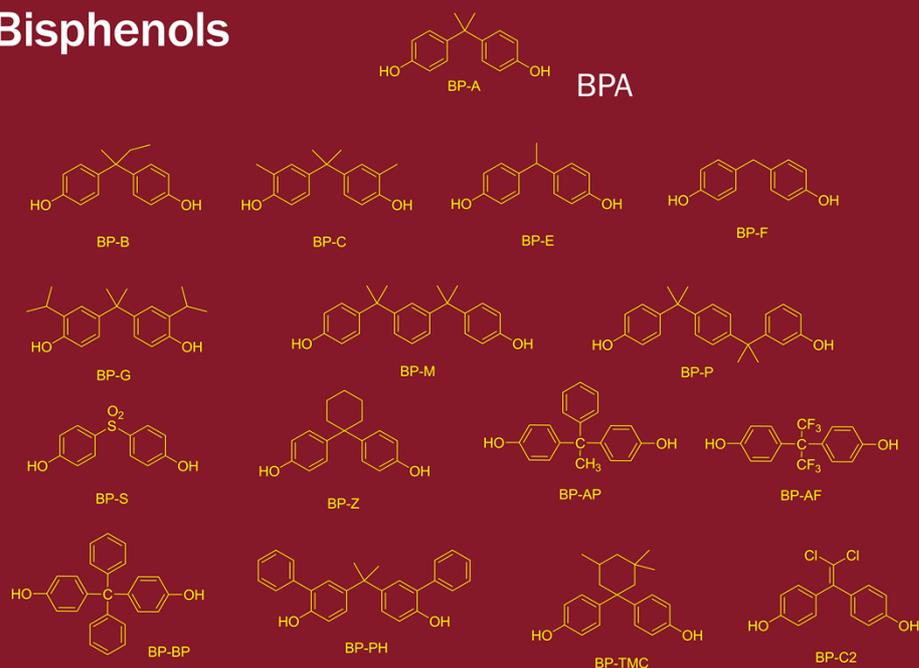
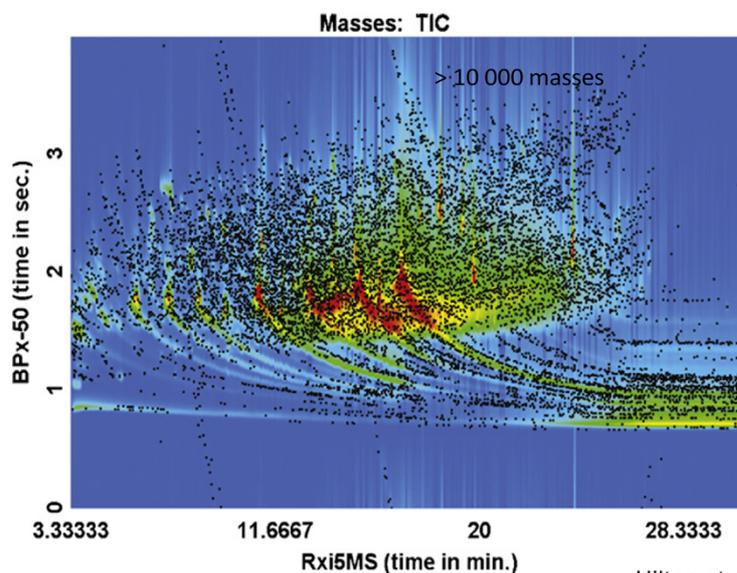


## Bisphenols



さて、ビスフェノール類ではありますが、この化合物については、これまで様々に議論されてきました。1つの化学物質と呼ばれてはいますが、実際には16の化学物質になって、ものによっては構造が大きく違うものもありますし、よく似たものもあります。そして、類似な化学物質、ビスフェノールB、C、E、F、S、ほかにも幾つかありますが、これらはおそらくは同じような作用をもたらすと考えられます。

## Background: Chemicals in dust



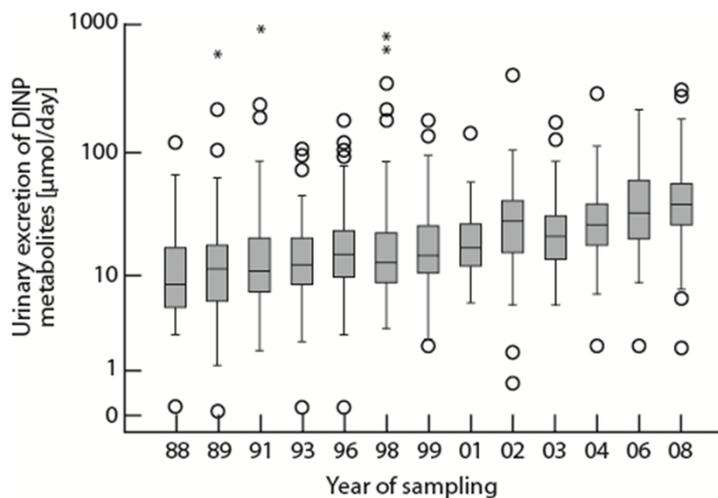
Åke Bergman  
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

Hilton et al. J.Chrom. A 2010



ほこり・ちりについてお話をいたしました。これがある意味で新たなばく露源となっています。450もの化学物質がこれまでに同定されましたが、実際には10,000以上の集合体があるということで、これらのちり・ほこり中の化学物質についてはまだ今後多くを研究しなければなりません。日本が将来この分野の研究にきちんと投資をしていただければと思います。他の多くの国々ではそのようなことが行われていませんが、大変に重要です。

## Daily urinary excretion of DINP metabolites in a German population



Åke Bergman  
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

From UNEP/WHO 2013 Report on EDCs



これはEDCの2013年のレポートに入っているデータですが、これは前にもお示しましたように、10%ずつ対策によって下がっていくこともある一方において、残念ながらフタル酸エステルは濃度がどんどん上がっていくというドイツ国民のこのようなデータも存在します。

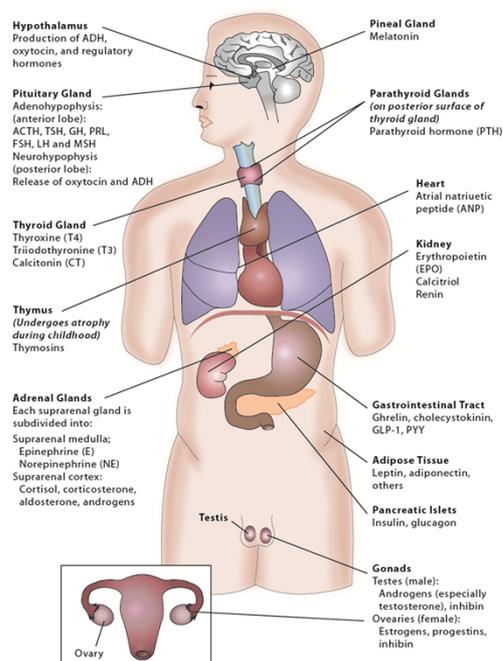
また別の図を見ましても、生産が上がっている。そしてばく露が増えるということが起きています。

## Hormone systems and hormones

Around 50 hormone systems with around 100 signalling compounds.

Systems in focus so far:  
Estrogens, Androgens and  
Thyroid hormones - EAT

Hormone systems well preserved between species



Åke Bergman  
EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

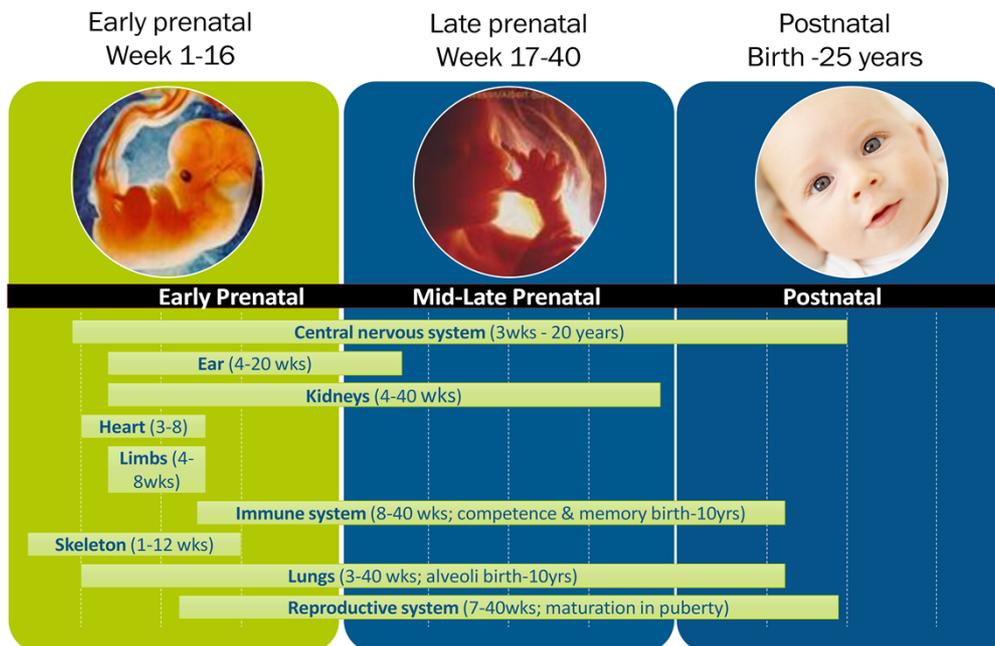
From UNEP/WHO 2013  
Report on EDCs



では、生物学的な側面に移りたいと思います。私ちょっと恥ずかしいと思っていることがあります。なぜかといいますと、ホルモン系を2002年の文書の中では何も言及しなかったからなんです。現在、50のホルモン系が存在します。そして100のシグナル物質が存在します。まだまだ多くの研究が必要です。エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンばかりに今まで着目してきました。グルココルチゾールやホルモンについては少しは研究はしたのですが、十分ではありません。ただ、有利な点があります。野生生物が使いますホルモン系というのは、今まで生物種間においてよく保存されていますから、魚その他の生物種からヒトまでいろいろと研究を適用することができます。

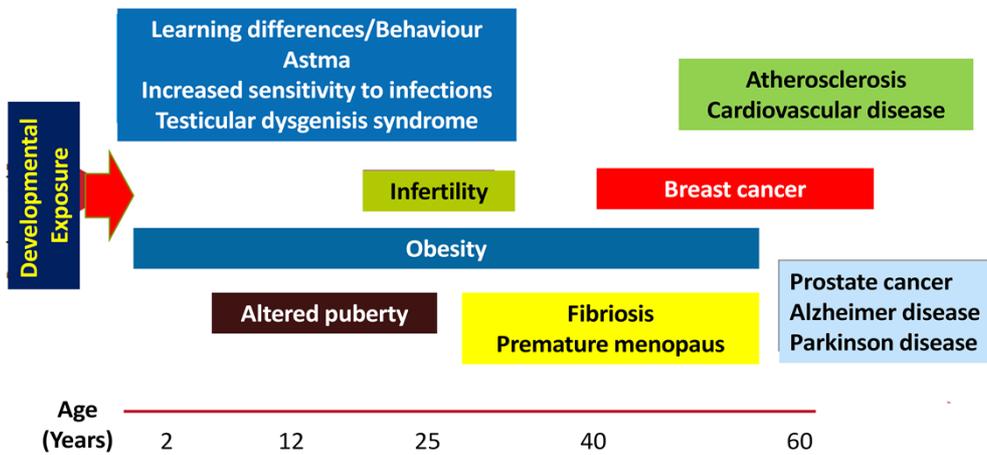
小さな字なので見にくいかもしれませんが、組織の中で、例えば松果体、上皮小体、下垂体、腺下垂体等々と書いてありますけれども、多くのその他の組織で私たちが研究しなければいけないものがあります。甲状腺、胸腺、胸腺ホルモンなども1980年代の後半、スウェーデンでも研究されております。

## Risks related to windows or exposure



ということで、まだ私たちが、ある情報に基づいて進めていかなければなりません。レポートの中の文書になりますが、DES (ジエチルスチルベストロール) 事件のように、出生前の初期、出生前後期までのばく露において、その個人の発育に大きな影響が与えられるということでもあります。例えば中枢神経系、これは初期から出生後までというふうに続いて発育するわけですが、四肢に関しては4週から8週間となっています。その時期にサリドマイドなどにばく露された場合どうなるかというのは、非常に残念な結果としてわかっています。免疫系はどうでしょう。リスクは非常に長くばく露として続いています。そして生殖系も長いこと続きます。

## Developmental exposure to endocrine disruptors manifested later in life



次のスライドですが、EDCの発達期のばく露ですが、これはライフステージ後半で顕在化します。例えばアテローム性動脈硬化症であったり、乳がんであったり、行動・学習障害であったり、肥満であったり、糖尿病もしかりであります。

## Strength of evidence

- Effects can be explained by endocrine mode of actions (mechanisms)
- The identification of chemicals with endocrine disrupting properties linked to disease outcomes in laboratory studies
- Observations of endocrine-related effects in wildlife populations
- The rate of incidence of many endocrine-related diseases or disorders in humans



では、どのようにこの証拠を構築していくのかということです。非常に複雑なテーマです。すべてのEDCを同時にこの報告の中では扱っているわけですが、その強さというのは、mode of actionという作用機構によって説明できるのかどうか。そして、証拠というのも非常に大きな強みであります。

また、私たちは膨大な実験室内の研究結果があります。それによって疾患やアウトカムを、化学物質を特定しながら説明することができます。

そして野生生物に対するリンクも忘れてはいけません。内分泌関連の影響がそこに観察されます。1章は、野生生物に着目しています、WHOの中でということです。

そして、EDCの罹患率は、ヒトにおいては増加しています。証拠としては弱いのですが、どのように説明するかによって、例えばその疾患の罹患率が変わったということであれば、何か変化があったということであれば、それは一つの証拠として、根拠として使うことができます。

## Endocrine disruption is associated with:

- female reproductive health
- male reproductive health
- sex ratio in humans
- thyroid related disorders and diseases
- neurodevelopment in children and wildlife
- hormone related cancers
- adrenal disorders in humans and wildlife
- immune function, immune diseases and disorders
- metabolic disorders
- wildlife population sustainability loss



この書物の中では、最初の3つを1つにまとめることができます。これは雌の生殖の健全性、雄の健全性。それから甲状腺関連の疾患というのが2つ目の括りになります。4番と5番。そして甲状腺関連の疾患が初期でどうなるのかということ。そして、もう一つのテーマがホルモンに関連するがんです。それから副腎不全、免疫機能、代謝不全、そして野生生物等です。このような分類でこの本がまとめられています。

## Female reproductive ED effects - Strength of evidence

Reproductive disorders prevalent in some human and wildlife populations.  
Laboratory studies give sufficient evidence that several environmental chemicals can give rise to such disorders

### Human

PCOS, fibroids, endometriosis (PCB), ovarian failure, poor pregnancy outcome, early breast development.

Likely a role for EDCs, but supporting epidemiological and experimental evidence is limited

### Wildlife

Imposex (TBT)  
eggshell thinning (DDE)  
fibroids (PCB)  
reproductive failure (PCB)



説明としてこれをどのようにまとめたかということ、そして私たちはいかに真剣にこのテーマに取り組んで、特に科学的根拠、エビデンスの強さというところに大きく注目したかということを示すページになります。これは生殖器への影響で、ヒトに関連する多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣不全、妊娠アウトカムの悪化、乳房発達の早熟化などがあります。これはヒトです。

EDCの関与が疑われるが、疫学的及び実験による科学的根拠はある意味では限定的であるというふうに結論付けました。

野生生物、インポセックス(TBT)、卵殻薄化、子宮筋腫、生殖不全、これらが非常に重要な要素として網羅されております。

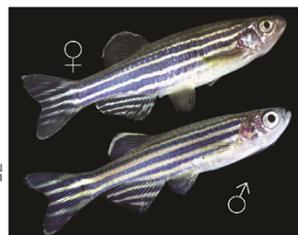
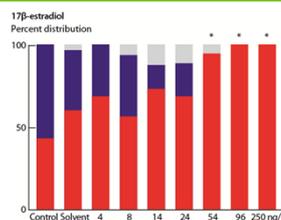
## Endocrine disrupting chemicals and sex ratio in humans and wildlife

Among the highest TCDD exposed parents in Seveso  
**81 children were born**  
**50 girls**  
**31 boys**

Significant correlation to TCDD levels in the fathers

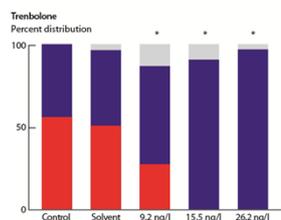
Åke Bergman  
 EXTEND Seminar 2016, MOE, Tokyo, Dec. 7

### 17 $\beta$ -Estradiol



Sex ratios in zebrafish exposed to chemicals from hatch till 60 days after hatch when sexual differentiation is normally completed. Exposure to trenbolone (a potent synthetic androgen) and prochloraz (an azoxystrobin inhibiting fungicide) masculinises the fish and the natural estrogen 17 $\beta$ -feminises them. Asterisks indicate significantly skewed sex ratios. Modified from Hölbech et al. (2006), Kirinberg et al. (2007) and Mörthorst et al. (2010).

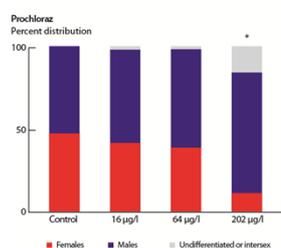
### Trenbolone



### Sex ratio disturbance in zebra fish exposed to EDCs

Female  
 Male

### Prochloraz



From UNEP/WHO 2013 Report on EDCs

性比に関してです。これはイタリアのセベソ工場で高濃度のTCDDのばく露を受けた場合ですが、81人の子どもが生まれて、女兒が50名、男児が31名というような性比になっています。これはばく露の影響だというふうに結論付けることができます。

実験的には2つの事例をこちらに紹介していますが、トレンボロンへのばく露によって性比を変えることができるということです。