特定されていない。

●以下に示すように、EDC への曝露と内分泌系疾患との関連については著しい知識ギャップがある。

○妊娠の有害転帰、胸部の早期発達、肥満、糖尿病などと EDC 曝露とを結びつける疫学的証拠は極めて乏しい。

○EDC 曝露と子宮内膜癌・卵巣癌との関係についてはほとんど情報がない。

○胎児発達期における PCB への、あるいは幼児期におけるダイオキシン類への事故による大量曝露は成人後の精液品質の低下のリスクを高める。しかしこの研究を別とすれば胎児期の EDC 曝露と成人後の精液品質に関する情報を含むデータは存在しない。

○胎児期の EDC 曝露と 20～40 年後の精巣癌のリスクとの関係の可能性を追及した研究は存在しない。

●ヒトおよび野生動物の内分泌障害が化学物質への曝露の影響を受けることは、多数の実験室的研究によって支持されている。EDC への曝露に対して最も感受性の強い時期は、胎児発達期、思春期など発達における重要な時期である。

○発達期の曝露は、出生異常のように明白ではないものの、生涯を通じての発病率の増加を招くような恒久的変化を引き起こす可能性がある。

○動物を用いた内分泌攪乱物質の研究で得られたこれらの知見は現行の毒性試験およびスクリーニングの方法にも影響を与える。成体の曝露のみでなく、胎児発達期、周産期、幼若期、思春期など敏感な時期における曝露の影響を入念に検討する必要がある。

●内分泌系の疾患および障害の環境的原因に関する有効な研究は世界的に見ても成功していない。

○保健医療精度には、内分泌障害に対する環境的危険因子に対応する機能が欠けている。それらの疾病または障害に対する一次予防措置を講ずることで得られる利益もほとんど現実化されていない。

○したがって、最近増加しており懸念されている他の EDC も、野生動物個体数減少の原因と考えてよい。他の環境的ストレスの影響下にある野生動物は特に EDC 曝露の影響を受けやすい。

●現在国際的に合意され検証されている内分泌攪乱物質の同定方法では、既知の内分泌攪乱効果の中でも限られた範囲しか検出できない。したがってヒトや野生動物に対する悪影響で見逃されているものがある可能性は大きい。

○内分泌攪乱効果には、科学的手段や実験室的方法が存在するにも関わらず、合意・検証された試験法が存在しないものも少なくない。

○ヒトの健康に対する影響の多くに対して、女性生殖障害やホルモン性癌などのように、確実な実験室的モデルが存在しない。このためリスクの全体的な理解が著しく妨げられている。

●EDC による疾患のリスクが大きく過小評価されている可能性がある。

○1 つの EDC を 1 つの疾病と結びつけることにのみ注目することは、混合 EDC による疾病リスクを大きく過小評価することになる。周知のとおりヒトも野生動物も同時に多くの EDC に曝露されているのであるから、EDC 混合物への曝露と疾病または障害との関係を検討する方が生理学的に有意義である。更に 1 つの EDC への曝露が症候群や複数の疾病を惹き起こす可能性も高いが、これについては十分な研究がなされていない。

●多様な手段によって曝露を減少させることは重要な重点施策の一つである。曝露減少のための政府による対策は、限られたものであるとはいえ、特定のケースでは有効であったことが確認されており（たとえば鉛、クロルピリホス、トリブチル錫、PCB、その他数種の POP の禁止ないし制限）、ヒトにおいても野生動物においても異常発生件数の減少に役立っている。

●EDC に関する我々の理解は相当に進歩したとはいえ、まだ無視できない大きな不確実性や知識ギャップが残っており、公衆や野生動物のより有効な保護のための障害となっている。ヒトおよび野生動物の健康状態の悪化や、野生動物の個体数の減少における EDC の役割を正確に知るためには、総合的な国際協力が必要である。

3. 内分泌系と内分泌攪乱

この報告書では、内分泌攪乱に関する IPCS (2002) 報告書に用いられた内分泌攪乱物質の定義(別項参照)を採用した。簡単に言えば、ホルモンの正常な作用に干渉する化学物質またはその混合物が内分泌攪乱物質である。

内分泌攪乱を理解するためには、内分泌系の概要を知っておく必要がある。内分泌系は相互作用する多くの組織から成っており、それらは相互に、また身体他の部分との間で信号を交わしている。この信号を媒介するのがホルモンと呼ばれる分子である。図2にヒトの免疫系の図解を示す。内分泌系は、発達期における細胞の分化や器官形成などの初期の

過程から成人期におけるほとんどの組織や器官の機能まで、極めて多数の過程を制御している(図3)。ホルモンは内分泌腺によって形成される分子で、血液により移動し、通常はホルモン受容体を含む複雑な信号経路を介して、離れた細胞や組織に作用する。人体には50種を超えるホルモンおよびホルモン関連分子(サイトカイン、神経伝達物質)があり、生涯にわたって異なった組織および器官の統合と制御を行い正常な身体機能を維持している。これは野生動物でも同様である。ホルモンおよびその信号経路がすべての組織や器官の正常な機能のために重要であることは脊椎動物でも無脊椎動物でも同様であり、しばしば種の境界を越えた類似性を示す。

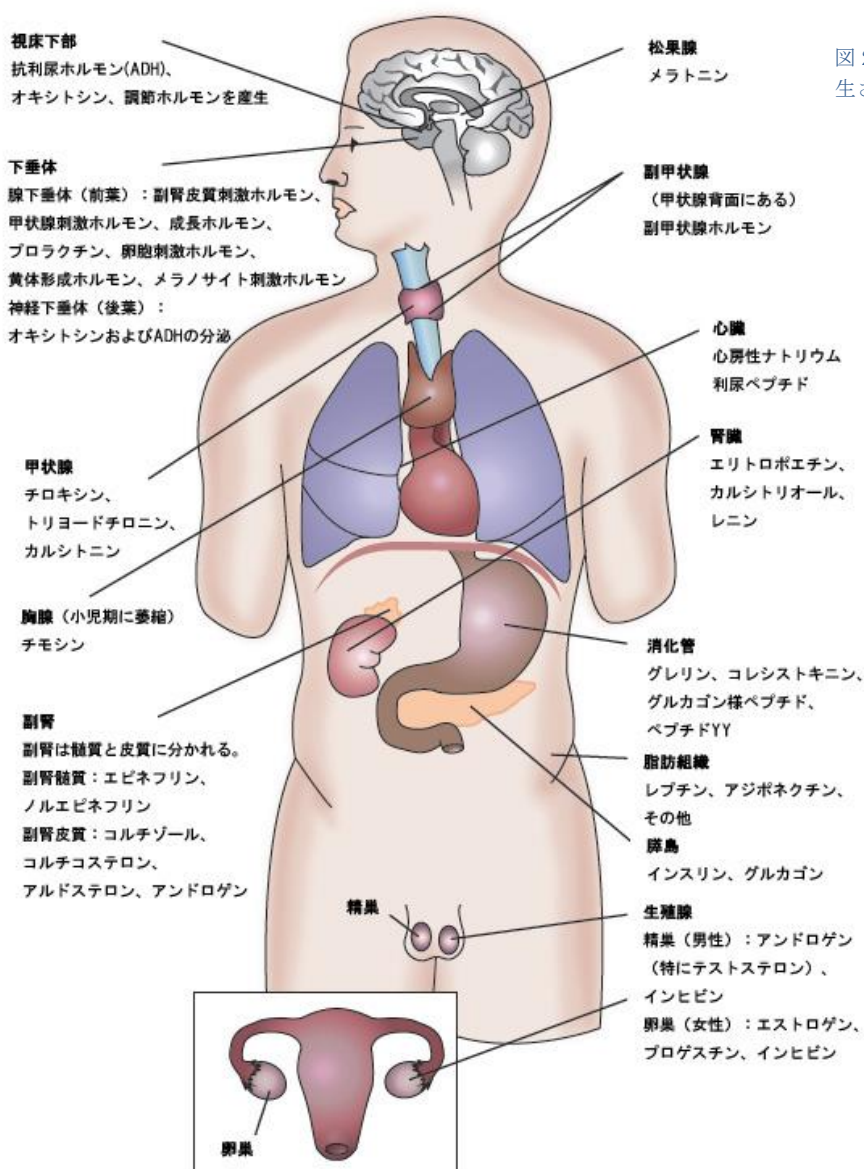


図2: 内分泌系の概観。内分泌腺および産生されるホルモンの例を示す。

EDC の定義 (IPCS, 2002)

「内分泌攪乱物質とは、内分泌系の機能を改変し、それによって健全な生物体またはその子孫または(下位)個体の健康に悪影響を及ぼす外因性物質またはその混合物である」

「潜在的内分泌攪乱物質とは、健全な生物体またはその子孫または(下位)個体において内分泌攪乱を惹き起こすと予想される性質を持つ外因性物質またはその混合物である」

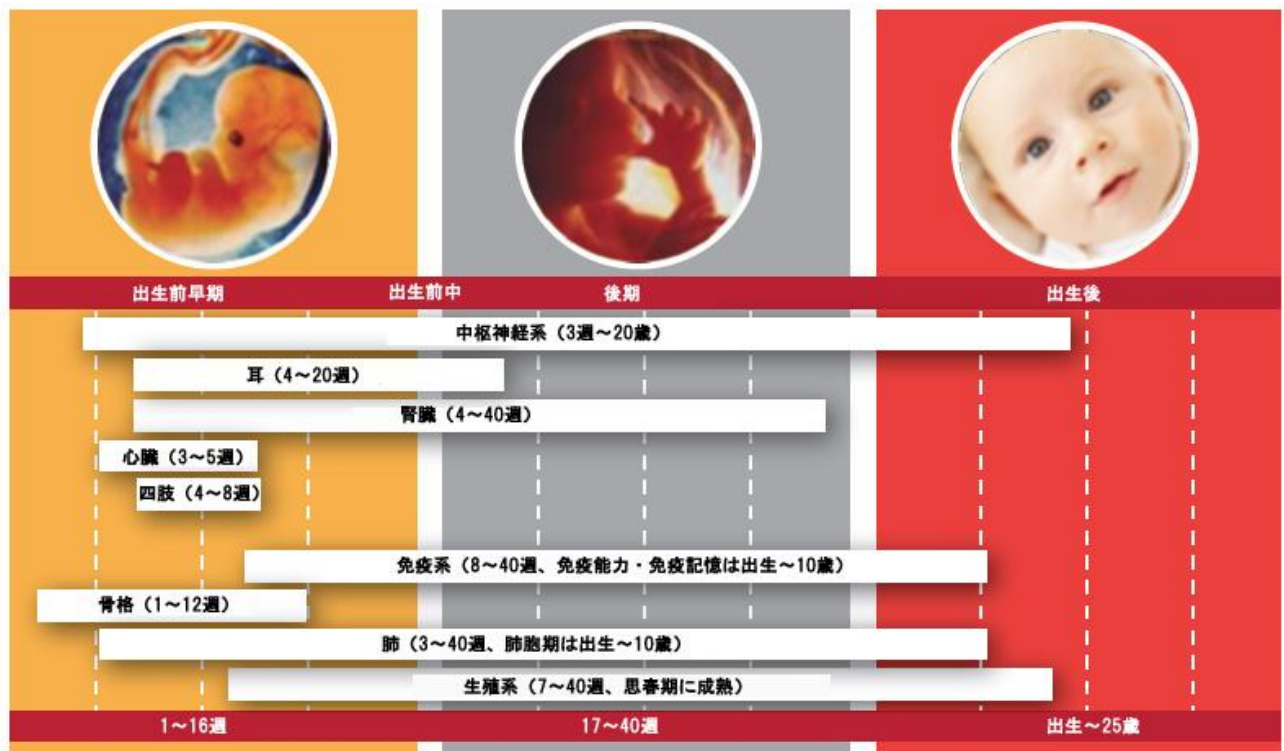


図 3：発達における感受期。発達において各組織はそれが形成される固有の感受期を持つ。これは同時に EDC の影響を受けやすい時期でもある。いくつかの組織は出生後も幼児期・小児期に至るまで发育を続けるため、曝露によりプログラミングに影響を受ける期間も長くなる。

表 1：ホルモンと内分泌攪乱物質の作用の比較

ホルモン	内分泌攪乱物質
ホルモン受容体を介して作用 ー複数の受容体を持つものもある ー受容体の種類や亜型は各組織に固有 ー通常はすべての亜型に同様に結合	ーホルモン受容体、多重受容体を介して作用するものもある ー受容体の機能に異常を惹き起こす ーイソ型固有の相互作用の可能性はある
微量で活性を示す ー血中濃度は必ずしも活性を反映しない ー血液の中では血清蛋白質と結合し少量のみ遊離していることがある ー生体蓄積性なし	微量で活性のものもある ー血中濃度は必ずしも活性を反映しない ー血清蛋白質と結合することがある ーホルモンの血中濃度への影響は必ずしもホルモン作用に反映されない ー生体蓄積の可能性はある
非線形の濃度・応答関係 ー範囲は様々だが必ず飽和 ー濃度・応答関係が非単調のものがある ー高濃度と低濃度で効果が異なる	非線形の濃度・応答関係 ー範囲は様々だが必ず飽和 ー濃度・応答関係が非単調のものがある ー高濃度と低濃度で効果が異なる
組織固有の効果、生活段階固有の効果がある	組織固有の効果、生活段階固有の効果がある
発達への効果は恒久的 ー脳と内分泌系の成人期の機能をプログラムする	発達への効果は恒久的 ープログラミングの過程に干渉する
各種エンドポイントの感度は異なる	各種エンドポイントの感度は異なる

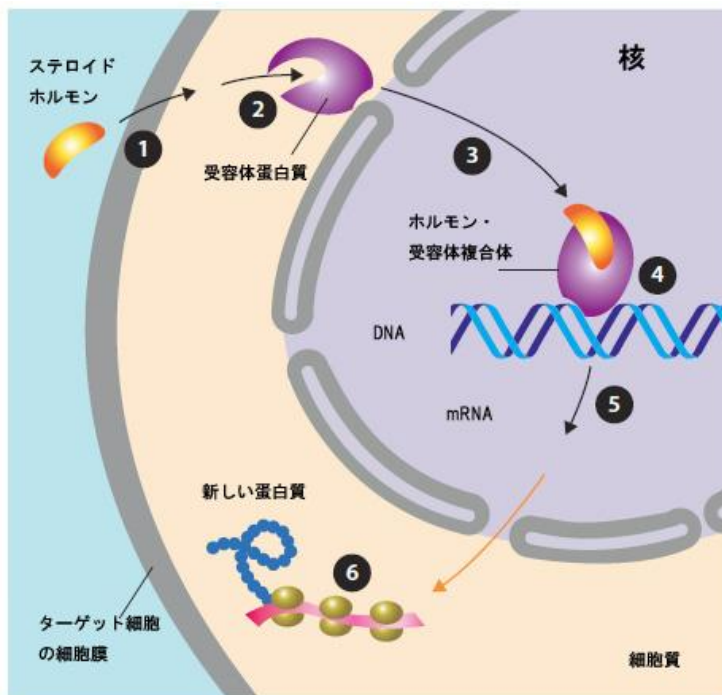


図 4: ホルモン作用の例。多くのホルモンは特定の受容体(2)と結合して、組織の機能を制御する新しい蛋白質(6)の合成を刺激することで作用する。膜上の受容体を介して作用するホルモンもあり、この場合は作用がより直接的である。

内分泌攪乱物質は、ホルモンの作用に何らかの形で干渉し、内分泌機能を改変してヒトおよび野生動物の健康に有害な影響を及ぼす化学物質である。

ホルモン系全体が EDC の影響を受ける可能性があると考えられ、生殖器の発達と機能を制御するものから代謝や満腹を調節するものにまでわたっている。これらのシステムが影響を受けると、結果として肥満、不妊ないし出生率の低下、学習・記憶障害、成人発症の糖尿病または心臓血管系疾患、その他各種の疾病が生じ得る。脂肪形成や体重増加を制御するシステムが EDC に影響される可能性が知られたのは最近のことで、このように数年前には知られていなかった EDC の影響があることは生理学的システムの複雑さを示す好例である。

化学物質がホルモンの作用を攪乱する経路は一般的に言って 2 種類ある。すなわちホルモン-受容体複合体への直接作用と、ホルモンを適切な場所へ適切なタイミングで供給する過程を調節する特定の蛋白質への直接作用である (図 3)。EDC はホルモンと同じ特徴を持ち (表 1)、ホルモンの調節されるすべての過程に干渉することが多い。内分泌攪乱物質のホルモン受容体への親和性は必ずしもその効力を示すものではない。ホルモン系における化学的効力を決定する要因は多様である。

このように EDC はホルモンと同様に作用する。ホルモンが極めて低濃度でも受容体と結合して作用する (図 4) のと同様に、EDC も低濃度で影響を及ぼす能力を持ち、現在のヒトや野生動物の曝露量でも十分である。EDC が影響するのはエストロゲン、アンドロゲン、胸腺ホルモンの作用に限らない。複数の受容体と同時に相互作用するものも知られている。複数の EDC が共に作用することで、単一の EDC では見られない相加的あるいは相乗的作用を発揮することもある。また EDC は様々な生理学的過程において各組織に固有な作用を示し、非単調 (非線形) の濃度・効果曲線に従うこともある。実際、ホルモンの場合と同様に EDC についても、高濃度効果の外挿によって低濃度効果を求めることは不可能なことが多い。曝露のタイミングも重要であり、発達期の曝露は不可逆的な影響を及ぼす可能性が高いのに対して、成人後の曝露効果は EDC を除去することで消失するように思われる。内分泌攪乱作用への感受性は組織の発達期において最も高い。EDC 作用が疑われる物質の毒性評価においては、このような EDC の特徴を考慮することが重要である。

4. 内分泌攪乱物質とヒトの健康

ヒトの EDC への曝露と健康との関係を示すデータは、2002 年当時に比べて現在では遥かに強固なものとなっている。ヒトに関する研究では関連が見出されるのみで因果関係を知ることはできないから、EDC 曝露とヒトの健康との関係の証拠を得るためには、

●生殖系、内分泌系

- －乳癌、前立腺癌
- －子宮内膜症
- －不妊
- －糖尿病、代謝症候群
- －思春期早発症
- －肥満

●免疫系、自己免疫系

- －感染に対する脆弱性
- －自己免疫疾患

過去 10 年の間に研究の重点は、成人の EDC への曝露と疾患の研究から発達期の曝露と後の生活段階における疾患との関連の研究へと劇的に変化した。後者は下記のデータ（図 6）から見て、大部分の内分泌関連疾患および障害に対して現在最も適切なアプローチと考えられている。

動物モデルのデータとヒトに関する証拠は共に、胎児発達期および思春期における EDC への曝露が、生殖器疾患、内分泌系に関連する癌、ADHD などの行動および学習障害、感染症、また恐らくは肥満や糖尿病の増加において一定の役割を演じていることを示している。

ヒトに関する研究と動物実験のデータとを共に考慮する必要がある。その場合でも、生涯にわたる曝露も病因も複雑であるため（図 5）、特定の曝露と特定の疾患あるいは機能不全との因果関係を確実に知ることはほとんど不可能であろう。

●心肺

- －喘息
- －心臓病、高血圧
- －脳卒中

●脳、神経系

- －アルツハイマー病
- －パーキンソン病
- －ADHD、学習障害

図 5：動物モデルおよびヒトに関する研究において EDC 曝露に起因する疾患

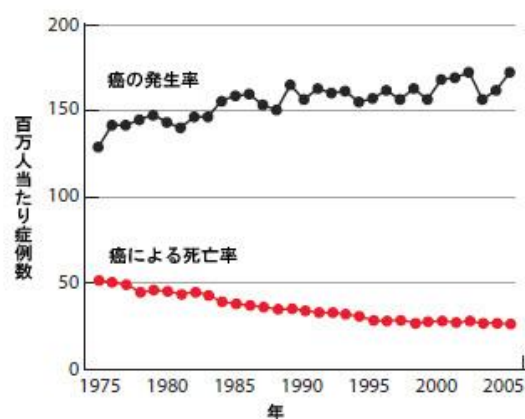


図 6：ヒトの中でも小児は特に敏感なグループに属する。図は米国における 20 歳以下の小児の癌の発生率および癌による死亡率を示す（United States National Cancer Institute の調査・疫学・転帰プログラムのデータによる）。

EDC への曝露によって、次世代や更に次の世代の健康が損なわれるおそれがある

5. なぜ憂慮しなければならないか：ヒトの健康状態の傾向

◆過去数十年間に生殖関連障害が顕著に増えている地域があることは、未知の環境要因が病因に重要な役割を果たしていること強く示唆する。

◆同じ時期に精巣癌（図 7）、乳癌（図 8）など内分泌系関連の癌の発生率も増加している。

◆地域によっては、1 世代のうちに出生率が著しく減少している。また介助生殖術の利用が目立って増加している。

◆工業化地域の全住民が曝露されている化学物質の中で、ホルモンの合成・作用および代謝への干渉が証明されたものが増加している。

◆実験動物や培養細胞を用いた実験から、これらの化学物質の多くは哺乳類の内分泌系の発達と機能にも干渉することが知られている。

最近では成人の EDC 曝露と肥満(図 9)、心臓血管系疾患、糖尿病、代謝症候群との関係が見出されている。これらの疾患や障害には発生率が増加しているものが少なくなく、増加が世界的に認められるものもある。糖尿病のみに対する世界の医療支出は、2010 年に 3760 億米ドルと推定され、2030 年には 4090 億ドル、1 人あたり医療費の 12%に達するものと予測されている (Zhang et al., 2010)。

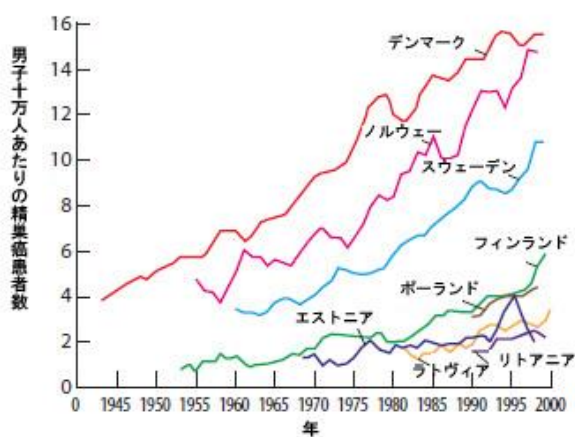


図 7：北欧における精巣癌患者数 (Richiardi et al., 2004 による。発行者許諾済)

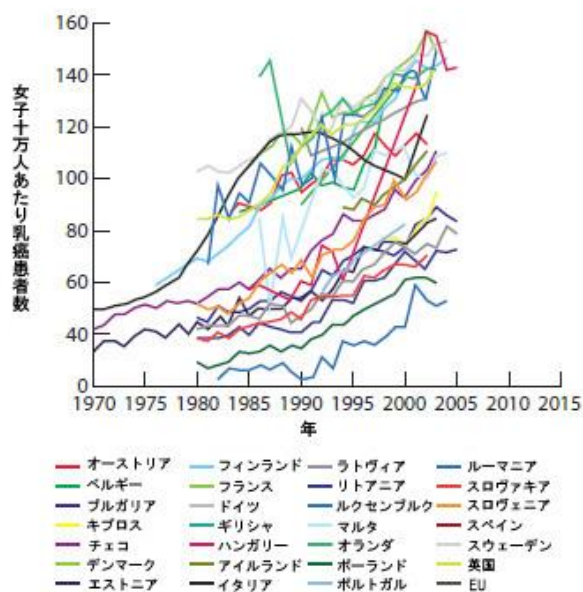


図 8：ヨーロッパの乳癌患者数
(<http://data.euro.who.int/hfadb/>による)

小児科学においても憂慮すべき傾向が見られる。たとえばある種の EDC はヒトおよび動物の甲状腺系統に干渉する可能性がある。特に妊娠中および出生後において甲状腺機能が正常であることは、脳の正常な発達のために極めて重要である。EDC への曝露は、失読症、知的障害、ADHD、自閉症などの神経行動学的障害の増加と関係づけられている。この種の障害が新生児の 5～10%に認められる国も少なくない (http://www.medscape.org/viewarticle/547415_2)。自閉症スペクトラム障害の発生率は 1%に近づいて

小児喘息の発生率は過去 20 年間に 2 倍以上に増加し、現在では小児の入院や長期欠席の主要な原因となっている。停留精巣など、ある種の出生異常も増加傾向にある。また小児白血病、脳腫瘍、精巣癌も増加している。これらは厳然たる医事統計上の事実である。このような複合的非伝染性疾患はすべて遺伝的要因と環境的要因を持つものであり、発生率・有病率の増加は遺伝的要因のみには帰し得ないから、これらの長期的傾向に対する環境の寄与の理解に注力することが重要である。

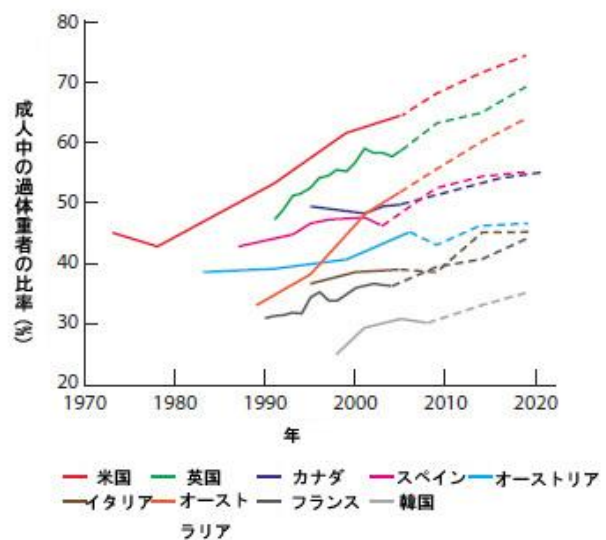


図 9:OECD の数カ国における過体重（実線）とその予測（破線）

ヒトの疾病および障害のうち、少なくとも一部の原因が環境要因にあるものが 24%に達するという推定がある (Pruss-Ustun & Corvalan, 2006)。それらの要因を解明することは至難であるが、同時に公衆衛生に影響する環境的要素の改善によって健康状態を向上させる好機でもある。この困難と機会の認識と、最も普通に見られる疾患が内分泌系に関連しているという事実とから、EDC が注目されることになったのである。

6. 内分泌攪乱物質と野生動物の健康

野生動物の健康の悪化には化学物質への曝露が役を演じているが、全世界的な個体数の減少、ないし生物多様性の減退における EDC の役割を解明することは困難である。化学物質以外にも自然的または人為的なストレスが存在して問題を複雑にしている可能性がある。また環境中に存在して野生動物に影響を与えている可能性のある化学物質すべてについて完全な情報を得ることも難しい。EDC が野生動物の個体数に影響していることの最も明らかな証拠は長期的観察によって得られる。たとえば鳥類や軟体動物の個体数は、DDT やトリブチル錫などの化学物質への曝露が減少した地域で明らかに増加している。

図 10：骨組織が著しく浸食されたハイイロアザラシの頭骨。1970～80 年代の高濃度 POP と関係づけられる（写真 Hans Lind、許諾済）

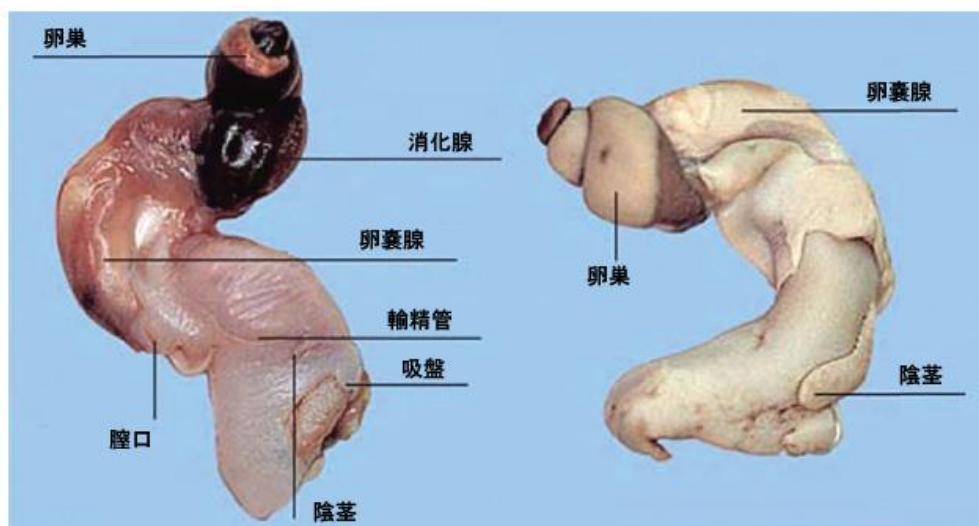
野生動物の内分泌機能と健康への脅威は全世界的である。汚染の著しいバルト海では 1970～80 年代にアザラシの雌性生殖器疾患や生殖障害が急増し、PCB 汚染と関係づけられた。現在では PCB 汚染が軽減されたため、この現象は稀になっている。ハイイロアザラシの甲状腺機能および骨の障害は高濃度の POP が原因とされている（図 10）。オランダとベルギーのアジサシのコロニーでは、POP 濃度の高い卵は孵化期間が長く、雛の体格が小さいことが認められた。都市廃水中のエストロゲンや抗アンドロゲンによって魚類が広く影響されることは、特に英国で顕著であるが、他の国でも認められる。この結果として雄の雌性卵黄蛋白質の濃度が増加し、精巣中に卵が見出されている。船底塗料用防汚剤のトリブチル錫が軟体動物の性的発達を攪乱することは全世界的に観察されている（図 11）。



1970 年代までは、汚染の著しい地域において、経済的に重要なカキを含む多くの種の個体数が激減していたが、使用量と曝露の減少に伴って回復している。

ヒトの障害の増加と野生動物に認められるそれとの間には重要な並行関係が見られる。たとえばアラスカのオグロジカや他の個体群では雄の 68% に停留精巣が認められたが、モンタナ州でも同様の傾向が見られた。最近では、ヒトの近くに住む動物にも体重増加の証拠が認められている。更に PCB に曝露された野生動物の研究から、曝露レベル、初期および無症状の影響、臨床的神経毒性についての重要な情報が得られた。曝露の結果やその影響の機構はヒトでのそれと類似していることが多い。

図 11：生殖不能の（雄性・雌性の両生殖器官を持つ）ヨーロッパエゾバイ（*Buccinum undatum*）



7. なぜ憂慮しなければならないか：野生動物の個体数への影響

◆両生類、哺乳類、鳥類、爬虫類、淡水魚および海水魚（図 12）、無脊椎動物の種の絶滅や個体数の減少が世界的に見られる。

◆野生動物の健康と生存に重要な身体システムに対して EDC が悪影響を及ぼすことが知られている。

◆PCB、有機塩素系農薬、メチル水銀などの POP の、ある種の肉食性の鳥類や水生哺乳類に対する身体負担は生殖や免疫系に影響を及ぼすレベルに達しており（図 13）、絶滅が危惧される、あるいは絶滅寸前の個体群もある。

◆野生動物、特に絶滅危惧種リストで規制されているものの取り扱いに対して法的・技術的・倫理的な制約があるため、個体数減少の化学的原因の研究が妨げられている。

◆野生動物が曝露される化学物質の種類が増え、ホルモン系・免疫系に干渉していることが示されている。それら化学物質の大部分は、生態系でのモニタリングがなされていない。曝露された種の個体数も多くはやはりモニタリングされていない。

◆多くの化学物質が内分泌系の発達と機能に干渉し、行動、生殖力、成長、生存、疾病への抵抗力に影響することは、動物実験による研究から明らかである。EDC への曝露の確率が高まれば、個体群レベルでの影響を受ける可能性が生ずると考えられる。

動物個体に対する EDC の微妙な影響も、長期的には個体群に対する破滅的な結果に至ることもあり得る。個体数の減少が明らかになる前にこのことを証明するのは困難であるが、その時が来たときには種を救うにはもはや手遅れであるかもしれない。

EDC への曝露は野生動物の生殖系の健康に影響するが、その影響を個体群レベルで明示した研究は極めて少ない。しかし EDC への曝露レベルの高い動物が、そうでない動物よりも高い生殖障害の発生率を示すことは事実である。

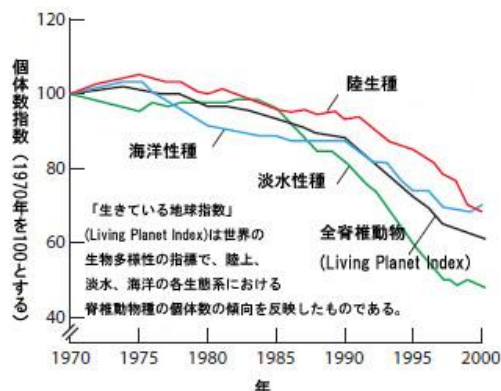


図 12: 1970～2000 年の 30 年間ににおける野生動物（脊椎動物）の個体数の減少（出典：世界自然保護基金 (WWF) および UNE 世界自然保全モニタリングセンター、許諾済）

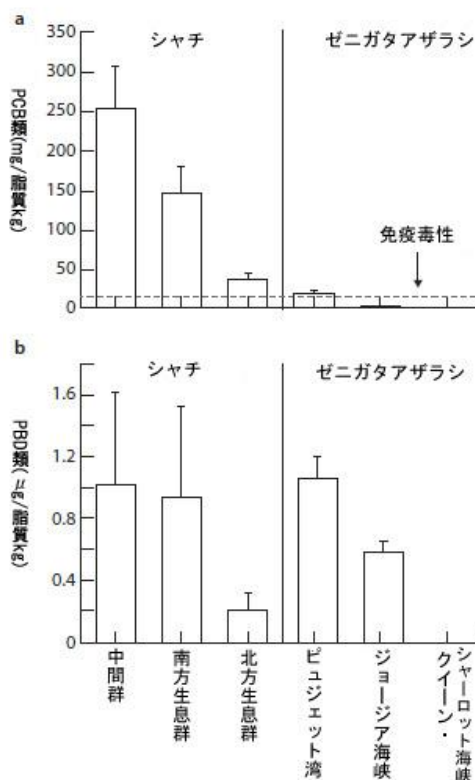


図 13: カナダ、ブリティッシュ・コロンビア州のシャチ (Orcinus orca) とゼニガタアザラシ (Phoca vitulina) には高濃度の PCB と中程度の PBDE が認められる。Krahn et al. (2007), Rayne et al. (2004), Ross et al. (2000, 2012) のデータより作図。

EDC のレベルの低下と共に個体数の回復を見せた動物もある。脊椎動物、特に海生哺乳類では、EDC が免疫系に作用したため感染症への脆弱性が高まっている。これらの証拠を総合すれば、内分泌攪乱性の汚染物質への曝露が野生動物の健康に大きく影響していることは明らかである。

全世界の野生動物の生殖が EDC により影響されている。

8. 内分泌攪乱物質の作用の感受期：曝露の時期

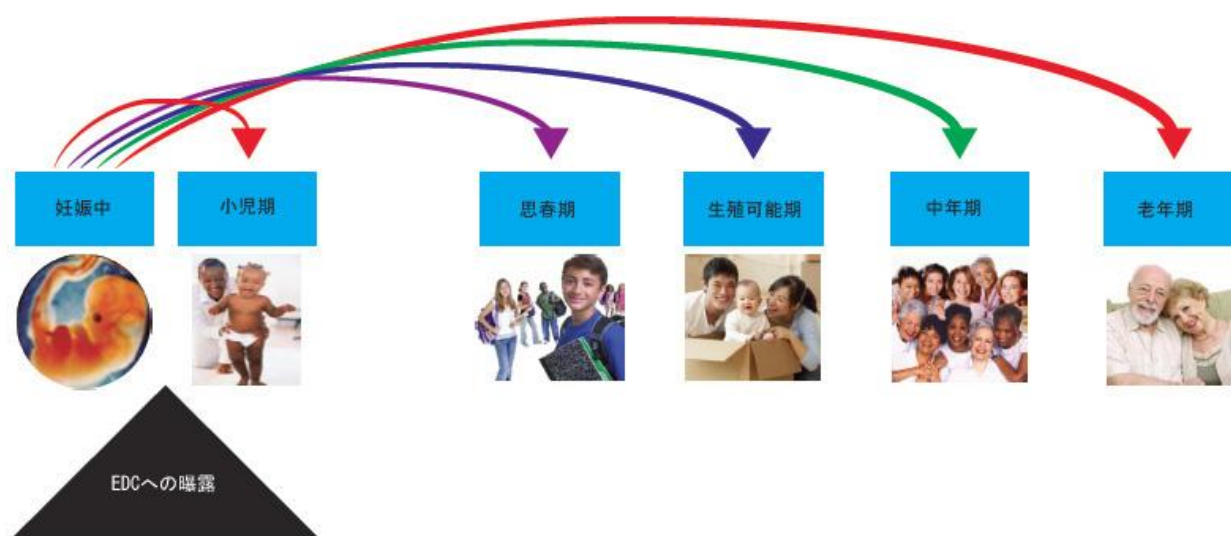
ホルモンも、ホルモン作用を改変する EDC も、胎児の発生から始まって幼児期、小児期、思春期、成人期を経て老年期に至る全生涯にわたって作用する。ホルモンまたは EDC の効果のおおきさは作用のタイミングに左右されることが多い。成人ではホルモンも EDC も、存在する間は作用するが、除去されると効果は減衰する。これは血糖値が高いときインスリン濃度が上昇し、低くなると低下するのと同様である。

これに対して、発達期（胎児期、乳児期、ヒトの場合は小児期初期まで）のホルモンまたは EDC への曝露は、組織の発達中に起こった場合は恒久的な影響を持つことがあり、その結果は数十年後になって初めて明らかになることも少なくない。このような効果は発達プログラミングと呼ばれる。

ホルモンは、受精卵から完全に発達した胎児に至るまでの期間に、組織の正常な発達を調節する。脳や生殖系などの組織は生後も発達を続けるので、これらの組織の感受期は長く、生後数十年に及ぶこともある。発達中の組織はホルモンや EDC に対する感受性が高い。

EDC 曝露が特定の組織の発達に影響することで、その後の疾病に対する脆弱性が増大するが、そのメカニズムの解明は始まったばかりである。細胞が分化して組織や器官に発達する過程でホルモンが重要な役割を演ずることは明らかである。

図 14：EDC への早期曝露の影響は生涯にわたって出現する可能性がある。



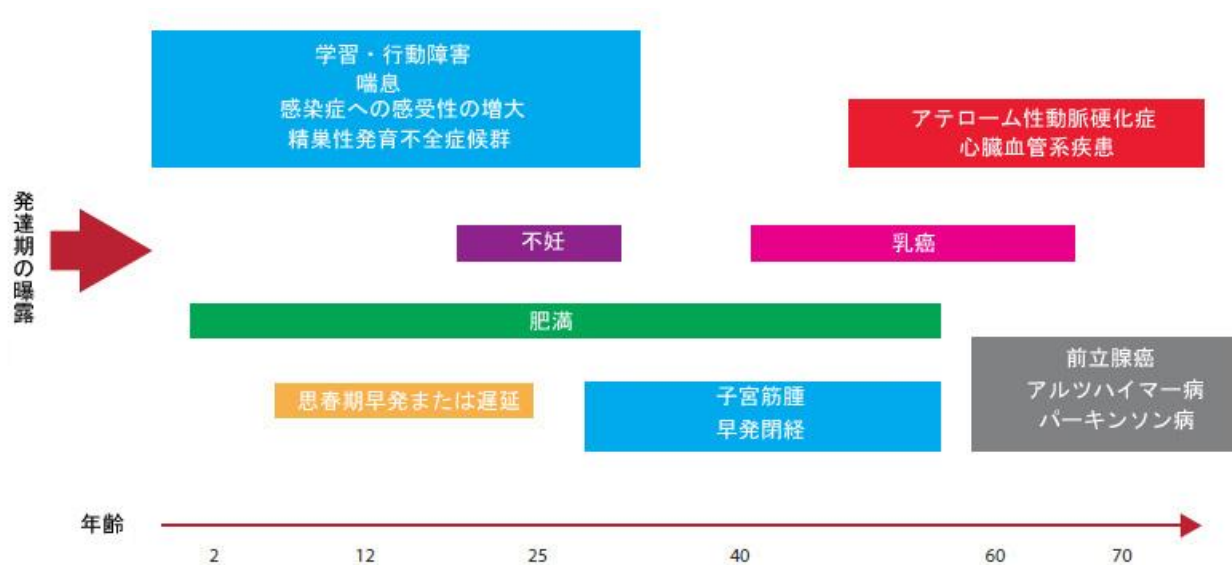


図 15 : EDC への早期曝露に起因する潜在的疾患・傷害の例

EDC 曝露が特定の組織の発達に影響することで、その後の疾病に対する脆弱性が増大するが、そのメカニズムの解明は始まったばかりである。細胞が分化して組織や器官に発達する過程でホルモンが重要な役割を演ずることは明らかである。組織や器官が完全に発達して活動を始めると、ホルモンはその役割を変えて、組織・器官のシステムが交換する信号の統合を制御し、正常な機能を維持するように働く。このように発達初期（ホルモンが細胞から組織・器官への変化を制御している時期）は EDC の作用への感受性が極めて高い時期である。組織の発達プログラミングの過程で EDC が存在すると、正常なホルモンレベルが乱され、組織の発達に変化が生ずる。

その結果は一生涯、たとえば疾病への敏感さとして残るかもしれない。このような影響は出生時には明らかでなく、出生後数カ月ないし数十年して初めて現れてくるであろう（図 14、15）。この発達への影響からわかる重要なことは、赤ん坊や子供は小さい大人ではないということである。

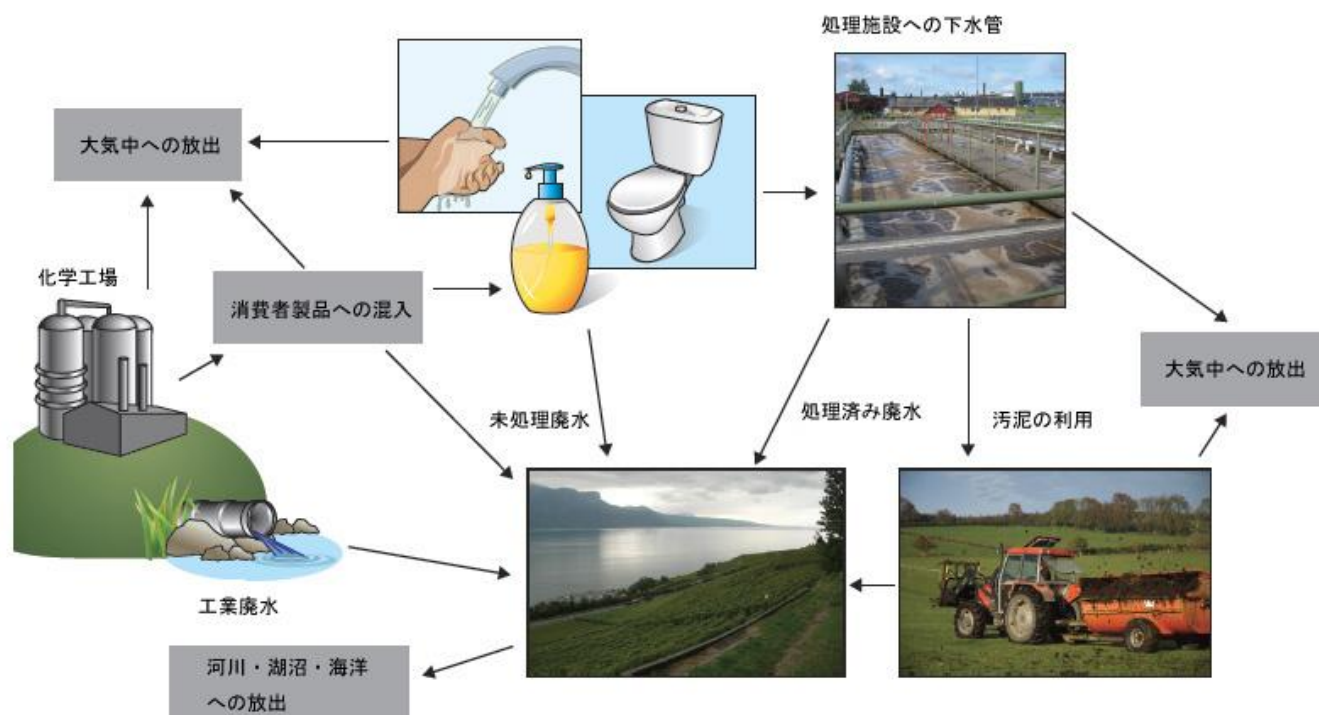
EDC には世代を超えて作用を及ぼすものもある（継代効果）。これは妊娠中の女性や野生動物の曝露が、直接の子だけでなく、その後の数世代にわたって影響を及ぼすことである。したがって今日見られる発症率の増加の一部は、我々の祖父母の代の EDC 曝露の結果である可能性がある。またそのような効果は、変化したプログラミングの継代的な遺伝と曝露の継続によって、世代の経過と共に増加することが考えられる。

9. 内分泌攪乱物質の発生と曝露

2002 年以降、POP 以外の多数の化学物質が EDC であると認められてきた。その中には物性、発生源、環境内での運命が POP とは全く異なるものも含まれている。EDC には天然物も人工物もあり、極めて多様な材料・製品・物品に含まれているものもある。また製造工程や廃棄物焼却から副産物として発生する EDC もある。更に、これらの物質が生物学的・環境的な転換を受けて別の EDC が発生することもある。

POP、現用の農薬、植物エストロゲン、金属、医薬品活性成分、食品・パーソナルケア製品・化粧品・プラスチック・繊維製品・建材などの添加材または不純物等々、様々な種類の物質の中に EDC が見出されている。難分解性の物質は環境中に放出されると風や水流によって遠隔地まで運ばれ、しばしば食物連鎖を通じて生体濃縮され、ヒトその他の上位捕食者は高濃度に曝露されることになる。あるいは環境中での寿命は短くても農業廃水や都市廃棄物などとして恒常的に放出されるため、放出源付近での濃度が高いものもある（図 16）。

図 16：EDC の環境への放出源には一点も不定形もある。



EDC への曝露経路はヒトと野生動物では種々の点で異なっている。野生生物にとっての EDC 曝露源は空気、水、土壌、堆積物、食餌である。ヒトは食物・水・塵埃の摂取、空気中のガスや粒子の吸入、および皮膚吸収を介して EDC に曝露される（図 17）。母体から胎盤を通じて胎児へ、母乳を介して子への EDC の移行は野生動物でもヒトでも起こる。小児は手と口の接触が多いため EDC への曝露量も多くなる。このように多様な EDC に対して種々の曝露経路が存在することは、ヒトも野生動物も複雑な EDC 混合物に曝露されていることを意味する。現時点では数百種に上る EDC の低濃度混合物への曝露がどのように健康に影響するかを示すデータはないが、動物実験によれば EDC 混合物への曝露が加成的効果を持つことが明らかである。

各物質が単独では影響しないような低濃度であっても、加成的効果は現れるので、多くの化学物質が個別には影響のないレベルで協働して健康問題を惹き起こす可能性がある。

ヒトおよび野生動物の体内における環境汚染物質は、北極圏などの遠隔地も含めて、全世界的に数百種が測定されている。ヒトおよび野生動物中の EDC の濃度は地域によって異なり、あるものは都市部、高度に工業化された地域、または電子廃棄物処分場付近などで高く、またあるものは大気や海流による輸送や食物連鎖による濃縮のため遠隔地で高くなっている。

図 17：EDC は種々の発生源から摂取・吸入・皮膚吸収により人体に取り込まれる。





図 18: EDC は世界の野生動物に見出されている。この図は海洋性哺乳類の肝臓中のペルフルオロオクタンサルホン酸 (PFOS) の濃度 (ng/湿重量 g) を示す (Houde et al., 2011 より改変、許諾済)。

野生動物の曝露の例を図 18、19 に示す。環境汚染物質の存在しない原始の地域はもはや存在しない。また体内の化学物質濃度はその使用傾向と密接に関係しており、使用禁止あるいは制限によってヒトあるいは野生動物の体内濃度が減少した例も見られる。実際、多くの POP のヒトおよび動物の組織中の濃度が、世界的な使用禁止に続く使用量減少に伴って低下しているのに対して、現在でも多く使用されている EDC はヒトでも動物でも高い濃度を示している。図 20 に示すように、生産量と曝露量が密接に関係していることは注目に値する。

市販されている化学物質のうち数百種が内分泌攪乱作用を持つことが知られている。同様の可能性を持つ他の数千種の物質はまだ調査も試験もされていないが、それらが野生動物やヒトの EDC 曝露に寄与している可能性は十分にある。この状況を図 21 に示す。市販されている化学物質のうち、内分泌攪乱作用の試験がなされているのはごく一部であり、同じ性質を持つものは他にも多くあると思われる。更に、EDC の代謝産物あるいは環境中で転換されて生じた物質、廃棄物処理により生ずる産物ないし副産物はこの推定には含まれておらず、それらの内分泌攪乱作用はほとんど不明である。

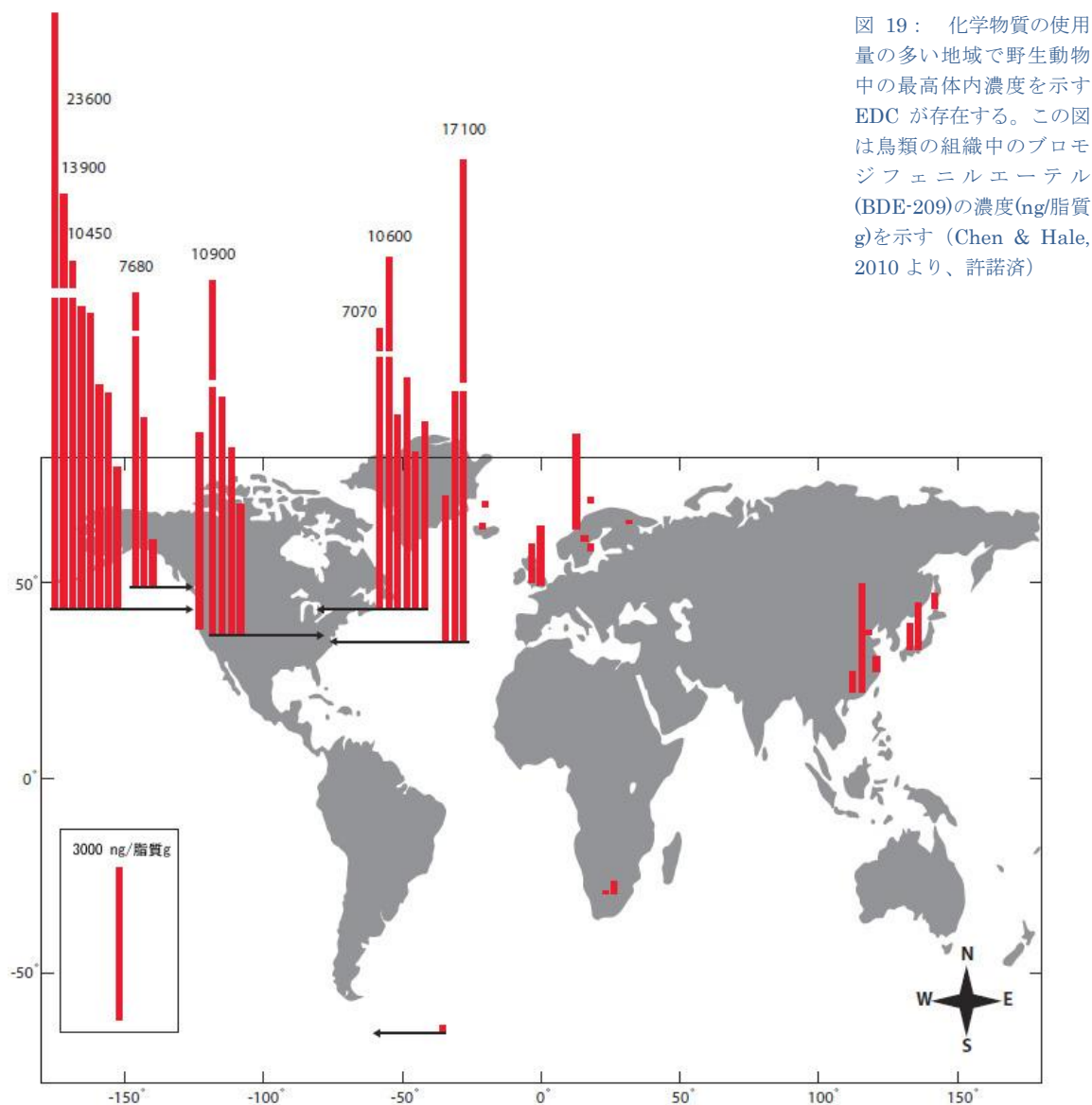


図 19： 化学物質の使用量の多い地域で野生動物中の最高体内濃度を示す EDC が存在する。この図は鳥類の組織中のプロモジフェニルエーテル (BDE-209)の濃度(ng/脂質g)を示す (Chen & Hale, 2010 より、許諾済)

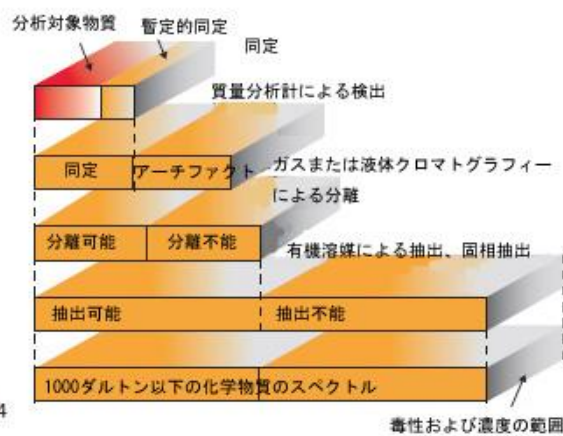
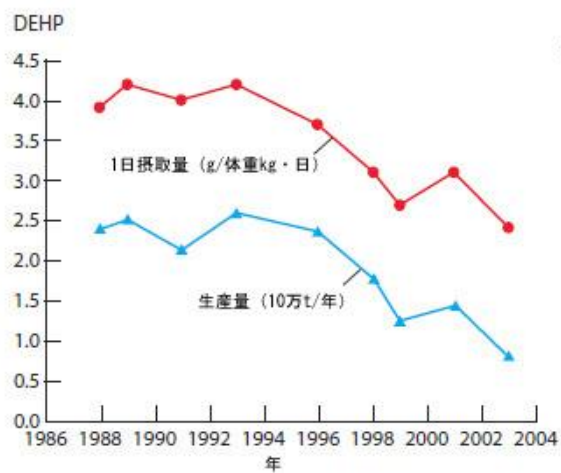


図 20：ドイツにおける工業用フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) の生産量と大学生の DEHP1 日摂取量の中央値の経時

図 21：環境メディア中の化学物質 (EDC の可能性のある物質を含む) の分析の複雑さを示す図

10. 氷山の一角

数十万種に上る合成化学物質のうち、内分泌攪乱作用の評価がなされているのはごく一部であり、また消費者製品に含まれる物質には製造者が開示していないものも多くあるため、我々がこれまで見たものは氷山の一角にすぎない。

EDCは何種類あるのか、その由来は何か、ヒトや野生動物の曝露の程度はどうか、発達期・小児期、更には世代間のそれらの単独および混合物での影響はどのようなものか、作用機序はどのようなものか、EDCの試験方法を改善する方法は何か。これらの問すべてにこれから答えなければならない。

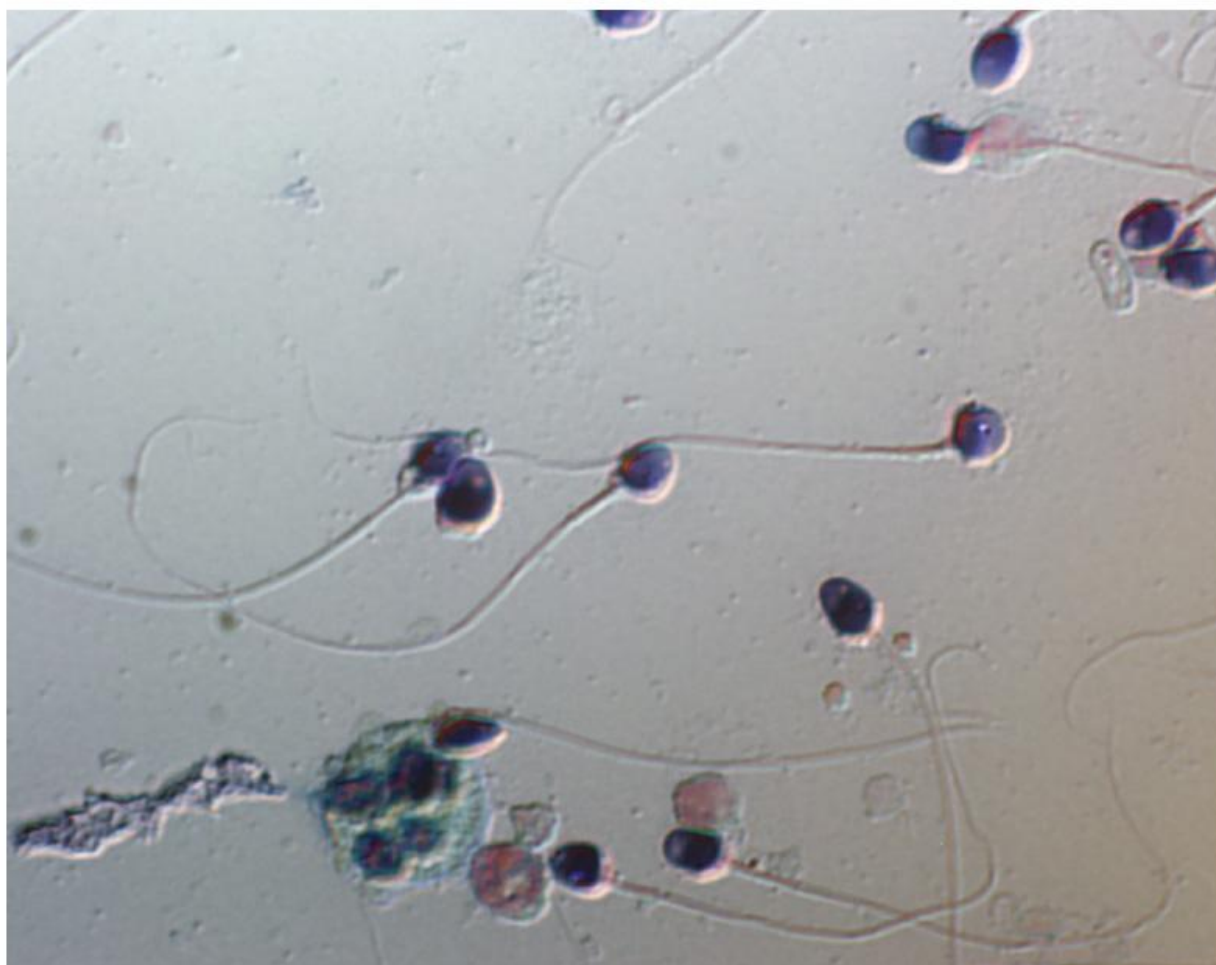


11. EDC の試験

疫学的研究によりヒトの疾病エンドポイントと EDC 曝露との関係を示すデータが得られているので、現在の曝露レベルで内分泌系疾患または障害が発生していると考えてよい。換言すれば、個々には安全なレベルの EDC 曝露も全体としては有害なレベルに達しているか、または安全と考えられてきたレベルが実はそうではないということである。

検証済みのガイドラインに従って化学物質の内分泌攪乱性を試験する場合、3 つの曝露量水準を用いて、測定可能な影響の出ない濃度を決定するのが慣例である。このいわゆる無毒性量を安全係数（たとえば 100）で割ることで、ヒトまたは野生動物に対して安全と期待できる濃度を外挿する。すなわち安全とされた曝露量では実際の試験はなされておらず、また混合物の試験も行われていない。

またこのような研究では EDC の影響に閾値が存在すること、低曝露量では影響がないこと、濃度応答曲線が右上がりであることを仮定している。しかし前述したように活性ホルモン経路の存在により、EDC の影響には閾値は存在せず、低濃度でも影響を生ずる可能性がある。したがって濃度応答曲線も必ずしも濃度に対して比例的とは限らない。規制ガイドラインによる試験はまた組織病理学を重視し、器官重量および体重をエンドポイントとしているが、前述のように EDC は多数の疾病の原因となり、現在規制のための試験では評価されていない各種の疾病エンドポイントに影響を及ぼす。リスク評価のアプローチにおいても、EDC の作用に最も敏感な発達期における毒性を必ずしも評価しておらず、また曝露によって惹き起こされる疾病の評価に必要な、動物の障害にわたる観察も行っていない。



12. 過去の教訓

社会はどのようにして、我々および次世代の健康を EDC の作用から守ることができるであろうか。過去から学べる有用な教訓はないであろうか。

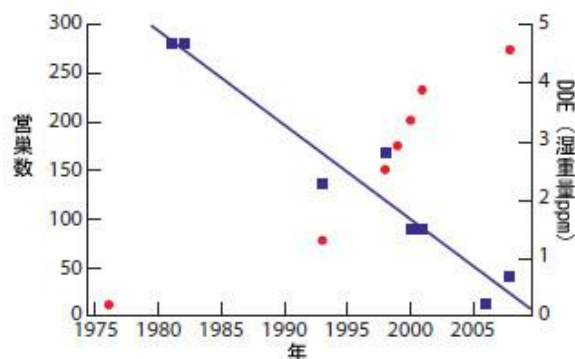
一つの選択肢は、毒性や病原性を持つ化学物質を禁止することである。過去 40 年の間に多くの国で禁止された物質は、鉛、POP、トリブチル錫、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、ノニルフェノール、クロルピリホスなど限られたものにすぎず、しかも禁止が特定用途に限られている場合も少なくない。しかしそれでも、これらの物質の使用量が減少したことで、ヒトと野生動物の健康に明らかな改善がもたらされている。

積極的な対策の最良の実例の一つは、米国で 2000 年に有機リン系農薬クロルピリホスの住居での使用を禁止したことである。

クロルピリホスは小児の発達遅滞、注意障害、ADHD などを惹き起こす強力な神経毒性を持つことが証明されており、現在では住居で使用される製品の製造は世界的に中止されているが、商用作物としての果実や野菜の殺虫剤としてはなお使用されている。しかし米国で住居での使用が禁止されてから、ニューヨーク州での小児の血中濃度は1年で顕著に低下し、2年で半分以下となった。

トリブチル錫も興味ある事例である。トリブチル錫は軟体動物の生殖に悪影響を及ぼすため、船底塗料への使用が禁止された。トリブチル錫の使用量の減少した港湾では環境中濃度が低下し、そこに生息する動物への内分泌攪乱作用も減少した。しかし各種作物用の殺菌剤として、および PVC 樹脂の成分としての有機錫化合物の使用は依然として継続している。

図 22 : EDC の影響を受けた野生動物の個体数は禁止後に回復している。この図は米国オレゴン州でのミサゴ卵中の DDE 濃度(湿重量 ppm)の減少(青)と営巣数(赤)との関係を示す (Henny et al., 2010 のデータによる)。



PCB や DDT などの POP は、環境残留性および毒性のため 20 年以上前に多くの国で禁止された。そのためヒトでも野生動物でも、これらの物質の体内濃度は低下している。北米とヨーロッパで高レベルの DDT およびその難分解性代謝産物である DDE に曝露された鳥の個体数を 1950～1970 年について見ると、1975 年以降 DDE、DDT 濃度が低下すると共に明らかな回復が認められる（図 22）。しかしこれら物質の使用禁止後もそれらの分解生成物が長く残留するため、現在の低レベルでもなお有害作用が発生しているとの報告も存在する。

鉛は毒性データの存在にも関わらず放置したためのコストを示す重要な例である。鉛が神経毒性を持つことはローマ時代から知られていたにも関わらず、全世界でガソリンや塗料に使用されていた。鉛は骨や脳の組織の発達期に不可逆的な影響を及ぼすので、小児への影響は特に重大である。

中でもガソリンへの使用は最大の影響をもたらし、世界の数百万人の小児の知能指数が 5 ポイント低下したと推定されている。

ガソリンへのテトラメチル鉛の添加の禁止には、代替品が利用できるようになるまで数十年を要した。米国での禁止の結果、小児の鉛レベルは劇的に低下し、禁止措置がヒトの健康状態の改善に大きく寄与することを示している（図 23）。

これは成功例ではあるが、科学的データは政策が変更され物質の使用が禁止されるより遥かに前から存在していたのであり、その間にも小児の健康は害され続けたのである。そこで、行動を起こすに十分なデータはいつ揃うのかが問題となる。その答えはおそらく、不完全ではあっても注目すべきデータが存在するときには、重大な長期的障害が発生する以前に、予防原則を今以上に活用して化学物質の使用を制限ないし禁止し、早期の曝露を低減することであろう。

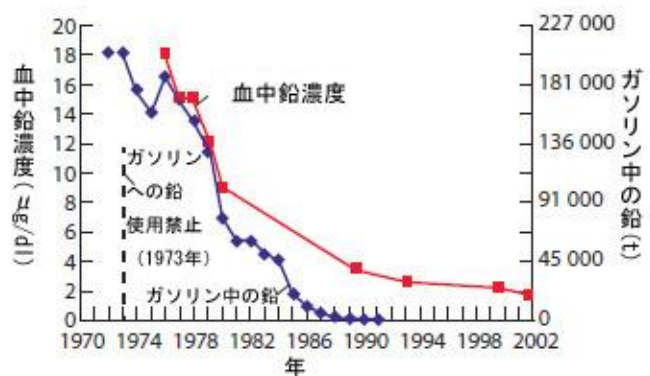


図 23：ガソリンへの鉛の使用禁止が小児の血中鉛濃度に及ぼした影響（米国国民健康栄養調査のデータによる）

13. 主な結論と 2002 以降の知識の進歩

内分泌攪乱一般：内分泌攪乱物質には、ホルモン類似体または阻害剤として、ホルモン受容体に直接作用するものと、ホルモンの正常なターゲット細胞または組織への伝達を調節する蛋白質に直接作用するものがある。また内分泌攪乱物質のホルモン受容体への親和力はその作用の強度を示すものではない。ホルモン系の化学的強度は多くの要因に依存する。内分泌攪乱は毒性の特別な形態であり、このことは EDC 研究の結果の解釈、あるいは EDC の作用解明とヒトおよび野生動物の健康へのリスクの定量化のための研究の計画において考慮に入れなければならない。

環境化学物質が示す内分泌攪乱作用は、エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンの作用に限られるものではなく、複数のホルモン受容体と同時に相互作用する物質も知られている。内分泌攪乱に対する感受性は組織発達期に最も高く、発達への影響は成人への影響よりも低い濃度で現れる。したがって内分泌攪乱の試験においては潜在的な影響を評価するため、発達期と生涯にわたるフォローアップを含めなければならない。

過去 10 年の間に、複数の内分泌攪乱物質が協働して加成的効果を発揮する場合があること、単独では作用が観察できない程度の濃度でも加成的効果は現れ得ることが明らかにされた。また内分泌攪乱物質の濃度効果曲線は、種々の機序により *in vitro* でも *in vivo* でも非線形であることが確認された。

雌性生殖機能の健康：動物実験の示すところでは、発達初期における EDC への曝露により、乳腺および子宮の発達の変化、思春期の早発または遅発、受精周期の乱れ、子宮筋腫または子宮内膜炎様の症候群などが生ずる。これらはヒトに見られるものと類似しており、EDC がヒトの女性生殖機能に悪影響を及ぼしている可能性は十分にある。しかし女性生殖機能の障害における EDC ないしその疑いのある物質の役割を究明した研究は少ない。現在得られている証拠のほとんどは嬰兒や小児でなく成人の研究から得られたものであり、また曝露物質も POP であることが多い。より新しい化学物質の寄与の研究は最近になって始まったばかりである。

女性における思春期や胸部発達の早発、月経周期、妊娠異常（早産を含む）への EDC の関与に関する疫学的証拠には多くの矛盾がある。しかし曝露の時期と持続時間を考慮して曝露量尺度と健康上の結果を関連付け、更に母体の年齢、体重、妊婦健診の質などを考慮する複雑さを考えればこれも不思議ではない。EDC 曝露と多嚢胞性卵巣症候群あるいは子宮筋腫との関係については研究が不十分であり、フタル酸エステルへの曝露と子宮筋腫発症率の増加とを結びつけるデータは限られている。化学物質への曝露と子宮内膜炎との関係については多くの研究があるが、大部分の研究では成人の曝露しか測定しておらず、PCB・ダイオキシン・フタル酸エステルの関与が疑われているものの、研究結果にはしばしば矛盾が見られる。

歴史的には、バルト海のアザラシの個体群にも子宮筋腫が認められ、汚染物質（特に PCB および有機塩素系農薬）と関連づけられたが、これら物質の濃度低下に伴って回復が進みつつある。鳥類・魚類・腹足類の雌の生殖障害の増加が PCB やダイオキシンへの曝露と関係することについては証拠が蓄積されている。これらの EDC への曝露が減少すると、生殖への悪影響も減少している。

雄性生殖機能の健康：妊婦が職業的または偶然にエストロゲン (DES) または男性ホルモン作用に干渉する EDC 混合物（抗アンドロゲン性農薬など）に曝露されると、男児の停留精巣のリスクが増大し、これが成人後の精液品質低下や低妊孕・精巣癌のリスク増大の原因となる。個々の化学物質との関係は見出されておらず、このことは疫学においても実験室的研究においても混合物の評価を含めることの重要性を示すものである。

停留精巣は陰茎形成不全（尿道下裂）と共に現れることもある。内分泌攪乱性農薬混合物への曝露によって尿道下裂または精液品質低下のリスクが僅かに増加することが示唆されているが、証拠は限られている。同じく限られた証拠であるが、母体のフタル酸エステルへの曝露と男児の短い肛門性器間距離（低品質精液を示す）とが関係づけられている。

胎児期の曝露と小児期または成人の生殖機能の健康との関連が調べられている化学物質はほとんどなく、妊婦の曝露と男児の 20～40 年後の精液品質との測定値を含む僅少なデータがあるのみである。

ラットを用いた実験および疫学的研究から、停留精巣、尿道下裂、精巣生殖細胞癌、精液品質低下の併発は胎児発達期におけるアンドロゲンの作用が少なくなること起因し、精巣発育不全症候群の原因となることが強く示唆されている。ラットモデルを用いて、多くの抗アンドロゲン性およびエストロゲン性 EDC が実験用ラットの精巣発育不全症候群を惹き起こし得ることを示した文献は多く、説得力もある。このモデルで陽性となった物質にはフタル酸エステル系可塑剤や各種の抗アンドロゲン性殺菌剤・殺虫剤があり、鎮痛剤パラセタモールについても多少の証拠がある。フタル酸エステルがラットに及ぼすような影響はマウスや *ex vivo* のヒト精巣では見られず、またビスフェノール A (BPA) についてはヒト精巣の方がラットモデルよりも毒性作用に敏感である。化学的試験に使用するためには、ヒト精巣に対するよりよいモデルが必要である。

アンドロゲン欠乏・エストロゲン曝露の徴候は、試料採取が困難なため検出しにくい精巣生殖細胞癌を除いて、都市部でも農村部でも多くの野生動物にも認められ、限られた地域と種についてではあるが化学物質への曝露に関係づけられている。放流下水中のエストロゲン様物質による魚類の雄の雌性化は 1990 年代に初めて報告されたが、現在ではいくつかの種について多くの国で観察されており、広く分布した現象であると考えられる。雌性化した雄は精子の産生が少なく生殖能力が低下する。野生動物に対するこのような一連の現象は、実験動物をエストロゲン様・抗アンドロゲン性 EDC に曝露させることによって実験室的に再現することができる。

性比：EDC に関連する性比のアンバランスはヒト男性の減少として、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシンと 1,2-ジブロモ-3-クロロプロパンについて認められているが、その作用機序は明らかでない。野生の魚類や軟体動物にも EDC による性比のアンバランスが見られ、一部については EDC の影響であることが実験室的証拠によって支持されている。

ヒトの出生率：出生率は世界的に、特に工業国において低下している。日本やヨーロッパでは出生率が過去 20～40 年にわたって人口維持水準を下回っており、現在安定しているかに見える人口も高齢化が進んでいるので遠からず急激に減少するはずである。その原因の一部は避妊や家族の社会的構造の変化にあるであろうが、男女ともに増加している生殖機能の健康問題の増加も重要な原因となっている可能性がある。

野生動物の個体数減少：野生動物の種も個体数も世界的に減少を続けており、その原因として挙げられる多くの要因には、乱獲・生息地の減少・気候変動・化学物質による汚染が含まれる。EDC に関する現在の知識に照らして見ると、猛禽類・アザラシ・カタツムリのそれぞれの個体数減少は化学物質（それぞれ DDT、PCB、トリブチル錫）の影響であることはほぼ確実である。2002 年以降、これらの化学物質の使用が制限された後に個体数が増加に転じていることから、POP が個体数減少の原因であったことが確実になっている。現在商業的に使用されている EDC が POP と同様な機構によって個体数減少の原因であることが疑われるが、個体レベルでも個体群レベルでも、内分泌系への影響なりその他の影響なりを確実に関連づけることは困難である。これは化学的影響を他のストレスや生態学的要因の影響と区別することが難しいためである。すなわち、現在の野生動物の個体数減少における内分泌的機構は、可能性はあるがまだ証明はされていない。

甲状腺の健康：普通に見られる汚染物質のいくつかのグループ、たとえば PCB、臭素系難燃化剤、フタル酸エステル、BPA、過フッ化物などがヒト血清中の甲状腺ホルモン濃度の低下と関係することが疫学的データによって示唆されている。実験動物では更に多くの物質により、甲状腺ホルモンの循環濃度の低下あるいは甲状腺ホルモンの作用への直接的干渉が起こることが見出されている。甲状腺ホルモンの著しい不足は脳の損傷を惹き起こすので、甲状腺ホルモン濃度の普遍的スクリーニングは世界中で行われている。妊娠中の甲状腺ホルモン不足は中程度 (25%) でも、あるいは過渡的なものであっても、小児の IQ 低下、ADHD、更には自閉症と、また成人後の副甲状腺異常と関係づけられる。

更に、血清中の甲状腺ホルモン濃度の低下は、臨床的には正常とされる場合でも閉経後の女性の血清コレステロールの増加、血圧の上昇、骨密度の低下のリスク因子であることが見出されており、化学物質への曝露と疾病との関係を研究する上で有用な尺度とすることができる。

曝露と疾病との関係については、必ずしもすべての研究が同じ結論に達しているわけではない。これは曝露の時期と持続期間を考慮した上で曝露量およびホルモン濃度の測定を標準化することが困難なためである。甲状腺ホルモンの場合、濃度の個人差が大きいため、「設定値」を精度 5%で推定するには、同一人について複数回の測定を行う必要があり、このようにして得られた変動を実験計画に織り込まなければならない。問題は、汚染物質への曝露と内分泌機能の各種の尺度と、ホルモンの作用の效果に媒介される集団の健康への効果との間に矛盾がないかどうかである。データの背景の複雑さを、化学物質がヒトの甲状腺ホルモンの作用に干渉する十分な証拠がないことを示すものと解釈する向きもあるが、甲状腺ホルモン濃度と有害作用、特に小児に対するそれとの関係について強い証拠が存在する以上、予防的アプローチは必要である。

甲状腺ホルモンが脳の発達において果たす役割が、ヒトでも動物でも同様であることを示す十分な証拠が存在する。したがってヒトの集団の更なる曝露を防止するための化学物質の試験において、齧歯類が有効なモデルとなる。しかしながら現行の検証済みの試験方法やヒトに対する臨床的測定は甲状腺ホルモン濃度の変化しか考慮していないので、甲状腺ホルモンの作用の変化をも考慮するように改善する必要がある。すなわち、ヒトに関しては甲状腺ホルモンの作用を攪乱する化学物質への曝露と甲状腺機能の尺度との関係が必ずしも一貫しないかもしれないが、動物においては甲状腺ホルモンの作用に化学物質が干渉し得ることの強力な証拠がある。このことは特に PCB について確実である。

野生動物における化学物質への曝露と甲状腺ホルモン攪乱との関係は過去 10 年のうちに、特に PBDE 系難燃化剤および PCB について改善が見られたが、その他の物質についての研究は妥当性に欠ける。

野生動物における甲状腺機能の攪乱に対する EDC の役割について強い証拠があることは、ヒトにも同様の現象があるという仮説への裏付けとなる。

OECD の概念フレームワークに挙げられている試験方法では甲状腺攪乱が十分に捉えられないことが認められているが、現在では遺伝系列をなすマウスが容易に得られ、化学物質への曝露が甲状腺ホルモンの作用に干渉する機序の解明に有効と考えられる。

神経発達：必ずしも十分認識されていないが、性固有の行動や生理を制御する神経内分泌回路などの神経発達には、ホルモンが様々の重要な役割を果たしており、したがって EDC は行動の条件づけや精神障害の原因となる可能性があり、その結果は社会的に明らかに現れる。動物実験によって、子宮内での EDC への曝露が認知能力に影響することを示す十分なデータが得られており、雌雄二形的行動への影響を示すデータも限定的ながら存在する。発達神経毒性に対する試験のガイドラインはいくつか開発されているが、現在用いられている化学的試験法では、化学物質のそのような影響を評価することは要求されていない。

ヒトにおいて、甲状腺機能を著しく攪乱する PCB あるいは鉛・水銀など EDC の可能性のある物質への胎児発達期の曝露と、一般的な認知障害や性行動の変化との関係については十分なデータが存在する（ミシガン湖産の汚染魚を摂取した母親の子、PCB に曝露された母親の油症児など）。しかし比較的低レベルの曝露も認知能力の低下と関係づけられる。最も一貫した観察がなされているのは実行機能の障害であり、処理速度、言語能力、視覚的認知および記憶の障害がこれに続く。ADHD は母親のチロキシン濃度が妊娠初期に低かった場合、および今なお有機リン系農薬への高度の曝露のあるいくつかの集団に多く見られる。神経内分泌系の攪乱物質の混合物がヒトの組織内に存在することが知られており、その影響についての情報はほとんどないが、異なる物質が加成的作用を持つことを示唆するデータは存在する。

EDC 曝露の影響の背後にある機構は動物でもヒトでも類似の場合が多いため、曝露された野生動物の研究によって、曝露レベル、初期および潜在的影響、臨床的神経毒性に関する重要な情報が得られる。PCB 類の一部や水銀については野生動物の成長、発達、行動への影響を示すデータがあるが、他の EDC についてはデータが少ないか、あるいは存在しない。

ホルモン関連の癌：ホルモン性の癌の原因は多くの研究にも関わらず多くは依然として謎である。癌組織の成長にホルモンが必要であることは明らかであるが、発癌初期の関与については、後生的効果と推定されるものの明らかではない。動物実験では、いくつかの内分泌腺（乳房、子宮内膜、前立腺など）が発達初期にホルモン（合成または天然）あるいは EDC（PCB、PBDE、ダイオキシン、ある種の有機塩素系農薬、BPA など）に曝露されると、おそらく幹細胞への影響によって発達に変化が生ずることが示されており、その結果発癌に対する感受性が高まる可能性が考えられ、実際に癌が観察された例もある。甲状腺に幹細胞が存在することは推定されているが実証はされていない。多くの動物において種々の化学物質が甲状腺癌を発生させることが知られているが、甲状腺癌と内分泌機構とは現在のところ無関係と考えられている。

混合物への曝露を考慮すべきこと、および癌が認められる以前（多くの場合胎児発達期）の曝露量の測定が必要なことがごく最近まで知られていなかったため、多くの実験が不適切な計画のもとになされ、矛盾した知見が得られる結果となっている。このため、ホルモンがある種の内分泌系の癌のリスク因子であることの証拠が増加しているにも関わらず、EDC との関係性を明らかにした疫学的研究は少ない。乳癌に関しては、ダイオキシンやフランなどエストロゲン性を持たない EDC との関係の証拠は十分にある。子宮内膜および卵巣癌については研究が極めて少なく、結果には不一致がある。前立腺癌に関しては、農業および農薬製造業における農薬混合物への曝露、およびカドミウム・ヒ素への曝露との関係には十分な証拠があるが、PCB や有機塩素化合物との関係については一貫した結果が得られていない。農薬にはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つものが少なくなく、

ホルモンの代謝的転換にも干渉するが、極めて多くの化学物質がまだ研究されないままである。甲状腺癌については、農薬散布従事者の発症率がやや高いとする少数の研究があるが、患者によってはヨウ素欠乏も原因となっている。

野生動物（ある種の海洋性哺乳類および無脊椎動物）や家庭のペットにも同様な内分泌器官（特に生殖器）の癌が見出されている。野生動物においては、原始的环境に比べて汚染地域に住む動物の方に内分泌系の腫瘍が多い傾向が見られる。

規制に用いられている EDC の試験法には多くの欠陥がある。発癌性試験のために開発された齧歯類の系統は乳癌の証明のためのモデルとして開発されたものではない。動物の乳癌に対する発癌性物質はヒトに対しても発癌性である可能性はあるが、その場合のターゲット器官が乳房であるとは限らない。現在通常の試験には用いられていないラットの系統が一層好適な実験動物であると思われるが、現在までのところごく少数の化学物質の試験に用いられているだけである。

副腎障害：多くの化学物質（主として POP）が、*in vitro* 試験の結果、副腎の構造と機能に影響する可能性があると考えられているが、ヒトの副腎ホルモン分泌と EDC の関係はまだ研究されておらず、動物実験の例も少ない。市場に出回っている化学物質のほとんどは試験されていない。

骨障害：エストロゲンが骨を一つのターゲット組織とし、石灰化や成熟に影響することは確立された事実である。しかしこの過程への EDC の影響については十分な証拠が見出されていない。例外として、ヘキサクロロベンゼン、PCB、多塩化ジベンゾフランへの事故による大量曝露、およびバルト海産の汚染魚の摂取のケースがある。

代謝障害：代謝の調節には、脂肪組織、脳、骨格筋、肝臓、膵臓、甲状腺、消化管など、内分泌系の様々な成分が関わっている。動物実験によって、EDC またはその可能性のある物質（トリブチル錫、BPA、有機塩素系または有機リン系農薬、鉛、ペルフルオロオクタン酸、フタル酸エステルなど）への胎児期の曝露がコレステロール代謝に影響し、

成長後の過体重や2型糖尿病の原因になり得ることが知られている。化学物質と1型糖尿病とを結びつける説得的な動物実験データはないが、BPA、PCB、ダイオキシン、ヒ素、ある種のフタル酸エステルなどは膵臓のインスリン産生ベータ細胞の機能に影響する可能性がある。これら物質の多くには動物モデルにおいて免疫毒性が知られており、したがって免疫系と内分泌系の両機構を通じて1型糖尿病を惹き起こすことは十分考えられる。曝露の結果として代謝症候群が生ずることも考えられるが、これについては研究例が乏しい。

妊娠中のEDC曝露が乳児・小児の過体重の原因になるという考えを支持する疫学データは限られている。ある種のEDC（主にPOP、ヒ素、BPA）への成人の曝露と2型糖尿病との関係を示す疫学データは少数ながら存在するが、1型糖尿病に関するデータはない。内分泌的機構の証拠は不十分であり、一般的に言ってこの分野全体の研究が不十分である。

免疫障害：ヒトでも野生動物でも、免疫系に関する障害にEDCが関わっていることは次第に明らかになりつつある。多くの免疫障害は内分泌系と密接な関係があることが十分に確認されており、一部の内分泌経路の障害によって免疫応答が乱され、アレルギー、子宮内膜炎、骨障害、自己免疫性甲状腺疾患、免疫性の癌などを誘発する可能性がある。これは免疫系と内分泌系がホルモン受容体と免疫信号経路とのクロストークを通じて複雑に絡み合っているためである。脂質X受容体(LXR)およびステロイドX受容体(SXR)が白血球増殖の調節に役割を果たしていること、炎症、免疫性機能障害、免疫性癌とEDCが関係づけられることを示すデータが得られている。

有機塩素系農薬、PCB、有機錫化合物、アルキルフェノール、フタル酸エステル、アトラジン、BPAによって、免疫系と内分泌系の相互作用に関係する受容体神経経路が活性化あるいは抑圧されることがいくつかの動物実験によって示されている。限られた実験的および疫学的証拠が示唆するところでは、ある種のPCB、エストロゲン、アトラジン、フタル酸エステルは発達期に対する免疫毒性を示し、炎症性または自己免疫性障害のリスクを増大させる。

フタル酸エステルへの曝露が喘息発症率の増加に強い関係があることが、動物実験によって支持されている。内分泌系の関わる機序は十分考えられるが必ずしも実証されてはおらず、研究されていないものもある。これらの最近の知見は、免疫系の正常な機能と障害にEDCがどのように影響するか、疾患(特に小児の呼吸器病)の発病に曝露時期がどのように関係するかの解明を速やかに推進する必要があることを示している。

ヒトと野生動物のEDCへの曝露：EDC曝露に関する知識は、EDCと考えられる物質の多様性においても、ヒトおよび野生動物の曝露の経路やレベルにおいても、10年前に比べて格段に増加している。たとえば10年前のIPCS資料(IPCS, 2002)では、臭素化難燃化剤は簡単に触れられているのみであり、過フッ化化合物については全く記述されていないが、現在ではこれらに加えて更に多くのEDCがヒトにも野生動物にも見出されている。EDCへの曝露に関して最も重要な知見を以下に要約する。

10年前と比べて、現在ではPOPに限らず更に多様なEDCにヒトも野生動物も曝露されていることが一層よく理解されている。EDCは化学的に多様であり、多くは人工物であって、広範囲の材料や物品に使用されており、食品にも自然界(野生動物)にも人体にも存在している。またヒト・野生動物・植物による他の人為的化学物質の分解生物としてEDCが生ずることもある。ヒトも野生動物も複数のEDCに同時に曝露されており、異種のEDCの協働によって、ヒトと野生動物の健康への悪影響のリスクが増大していることを懸念する十分な理由がある。特に憂慮すべきは、ヒトと動物とを問わず、受精から胎児発達期を経て育児初期に至る危険性の高い時期にもEDCへの曝露は起こっていることである。また小児は手と口の接触が多く代謝速度も大きいいため、曝露量が高い。

現在までに測定されている化学物質の範囲やEDCの種類はごく少なく、氷山の一角にすぎない。各種EDCの様々な混合物へのヒトと動物の曝露を一層包括的に評価する必要がある。EDCの可能性のある物質をすべて測定できる能力を備えることは世界的な優先目標である。理想的には“exposome”、すなわち生涯にわたって起こる可能性のある環境的曝露の詳細なマップを開発するのが望ましい。

食品以外にも屋内環境、電子製品リサイクル、投棄場など新たな EDC 曝露源が見出されている（投棄場は特に発展途上国や経済的転換期にある国で問題となっている）。しかし材料や物品の化学組成が必ずしも公表されないため、すべての EDC 曝露源を知ることはいできない。

EDC は自然現象（海流、気流）によっても貿易によっても全地球的に輸送され、ヒトも野生動物も曝露される。曝露の傾向やレベルの理解には空間的・時間的モニタリングが不可欠である。このモニタリングには、残留時間の短い EDC をも捕捉するため、ヒトと野生動物（様々な種を含め）の組織のほか、水域その他の環境区画を含めなければならない。ヒトおよび野生動物の体内濃度は化学物質の使用量を反映する。いくつかの POP は、禁止されたことによって環境中濃度も人体への負荷も低下した。対照的に過フッ化アルキル化合物や、禁止された臭化難燃化剤の代替品など、いくつかの新しい EDC のレベルが上昇傾向を示している。

14. おわりに

EDC は組織や器官の発達と機能に干渉する力があり、したがって生涯にわたり種々の疾病に対する脆弱性を増大させる可能性がある。これは全地球的な脅威として解決を必要とする。

進歩

多数の非感染性疾患が発達過程に原因を持ち、遺伝的背景に環境要因が干渉する結果として各種の疾病や障害への脆弱性が高まることが理解され始めている。発達期間内の EDC 曝露が内分泌系疾患の重要な環境的リスク因子の一つであることも明らかである。またヒトはおそらく数百種に上る環境化学物質に常時曝されていることも明らかになっており、曝露されていない集団は事実上地球上のどこにも見出されない。EDC が重要な役割を演じていると思われる内分泌疾患が世界的に増加傾向にあり、将来の世代にまで影響が及ぶ可能性もある。

EDC に関する理解の進展は主として先進地域の研究から得られた情報に基づいている。現在でも 2002 年当時と変わらず多くの地域、特にアフリカ、アジア、中南米におけるデータが大きく欠如している。

将来の必要事項

発達期の曝露を低減させ発病を防止するためには、EDC がいつ、どのように作用するか知識を深めることが必要である。曝露防止による一次予防の成功の好例は鉛である。現在の知識を活用して、環境に起因する疾病の防止を通じてヒトと野生動物の健康を改善するため、以下に述べる事項が必要と考える。

A. EDC に関する知識を増進すること：動物モデルであれヒトであれ野生動物であれ、現在採用されているアプローチは一度に 1 種の化学物質、1 つの疾患、1 つの曝露量を対象とするものであるが、このような細切れの方法を超えることが極めて重要であり、ヒトや野生動物が混合物質に曝露されたときの影響を理解することの重要性がますます高まっている。EDC の作用の評価においては、攪乱される内分泌系の特徴、たとえば各組織の特異性や曝露に敏感な時期などを考慮しなければならない。

低曝露量あるいは非単調な濃度応答曲線の重要性については様々な見方があるが、この問題は現行の試験方法が EDC の特定に十分かどうかを判定する上で重要である。内分泌関連の疾病や障害の増加の原因物質を特定するためには、野生動物・実験動物・ヒトの研究から得られた知識を総合する学際的努力によって、より全体論的なアプローチを可能にすることが望まれる。多くの曝露評価や内分泌攪乱性の試験はこれまでハロゲン系物質に大きく偏っているため、問題となる物質の分子構造や物性を既知の EDC が代表していない可能性があり、他の EDC を特定するための研究が必要である。内分泌攪乱はエストロゲン、アンドロゲン、および甲状腺経路に限られない。化学物質は代謝、脂肪蓄積、骨の発達、免疫系などにも干渉するから、内分泌系全体が EDC の影響を受けると考えられる。このような知見を総合して考えれば、正常な内分泌機能に EDC がどのように作用するか、曝露時期が発症率にどのように影響するか（特に小児呼吸器疾患に関して）、またそのような影響がどのように次世代に伝えられるかを解明するために、内分泌系の理解を深めることが喫緊の課題である。

更に、一度に 1 つの EDC を取り上げるだけでは、複数の EDC への同時曝露のリスクを過小評価するおそれがあり、EDC 混合物が疾病に対する脆弱性や病因に及ぼす影響を検討するための新しいアプローチが必要とされる。ヒトの健康への EDC の影響の評価には、混合物質への曝露と 1 つの疾患との関係も、1 つの物質への曝露と複数の疾患との関係も含めなければならない。ヒトに関する研究は重要ではあるが因果関係を示すことはできないので、動物実験による因果関係の解明によって補強することが重要である。

B. EDC 試験法の改良：各国でスクリーニングおよび試験方法の開発と検証がなされているが、これらの適切性を確認するには多大の時間と労力が必要である。これらの方法に含まれるエンドポイントには *in vitro* も *in vivo* もあり、取り上げられる種も魚類、両生類、哺乳類など多様である。多数の *in vitro* 試験を高速処理することで毒性を予測する新しいアプローチも研究されており、

その結果を危険性の同定やリスク評価に利用することが考えられる。情報のない化学物質が多数あることを考えればこのようなアプローチは重要であり、高速試験によって完全ではないとしても重要な情報が得られる可能性がある。また別の前進が要求される事柄として、過去 10 年間に或る種の化学物質と内分泌系との相互作用の複雑さが明らかになったことが挙げられる。このような相互作用は現行の検証済み試験法では検出できない可能性がある。最後に、*in vitro* の機構的データからヒトに関する疫学データに至るすべてのレベルを有意義に考慮するため、証拠の重み付けを含むアプローチを開発することも重要であろう。

C. 曝露とそれによる疾患への脆弱性の低減: ヒトと野生動物が曝露される EDC の性質を知り、両性の全生涯にわたり、かつすべての人種（あるいは動物種）と地域にわたって血液・胎盤・羊水その他の組織中の濃度の情報を得ることが至上命令である。現状ではヒトと動物の組織からの知見に大きなギャップがあり、発展途上国や経済的転換期にある国で、また生体蓄積性の低い物質で特に著しい。曝露状況の変化を追跡できるような長期的な記録は少数の国の POP についてしか存在しない。

野生動物もヒトも、物理的・化学的性質の大きく異なる多様な EDC に曝露されている。またこれらの化合物は通常痕跡量程度の濃度で、かつ複雑なマトリックス内に存在しており、測定には選択性と感度の高い分析法が必要である。化合物クラスが広範囲にわたるのに応じて多様な分析技術が必要であり、環境およびヒトや動物の組織に存在する種々の化学物質すべてを理解することを困難にしている。EDC 評価の優先順位付けのための分析法とアプローチの必要性も高まっている。EDC は自然現象（海流、気流）によっても貿易によっても全地球的に輸送され、ヒトも野生動物も曝露される。食品以外にも屋内環境、電子製品リサイクル、投棄場など新たな EDC 曝露源が見出されている（投棄場は特に発展途上国や経済的転換期にある国で問題となっている）。EDC の曝露源も曝露経路も、さらなる研究を必要とする。

D. 内分泌活性を持つ物質の同定: 全世界で使用され放出されている化学物質のうちで内分泌攪乱の可能性を持つものを同定することは困難な課題

であり、今日研究対象となっているのは氷山の一角にすぎない。生産量の多い物質を追跡することも考えられるが、多数の添加剤やプロセスケミカルはそれに該当しない。更に化学品の製造工程、燃焼、環境中での転換によって生ずる未知の、あるいは非意図的な副産物を考えれば、化学物質の種類も複雑さも一層増大することになる。医薬・農薬の場合は最終製品中の活性成分を記録しなければならないが、様々な材料や物品に含まれる物質は必ずしも記録されない。パーソナルケア製品や化粧品は成分を公表することが要求されているが、この分野で利用される化学物質だけでも数千種に上っている。材料・製品の化学組成が公表されていないことは、多くの EDC 源が未知のままであることを意味する。曝露源を知ることは不可欠である。

E. 科学の進歩、革新、疾病予防のための適切な環境の醸成: ヒトと野生動物の EDC への曝露とその健康への影響は、全地球的な解決を擁する全地球的な問題である。研究者と官公庁の、あるいは国家間の協力とデータ共有を促進するために更に多くのプログラムが必要である。EDC への曝露・低栄養・劣悪な生活条件の相乗効果による脅威から健康を守るためには、先進国と発展途上国ないし経済的転換期にある諸国との協力関係を促進しなければならない。また研究機関相互間の壁を取り払い、学際的研究チームの活動を促進するため、適応性の高い新たなアプローチが望まれる。

F. 証拠の評価方法: 現在のところ、化学物質（EDC を含め）と健康への悪影響との関連の証拠の強さを評価する方法として広く合意されているものはない。また透明性の高い方法論も欠けている。証拠の強さを評価する適切な方法の開発やリスク評価法の改善の必要性は広く認識されている。臨床の分野ではエビデンスに基づいた意思決定に科学的知見を取り込む方法が開発され検証されている。しかし環境科学分野では臨床医学と状況が異なり、そのような方法の証拠や決定の文脈を EDC その他の汚染物質への曝露にあてはめることはできない。この要求に応えるためには新しい方法論的アプローチの探求が必要である。EDC 曝露と健康影響の関係の評価には更に方法の開発が必要であり、そのために概念実証の方法が現在開発中である。

15. 参考文献

- Chen D, Hale RC (2010). A global review of polybrominated diphenyl ether flame retardant contamination in birds. *Environment International*, 36:800.811.
- Diamanti-Kandarakis E et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4):293.342.
- European Environment Agency (2012). The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments. The Weybridge+15 (1996.2011) report. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No. 2/2012).
- Helm D (2007). Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Science of the Total Environment*, 388:389.391.
- Henny CJ et al. (2010). North American osprey populations and contaminants: historic and contemporary perspectives. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 13(7.8):579.603.
- Houde M et al. (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: an updated review. *Environmental Science and Technology*, 45(19):7962.7973.
- IPCS (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Kortenkamp A et al. (2011). State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No. 070307/2009/550687/SER/D3).
- Krahn MM et al. (2007). Persistent organic pollutants and stable isotopes in biopsy samples (2004/2006) from Southern Resident killer whales. *Marine Pollution Bulletin*, 54(12):1903.1911.
- Pruss-Ustun A, Corvalan C (2006). Analysis of estimates of the environmentally attributable fraction, by disease. Chap. 5 in: Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva, Switzerland, World Health Organization (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/, accessed 10 November 2011).
- Rayne S et al. (2004). PBDEs, PBBs, and PCNs in three communities of free-ranging killer whales (*Orcinus orca*) from the northeastern Pacific Ocean. *Environmental Science and Technology*, 38(16):4293.4299.
- Richiardi L et al. (2004). Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(12):2157.2166.
- Rolland et al. (2012). Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Journal of human reproduction*. Dec 4. [Epub ahead of print].
- Ross PS et al. (2000). High PCB concentrations in free-ranging Pacific killer whales, *Orcinus orca*: effects of age, sex and dietary preference. *Marine Pollution Bulletin*, 40(6):504.515.
- Ross PS et al. (2012). Declining concentrations of PCBs, PBDEs, PCDEs and PCNs in harbor seals from the Salish Sea. *Progress in Oceanography*, in press.
- Skakkebaek NE et al. (2011). The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10):3056.3058.
- UNEP/WHO (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals.2012. Geneva, Switzerland, United Nations Environment Programme/World Health Organization.
- Zhang P et al. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3):293-301.



内分泌攪乱性の化学物質には
多くの曝露源がある



詳細は下記までお問い合わせください。
Public Health and Environment Department (PHE)
Health, Security & Environment Cluster (HSE)
World Health Organization
Avenue Appia 20
CH-1211 Geneva 27, Switzerland
www.who.int/phe/en/

www.unep.org

United Nations Environment Programme
P.O. Box 30552 Nairobi, 00100 Kenya
Tel: (254 20) 7621234
Fax: (254 20) 7623927
E-mail: uneppub@unep.org
web: www.unep.org



詳細は下記までお問い合わせください。
UNEP/DTIE, Chemicals Branch
United Nations Environment Programme
11-13 Chemin des Anémones
CH-1219 Chatelaine,
Geneva, Switzerland
E-mail: chemicals@unep.org
www.chem.unep.ch