

WHO国際化学物質安全性計画

WHO/PCS/EDC/02.2

内分泌攪乱化学物質に関する科学的最新知見の

グローバル・アセスメント（仮訳）

Global Assessment of the State-of-the-Science of
Endocrine Disruptors

世界保健機関、国際労働機関、国連環境計画の
代表専門家グループによるアセスメント

編集

Terri Damstra、Sue Barlow、Aake Bergman、Robert Kavlock、Glen Van Der Kraak

目次

序文	1
第1章 エグゼクティブ・サマリー	1
1.1 ドキュメントの目的と範囲	1
1.2 内分泌作用のメカニズム	2
1.3 用量 - 反応相関	3
1.4 野生生物における影響	4
1.5 ヒト健康影響	5
1.6 暴露	8
1.7 原因クライテリアおよび内分泌攪乱化学物質 (EDCs) への 暴露による影響の科学的根拠としての重要度	8
第2章 緒言および背景	
2.1 一般的背景	
2.2 一般的問題	
2.3 ヒトと野生生物の内分泌攪乱メカニズム	
2.4 用量 - 反応相関	
2.5 暴露の問題	
第3章 内分泌学と内分泌毒性学	
3.1 内分泌系の緒言	
3.2 対象範囲と用語	
3.2.1 概要	
3.2.2 恒常性	
3.2.3 内分泌軸のプログラミング	
3.2.4 内分泌攪乱物質による負荷	
3.3 哺乳類の視床下部 下垂体 生殖腺 (HPG) 軸	
3.3.1 HPG 軸の概要	
3.3.2 標的細胞の感受性	
3.3.3 内分泌ホルモンの代謝	

3.3.4	HPG 軸の旁分泌、内分泌要素の相互作用
3.3.5	HPG 軸の発生における役割
3.3.6	哺乳類性分化におけるホルモンの役割
3.3.7	非哺乳類種における HPG 軸
3.4	視床下部 下垂体 副腎 (HPA)
3.4.1	HPA 軸の概要
3.4.2	非哺乳類における HPA 軸
3.5	視床下部 下垂体 甲状腺 (HPT) 軸
3.5.1	HPT 軸の概要
3.5.2	非哺乳類における HPT 軸
3.6	光周性変換器：松果腺
3.7	HPG 軸と他の内分泌系との相互作用
3.8	内分泌系に対する理解の進捗
3.9	内分泌系の発生 / プログラミング効果
3.10	性ステロイドの非生殖影響
3.11	内分泌クロストークと内分泌攪乱物質
3.12	EDC が関連する発生・生殖毒性の作用機構と表現型上の影響
3.12.1	調査の対象範囲
3.12.2	アンドロジェン受容体 (AR) を介在する (抗) アンドロジェン
3.12.3	エストロジェン受容体 (ER) を介在する (抗) エンドロジェン
3.12.4	ステロイドホルモン生合成阻害剤
3.12.5	AhR アゴニスト：TCDD、PCBs、PCDFs
3.12.6	卵生脊椎動物において <i>p,p'</i> -DDE が誘導する卵殻薄弱化のメカニズム
3.13	発がんにおける EDC の作用機構 アトラジンの影響
3.14	神経毒性において EDC が関与する作用機構
3.14.1	概要
3.14.2	神経系の性分化
3.15	免疫毒性において EDC が関与する作用機構
3.16	内分泌攪乱影響の関与を示す論拠

第4章 野生生物

4.1	哺乳類
4.1.1	固有な視点

4.1.2	影響応答およびケーススタディ
4.1.3	結論
4.2	鳥類
4.2.1	固有な視点
4.2.2	影響応答およびケーススタディ
4.2.3	結論
4.3	爬虫類
4.3.1	固有な視点
4.3.2	影響応答およびケーススタディ
4.3.3	結論
4.4	両生類
4.4.1	固有な視点
4.4.2	影響応答およびケーススタディ
4.4.3	結論
4.5	魚類
4.5.1	固有な視点
4.5.2	影響応答およびケーススタディ
4.5.3	結論
4.6	無脊椎動物
4.6.1	固有な視点
4.6.2	影響応答およびケーススタディ
4.6.3	結論
4.7	懸案事項および調査研究の必要性

第5章 ヒトの健康

5.1	生殖
5.1.1	Introduction
5.1.2	精子の質および精巣機能
5.1.3	生殖能と妊孕能
5.1.4	自然流産
5.1.5	性比
5.1.6	雄性生殖器官の奇形
5.1.7	子宮内膜症
5.1.8	EDC _s 関与の可能性のあるその他の有害生殖影響

5.1.9	生殖についての結論と勧告
5.2	神経行動
5.2.1	緒言
5.2.2	ヒトデータ
5.2.3	動物データ
5.2.4	甲状腺ホルモン
5.2.5	神経行動についての結論および勧告
5.3	免疫系
5.3.1	緒言
5.3.2	ヒトデータ
5.3.3	実験データと動物データ
5.3.4	免疫系についての結論および勧告
5.4	がん
5.4.1	緒言
5.4.2	乳がん
5.4.3	子宮内膜がん
5.4.4	精巣がん
5.4.5	前立腺がん
5.4.6	甲状腺がん
5.4.7	がんについての結論および勧告
5.5	EDCs 潜在的脆弱性を示す関与のその他の内分泌軸

第6章 ヒトおよび野生生物における特定 EDCs の暴露

6.1	緒言
6.2	暴露にかかわる全般的問題
6.2.1	発生源
6.2.2	暴露経路
6.2.3	摂取と吸収
6.2.4	体内作用量と薬物動態
6.3	ケーススタディ
6.3.1	野生生物への暴露
6.3.2	ヒト暴露 - いくつか選ばれたケーススタディ
6.4	EDCs 暴露量の測定
6.4.1	サンプリング

6.4.2	分析上考慮すべき問題
6.4.3	混合物
6.4.4	精度保証 / 精度管理 (QA/QC)
6.4.5	暴露モデル
6.4.6	構造活性相関 (SARs)
6.5	サマリー
	付属資料 1

第7章 内分泌攪乱物質を評価するための原因クライテリア

フレームワーク案

7.1	緒言
7.2	フレームワーク案の構成要素
7.3	科学的根拠の全般的強度
7.4	具体例 - 現状と傾向の観察
7.4.1	ヒトの精液の質と精巣機能
7.4.2	北米カエルの四肢奇形
7.5	具体例 - これまでの状況と傾向の観察
7.5.1	ヒト子宮内膜症
7.5.2	ヒト神経行動発達障害
7.5.3	ヒト免疫機能の攪乱
7.5.4	ヒト乳がんの発生
7.5.5	海産腹足綱動物のインボセックス
7.5.6	バルト海アザラシの生殖機能低下
7.5.7	GLEMEDS (五大湖生物の幼胚死亡・水腫・奇形症候群)
7.5.8	集団性水鳥の卵殻薄弱化
7.5.9	アポプカ湖のワニにおける生殖異常
7.5.10	英国下水処理場排水に暴露した魚類のビテロジェニン誘導
7.5.11	オンタリオ湖のレイクトラウトの発生異常と繁殖性低下
7.5.12	オンタリオ湖の漂白パルプ工場排水に曝露した 魚類の生殖的变化

第8章 全般的結論および調査研究の必要性

参考文献

第1章 エグゼクティブ・サマリー

1.1 ドキュメントの目的と範囲

ある種類の化学物質に暴露すると野生生物やヒトの正常な内分泌システムに変化が生じるかもしれない、という潜在的有害影響を巡って、およそこの二十年間、科学的懸念と大衆的議論が広がってきている。このような内分泌攪乱化学物質（EDCs）への暴露が問題視されるに至ったのは、主に以下の理由による。

- 1) ある特定の野生生物、魚類、生態系において観察される有害影響
- 2) ある特定のヒト内分泌系疾病における発生率増加
- 3) ある特定の環境中化学物質を実験動物に暴露した際に観察される内分泌攪乱

これらの懸念を受け、各国政府、国際機関、科学者による学会、化学工業界、一般市民団体は、研究プログラムを策定し、コンフォレンスやワークショップを開催し、EDC 関連問題を検討・評価する専門者会議・委員会を結成した。このようなワークショップや委員会には多くの議事録が残されており（表 2.1 参照）、本アセスメント公表のためのバックグラウンド資料となった。

しかしながら、未説明事項が多々残されたまま懸念事項が次々に公表されている事態に鑑み、国際化学物質安全性計画（IPCS）に対しても、ヒト、実験動物、野生生物種における環境要因的な内分泌攪乱の科学的最新知見について、客観的かつ地球規模的なアセスメントが要請された。本アセスメントは、既知の総説や報告書に基づいて構成されているが、次の事項を意図したものではない。

- 1) 環境中暴露による攪乱の可能性のある内分泌系をすべて網羅すること
- 2) EDCs 検出のための既知試験方法を評価すること
- 3) リスク評価とリスク管理上の問題に対応すること

むしろ、世界中の査読された科学文献に焦点を絞り、環境中暴露と有害影響発現との関連性が内分泌攪乱メカニズムによって証明・仮定されている事例を扱った。内分泌攪乱とは、毒性学上のエンドポイントそのものではなく、有害影響につながる可能性がある機能的変化と解釈される。本アセスメントにおいては、Weybridge (1996) の定義をやや改変し、内分泌攪乱化学物質を、以下の一般的意味に定義している。

内分泌攪乱化学物質とは、無傷生物、その子孫、（サブ）ポピュレーションの内分泌系の機能を変化させ、その結果として有害健康影響を発生させる単一もしくは混合の外因性化学物質である。

潜在的内分泌攪乱化学物質とは、無傷生物、その子孫、(サブ)ポピュレーションの内分泌系攪乱を発生させると予想される特性を有する単一もしくは混合の外因性化学物質である。

EDCs への懸念から種々条件下で実施され、種々結果を考察した広範な調査研究が、膨大量存在している。ある特定の曝露シナリオとある特定の野生生物またはヒトの健康影響とを関連付けようとする場合、関連必要情報のすべてが単一の調査研究から得られることは稀である。したがって、関連知見のすべてを評価することが不可欠である。本アセスメント文書の特徴として、広範なデータセットを評価するために、限定的影響と EDCs 曝露との因果関係を評価する基本方式を提示し、客観基準を採用している(第7章参照)。

2章では、重要な一般問題(曝露 影響関連性、用量 反応相関、天然ホルモンや植物エストロジェンの役割)を総括しており、そのうちいくつかは、特に EDCs に関連が深い。

3章では、複数の作用メカニズムにおいて具体的な化学物質を例示しながら、内分泌系、ホルモンの役割、有力視される内分泌攪乱メカニズムのバックグラウンド情報を提供している。脊椎動物の内分泌系、および、視床下部 - 下垂体 - 性腺軸、視床下部 - 下垂体 - 副腎軸、視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸に重点を置いている。

野生生物(第4章)とヒト(第5章)での潜在的有害影響については、性・生殖的な発達・機能、免疫・神経・甲状腺機能の変化、ホルモンが介在するがんを主題としている。第6章では、特に EDCs に関係が深い曝露問題の他、特定 EDCs への曝露を示す世界中のさまざまな地域における限定的データについて論じている。

第7章では、広範なデータセットから得られる集大成情報を評価ための基本方式について体系的に記述することにより、EDCs 曝露と特定影響との因果関係を判断している科学的最新知見に対し、客観的アセスメントを与えている。第8章では、結論を整理し、調査研究全般への勧告をいくつか挙げている。

1.2 内分泌作用のメカニズム

EDCs が多くの作用メカニズムを経由して多くの部位に作用し得ることが、調査研究から明示されている。これまでは、リセプター介在メカニズムが特に注目されてきたが、他のメカニズム(ホルモンの合成、輸送、代謝)も同様に重要なことが明らかになってきた。EDCs への曝露と多様な生物的影響との関連性について既に多数報告されているが、そのほとんど

において作用メカニズムについての理解は乏しい。従って、EDCs への曝露による直接的影響と間接的影響、あるいは一時的影響と二次的影響との判別は困難である。*in vitro*データの *in vivo* 影響への外挿、限定的 *in vivo* データからの影響予測、実験データのヒト影響への外装を実施する際にも特別な注意を要する。EDCs への曝露によって認められる影響がどのような条件において内分泌経路メカニズムで起きているかを判断するには、多大な科学的根拠の積重ねが必要である。本アセスメント文書では、ある影響を内分泌経路メカニズムに関連付ける際、その根拠となる多くのクライテリアについて概説する(3.16 項参照)。

EDCs 作用メカニズムの知見が全般的に欠落しているにもかかわらず、内分泌機能の直接的攪乱については *in vivo* 有害影響においては、明らかに作用メカニズムが関与する例もいくつかある(3.12 項参照)。これらの例からは、次のような重要問題が提起される。

- ・ 内分泌系の「プリプログラミング」が進行している時期に EDCs への曝露を受けると、促進・抑制シグナルの機能・感度に不可逆的变化が起きる可能性がある。
- ・ 成人期における曝露では、正常な恒常性を維持する補償的メカニズムが働くため、顕著または検出可能な影響には至らない可能性がある。
- ・ 異なった生活史ステージや季節においては、同濃度の内分泌信号に曝露したとしても、影響が異なる可能性がある。
- ・ 異なった内分泌系の構成要素間でクロストークが起きるために、予想される系ではなく、予想外の内分泌標的組織において影響が起きる可能性がある。

ホルモン応答に関与する初期の分子的事象について多くのデータが得られているが、これら分子的事象と有害健康影響が発生する可能性との関連については、知見はほとんどない。このようなデータが得られない限り、内分泌介在経路を有害影響の一因とみなすには、困難と論争がつきまとうであろう。

1.3 用量 反応相関

用量 反応相関をめぐる問題は、おそらく EDCs に関して最も活発に論争されている問題である。その一つの理由は、しばしば EDCs が天然ホルモン作用に対し擬似的、拮抗的に作用するためである。天然ホルモン類(外因性 EDCs よりも強力である場合が多い)が生理機能発現濃度で存在しているため、EDCs の用量 反応相関についての考え方は、内分泌系に直接作用しない他の環境中化学物質とは事情が異なる。EDCs 低用量影響の研究報告を巡っては極めて論争が激しく、重要な課題となっている。用量 反応相関が、化学物質や内分泌

系の違いによって変化するとしても不思議ではない。EDCs の用量 反応相関を理解するためには、曝露時期が極めて重要であり、この重要性は、発達、生殖、免疫学的、神経学的影響についても、野生生物、ヒト、がんについてもあてはまる。文献では、曝露年齢をリスク因子として当然のごとく扱っている事例が多い。

1.4 野生生物における影響

数件の野外調査および実験室内研究が、ある特定の EDCs への曝露がいくつかの野生動物種・集団に有害影響を及ぼすことを示している。このような影響は、生理学的変化や種特異的性行動における微視的变化から、性分化の不可逆的变化に至るまで多様である。このほとんどが欧州と北米で得られたデータであり、水棲生物種(食物連鎖の頂点に位置する)への影響が最も顕著であるが、陸棲生物種においても影響が認められている。特定の生物種に認められる有害影響のいくつかには内分泌が介在しているようであるが、ほとんどの場合については曝露と内分泌攪乱との因果関係が不明である。以下のような事例がある。

哺乳類：有機塩素化合物(PCBs、DDE)への曝露が、バルト海アザラシの生殖・免疫機能に有害影響を及ぼし、結果的に顕著な個体数減少につながったことが示されている。このアザラシには内分泌系機能低下が認められたが、詳細な作用メカニズムは不明である。

鳥類：DDT に曝露された猛禽類において卵殻薄弱化と性腺発達異常が認められ、個体数の激変につながった。魚食鳥類において卵胚異常症候群(GLEMEDSとして知られている)が認められており、PCB への曝露が直接関連している可能性があるが、内分泌機能との詳細な因果関係は不明である。

爬虫類：アポプカ湖(米国フロリダ州)で発生したとされる農薬流出は、アリゲーター個体数減少に及ぼす EDCs の潜在的影響を示した典型事例である。性腺および発達の異常が広く観察されており、高濃度の様々な有機塩素系汚染物質が内分泌恒常性を攪乱することが原因とされてきた。汚染物質によって誘発される内分泌攪乱を説明するために、いくつかの仮説が提唱されているが、厳密な意味での原因は不明である。

両生類：両生類の個体数減少は、棲息環境の汚染の有無にかかわらず世界的に認められている。現段階では、EDCs を原因物質と特定するだけの十分なデータは得られていない。

魚類：パルプ・製紙工場排水や下水処理場の排水中化学成分が、生殖系内分泌機能影響と生殖系発達変化の原因となっていることが、多くの事例から示されている。多くのメカニ

ズム（ホルモンリセプターの相互作用、性ステロイド生合成阻害、下垂体機能変化）が関与するが、厳密な意味での作用機構や原因化学物質については、今だ理解が不充分である。

無脊椎動物：海洋性腹足綱動物に対する TBT（船底防汚塗料として使用される殺生物剤）への曝露は、無脊椎動物の内分泌系が介在する、環境中汚染物質への曝露による有害影響が最も明確な例である。TBT に曝露された海洋性腹足綱動物の雄化は、世界的な個体数減少につながった。内分泌メカニズムとしては、アロマトラーゼ活性の変化によるアンドロジェン濃度上昇が関与している可能性が高い。

野生生物の調査研究は、ヒトの EDCs への曝露の「見張り役」として提唱されてきた。しかしながら、野生生物の多様性を考慮すれば、限定的な生物種に着目して一次的調査がなされてきたに過ぎない以上、EDCs に対する応答性を外挿する場合には注意を要する。野生生物に及ぼす潜在的 EDCs 影響については個体を対照とした調査が多いが、環境リスクアセスメントでは個体群（populations）や群集（communities）を調査対象とする場合が多い。生殖活動としての増殖性、あるいは、個体群中での子孫の生存能力については、有意性を定量化することが困難である。現在の科学的知見から、野生生物における特定影響には、EDCs 機能を有する化学物質を一因としていると、全般的にいえる。しかし、ほとんどの事例で因果関係の科学的根拠は弱く、ほとんどの影響が高汚染地域において観察されている。

1.5 ヒト健康影響

ヒトのデータに対しては、懸念や関心が高い。しかし、それ単独では、低用量（一般集団において測定される濃度）の EDCs への曝露と有害健康影響との直接的因果関係に確証を与えるものとはなっていない。広範なヒト調査研究結果は、異なった曝露時期、実験設計、曝露条件においてデータが採取されているため、比較・統合は困難である。曝露データが完全に欠落している場合もしばしばである。特に懸念されるのは、後になって成熟個体機能に影響を及ぼし得るような、極めて重要な発生期における曝露データの欠落である。また、内因性ホルモンや植物エストロジェンの濃度および活性は、外因性化学物質よりも一般に高い。このような問題にもかかわらず、EDCs への曝露が有害健康影響に何らかの役割を果たしていることが示唆されており、懸念は払拭されないままである。以下のような懸念が示されている。

生殖影響：数カ国におけるヒト精子の質的低下が多くの調査研究において報告されている（1930 年代以降）。各国内あるいは各国間での比較において、精子数の重大な変化が見出されていることは確かだが、精子の質的低下と EDCs 曝露との因果関係を直接示す確証的デ

ータは存在しない。今日までの調査研究は、過去の事例を遡って調査する手法によっている。これまでの調査研究を扱った数件のメタ分析も結論がまちまちであり、この問題については依然として論争が続いている。精子の質的低下が起きてきたとしても、内分泌攪乱が原因かどうかは不明である。

ヒトおよび実験動物で得られた調査研究は、ある特定の環境中化学物質への高濃度曝露が繁殖能力を損傷し自然流産の発生率を増加させる可能性を示している。しかし、内分泌攪乱との関連は憶測の域を出ない。

性比の低下（男性の減少）が多くの国と地域で記録されており、未確認の外因的影響が関与している形跡があるが、メカニズムは解明されていない。

雄性生殖器官の発生異常、とりわけ滞留精巣と尿道下裂について、近年の発生頻度増加が報告されている。しかし、EDCs への曝露が果たす役割については不明である。実験データによれば、多くの化学物質が内分泌メカニズムを介在して雄性生殖器官発生を攪乱する可能性が示されている。

子宮内膜症：ある特定 EDCs への曝露が子宮内膜症に関連すると報告されているが、調査研究は曖昧の域を出ない。

性的早熟：EDCs が性成熟期に及ぼす影響について懸念されているが、栄養条件等の他因子が果たす役割と合わせて、可能性の高い作用メカニズムの解明を進める必要がある。

神経機能：ヒトおよび実験動物の調査研究データによれば、ある特定 EDCs(例として PCBs) への曝露（特に出産前曝露）が神経発達、神経内分泌機能、行動に有害影響を及ぼす可能性が明示されている。このような影響のいくつかについては、甲状腺あるいは神経伝達物質機能の変化によるものであることが判明している。しかし、多くの場合、内分泌メカニズムが示されるには至っていない。神経発生毒性をもたらすが既知内分泌作用をもたない化学物質への曝露によっても、類似の影響が引き起こされる。

免疫機能：ある特定 EDCs を含む環境中化学物質への曝露がヒトおよび動物の免疫機能を変化させることが示されている。しかし、そのような機能障害が内分泌介在メカニズムによるものかどうかは不明である。

発がん：以下に列挙するホルモン感受性組織での特定がんについて、近年、多くの工業地

域において発生率の上昇が認められる。この事実は、一般住民の広範な EDCs への曝露がヒト健康上有害な負荷となっている科学的根拠として、頻繁に引き合いに出される。このような発がん率上昇は、診察技術の進歩によって説明がつくものではなく、工業的な化学物質の環境中での使用と放出の増加に、およそ一致するのではないかと論じられている。

乳がん：環境中 EDCs が乳がんリスク増加に寄与しているかどうかを判断するために、多くのヒト疫学的調査および実験室的研究が実施されてきたが、これまでの科学的根拠からは、環境中 EDCs 曝露とリスク増加との直接的関連を裏付けることはできない。しかしながら、今日まで公表されている調査結果は、成人女性の EDCs 曝露濃度を測定したものであり、極めて重要な発生時期における曝露データは欠落している。乳がんリスクをもつ現代の成人女性は、有機塩素系化学物質の汚染濃度が高かった 20 世紀半ばにおいて、子宮内、幼児期、少女期、思春期に外因性曝露を受けてきた可能性がある。

子宮内膜がん：入手可能な限定的データからだけでは、EDCs が子宮内膜がんの一因となっている可能性を裏付けることはできない。

精巣がん：近年、精巣がんの発生率増加が特定国において報告されているが、発生率は国によって大きく違っている。リスクの上昇は、北欧諸国では 1910 年頃、英国・ウェールズではそれよりもやや早く始まっている。したがって、19 世紀中～後半にかけてもたらされた化学物質だけに原因を求めることはできない。停留精巣と尿道下裂の発生率が精巣がんの発生率と類似した地域性を示す科学的根拠もあり、がん発生条件が精巣発生に関連することが示唆されている。しかし、極めて重要な期間における曝露データは欠落している。

前立腺がん：数件の限定的調査研究においては、ある特定の農薬および有機塩素系化学物質への曝露が前立腺がんの発生率増加に関連性を示している。しかし、大部分の調査研究においては、そのような関連性は見出されておらず、作用メカニズムは不明である。

甲状腺がん：EDCs への曝露と甲状腺がんとの直接的関連性は示されていない。

内因性および外因性ホルモンが種々過程に及ぼす既知影響をバックグラウンドとして差し引いて判断した場合、ある特定のヒト機能（特に生殖系および発育系）が EDCs への曝露によって潜在的な有害影響を受け得る生物学的蓋然性は、総じて高いと思われる。しかも、EDCs に曝露した野生生物や実験動物において現に有害影響が認められている事実は、ヒトへの懸念の裏付として足るものである。ある地域における（ある影響についての）ヒト健康上の傾向変化も深く懸念されるべき問題であり、この分野は優先的な調査研究対象となって

いるが、非 EDCs メカニズムについても調べる必要がある。

1.6 曝露

ヒトや野生動物に認められる有害影響が EDCs に関連するものであるか否かを決定する上で、しばしば弱点となるのは、適切な曝露データの欠落である。データは、偶発的に高用量曝露された群に限定される場合が多い。曝露情報としては、欧州や北米において残留性有機汚染物質の存在に着目したものがほとんどである。ヒトや野生動物の曝露の地球規模での強度・傾向に関するものは少ない。主な曝露源は、汚染食物、汚染地下水、燃焼源、および工業製品中汚染物質を経由した経路である。極めて重要な発生期における曝露情報は、ほとんどの場合において欠落している。既存曝露データは、種々の環境媒体（空気、食物、水）についての一次的情報である場合が多く、最も関連が深い内的曝露（血液や内蔵）については少ない。わずかな例外は、ヒトの母乳と脂肪組織の試料である。多大な経費、時間、労力の投入にもかかわらず、ヒトや野生動物の曝露を評価するための世界規模的比較データは、まだ得られていない。そのような曝露情報は、野外および疫学的な調査研究での用量 反応相関を適切に評価し、その相関を用いて信頼性のあるリスク評価を行うために不可欠である。

1.7 原因クライテリア及び EDCs 曝露による影響の科学的根拠としての重要度

7 章では、健康影響上の変化と EDCs への曝露との関連性を評価するための体系的フォーマット（Bradford-Hill：1965、Fox ら：1991、Ankley ら：1997 が提唱するクライテリアの改変による）について説明する。例（表 7.1 および表 7.2）に示す通り、特定の影響と懸念される曝露との因果関係を示す科学的根拠としての有力度を総合的に判断するために、広範なデータが入手可能である（あるいは欠落している）。これらの例は、さまざまな仮説に対し決定的な結論を下せるほど十分なデータが揃っていないことを示している。しかしながら、いくつかの例においては、内分泌が介在する影響に対する懸念の必要性を示す、十分な科学的根拠根拠が存在する。

第7章 内分泌攪乱物質を評価するための原因クライテリア - フレームワーク案 -

7.1 緒言

内分泌作用を有する化学物質が、実験動物、野生生物個体群、ヒトに有害影響を及ぼすとする仮説に対し、客観的かつ中正な評価を得るためには、あらゆる関連情報を整理・構築された手法で扱わなければならない。この課題への取り組みが不可欠であるのは、実施済調査研究の量が膨大であること、単一の研究からではヒトや野生生物に対する特定健康影響を曝露シナリオに関連付けるだけの全必要情報を得ることがとうてい不可能であること、データが得られている条件（例えば、さまざまな実験条件やエンドポイント）が広範であるためである。したがって、本章では、Bradford - Hill (1965)、Fox (1991)、Ankley ら(1997)による修正クライテリアに基づいた体系的フレームワークを、EDCs 曝露と健康影響的变化との関連性のアセスメントに用いることを提言している。認識しておくべき重要な特徴として、本手法の目的は、定量的メタ分析 (Greenland, 1998) のような一次元的な関連性の推定ではなく、定性的メタ分析 (Cook ら、1994) のように異なった研究からの異なった結果を調整することである。「曝露と影響」との因果関係を評価するために本フレームワークどのように使用するか、あるいは、その因果関係に内分泌が介在する事象が関与するかどうかを説明するため、調査研究例を載せた (表 7.1 と表 7.2 参照)。これらの例は、他章において更に詳細に述べられている。

構築的な本フレームワーク手法には次の問題点が残ることを予め断っておく。

- 1) 科学的にはっきりしない事項が多々存在する。
- 2) ある程度の科学的判断が含まれる。
- 3) 追加情報が得られると、アセスメントは当然変化し得る。

本手法は、EDCs 調査研究に関連したデータの重大な矛盾や不確実性を低減するために必要な事項を特定する (第8章参照)。また、このようなアセスメントは、総合的な科学的最新知見からの定性的判定である。特定曝露条件と有害影響との可能性を関連付けるような定量的リスクアセスメントではない。フレームワークの目的は、広範で、時として矛盾する、無数のデータセットを評価するための手法を提供することである。その過程で、調査研究上の重大な欠落が明らかになり、将来的には一層有益なアセスメントが推進されるかもしれない。必然的に、調査研究における因果関係の膨大な科学的根拠を判定する場合、本手法は最も有用である。フレームワーク設定は、重大な知見上の欠落を突き止めることによって、因果関係の事例を見出すための調査の指針に成り得る。しかし、内分泌攪乱を示唆する新たな環境中シグナルを特定する場合は、本手法はあまり有用でない。

表 7.1 調査研究例

仮説の内容		評価因子					科学的根拠の全般的強度	
結果	ストレス 因子	時間的な 合理性	関連性の 強さ	整合性	生物学的 蓋然性	回復	仮説	EDC メカニズム
ヒト子宮内膜症	TCDD, PCBs	ND	*	*	*	ND	弱	中
ヒト神経行動障害	PCBs, TCDD	****	***	***	***	ND	中	中
ヒト免疫機能攪乱	DDT, DDE, PCBs	***	****	**	**	*	中	弱
ヒト乳がん発生	DDT, DDE, PCBs	*	*	*	**	ND	弱	弱
海産腹足綱動物 インボセックス	TBT	****	****	****	***	****	強	強
バルト海アザラシ 生殖機能低下	PCBs	***	**	***	***	***	強	中
トリ GLEMEDS	(PCBs)	****	****	****	****	****	強	弱
集団性水鳥 卵殻薄弱化	DDE 等の DDT 代謝物	****	****	****	***	****	強	中
アボプカ湖ワニ 生殖異常	Dicofol, 農薬殺虫剤	****	***	***	***	**	中	中
オンタリオ湖 レイクトラウト 発生異常と繁殖低下	Dioxins, coplanar PCBs	****	****	***	****	****	強	弱
英国下水処理排水に 曝露した魚類 ピテロジェニン誘導	エストロジ エン性汚染 物質	****	****	***	****	**	強	強
オンタリオ漂白パル プ工場排水に曝露し た魚類の生殖変化	漂白パルプ 工場排水	****	****	***	****	***	強	強

ND は関連データなし。本表は EDCs の影響評価のために開発されたフレームワーク（評価因子）の各クライテリアについて、科学的根拠の全般的強度を要約した。各クライテリアを弱(*)～強(****)にランク付けし、仮説の各要素（発現影響、ストレス因子、EDC のメカニズム）は、弱、中、強にランク付けした。

表 7.2 調査研究例（現状と傾向データのみ）

仮説の内容		評価因子					科学的根拠の 全般的強度	
結果	ストレス 因子	時間的な 合理性	関連性の 強さ	整合性	生物学的 蓋然性	回復	仮説	EDC メカニズム
ヒト 精液質・精巢 機能の低下	エストロジェン性 および抗アンドロ ジェン性化学物質	ND	関連性 ND 影響 *	曝露 ND 影響 *	***	ND	ND	弱
北米カエル 四肢奇形	不明原因化学物質	ND	関連性 ND 影響 *	曝露 ND 影響 *	*	ND	弱	弱

NDは関連データなし。本表はEDCsの影響評価のために開発されたフレームワーク（評価因子）の各クライテリアについて、科学的根拠の全般的強度を要約した。各クライテリアを弱(*)～強(****)にランク付けし仮説の各要素（発現影響、ストレス因子、EDCのメカニズム）は、弱、中、強にランク付けした。

7.2 フレームワーク案の構成要素

フレームワークは、判定対象となる「仮説」を明確に記述することから開始され、二つの異なった要素を含んでいる。第一に、懸念される影響（例えば、特異的なヒト疾病、生態系生物種の状態）は、個体や個体群に作用する仮定的ストレス因子に関連する。第二に、ストレス因子への曝露は、内分泌作用を介在する事象を発生させ、その事象が究極的に懸念される影響を発生させる。因果関係の科学的根拠を評価する際は、この二つの要素について明確に言及しなければならない。科学的根拠の評価は、次の5視点について実施する。

- 1) 時間的な合理性
- 2) 関連性の強さ
- 3) 観察の整合性
- 4) 影響の生物学的蓋然性
- 5) ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠

「関連の特異性」の視点は、疫学的条件での因果関係における古典的要素だが、本フレームワークには含めない。調査対象となった影響のいくつか（例えば精液の質）は、自然界において極めて末梢的であり、多くの要因に影響されるからである。また、生物学的蓋然性の要素が、作用メカニズムと影響との関連性（例えばエストロジェン擬似化合物と魚類エストロジェン誘導との関連性）を保護し、必然的に特異性を扱うからである。

- 1) 「時間的な合理性」の視点からは、懸念される影響の推定原因が、生理学的状態、疾病率、集団の健康状態の変化が発現する以前に存在したかを追求する。曝露開始についての情報が欠落している場合が多いが、曝露が影響に先んじている時間的様式の例

がいつくか存在する。

- 2) 「**関連性の強さ**」の視点からは
 - a) 集団内の影響発現率
 - b) その発現率に他の既知リスク因子が寄与する程度
 - c) 懸念される曝露に原因が求められるリスク
 - d) 実験室的研究や集団を対象とした研究から測定される用量 反応曲線の形状について検討する。
- 3) 「**観察事象の整合性**」の視点からは、どの程度の頻度において、類似する、あるいは類似しない結論が科学文献において導かれているかを調べ、明らかとなった矛盾点のすべてについて議論する。結果が複数の地域から得られているか、複数の生物種が類似した様式で反応し得るのか、研究において類似の用量が用いられているか、についても評価する。
- 4) 「**生物学的蓋然性**」の視点からは、懸念される化学物質の作用メカニズムの特定に役立つような、複数の研究領域（生物学、発生学、内分泌学、集団力学、化学や物理学的な特性など）を調べる。化学物質のメカニズムを考察することは、極めて重要である。結局は、このクライテリアこそが、ある化学物質が「**内分泌攪乱物質**」かどうかのアセスメントの本質だからである。このアセスメントにおいては、「**内分泌系機能を変化させ、その結果として無傷生物、その子孫、(サブ)ポピュレーションに有害健康影響を発生させる**」という内分泌攪乱物質の運用上の定義に、化学物質を一つ一つ照合する。
- 5) 「**回復の証拠**」の視点からは、疑われる曝露の低減や中止に対し、有害影響発現が可逆的であるかどうか調べる。いくつかの影響は、発生の過程においてインプリントされるために、次世代にならないと回復が起きない、ストレス因子に曝露されていない次世代においても発現が起こり得るという認識が、回復の問題を検討する際には重要である。

7.3 科学的根拠の全般的強度

フレームワークの最終部分である「科学的根拠の全般的強度」は、懸念される影響と化学物質曝露との関連性、そして、その関連性において内分泌系が介在するメカニズムが関与しているかどうかについて、一定の評価を与える。この結論的所見は、先述の5視点からのクライテリアから導き出される。

7.4 具体例 - 現状と傾向の観察

7.4.1 ヒトの精液の質と精巣機能

仮説：長年に渡る地球規模でのヒト精液の質的低下は、極めて重要な精巣発達期において、エストロゲン性、抗アンドロゲン性（エストロゲン性と同一であるかは不明）その他の未同定化学物質への曝露が増加していることに関連している。

時間的な合理性：世界の様々な地域での調査研究から、男性の精子数と精液量の顕著な減少が長期にわたって示されている。しかし、精液の調査研究例のうち、胎児期、幼児期、成人期において、エストロゲン性あるいは抗アンドロゲン性化学物質への曝露をアセスメントしている例は、一件もない。また、影響が胎児期あるいは新生児期における曝露に起因するのではないかと、もし考えるならば、既に化成品の使用が広まる以前から減少が始まっていることを説明せねばならない。

関連性の強さ：ヒト影響と懸念される化学物質との仮定的因果関係を直接示すデータは、存在しない。影響の強度としては、メタ分析において過去 50 年間に約 50%、米国で毎年 1.5%、欧州で毎年 3.5%の精子の質的低下が認められる。

整合性：懸念される化学物質と曝露影響との整合性を扱ったデータは、存在しない。20 国から 1938 年から 1990 年にわたって公表された調査研究をメタ分析すると、長年に渡る男性の精子数と精液量の低下が示される。その後、ある大都市において長年に渡って実施された調査研究では、長期的な精子の質的变化は、10 件で低下、6 件で改善、8 件で変化無しであった。この結果の整合性の低さは、精液の質的研究における潜在的混乱要因（例えば、様々な集団特性、精液の採取・分析方法の違い）で説明がつく。「妊娠が起きるまでの時間」（妊孕能）に対して多くの要因が影響することには留意すべきであるが、妊孕についての 2 件の調査研究において、精液の質的低下を支持する結果は得られていない（夫婦間での妊孕率低下は認められていない）。

生物学的蓋然性：内因性エストロゲンは、精巣の発達を左右する。しかし、ジエチルstilbestrolなどのエストロゲン薬剤に対するヒト胎児期曝露は、妊孕率に及ぼす影響と関連していない。ヒトの発生学的なエンドポイント（精巣がんや雄性生殖器官の奇形）発生率の増加傾向を示すデータから、生物学的蓋然性が支持される。更には、エストロゲン性や抗アンドロゲン性の化学物質（エストラジオール、ノニルフェノール、メトキシクロール、ピンクロゾリン、フタル酸エステル類、TCDD など）曝露による雄性生殖器官発達や成熟精巣機能への有害影響を示した実験動物データからも支持される。これら化学物質による雄性生殖器官発生攪乱は、出生前後の時期で特に起き易く、成熟精巣機能に影響を及ぼすには、更に高用量の曝露が必要となる。

回復：関連データは存在しない。

科学的根拠の全般的強度

影響に関する限り、科学的根拠は弱いと判定されている。精液の質的低下をめぐる世界的傾向は、現在のデータからは支持されない。特定の地域や都市における低下を示した調査研究もあるが、低下を見出せなかったとする調査研究もあることから、地域的傾向が一部にはあっても世界的傾向となっていないことが示唆される。曝露データが欠落している以上、仮説の有力性を強化する科学的根拠は存在しない。

EDC が関連するメカニズムについては、ヒトにおいて支持的データはない。しかし、仮説の生物学的蓋然性は、臨床経験と実験系から得られる情報に基づいており、有力である。

7.4.2 北米カエルの四肢奇形

仮説：内分泌機能に影響する化学物質曝露が、北米カエル個体群の四肢奇形の広がりを増大させた。

時間的な合理性：北米の広範囲で捕獲された奇形カエルについて、近年、観察件数の増加が認められ、仮説影響の発生率の増加が示唆される。化学物質曝露が全般として世界的減少傾向にある中、時間的な合理性を適切に説明することは困難である。

関連性の強さ：化学物質曝露との関連性の強さは弱い。

整合性：奇形の原因となるストレス因子についての情報が欠落している以上、時間や場所の違いによっても反応が一定的かどうかを評価することは困難である。

生物学的蓋然性：両生類の発生において内分泌過程が関与していることを示す最新知見は、環境中化学物質曝露もカエルに認められる影響の原因となり得ることを、基本メカニズムの見地から説明している。しかし、因果関係については更に調査を進める必要がある。

回復：入手可能なデータなし。

科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、カエル個体群における奇形発生率が、増加しているか増加傾向にあることを示す重要な科学的根拠が存在する。このような奇形の原因化学物質の存在や内分泌機能影響の関与を示す科学的根拠は、現時点では弱い。

7.5 具体例 - これまでの状況と傾向の観察

7.5.1 ヒト子宮内膜症

仮説：女性の子宮内膜症は、TCDD や PCBs への曝露が介在する内分泌攪乱に関係する。

時間的な合理性：評価不可能。子宮内膜症は一般的女性疾病であるため、時間的傾向を示すデータは皆無に近い。ダイオキシン類や PCBs への曝露は、普遍的であるといえる。

関連性の強さ：TCDD/PCPs を原因とする子宮内膜症の割合については推定されていない。ケースコントロール研究 1 件のみが、オッズ比 7.6、(95%信頼区間 0.87 - 169.7) を得ている。

整合性：調査研究 2 件が血清中 TCDD 濃度と子宮内膜症との関連を報告しており、内一例は用量 反応相関を示していない。PCB への曝露と子宮内膜症との関連を報告した調査研究も一例ある。別な調査研究では、血清中の PCBs やダイオキシン類と子宮内膜症との関連性を認めていない。高濃度 TCDD に曝露したセベソの女性においては、関連性が認められなかった。

生物学的蓋然性：内因性エストロジェンあるいはエストロジェン薬剤への曝露と子宮内膜症との間には、明瞭な用量 反応相関が存在するが、TCDD はエストロジェン作用を減弱させる場合がある。サル子宮内膜症の調査研究においては、相反する科学的根拠が得られており、TCDD 曝露によって用量 - 反応相関が認められた例、TCDD 曝露によって二峰性の用量 - 反応相関が認められた例、PCB 曝露によって用量 - 反応相関が認められなかった例がある。マウスの場合(ラットの場合は事情が異なる)、子宮内膜症の外科的手術による誘発率は、比較的高用量の TCDD や 4 - クロロジフェニルへの曝露によって増加した。

回復：関連データなし。

科学的根拠の全般的強度

ヒトや実験動物のデータが相反的であること、高用量 TCDD に曝露した女性において関連性が認められないこと、TCDD に抗エストロジェン効果が認められることを理由として、ストレス因子と影響との関連仮説の科学的根拠は、弱いと判定される。

ヒト子宮内膜症の発生は、エストロジェンとプロゲステロンとのバランスによることが知られており、EDC 関与のメカニズムを示唆している。

7.5.2 ヒト神経行動発達障害

仮説：幼児のヒト神経行動発達障害は、PCBs 曝露が介在する内分泌攪乱に関係する。

時間的な合理性：ヒト神経行動発達障害は、出生前および出生後初期における PCBs 曝露に付随して観察されている。

関連性の強さ：、継続的な各種有害影響が、比較的高濃度の PCBs（日本のカネミ油症や韓国の Yu-Chen 中毒事件）に曝露した母親の子供に観察されている。それよりも弱く、継続性が低い影響が、より低濃度の PCB に曝露した集団に観察されている。

整合性：高濃度 PCBs に曝露した子供の神経学的影響を報告した調査研究数件では、測定された影響が、ある程度の変動性を示している。科学的根拠を審査するにあたっては、子供の神経学的機能の測定が複雑であること、報告対象集団が多様であること、複数の研究間で相互追試的な検討がないことが判断に加味された。更には、曝露時期、とりわけ出生後曝露が極めて重要であるにもかかわらず、その視点からの詳細検討は、まだ実施されていない。

生物学的蓋然性：PCBs などの AhR アゴニストは、甲状腺ホルモンや性ホルモンの作用を阻害することが知られており、それらのホルモンは、脳の正常発達にとって極めて重要である。PCBs は、ある集団での曝露濃度において、甲状腺機能低下作用をもつことが知られている。妊娠期間中に PCBs 曝露した児動物での神経行動影響発現および脳内チロキシン脱沃素化酵素の濃度上など、実験動物における科学的根拠が生物学的蓋然性を支持している。

回復：関連データなし。

科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と影響との関連仮説について、科学的根拠は、ある程度信頼可と判定された。数例のヒト研究において、様々な程度の有害影響（重度から軽度）が示されているが、運動・精神発達の遅延・障害は同一系列に属する。産後曝露影響の可能性以外は、PCB 曝露との関連性に時間的な合理性があり、用量 - 反応相関が調査研究横断的に認められており（同一調査研究内では必ずしもそうではない）十分な整合性が認められる。いくつかの調査研究（母親血清、臍帯血清、母乳）においては、曝露条件測定が不完全であるため、解釈が複雑になる。

ヒトにおいて EDC 関連メカニズムを直接示す科学的根拠は、母親血清中および母乳中の PCB/PCDD/PCDF/TCDD 濃度に限定されており、乳児 T₄、TSH 濃度はいずれも正常な臨床値の範囲内ではあるが、乳児 T₄ 濃度とは負相関性、TSH 濃度とは正相関性が報告さ

れている。科学的根拠は、総合的にある程度信頼可と判定される。

7.5.3. ヒト免疫機能の攪乱

仮説：内分泌機能上の変化による免疫機能攪乱は、PCBs や TCDD 曝露によって起きる。

時間的な合理性：ヒトのデータのほとんどが、子宮内曝露や曝露事故についてのものである。曝露後に影響が評価されているが、曝露前の症状や免疫機能細胞の基準値の測定については、データが入手できない。

関連性の強さ：子供の場合、PCBs や TCDD への子宮内曝露は、免疫機能細胞や血清抗体の異常値と関係する。出生前後に曝露した子供には、呼吸器症状等感染症状の発生率の増加が観察された(アレルギー性疾患の発生率は低下)。極めて高濃度(Yu-Cheng コホート)からバックグラウンド濃度(オランダにおける母乳哺育の調査研究)までの広範な曝露において、このような観察がなされている。成人の場合、曝露事故や職業曝露の後、免疫機能変化が一例以外の全例において観察されているが、通常的环境濃度については記録データ記録がない。

整合性：高濃度曝露では、子供や成人の免疫機能攪乱を示す科学的根拠は多い。低濃度曝露では、子供 1 件、成人 0 件の調査研究データしかない。

生物学的蓋然性：*in vitro* と *in vivo* のデータから、TCDD が AhR を経由する胸腺萎縮を誘発することが示唆される。また、TCDD は、アポトーシスあるいは骨髄への直接作用によって、胸腺細胞の供給を阻害する可能性がある。これらのデータは、ヒト調査研究を定性的に支持する。

回復：カネミ油症事故コホートの経時的データにおいて、血清 IgA と IgM の濃度低下は曝露 2 年後に回復したが、呼吸器症状発生率の高値は更に長期間に渡って続いた。

科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と影響との関連仮説については、科学的根拠は、ある程度信頼可と判定された。子供や成人の調査研究のほとんどが、高濃度 TCDD 曝露と免疫機能測定値との間にある程度信頼できる関連性を示している。低濃度 PCBs 曝露後の免疫機能攪乱についての科学的根拠は、1 件の研究に限定されており、もっと多くの科学的根拠がどうしても必要である。

EDC 関与の作用については、科学的根拠は全般的に弱い。*In vivo* および *in vitro* のデータから、TCDD は、おそらく AhR を介在した胸腺萎縮によって、胸腺上皮活性を攪乱している。

7.5.4 ヒト乳がん発生

仮説：乳がん発生率の増加は、エストロゲン作用をもつ有機塩素系化学物質（PCBs、DDT および代謝産物など）への曝露が原因である。

時間的な合理性：ケースコントロール研究では、出生から閉経期までの有機塩素系化学物質の曝露様式について、あまり情報を与えていない。有機塩素系化学物質は、生物残留性であるため、現在の曝露濃度を測定したとしても、過去の曝露を反映したものである。乳がんリスクに関連する影響を検出するためには、全生涯を通しての曝露時期・曝露量とが極めて重要であろう。

関連性の強さ：ほとんどの研究が、乳がんと有機塩素系化学物質の曝露との関連を否定している。一部の肯定的研究においては、関連性が弱い。

整合性：DDT 及びその代謝産物については全 34 件中 7 件の調査研究が、統計的に有意な正の相関性を報告している。PCBs については全 24 件中 5 件の調査研究が、統計的に有意な負の相関性を報告している。

生物学的蓋然性：内因性エストロジェンの生理学的濃度が女性乳がんリスクを増大させ、その生涯累積曝露量が集団における乳がん発生率と正の相関にあることを示す強い科学的根拠がある。したがって、更に追加的にエストロゲン性化学物質に曝露すれば、おそらく疾病リスクは増大するであろう。しかし、有機塩素系化学物質のエストロゲン活性は、内因性ホルモンや植物エストロゲンと比較すれば微弱である。そのため、PCB や DDT 曝露によって上乗せされるリスクは、内因性エストロゲンによるリスクよりも極めて小さく、おそらくケースコントロール研究においては検出されないであろう。

回復：関連データはない。

科学的根拠の全般的強度

影響としての乳がんについて、いくつかの有効もしくは適切な調査から、発生率増加を示す科学的根拠は、ある程度信頼可である。乳がん検診実施や早期発見が、報告されている増加に寄与しているかもしれない。

ストレス因子については、PCBs、DDT、その他の有機塩素系化学物質曝露がリスクを増大させるとする仮説を裏付けるには、科学的根拠が弱い。結果に整合性が欠落していること、関連性が不十分なこと、生物学的蓋然性が疑問視されることが、その理由である。EDC 作用機構についての科学的根拠も弱い。

7.5.5 海産腹足綱動物のインボセックス

仮説：船体に塗装された防汚塗料由来の TBT は、内分泌攪乱メカニズムによって、メス腹足綱動物における偽雌雄同性体（インボセックスと命名されている）を誘発する。

時間的な合理性：TBT の使用は、インボセックス発生率の増加と個体数の減少とに関連性を示している。

関連性の強さ：インボセックス発生頻度およびペニス発生程度とは、TBT 曝露の程度と関連性を示している。実験室的研究においては、新腹足綱動物の軟体類において、TBT のインボセックスへの影響が確認された。インターセックス（間性）と命名された類似の状態は、TPT によって卵管に変化が起きる現象であり、タマキビ類腹足綱において発生している。

整合性：地球規模で腹足綱動物個体群への影響を示す科学的根拠は強い。約 50 の属における 100 以上の種においてインボセックスが観察されており、TBT 曝露した腹足綱動物における一般的な現象となっている。

生物学的蓋然性：TBT 影響は、特定条件下で実施された実験室的研究によって再現されている。TBT 作用メカニズムが、アンドロジェン濃度上昇（アロマターゼの阻害）という内分泌的原理をもつことが判明しているが、依然として理解は不完全である。

回復：防汚塗料としての TBT の使用禁止は、環境中 TBT 濃度の低減、それに伴うインボセックス発生率の低下や被害を受けた個体群の正常繁殖の回復に、これまでのところ有効である。

科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と発現影響との関連仮説について、TBT がメス腹足綱動物の性発達・生殖に影響を及ぼす科学的根拠は、環境中化学物質曝露が個体群レベルでの負荷をもたらすことを示す最も有力なケーススタディの一例となっている。

EDC が介在する作用機構については、アロマターゼ活性変化がステロイドホルモン・プロフィルの変化（アンドロジェン濃度上昇）をもたらすと考えられ、科学的根拠は強いとみなされる。

7.5.6 バルト海アザラシの生殖機能低下

仮説：PCBs 誘導体など、残留性有機塩素系汚染物質への曝露は、内分泌メカニズムによって、バルト海アザラシの生殖毒性の原因となっている。

時間的な合理性：高濃度の残留性有機塩素系汚染物質は、バルト海アザラシ個体群の正常な繁殖性の低下と強い相関性を示している。有機塩素系汚染物質への曝露は、不妊や繁殖性低下をもたらすと考えられる子宮の変化など、広範な奇形の発生と一致している。

関連性の強さ：生殖有害影響と原因化学物質との関連性は、全般的に薄弱である。生殖影響との関連が不明な病理学的損傷や免疫機能変化も多く、この問題を一層複雑にしている。

整合性：野外条件においては実に多くの因子が変動する可能性があり、反応の整合性を評価することが困難であった。しかしながら、海洋哺乳動物の地球規模的観察では、バルト海アザラシが生殖上の変化に感受性である科学的根拠が示される。

生物学的蓋然性：バルト海アザラシとゴマアザラシの準フィールド研究の結果から、有機塩素系化学物質への曝露と生殖影響とに一連の関連性が認められた。しかし、調査研究の設計が不適切であり、因果関係の立証は、まだ明快でない。

回復：反応と経時的回復との整合性を調べている例は少ない。汚染物質濃度の低減に伴い、繁殖は全般的に改善されている。

科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、バルト海アザラシ個体群の正常な繁殖が負荷を受けており、曝露個体群のあるものにおいては副腎機能に変化が起きている有力な科学的根拠が存在する。しかし、副腎機能変化と生殖障害との関連性は立証されておらず、EDC 関与の作用機構が存在する科学的根拠は、ある程度信頼可と総合判定される。

7.5.7 GLEMEDS

仮説：米国五大湖の集団性・魚食性水鳥における発生奇形や卵胚死亡は、PCBs 等の残留性有機塩素系化合物への曝露によるものであり、これら化学物質は、内分泌介在メカニズムによって作用する。

時間的な合理性：五大湖の魚を餌としている数種の鳥類（ウ、セグロカモメ、フォースターアジサシ、アジサシ、ハクトウワシなど）は、1940年代から1970年代初期にかけて個体数が激減し、この現象は、高濃度の残留性有機塩素化合物への曝露と関係性があった。GLEMEDS 発生率は、環境中アルファー化合物の濃度低減に伴って減少している。

関連性の強さ：本症候群が残留性有機塩素化合物への曝露によってもたらされることが、

生態疫学的研究から指摘されている。特に PCBs は、卵に蓄積する。室内実験は、AhR アゴニストへの曝露と GLEMEDS 症候群との関連性を立証する手段となってきた。

整合性：五大湖の複数地点、複数種の鳥類において類似した反応の様式が認められることから、曝露と影響とを結びつける科学的根拠には重みがある。類似した反応は、PCDFs や PCDDs に曝露したニワトリにも認められた。

生物学的蓋然性：いくつかの調査研究から、ライフステージ初期が AhR を介在して作用する化学物質に対し、特別に感受性が高いことが確認されている。

回復：有機塩素系化合物への環境中曝露の低減に伴い、GLEMEDS 症候群の広がりや重篤度に低減が認められている。

科学的根拠の全般的強度

想定されるストレス因子と GLEMEDS 発現影響との因果関係の科学的根拠は、(いくつかの地域で示され、室内実験で支持されている通り)、強力である。

影響(卵の水腫と死亡)が内分泌機能の変化と必ずしも関連せず、モデル系を用いたメカニズム研究も欠落している。したがって、本観察に EDC メカニズムが関与していると言いつ切ることは難しい。

7.5.8 集団性水鳥の卵殻薄弱化

仮説：DDE 曝露による卵殻薄弱化は、内分泌介在メカニズムによって、卵殻の損傷その他の生殖有害作用をもたらす。

時間的な合理性：北米や欧州で殺虫剤 DDT が濫用された時期に、DDE が誘発する卵殻薄弱化のため、いくつかの鳥類種が絶滅の危機に瀕した。

関連性の強さ：同様の影響が北米と欧州の調査研究でも見出されていることから、DDE 曝露と卵殻薄弱化との関連性は強い。

整合性：DDE による有害反応は、多くの場所と生物種において認められている。DDE が誘発する卵殻薄弱化への感受性は、鳥類種によって大きな差がある。違った種で観察される卵殻異常には、違ったメカニズムが原因となっているかもしれない。

生物学的蓋然性：実験室的研究と *in vitro* 研究の多くが、DDE 曝露と有害生殖影響との関連性を立証している。しかし、実験室的研究からは、作用機構について多少矛盾する結果が得られてきた。

回復：DDT および代謝産物の曝露が低減した結果、卵殻薄弱化に感受性な多くの生物種において、個体数の劇的な増加が認められた。

科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、DDE 曝露によって卵殻薄弱化が起きる科学的根拠は、強い。

厳密な意味での DDE 作用メカニズム、そのメカニズムが内分泌機能変化に關与する程度については、不明な点が多い。EDC 作用機構が影響に關与する可能性は、感受性種の粘液腺におけるプロスタグランジン生成との關連性から、ある程度信頼可と考えられる。

7.5.9 アポプカ湖ワニの生殖異常

仮説：アポプカ湖ワニに觀察される生殖腺と内分泌の異常は、農薬ジコホール（代謝物と環境中分解産物を含む）の流出もしくは農業で継続使用されている化学物質への曝露の結果である。

時間的な合理性：アポプカ湖においては、化学物質流出後数年間、新生児や幼若ワニの個体数減少に至る繁殖不全、生殖腺やオス陰茎の発達異常、性ステロイド濃度の異常などが觀察された。このような反応の様式が、化学物質流出後 15 年以上にも渡って継続した。

關連性の強さ：類似した反応の様式が長期に渡って継続したため、關連性は強いと判定される。

整合性：アポプカ湖に限定した反応には、高い整合性が認められた（他所で觀察される反応の様式は一般に多様であった）。

生物学的蓋然性：アポプカ湖ワニが、内分泌受容体結合性や生殖毒性が知られている化学物質に、曝露したことは確かである。しかしながら、因果關係を示すデータや用量 反応 相關性を示す実験室的研究は、限定されている。

回復：アポプカ湖内の発達異常重篤度と反応勾配とに低下が認められているが、回復について入手可能なデータは限定される。

科学的根拠の全般的強度

化学物質曝露がアポプカ湖ワニ個体数に及ぼす有害影響が、比較的強く示される。

特定の化学的ストレス因子とワニ胚の内分泌状態変化との關連を支持する実験室的データはいつか存在するが、EDC 介在メカニズムによるものかどうかについての理解は、今のところ弱い。

7.5.10 英国下水処理場排水に曝露した魚類のビテロジェニン誘導

仮説：英国各地の下水処理場排水に含まれるエストロゲン性化合物は、放流河川中魚類のビテロジェニン産生と間性を増やす要因となっている。

時間的な合理性：魚類のビテロジェニン産生量と間性発生率は、いずれも排水口直近の下流で最高値を示し、場所が下流側に移行するに従って一般的に減少した。少なくともビテロジェニン産生については、排水口周辺において感受性魚類をカゴ中飼育することによって、影響との強い関連性の科学的根拠が得られている。

関連性の強さ：下水処理排水中の化学物質によってビテロジェニン産生と生殖腺発達への影響がもたらされることが、現場でカゴ中飼育された魚類および実験室内で下水処理排水に曝露した魚類の双方において確認された。欧州・北米各地での調査研究においても、下水処理場排水とビテロジェニン誘導との関連性が確認されている。一方、生殖腺発達影響については、はるかに知見が少ない。

整合性：時間的な反応様式および地域間の整合性に基けば、整合性は、高いと判定される。

生物学的蓋然性：エストロゲン性化合物が、ビテロジェニン産生量を増加させ、間性にまで至り得る生殖腺発達影響の一因となっていることが室内実験で実証されている。化学分画研究から、下水処理排水がエストロゲン類（合成エストロゲンやエストロゲン活性をもつ化成品）の主要発生源であり、観察される生物影響を引き起こしても不思議でないほどの濃度で存在していることが確認されている。エストロゲンによる雄魚ビテロジェニン誘導濃度には差があるため、類似の曝露濃度に対しても魚種によって異なる反応性を示しているのかもしれない。

回復：エストロゲン性化合物に曝露した後の長期的影響については、あまり知られていない。

科学的根拠の全般的強度

下水処理場下流のオス魚におけるビテロジェニン誘導影響については、適切に実施されたいくつかの研究が強い説得力をもって因果関係を示している。

EDC 作用機構については、環境モニタリングの情報、実験室的研究、生物学的蓋然性の調査研究が、EDC 作用機構関与の高い可能性を示している。排水中におけるエストロゲン性化学物質の存在は、EDC 曝露と影響との関連性を例証している最も良い例である。

7.5.11 オンタリオ湖レイクトラウトの発生異常と繁殖性低下

仮説：TCDD やコプラナ PCBs への曝露は、内分泌介在メカニズムによって、オンタリオ湖レイクトラウトの初期発生における死亡率増加と繁殖性低下の原因である。

時間的な合理性：残留性かつ生物濃縮性の有機塩素系化学物質の環境濃度が最高値を示していた時期に、オンタリオ湖レイクトラウト個体数が激減した。

関連性の強さ：AhR アゴニストへの曝露がレイクトラウト人工受精卵のブルーサック病を誘発し、初期ライフステージ死亡の原因となることが、室内実験で示されている。その後の遡及的研究から（時期が明確な底質コア内の PCB、PCDF、PCDD 残留量測定に基づく）近年の繁殖健全化徴候を含め、観察されてきたレイクトラウト繁殖性の歴史的傾向との強い相関性が立証された。これらの結果は、AhR アゴニストが初期ライフステージにおける死亡と個体数減少の主因であることを総合的に確定している。

整合性：限定的フィールド観察や実験室的研究が、ダイオキシン等価濃度と影響との関連性を実証している。

生物学的蓋然性：実験室的研究から、初期ライフステージが TCDD やコプラナ PCB などの AhR アゴニストへの感受性が高いことが確認されている。実験室的に発現した病理学影響（ブルーサック病など）は、野外採取されたレイクトラウト胚の観察と矛盾しない。

回復：最近の研究では、オンタリオ湖のダイオキシン等価濃度の低減に伴い、レイクトラウトのブルーサック病の発生が減ってきていることが示されている。

科学的根拠の全般的強度

実験室内外の研究において、レイクトラウトの初期ライフステージ死亡率が TCDD や PCBs などの AhR アゴニスト曝露に関連していることを示す多くの科学的根拠がある。

ストレス因子と影響との強い関連性にもかかわらず、EDC 関与の作用機構はまだ実験的に立証されていない。

7.5.12 オンタリオの漂白パルプ工場排水に曝露した魚類の生殖的变化

仮説：オンタリオ州テラス湾の漂白パルプ工場排水に含まれる化学物質は、周辺に棲息するホワイトサッカークの内分泌系機能異常と繁殖遅延の原因となっている。

時間的な合理性：一連の研究によると、オンタリオ州テラス湾の漂白パルプ工場排水に曝露したホワイトサッカークは、性成熟遅延、生殖腺発育低下、血漿中ステロイドホルモン濃度変化などの生殖発達上の変化をきたしている。現場でカゴ中飼育された魚類および実験

室内で下水処理排水曝露した魚類における調査研究から。曝露と性ホルモン濃度変化との時間的関連性が示された。

関連性の強さ：カナダやスウェーデンのパルプ工場下流魚を調べた調査研究からも、排水中化学物質を生殖機能上の有害応答の一因とみなす仮説が支持される。パルプ工場排水に曝露した魚においても有害生殖影響が認められた。

整合性：類似の反応が 10 年間に渡って観察されており（排水処理と漂白の技術進歩にもかかわらず）整合性は高いと評価される。

生物学的蓋然性：漂白パルプ工場排水は複雑な化学的混合物であるため、特異的生物活性を有する化学物質同定は困難である。このような環境に生息する魚類が内分泌活性化学物質に曝露されている証拠は、性ステロイド受容体（アンドロジェン、エストロジェン、性ステロイド結合蛋白）や AhR のリガンドをすみやかに蓄積することを示す実験である。実験室内外の研究が、有害影響が排水曝露に関連する科学的根拠を与えている。

回復：排水の放出が減少する時期（操業停止など）に採取された魚類においては、生殖系内分泌の変化が小さい。また、非汚染水に移し入れられた魚類にも、内分泌活性リガンドの急激な濃度低下が認められる。

科学的根拠の全般的な強度

漂白パルプ工場周辺に生息する魚類の生殖変化影響については、排水中化学物質が魚類の内分泌機能と生殖能力の変化の一因である科学的根拠には、強い説得力がある。

生物学的影響の原因となる活性化学物質は同定されていないが、知見は、EDC 作用機構と矛盾しない。曝露魚類のステロイド受容体の機能変化について、科学的根拠は、強いと判定される。

第8章 全般的結論および調査研究の必要性

本アセスメントでは、ヒトおよび野生生物における内分泌攪乱化学物質(EDCs)への潜在的曝露影響について科学的最新知見をまとめた。主に北米と欧州での調査研究から情報収集がなされたため、地球規模での結論を導き出すには制約がある。他地域の多く(特に開発途上国)においては、EDCsが人や野生生物に及ぼす潜在的风险に対し、目下のところ適切な対応がなされていない。環境中の特定化学物質が正常なホルモン過程を阻害することは明らかであるが、内分泌活性を有する化学物質への曝露によってヒト健康が有害影響を受ける論拠は乏しい。しかしながら、ある野生生物種においては、内分泌関与の有害影響が起きていると結論するに十分な証拠がある。この結論は実験室的研究からも支持される。

EDCsによるヒト影響の調査研究は、全般として一貫性と結論性に乏しい結果を与えており、データの信頼性を総合的に「弱い」に分類せざるを得ない。この分類は、EDCsによる潜在的な影響を決して軽視するものではなく、更に厳密な調査研究の必要性を強調するものである。本アセスメント文書では、EDCsがヒト健康に及ぼすリスクについての理解の妨げとなる多くの根本問題と混乱要因を洗い出している。目下のところ高用量曝露した調査研究のみが、ヒトがEDCsに感受性をもつことを示す唯一の証拠となっている。低用量EDCsによる慢性影響についての知見は、更に曖昧である。ヒトの幼若期でのEDCsへの曝露とその後の成人期における作用、その両者の関連性は、特に不明であり懸念されている。なぜなら、実験動物による調査研究では、初期ライフステージがEDCs曝露への感受性が特に強いことを示しているからである。ヒトEDCs曝露の潜在的因果関係について十分な回答が迫られている背景から、最近ようやく疫学的調査研究が実施されてきた。

ヒトの場合よりも野生生物では、EDCsへの暴露によって有害影響を受けてきた証拠が多い。これには、野生生物の調査研究の多くが、環境中化学物質が高濃度で存在することが知られている地域(例として点排出源、五大湖、バルト海域)において実施されてきたことも、理由であるかもしれない。これらの調査研究では、水中エコシステムに棲息する生物を主対象としている。このような生物は、特定EDCsを生物濃縮し、EDCs作用のもつ可能性がある環境中化学物質の最大の吸収源となっている。野生生物での因果関係の確定に向けた進展には、懸念対象となる生物種を実験室と野外それぞれの条件で実験可能であったことが大きく貢献した。EDCsによるヒト健康リスク評価を進める上での多くの課題は、野生生物種の場合にも該当する。しかし、EDCsによる野生生物への潜在的影響を結論付けるには、研究対象となり得る生物種数の多さ、多様な生活史での生存戦略、生理学的メカニズムの違い、多くの生物種における内分泌調節の基礎的知見の欠落など、ヒトとは異なった特別な課題が存在する。

本アセスメントは、仮想 EDCs への暴露とヒト・野生生物の健康影響とを結びつけるほど十分な情報が存在しないことを明らかにした。内分泌活性を有する広範な種類の化学物質を同定・定量する作業には進展が認められてきた。調査研究は、難分解性で生体・環境中に生物濃縮される化学物質について主に注力されてきた。ある程度分解性をもつ化学物質への暴露についての調査研究、あるいは生物学的アッセイ方法の開発にも、最近ようやく注力されるようになった。このようなアッセイを利用すれば、一層直接的に内分泌活性を有する化学物質の評価が可能となるであろう。内分泌系がダイナミック性に富んだものであることを念頭に、今後の EDCs 調査研究は、これらの化学物質への暴露の時期、頻度、継続時間に更に集中して取り組む必要がある。

本アセスメントでは、本研究分野において依然として存続する懸念に答えるために、更なる調査研究の必要性を強調している。調査研究への専門的勧告は、本アセスメント文書の各章にて言及されているが、多くの国際ワークショップの議題ともなっている (Kavlock ら, 1996; EC, 1996; Ankley ら, 1998; NRC, 1999; Vos ら, 2000)。以下の広範な研究調査分野において国際協力的取組を強化していくことは、懸念の解決に役立つと予想され、優先度が高いとみなされる。

1) 内分泌が介在する影響の基礎となる生物学

- ・ヒトと野生生物の内分泌系についての基礎的知識の拡充。
- ・あらゆる生物学的組織のレベルおよびライフサイクル上重要なステージにおいて、正常な生殖や生活、免疫機能、神経行動、がん発生に対し、内分泌攪乱が妨害的に作用している可能性があるメカニズムの範囲を解明する。

2) 方法論

- ・環境中に近い濃度での用量 反応相関を評価するために、改良方法を開発する。
- ・個体および個体群における内分泌関与の影響を検出するために、より特異的かつ高感度なバイオマーカーを開発する。

3) モニタリング

- ・個体群の状態についてのベースラインデータを得るために、「見張り役」としての野生生物種の長期モニタリングを拡充する。
- ・野生生物群での EDCs 暴露と影響を更に大規模な見地から評価するために、国際協力および共同研究体制を見直す。
- ・地域的および経時的比較を可能とする情報を得るために、ヒト健康影響についての動向

のモニタリングを拡充する。

4) 内分泌攪乱物質の特定

- ・環境中に近い濃度において個体群に高負荷影響を及ぼす可能性が高い候補化学物質（残留性、非残留性、天然、人為的合成）の化学的特定作業を継続する。
- ・暴露の「ホットスポット」あるいは特別に懸念すべき影響を特定する。
- ・内分泌攪乱物質への感受性が最も高いと考えられるサブグループについて重点的研究を進める。
- ・個体群の健康について、他の環境ストレス要因に関連する内分泌攪乱物質の役割を評価する。

5) データベースの開発

- ・北米や欧州以外の国々からもデータを収集し、環境汚染、暴露、健康影響の現状と傾向について更に優れた地球規模データベースを開発する。
- ・内分泌攪乱作用についての情報共有のために、国際協力体制を改善する。

科学的最新知見に対する本アセスメントは、EDCs が野生生物やヒトに及ぼす影響について、今日の私たちの理解が不完全であることを明らかにした。高濃度暴露がヒトと野生生物の双方にとって負荷となり得る科学的根拠は、この潜在的な毒性メカニズムに注視を継続する必要性を示している。

潜在的な内分泌攪乱作用をもつ多くの化学物質に低用量かつ慢性的に曝露された場合の影響、あるいは、内分泌系が恒常性維持のために果たす本質的役割に関して、懸念や不確実性が払拭できない現状では、これら化学物質への暴露による潜在的影響について理解を深めることは、疑いなく国際的優先取組事項である。EDCs 影響をより被りやすいライフステージと生物種を特定し、このような毒性メカニズムが個々の個体群や群集にどのように影響しているかを理解することが必要である。