

# 英国における内分泌攪乱に関する調査

キャスリーン キャメロン

英国 環境・食糧・農村地域省 (DEFRA)

ご招待いただき主催者に感謝いたします。これまでのところ非常に楽しいミーティングでしたが、最後に行う私のプレゼンテーションも皆さんの期待を満たすことができればと思います。

私は、昨年私が皆さんにお話したことのいくつかについて、最新情報をお知らせしたいと思います。私が去年ここに参りましたときは、私は英国環境・輸送・地域省に所属していました。英国では5月に行われた選挙後に省庁の再編が行われ、環境保護は環境・食糧・農村地域省が担当しています。

私が働いているのは化学物質・バイオテクノロジー部門で、この部門が担当しているのは、環境中における工業用化学物質、殺虫剤、およびさまざまな新しい家畜用薬物の影響の調査であり、それにはPOP類や内分泌攪乱化学物質が含まれます。

本日の私のプレゼンテーションでは、2つの点に焦点を置きます。まず、リサーチについてお話ししてから、内分泌攪乱化学物質に関するリサーチプログラムにおける我々の進展状況をお伝えします。次に、ここ数日間に言及された特定の化学物質に関して我々が現在行っていることについて、プレゼンテーションの最後にお話しします。

背景についておさらいしておきます。1995年に、我々の環境保健研究所は、環境中のエストロゲン類に関するアセスメントを発表し、このアセスメントではリサーチに関する一連の勧告がなされました。ほぼ同じ時期の1996年末にウェイブリッジにおいて、ヒトの健康および野生生物に対する内分泌攪乱化学物質の影響についての欧州ワークショップが英国の主催により開催されました。

さらに、同じ時期に我々は内分泌攪乱化学物質に関する省庁間グループを設立しました。このグループは、この分野における研究への資金提供を行っている部署からの代表者で構成されています。主に基礎研究に資金を提供している我々の機関および研究評議会もメンバーに加わっています。

部門間グループは、我々の機関と研究評議会の報告からの勧告を受け取り、英国で既に進行中のリサーチと照らし合わせ、3つの分野を明らかにしましたが、3つの分野で起きていたことに関する情報にギャップがあったと我々は感じました。概して3つの分野とは、男性の生殖健康、海洋環境、野生生物と生態系でした。

男性の生殖健康については、労働者の安全に焦点を置いている保健安全行政委員会は、男性の生殖健康で具体的に我々が何を必要としているかを明らかにするため、1996年末にワークショップを後援しました。

研究費用の提供では競争入札の形式がとられました。すなわち、英国において政府からの資金援助を受けるすべての研究は入札が必要とされます。プログラムは1998年に開始され、来年終了します。プログラムは190万ポンドの規模で、5つの疫学的研究で構成され、現在のところ1件の研究が完了しています。2件の研究が精子の質に対する影響に焦点を置いており、2件は尿道下裂について調査しています。

完了した研究では、精巣癌、前立腺癌、および停留精巣に関する地理疫学的な調査が行われました。この研究は、政府の資金提供を受けているグループである保健統計ユニットが実施し、特に疾患の発現率と地域の汚染源との関連の調査に焦点を置いています。これは今年の始めに完了し、これら3つの状態の地理疫学的考察が化学物質への環境内曝露と一致しないことが明らかにされました。

それは環境内曝露が変化しているという仮説に基づいており、これらの状態の分布に若干の変動があるはずだと予測されるでしょうが、そのような変動は見られませんでした。従って、特にデータベース上の天性的異常に関して先ほど言及された点を理解しておくべきだと思います。

海洋環境に進みます。「海洋環境における内分泌攪乱」と称されるプログラムが策定され、海洋環境における問題が取り扱われました。我々はごくわずかな知識しかなかったことが分かりました。従って開始点としては極めて広範囲にわたるプログラムになりました。このプログラムには、DEFRA、環境庁、スコットランド/北アイルランド環境調査フォーラム (the Scotland and Northern Ireland Forum for Environmental Research) が資金を提供し、CEFIC-EMSGが協力しています。

プログラムは 1998 年に開始され、今年末には終了しますが、来年の春まで実施が延長される小規模な研究が 2 件あります。このプログラムには 150 万ポンドを投じており、英国内の 5 つの研究施設がかかわっています。

ごくわずかな量のデータと共に結論をざっと見てみましょう。これは極めて大きな研究プログラムであると言えます。このプログラムに投じられた労力は計り知れないものですが、いくつかのハイライトを取り上げてみようと思います。

化学物質の調査に関する結論の 1 つは、英国の大きな河口に複数のアンドロゲン類とエストロゲン類が存在しており、主に堆積物中では、合成エストロゲン類に主要な生物学的重要性があるように思われます。

この次のスライドでは、様々な廃水表層水と堆積物における測定値が示されており、これは 2 つの河口から得た要約データです。ここで分かるのは、廃水表層水と堆積物の中心部の水ではエストロゲン相当物がナノグラムのレベルで検出されるということです。堆積物中ではマイクログラムのレベルです。

ここでは化学物質の存在を分析しています。こちら側は様々な水に含まれる廃水です。17B エストラジオール、アンドロステロン、DHP、ノニルフェノールが見られます。エストラジオールは、排水水におけるエストロゲン作用の 84~90%を占めます。

堆積物についてはさらに問題があることが分かりました。これらは同定された 3 種の化学物質のノニルフェノール、シンナリジン、およびこの発音が難しい物質です。これらは、堆積物中における全ての作用の 1%でしかなく、残りの 99%については現在確認作業が行われています。

アンドロゲン類についても同様の状況です。これは 7 つの河口から得た要約データです。再び廃水、表層水、堆積物の中心部の水を見ていますが、ナノグラムのレベルであり、次に堆積物では再びマイクログラムのレベルで、このときは DHT 相当物が検出されました。

分析の大部分では、河口の 1 つー測定地域の 1 つと言ったほうがよいですが一すなわちアーピング・バレーの下水道廃水を除いて、非常に低濃度のアンドロゲン類が検出されたことは注目すべき点だと思います。アーピング・バレーはスコットランドにあり、これは一次処理廃水です。廃水の分析では、これらの化合物が確認されました。そのすべてがテストステロンの代謝産物であり、その廃水におけるアンドロゲン作用の 99%を占めています。

その他の結論です。デプレッジ教授は、本日午前中のプレゼンテーションで、甲殻類がエストロゲン類に反応してビテリンを生産しないことに言及されました。

研究は 4 種類の河口域の魚類について実施されました。それら 4 種類すべてにおいてある程度の雌化が観察されました。サンド・ゴビーを用いた研究室における生化学およびマクロ形態学的実験では、これらの変化が生殖障害と関連していることが示されました。

これから 1 つか 2 つの話題を選んでみましょう。EDMAR プログラムでこれまでに見られなかった観察の 1 つは、尿生殖器と関連しています。これはサンド・ゴビーに見られる構造です。雌は卵子の排出に、雄は精子の排出にこの尿生殖器を用います。

左側は正常な雄で、尿生殖器が滑らかであるのが分かります。雌の画像はありませんが、雌では末端にたくさんある絨毛があります。右側の雄は一種の中間型の構造を持っており、末端部に若干の絨毛が形成されているように見えます。

研究室では、エストラジオールへの曝露により、この状態が誘発されることが示されました。明るいバーは 13 週間にわたる曝露後で、暗いバーは 22 週間の曝露後です。フィールドで採取したサンプルでもこれらの尿生殖器の変化が観察されましたが、そのスライドはありません。

これらの研究にもかかわらず、我々は魚類にとっての意味がまだよく分かっておらず、今後の優先課題の 1 つとなるだろうと思います。

EDMAR プログラムで行われたことで言及しておきたいのは、トゲウオのスピッジンの分析法の開発です。この研究をされた方は Ioanna Katsiadaki 博士で、聴衆の中にいらっしゃいます。非常におおざっぱに概要をお話ししますが、詳しくお知りになりたい場合は博士にお尋ねいただければ、喜んでお話しくださると思います。

スピッジンとは雄のトゲウオが生産するもので、営巣タンパク質です。このタンパク質はアンドロゲン類のコントロール下で生産されます。雌のトゲウオをアンドロゲン類に曝露すると、このタンパク質の生産を誘発させることができます。

これら 2 つのスライドは、DHT に曝露した雌に起こることを示しています。濃度の増大を底部に示しています。これは 3 週間の曝露後で、これは 5 週間の曝露後です。

この 2 つのチャートは、単に研究室でその状態を作り出すことができるだけでなく、フィールドでも反応を観察することができることを示しています。これは 5 つの河口でケージに入れたトゲウオを配置した際の結果を示しており、ご覧の通り、ここでは Teeds ですが、わずかな応答が確認できます。

こちら側は、パルプ工場の廃水に曝露したトゲウオのスピッジンの誘導に何が起こるかを示しています。ここでは大きな反応が見られます。

野生生物と生態系の研究に移ります。このプログラムでは 6 つの優先分野が決定されました。それぞれの優先分野で我々が何を行ったかざっと説明しましょう。

最初は個体群レベルにおける野生魚の内分泌攪乱の重要性の研究でした。これは主に淡水における研究です。主に環境庁、DEFRA、NERC（自然環境調査評議会）、水関連業界が資金提供した一連のプロジェクトがありました。

このプログラムは、1995 年以來かなりの長期にわたって継続されています。皆さんの中には、ジョブリング博士が昨年このシンポジウムでこの研究に関するたくさんの情報を発表されたことを覚えておられる方がおられると思います。

現在、要約を作成中で、来年初頭には発表される予定です。

この研究の結論は、淡水魚のいくつかの種に対する影響で、卵精巣、雄の生殖系の女性化、ビテログエニンの誘導、産卵の非同期性、生殖体の生存能力の低下が含まれます。第二の結論は、下水濃度と関連して、汚染地域の範囲内で様々な重症度の影響があることでした。

関与していることが明らかにされた化学物質は、エチニルエストラジオール、エストラジオール、エストロン、アルキルフェノールエトキシレート類およびその分解産物でした。

その他の結論は、環境中の濃度で相加作用が検出されたことで、個々の化学物質によっては無影響濃度でも影響が検出される場合があることでした。これらのすべてが研究されたにも関わらず、魚類に対する影響についてはまだ疑問点があります。

2 番目の優先分野は慢性毒性試験の開発でした。英国の大臣らは、試験は主に業界で行うべき分野と考えており、我々は英国の産業界に主導的役割を果たすよう奨励しました。

我々は、この作業が、昨日ハーマンが報告した OECD/EDTA の研究を通して実施されることを期待していますが、試験の解釈に役立ついくつかの背景情報に資金提供することが有用であろうと感じました。我々が資金提供した研究の 1 つは、ファットヘッドミノアの生殖腺の発生に関する非常に念入りの分析です。

その他の優先分野は、環境とステロイドホルモンの挙動の理解を深めることでした。共同で資金提供したプロジェクトがウェリングフォードの水文学研究所で進められています。この研究は完了し、報告が行われています。

このプロジェクトの結論は、ステロイドホルモンに何が起こるかを予測するためのモデルを開発することが可能であり、そのモデルを使用していくつかの妥当性検査を実施していこうというものです。

その他の分野は、ムラサキイガイと他の腹足類動物の回復を調査し、トリブチルスズ使用に伴う対照群の追跡を行いました。我々は港湾や停泊場の周辺を調査しました。そこで得られた調査結果では、船舶による影響を受けている地域以外は、回復と濃度低下が確認されました。今年初めに合意された国際海事機構の禁止令との関係で新たな調査が開始されることを期待しています。

さらに 2 つの優先分野で最高位捕食動物と無脊椎動物が調査されました。我々は新たな研究プログラムを開始しています。他と比べると比較的小規模なプログラムで、DEFRA、海洋および殺虫剤に関する政府部門、ウェールズ議会、DAE、北アイルランドが資金提供しました。このプログラムは今年初頭に開始され、現在非常に初期の段階にあります。

これらは最高位捕食動物に関する複数の資金提供を受けたプロジェクトで、鳥類、最高位捕食魚類、英国のアザラシとカワウソなど哺乳動物に関するいくつかの研究です。無脊椎動物では EDMAR プログラムの研究を見を追跡する甲殻類に関するいくつかの研究、陸生無脊椎動物およびミツバチに関するいくつかの研究、最後に海洋無脊椎動物の核ホルモン受容体に関するいくつかの研究が含まれます。

最後の研究はまだ開始されておらず、来年開始する予定です。ここには掲載されていませんが、軟体動物と軟体動物の内分泌攪乱のバイオマーカーを観察した研究もあります。

水生環境および魚類の研究の完了が近づくに従って、これまでの実績と今後の予定を考える必要があると思うようになりました。我々は今年 9 月にウェイマスでワークショップを実施することを企画しており、幸運なことに複数の日本の専門家を含む多くの国際的な参加者を迎えることとなっています。

このグループは 3 つの分野を考察しました。これらはこのグループが判断した優先順位です。それらは広範囲にわたるリサーチの結果です。非常に重要な問題として、個体群レベルの影響が出て来ています。すなわち、本日午前中に言及されたように内分泌攪乱と他の毒性分野との関係、フィールド研究を中心とする無脊椎動物における内分泌攪乱、原因物質、源および曝露経路を理解するための研究などです。

2 つ目の分野は試験実施でした。ここにご覧頂けるように、試験グループはその勧告で他のグループよりも多くのことを述べています。すなわち、スクリーニング方法に他のエンドポイントを加え、次に枠組みにこれらを加えること、水生無脊椎動物および底生と漂流生の無脊椎動物の試験を開発して試験の標準化を図ること（さらにこの試験では多くの情報が存在するグループおよび生態系の機能に重要な役割を果たしているグループに焦点を置くこと）です。試験グループはバイオマーカーと先端のエンドポイントの双方を観察することを希望しています。

混合物のための予測用モデリングです。すなわち、EDMAR の後援下で実施されたトゲウオに関する研究を進めるための作業、アンドロゲンと抗アンドロゲン物質に使用できる細胞系の開発、異常な死亡応答曲線の研究、およびこれらをリスクアセスメントプロセスに統合する方法などです。

これは、既存のデータとモデリングを活用し、本シンポジウムの始めに解説された Tier 1 および Tier 2 テストのエンドポイントの妥当性を確立してリスクアセスメントに統合し、最終的に QSAR を確立することが可能かどうかということです。

考えられた 3 つ目の分野は、モニタリングに何が必要かということでした。モニタリンググループは、傾向を観察するためのより良い空間的な調査およびヨーロッパ法令下で定められた特別保全区域（SAC: special areas of conservation）に焦点を置くことが必要と考えました。

ひとつの流域の徹底的な調査を進めることに多くのサポートが得られました。この考えは、我々が現在持っているすべてのツールと開発中のいくつかの新しいツールを使用し、現状を的確に把握するということです。

さらに、生態系の理解を深め、リスクアセスメントの改善に役立て、最終的に化学物質と生物学的影響を明らかにするための新しいツールと技術を開発することについて議論されました。生物学的影響については、我々があまり細かく観察していない分野や我々がまだ焦点を合わせていないいくつかの動物種について話し合われました。

その意図とは、資金提供を行う省庁がこれらの勧告を採用し、政策上の必要性に照らし合わせて 2002 年 4 月の新年度から始まる新規の研究プログラムを開始することです。

特定の化学物質について我々がやっていることを最後に少しお話したいと思います。我々は政策を念頭に置いて政府支援の研究に資金提供しているわけではありません。我々の場合は、人の健康と環境をリスクや化学物質から保護することが我々の行うべきことだということです。私は、今回の会合で言及された化学物質の 1 つ、2 つを選んでみました。

ノニルフェノールに関しては、ヨーロッパの化学物質関連法令には、リスクを評価し、リスクが同定された場合は、リスク削減戦略を作成し、それを法制化するというプロセスがあります。ノニルフェノールの—英国が主導的に行ったアセスメントですが—このアセスメントは数年前に実際に公表され、リスク削減戦略は数ヶ月前に発表されました。さらに、今年の終わりまでに EU 法令のために提案が作成される予定です。

長年にわたりノニルフェノールについての懸念があったことを多くの人々が知るようになると思います。また、英国ではノニルフェノールの多用をやめることを自発的に行っています。

トリブチルスズ防汚剤に関しては、我々は小型船舶へのこれらの防汚剤の使用に関する法令を施行しています。2001 年 10 月にロンドンで合意された国際海事機構の条約は、2003 年 1 月までに船舶への使用を禁止することとしており、2008 年 1 月までに使用が全面禁止されます。その条約に加え、今年末までに法令が施行される予定です。

ビスフェノール A に関しては、英国はこれについても主導的に行動しています。リスクアセスメント草稿が作成され、同草稿では人の健康に問題を生じさせている複数の用途が同定されています。この問題は主に労働者や環境に対するものです。このアセスメントでは、人の健康と環境に関する内分泌攪乱エンドポイントについて困難を来し、さらに研究が必要と結論しました。現在、どのようなリサーチをどのように進めるか、また、どの研究施設が研究を行うかなどについての検討が進められています。

問題を誘発すると判断された用途に基づいて、我々はリスク管理戦略の作成を開始する予定です。この作業では、ビスフェノール A のすべての用途が検討されます。従って、内分泌攪乱化学物質に関する追加研究が問題を指摘することとなった場合に何をすべきかが直ちに分かるようになるでしょう。

我々は既にダイオキシン類、フラン類、および PCB 類について報告を受けています。欧州委員会は、今年の 10 月に戦略を発表し、先週ヨーロッパ各国の環境大臣による討議が行われました。我々はごく近い将来に英国における戦略を発表する予定です。英国は前回 1989 年に戦略文書を発表しました。従って、この改訂文書では我々がこれまでに行った対策の影響を見ることができるようでしょう。それは科学と理解における変化を調べて、そして我々が将来する必要があることについて協議するための提案を行うことでしょう。

この 10 年間にダイオキシン放出に起こったことを簡単に説明します。これは 1990 年です。皆さんが読めるかどうか分かりませんが、1990 年の ITQ 類の大気中への放出量は年間約 1,000 g で、ご覧の通り、主な放出源は自治体の廃棄物焼却でした。

これを 1999 年と比較すると、現行の ITQ 類放出量は約 350 g です。現在、自治体の焼却炉は総放出量の 1% です。他の放出源は失火や野焼きおよびその他の放出源であり、現在ではこれらがより重要になっています。我々の新たな戦略文書では、これらに対処する方法についての提案が行われます。

最後に、EU 化学物質政策の最新事情を簡単に説明します。EU 戦略は 2 月に公表されました。環境評議会の各国公使は 2001 年 6 月に EU 戦略を討議し、一連の提言を行いました。

これらは、2001 年 10 月に開始された一連の作業部会に送られ、恐らく今後 2 カ月間作業を継続します。当初の予定では 2002 年春に新しい法令のために提案が行われる予定でしたが、作業部会がまだ提案を作成しておらず、少し楽観的に見ているようです。

解決すべき問題は、特に生産量の少ない化学物質に必要とされる情報および認可基準です。新しい戦略では、最も危険な化学物質は特定の使用に限りて認可するよう提案しています。その手順が実際にどのように運用されるかはまだ考慮中です。

戦略に含まれることが提案されている化学物質は、PBT 類、CMR 化学物質—残留性と生体内蓄積性が高い物質—および試験法が存在する内分泌攪乱化学物質です。その他考慮することが必要な分野は、製品について何を行えるかということです。

以上で現状を簡単に説明いたしました。ご清聴ありがとうございました。

## 質疑応答

武井：どうもありがとうございました。時間が少なくなってきましたので、ご質問は1つだけ伺いたいと思います。

堆積土壌のデータをお見せ下さいましたが、濃度が比較的高いように思われます。あなたはこの堆積土壌の研究をさらに進めようと考えておられますか？

キャメロン：すみません。もう一度お願いします。

武井：堆積土壌です。堆積土壌のデータをお見せ下さいましたが、濃度が比較的高いように思われます。あなたはさらに研究を計画していますか？

キャメロン：はい、計画しています。困難の1つは、化学物質を同定するために実際に堆積土壌から化学物質を抽出することです。また、それらの化学物質が生体内に取り込まれるのかどうかという疑問もあります。我々は実際にその問題をどのように解決したら良いかを考えています。化学物質の同定を試みることに集中するよりも生物学的利用能に関する研究をある程度行うほうがよいと思います。

武井：ありがとうございます。