化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について

― ExTEND2005 ―

2005 年 3 月

環境省

本文書のサブタイトルである ExTEND2005 は、Enhanced Tack on Endocrine Disruption の頭文字に文書の作成年を添えたものである。

はじめに

環境省では、平成 10 年(1998 年)5 月「内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について-環境ホルモン戦略計画 SPEED'98-」をとりまとめ、平成 12 年(2000 年)11 月に新しい知見等を追加・修正して、2000 年 11 月版(以下「SPEED'98」という。)を策定した。これに沿って、化学物質の内分泌系への作用に関する研究の推進、環境実態調査、ミレニアムプロジェクトによる試験法開発及び試験の実施のほか、国際シンポジウムを毎年開催し、さらに日英・日韓共同研究等も推進してきた。

国際的な動向としては、平成 14 年(2002 年)8 月、環境省も協力して世界保健機関(WHO)/国際労働機関(ILO)/国際連合環境計画(UNEP)が「Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors(以下「WHO グローバル・アセスメント」という。日本語訳 : 内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価」)をとりまとめた。またこの間、経済協力開発機構(OECD)では内分泌かく乱物質の試験法開発について具体的な提案と試行が進んでいるなど様々な取組を通じて新たな科学的知見が着実に蓄積されてきている。

平成 15 年(2003 年)5 月には、内分泌かく乱化学物質について、「内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質」とする政府見解がとりまとめられている。

このような状況をふまえ、環境省では、平成 15 年度(2003 年)から 2 年間にわたり専門家、学識経験者、消費者団体代表等を構成メンバーとする SPEED'98 改訂ワーキンググループ(以下「改訂ワーキング」という。)を設置し、議論を重ねていただいた。改訂ワーキングにおいては、まず、これまでの環境省の取組みを概観し、一般向けのパンフレットにとりまとめた。次に、これまでの取組み事項と、国際的に指摘されている課題とを比較しながら、今後の課題について抽出した。また、この問題に関する地方自治体の対応についてヒアリングを行った。

このような過程を経て、今般、環境省が取組むべき化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応方針がとりまとめられた。

環境省としては、この対応方針に基づき、引き続き総合的な化学物質対策の中での内分泌かく乱作用についての各種の必要な調査・研究を鋭意進めるとともに、国民の理解を深めるため情報提供とコミュニケーションの促進に努めて参りたい。

2005 年 3 月

環境省環境保健部環境安全課

目　　次

はじめに 1

Ⅰ　これまでの取組み 3

1.　SPEED'98 における基本的な枠組み 3
2.　SPEED'98 における具体的な取組み 4
(1)　化学物質の環境実態調査及び野生生物の影響実態調査 4
(2)　生態系への影響評価のための魚類を用いた試験 5
(3)　ヒト健康への影響評価のためのほ乳類を用いた試験と疫学的調査 8
(4)　国際的な協力 12

Ⅱ　今後の方向性 13

1.　基本的な考え方 13
2.　具体的方針 16
(1)　野生生物の観察 16
(2)　環境中濃度の実態把握及び暴露の測定 18
(3)　基盤的研究の推進 20
(4)　影響評価 24
(5)　リスク評価 27
(6)　リスク管理 27
(7)　情報提供とリスクコミュニケーション等の推進 28

おわりに 33

付属資料 35
①　環境省の取組みに関連した主な出来事 36
②　国際的な動向 38
③　これまでの環境実態調査結果の概要 43
④　生態影響及びヒト健康影響への内分泌かく乱作用に関する試験の方法と結果の概要 58
⑤　WHO グローバル・アセスメント及びその後得られた科学的知見による化学物質暴露と観察された事象との関連性に関する評価について 65
⑥　自治体ヒアリング結果概要 71
⑦　内分泌かく乱化学物質問題関係省庁ホームページリスト 73
⑧　SPEED'98 による研究業績一覧 74
⑨　内分泌攪乱化学物質問題検討会委員等名簿 82

表記に係る注釈：原則として「かく乱」と表記した。ただし、検討会名等、固有名詞について攪乱となっている場合は原名どおり「攪乱」と表記した。

Ⅰ　これまでの取組み

１．SPEED’98 における基本的な枠組み

環境省では、内分泌かく乱化学物質問題について、平成 10 年(1998 年)当時、「人や野生生物の内分泌作用を攪乱し、生殖機能阻害、悪性腫瘍等を引き起こす可能性のある内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)による環境汚染は、科学的には未解明な点が多く残されているものの、それが生物生存の基本的条件に関わるものであり、世代を越えた深刻な影響をもたらすおそれがあることから環境保全上の重要課題」と位置づけた。

対応方針の枠組みとして、「①環境中での検出状況、野生生物等に係る実態調査の推進、②試験研究及び技術開発の推進、③環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進、④国際的なネットワーク強化のための努力」を示し、また、具体的な取組みにあたっては、内分泌かく乱作用の有無、強弱、メカニズム等を解明するため、優先して調査研究を進めていく必要性の高い物質群として、化学物質 67 物質をリストアップし、その後、見直しを行い 2000 年 11 月に 65 物質に修正して、各種の取組みを進めてきた。

２．SPEED’98 における具体的な取組み

(1)　化学物質の環境実態調査及び野生生物の影響実態調査

平成 10 年度(1998 年)から、水質、底質、土壌、大気の４媒体及び野生生物における SPEED’98 においてリストアップされた化学物質の濃度を測定した。

また、室内空気中の濃度、水生生物中の濃度、野生生物中の濃度、食事試料中の濃度についても、調査手法を開発し一部調査を実施した。(表 1)

環境実態調査の結果は、有害性評価のための試験の実施に際して物質選定や濃度(用量)設定の基礎資料として活用してきたが、環境中の濃度データ自体は化学物質対策全般に有効に活用し得るものである。

野生生物の影響実態調査では、海産の巻貝の一種であるイボニシでメスにオスの生殖器官が形成され発達する生殖器異常がわが国沿岸部で広範囲に認められ、環境中の有機スズ化合物トリブチルスズ、トリフェニルスズとの関連が見いだされた。

一方、卵黄の原料となる蛋白質であるビテロジェニンの濃度がオスのコイで上昇する等の報告が既にあったので調査を行ったが、体内の特定物質の検出状況と異常との間に因果関係は見つからなかった。また、多肢カエルの発生について報告があった地域を含めカエルの実態調査を行ったが、体内の特定の化学物質の検出状況と異常との間に特定の因果関係は見つからなかった。

表１　SPEED’98 における環境実態調査・影響実態調査の実施状況

平成 10 年度～15 年度

	環境実態調査				室内空気調査	水生生物調査[注1] (魚類・貝類)	野生生物調査[注2]	食事調査
	水質	底質	土壌	大気				
測定物質数	６１	６１	５９	３８	１２	６１	４１	１３

平成 11 年度～16 年度攪乱化学物質問題検討会資料及び平成 14 年度～15 年度 POPs モニタリング調査結果

注１　魚類：ｱｲﾅﾒ、ｱﾕ、ｲﾎﾞﾀﾞｲ、ｳｸﾞｲ、ｳｻｷﾞｱｲﾅﾒ、ｵｲｶﾜ、ｵｵｸﾁﾊﾞｽ、ｶｻｺﾞ、ｶﾜﾑﾂ、ｷﾞﾝﾌﾞﾅ、ｺｲ、ｻｹ、ｻﾝﾏ、ｼﾛｸﾞﾁ、ｽｽﾞｷ、ｾｲｺﾞ、ﾃﾗﾋﾟｱ、ﾆｺﾞｲ、ﾆｼﾞﾏｽ、ﾊｾﾞ、ﾊﾔ、ﾌﾅ、ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ、ﾍﾗﾌﾞﾅ、ﾎﾞﾗ、ﾏﾊｾﾞ、ﾏﾌﾞﾅ、ﾏﾙﾀ、ﾏﾙﾀｳｸﾞｲ、ﾐﾅﾐｸﾛﾀﾞｲ、ﾓﾂｺﾞ、ﾜｶｻｷﾞ、 貝類：ｲｶﾞｲ、ﾑﾗｻｷｲｶﾞｲ、ﾑﾗｻｷｲﾝｺ、ﾔﾏﾄｼｼﾞﾐの測定結果(測定対象種は年度毎に異なる)。

注２　ほ乳類:ｱｶﾈｽﾞﾐ、ﾂｷﾉﾜｸﾞﾏ、ﾀﾇｷ、ﾆﾎﾝｻﾞﾙ、ﾋｸﾞﾏ、ｺﾞﾏﾌｱｻﾞﾗｼ、ｾﾞﾆｶﾞﾀｱｻﾞﾗｼ、ｵｳｷﾞﾊｸｼﾞﾗ、ｶｽﾞﾊｺﾞﾝﾄﾞｳ、ｶﾏｲﾙｶ、ｺﾌﾞﾊｸｼﾞﾗ、ｽﾅﾒﾘ、ﾅｶﾞｽｸｼﾞﾗ属、ﾈｽﾞﾐｲﾙｶ、ﾊｯﾌﾟｽｵｵｷﾞﾊｸｼﾞﾗ、ﾏｲﾙｶ、ﾐﾝｸｸｼﾞﾗ、鳥類:ｱｵﾊﾞｽﾞｸ、ｲﾇﾜｼ、ｳﾐﾈｺ、ｴｿﾞﾌｸﾛｳ、ｵｵｺﾉﾊｽﾞｸ、ｵｵﾀｶ、ｶﾜｳ、ｶﾜｳ卵、ｺﾐﾐｽﾞｸ、ｼﾏﾌｸﾛｳ、ｸﾏﾀｶ、ｸﾏﾀｶ卵、ﾁｭｳﾋ、ﾁｮｳｹﾞﾝﾎﾞｳ、ﾂﾐ、ﾄﾞﾊﾞﾄ、ﾄﾋﾞ、ﾉｽﾘ、ﾊｲﾀｶ、ﾊｼﾌﾞﾄｶﾞﾗｽ、ﾊﾔﾌﾞｻ、ﾊﾔﾌﾞｻ卵、ﾌｸﾛｳ、ﾌｸﾛｳ卵、ﾐｻｺﾞ、ﾑｸﾄﾞﾘ、両生類:ﾄｳｷｮｳﾀﾞﾙﾏｶﾞｴﾙ、ﾄﾉｻﾏｶﾞｴﾙ、ﾆﾎﾝｱｶｶﾞｴﾙ、ﾔﾏｱｶｶﾞｴﾙの測定結果(測定対象種は年度毎に異なる)。

(2) 生態系への影響評価のための魚類を用いた試験

SPEED'98 のリストに基づいて、化学物質ごとに水生生物及び野生生物に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験(*in vitro* 試験)に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価を実施した。その結果をもって試験対象物質を選定し、メダカを用いて、ビテロジェニンアッセイ[注3]、パーシャルライフサイクル試験[注4]を実施し、必要に応じてフルライフサイクル試験[注5]を追加した。(図１)試験濃度の設定にあたっては、試験対象物質の環境中の濃度、既存の毒性情報、物性情報を参考とした。

28 物質で試験を実施した結果、環境中の濃度を考慮した濃度で 4-ノニルフェノール(分岐型)と 4-t-オクチルフェノールでメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、またビスフェノールＡでもメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。残りの 23 物質については、明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断した(o,p'-DDT 及び p,p'-DDE については 2004 年 12 月現在フルライフサイクル試験を検討中)。試験結果は表２のとおりである。

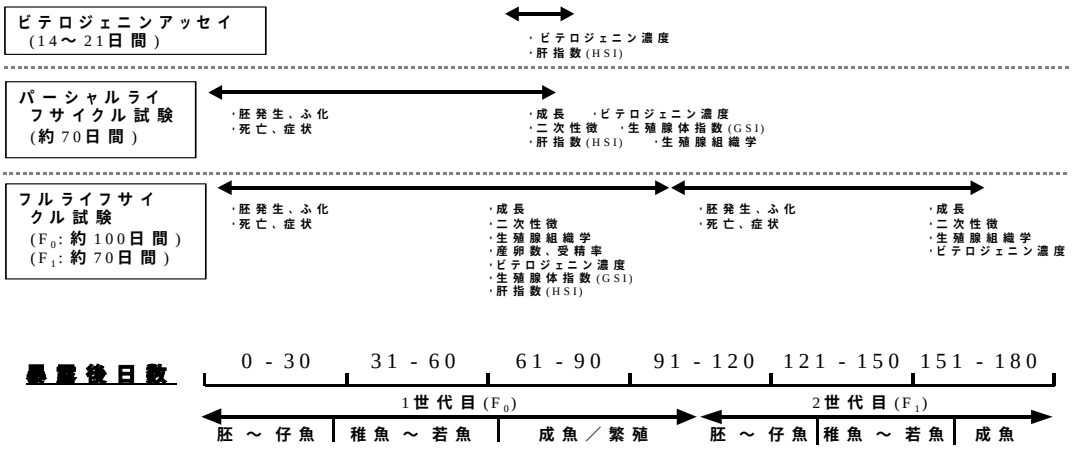
メダカを用いた上記の一連の試験結果をもって内分泌かく乱作用に関連する評価を実施してきたが、実験動物として基礎的知見の集積が進んでいるメダカにおいても、さらに結果を評価するための関連知見の収集が必要であることや、試験期間の短縮等の効率化を図ること等が課題として挙げられた。

また、この他、アフリカツメガエル等を試験動物としたビテロジェニンアッセイ等、ニホンウズラを試験動物とした性転換試験、オオミジンコを試験対象とした OECD の試験方法の改良等を行っている。(付属資料④)

注 3　ﾋﾞﾃﾛｼﾞｪﾆﾝｱｯｾｲ：卵黄形成時に卵母細胞に吸収され、卵黄の原料となるメス特有の蛋白質であるビテロジェニンがオスの体内にも見られる現象を観察する。内分泌かく乱作用を検出するための指標のひとつとして知られている。オスメダカに試験物質を 21 日間暴露させる。

注 4　ﾊﾟｰｼｬﾙﾗｲﾌｻｲｸﾙ試験：受精卵の段階から成熟期を通して試験物質に暴露させて生殖組織への影響などを観察する。

注 5　ﾌﾙﾗｲﾌｻｲｸﾙ試験：少なくとも２世代にわたり試験物質に暴露することで全生涯を通しての影響を把握する。



ビテロジェニンアッセイでは雄メダカに21日間、パーシャルライフサイクル試験では受精卵から成熟期を通して約70日間、フルライフサイクル試験では少なくとも2世代(約180日間)にわたり試験物質を暴露する。なおメダカが孵化して産卵する期間は、約90日から120日程度である。

図１　メダカ試験の概要

表２　メダカ試験の結果

物質名	試験結果
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｱﾐﾄﾛｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌｪﾆﾙｽｽﾞ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌﾞﾁﾙｽｽﾞ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｵｸﾀｸﾛﾛｽﾁﾚﾝ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④産卵数・受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。
cis-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾆﾄﾛﾄﾙｴﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
trans-ﾉﾅｸﾛﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾉﾆﾙﾌｪﾉｰﾙ(分岐型)	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。
ﾋﾞｽﾌｪﾉｰﾙ A	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められ、②肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④孵化日数の高値(遅延)が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが推察された。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｴﾁﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-n-ﾌﾞﾁﾙ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍｷｼﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍﾟﾝﾁﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
β-ﾍｷｻｸﾛﾛｼｸﾛﾍｷｻﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍｷｻｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾞﾝｿﾞﾌｪﾉﾝ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、低濃度(文献情報等により得られた魚類推定曝露量を考慮した比較的低濃度)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾟﾝﾀｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＤ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＥ	肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の濃度依存的な上昇、精巣卵の濃度依存的な出現が認められたため、フルライフサイクル試験を実施後に評価の予定。
o,p'-ＤＤＴ	肝臓中ビテロジェニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の濃度依存的な上昇、精巣卵の濃度依存的な出現が認められたため、フルライフサイクル試験を実施後に評価の予定。
p,p'-ＤＤＴ	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-20.pdf

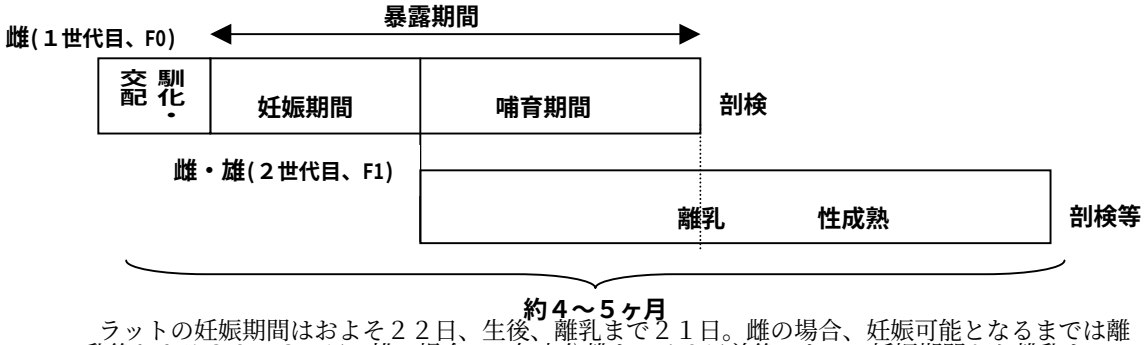
(3)　ヒト健康への影響評価のためのほ乳類を用いた試験と疫学的調査

①　ほ乳類を用いた試験

ラットを用いた改良１世代試験を開発し（図２）、SPEED'98 のリストに基づいて、対象とした化学物質ごとにほ乳類に対する内分泌かく乱作用に関連する文献及び試験管内試験に関する文献の検索・収集を行い、専門家による文献の信頼性評価[注6]を実施した。その結果から選定した試験対象物質を用いて試験を実施した。試験にあたっては試験対象物質の環境中の濃度、ヒトの推定暴露量、既存の毒性情報、物性情報をもとに試験用量及び観察項目の設定を行った。試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性のある用量レベルにおいて何らかの反応や非用量相関的な反応があった場合に検出することをめざして、敢えて従来型のリスク評価を目的とはせず、ヒト推定暴露量を考慮した用量に原則４群、何らかの有害影響が既に報告されている用量に原則１群を設定した。経済産業省で進められている子宮肥大試験[注7]、ハーシュバーガー試験[注8]、改良 28 日間反復投与毒性試験[注9]の試験結果も参照し、結果の評価を行った。

28 物質でラットを用いた試験を実施し、いずれの物質でもヒト推定暴露量を考慮した用量では明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断した。試験結果は表３のとおりである。

動物試験であるからには､飼料から完全に除去することができず定量に制御することもできない物質(たとえば植物由来のエストロジェン作用を持つ物質やフタル酸エステル類など)が存在する中での試験であり、現実的には作用物質の暴露量ゼロであるような対照群を設定することはできない中で、ヒト推定暴露量を考慮した用量のレベルにおいてこれ以上精密に変化を捉えることには限界があることが明らかとなった。今後は、ヒトが暴露する可能性がある用量だけでなく、各種の毒性評価の手法も参考とした用量設定の検討が必要である。



ラットの妊娠期間はおよそ２２日、生後、離乳まで２１日。雌の場合、妊娠可能となるまでは離乳後およそ３０～３５日、雄の場合は、包皮分離まで４０日前後である。妊娠期間から離乳までの間およそ４３日間にわたり試験物質により暴露される。

図２　ラット改良１世代試験の概要

注６　平成 12 年～16 年度内分泌攪乱化学物質問題検討会資料
注７　子宮肥大試験：未成熟雌ラット又は卵巣摘出雌ラットに試験物質を投与し、子宮重量の変化等によりエストロジェン様作用を評価する試験。
注８　ハーシュバーガー試験(Hershberger 試験)：未成熟雄ラット又は精巣摘出雄ラットに試験物質を投与し、前立腺重量や副生殖器の検査によりアンドロジェン作用を評価する試験。
注９　改良 28 日間反復投与毒性試験：28 日間試験物質を投与し、生殖器官、精子形成状態、血中ホルモン濃度など内分泌かく乱作用との関連が指摘されている指標を評価する試験。

表３　ラット改良１世代試験の結果

物質名	試験結果
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｱﾐﾄﾛｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(３用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌｪﾆﾙｽｽﾞ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化ﾄﾘﾌﾞﾁﾙｽｽﾞ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ｵｸﾀｸﾛﾛｽﾁﾚﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-t-ｵｸﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
cis-ｸﾛﾙﾃﾞﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
2,4-ｼﾞｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾆﾄﾛﾄﾙｴﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
trans-ﾉﾅｸﾛﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ﾉﾆﾙﾌｪﾉｰﾙ(分岐型)	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾋﾞｽﾌｪﾉｰﾙ A	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｴﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-2-ｴﾁﾙﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞ-n-ﾌﾞﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(５用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍｷｼﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ｼﾞﾍﾟﾝﾁﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾌﾀﾙ酸ﾌﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
β-ﾍｷｻｸﾛﾛｼｸﾛﾍｷｻﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍｷｻｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾞﾝｿﾞﾌｪﾉﾝ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(３用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ﾍﾟﾝﾀｸﾛﾛﾌｪﾉｰﾙ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＤ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＥ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
o,p'-ＤＤＴ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
p,p'-ＤＤＴ	文献情報等により得られたヒト推定暴露量を考慮した用量(４用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf

② 疫学的調査

ヒトへの影響を検討するにあたっては、実験動物を用いた試験の他、疫学的な手法がある。

ヒト先天異常発生等調査、ヒト臍帯を用いたダイオキシン等の化学物質暴露状況に関する調査・研究を行い、暴露状況の一端が把握できた。

出生性比調査、泌尿生殖器への影響調査、ヒト精巣重量および精子形成状態に関する研究を行ったが、ヒト健康影響として懸念された事象の評価には至らなかった。

一般環境における暴露状況と、健康影響として懸念される事象との関連性を評価できるような疫学的調査を実施することは困難であった。(表 4-1、4-2)

表 4-1　疫学的調査の概要(1)

	概　　要	結　　果
ヒト先天異常発生等調査	内分泌かく乱化学物質が内分泌機構をかく乱することでヒトの先天異常等の発生に関与している可能性が指摘されていたため、ビスフェノールA等と先天異常発生との関連性について把握することを目的として、ヒトの妊娠時及び非妊娠時の女性における血液中及び臍帯血中のビスフェノール A やノニルフェノールの濃度測定を行った。また、上記２物質について、尿道下裂児やその母親(非妊娠時)の血液中濃度を測定した。	血液中及び臍帯血中の化学物質の濃度と尿道下裂という疾患との因果関係については結論を出すことはできなかった。
ヒト臍帯を用いたダイオキシン等の化学物質暴露状況に関する調査・研究	胎児は化学物質に対する感受性が高い等の懸念があったが、胎児の化学物質への暴露状況等について詳細な検討はなされていなかった。そこでダイオキシン類、PCB 類、有機塩素系化合物、エストロジェン類・植物エストロジェン類等の臍帯中・臍帯血中・母体血中濃度と検出率を調査した。	ダイオキシン、PCB 類、DDT 類、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、ヘキサクロロシクロヘキサン(HCH)、エンドサルファン、クロルデン、植物エストロジェン(ゲニステイン、ダイゼイン、イコール)は、調査検体の 80%以上から検出された。一方、アルドリン、エンドリンは検出されなかった。その他、予備試験の結果、ビスフェノールA、フタル酸エステル類、重金属等も検出されている。Total PCB では臍帯/臍帯血中濃度と母体血中濃度間で相関がみられた。しかし、PCB 同族体・異性体では相関は見られなかった。植物エストロジェンのゲニステイン、ダイゼインは母体血中より臍帯血中での濃度が高い傾向にあった。母親の年齢(もしくは出生年)と化学物質濃度の関連についての検討が今後必要である。

平成 16 年度第 1 回および第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料

表 4-2　疫学的調査の概要(2)

	概　　要	結　　果
出生性比調査	霞ヶ浦周辺では出生児における男児の割合が低下しているという報告[注 10]があったため、霞ヶ浦周辺及び全国の性比について調査を行った。	霞ヶ浦周辺で明らかな性比の変動は見られなかった。
泌尿生殖器への影響調査	内分泌かく乱化学物質がヒト生殖機能異常に関与している可能性が指摘されたため、大学生を対象に若年男性の生殖機能検査を実施した。停留精巣について、3 歳未満の男児を対象とした全国調査を行った。精巣がんに関して発生頻度調査を行った。	生殖機能検査については、明確な結果が得られなかった。停留精巣については、患児及び父母について妊娠歴、出生児計測、父母の食事、服薬、職業に特異なものはみられず、患児に内分泌かく乱化学物質暴露を含む環境要因が影響している可能性は非常に低いと考えられた。精巣がんの発生頻度については、罹患数のゆるやかな上昇が認められたが、化学物質との関連性の有無を検証するに至らなかった。
ヒト精巣重量および精子形成状態に関する研究	男性の精子数の減少、精巣縮小化等についての懸念があるとされていたため、東京都監察医務院における異常死体の剖検記録の解析により、精巣重量及び精巣組織の検討を行った。	死亡時の年代別(20 代から 60 代まで)にみると、どの年代でも、出生年が後になるほど身長は増加していた。しかし精巣重量に関しては出生年が後になっても直線的増加は示さなかった。出生年５年ごとに、死亡時年齢における精巣重量を検討した結果、出生年が後の調査群になるにつれ、群内で精巣重量が最重値を示す年齢が早まる傾向にあった。精巣重量と精子形成量には相関が見られた。死因と精巣重量の関連に関しては、栄養失調が死因の場合は精巣重量が軽く、突然死に相当する死因では精巣重量が重い傾向にあった。一般の健常成人のデータは得られていない。

平成 16 年度第 1 回および第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料

注 10　水野玲子(2000)霞ヶ浦流域と利根川河口地域における男児出生率の低下.科学,70:113-118.

(4) 国際的な協力

化学物質の内分泌かく乱作用については、そのメカニズムや暴露との関連の解明、試験方法の開発など課題が山積しており、国際的な連携・協力の下に調査研究を進めることが重要である。環境省では、平成 10 年(1998 年)から毎年「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」を行うとともに、英国や韓国等と二国間共同研究を実施している。また OECD や WHO 等の国際機関へも協力しているところである。(表５)

表５　国際的取組みの概要

内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム	開催地は、H10 京都市、H11 神戸市、H12 横浜市、H13 つくば市、H14 広島市、H15 仙台市、H16 名古屋市。シンポジウムの日程は３日間。うち１日間は一般向けプログラムとして国内外の取組み状況について情報提供を行った。残り２日間は専門家向けプログラムとして世界各国の研究者により最先端の研究が発表され、今後の方向性が議論された。 これまでの参加者は海外からの参加者約 500 名を含め、延べ約 1 万人。 (http://www.env.go.jp/chemi/end/index3.html)
二国間共同研究	技術的情報の交換、共同研究の実施、専門家の交換を目的として、二国間での合同ワークショップ等学術的討議を開催している。具体的なテーマは、遺伝子クローニングやホルモン受容体の同定などの基盤的研究から、各国固有の生物種における内分泌かく乱作用に関する影響に関連した観察まで多岐にわたっている。 英国とは平成 11 年から、韓国とは平成 13 年から二国間共同研究を実施している。平成 16 年からは、試験法開発における情報共有を目的とした米国との二国間協力を開始した。 (平成 16 年度第２回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料)
経済協力開発機構(OECD)への協力	我が国において開発した試験法の一部を、国際的標準試験法として、OECD に提案した(無脊椎動物試験法 enhanced TG211、鳥類試験法 enhanced TG206)。また、OECD が進めている魚類試験法その他、試験法検証作業にも積極的に参加している。 (http://www.oecd.org/home)
世界保健機関(WHO)等への協力	WHO/ILO/UNEP は、平成 14 年に、それまでの内分泌かく乱物質に関する科学的知見をとりまとめた WHO グローバル・アセスメントを発表した。環境省では、このとりまとめ作業に協力するとともに、発表された WHO グローバル・アセスメントを翻訳し、その日本語訳(環境省版)「内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価」をホームページ上で公開している。 (http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html)

Ⅱ　今後の方向性

１．基本的な考え方

内分泌かく乱作用が注視されることになった発端は、野生生物の生殖異常とホルモン作用を持つ物質の暴露の関連が指摘されたことによるものであったが、野生生物における異変の把握は内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点であるといえる。

本来、生態系という数多くの要因との関わりの上に成立している事象への化学物質の影響を、実験によって直接検証することは困難である。このため、まず、国内での継続的な野生生物の観察を前提として、科学的な調査によって観察された事象が正常か異常かを判断し、生物個体(群)の変化を捉えることが必要である。次に、その結果をもとに生態系への影響を推定することとなる。観察された事象が正常か異常かを判断するためにも、生物種間の関わり合いの状況を把握するためにも、基礎生物学的な知見を収集しておく必要がある。また、その結果をもとに生態系への影響を推定する際にも、同様に基礎生物学的な知見の集積が極めて重要になってくる。

生態系への内分泌かく乱作用による影響を調べる際にも、こうした観察の継続や基礎生物学的な知見の収集が求められ、特に、様々な生物種における内分泌系に関する基礎的な知見の収集や各種の内分泌かく乱作用のメカニズム等について、基盤的研究の推進が必要である。一方、環境中の化学物質による生態系やヒト健康への影響を捉えるためには、暴露の有無、環境中の化学物質の実態の把握が必要である。すでに知られているように、天然のホルモン様物質（植物エストロジェンや人畜由来のホルモン物質等）があり、環境中の実態把握に際して、これらの化学物質からの暴露についても視野に入れる必要がある。

内分泌かく乱作用に関しては、ホルモン受容体を介した作用と共に、受容体を介さ

ない代謝過程への作用等も指摘されている。さらに、個体の発生途上における顕在性の変化のみならず、発生過程で受けた潜在的な影響が後に成体となって顕在化する可能性も指摘されている。内分泌かく乱作用は研究分野として重要なテーマであるが、化学物質対策においては、内分泌かく乱というメカニズムを注意深く見るとともに化学物質の様々な対生物作用やそれによって発現する有害性を総合的に捉える視点が重要である。

一方で、上記の基礎的、基盤的な研究とともに、現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を確立する必要がある。これまでの調査では、ラットにおいては一般環境中の濃度に比較的近い濃度で内分泌かく乱作用が推察された物質はないが、メダカに対しては一般環境中の濃度に比較的近い濃度で内分泌かく乱作用を有することが推察される物質が見つかっている。関係省庁における役割分担の中で主として環境保全の観点から取組む立場である環境省としては、生態系への影響についての試験評価手法の確立と調査の実施を重点的に検討することが重要であると考えられる。環境省では、OECD 等で進められている試験法確立に今後も積極的に協力し、国際的な貢献を行っていくこととする。

化学物質対策としては、内分泌かく乱作用に着目したデータのみでなく様々な有害性評価の観点から得られたデータとともに、暴露状況を踏まえ、総合的なリスク評価を行ったうえでリスク管理へと繋ぐ必要がある。

化学物質に関する情報は、科学的に高度な内容を含むため理解に努力を要することが多い。さらに内分泌かく乱作用については不明確なことが多い中、漠たる不安を招かないためにも、広く、正確な情報を提供し、情報の共有と正確な理解の上に成り立つリスクコミュニケーションを推進することが重要である。

以上の観点を踏まえ、今後の化学物質の内分泌かく乱作用問題に関する対応として

は、(1)野生生物の観察、(2)環境中濃度の実態把握及び暴露の測定、(3)基盤的研究の推進、(4)影響評価、(5)リスク評価、(6)リスク管理、(7)情報提供とリスクコミュニケーション等の推進を基本的な柱とした。

なお、具体的な今後の課題については、国際的に指摘されている課題をこれまでの環境省の取組事項と比較しながら抽出、分類して参照した。用いた文献は、WHO グローバル・アセスメント[注11]、WHO ワークショップ報告書[注12]、IUPAC 報告書[注13]、内分泌かく乱化学物質のための EC 戦略[注14]である。

注 11　WHO (2002) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, WHO/IPCS/EDC/02.2.

注 12　WHO/UNEP/ILO (2004) Report of the joint IPCS-Japan workshop on “Endocrine disruptors: Research needs and future directions” , WHO/IPCS/EDC/01/04.

注 13　J. Miyamoto and J. Burger (2003) Implication of Endocrine Active Substances for Human and Wildlife, Scope/IUPAC.

注 14　EC (2001) Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters- A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999)706) , COM(2001)262final.

２．具体的方針

(1)　野生生物の観察

世界各地で野生生物の生殖異常が観察され、化学物質の暴露との関連が指摘され、その発現メカニズムとして内分泌かく乱作用がクローズアップされた。（15 頁注 11） こうした中、世界各地で化学物質暴露の野生生物への影響についての調査がなされている。わが国で野生生物の異変と化学物質(天然および合成ホルモンを含む)の暴露や体内残留状況との間に特定の因果関係が推定された例としては、イボニシのメスに見られた生殖器異常や、オスのコイにおける血中ビテロジェニン濃度の上昇がある(4 頁)が、野生生物の異変に関する報告自体は多くない。

野生生物における異変の把握は、内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点であるといえる。

かけがえのない環境の保全に資すべく、野生生物の変化やその前兆を、時間軸をもって捉える努力が必要である。科学的な生態系の観察体制は専門家によって構築され継続される必要があるが、専門家の活動には限りがある。一方で、子どもたちや一般市民による地域レベルでの観察は、生態系でみられる変動が自然の変動によるものかどうかを見極めることができる知識の習得にも繋がると同時に、限られた専門家による調査の発端となる可能性がある。

当面、着手可能と考えられる具体例を示す。

① 地域レベルでの継続的な野生生物観察

生活に身近な野生生物の継続的な観察として、各地域で実施されている学校における自然観察学習や地域住民による観察活動等を活用することができる。こうした活動は地域に根ざした地道で継続的な観察であり、専門家でないため種の同定その他精度的な限界はあるものの、多様な生物種を含めた生態系の現状把握に際して欠かすことのできないものであると考えられる。各地の学校や地域における既存の活動をネットワーク化し、さらに、観察対象生物、観察項目、調査地点に関する情報等をある程度共通化して情報を集約することにより、専門家による調査のフィールド選定等に貢献することができる。

また、子どもたちや一般市民が野生生物の観察に参加することにより、生態系に対する関心・興味が養われ、生態系の多様性が体得されることも期待できる。

当初は、共通に観察する生物種としては、生息域を特定し易い水生生物であり、内分泌かく乱作用に関する試験法の開発が進んでいるメダカを対象として着手し、その後、対象とする生物種を増やす等、観察内容の充実を図ることが現実的である。

② 専門家による調査と検討

地域レベルでの観察情報を発端とすることで、限られた専門家が広く全国にフィールドを求めることが可能となる。専門家のフィールド調査によって変化が疑われた場合には、可能であれば個体を捕捉して病理学的に観察するほか、生息環境における様々な化学物質の濃度の測定、変異原性や催奇形性等を調べるためのバイオマーカーを用いた調査、異変のある個体同士や異変のある個体と正常な個体の組み合わせ等による交雑実験、化学物質以外の原因として考えられる放射線等の調査等、観察された内容に応じ、より詳細な調査を進めることとなる。(図３)

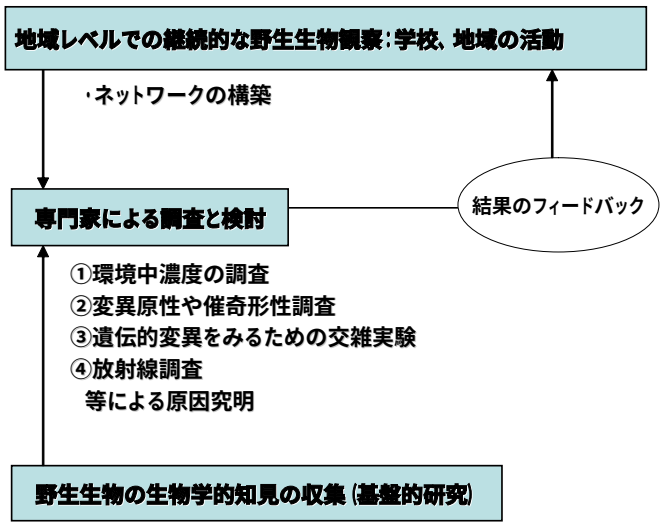


図３　　野生生物の観察および総合的な調査の概念図

(2)　環境中濃度の実態の把握及び暴露の測定

化学物質の環境リスクを的確に評価するためには、有害性に関するデータとともに環境中における濃度の実態を把握することが必要不可欠である。このため、平成 10 年(1998 年)以来、SPEED'98 でリストアップされた物質の環境実態調査が行われてきたところである。一方、化学物質環境実態調査(以下、報告書が黒表紙であることから「黒本調査」という)では、昭和 49 年(1973 年)以来、環境中の化学物質の実態を水、土壌、大気等様々な媒体を試料として用いて分析してきている。しかしながら、環境中に存在する化学物質は数万種にも及び、調査能力・分析能力には限りがある。

今後は、黒本調査の対象物質の選定に内分泌かく乱作用の観点も取り入れ、さらには植物由来のエストロジェン等の天然物等も視野に入れて、限られた調査能力・分析能力を最大限動員して継続的かつ全国的に環境実態を把握し、得られた結果は内分泌かく乱作用を含め、化学物質に関する種々の対策に幅広く有効に活用することが望まれる。(図４)

①　化学物質環境実態調査

ⅰ)　初期環境調査

環境中での存在の有無が明らかでない化学物質について、その存在の確認を行うことに主眼を置いた調査を実施する。

ⅱ)　詳細環境調査

環境中でその存在が確認された化学物質について、高感度の分析法を用いて、水質、土壌、大気等の環境媒体ごとに定量的な測定を行う。

ⅲ)　モニタリング調査

難分解性、生体内への高蓄積性等のために経年的な環境中残留量の把握が必要とされる化学物質について、定期的に高感度の分析法によって調査を実施する。また、高感度の分析法に切り替える際には、経年的な比較を行うために、過去の試料についても高感度分析を併せて実施する。

ⅳ)　暴露量調査

暴露経路としての食事、室内空気等を媒体として暴露量を把握する。また、野生生物における体内蓄積量についても確認を行う。

ⅴ)　ヒト生体試料調査

暴露量把握の一環として特に、ヒト血液、ヒト臍帯血液等の生体試料の化学物質濃度を測

定する。

② 環境中の化学物質濃度レベルの推計

特定の河川や地域に着目して詳細な化学物質濃度の変化を把握することをより容易 (安価かつ実効性の高いもの) にするため、実測によって収集された基礎データを用いて予測モデルを作成・検証し、より特定された地域の濃度レベルの変化を推計する。

③ 環境試料保存事業

将来、対象とすべき物質の変遷や分析法の進歩に応じて過去に遡って分析することを可能とするために、調査に用いた試料の一部を凍結保存する。

④ より高感度な分析法の開発

分析法の選択の際は、再現性、簡便性、コスト等の観点はもとより、要求感度を満たすものであることが必要である。既存の分析手法ではリスク評価に必要な要求感度を満たしていない化学物質について、環境中に存在するレベルまでの分析を可能とし、暴露(投与)量の正確な把握およびその評価に資するために、高感度分析法の開発を促進する。

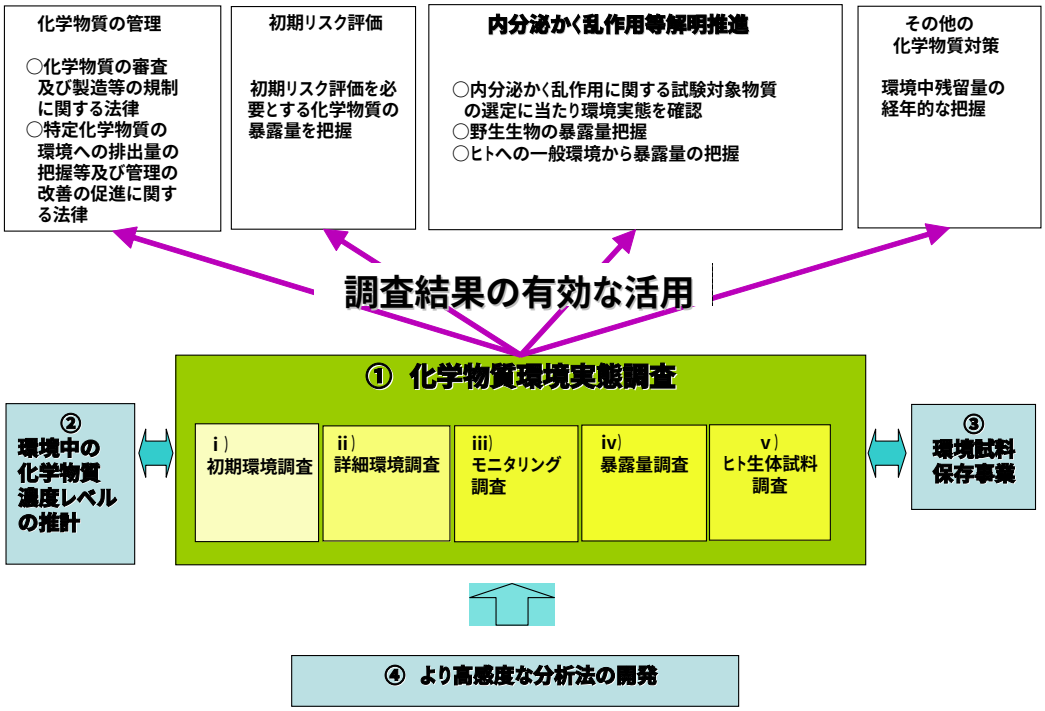


図４　化学物質環境実態調査の体系

(3)　基盤的研究の推進

化学物質の内分泌かく乱作用については、平成 10 年(1998 年)当時と比べると相当に知見が集積してきた。しかし、依然、未解明な問題は山積している。

野生生物における異変の把握は内分泌かく乱化学物質問題のみならず、生態系を視野においた化学物質対策の原点として重要である。変化が観察された場合には、基礎生物学的な知見から、観察された事象が生物個体(群)の異変であるか否かを判断し、その異変のメカニズムや原因を究明することとなる。その結果、化学物質との関連性が示唆された場合には、内分泌かく乱作用も視野においた検討を進めることとなる。

観察された個体レベルでの事象が、内分泌系のかく乱を通しての一次的影響なのか、二次的影響なのかを見極めるためには、作用メカニズムについての知識が不可欠である。また、個体レベルでの有害影響と細胞・分子レベルでの変化との関連性も明らかにしていく必要がある。

一方で、現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を確立する必要がある。魚類、両生類等の試験法開発については、引き続き、OECD の活動に積極的に参加することも重要である。

基盤的研究として考えられる枠組みを図５に示す。

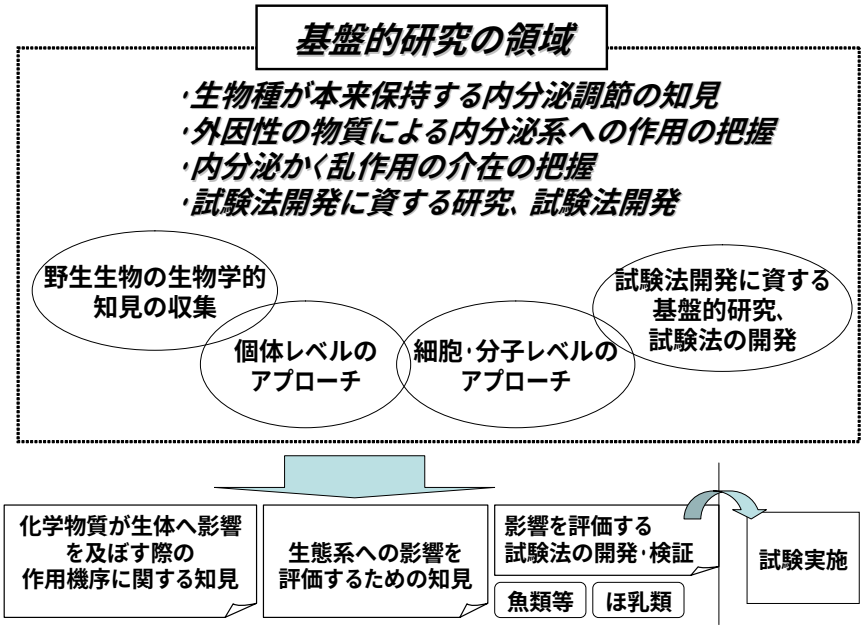


図５　化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究

①　野生生物の基礎生物学的知見の収集

野生生物の観察によって生物個体（群）の変化やその前兆を発見した場合、その変化が異常なものか否かを評価し、その変化のメカニズムを把握する必要がある。その際には、その生物種における基礎生物学的な知見が必要となる。また、異常または異変と判断される場合においては、その原因の解析が必要となるが、観察対象となった生息環境における様々な化学物質の濃度測定のみならず、生物側の要因、すなわち、化学物質暴露に対する感受性の差異を規定する要因について情報収集を行っておく必要がある。さらに、生物学的知見に加えて、生物に影響を与える環境因子(例えば、化学物質以外にも放射線、温度や日照の変化などの生存環境の物理的要因の調査等)に関する理解も欠かせず、観察された内容に応じた調査を進めていく必要がある。

②　個体レベルのアプローチ

生体を用いた試験(*in vivo* 試験)のような個体レベルのアプローチの長所としては、主に、化学物質の吸収・体内分布・代謝・排泄が考慮される点、毒性試験として一般的に数十年にわたって使用されてきた点、広範なメカニズムを評価する点、全内分泌系及びそれ以外の毒性学的評価項目に対し包括的な評価が行える点などが挙げられる。[注15]

なお、個体レベルでのヒト健康影響と内分泌かく乱作用に関連する化学物質暴露の因果関係を把握することを可能とするような疫学的手法についても検討しておく必要がある。

ⅰ)　化学物質の生体内における挙動の検討

化学物質が体内に吸収され、体内の臓器に分布し、代謝をうけ、排泄されるまでの過程そのものを検討する。

ⅱ)　生殖系以外の標的臓器・機能への作用及び総体としての内分泌系機能への作用

化学物質の内分泌かく乱作用の評価では、甲状腺、下垂体等、生殖系以外の内分泌系における標的臓器の機能への影響や、また内分泌系・生殖系への影響のみならず、神経系や免疫系への影響も視野に入れ、統合的な生物学の理解の上に立つ基礎的な知見を収集する。その際には正常な反応から悪影響とされる反応までをどのように測るかといった基礎的な知見も重要である。

③　細胞・分子レベルのアプローチ

試験管内での試験(*in vitro* 試験)のような細胞・分子レベルのアプローチの長所としては、主に、試験が効率的に実施可能な点(低コスト、自動化、短期間)などや特異的な作用メカニズムの解明に資する知見が得られる点などが考えられる。[注15]

注15　USEPA(1998)Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Final Report

ⅰ) DNA マイクロアレイの開発

近年、ゲノム技術や蛋白質の構造・機能研究の進展とともに、ゲノム技術を用いて得られたデータを化学物質の作用メカニズムの評価に取り入れようとする様々な検討が行われるようになっている。例えば、ゲノム解析技術を毒性学評価に用いるトキシコゲノミクスでは DNA マイクロアレイと呼ばれる技術が注目されている。マイクロアレイでは、多数の遺伝子の発現を網羅的に解析できるという特徴を有し、有害作用の発現メカニズムを遺伝子レベルで解明する上で画期的な技術であるとされている。

一方、現段階の技術は定量性、再現性、感度等が必ずしも十分ではなく、変動を示した多数の遺伝子のもつ生体内での役割についての理解に関しても十分であるとは言い難い。また、長期間暴露の影響や発達期の遺伝子変化における経時的な解析と変化の意味付けも十分ではない。現段階では、注目すべき遺伝子(群)のスクリーニング技術として用いられていることが多いが、将来的には有用な技術となる可能性があり、さらには影響評価のための技術として応用展開も期待される。

また、種々の化学物質影響を的確に評価するためには、メダカなど機軸となる生物種において生体内の作用を明確にしておく必要がある。

なお、マイクロアレイを用いて得られた、遺伝子発現の変化についての情報は、データベースを構築し、できるだけ公開できるようにすることが望ましい。

ⅱ) 受容体およびシグナル伝達系の同定

化学物質の作用点の一つと考えられる受容体およびそれに続くシグナル伝達系を同定し、受容体の構造や発現の解析、関連する遺伝子のクローニング等を行う。

ⅲ) 受容体・転写因子等の動態

化学物質の受容体への結合、それに引き続く転写因子の活性化/不活性化を介した遺伝子のオン/オフなど、細胞・分子レベルでの一連の作用メカニズムを解明する必要がある。

ⅳ) 受容体を介さない生体統御メカニズムの検討

受容体に結合せず、ステロイドホルモン合成の段階において代謝に影響を与えるメカニズムについて検討する。

ⅴ) 細胞・分子レベルでの影響評価

細胞・分子レベルで変化が観察される際、個体レベルでは表現型としてどのような影響が観察されるかを明らかにすることが必要である。一方、個体レベルで変化が観察された場合に細胞・分子レベルでの変化を評価しメカニズムを把握しておくことも重要である。

これらのためには、細胞・分子レベルのアプローチで得られたデータと、*in vivo* 試験の結果とを照合することが必要であり、また統括し評価できるデータベースの充実が期待される。

④　試験法開発に資する基盤的研究

ⅰ)　試験動物の基礎的データの整備

実験動物ごとの生体系の内分泌調節についての生物学的知見が必要である。各生物種の内分泌系に関する基礎的知見を蓄積することにより、個体差・種差・生育条件による変動を把握した上で、結果を評価する必要がある。正常な状態についての知識なくしては、何が異常なのか、という判断をすることは不可能である。試験動物種ごとの恒常性により元に戻りうる変化の範囲の把握や試験動物の発生・成長・性分化・生殖といったことについての基礎的知見を集積する。

ⅱ)　バイオマーカー探索

既に試験法として活用されているバイオマーカーのビテロジェニンにおいては、その生物学的基礎データや、オスでのビテロジェニン産生がもつ生物学的意義といった知見が未だ不足しており、今後一層知見を集積していく必要がある。

また、ビテロジェニン以外の、高感度かつ特異性の高いバイオマーカーを探索することも必要である。

ⅲ)　*in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果との関連性の検討

受容体結合試験などの *in vitro* 試験と、*in vivo* 試験の結果との関連性を検討する。たとえば、スクリーニング試験の結果の擬陽性・擬陰性と高次試験の相関と共通性等について検討することが必要である。

ⅳ)　試験法の開発・検証

広く生態系への影響を評価するために、魚類、両生類等における内分泌かく乱作用を評価するための手法の開発が求められている。現時点で考え得る知見を利用して生態系への影響やヒト健康への影響を推定するための種々の試験評価手法を国際的に確立するための研究の推進も重要である。

各種の試験法は、OECD において様々なレベルで検討中であり、これまで内分泌かく乱作用に関する試験法開発をリードしてきているわが国には検証試験も含め重要な役割が引き続き求められている。また、試験法開発の中で、受容体結合アッセイの開発やビテロジェニンアッセイの標準化、メダカを用いた魚類試験法の比較など特定分野では、とくに研究を推進している国同士での情報交換のため二国間協力体制を維持することも重要である。

(4)　影響評価

内分泌かく乱作用に関して取組みを始めた当初は、対象とすべき物質について、その時点での限られた情報の中からリストアップして示すことは、取組みの大きな推進力となった。しかし、その後、取組みを進めた結果、試験対象とすべき物質は新たな科学的知見の集積により絶えず更新し続ける必要があること、取り組むべき物質の範疇自体も変容する可能性があること、一方で、ある時点で対象とすべき物質をリストアップすることにより、あたかも内分泌かく乱作用が認められた物質であるかのような誤解を与える懸念があるとの指摘もあることから、今後は、一時点でのリストアップは行わず、試験対象として取り上げる物質を選定するための考え方、評価の流れを明確にしておくことが望ましい。

このため、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質の選定と評価の流れを図６のとおり作成した。実際の運用、詳細な条件の設定は、有識者による公開の場での検討で、広い見識と多くの理解・合意のうえに科学的、客観的に進めていくことが重要である。

①　化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ(図 6)

内分泌かく乱作用に関する検討を考慮する物質については、生産量や取扱量の全貌が把握困難な状況では、すべての化学物質の中から、化学物質の規制の対象となっている物質、国内での使用実態がある物質または国際機関等の公的機関が公表した報告書等において内分泌系への影響、内分泌系を介した影響等が懸念された物質等を対象とすることとなる。なお、人工的な化学物質だけでなく、天然由来の物質(植物エストロジェン等)や人畜由来のホルモン等も視野におく。

まず、我が国の一般環境において暴露の可能性があるかどうか、その程度はどのくらいか、という観点から検出状況･測定状況･使用状況を把握する。暴露の可能性があると特定された場合には、その時点での最新の検索によって抽出された文献情報によって内分泌かく乱作用に関連する影響・事象情報の評価を行い、試験対象物質の選定を行う。

試験対象となった物質については、他に国内外に同種の試験による検討が行われていない場合は、試験を実施して結果を評価する。

実施した試験または国内外の同種の試験によって得られた有害性に関する知見及び内分泌かく乱作用による影響の認められた濃度と一般環境における暴露の可能性を比較した上で、一般環境に比較的近い濃度で、「ヒトにおいて内分泌かく乱作用が推察される物質」、「ヒト以外の生物種において内分泌かく乱作用が推察される物質」、「現時点では明らかな内分泌かく乱作用が認められなかった物質又は現時点では暴露の可能性が低く、現実的なリスクが認められなかった物質」に、それぞれ振り分けていくこととなる。

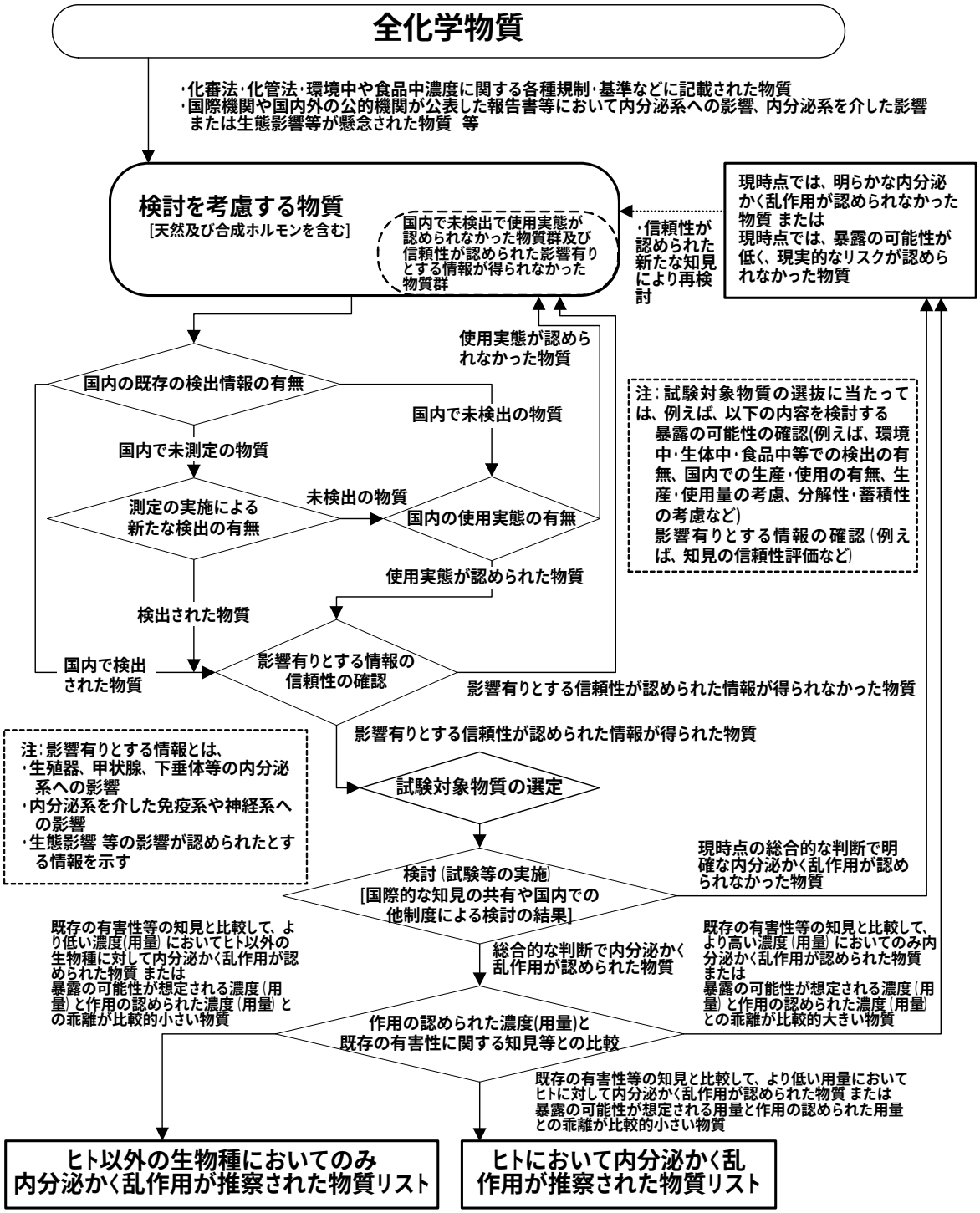


図６　化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ

② 試験の実施

OECD では化学物質の有害性評価に係るさまざまな試験法をテストガイドラインとして位置づけている。テストガイドラインとされるまでには、まず試験法が開発され、裏づけとなる知見が整理され、実際に検証するための試験が実施されて結果評価が蓄積されなければならない。内分泌かく乱作用に関してはいずれの試験法も現段階では OECD のテストガイドラインとなっていない。

これまでに、環境省では、化学物質の内分泌かく乱作用による影響を評価する方法として、メダカ、ラットを用いた試験を開発し、20 物質以上の試験物質で実際に試験を実施してきた。テストガイドラインとなるに至っていないとはいえ、試験の結果と評価は重要な知見として、その一部はすでに OECD に報告しており、これにより、わが国は、国際的に生体内試験（in vivo 試験）の開発を牽引する役目を果たしてきている。今後もこれまでの実績をふまえ、一層、裏づけデータを集積しつつ、より改善した手法で知見を重ねていくこととしている。

環境省は、関係省庁との役割分担上、主として環境保全の観点から取組むこととなっている。このため、当面、広く生態系への影響を視野に入れた検討に重点を置き、生態系への影響を見るための試験としてこれまでの実績を踏まえ、メダカによる試験を優先的に実施する。一方、ヒトへの影響をみるためのラットを用いた試験については、魚類を用いた試験の結果や文献情報からの評価及びわが国における暴露状況等を勘案して、特に内分泌かく乱作用が推察され、かつヒトへの暴露が想定される場合など、必要に応じて実施するべきである。

これまで、メダカを用いた試験は、ビテロジェニンアッセイ及びパーシャルライフサイクル試験、必要に応じてフルライフサイクル試験を追加する試験体系のもとで実施してきたが、今後の試験では、試験結果から得られる情報と必要な試験期間を勘案し、効率化を念頭に置いた試験体系について改めて検討する。

また、これまで、ラットを用いた試験における試験用量の設定にあたっては、ヒトが暴露する可能性がある用量領域に特化していた。今後は、各種の毒性評価の手法も参考とし、ヒトが暴露する可能性がある用量から何らかの有害影響が既に報告されている用量までを包含することによって、限られた群設定のなかでも有害性評価に資する知見が得られるような用量設定を原則とすべきである。

試験結果の解析・評価にあたっては公開で十分議論できる場を確保する。

(5)　リスク評価

化学物質の環境リスク評価は、評価対象とする化学物質について、生態系およびヒトの健康に対する有害性を特定し、用量(濃度)－反応(影響)関係を整理する「有害性評価」と、生態系およびヒトの健康に対する化学物質の環境経由の暴露量を見積もる「暴露評価」を行い、両者の結果を併せてリスクの程度を評価するものである。（図７）

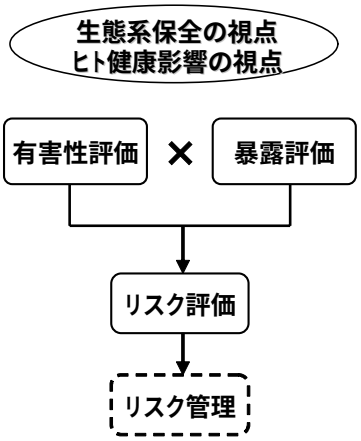


図７　リスク評価・リスク管理概念図

化学物質のリスク評価においては、内分泌かく乱作用を単独に取り出して評価することは適当ではない。化学物質には様々な作用があり、また暴露を受ける生体側においても複合し連動した様々な反応があるため、生体への有害性として見落としや、原因と結果に関する誤解を生じるおそれがあるためである。内分泌かく乱作用は、化学物質の様々な作用の一面あるいはその他の生体への作用と組み合わされたものとして評価することが必要である。

(6)　リスク管理

現時点では内分泌かく乱作用の観点から、規制的にリスク管理を行うことが必要な化学物質として該当するものはないと考えられる。しかしながら、今後の知見によって、必要に応じ対応を検討できる体制を整えておくことが望まれる。

(7)　情報提供とリスクコミュニケーション等の推進

化学物質の内分泌かく乱作用については、まだ科学的に不明確なことが多く、また理解しにくい内容を多く含んでおり、平成 10 年(1998 年)当時、大きな環境問題として取り上げられ社会問題ともなった。一般に、一旦「危ないもの」と認識(リスク認知)してしまうと、その後に安全に関する情報が出ても受け入れにくい傾向があり、わからない不安や壊滅的な不安が提示される程、リスクに対する不安は高まるとも言われている。

仮説先行的な漠たる不安を招かないためにも、現在判明していることや不明なこと、信頼性の高い最新の研究情報等について積極的に国民に情報提供し続けることが必要である。

さらに、完全にはゼロにできないリスク、化学物質の利便性、代替の導入のための新たなリスクや地球資源への負荷の増大、植物エストロジェン等の天然ホルモン様物質の存在等に関する情報について、供給する側、使用・消費する側双方で理解を深め、環境リスクの許容の程度についてそれぞれが適切な行動を選択できるよう、リスクコミュニケーションを推進することが望まれる。

一方、子供たちが、将来、化学物質のリスクに関する情報を理解し、リスクコミュニケーションに参画しながら、化学物質との向き合い方を自ら判断し選択できる能力が涵養されるような環境教育の充実も望まれ、このための情報や機会の提供も積極的に進める必要がある。

①　情報提供

ｉ)　情報提供のあり方

化学物質と環境リスクの問題は、身近な環境問題として関心が高いが、化学物質に関する情報は専門的であったり、断片的なものが多く、普段の生活の中で環境リスク削減の取組みを進めるうえで大きな障害となっている。

特に、内分泌かく乱作用に関する情報については、他の化学物質情報とは異なるいくつかの特徴があり、極めて理解しにくい内容を含むことから、一方的な情報発信では混乱を招く場合もあることが指摘されている。

○　内分泌かく乱作用に関する情報が持つと考えられる特徴

・仮説が根拠となり懸念を生んでいる場合が見受けられる。専門家に広く受け入れられるに至っていない研究成果の一部があたかも仮説を証明する根拠のごとく扱われることがある。また、ハザード情報のみが情報として広まり、仮説から導かれ総合的に検討されたリスクが適切に理解されない状況がある。

・ほ乳類への明確な影響は観察されていない。また、仮説に対し明確に支持する結論も、積極的に否定する明確な結論も得られていない。相反する結論がある場合、「相反する結論があること」自体も伝わっていない場合があり、特に仮説を否定する研究結果については情報が伝わりにくい。

・社会的問題となったことから漠然とした不安がもたれている場合が多く、漠然とした不安そのものが増大、維持されている。

・生態系を構成する生物種やヒトに関する生理学的調整の仕組みについて未解明な点が多いことが知られていない。メカニズムそのものおよび化学物質との関連についても未だ不明な点が多いことが理解されていない。

ⅱ)　情報提供等に関する取組み（図８）

1)　継続的な情報提供とホームページの活用

化学物質の内分泌かく乱作用について、仮説を根拠としている点、相反する研究成果が存在する等の情報が十分に伝わるよう、情報を提供し続ける必要がある。ホームページの活用は、環境省が直接国民に情報を提供し続ける手段として極めて有効である。

2)　シンポジウムの活用

シンポジウム等の場を利用した情報提供も、内容とともに企画を工夫することで大きな成果が期待できる。たとえば、これまで実施してきた国際シンポジウムでは、専門家向けプログラムに一般向けプログラムを付随させた構成となっていたが、一般向けプログラムについては、わかりやすい情報を提供し、理解を促進することに主眼を置くこととする。その際、情報が適切に伝わったかどうかフィードバックによる情報提供のあり方の改善に努めていかなければならない。

一方、内分泌かく乱作用の研究は、国際的な協力が必要であるとの認識から、専門家向けプログラムは国際的な情報交換の場として引き続き開催する。また、これまで積み上げてきた日英、日韓等二国間での協力体制も引き続き維持し、積極的な情報交換を図る。

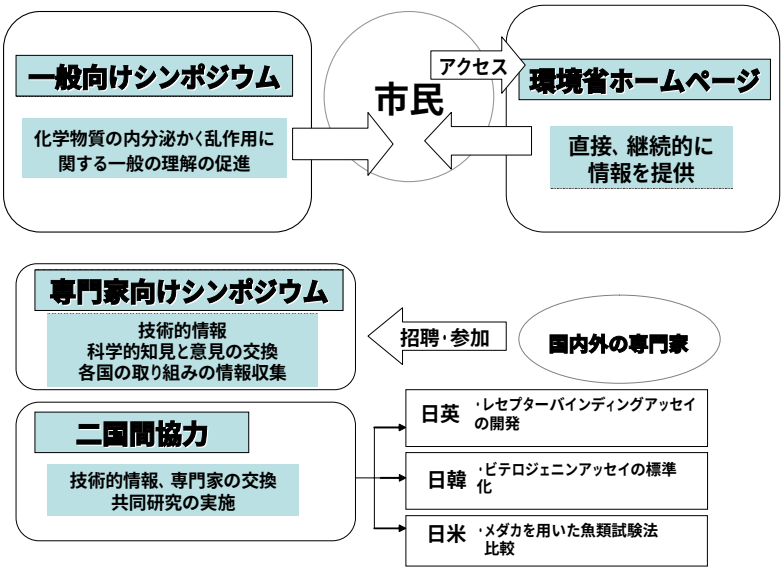


図８　情報提供等に関する取組みの概要

3)　関係省庁、産学、地方自治体、国民による情報提供、情報交換等の推進

関係省庁間では各省庁における取組み相互の役割分担(図９)を踏まえながら、情報交換を積極的に進めるべきである。

情報提供は行政から発せられる場合のみでなく、学識経験者や化学物質製造等を担う産業界を含め産官学からの積極的な情報提供、情報発信が望まれる。

また、地域住民に身近な地方自治体での独自の取組みに対しては、環境省から迅速かつ積極的な情報提供と意見交換を図る等、支援に努める。

さらに、国民の、科学的理解に立脚した情報の積極的な発信も期待される。

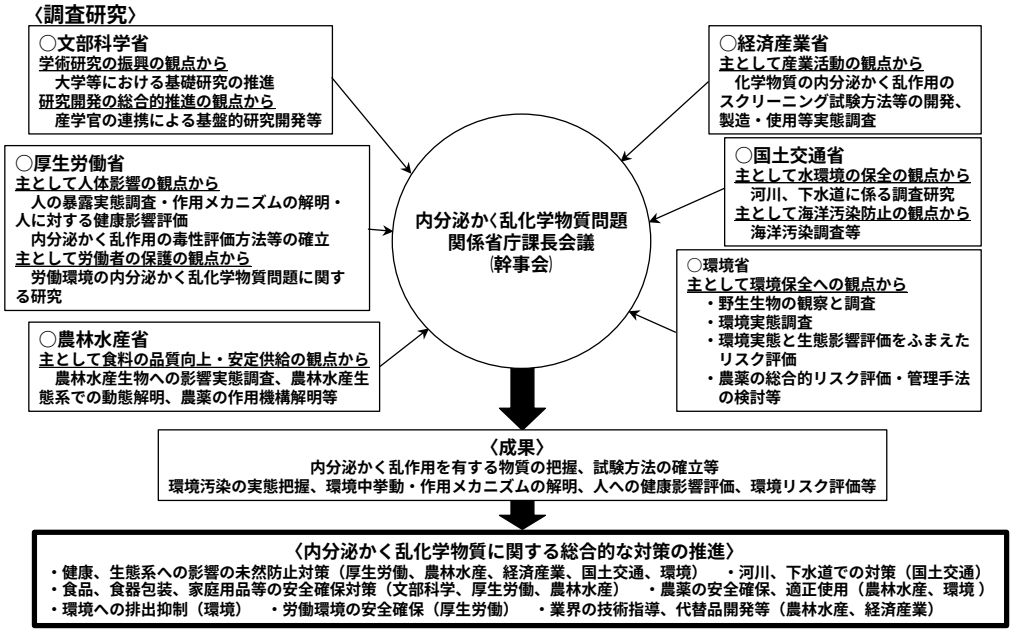


図９　各省庁の取組み役割

② リスクコミュニケーション

平成 16 年版環境白書によれば、化学物質におけるリスクコミュニケーションとは、「化学物質に関する正確な情報を市民・産業・行政等のすべての者が共有しつつ相互に意思疎通を図る」ものとされている。

化学物質に関するリスクコミュニケーションは、事業者と地域住民といった利害関係者が意見を交換し、想定される被害の未然防止と自主管理の推進という観点から行われることが一般的である。しかし、必ずしも科学的に明確になっていない部分が大きくリスク不安の高い内分泌かく乱化学物質問題においては、様々な立場の人々が一堂に会して双方向の情報提供と意見交換を行う場として重要である。まずは、内分泌かく乱化学物質問題に係るリスクコミュニケーションのあり方、具体的な展開の方法の開発をリスクコミュニケーションの専門家も交えて行う必要がある。

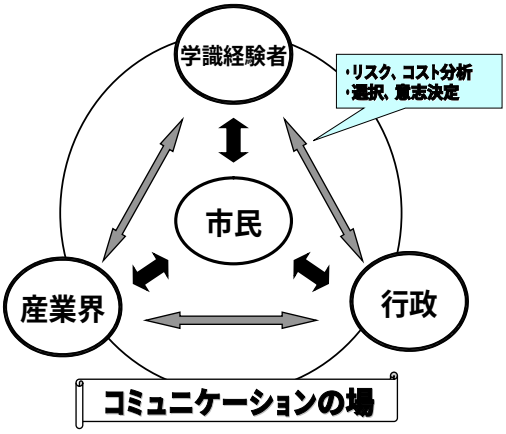


図１０　リスクコミュニケーションの概念

他方、リスクコミュニケーションの場（図１０）として、たとえば現在、市民、産業、行政の代表で構成され、化学物質の環境リスクに関する情報の共有と相互理解を目的として環境省が実施している「化学物質と環境円卓会議」（http://www.env.go.jp/chemi/entaku/index.html）等の積極的な活用が挙げられる。また、地方自治体においても、同様の場の提供が望まれる。環境省が実施した地方自治体へのヒアリング（付属資料⑥）ではリスクコミュニケーションの重要性が認識されており、今後の地方自治体での化学物質行政の柱の一つとして検討されていくことが期待される。自治体版円卓会議の開催などによって、地域のニーズに応じたリスクコミュニケーション推進が図られることが期待される。

内分泌かく乱作用に係る環境リスクをどのように受け止めるのか、どの程度受容するのかについては個々の立場で異なることもあり、価値観に関する相互理解を深めるコミュニケーションが重要である。

③　環境教育

科学への批判力が育っていない幼い段階での教育では偏った情報の刷り込みになるおそれがあるという指摘がある。しかし、一方で、すでに子どもたちは情報の氾濫のなかにさらされている。内分泌かく乱作用問題に関しては、特に、情報がわかりにくいのみならず、次世代影響に関する懸念が関心をよんでいるため、子どもたちが問題の内容を理解するより前に周囲のおとなたちからの情報で漠然と不安を持つおそれもある。

子どもたちが将来、化学物質を使用するうえでのリスク、利便性、コストについて自ら考え、化学物質との向き合い方を自ら選択できる力を涵養できるような教育が展開されることを期待したい。その際、化学物質とどのように付き合っていくのかという観点では、環境省としては、できる限り子どもを対象としたわかりやすく正確な情報発信に努めて参りたい。さらに、産官学から信頼性の高い情報が、伝え方のツール等とともに提供されることが望ましい。

おわりに

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について」に沿った取組みを行うにあたっては、調査・研究・事業について、広く公開された企画・評価体制を確立しておく必要がある。全体の取組み推進体制について図 11 に示す。

さらに、取組みによって得られた情報や研究成果は、国際的に共有すべきであり、国際機関の試験法の標準化等の活動への積極的な参加が重要である。また、関係機関間での役割分担と情報の共有も、これまで以上に進めるべきである。

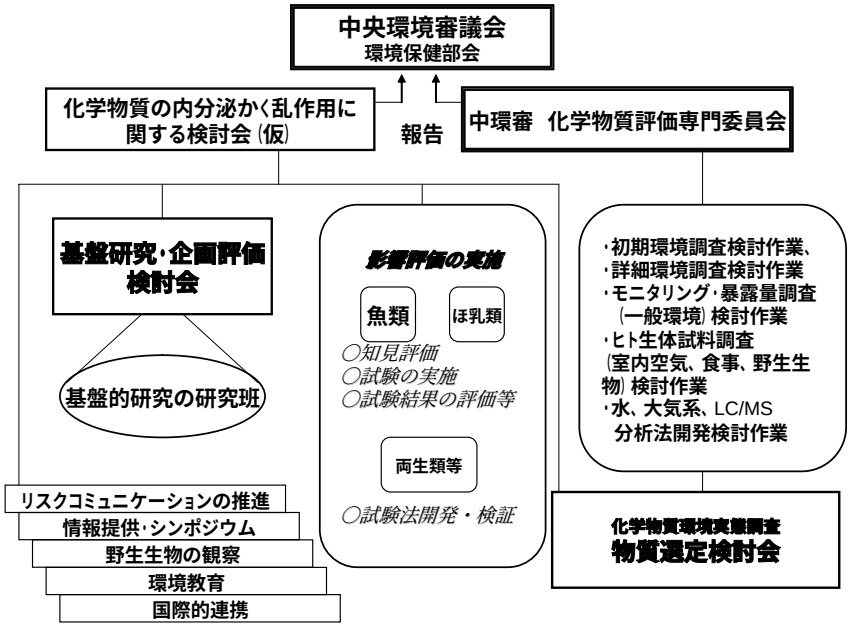


図 11　環境省における取組みの推進体制

今後さらに、国民のニーズに応えつつ、また国際的にも貢献していくため、本方針に沿った取組みを積極的に推進して参りたい。

なお、以上の本方針は、現時点における科学的な知見その他の情報に基づいて判断されたものであるが、今後の調査・研究の進展等によって新たな知見が得られた場合等においては、環境省はそれらを踏まえて本方針がより適切なものとなるよう必要な見直しを行うこととしている。