

WHO/UNEP/ILO 国際化学物質安全性計画（IPCS）における 内分泌攪乱化学物質（EDC）に関する 最新の科学情報についてのグローバルアセスメント

ロバート J. カブロック

米国 環境保護庁（EPA）

武井先生、ご紹介ありがとうございます。本日のプレゼンテーションに参加できなかった私の共著者である IPCS のテリ・ダムストラ博士に代り、本日ここへ出席させていただき、基調報告を行うと共に、過去数年間にわたって行っている「内分泌攪乱化学物質（EDC）に関する最新の科学情報についてのグローバルアセスメント」と題されたプロジェクトについてご紹介できることを光栄に思っていることをお伝えいたします。日本の環境省が後援する会合で、これまで完了している研究結果の最初のプレゼンテーションができるのは時宜を得たものであると思います。

このプロジェクトは、化学物質の安全性に関する国際フォーラムが、研究に関する国際的インベントリーの作成と世界中で行われている試験とアセスメントに関する戦略の調整を支援するための方法および手段が必要であるという勧告を行った約 5 年前に開始されました。

化学物質適正管理に関する国際機関への勧告の結果、OECD に試験方法の開発と妥当性検査の主導的立場が与えられました。その進捗状況は昨日のセッションで発表されました。

国際化学物質安全性計画（IPCS）に対しては、最新の科学情報のアセスメントにおける主導的立場が与えられました。

IPCS の実際の任務は 2 つの面を持っていました。

1 つの任務は、世界中で進められている研究のインベントリーを作成することでした。その任務は約 2 年前に完了し、インターネット上で公開されています。

もう 1 つのプロジェクトは、より実質的な内容のもので、内分泌攪乱化学物質に関する最新情報の現状の再検討を行うことでした。その取り組みの結果、世界中で行われている研究に対して提言がなされ、研究活動の国際的な調整が促進されることが期待されました。

では、我々はこのプロセスのどの段階にいるのでしょうか？ちょうど 4 年前に、国際的な専門家 14 名のメンバーで構成される運営委員会が IPCS により召集されました。運営委員会には、OECD、UNEP の双方、および欧州委員会共同研究センターからの連絡役も含まれています。我々はこれまでの 4 年間に 7 回の会合を行い、再検討の概要を作成し、その様々な部分を担当する著者を選出し、初期の草稿を検討し、本文の調和を図り、必要に応じて追加情報を加えて内容を拡げました。

このプロセスに参加するよう世界中から 25 名を超える科学専門家を招待しました。参加を呼びかけた中で、忙しくて参加できないとの回答をもらったのは、1 名の著者だけでした。

この文書では 1,500 件を超える科学出版物が再検討されました。草稿は 2001 年 10 月に完了し、外部の科学専門家による再検討に付されました。現在世界中で約 30 名の科学者が、この文書を検討し、コメントを加えています。コメントの IPCS への提出期限は今月末であり、その後これらのコメントを含めた最終稿が作成されます。

最終稿は 2002 年初頭に WHO が出版する予定です。出版されると直ちにインターネット上でも閲覧できるようになります。

写真は、この文書の作成を支援した運営委員会です。2001 年 7 月にイタリアのオルタ湖で開催された 7 回目の会合で、最終稿の再検討を完了し、ほっとした頃のもので、運営委員会の何人かのメンバーを紹介したいと思います。こちらは IPCS の秘書部のテリ・ダムストラ博士です。こちらはグループの議長を務めた米国環境保護庁のラリー・レイター氏です。こちらはほとんどの方がご存知の日本代表者であった井上達先生です。

これはプロセスに参加した著者のリストです。各著者の名称のご紹介は控えさせていただきます。著者達の多くは、ここで行われた 4 回の国際シンポジウムの何れかに参加したことがあります。著者達は、英国、スウ

ューデン、カナダ、フランス、日本、ドイツ、メキシコ、アルゼンチン、オランダなど、世界中から参加しています。すなわち、この問題に関する国際的な見地を代表しています。

本書は8章に分かれており、それら8章は左側に列挙されています。各章毎に運営委員会のメンバー1名がコーディネーター役を担当し、著者と協力して作業を進め、運営委員会が情報に何らかのギャップがあることを発見したときに本文に加える追加情報を提供しました。

まず、最初に要約があります。第2章は一般的な問題の背景と序文です。第3章では内分泌学と内分泌系毒物学が論じられています。第4章では魚類と野生生物における影響が扱われています。第5章ではヒトの健康が扱われています。第6章では内分泌攪乱化学物質に関連する曝露問題が扱われています。第7章は、実際の原因と作用の関連性があるとされている情報を収集する際の基準を確立しています。最後に、第8章では総合的な結論を示し、研究についての提言を行っています。

次に、個々の章について、もう少し詳しく見てみましょう。

その前に、背景について少しご説明します。本書は既存のアセスメントをもとにして構築するように意図され、実際に世界中の政府や機関により既に刊行された32件のレビューを参照しています。

本書は、ヒトと野生生物への影響に関し、公表されている情報のみを扱っています。この範囲で、地球規模の問題への関心を強調しました。既に言及したように、本書はピアレビュー文書として出版される予定であり、共同研究をさらに促進する基礎となることが期待されています。

重要な点は、本書に類する文書はあまり多くないことです。すなわち、リスクアセスメント文書ではなく、個々の化学物質を扱っておらず、NOELや安全性に関する因子を同定するものでもありません。本書ではスクリーニングや試験法は再検討しておらず、その問題については、平行してOECDが扱っています。また、人体に数多く存在する内分泌系の標的についても全てを扱ってはならず、生命を脅かす環境因子との関連があるとされている主要な標的のみを扱うようにしています。

本書は、恐らく我々皆が行っているように、内分泌攪乱化学物質の定義をしています。ある化学物質または状況あるいは結果が内分泌攪乱化学物質に起因するものかどうかを判断する際に、条件が定義を満たしていることが重要であるため、定義は重要です。本書では「内分泌系の機能を変調させ、その結果、無損傷の生物やその子孫あるいは特定集団に有害作用を生じさせる外因性の物質または混合物」としています。この定義は数年前にウェイブリッジでの会合で欧州連合により確立された定義に非常に類似しています。

潜在的内分泌攪乱化学物質とは、「無損傷生物に内分泌攪乱を生じさせることが疑われるが、証拠が得られていない化学物質」です。それには例えば *in vitro* 試験系の研究が含まれます。

次に、各章で扱われていることを少し詳しくお話します。第2章には序説と背景が記載されています。基本的には、後の章で扱われる問題の基礎と概要が扱われています。生体のホメオスタシスを司る内分泌系について解説し、内分泌系が生理学的システムのプログラミングを行うという特性を持っているために、成長途中の生命段階が曝露に非常に感受性が高いことを解説しています。

これらの系の多くが相互にクロストークしており、従って、甲状腺系で起こったことが副腎系で起こることに影響を及ぼす可能性があり、さらには性腺系にも影響を及ぼす可能性がある事実を解説しています。内分泌攪乱化学物質が個人や個々の生物に影響を及ぼす可能性のあるサイトが複数あるという事実を本章で解説しています。

また、複数の機序が関与しており、受容体または非受容体ベースの機序であるという事実について解説しています。我々は、この会合を通して、これらの問題に関連する参考意見を聞きました。

さらに本章は、これらの化学物質が人工物質である場合や天然物質である場合があり、生体に直接的および間接的に影響を及ぼすことがあり、状況を観察する際は、疾患に導くプロセス全体を理解することが重要であるということに言及しています。

我々は受容体システムにおける複数のイベントに相互作用があることをある程度は分かっていますが、下流におけるイベントがどのようなものであるのかは理解しておらず、ある種の表現型しかわかっていません。今後発表される毒性遺伝学的情報の一部は、それらの中間的イベントを理解する際の一助となる可能性があります。

内分泌攪乱化学物質の用量と反応との相関関係は、ご存知の通り、複雑である可能性があり、従って、我々は特別な相関性でこれらを観察する必要があるかもしれません。不均質な応答を示す個体群が世界中に存在し、従って、それに伴われた若干の遺伝性因子または環境因子があるに違いなく、我々はそれらを理解する必要があります。

今回の会合では、多くの人々が、影響を受けた標的臓器への曝露情報が環境モニタリングの面でも体内曝露量に関する情報の面でも不足していることを言及しており、そのことが、因果関係について我々がどの程度理解しているかを評価する際の強い足かせになっています。

第3章では、内分泌系および内分泌毒物学の概要を論じています。主に哺乳動物における視床下部下垂体性腺軸に焦点を置いています。様々な脊椎動物綱も扱っており、副腎系や甲状腺系に関連する側面についても言及しています。必要に応じて、無脊椎動物などの他の生物種の内分泌系標的についても言及しています。本章の大部分は、主要ターゲットとして生殖系を用いることにより、作用機序と表現型に現れる結果を観察することに焦点を置いています。アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体、Ah受容体、およびステロイド生合成を例にして、その特定の作用機序がどのように生殖管の発生に影響を及ぼすかを示しています。

また、神経毒性、免疫毒性、および発癌性の機序に関する我々の理解についても取り上げていますが、健康に関わるそれらのエンドポイントに関して分かっている情報の量は、生殖への影響に関するエンドポイントよりも明らかに不足しています。

最後に、第3章は、ある化学物質がどのようにして内分泌攪乱化学物質となり得るかを観察する際に重要な科学的分析のある特定の側面を論じています。*in vivo*で観察することの必要性を強調しています。分子レベルから生化学的レベル、および組織レベルから生体全体のレベルに至るまで、様々なレベルを観察することが重要であり、変調したホルモン作用の直接的な影響を（少なくともある程度は）観察して、どのように内因性のホルモンが影響を受けているかを理解することが重要であることを強調しています。

これらの化学物質の用量反応の相関性を観察すること、何が薬理学的影響に対する表現型との共通点であるかを考慮することが重要です。例えば、既知の抗甲状腺作用物質が存在する場合は、それに類似している表現型が見られるかを考えることです。

ライフステージにおける感受性の問題は、皆さん良くご存知の通り、内分泌攪乱化学物質で頻繁に報告されています。

別の証拠は、薬理学的操作で変調した表現型の修復を試みることにより得ることができます。すなわち、変調した表現型が抗アンドロゲン作用であるならば、アンドロゲンを投与してその作用を逆転させることができるかということです。最後に、*in vitro*データが掲載されており、皆さんが行っておられるアセスメントの一助となると思われます。

結果を取り扱っている章に行きましょう。第4章は特に魚類と野生生物を扱っています。第4章は、無脊椎動物から海生哺乳類までの全ての分類学的階級を扱っており、個々の分類群の生活史におけるユニークな側面に焦点を置いています。それらの生物が採用している生殖上の戦略、それらの生物が位置する栄養段階、および曝露の可能性が考えられる地域の環境が解説されています。

実験室環境で研究できる各個体レベルでの影響とエコシステム内で研究すべき集団レベルでの影響について論じています。

分類群毎に、内分泌攪乱化学物質の事例を記載しています。最後に、基礎にある不確定性に関する解説と個々の分類群に関するデータギャップを記載しています。

第5章は、ヒトの健康に関する問題を扱っており、本書のうち最も大きな章で、参考文献や図を除いても約95ページにのびます。ヒトに関する研究および実験研究が含まれ、関連する問題として生殖および発達上の影響、神経行動上の影響、免疫学的影響、および癌についても扱っています。カバーしている情報量が多いため、内容をこの短い時間で簡潔にお話することはできません。

第6章は曝露問題を扱っています。我々は、環境曝露量のモニタリングおよび体内曝露量に関する問題の双方について、世界中でどのようなデータが収集されているかを調査し、長期的なモニタリングデータが不足していることを認識しました。特に、発展途上国におけるデータや小児の健康に関するデータの不足が顕著でした。

可能な場合は、第 4 章および 5 章に示した影響を顕著に示した化学物質や状況に焦点を当てました。それは、内分泌攪乱化学物質に関する曝露評価をするために必要な方法について解説を行っています。例えば、曝露のタイミングが重要な問題であるという事実や、曝露のタイミングが曝露の解釈をどのように複雑にしまうかということです。

また、これらの化学物質の発生源や化学物質が環境中を移動する経路のいくつかについて解説し、次に、主に残留性有機汚染物質に関するケーススタディーと現在行われている環境モニタリングの方法を取り上げています。

第 7 章は内分泌攪乱化学物質の基準の作成を扱っており、純粋に最新の科学情報のレビューを扱った第 4、5、6 章だけでは不十分と考えたために、かなり後になって追加することとなった章です。むしろ科学的アセスメントとして情報を集めてまとめることが重要であると考え、我々が実際に実施できる基準を作成することを試みました。これらの基準は、内分泌攪乱化学物質に関して取り上げられる証拠には複数のラインが存在することを認識しています。すなわち、一部の証拠は実験室研究から得られ、一部は疫学的研究から、さらには野生生物に関する研究から得られる場合があるということです。このすべての情報を一緒に統合することが重要です。

各章のコーディネーターは章と章の間の調和を図る努力をしましたが、複数の著者が存在したという事実により、本書の全体を通して、異なるレベルの臓器またはエンドポイントまたは結果が、異なるディテールで取り上げられる傾向がありました。そのため、第 7 章では、解釈の均等化を図られ、より標準化されたフォーマットとするように試みられました。

これらの基準は、曝露と有害作用の間にある生物学的変調を明らかにすることに焦点を置くことを可能にするものであり、これによって原因と影響の関係を観察し始めることができるようになるでしょう。また、これらの基準により、証拠の全体的な一貫性と証拠としての強度について判断することが可能になり、特定の状況が内分泌系の変調をもたらす可能性があるか否かを判断することが可能になります。

この厳しいプロセスを通して、どのような場合にリサーチが実際に原因と影響の関係を明らかにする一助となるかを判断することもできます。

では、因果関係に関する枠組はどのようになっているのでしょうか？第一に、この枠組みは 1964 年に発表された“Hill Criteria”から大まかに採用されたものです。まず、問題により生じる結果—すなわち、現在観察している健康上の結果または野生生物への影響—および作用に関連していると考えられるストレス（または化学物質）の両方についての仮説を述べることから始まります。

次に、一時性の側面、関連性の強さ、文献に記載されている観察の一貫性、生物学的妥当性、および回復の証拠を検討する 5 段階のプロセスにより、科学的証拠を評価します。最後に、証拠解釈の全体的な強さを判断して締めくくります。第一に結果とストレスの関連性です。何らかの関連性があり、その場合にその関連性が内分泌攪乱の作用機序に基づいているかどうかです。

証拠評価の強さは、運営委員会の共通見解であったわけですが、新たな情報が発表されると、それに対する他の人々の解釈も含めて、その情報を取り入れていくことになります。

これは、基準とは何かを、もう少し詳しく示しています。

一時性については、問題により生じる結果があり、それに先行して環境中にストレスが出現するかを検討します。

関連性の強さについては、観察された発現率を検討し、曝露に起因する他の既知のリスクファクターおよび用量反応曲線の形状がどのようなものかを判断し、影響の強さを検討します。

観察の一貫性については、他の研究者により類似した結論または類似性のない結論が導かれていないかどうかを検討し、ある地理上のエリア内での同じ結論が存在するか、複数の動物種にわたっているか、また、ある種の用量反応パターンが存在するかを検討します。

内分泌攪乱化学物質の定義と関連する生物学的妥当性は、我々が生物における作用機序を理解しているかどうかを論じます。

基準の最後の側面は回復を論じます。すなわち、環境からの曝露が減少すると有害な結果の重症度や発現率が減るかどうかを検討します。

次に 2 つの例を上げて、これらをどのようにケーススタディーに適用するかを見ましょう。1 つは野生生物に関連する問題です。本日の午前中に、トリブチルスズと腹足類動物におけるインポセックスの誘導に関する発表を聞きました。また、別の例として、PCB 類への曝露が誘導する内分泌攪乱に関連する神経行動上の発達障害というヒトの健康に関する事例があります。これらは何れも、影響について述べていると同時に、仮定された機序が提示されています。

本章では実際には表に列挙され、証拠の強さは、星 4 つを我々が最も強力であるとする証拠、星 1 つを比較的弱い証拠とした星による採点法で表されます。

TBT によるインポセックスについては、証拠の強さは評価のすべての要素で比較的強力ですが、実際の作用機序は明らかになっていないため、唯一の疑問は生物学的妥当性です。本日の午前中に発表されましたので、これらの側面のひとつひとつの詳細には触れません。

神経の発達と PCB 類に関しては、証拠の強さが少し劣ります。一時性については、証拠はかなり強力でした。関連性の強さは弱く、その理由は主にアジアの一部の個体群における高度の曝露に見られる影響と我々が米国やヨーロッパの個体群で研究してきた環境レベルに見られる影響に差があるためです。

調査結果の一貫性は、特により低いレベルの曝露では、観察された結果のタイプに全体的な一貫性がないという事実に基づいて中等度であると判定されました。生物学的妥当性は、実験動物モデルから得られた機械論的な裏付けに基づいて十分に優れていると判断されました。回復を判断するためのデータはありませんでした。

これらの 2 つの事例は次のように要約できます。TBT に関連するインポセックスについては、仮説の強さは強く、EDC 機序と関係する強力な証拠があります。ヒトの神経行動上の発達に対する PCB 類の影響については、影響を示す証拠および内分泌攪乱機序が影響に関与している証拠の強さは中等度でした。

付け加えると、内分泌機序に関する PCB 類のアセスメントは、ヒト集団における結果の事実または影響を減弱させるわけではなく、皆さんが関心を寄せる結果に内分泌攪乱の定義を適用した結果でしかありません。

これらは、我々がヒトの健康に関する結果を因果関係に関する基準に適用した別の例です。我々は可能性のあるすべての結果について適用したわけではありませんが、より良い事例を本文に記載するように努めました。我々は、子宮内膜症と PCB 曝露、PCB 類による免疫機能障害、今お話した乳癌と DDE、およびエストロゲン性または抗アンドロゲン性の化学物質への不特定の曝露と関連する精子の質に基準を適用しました。

野生生物については、我々は、各分類群から少なくとも 1 つの事例を求め、地球上の異なる地域から得た状況を見本としました。このようにして、無脊椎動物、海生哺乳類、五大湖の鳥類、アポプカ湖の爬虫類、五大湖、米国、英国、およびカナダの魚類を記載しています。

最終章である第 8 章は、より高度な総合的結論と研究についての提言を記載しています。最初の総合的結論は、一部の環境内化学物質がホルモンのプロセスを阻害する可能性または阻害している事実がありますが、ヒトの健康への影響を誘発させる原因としての役割は総じて明らかにはなっていません。

一方、一部の野生生物種においては、内分泌媒介性の化学物質の有害作用または内分泌系を介した作用機序が生じていると結論するに十分な証拠があります。

最後に、個体群における EDC 類の低レベルの曝露の影響、初期のライフステージにおける曝露、および疫学的因果関係にはデータのギャップが存在します。内分泌攪乱化学物質に曝露した集団に実際に現れる結果を理解するためには、これらを解明することが必要です。

いくつかの研究上のギャップは埋める必要があります。最初に、これらの化学物質により生じる内分泌系を介した基礎的な影響を理解するために、より良い研究をする必要があります。これには、多くの種の基本的な内分泌学についてさらに深く理解し、化学物質によって内分泌プロセスがどのように阻害されるかを理解することが含まれます。

方法について述べると、世界中の個体群の研究に使用可能で、低曝露量における反応を解明する一助となる感度の高いバイオマーカーが特に必要です。

モニタリングに関しては、環境を評価する方法を改善するために、国際的協力の強化が必要です。特定の動物種を指標として定め、それら動物種の統一化したアセスメントを行うことや、世界中のヒトの健康状態を比較するためにより良い研究を行う必要があるでしょう。1 時間ほど前に尿道下裂と潜伏睾丸に関する議論を聞きました。

この情報を取めたデータベースが開発されれば、我々全員が利益を得ることができると思います。曝露と結果に関する世界的な傾向を理解することができるようになり、これらの科学的問題を議論しながら高品質のデータが入手できるようになります。

この会議の冒頭の話の主題であった残留性有機汚染物質および本日午前中の講演で発表されたカエルにおけるアトラジンの研究のような非残留性汚染物質の両方における内分泌攪乱化学物質を同定するためのより良い方法を獲得する必要があります。

曝露と影響の両方の観察に焦点を置いて、曝露後に高い感受性を示す下位集団を同定することができるように、内分泌攪乱化学物質を同定し、世界のどの地域がホットスポットとなっているのかを判断するにあたり、より良い作業を行う必要があります。

最後に、本日の別の講演でも発表されたように、我々は、ヒトと環境の総合的な健康という意味で内分泌攪乱を見る必要があります。

最後にウェブサイトをご紹介します。イタリアの Ispra にある欧州委員会研究所の一部である共同研究センターが開設しているサイトです。このウェブサイトでは、7 回行われた運営委員会のすべての注釈を閲覧できます。本書が出来上がればすぐに、このサイトに PDF フォーマットで掲載されます。2002 年の初春に出版される予定です。

ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

武井：カブロック博士、ありがとうございます。1つ、2つ質問またはコメントを出していただく時間があります。

質問：PCB のデータで分かっている矛盾についてももう少しお話していただけますか？なぜなら私が知っている限り、低濃度における研究は何れも、細部については幾分異なる場合がありますが、少なくとも事実認定に関して一貫しています。ミシガンの研究をはじめとし、それよりさらに低濃度の研究—オランダやドイツでの研究でもそうですし、パネルでゲルハルドもそうだとわかりました—そしてオスウィーゴ研究ですが、これらは何れも陽性を示した研究です。

いくつかの試験については研究の中で絶対的な一貫性がないかもしれませんが、それらの事例において、いくつかの研究で陽性を示し、いくつかの研究で陰性を示している事例は1つありません。例えば、ドイツの研究は小児の初期の記憶に関して陰性でした。

それで、それはどちらなのでしょう？すべてに絶対的に整合性がないのか、あるいは、何か私が見逃したものがあるのでしょうか？

カブロック：いいえ、あなたのおっしゃる通りです。それは研究の間の所見の一貫性を扱っており、一部は運動障害、一部は感覚障害を報告しています。それらの研究は何れも神経行動の発達の何らかの側面が陽性でした。

質問：私はそれが委員会の結論なのかと気掛かりに思っています。というのは、本当にうまく設計された良い前向きな研究がありますが、鉛に関しては何年もの間、同じことが続いているからです。「ベイリーの PDI では影響を観察したが、ベイリーの MDI では観察しなかった。従って、一貫性がなく、子供たちに有害作用を生じさせるという証拠はないのだ。」と言う人がいます。我々が PCB 類のときと同じ道を歩んでいるとしたら本当に失望するでしょうね。

カブロック：私はあなたが指摘された点を委員会に報告致します。

質問：よろしくお願ひします。

武井：ありがとうございます。他にコメントや質問はありませんか？では、次に進みたいと思います。カブロック先生ありがとうございました。