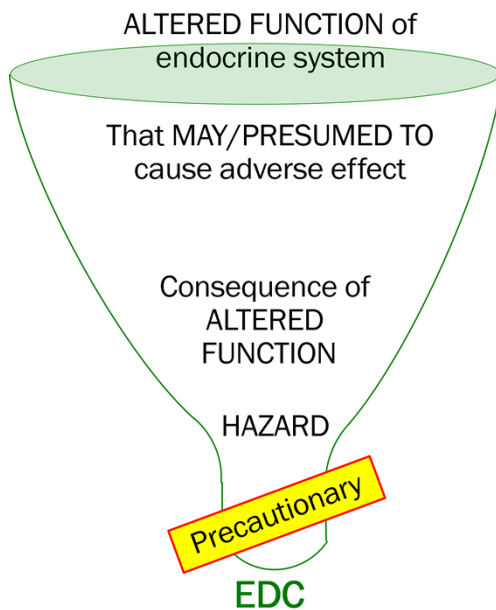
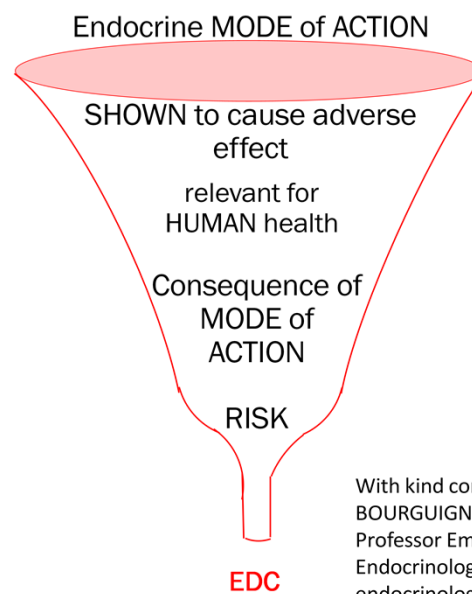


PPPR law 2009/EC Roadmap 2014



EC proposal 2016



With kind compliments to J.-P. BOURGUIGNON M.D., Ph.D. Professor Emeritus of Pediatric Endocrinology, CHU Liège Neuro-endocrinology Unit, GIGA Neurosciences, Univ. Liège, Belgium

「機能上の変化」というのではなく、「作用機構」という言葉を入れていますが、多くの化学物質あるいは医薬品であっても、その作用機構、作用機作が何であるかということはまだはっきりと解明しているわけではなく、でも、その状態で使われているものは多くあります。

「有害な影響を引き起こすことが示されている」、「予想されるというものが引き起こすことが示されている」というふうには2016年に変わってきました。

また、その「機能上の変化の結果」というのが「作用機構の結果」になりました。今申し上げているのは、実際の文章を繰り返しているものでありますが、これはつまり、有害性ベース、こちら側はリスク評価であると。ここが現在ヨーロッパで議論になっている点であります。日本の状況はわかりませんが、これから2日ぐらいの間に日本の状況も知りたいと考えていますが、PPPR、このロードマップによりますと、これは「リスク評価」ではなく「有害性ハザード」の方が好ましいと考えているようであるというのが現状であります。

A complex world of anthropogenic chemicals

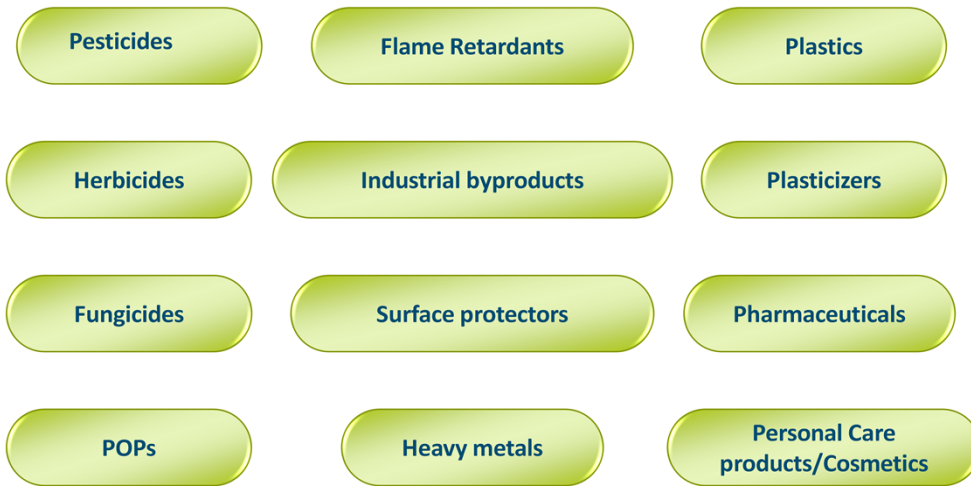
1. Active Pharmaceutical Ingredients (APIs); Drugs incl. tobacco
2. Currently Used Pesticides (CUPs)
3. Chemicals in Materials and Goods (CMGs) (monomers, additives, etc.)
4. Cosmetics and Personal Care Products (CPCPs)
5. Additives and Contaminants in Food & Water
6. Transformation products (biogenic* and abiotic reactions)

*Grimm et al. *Crit Rev Toxicol.* 45 (2015) 245-72



これが有機化学の専門家として私が好きなものですが、様々な化学物質が使われていて、人為的に作られた化学物質は非常に複雑な世界を構成しています。現在は非常に多くの化学物質が存在して、医薬品に含まれている化学物質から様々な転換物質、バイオジェニック、バイオテック、生物製剤など非常に多くの物質がありますので、詳細についてお話をする代わりに何枚かのスライドを見ていただこうと思っています。

Exposures to EDCs (1038 potential EDCs)*



* TEDX List of Potential Endocrine Disruptors, accessed November 20, 2016

お話したように、かつては数種類の化学物質を扱うだけでよい時期でしたが、2012年から様々な一連の化学物質を入れるようになりました。殺虫剤、難燃剤、工業用の副生物、化粧品、医薬品、パーソナルケア製品だけでも25,000以上の化学物質が含まれています。Webサイトを見るだけでもこれだけのことがわかる。EUベースのWebサイトでもこれだけの数が含まれています。つまり、非常に多く、もっと複雑になっています。2016年11月20日にアクセスしたもので、ECのTEDXリストがこれだけあるということですが、だからといって、これにすべてのEDCが含まれたことにはならないというのであります。

	<u>HERBICIDES</u>	<u>INSECTICIDES</u>	<u>INDUSTRIAL CHEMICALS</u>
<i>Estrogen receptor agonist</i>	2,4,-D 2,4,5,-T Alachlor Amitrole	Aldicarb beta-HCH Carbaryl Chlordane Chlordecone DBCP Dicofol Dieldrin	Bisphenol - A Polycarbonates Butylhydroxyanisole (BHA) Cadmium Chloro- & Bromo-diphenyl
<i>Androgen receptor antagonist</i>	Atrazine Linuron Metribuzin	DDT and metabolites Endosulfan Heptachlor / H-epoxide	PCDDs PCDFs Lead Manganese Methyl mercury Nonylphenol Octylphenol
<i>Thyroid hormone disruptor</i>	Nitrofen Trifluralin	Lindane (gamma-HCH) Malathion Methomyl	PBDEs PCBs Pentachlorophenol Penta- to Nonylphenols
<i>Testosterone synthesis inhibitor</i>	<u>FUNGICIDES</u> Benomyl Ethylene thiourea Fenarimol Hexachlorobenzene Mancozeb Maneb Metiram - complex Tri-butyl-tin Vinclozolin Zineb	Methoxychlor Oxychlordane Parathion Synthetic pyrethroids Transnonachlor Toxaphene	Perchlorate PFOA p-tert-Pentylphenol Phthalates Styrene



そのうちの幾つかについてデータが出ているもののリストになります。それぞれの化合物を見ていくことはしませんが、この中で幾つかエストロゲン受容体アゴニストとしての機能を持っているものもあります。殺虫剤あるいは除草剤も抗菌剤もそうです。ヘキサクロロベンゼンなど様々な副産物、従来からの化学物質としてディルドリン、DDTなどもあります。

アンドロゲン受容体アゴニスト、これも殺虫剤、抗菌剤。甲状腺ホルモンのかく乱化学物質、工業用化学物質などがそうですし、ダイオキシン、難燃剤、PCB、PBDEなどがあります。

テストステロン合成阻害剤としては、フタル酸エステル類がここで唯一入っているものになります。つまり、まだまだ情報は欠けていて、これらの作用についてはわかっていないことがたくさんあります。

EDCs have many sources



From UNEP/WHO 2013 Report on EDCs

SWETOX

さて、今わかっているEDCも非常に多くのばく露源があります。持続的な難分解性の様々な化学物質、有機化学物質があつて、EDCとしての作用を持つものもあります。そして繊維、家具、電子製品などもそうですし、また、これも重要でありますけれども、この後でお話をしますが、水というのも汚染のばく露源であります。我々としてはこれをコントロールできるはずだと期待したいところですが、私の家にあります掃除機、バキュームクリーナーであります。家にはちり・ほこりがたくさんあつて、これが環境中に蓄積していつて、その中に様々な建材、材料、道具など家庭にあるものが含まれています。

Children have higher levels of PBDEs than their mothers!

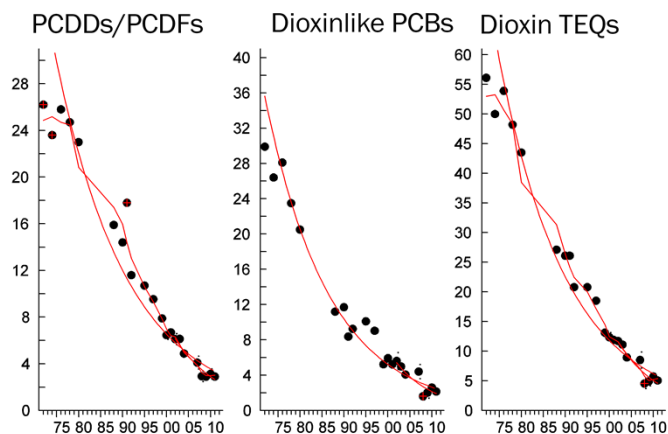


Lunder et al., *Environ. Sci. Technol.*, 44 (2010) 5256-5262



2010年に発表した論文があります。これは2008年の研究のデータになりますが、子どもたちの方が母親よりも特定の化学物質が多いと。PBDE、これは米国で20人の母と子どもを調べたものですが、子どもたちというのは脆弱性が高いグループであり、リスクに直面している、リスクが高いと。環境中の化学物質のばく露を受けやすいということがここでも示されました。

Concentrations (TEQs) of PCDDs, PCDFs & DL-PCBs in milk from Stockholm mothers'



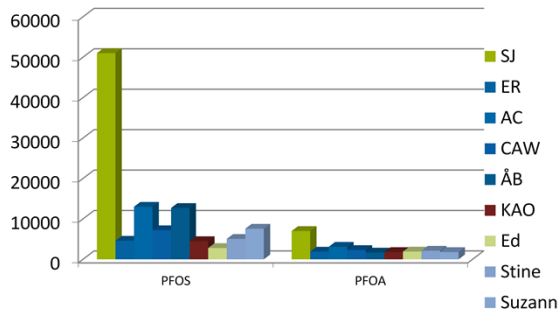
Åke Bergman
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

Fång et al., *Environment International*, 60, 2013, 224-231

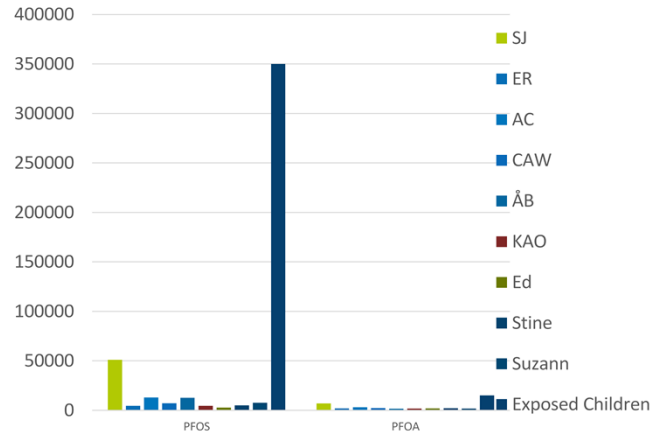


ここで見ていただきたいのが規制、これが大きな役割を果たすということであります。この論文は我々が2013年に発表したものですが、これを見ますと、非常に劇的に減らすことができるということがわかりました。毎年10%ずつダイオキシンを減らすことができた。ダイオキシン様PCB、TEQなど、これはいずれも下げることが規制によりできました。規制により社会では様々な対策をとることになって、その結果としてこのように減ってきたものであります。つまり、規制を行えば、それに見合うヒトの健康のための価値があるということをこのデータが示していると思います。

PFOS and PFOA in humans (pg/ml plasma)



Data from Safe Planet (UN), Bergman and Jakobsson et al



SWETOX

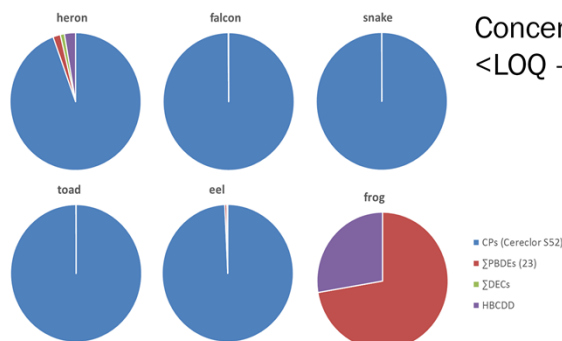
Åke Bergman
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

それでは水に話を戻しますが、PFOSとPFOAについては、2002年のドキュメントには全く言及されていませんでした。

ご覧いただいているデータ(左のグラフ)は、プラネット、国連のプログラムとまた別のデータですが、政府プラネットのデータになります。通常、ピコグラムで、PFOS、PFOAのレベルは低いものです。一人だけ突出していますけれども、これはスウェーデンの映画制作者でありまして、この人においてレベルが高くなっていました。理由はありますけれども、今日のこの話に重要なものではありません。

こちら(右のグラフ)は、特定のスウェーデンの地域にいる子どもたちと比較したデータです。日本ではこれはどのぐらいあるかわかりませんが、なぜこのようなことが起きたかという、この子どもたちは、汚染された水を飲んでいましたが、この汚染はどこから来たのか。井戸の水を飲んでいましたけれども、これまでPFOSを含む消化剤の影響を受けたということでしょうか。350,000pgもの非常に高い濃度に達した子どもたちのデータがあります。スウェーデンでは人口の1/3がPFOSまたはPFOSに類似した化学物質の汚染を受けています。なぜかという、水が汚染されているからで、フッ化化学物質を含んでいたからです。しかし、これだけではありません。

Significant chlorinated paraffin contamination in wildlife sampled close to the mouth of Yangtze river



Zhou et al., Science of the Total Environment 554–555 (2016) 320–328

CP concentrations in Chinese mothers' milk, 0.13 – 5.0 µg/g fat
Publ. by zhengmh@cees.ac.cn



そしてもう一つ、野生生物の研究も私は行ってまして、それは日本からそう遠いところではありませんが、野生生物における塩素化パラフィン汚染を調べたデータになります。これは非常に深刻なスライドだと思います。青の部分は塩素化パラフィンを示しています。この小さな部分に含まれるのがPCB、PDE、DDTなどになります。そしてこのグラフの一部、非常に細い線がありますけれども、これは塩素化パラフィンの濃度が非常に高いということで、これが一体どういう影響をもたらすかはわかりません。健康の影響として野生生物への影響が心配されるのですが、今データが中国から出てきつつあります。

これは母乳中の塩素化パラフィン、これもマイクログラムの濃度になっていて、環境汚染物質としては最も高い濃度になっています。

Types of emerging chemicals

PBT Chemicals i.e. Legacy POPs or commonly only PB chemicals with limited tox. and ecotox. data, that are bioaccumulative due to their:

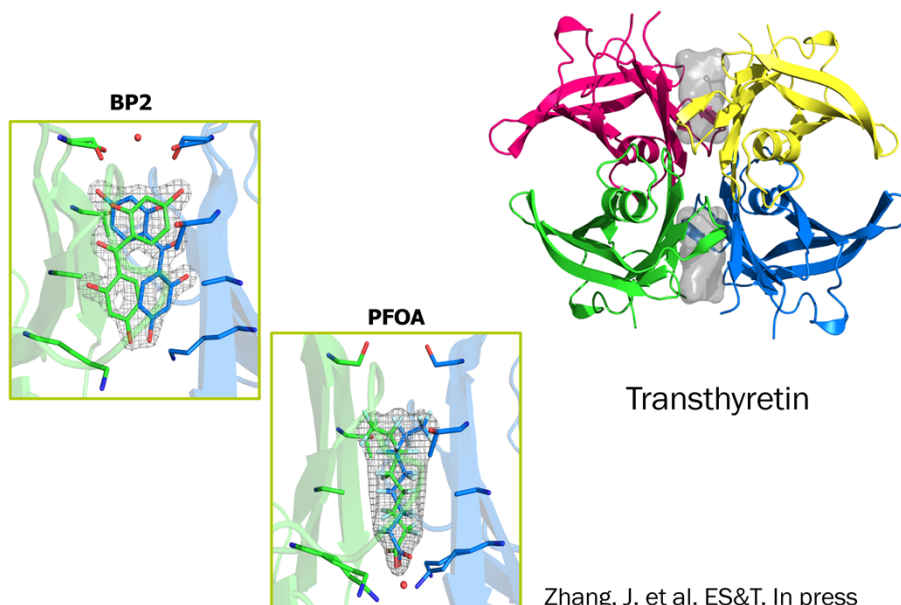
Lipophilicity or Proteinophilicity

Semi-persistent Chemicals, defined as compounds with high persistency (abiotically stable chemicals) that are rapidly metabolised in vivo, are frequent contaminants of our ambient and outdoor environments



ここまでで幾つか従来のPBT化学物質、そして難燃性、生物蓄積性、毒性を有する化学物質ということで、ストックホルム条約の化学物質といわれていますが、これらは脂溶性である。しかし同時に親蛋白質性もありますが、これについては10年前あるいは15年前にはふれられることもありませんでした。

Persistent and Proteinophilic



Åke Bergman
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

Zhang, J. et al. ES&T, In press



様々な化学物質は蛋白に結合することがわかっています。この場合はトランスサイレチンを示していますが、これらのフェノール性の化学物質、ほかにも2つ、PFOAが特定の蛋白に結合しています。

ここでお示したいのは、この半難分解性の化学物質、定義があまりよく知られていないかもしれませんが、この定義、これは難分解性化学物質であって、環境中にまで出ていく可能性があるということです。そうなった場合には生体内で容易に代謝される半難分解性化学物質ですね。そしてこの濃度が高くなるためには、継続的にばく露されなければならないということで、半難分解性化学物質と呼ばれています。