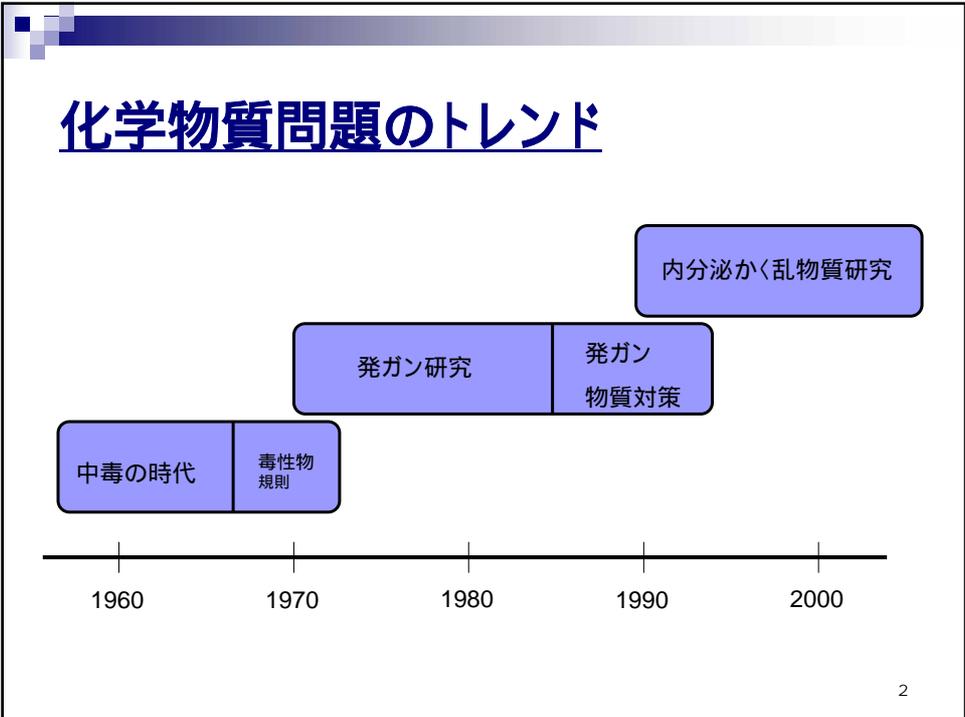


外因性内分泌攪乱物質の環境汚染問題

- 現状と課題

2004年10月5日(火)
日本内分泌攪乱化学物質学会会長
森田 昌敏

1



内分泌攪乱化学物質とは何か？

Smithonian Workshop(1997.Feb.)

“生体の恒常性、生殖発生あるいは行動に關与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、体内輸送、結合、そしてそのホルモン作用及びあるいはそのクリアランスなどの諸過程を阻害する性質をもつ外来性の物質”

尚、その後、いくつもの定義が異なる機関により示されている。

3

内分泌攪乱物質の影響は野生生物に見られる

(例)

1. 猛きん類の減少
卵殻の薄化 産卵率の低下
原因物質 DDTとその代謝物
2. 巻貝のインポセックス
原因物質 有機スズ化合物
3. 魚類のメス化精巣卵の出現
原因物質 女性ホルモン、ノニルフェノール

野生生物に異変がみられることは、人間にも起こるのか？

4

1. 内分泌かく乱物質の悪影響についてどのようなリアリティがあるのか？

野生生物への影響と把握

人の健康への影響における因果解明

時間の壁

2. 内分泌かく乱物質についてどのような政策オプションがあるのか？

毒性学的情報の不十分な中でのリスク評価

(予防的アプローチ)は可能か？



政策の前に科学的基盤の構築が最も急がれる

5

環境ホルモン学会の活動

- 1998年に世界で最初の環境ホルモンプロパーの学会として設立。
生物学、医学、化学等の多くの専門家を中心とした学会。
- 現在会員数 2,100名を数え、ニュースレターを年4回発行。
- 年1回研究発表会。例年、800名程度の参加と400件の研究発表。

6

内分泌かく乱化学物質の研究の方向性

<ul style="list-style-type: none"> ● 内分泌かく乱化学物質にはどのような物質があるか、 	生物検定・評価法の開発 化学物質の毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> ● 内分泌かく乱化学物質の環境汚染レベルはどの程度か？人や野生生物が摂取する量は？ 	微量分析法の開発 環境分析、環境動態の解明 食品分析
<ul style="list-style-type: none"> ● 野生生物における影響はあるのか？ 	因果関係の解明、リスク評価 影響回避の方法
<ul style="list-style-type: none"> ● 人における影響はあるのか？ 	因果関係の解明、リスク評価 影響回避の方法
<ul style="list-style-type: none"> ● 環境汚染防止は？ 	防止技術、代替物質、環境修復技術

7

現在話題となっている主要な外因性内分泌攪乱物質をカテゴリーとして分けてみると次の1～6のようになる

- 有機ハロゲン系化合物**
 ダイオキシン類、PCB、DDT、PBDE、PFOS、etc.
- 芳香族工業化学品**
 ビスフェノールA、アルキルフェノール類、フタル酸エステル類
- 農薬**
 トリアジン系除草剤、有機リン系殺虫剤、ピレスロイド系殺虫剤、カバナーメート系殺虫剤
- 重金属類**
 有機スズ化合物、メチル、Hg、Cd、Pb、ジフェニルヒ素
- その他化学品**
 有機臭素化合物
- 植物エストロゲン**
 イソフラボン類
- その他**
 人畜ホルモン、合成エストロゲン

8

化学物質影響ととられた対策のいくつかのケースについての復習

- アスベスト
- PCB
- 有機スズ
- ダイオキシン

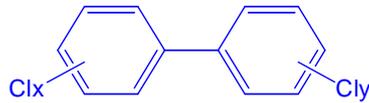
9

いくつかの例(0)

- アスベスト
 - 1970年代まで多用。
 - 発がん性が疑われ 労安法特定物質へ
生産縮小から生産企業倒産
 - 悪性中皮腫の増加、現在約50人／年ペースで発生。
原因としてアスベストが疑われるケースが過半
労働災害としての認定

10

いくつかの例(1) - PCB

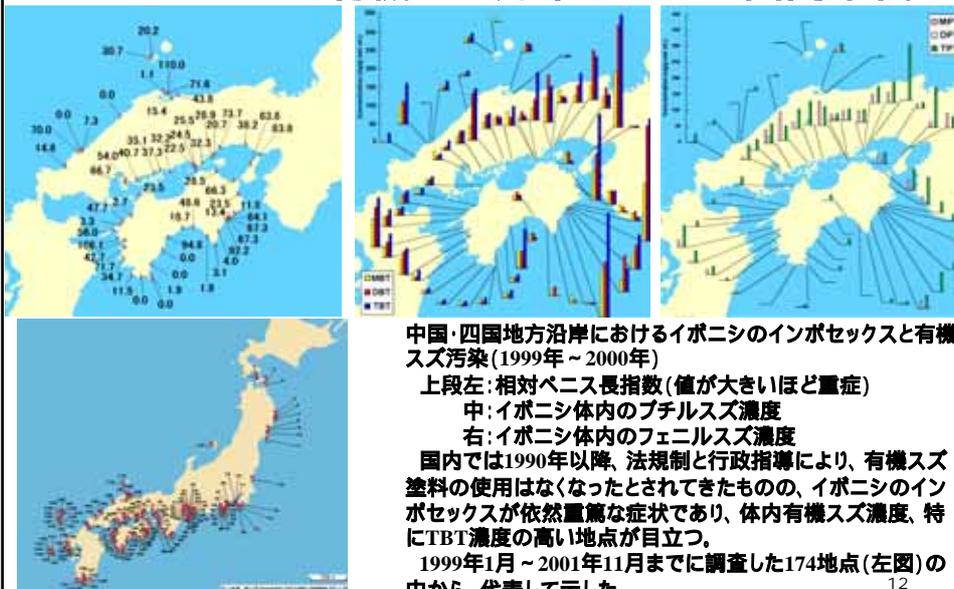


無色液体(わずかな臭気)

- ・ 1881年にドイツではじめて合成
- ・ 1929年 工業生産開始(米国スワン社)
- ・ 1954年 国内生産開始(鐘淵化学高砂)
優れた物性、低毒性、広がる用途
- ・ 1968年 カネミ油症
- ・ 1970年頃 環境汚染の広がり
- ・ 1973年 化審法特定化学物質へ
- ・ 2000年～ 国際的規制へ

11

いくつかの例(2) イボニシのインボセックス: 有機スズ汚染とともに“西高東低”

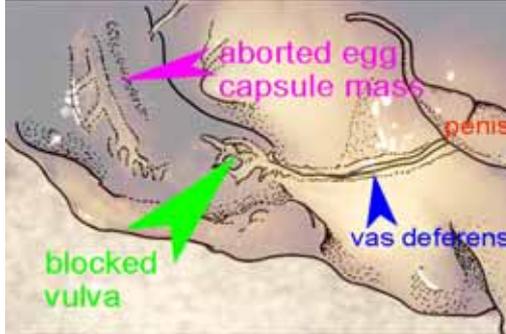


12

イボニシの インボセックス



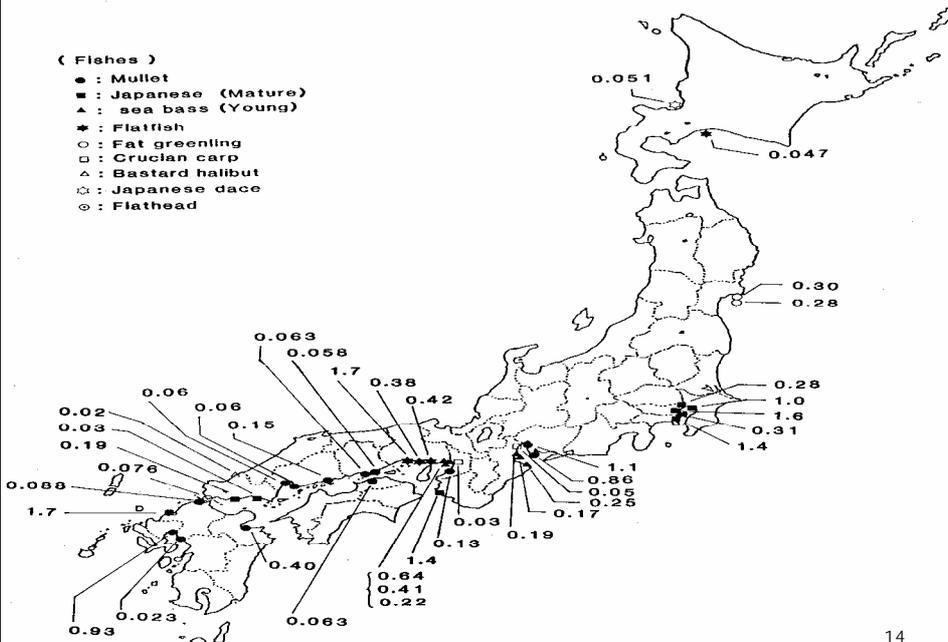
pptレベルのTBTやTPTへの曝露によってイボニシにインボセックスが起きることが室内実験で確かめられている。



雌にペニスと輸精管が形成・発達。重症の場合、輸精管の形成に伴う産卵口の閉塞で不妊化、卵巣の精巢化も起きる。

Triphenyltin Residue in Fish (EAJ National Surveillance 1988)

- (Fishes)
- : Mullet
 - : Japanese (Mature)
 - ▲ : sea bass (Young)
 - ★ : Flatfish
 - : Fat greenling
 - : Crucian carp
 - △ : Bastard halibut
 - ◇ : Japanese dace
 - ◎ : Flathead



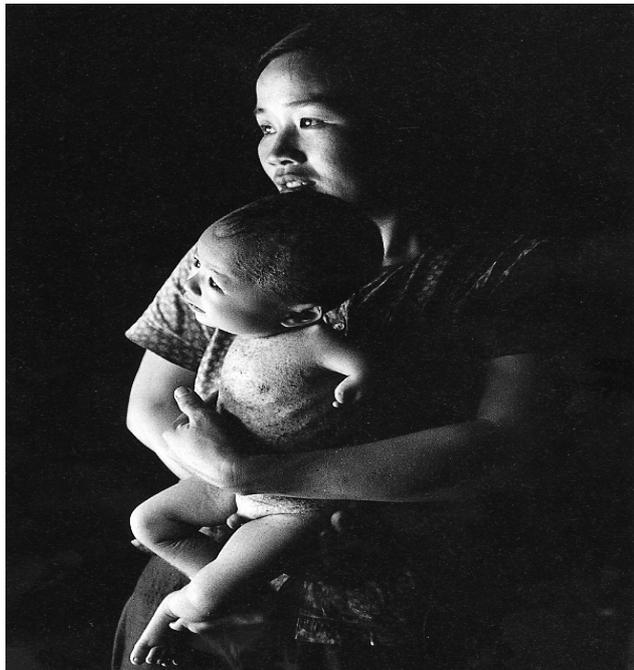
Unit : ppm as TPTCI

有機スズ化合物の推定摂取量 (1988年)

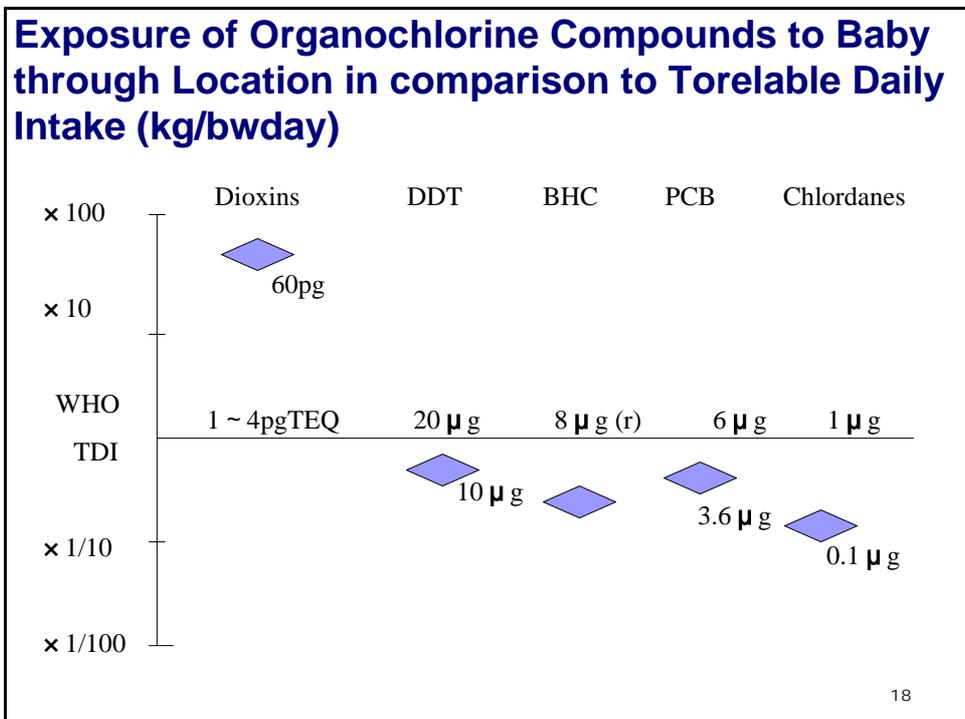
- 平均的シナリオ
平均的魚濃度(0.3ppm)を一日100g食する
 $(0.3 \mu\text{g/g} \times 100\text{g}) \div 50\text{kg} = 0.6 \mu\text{g/kg} \cdot \text{bw/日}$
- 多量摂取シナリオ
内海産魚濃度(1.5ppm)を一日300g食する
 $(1.5 \mu\text{g/g} \times 300\text{g}) \div 50\text{kg} = 9 \mu\text{g/kg} \cdot \text{bw/日}$
- WHO ADI
トリフェニルスズ $0.5 \mu\text{g/kg} \cdot \text{bw/日}$

15

いくつかの例(3) ダイオキシン



16



低い体内負担量で認められるTCDDの影響

■ 精巢中精子数減少

Faqi(1998) 27,64 (ng/kg.体質)
Gray(1997) 86.8

■ 肛門生殖突起間距離

Ohsako(1999) 43

■ 子宮内膜症

Rier(1993) 40

■ 学習行動テスト低下

Schantze 29-38
Bowman

■ 遅延型過敏症抑制

Gehr 86

19

全体をまとめると、20 ~ 80ng/kg・体重

とりあえず80ng/kg・体重に体内半減期(7.5年)、吸収率(50%)、安全係数(10)をかけてTDI 4pg/kg・体重/日を導出。ヨーロッパは40ng/kg・体重からTDI 2pg/kg体重/日に向かっていく。

•母乳中のダイオキシンから乳児は一時的に30ng/kg・体重に到達

•人体中のダイオキシン濃度は1980年頃が最大らしく、現在は最盛期の半分程度になっている

20

内分泌かく乱物質研究の広がり

1. 拡大するエンドポイントと作用メカニズム
2. 拡大する化学物質の種類数
3. 数世代にわたる観察が必要

21

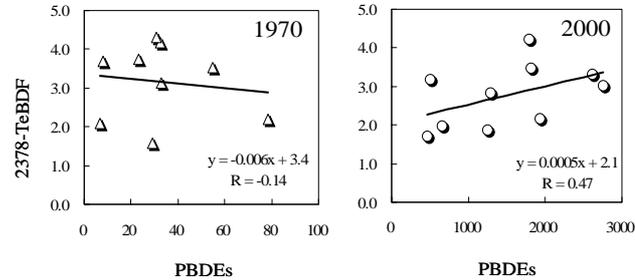
内分泌攪乱物質の最近の話題の例

1. 難燃剤臭素化ビフェニルエーテルの体内蓄積
甲状腺ホルモン低下
2. フッ素系化合物(PFOS, PFOA)の環境汚染と体内蓄積
3. 身近な汚染物質とその影響
ビスフェノールA、フタル酸エステル類
4. ジフェニルヒ素化合物
神経毒性

22

臭素化ダイオキシン及び臭素系難燃剤による汚染

1970年および2000年の各人体試料中の2378-TeBDFとPBDEsの濃度と相関



東京湾底質コア試料中のPBDEsおよびPBDD/Fsのトレンド

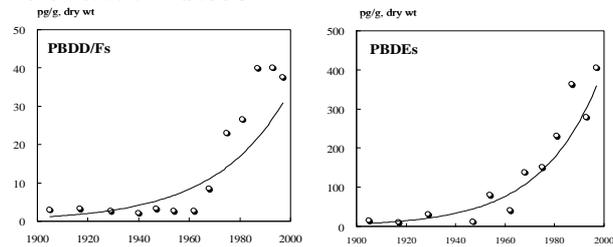


Figure 1. Temporal trends of concentrations of PBDD/Fs and PBDEs in the sediment cores from Tokyo Bay

23

内分泌かく乱物質の提起している問題

- 胎児期や乳児の発達期において、化学物質の暴露が特に低用量であっても影響を与えるのではないかと。そしてそれが、器質的または機能的影響として成長後も残るのではないかと？
- 複合効果によって作用の増強がないのか？
- 内分泌かく乱物質の低用量長期暴露により成体への影響はないのか？

従来の毒性学や毒理学で十分であるのか？

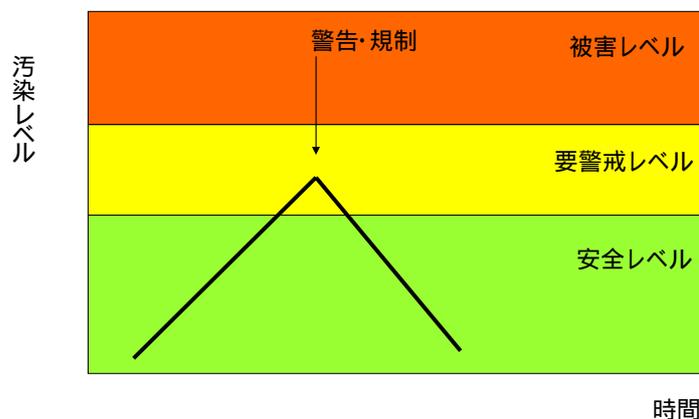
24

内分泌攪乱化学物質の人への影響

1. 因果関係の証明は一般的に困難な仕事
疫学的アプローチ/毒性学的アプローチの組み合わせで推論
過去の胎児期の曝露量をどう検定することができるか？
2. 予防的アプローチは可能か？
科学的根拠の強さ
代替品の安全性

25

化学物質的悪影響の未然防止に向けて



26

化学物質リスク管理の限界 – 構造的問題

1. 膨大な種類数の化学物質の生産と排出
生産設備や技術開発への資本投下
2. 毒性試験に必要な膨大なコストと時間
3. 未知の毒性メカニズム、未知の残留濃度の発見
4. 積みあがる失敗例と甘く見すぎたツケ
5. 社会工学的アプローチの限界

27

内分泌かく乱物質の作用メカニズムについての研究の進展から、

- 化学物質の引き起こす 催奇型性、生殖影響、免疫過敏性、脳、神経系への影響等のさまざまな作用が分子的メカニズムとして理解される方向にある。

毒性学におけるパラダイムシフト
悪影響の未然防止に向けての科学的アプローチ

28