

## 2012年の内分泌かく乱に関連する会議

- Special Symposium on Environmental Genomics 2012: March 26-28, 2012, Shanghai, China.
- HESI (Health and Environmental Sciences Institute) “Adverse outcome pathways during early fish development: A conceptual framework for identification of chemical screening and prioritization strategies,” May 15-16, 2012 at US EPA’s Mid-Continent Ecology Division, Duluth, Minnesota, USA.
- Gordon Research Conferences in Environmental Endocrine Disruptors: June 3-8, 2012 at Mount Snow Resort, Vermont, USA.
- Low-Dose Issues: June, Belgium
- FRESENIUS 3<sup>rd</sup> Endocrine Disruptors: September 17-18, 2012, Frankfurt, Germany.
- SETAC, November, Belgium

2012年にも内分泌かく乱に関連する会議がいろいろあったのですが、私は研究所中の用事のために、例年になく海外出張をしませんでした。そのために、最新情報は十分に集まっているわけではありません。

ゴードン会議は、100人ぐらいが集まって最新の研究発表をする会議です。こういったところにも先ほどのビスフェノールAの話がありました。

Low-Dose Issues (低用量問題)の会議には参加していません。

ドイツで開かれた2012年のFRESENIUS会議にも参加していないのですが、ここでは、各国が内分泌かく乱に対してどう取り組んでいるか。特に日本の状況が知りたいということで、環境省から山崎さんが参加してくださいました。リスク評価をしながら戦略的に内分泌かく乱物質に対応しているのは日本だけだと思います。他の国は、後でお話しますが、16年経っても、内分泌かく乱をどう定義するかというような議論をしています。他の会議については、退屈になるかもしれませんが、読んでいただければと思います。

## REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)

REACH規則は、2007年6月1日に発効した**化学物質の総合的な登録、評価、認可、制限の制度**。

REACH規則の目的は、「**人の健康と環境の保護**」、「**EU化学産業の競争力の維持向上**」などであり、化学物質のほとんどすべてを対象としている。

従来の40以上の化学物質関連規則を統合するものであり、従来の規制と相違するREACH規則の内容としては次のような項目。

**リスク評価や安全性の保障責任を産業界に移行する**  
**既存化学物質と新規化学物質の区分を廃止する**  
**川下企業にも安全性評価の責任を負わせる**  
**有害化学物質の情報はサプライチェーン全体に伝達する**  
**利用が可能であれば、より危険性の少ない物質へ代替を奨励する**

ヨーロッパではREACH規制が制定され、化学物質の規制の根幹になっています。REACHでは、「人の健康と環境の保護」、「EUの化学産業の競争力の維持向上」ということをうたっています。物質のリスク評価や安全性の保障責任を産業界に委ねる、国はやらないということです。また、川下の企業にも物質の安全性評価の責任があります。REACH規制では、何らかの試験法で物質の安全性影響を評価をしておかなければ売買ができなくなります。このREACH規制の中で内分泌かく乱物質をどう扱うかという議論もあります。

## EU 優先物質リストの作成

1999年 内分泌かく乱作用の疑われる575 物質をリスト  
2010年 428物質 (194, 125, 109)

## 研究

80以上のプロジェクト  
第7期 (2007-2013年)のフレームワーク **複合影響**

## 最終報告

REACHのもとで2013年6月1日までに物質に対する対応を報告

## Plant Protection Products

2011年8月1日までに対応を報告

EUでは、1999年に内分泌かく乱作用を持つと推定される575物質をリストして、この中でどの物質に内分泌かく乱の可能性があるかとか、あるいはリスク評価をどうするかという話から始まりました。2010年には428物質に絞り込んでいます。

EUの研究としては、80以上のプロジェクトに予算を配分しています。最近は複合影響の研究が中心になっています。この研究は2013年まで続きますので、その後、成果が公表されると思います。

REACHのもとでは2013年6月までに、選択された物質に対しての対応についてのまとめが公表されると思います。

## アメリカ環境保護庁の取り組み

- 67 物質の選定（2009年4月15日）
- 2005年9月27日に決めた試験手法を用いる
- ヒトへの曝露の可能性の高い物質  
食べ物、水、住居、職業からの曝露、  
高生産量、ヒトおよび野生生物のモニタリング、  
水、大気のモニタリング
- 複数の経路から曝露される物質
- 農薬 58 物質、高生産量で農薬に混ぜる9 物質
- 内分泌かく乱物質として選定したものではない

アメリカの環境保護庁の取り組みとしては、67物質の選定をしていますが、これは内分泌かく乱物質として考えているわけではありません。この67物質には、農薬が58物質と、高生産量で農薬に混ぜる助剤が9物質入っています。

アメリカ環境保護庁の取り組みの経緯は、Clean Drinking Water Actのもとで、飲料水に含まれてくる農薬などをどういふふうにして判定して見つけて規制するかということから始まっています。

## アメリカ内分泌学会の科学的提言

### **Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement**

*Endocrine Reviews* 30: 293-342, 2009.

Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller, and Andrea C. Gore

Endocrine Section of First Department of Medicine (E.D.-K.), Laiko Hospital, Medical School University of Athens, 11527 Athens, Greece; Department of Pediatrics (J.-P.B.), Centre Hospitalier Universitaire de Liege, 4000 Liege, Belgium; Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences (L.C.G.), University of California San Francisco, San Francisco, California 94131; Department of Environmental Health (R.H.), Harvard School of Public

Health, Boston  
Illinois 60612  
Massachusetts  
and Division of

### **Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society**

*Endocrinology* 153: 4097-4110, 2012.

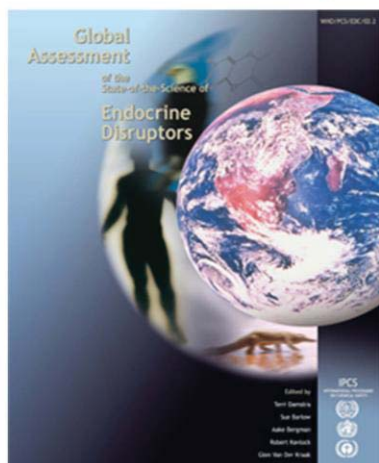
R. Thomas Zoeller, T. R. Brown, L. L. Doan, A. C. Gore, N. E. Skakkebaek, A. M. Soto, T. J. Woodruff, and F. S. Vom Saal

Biology Department and Molecular and Cellular Biology Program (R.T.Z.), University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts 01003; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (T.R.B.), Baltimore, Maryland 21205; The Endocrine Society (L.L.D.), Chevy Chase, Maryland 20815; Division of Pharmacology and Toxicology (A.C.G.), The University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712; University Department of Growth and Reproduction (N.E.S.), Bispebjerg Hospital, 2100 Copenhagen

さらに、会員の極めて多い、アメリカ内分泌学会は、2009年と2012年の2回、内分泌かく乱物質問題に対して、科学的な提言をしています。興味がある方は読んでいただければと思いますが、こういう大きな学会が内分泌かく乱物質問題に対して、ヒトの健康や野生生物を守るため、また、研究の推進に対して提言しているということだけお示ししておきます。

## 2. WHO/UNEPの取り組み

### State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012



WHO/IPCS 2002

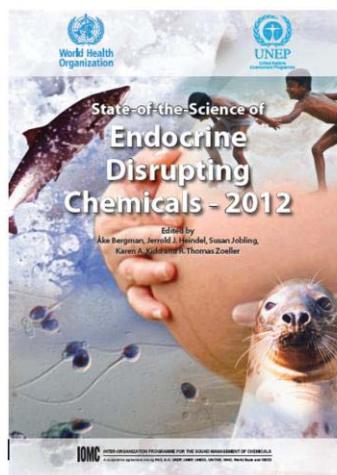
### State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012

An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization.

Edited by  
Ake Bergman, Jerrild J. Hinokubo, Susan Jobling,  
Karen A. Kidd and O. Thomas Zoeller



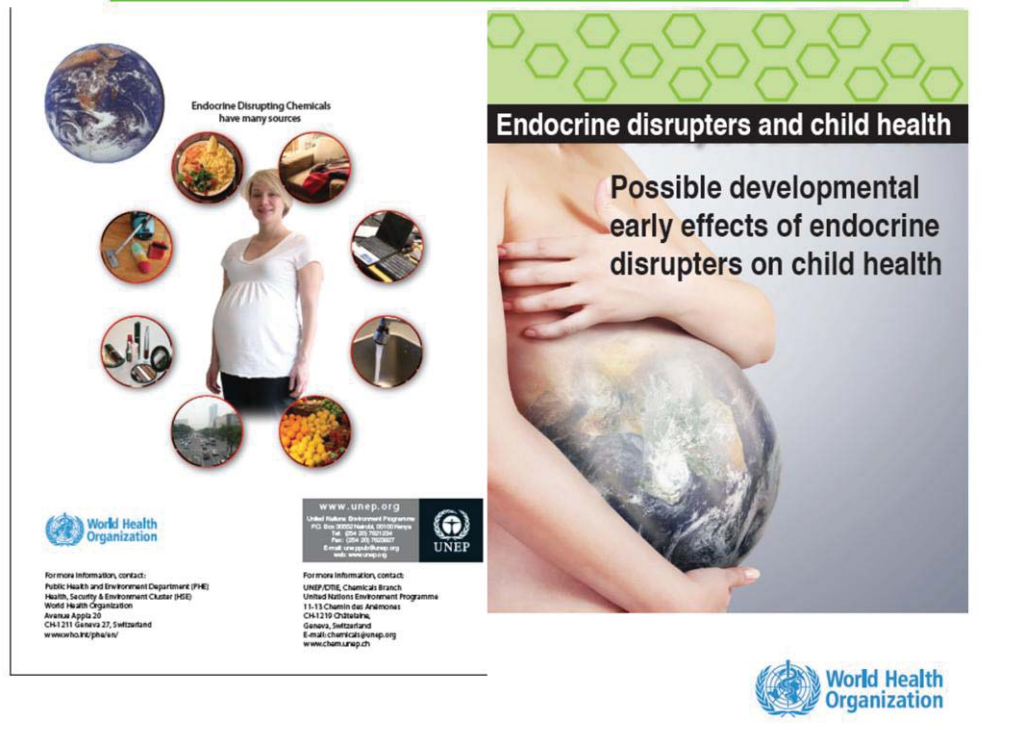
1972-2012:  
Serving People  
and the Planet



WHO/UNEP 2012

前にもご紹介しましたが、WHOは2002年に、それまでに出版されていた多くの文献を調査し、化学物質の内分泌かく乱作用と思われるヒトや野生生物への影響と、その原因物質となると思われる物質、また、物質と影響との関連性などを評価して、左のような冊子にまとめました。右側の冊子は、その後の10年間に出版された論文をまとめ、内分泌かく乱物質の影響とその原因物質や作用メカニズムなどが、どこまでわかり、何が問題として残されているか、をまとめています。2013年2月にはWHO/UNEPから出版されることになっています。

## WHO 内分泌かく乱物質と子供の健康 (2012)



The image shows the cover of a WHO report titled "Endocrine Disrupting Chemicals and Child Health" (2012). The cover is divided into two main sections. The left section features a central image of a pregnant woman, surrounded by circular icons representing various sources of endocrine-disrupting chemicals: a globe, food, a car, a laptop, a water tap, a factory, and a field. Above this is the text "Endocrine Disrupting Chemicals have many sources". The right section has a green header with a hexagonal pattern and the title "Endocrine disruptors and child health". Below this is a photograph of a pregnant woman's belly, with the text "Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health". At the bottom of the cover, there are logos for the World Health Organization and UNEP, along with contact information for both organizations.

Endocrine Disrupting Chemicals have many sources

Endocrine disruptors and child health

Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health

World Health Organization

www.who.int

United Nations Environment Programme

www.unep.org

For more information, contact:  
Public Health and Environment Department (PHE)  
Health, Safety & Environment Cluster (HSE)  
World Health Organization  
Avenue Appia 20  
CH-1211 Geneva 27, Switzerland  
www.who.int/phe/ehp/

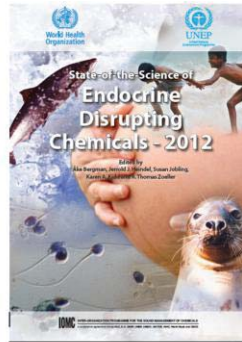
For more information, contact:  
UNEP/WHO Chemicals Branch  
United Nations Environment Programme  
11-13 Chemin des Anières  
CH-1210 Châtillain,  
Geneva, Switzerland  
E-mail: chem@unep.org  
www.chem.unep.org

人間の子供への内分泌かく乱物質の影響の可能性については、「内分泌かく乱物質と子供の健康 (Endocrine disruptors and child health)」、はすでにWHOから出版されています。WHOのホームページからダウンロードできます。これのまとめには、私は直接関わっていませんが、環境省が行っている、10万人の妊婦さんをリクルートし、生まれてくる子供を12年間にわたってしらべる、「エコチル調査」に興味を持たれている方は、読んでみていただくとよいと思います。

## 手順と作業内容

- 2009年12月:WHO/UNEPにより、2002年に出版された“Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors”からの新たな情報を整理
- 2010年6月:作業メンバーを選出
- 16名の作業メンバー会合
  - Stockholm in November 2010, Copenhagen in May 2011, Geneva in December 2011
- 報告書作成につき、追加の専門家を選出
- 22名の外部評価委員による査読

- 内分泌かく乱物質について
- 野生生物とヒト
  - 曝露源
  - 組織で検出された物質
  - 曝露の傾向
  - 病気、異常の傾向



Prof. Åke Bergman  
Univ. Stockholm

- State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012の作成

2012年に改訂しているWHOの報告書は、ストックホルム大学のBergman教授がリーダーとなり、私も含め、各国から、総勢16名の作業メンバーが参加して、ヒトと野生生物への化学物質の曝露源、物質の検出、病気との関連などについてまとめています。2010年からプロジェクトが始まって、コペンハーゲンやベルギーに何回か集まって、それぞれ分担して執筆しました。



## 作業班メンバー

### 内分泌かく乱物質の曝露班

Georg Becher, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Karen A. Kidd, University of New Brunswick, Canada

Derek C.G. Muir, Environment Canada, Canada

Tracey J. Woodruff, University of California San Francisco, USA

### 基礎、健康および影響班

Poul Bjerregaard, University of Southern Denmark, Denmark

Riana Bornman, Pretoria Academic Hospital, South Africa

Ingvar Brandt, Uppsala University, Sweden

Jerrold J. Heindel, National Institute of Environmental Health Sciences, USA

Taisen Iguchi, National Institutes of Natural Sciences, Okazaki, Japan

Susan Jobling, Brunel University, United Kingdom

Andreas Kortenkamp, Brunel University, United Kingdom

Roseline Ochieng, Aga Khan University Hospital, Kenya

Niels Erik Skakkebaek, University of Copenhagen, Denmark

Jorma Toppari, University of Turku, Finland

R. Thomas Zoeller, University of Massachusetts, USA

& Tracey Woodruff and Linda Giudice (female reproductive health),

Bruce Blumberg and Peter Ross (immune-endocrine).

私も含めて、執筆者のリストです。

## 目次

### Chapter 1 – What is endocrine disruption all about?

- What are hormones                      ホルモンとは
- What are endocrine disruptors        内分泌かく乱物質とは

### Chapter 2 – Evidence for endocrine disruption in humans and wildlife

- Endocrine disruptors and:                内分泌かく乱物質と
- Female reproductive health            女性(雌)の生殖健康
- Male reproductive health                男性(雄)の生殖健康
- Sex ratios                                    性比
- Thyroid related diseases and disorders 甲状腺関連の病気・異常
- Neurodevelopment                        神経発達
- Hormone related cancers                ホルモン関連の癌
- Adrenal disorders                         副腎の異常
- Bone disorders                             骨の異常
- Metabolic disorders                       代謝異常
- Immune function, diseases and disorders 免疫機能の病気・異常
- Population declines                      個体群の減少

### Chapter 3 - Human and wildlife exposures to EDCs

- EDCs of concern    懸念される内分泌かく乱物質    タイプ、環境分布、曝露
  - Types, sources, environmental distribution, exposures
- EDCs found in humans and wildlife    ヒト及び野生生物で検出された内分泌かく乱物質
  - Types measured, - Spatial and temporal trends
- Emerging issues and EDCs of concern    新たな問題と懸念される内分泌かく乱物質

報告書は、このように3章に分かれています。最初は、「内分泌かく乱とは」、「ホルモンとは」から始まっています。2012年版で、新たに付け加わったのは「女性の生殖健康(Female reproductive health)」です。また、新しい情報としては、神経発達異常、副腎の異常とか、骨や代謝異常、個体群への影響が加わっています。

## 10年前の報告書との比較

### 2002

- **ヒトの生殖健康**
  - 男性の生殖健康
- **ホルモンによる癌**
  - 乳癌, 前立腺癌, 精巣癌, 甲状腺癌
- **代謝と発達異常**
  - 神経発達毒性
  - 代謝異常症候群
- **野生生物**
  - 無脊椎動物
  - 魚類, 両生類, 爬虫類
  - 鳥類, 哺乳類
- 特定の物質の原因と影響を評価

### 2012

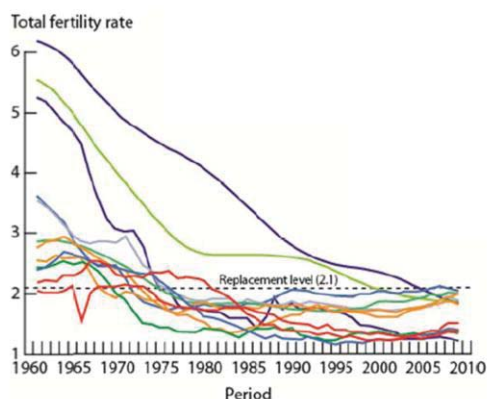
- **ヒトの生殖健康**
  - 男性の生殖健康
  - 女性の生殖健康
- **ホルモンによる癌**
  - 乳癌, 前立腺癌, 精巣癌, 甲状腺癌
- **代謝と発達異常**
  - 神経発達毒性
  - 代謝異常症候群
- **野生生物**
  - 無脊椎動物
  - 魚類, 両生類, 爬虫類
  - 鳥類, 哺乳類
- 曝露の複雑性を認識
- 動物実験の増加・進捗
- 疫学的研究からの指摘
  - 累積的な曝露パラメータとの関連

2002年と2012年を比べると、2012年の赤字部分の内容が多くなっています。

## 妊娠と乳がんの経年変化

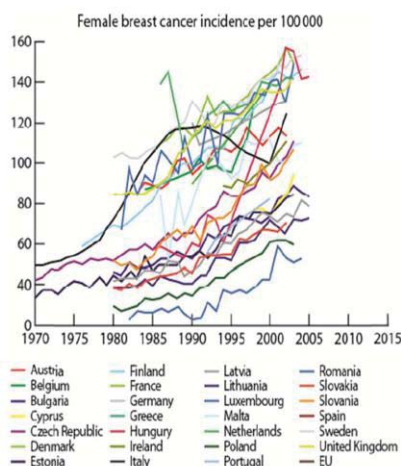
### 妊娠の減少

Fertility (1961-2009) in countries where fertility rates below replacement level



多嚢胞性卵巣症候群 3-15%  
子宮筋腫 25-50%  
子宮内膜症 10-35%

### 内分泌系のがん (乳がん)の増加 Endocrine cancers



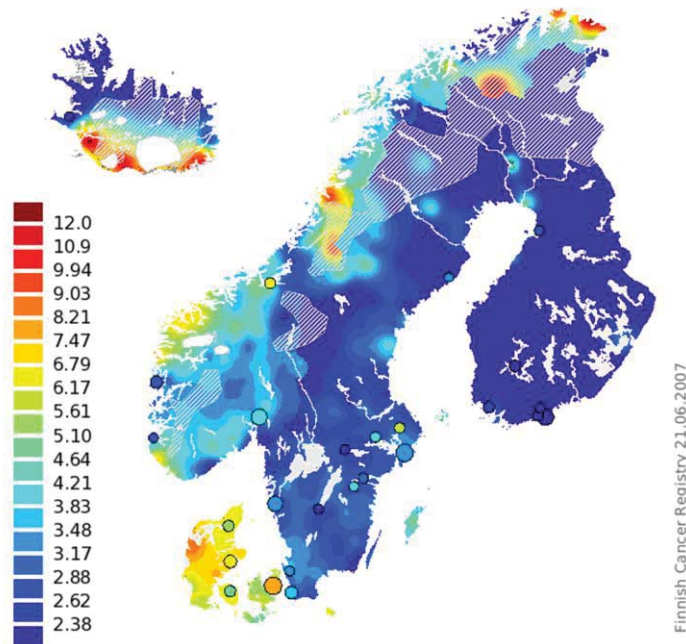
子宮がん  
卵巣がん  
前立腺がん  
精巣がん  
甲状腺癌

Figure 2.15. The rise in the number of new breast cancer cases in several countries  
All data from World Health Organisation (WHO)/ Europe (2007), European health for all database (HFA-DB), World Health Organisation Regional Office for Europe.  
Data-base online at <http://data.euro.who.int/hfad/b/>

子供の出生率の減少や、ヒトの健康のトレンドなどもまとめられています。病気のトレンドでは、多嚢胞性卵巣症候群の増加、子宮筋腫の増加に加えて、内分泌系の腫瘍の増加、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌などの増加があります。このような病気の増加に化学物質が直接関係しているわけではありません。

## 10万人当たりの精巣癌発症率の経年変化

Incidence / 100,000. 1970-1976

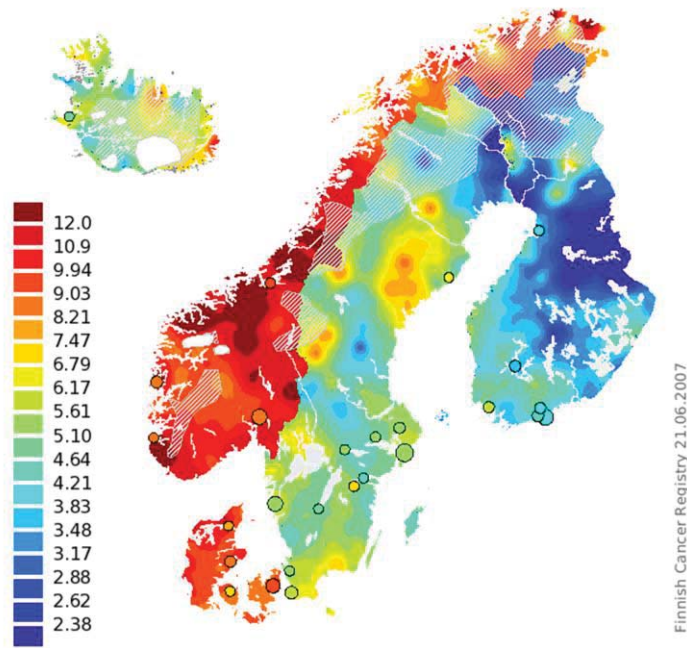


スカンジナビア半島の国々での、10万人当たりの精巣がんの発症率を表しています。1970年代から、1998-2003年までにどのくらい増えているか、次の図と見比べてください。フィンランドあたりでの増加が著しいことが分かります。

# Testicular cancer, 1998-2003

精巢癌

Incidence / 100,000.



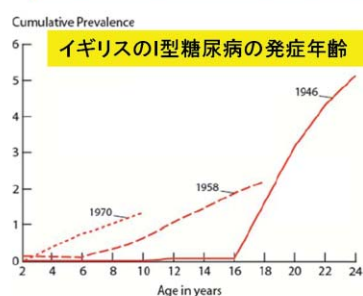
## 免疫異常と病気

- 先進国ではアレルギーが慢性的な病気の最も一般的な原因
- 途上国でも増加
- 自己免疫病も増加
- 先進国では人口の5-7%が免疫異常で、増加している

## 子供の健康に対して懸念されるトレンド

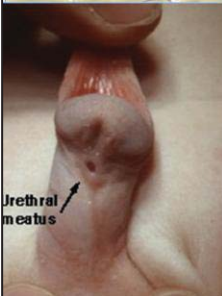
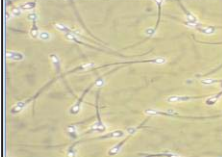
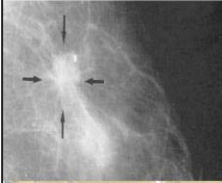
- 米国、英国、スカンジナビア諸国では、1981年から未熟児出産率が30%増加
- 先天的欠損症が乳児死亡の原因
- 神経行動異常が出生児の5-10%
- 甲状腺異常・病気が増加
- 喘息が過去20年で2倍以上に増加
- 米国及びヨーロッパでの女児の早熟傾向

## 子供の病気の低年齢化



免疫異常が増えています。また、EU、特にイギリスではⅡ型糖尿病の発症年齢が下がっています。

## 内分泌系の病気の増加



- ホルモン系の癌 – 乳腺、前立腺、精巣、甲状腺
- 男児の生殖器官形成異常(停留精巣、尿道下裂)
- 精子数の減少、質の低下
- 男性、女性の生殖
- 肥満とタイプII糖尿病

## 原因は？

- ...遺伝的ではない
- 最新の診断でも説明できない
- **化学物質暴露を含む環境要因の可能性**

癌の発症率も増えていますが、遺伝的ではありませんが、原因は不明です。化学物質を含む環境要因が原因という考えが強くなっています。



## 多くの野生生物種での甲状腺、免疫、生殖異常



この写真にあるような野生生物でも色々な影響が報告されています。



## 男性の生殖異常

- ヒト健康に関する研究: 下記の物質との関連
  - DES (1 study), PBDEs (3 studies), Phthalates (4 studies)
  - Trans-chlordane, other POPs (4 studies),
  - Paracetamol, other analgesics (4 studies)
- 関連は不明:
  - Other POPs (PCBs, DDT/DDE, HCB, HCH)
- 広範囲に用いられている物質との関連情報にギャップ
  - Phthalates, Other phenolic compounds

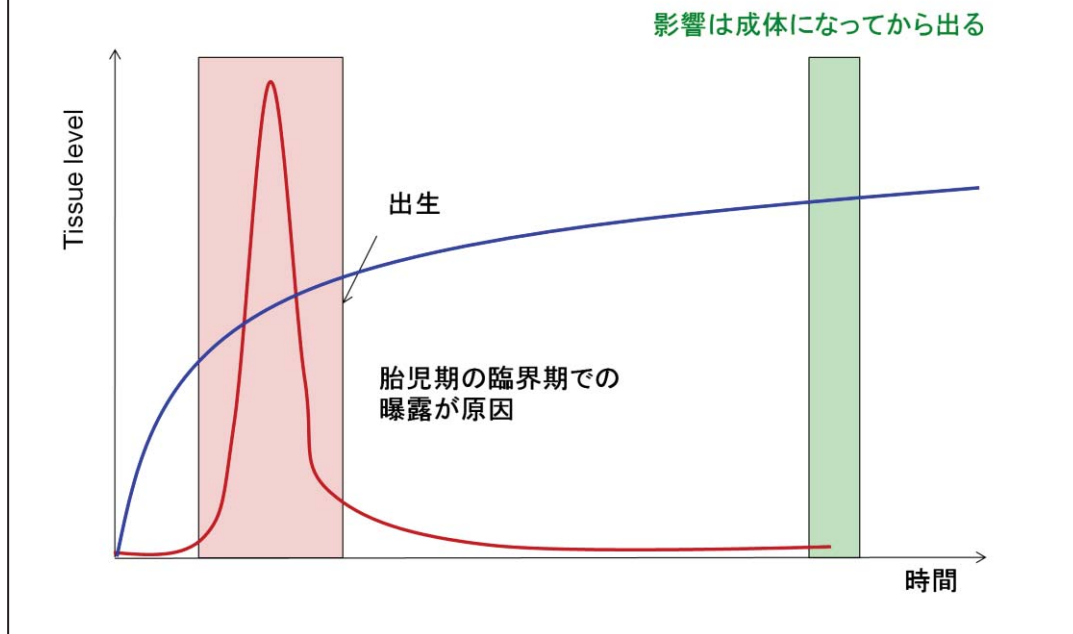
## ホルモンに関連する癌

- 乳癌: 下記物質の曝露と関連
  - PCDD (4 studies), PCBs and CYP polymorphisms (4 studies)
  - Steroidal estrogens and total internal xenoestrogenic load
- 前立腺癌:
  - Pesticides, organophosphates (> 20 studies), Arsenic (4 studies)
  - Non-coplanar PCBs (3 positive studies, 1 negative)
- 発達初期の臨界期での曝露
- 多くの物質は未調査、単独の内分泌かく乱物質との強い関連はない

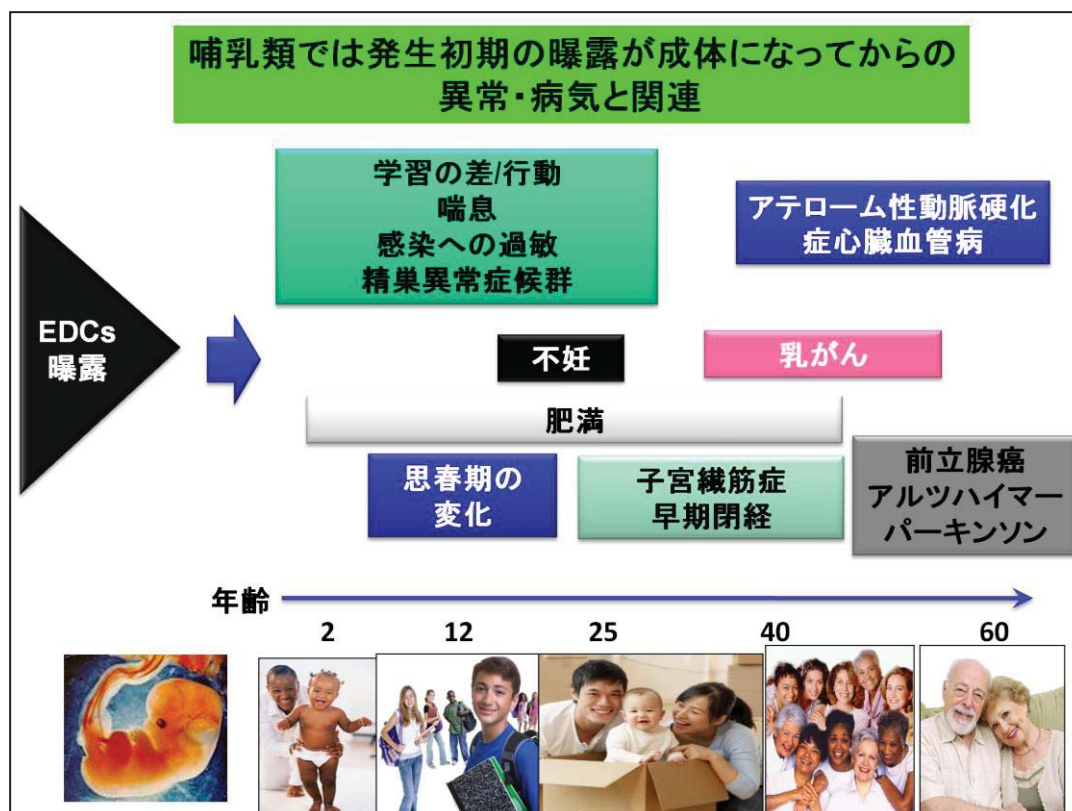
男性の生殖異常と関連する化学物質の報告論文です。ここで、「1 study」というのは、1つ論文があるよということです。

細かく話す時間はありませんが、論文として報告されている、乳がん、前立腺がんと化学物質の関連もまとめています。

## 臨界期- 不可逆的影響



生まれてくるまでの間の化学物質に感受性の高い時期を「臨界期」といいます。臨界期に化学物質の曝露を受けると影響が出やすく、胎児期の化学物質のばく露の影響が大人になって出てくる可能性があると考えられています。



発生時期での内分泌かく乱物質のばく露の影響が大人になって、種々の病気の原因になっていることを示す、概念図です。

## 動物では発生初期の臨界期は明らかにされている

### 不可逆的影響



発生初期の曝露影響は成体  
になってから出て、生涯続く

*Berg et al., 2004, Holm et al., 2006;  
Kamata et al., 2010; Kamata-Ryo et al.,  
2009.*

### 可逆的影響



成体での曝露影響は  
すぐに現れ一過的

*Lundholm 1993, 1997.*

左の図のように、発生の臨界期に化学物質やホルモンの影響を受けると、元に戻らない反応を示すようになる、すなわち不可逆的な影響が出てくる場合があります。一方、右のように、成体での曝露の影響は可逆的で、ホルモンや化学物質が体内からなくなると刺激前に戻ります。



10年が経過して  
曝露情報や内分泌かく乱作用があると疑われる  
物質情報が増加



2012年のWHO/UNEPの報告書では、2002年から10年が経過して、化学物質のばく露状況、野生生物やヒトへの影響などについて、どのような研究が進み、何が残されているか、今後どうすればよいか等の情報をまとめてあります。

## キーメッセージ ー分かってきたこと

- より多くの物質が多種類の排出源から曝露
- ヒトと野生生物で多数で多種類のタイプの内分泌かく乱物質
  - ・ 物質の複合として組織で検出
- 曝露は多様
  - ・ 生息場所
  - ・ 年齢
  - ・ 化学物質の生産や使用
- 曝露は世界的 – 都市から田舎まで – 大気や水を介して広範囲
- 曝露やその傾向の把握にはモニタリングプログラムが不可欠

報告書の中の分かってきたことのまとめです。



## 医薬品やPPCPs (Personal Care Products) トリクロサン、フタル酸類

- 殺菌剤のトリクロサンは石鹸、脱臭剤や歯磨きペーストに広く使用 Bactericide triclosan has wide-spread use in soaps, deodorants and toothpastes
- ヒトの血漿中で検出
  - Mean of 5.8 ng/g in Swedish women (Allmyr et al. 2006a)
  - Mean of 11 ng/g in Australian women (Allmyr et al. 2008)



医薬品や化粧品などの中には、トリクロサンやフタル酸類が含まれており、それがヒトの血中になり濃度で検出されると言う、スウェーデンやオーストラリアの報告もあります。