



International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors 2000

Saturday, December 16 - Monday, December 18, 2000

パート 2
2000年12月16日(土)

Part 2
Saturday, December 16, 2000

パネルディスカッション

Panel Discussion

総 括

高杉 暹

横浜市教育委員会

1962年、レイチェル・カーソン博士がDDTを含む農薬の野生動物に対する深刻な影響について「沈黙の春」を出版し、やがて同じ影響が人類にもおよぶことを示唆したが、この警告は一部の研究者や団体にしか真剣に受け入れられなかった。しかし、1996年、テオ・コルボーン博士等が何千もの論文や報告を解析して「奪われし未来」を出版し、環境中の種々の合成化学物質の中にホルモン類似の作用を持つ物質があり、この物質が野生動物の生殖異変を引起すのみならず、人類への危険な影響も現実に懸念される事態になったことを警告した。この著書は研究者、マスコミ、行政、産業界に大きなインパクトを与え、これらの化学物質の毒性に関する研究・調査をうながし、また一般市民にもこれらの環境汚染に対する強い関心を引起した。

環境へ放出されたこれらの合成化学物質は内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン、EDCs）と呼ばれ、女性ホルモン（エストロゲン）様物質が多いが、他に抗エストロゲン、抗男性ホルモン、抗甲状腺ホルモン等の働きをする物質がある。

EDCsに暴露された成熟個体は、一般に長期または多量の暴露でない限り、EDCsが無くなれば、その悪影響から回復する。つまり、大部分のEDCsの作用は成熟個体では可逆的である。問題なのは、発達途上の生体に対する作用である。授精卵—胎児（仔）—新生児（仔）—乳幼児（仔）の期間における未分化の組織が分化する過程では短期間の微量なホルモンやホルモン類似物質に対して生体が元に戻らない不可逆的な反応を示す。したがって、発達途上の生体に対するエストロゲンやEDCsの影響を調べるのが特に重要である。

さらに、出生前後に短期間エストロゲンや抗エストロゲンに暴露されたマウスやラットの研究で、生殖系のみならず、免疫系、脳・神経系、骨組織、行動等に不可逆的な変化が起ることが観察されている。このことはEDCsが生殖系以外の種々の組織に対して多岐にわたる異常を引起す可能性を示している。しかも、これらの変化が顕在化するまでに相当な時間を必要とすることが多い。つまり、EDCsは胎児（仔）—新生児（仔）に対する生物学的時限爆弾として働くように見える。

このように、これからのEDCsの研究は我々の子孫に対する毒性の解明に焦点をあてるべきと考えられるので、EDCs研究のために発生学・内分泌学・毒物学・免疫学・神経科学・行動学等を総合した新体制を早急に作る必要があるであろう。

内分泌攪乱物質による野生動物の汚染と影響

田辺 信介

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター (CMES)

有害物質が原因と思われる病的異常が鳥類や海の哺乳動物で頻発している。本報告では野生の高等動物を対象に、有機塩素系の内分泌攪乱物質の汚染と影響について述べる。

有機塩素化合物は、多種類の野生高等動物から検出され、大量死など異常が報告されている種では、高濃度の汚染が認められている。他の野生生物に比べ、鯨類やアホウドリなど外洋性高等動物の汚染は顕在化しており、一部の薬物代謝酵素系の欠落が異常な高濃度蓄積の原因と考えられる。また、性ホルモンの濃度や薬物代謝酵素の活性などバイオマーカーと有機塩素化合物の蓄積濃度との間には有意な相関関係がみられ、こうした結果は海棲の高等動物にその毒性影響があらわれる可能性を示唆している。

ダイオキシン等量毒性換算値 (TEQ値) を求めたところ、大量死など異常がみられた種は高い値を示し、海洋の高等動物ではコプラナPCBsの関与が示唆された。ヒトに比べ野生の高等動物は、はるかに高い濃度でダイオキシン類を蓄積しており、そのリスクはヒトよりも野生生物において深刻化する恐れがある (図1)。

内分泌攪乱物質によるヒトや生態系の汚染は、今後、途上国問題が大きな課題となろう。

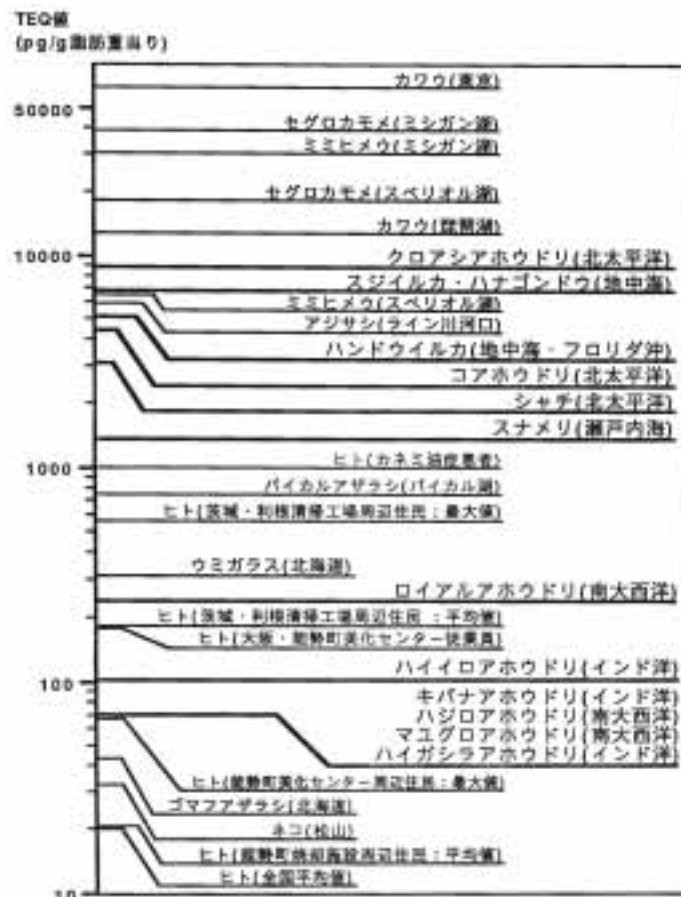


図1: ヒトおよび野生動物におけるダイオキシン類の汚染



環境内の信号：内分泌攪乱現象を理解する新しい道

ジョン A. マクラ克蘭
チューレン大学／ザビエル大学

内分泌攪乱化学物質は、生物学的信号分子の充満した環境内で発生している。これらの信号分子は、植物－細菌間や植物－脊椎動物間に存在するものの他に、ほとんどの脊椎動物に共通したホルモンや神経伝達物質のような体内信号分子を含んでいる。内分泌攪乱化学物質の生物学的原理を解明することにより、内分泌攪乱化学物質が引き起こす有害作用に対して、より確実な予想を立てることが可能になる。

環境ホルモンと生殖医療

堤 治

東京大学医学部、CREST

はじめに

二十世紀特に後半の科学文明の爆発的展開は人類の繁栄をもたらすと同時に、地球環境の汚染という大きな問題を生じた。ダイオキシン等の人類が作り出した化学物質のいくつかはいわゆる環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)として、野生動物の生殖異変を引き起こし、「奪われし未来」に示されたように動物種によっては絶滅の危機に瀕しているとされる。ヒトにおいても精子の減少傾向や不妊症、子宮内膜症患者の増加など生殖機能の低下が危惧され、その関連が注目される。しかしながら、ヒトの生殖機能の変化に関する研究は端緒についたのが現状で、未解明の点が多い。ここでは生殖医療に携わる者の立場から、環境ホルモンの汚染の実態とその評価に対するのアプローチについて発表する。

1. 生殖医療の現状

不妊症は昔から10組に1組は該当するといわれたが最近では7組に1組とされ、治療を必要とするカップル数は増加している。不妊症の原因診断は大別すると、排卵・卵巣因子、卵管因子、男性因子の三つになる。これに対する治療手段は進みassisted reproductive technology (ART) と称される。その代表が体外受精 (IVF) である。IVFの歴史は高々20年であるが、現在では欠くことができない一般的治療となり、年間10万件におよぼうとしている。ただしその成功率は高々10%程度であり、向上の余地があり、環境ホルモンの関連から不妊症を解明できれば、治療成績の向上にも役立てることが期待される。

2. ヒト生殖器官への環境ホルモン汚染とその評価

1) 卵胞液への環境ホルモン汚染

環境ホルモンのヒトへの汚染は生殖器官にも及ぶことが推察される。実際体外受精患者の方々のインフォームドコンセントのもとにヒト卵胞液(卵子が発育、成熟する環境)や精液中には環境ホルモンが検出される。卵胞液中にはダイオキシンが約1 pg/ml (0.01 pg TEQ/ml)、ビスフェノールA(ポリカーボネイト樹脂・エポキシ樹脂等の原料としてよく利用されている)が1 ng/ml存在することが明らかになった。ヒト卵胞液中にダイオキシンやビスフェノールAが検出されることは、環境ホルモンの汚染が生殖器官におよぶことを示す。この汚染のリスクの評価は必要になる。次に我々の用いている初期胚発育モデルとその成績を示す。

2) 初期胚発育モデルによる環境ホルモン汚染の評価

我々は生殖医療の一環として受精卵(着床前初期胚)の培養をおこなう。これは*in vitro*であるが、胚移植により*in vivo*に戻る。体外培養は*in vitro*で*in vivo*を再現するという意味もある。また胚発育は一般的に外因性物質の影響を受けやすい⁸⁾。我々は環境ホルモンの影響を胚発育を指標として評価を試みている。

その結果ダイオキシン(TCDD)を1-5 pM添加した時、胚発育率への影響が検出された。ビスフェノールAの添加では1-3nMでは促進効果、逆に100 μMでは抑制効果が明らかになった。ビスフェノールAの

高濃度における作用は従来の毒性量による用量反応性のある部分と考えることができる。これに対して、1-3nMの低濃度域については毒性量と異なり、用量反応性を認めず作用も毒性と逆反応であると判断できる (low dose effect)。しかもこの濃度は、環境中に存在し、ヒトの血液や卵胞液で検出される濃度と大きな差異はない点で注意を要する。ビスフェノールAの次世代影響として出生後の発育や性成熟の促進が報告されていた。我々の被爆胚を仮親の子宮に戻す実験で生まれた子どもでも発育促進が観察され、初期胚被爆が次世代への影響を及ぼすことが明らかになった。

3. 子宮内膜症とダイオキシン

1) 子宮内膜症の増加

子宮内膜症は子宮内膜が子宮外で増殖、発育し月経困難症や頑強な骨盤痛あるいは不妊症の原因となり、生殖年齢にある女性のQOLを著しく損ねる。初経の低年齢化や少子化、妊娠出産の高齢化等の女性のライフスタイルの変化に伴い、この20ないし30年の間に増加の一途をたどっているといわれる。最近の厚生省研究班の調査では約13万人の女性が子宮内膜症の診療を受けていることが確認され、国内の患者数は100万人を越えると推定された。

子宮内膜症の増加の原因として環境中に増加している環境ホルモンの影響が取りざたされている。その発端はRierらのサルの実験報告による。ダイオキシン126 pgという極めて微量で子宮内膜症が増加、進行したという成績は最も低用量での報告で、ダイオキシンでヒトに何らかの健康被害がでるとしたら子宮内膜症がその候補になるさえ考えられる。

2) ヒトの子宮内膜症とダイオキシン

ヒトの子宮内膜症とダイオキシンの関連を明らかにするために、子宮内膜症患者と非患者でダイオキシンの汚染度を比較する研究がある。それによれば、患者でより高いとするものもあるが、否定的データもある。我々も環境研究所と共同で研究を進めている。もう一つのアプローチとして、遺伝子レベルの研究がある。子宮内膜や子宮内膜症の病巣におけるダイオキシンレセプター (Ahレセプター) やその関連遺伝子の発現がヒトでも認める。現在子宮内膜症の発生原因も不明であるがダイオキシンの研究がブレイクスルーになることが期待される。

3) 母乳と子宮内膜症

ダイオキシンの耐容1日摂取量は4 pg/kg/dayであるが、母乳はダイオキシン量が高く乳児の摂取量は100pg/kg/日となる。母乳からのダイオキシンの摂取は乳児期の短期間ではあれ、その後の影響が危惧される。そこで、母乳哺育が後々の子宮内膜症の発症リスクとなるかを調査したところ、非子宮内膜症群に比べ子宮内膜症群では母乳哺育率が低かった。これより母乳哺育により相対的に高いダイオキシンの被曝を受けても子宮内膜症発症のリスクとはならないことが示めされた。逆に母乳は子宮内膜症の発症を予防する可能性もあり、母乳が優れた栄養源でありかつ、少なくとも過去において安全性に問題がなかったことを支持するデータと思われる。

おわりに

環境ホルモンとヒトの疾患、生殖機能への影響等はいまだ不明な部分が多い。汚染の進行、蓄積は未来の人類に害をなす可能性はある。医療に携わる立場から、問題解明に努力したい。ダイオキシン等の環境ホルモンの体外排出除去の方法にも研究拡大したいと考えている。

産業界の見解：「我々は内分泌攪乱化学物質をどのくらいまで理解したのか？」

アンジェリナ ジョイ セリオ ダガン

米国 農薬工業会

環境や人の健康のためのスチュワードシップや規制政策の基礎となるものは科学的研究である。産業界は、独立した研究への資金拠出や、NGO、学会、政府機関との密接な協力作業を通じて、内分泌攪乱問題に関する公衆の懸念に応えている。我々産業界は、内分泌攪乱問題が堅実な科学的原理に基づいて徹底的に究明されることを支持しており、今後も支持していく。

合成・天然化学物質が内分泌系を介して発揮する作用の過程は、当初考えられていたものより複雑であることが研究により分かってきている。内分泌攪乱問題の解明のためには、低濃度の化学物質が野生生物やヒトの内分泌系に有害作用（すなわち危害）を引き起こすかどうかを証明することが、大きな課題となっている。包括的には、その証明には次のような基準を満たすことが必要である。

- (1) 動物モデルを用いた妥当なスクリーニングや試験によって内分泌系への有害作用が明白に示されていることについて、科学的知見が一致しなくてはならないこと。
- (2) そうした作用のヒトとの関係や関連性が明白であること。

内分泌攪乱についての科学的評価は現在進行中である。1997年2月に、米国環境保護庁（EPA）は、「内分泌攪乱現象に関する特別報告：作用の評価と分析（Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis）」を公表した。この報告書の内容は、25年間にわたって公表された300を超える科学論文を再検討したものであった。米国EPAが化学物質への曝露と野生生物の内分泌系への有害作用との関連性を見いだしたのは、環境中濃度が高い場合、すなわち、偶発的な漏出や高度の環境汚染の場合のみであった。また、特定の環境内化学物質への曝露と、内分泌攪乱現象を介したヒト健康への有害作用との因果関係は確立されておらず、さらに研究が必要である。

同様の結論は1997年以来、ドイツおよびスウェーデンの代表的な環境専門家、国際純正・応用化学連合、国際薬理学連合、国際毒性学連合の科学協議会、米国科学アカデミー、欧州議会の毒物・環境毒性・環境委員会（the Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment）、国際生命科学研究所によって得られている。

一部のNGOは、これまでに内分泌攪乱現象について試験された化学物質はひとつもないという意見を述べている。それは正しくない。すでに、現在登録されている農薬のすべてと一般化学物質の多くに関しては、哺乳類と野生生物の内分泌系に影響を及ぼす作用についての知見がかなり得られている。米国とOECD加盟国においては、農薬を市販する前にその安全性の評価を義務づける規則が実施されている。これらの安全性評価で行われる急性、発生、多世代生殖、亜慢性および慢性の各毒性試験は長年利用されてきたものであり、発がん性や精子への影響の判定を含めた感度の高い内分泌エンドポイントが含まれている。それだけでなく、「高生産量既存化学物質の安全性点検イニシアティブ（High Production Volume (HPV) Initiative）」の一環として今後数年間で、米国や国際通商で用いられている一般化学



物質の大部分について、OECDのスクリーニング用情報データセット（SIDS）を利用した生殖や発生への影響が自主的に調べられることになっている。

まとめると、我々は高生産量既存化学物質の安全性を評価するための試験の改良と採用、内分泌作用を測定するのに適したスクリーニング法と試験法の有効性の評価、科学的な安全性評価に基づいた農薬や一般化学物質の検査と規制の継続を支援している。自然科学および、産業、NGO、学会、政府機関との協力を通して、われわれはすべての人々のために全地球的に健康な暮らしを推進し続けていくことが出来るのである。

「環境ホルモン物質」によるリスクを考える

関沢 純

国立医薬品食品衛生研究所

1 はじめに

ここ2、3年いわゆる「環境ホルモン物質」が多くの人々の関心を呼び、一時期はほぼ連日関連のニュースが報道された。このことは化学物質が潜在的に持つリスクに対し、ごく一般の人も含めて知りたいという要求を高めたと同時に、これまで行われてきた安全性評価の考え方に見直しを迫るという意味で大きな意義があった。

しかしわが国では個々の分野の専門家はいても、分野を横断して総合的に知見を検討・評価して判断をくだすという考え方が確立しておらず、そのような基礎の上にたつリスク評価について理解が不十分であり、現在でも環境ホルモン物質問題についての適切な理解と対応が進んだとはいえない状態にある。

筆者は20年近く化学物質のリスク評価の国際協力にたずさわってきて、このことを痛感し、環境ホルモン問題を契機にリスクの評価と対応のあり方への関心と理解を深めていただきたいと考えている。

2 影響と分析の結果を定量的、かつ試験条件の限界を明確にしてとらえる

「検出されたか、されなかったか」「影響が見られたか、なかったか」でなく、どの程度の量がどのような状況で検出され、どのような影響がどのような条件で見られたかが大切である。試験管内での試験結果からは、影響の可能性やメカニズムの示唆は得ても本当のリスクの大きさはわからない。20年以上前に変異原性試験が発癌性のスクリーニングに使えるとして話題になり、食品中の焼けこげ物質が強い変異原性を示すことから人の発癌への寄与が疑われた。しかしその後の研究により、毎日数キログラムの焼けこげ物質を食べない限り発癌はあり得ないことがわかった。しかし同時に変異原性研究は発癌メカニズムの理解に貢献した¹⁾。

3 化学と生物の知見を、背景メカニズムを基に総合して検討する

野生生物に起きている現象は、人への健康影響についてさまざまなヒントを与える。汚染された沿岸魚介類に多く含まれるPCBや有機錫により免疫系の抑制が起こる。PCBと有機錫を高濃度蓄積していたオットセイの大量斃死は、これら物質による免疫抑制と関連している可能性が推測される。日本人も魚介類を多食し、体内にPCBと有機錫を比較的多く蓄積しているため、免疫系だけでなく薬物代謝酵素などにも影響を及ぼす可能性を持つこれら物質の体内蓄積の持つ意味をよく検討する必要がある²⁾。

メカニズムについては、胚や胎児期にはさまざまな機能や器官が発達・分化する過程にあるため感受性が高く、受けた変化が非可逆的となりうるということが推測される。曝露時期による影響の違いに焦点を当てた研究が重要であり、筆者らは分野を横断した研究チームを作りこの点につき研究を進めている。

生体は外界や生体内部からの刺激や影響に応じて微妙に自身を調節し恒常性を保ち、外敵からの防御に対して反応する能力を備えている。生体内の様々な組織が関係しあって働くこのような機能について理解を深めることが、低濃度曝露で見られたいわゆる逆U字型反応といわれる現象の解明に必要である。

4 人におけるリスクの可能性を探る

実際に日本人が影響を受けている可能性のもっとも高い環境ホルモン物質は、何であろう？筆者はまず、日本人におけるリスクの可能性について、人における知見を基にできるだけ定量的に検討する事から始めた。とりわけ日本人が普段から多く摂取している大豆中のエストロゲン物質が活性の強さと曝露レベルから考えて、もっとも影響の可能性が高いことが推定され、メカニズムを踏まえ定量的に解析してみた³⁾。その結果日本人の体内レベルは、様々な良い生理的な影響を与えていると説明できるレベルであることがわかった。心配されているビスフェノールAなどが、大豆エストロゲンとほぼ同じレベルか、あるいはより低い活性を示すが、それらの曝露レベルは大豆エストロゲンの千分の1程度であることを考慮すると、大豆エストロゲンの多量摂取の事実はこれら物質によるリスクの可能性を検討する上で重要な鍵と考えられた。現在、前記推定を実証すべく日本人女性の食生活と生理的な影響との関連について、アンケートおよび疫学的な調査を行っている。

5 リスク評価は予測の科学と方法でありリスクの不確実性をきちんと評価する⁴⁾

的確なリスクの予測なしには、適切なリスク対応はおぼつかない。事故対応に関連して危機管理が叫ばれるが、問題が起こる前にきちんと事態を科学的に的確に予測し、備えなければならない。予測を行う場合、平均的な条件のもとで起こりうる結果と、最悪条件（ワーストケース）における結果の両方を考えておく必要がある。普通には平均的な事態への対応を考えておけば良いが、思いもよらない事態が重なることも実際にありうる。リスクの不確実性要因の存在と、その幅を考慮した評価と対応が要求される。

引用文献

- 1) 関沢 (1998) ダイオキシンと環境ホルモン ー問題のひろがりと対応のあり方、「ダイオキシンと環境ホルモン」、東京化学同人、1-30
- 2) Sekizawa ら、An example of integrated approach for health and environmental risk assessment : case of organotin compounds, Wat. Sci. Technol. 42 (7-8) 印刷中
- 3) 関沢ら (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
- 4) 関沢 (2000) 不確実性と信頼性の評価、「リスク学事典」、TBSブリタニカ、234-235