

SPEED'98 (p1~p11) とグローバル・アセスメントとの比較表(案)

0 はじめに

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
・経緯		<p>・環境庁においては、「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」による中間報告書を踏まえて、内分泌攪乱化学物質問題についての環境庁の基本的な考え方及びそれに基づき今後進めていくべき具体的な対応方針等を収録するものとして「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」を発表。</p> <p>・「内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質」としてリストアップされている67物質は、内分泌攪乱作用の有無が必ずしも明らかになったものではなく、今後優先して調査研究を進めていく対象として選定されたものであるが、しばしば「環境ホルモン」と誤解を招いている状況にある。</p> <p>・環境庁においては、全国一斉調査を実施するなど内分泌攪乱化学物質に関する試験研究を進めている。また、国際的な学術討議を推進するとともに、国際協力・協調を推進している。</p> <p>・現行のSPEED'98のうち、今後の環境庁としての方針やその後の取り組み状況、新しい知見等を追加・修正し、この度、2000年11月版を公表した。</p>	序文	<p>・1997年の「化学物質曝露による内分泌関連の健康影響の可能性の研究の推進と統合の基礎として、リスクアセスメントの実施にリーダーシップを発揮する」とのWHO決議に対応して、IPCSは、環境内分泌攪乱作用に関連する科学的現状の国際的評価を作成する責任を引き受けた。</p>	
・戦略的対応を行う理由		<p>・人や野生生物の内分泌作用を攪乱し、生殖機能障害、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。</p>	全般的結論及び調査研究の必要性	<p>[8]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曝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。</p>	
・目的	<p>内分泌攪乱化学物質問題について</p> <p>3. 調査研究に当たって考慮すべき事項</p> <p>本問題に対する環境庁の対応状況と今後の方向性について</p> <p>1. 基本的考え方</p>	<p>・内分泌攪乱化学物質による人や野生生物への影響の発生可能性及びその防止対策を検討するに当たっては、環境媒体の汚染を通じて人や野生生物が当該化学物質に曝露する可能性やその内分泌攪乱作用の強さ等を考慮した環境リスク評価を鋭意進め、それに基づく的確な環境リスク管理を行うことが重要。なお、野生生物への影響を防止すること自体が環境保全上の重要な目的であり、その観点から本問題への取組を進める必要がある。</p> <p>・後世代に安全な環境を確保することをめざし、内分泌攪乱作用が疑われている物質の有害性評価を行うとともに、我々がおかれている環境がもたらす様々な経路を通じたりスクを総合的に評価し、それに基づいて有効な対策を策定することが基本となる。</p>	文書の目的と範囲	<p>[1.1]未解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。</p>	

内分泌攪乱化学物質問題について

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
1. 内分泌攪乱化学物質とは (1) 現状の概要	1. 内分泌攪乱化学物質とは(P8)	・ 内分泌攪乱化学物質問題に関しては、PCB や DDT 等の化学物質については人や野生生物への影響を示唆する科学的報告が多くなされている。また、ヒトへの影響については、DES が大量に投与された場合に膣がんが認められたとの報告がある。これら報告された異常と原因物質との因果関係、そうした異常が発生するメカニズム等に関してはいまだ十分には明らかにされていない状況にある。研究が進展するのに伴い、当初予想された作用メカニズムに加えてさらに様々な仕組みが複雑に関連して内分泌攪乱化学物質が人や野生生物へ影響することを示唆する意見もある。	一般的背景	[2.1]環境中化学物質が野生動物群に対して複雑かつ深刻な影響を及ぼす可能性があり、ヒト健康が環境の健全性と密接に関係しているという認識が深まってきた。	
	1. 内分泌攪乱化学物質とは (1) 人や野生生物等への影響	・ 1960 年から 1970 年代頃にかけて、これまでの医学、生物学、毒性学では説明が困難な現象が人や野生生物に見られるようになってきた。 ・ 合成エストロゲン (DES: ジエチルstilbestrol) が、米国などにおいて流産の防止等の目的で医療面で多用された結果、胎児期に曝露された女性の生殖器に遅発性のがん等が発生したことが確認されている。	曝露時期 実験及び動物データ	[5.4.2.1.4]流産防止のために妊娠期間中に DES を服用した女性では、服用 30 年後に乳がんリスクの僅かな高値が認められる。DES が、卵巣子宮内膜がん等のリスクと相関性を示すという証拠はない。DES 曝露した女性が生んだ女兒を対象にした乳がんリスクのデータは、まだ得られていない。 [5.4.3.2]出生後 1 ~ 5 日にかけて新生児マウスを DES または植物エストロゲンであるゲニステインで処理すると、18 月齢までに子宮腺がんを引き起こすことが示されている。発生期マウスを DES 曝露すると子宮に新生物を発生させるが、成熟マウスを同程度濃度の DES で処理しても子宮に新生物は発生しない。	
		・ 世界各地で観察された野生生物の生殖行動や生殖器の異常が、DDT をはじめとする有機塩素系化合物等による環境汚染によるものではないかとの指摘が 1970 年代以降相次いでなされた。	カモメ個体群での性比の偏りと雌同士のペアリング DDE が引き起こす卵殻薄弱化 両生類の個体群の変化	[4.2.2.3]いくつかの北米のカモメ個体群では、影響が性比に及び、一部の繁殖コロニーでは雌の過剰を生じている、との証拠が存在する。性比の変化に伴い、DDT 汚染地域に雌同士のペアリングが増加している。その劇的な例は、1972 ~ 1978 年にカリフォルニア州サンタバーバラ島で発生している。 [4.2.2.4]特に DDE (DDT の分解産物) によって引き起こされる毒性物質誘発の卵殻薄弱化は、卵のヒビあるいは破損、その他の有害な生殖影響を発生させることがある。 [4.4.2.1]カエル (western spotted frogs) (<i>Rana pretiosa</i>)の地域内個体数への影響と DDT 撒布との強い関連性が報告されている。	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における) 主な成果
		<p>・ <i>in vitro</i> の試験結果ではあるが、1991 年には米国の研究者によって、乳がん細胞を増殖させる実験中に、エストロジェンを投与しないものにも異常増殖が見られた原因が、弱いエストロジェン様作用を有するノニルフェノールが試験器具から溶出したためと指摘された。</p>	概要	<p>[3.12.3.1]多くのエストロジェンが <i>in vitro</i> 試験 (エストロジェン受容体、乳がん細胞増殖、転写活性化など) を用いて同定されているが、メトシキクロル、クロルデコン、オクチルフェノール、ノニルフェノール、ビスフェノール A、ビスフェノール B、植物エストロジェン (ゲニステイン)、エチニルエストラジオール、菌由来マイコトキシン (ゼアラレノン) など、いくつかのエストロジェンは、<i>in vivo</i> 試験においてもエストロジェン様活性を示す。</p>	
(2) 内分泌攪乱化学物質の定義	(2) 内分泌攪乱化学物質の定義	<p>・ 内分泌攪乱化学物質の定義については、現状では国際的に統一されたものがない状況にあるが、環境庁としては、当面、1998 年に公表した環境ホルモン戦略計画 SPEED'98 の定義 (「動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質」) を引き続き用いることとする。</p>	<p>文書の目的と範囲</p> <p>概要</p>	<p>[1.1]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。</p> <p>内分泌攪乱化学物質とは、無処置の生物やその子孫や (部分) 個体群の内分泌系機能を変化させ、その結果として健康に有害な影響を生ずる単一の外因性物質または混合物である。</p> <p>[3.2.1]内分泌系は、ホルモン (離れた標的器官に運ばれ、特定の細胞受容体に結合し、特徴的な反応を引き起こす) を血中に分泌する腺のみによって構成されていると当初考えられていた。しかし、その範疇外の調節化学物質の発見によって、今日の一般的「内分泌」概念は、定義が一層広いものになってきた。</p>	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
(3)作用メカニズム等	(3)内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム ア.レセプター結合	<p>・内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムとしては、本来ホルモンが結合すべきレセプターに化学物質が結合することによって、遺伝子が誤った指令を受けるという観点から研究が進められてきた。内分泌攪乱化学物質の多くはエストロジェンと同じ様な仕組みで作用することが知られているため、核内レセプターとの関連が注目されている。</p> <p>・核内レセプターを介した場合は異なり、ペプチドホルモンなどと同じように細胞膜レセプターを介して作用する場合も見つかっている。魚類や両生類の卵成熟を誘起するプロゲステロン系ステロイドホルモンは卵表にある膜受容体を介して作用することが以前から分かっていたことであるが、最近脳におけるエストロジェン様作用が膜レセプターを介して作用する例が哺乳類で報告されるとともに、魚類においてはある種の内分泌攪乱化学物質がこの膜受容体を介して卵の最終成熟に影響を及ぼす例が報告されている。更にある種の殺虫剤がレチノイドレセプターとの結合を介し、両生類での形態異常を引き起こすことも報告されている。</p>	<p>内分泌作用のメカニズム</p> <p>ヒト及び野生生物における内分泌攪乱メカニズム</p>	<p>[1.2]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、受容体を介した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、あるいは一次的影響と二次的影響との判別は困難である。</p> <p>[2.3]EDCs が内分泌系を調節し有害影響を引き起こすであろう機構は多々ある。受容体経路機構において一般的に受け入れられている規範は、細胞表面、細胞質、核に存在する受容体に対するホルモンの結合が関与し、その後、特異的なホルモンに特徴的な遺伝子発現変化まで至る一連の複雑な事象が続く。</p> <p>EDCs のメカニズムもしくは作用機構は、ホルモン受容体に直接作用する化学物質に限定されるものではない。特に関心が払われている他の機構としては、ホルモンの合成・輸送・代謝の阻害、受容体リン酸エステル化などを經由した受容体の活性化、ホルモン作用に必要な細胞内複合体の解離などがあげられる。更には、複数の受容体系が生物学的機能を制御する上で同時に作用していることがますます知られるようになってきた。例えば、エストロジェン受容体(ER)と生長因子受容体との間の「クロストーク」は、哺乳動物細胞のエストロジェン信号伝達が細胞分裂・分化を引き起こす上で必須であることが判明している。</p> <p>内分泌系の様々な構成要素の間には、クロストークが他にも多々存在しており、関与している機構について理解できれば、より信憑性ある EDCs 健康評価を実施するのに役立つはずである。</p>	<p>・平成 10 年度から作用メカニズムの研究を実施。核内レセプターや膜受容体、生殖細胞への影響等を研究中。</p>
	イ.レセプターの種類	<p>・多くの脊椎動物で ER と の 2 種類があることがわかり、AR に関しても と の 2 種類が魚類で見つかっている。</p>			<p>・リガンドが既知のヒト核内受容体 23 種類について調べたところ、ノニルフェノール等が複数の受容体に反応することが判明。</p>

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	ウ．レセプター結合以外の作用メカニズム	<p>・最近、ホルモンレセプターに直接結合するのではなく、細胞内のシグナル伝達経路に影響を及ぼすことによって遺伝子を活性化し機能蛋白の産生等をもたらす化学物質の存在も指摘されるようになった。</p> <p>また、視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモンニューロンに直接的に作用するなど視床下部・下垂体系を介して生殖機能に影響を及ぼすメカニズムやテストステロンをエストラジオールに変換する酵素であるアロマターゼを阻害し、内分泌系に影響を与えるメカニズムも報告されている。</p>	内分泌系への理解の進捗	[3.8]核ステロイド受容体への結合という遺伝子発現上の変化に至る古典的メカニズムを介した影響以外に、内分泌系について最近認識されつつあるもう一つの複雑性は、ステロイドが細胞表面上の受容体に結合し、生物応答に至る信号伝達経路を活性化することによって、迅速かつ非遺伝子的な影響を引き出す力である。	・DES はチロシンリン酸化酵素を介する細胞内シグナル伝達系を介してセルトリ細胞間の接着構造の形成異常を引き起こすことが強く示唆された。
	エ．作用する時期と影響	<p>・ホルモン作用の特徴の一つとして、発生中の特定の時期(臨界期)にホルモンの影響を受けると、生涯続く”不可逆的”な反応となる場合があることが指摘されている。例えば、胎仔期から新生仔期にかけてのマウスにエストロジェンを曝露させると、その作用は生涯を通して不可逆的となること、また孵化直後の魚類をエストロジェンやアンドロジェンに曝露させると遺伝的な性が機能的に転換するなどの例が既に知られている。性が温度依存的に決定するカメでも、臨界期に PCB 類を塗布することで本来オスになる温度条件下でもメスに性転換することや孵化直後の魚をノニルフェノールやビスフェノール A などに曝露させると遺伝的にはオスである個体も性転換を起こし、生涯メスとして機能することが指摘されている。</p>	用量反応相関性	[2.4]EDCs の用量相関性について知見を深める上で、曝露時期もまた決定的要因である。曝露年齢がリスク因子であることを知らしめる多くの文献例が存在する。生態学的影響及び野生生物影響もまた曝露時期に強く影響される(例えば、産卵期など)。	・マウス精巣発達過程における DES 曝露において、支持細胞であるセルトリ細胞が重要な作用点であることが判明。
	オ．低用量問題	<p>・内分泌攪乱化学物質は、用量反応関係が当てはまらず、時として従来の毒性学における用量の数百万分の一という非常に低い用量範囲、すなわちヒトや野生生物が環境で曝露するレベルにおいて影響を及ぼすと指摘されており、また、閾値の有無についても議論がなされている。</p>	用量反応相関性	<p>[1.3]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。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。</p> <p>[2.4]最近の研究では、低用量影響が起き得るものであっても、明確に再現性が得られている場合は少なく、報告されている影響の毒性学的重要性については未知であるとの結論がなされている。</p> <p>・妊娠後半期における環境中エストロジェンへの低用量曝露と更に高濃度で毒性を示す曝露とを巡って、最近多くの論争が起きている。低用量の BPA や DES 子宮内曝露が成体の前立腺重量を増加させることが見出されている。しかし、追試が行われたところ、低用量 BPA についても DES についても有害影響は確認されなかった。</p>	
	BOX	ホルモンの働きと機能する仕組み			

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
(4)スクリーニング・試験法	2.スクリーニング・試験法について	<p>・内分泌攪乱化学物質のスクリーニング・試験法については、経済協力開発機構(OECD)や米国環境保護庁(EPA)において、段階的にスクリーニング・試験を行うプログラムが提案され、様々なスクリーニング・試験法の開発が進められている。例えば、エストロゲン様作用やアンドロゲン様作用を有するか否かを判定する具体的な方法として、</p> <p>既存の情報を収集・分析し、 構造活性相関や人間の組織由来の培養細胞や酵母等を使用した(in vitro)試験を実施し、 卵巣や精巣を除去するなどの処置を加えた実験動物を使用した(in vivo)試験(子宮肥大試験・ハーシュバーガー試験)や被験物質を28日間連日投与する28日間反復投与試験(改良OECD TG407)を行い、 無処置の動物を用いた長期間の影響や次世代への影響を評価するといった一連のプロセスが考えられている。</p>	生物学を基礎とした方法	<p>[6.4.2.2.1]受容体結合試験は、アゴニストやアンタゴニストの特異的細胞受容体への結合を測定する。 細胞増殖試験は、ラットの脳下垂体細胞、いくつかのヒト乳がん細胞系のような標的器官内においてエストロゲンが細胞増殖を誘導する能力によるものである。細胞増殖は、エストロゲン作用の特徴と見なされ、極めて低濃度のエストロゲン様化学物質によって誘導される。 受容体依存性遺伝子発現試験は、化学物質が受容体依存性遺伝子応答や遺伝子発現タンパク質誘導を促進する能力を測定する。 免疫測定法は、生物学的意味を持つ低濃度で検出することができる。</p>	<p>(環境省における)主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト由来受容体を利用した試験管内試験法を開発。 ・齧歯類による子宮肥大試験及び前立腺肥大試験に関する OECD の試験法開発・標準化に参加。 ・齧歯類を用いた試験法(1世代試験)を開発。 ・魚類及びアフリカツメガエルの標準データベースを作成。 ・魚類(メダカ)を用いた試験法を開発。 ・魚類に関する OECD の試験法開発・標準化にリードラボとして参加。 ・日本ウズラのエストロゲンレセプター及びアンドロゲンレセプターへの結合能力を測定するアッセイを開発。 ・アフリカツメガエルのエストロゲンレセプターへの結合能力を測定するアッセイを開発。 ・その他、鳥類・両生類・無脊椎動物の試験法を開発中。
		<p>・最近では分子生物学的な手法を応用した新たな in vitro のスクリーニング法の開発が進められており、細胞や組織レベルでの作用メカニズムや作用の有無を評価するために用いられつつある。</p>	<p>内分泌作用のメカニズム</p> <p>ヒト及び野生生物における内分泌攪乱メカニズム</p>	<p>[1.2] ホルモン応答に關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。</p> <p>[2.3]ホルモン応答に關与する初期の分子的事象については多くのことが知られているが、これら分子的事象とがん、あるいは生殖毒性などの健康悪影響との関連についてはあまり知られていない。この理解度の差は、曝露反応関係、とりわけ潜在的 EDCs に対する継続的な低用量曝露を評価する上で、最も重大な障壁となるであろう。分子疫学や動物モデル系における新規手法の採用は、潜在的 EDCs に対する低用量曝露の特殊性を担う決定要因の役割を解明する上で、及び EDCs の健康悪影響をより適切にリスク評価する上で更に有益な情報をもたらす可能性がある。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・日英共同研究において、海産巻貝のエストロゲン受容体のクローニング、ローチのステロイドホルモン受容体のクローニングおよび遺伝子の整理、ニシツメガエルエストロゲン受容体のクローニング及び遺伝子の整理を実施。 ・日英共同研究において、男性ホルモン様物質への曝露で誘導されるスピギン蛋白について、遺伝子をイトヨからクローニング。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
					<ul style="list-style-type: none"> ・平成 13 年度にメダカの性決定遺伝子を発見。 ・平成 13 年度から DNA マイクロアレイを開発中。
			構造活性法	<p>[6.4.6]構造活性法(SARs)は、未検査の化学物質の潜在的 EDC 活性を推定するために利用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験物質が生殖系に対する内分泌攪乱化学物質であるかどうかを決定することが目的の場合、単に <i>in vitro</i> 実験系で性ホルモン活性を試験するよりも、「生殖上の」影響を試験（例：生殖系の発育や機能に変化をきたす作用）せねばならないことは明確である。 ・<i>in vivo</i> での判定が無いまま <i>in vitro</i> の結果を解釈してしまうことは危険である。 <p>等</p>	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
2. ヒトや野生生物等への影響	1. 内分泌攪乱化学物質とは (1) 人や野生生物等への影響		内分泌攪乱化学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]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ついて、客観的かつ偏見のない評価を得るためには、あらゆる関連情報が、整理・組織化された方法で検討されなければならない。この課題への取り組みが不可欠であるのは、実施済みの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の健康影響を曝露シナリオに関連付けるために必要な全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。	
(1) ヒトの健康への影響に関する報告例及び評価	イ. 人の健康への影響に関する報告例	<p>・DES を服用した妊婦から生まれた女兒に膣がんが生じたことが確認されている。また、内分泌攪乱化学物質が関係しているのではないかと指摘として、精巣がん、乳がん等生殖機能に関連する悪性腫瘍の発生、精巣形成不全症、尿道下裂、停留精巣等生殖器の形態異常や精子数^{*1}や精巣重量^{*2}の減少傾向、さらには思春期早発症や女性化乳房等の現象が報告されている。</p> <p>*1 精子数については減少傾向を指摘する報告がある一方、変動がないことを示す報告もある。また、精子数・運動率・奇形率などの精液の性状については、調査した対象者、地域、季節、測定方法、解析方法等により結果が大きく異なるため、統一したプロトコールによる精液検査を精度管理のもとに実施し、前向きな研究が望まれる。</p> <p>*2 身長や体重の増加に比し精巣重量の増加が少ないという意味で、必ずしも絶対重量が減少しているという指摘ではないことに配慮すべきである。</p>	ヒト健康影響	[1.5]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。また、内因性ホルモンや植物エストロジェンの濃度及び活性は、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、ある特定のヒト機能(特に生殖系及び発達系)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。	・哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験において、19 物質については低用量での明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。
			がんについての結論と勧告	[1.5]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。	
			乳がんについての結論と勧告	[5.4.7]EDCs がホルモンの影響を受けるヒトのがんに寄与している可能性については、生物学的蓋然性及びいくつかの実験による科学的根拠が存在するが、現在の科学水準では、その因果関係についての明確な科学的根拠を提示するには至っていない。	
				[5.4.2.3]環境中 EDCs が乳がんリスク増大に働いているかどうかを判定するためにヒト疫学的調査研究が多々実施されてきたが、その結果は確定的ではない。	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果	
イ．人の健康への影響に関する報告例(続き)			子宮内膜がんについての結論と勧告	[5.4.3.3]子宮内膜組織は、抗エストロゲン性及びエストロゲン性化学物質の作用に対し極めて反応性が高いことから、EDC 作用に対する感受性が高い標的組織であって当然である。しかし、有機塩素系化学物質曝露と子宮内膜がんリスクとの関連性を現時点で支持するような、限定的ヒトデータも動物研究も存在しない。		
			精巣がんについての結論と勧告	[5.4.4.3]精巣がんリスク因子は、アンドロジェンの産生や作用の失調に関連している。雄胎児の高濃度エストロゲン曝露が発達期精巣の発がんリスクを増加させる可能性があるという動物実験からの限定的データも存在する。		
			前立腺がんについての結論と勧告	[5.4.5.3]前立腺の発達もしくは前立腺がんの発生が、エストロゲン、植物エストロゲン、そしておそらくアンドロゲン及び AhRs の出生前後曝露によって影響され得ることが実験データから知られている。前立腺がんを対象とした数件の疫学的調査研究では、体液中濃度、組織中濃度の測定を実施していない。		
			甲状腺がんについての結論と勧告	[5.4.6.3]特定 EDCs 曝露と甲状腺がんとの直接的相関性は、ヒト実験データからは支持されない。だが、いくつかの EDCs 化学物質が視床下部 - 脳下垂体 - 甲状腺軸に影響を及ぼすことがあり、ヒト甲状腺での発がん過程を理解するためには、多様なホルモン系間の基本的相互作用メカニズムを解明する必要がある。		
			精子の質及び精巣機能についての結論	[5.1.2.5]生物学的蓋然性と実験的な科学的根拠から、EDCs として作用する化学物質が精巣機能不全を起こすという仮説が支持される。		・「ヒトの精巣の継続的調査」、「精巣に関する継続的調査」を実施。身長に比べ、精巣重量は必ずしも直線的な増加を示さないことが判明。
			受胎能と生殖能についての結論	[5.1.3.4]懐妊の遅延と環境汚染物質への高用量曝露との相関性を調査研究は強く示している。しかし、ヒトの正常な生殖を変え、懐妊までの所要期間を長引かせ得るような一連の複雑な問題が数多く存在する以上、懐妊までの所要期間の変化と内分泌攪乱との相関関係については憶測の域を出ない。		

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	イ．人の健康への影響に関する報告例(続き)		自然流産についての結論	[1.5]ヒト及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。 [5.1.4.4]環境中化学物質曝露が自然流産発生率に及ぼす負荷に関する知見には、根本的な矛盾が存在する。初期流産は、後に臨床確認される自然流産よりも関連性が高いものである可能性がある。	
		・イタリアのセベソの工場事故によって高濃度のダイオキシンに曝露された地区では、その後一時期、出生する子供に女性が多くなったとの報告がある。同事故に関する一連の報告の中で、性比については母親側の曝露量により影響されるという報告があったが、最近では父親側の曝露によって影響されるという新たな報告があった。	性比についての結論	[1.5]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、未確認の外因の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。 [5.1.5.4]動物を対象とした調査研究における限られた科学的根拠から、子宮内での内分泌作用に性比変化の原因となるような現象があることを示唆している。フィンランドにおける分析を250年に延長したところ、性比変化はいかなる環境中化学物質曝露よりも以前から起きていることが示唆された。性比変化がEDCs曝露影響の結果であり、一般的社会傾向であることを示唆するだけの限定的な科学的根拠は存在する。	・霞ヶ浦周辺で出生者の性比が偏っているとの論文に対し、詳細な検討を実施したが、そのような傾向は認められなかった。
			雄性生殖器官の奇形についての結論	[1.5]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。 [5.1.6.6]尿道下裂と滞留精巣の発生率に関する経時傾向データは、長期的調査研究が欠落しているために、奇形の定義等が本質的に違ってしまっている個別データを比較するのが困難であることを考えれば、とりわけ慎重に解釈せねばならない。	・滞留精巣、二分脊椎等の先天異常、精巣がん等の発生状況を調査。 ・「ヒトの精巣の継続的調査」、「精巣に関する継続的調査」を実施。滞留精巣の患児及び父母について妊娠歴、出生時計測、父母の食事、服薬、職業に特異なものはみられなかった。 ・尿道下裂とBPAの関係を調査したが、現在のところ関係は見いだされていない。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	イ．人の健康への影響に関する報告例（続き）		子宮内膜症についての結論	[1.5]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。 [5.1.7.4]体内濃度的かつ薬理学的用量のエストロジェンが子宮内膜症の強い変動要因であることを、科学的根拠は示唆している。セベソにおいて高濃度 TCDD 曝露した生存者を対象とした調査研究は、相関性を否定するものであったが、これ及びその他のヒト研究の規模は何れも小さく、更に信頼性が高い分析の必要性が提示されている。また、子宮内膜症における内分泌系と免疫系を結びつけるようなメカニズムについては、更なる研究が必要である。	
			ヒト健康影響	[1.5]EDCs が性成熟期に及ぼす影響について懸念されているが、栄養条件等の他の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。	
			生殖についての結論と勧告	[5.1.9]多くのヒト調査研究に共通する他の大きな問題は、影響を検出するにはサンプルサイズがしばしば小さ過ぎることである。いくつかのヒト生殖影響に地域的特異性と経時傾向が存在する科学的根拠は存在するが、これらの影響に内分泌経路が関与するという科学的根拠を見出そうという体系的試みはなされていない。このような欠陥にもかかわらず、EDCs 曝露によるヒト生殖の潜在的損傷の生物学的蓋然性は高いように思われる。 生物学的蓋然性及びある地域におけるヒト生殖健康の劇的な変化は、懸念に充分値し、この分野の研究優先順位を高いものにしていく。	
			免疫系	[1.5]ある特定 EDCs を含む環境中化学物質への曝露がヒト及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。	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	イ．人の健康への影響に関する報告例（続き）	・新しい知見として、胎児期における PCB やダイオキシンの曝露が乳幼児期及び小児期の神経発達及び認識発達に影響するという報告もある。	ヒト健康影響	[1.5]ある特定 EDCs（例えば、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の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。	
			神経行動に関する結論と勧告	[5.2.5]数多くの神経行動変化について、影響の範囲については必ずしも一致しないものの、出産前や新生児における PHAHs（主として PCB）曝露との関連が報告されている。生物学的蓋然性は、いくつかの潜在的内分泌攪乱化学物質を用いた動物実験研究から得られており、性別に依存的な行動や性行動に対する曝露影響が性ステロイドを介在することを示している。 発達、損傷後の再生、加齢、種々神経系疾病・神経毒性物質・酸化ストレス・その他有害影響に対する防御などの、神経の柔軟な適応性に関連した様々な過程に関与しているとされている。神経系が他の系よりも有害な現象に対する感受性が高いことを思えば、内分泌攪乱化学物質は、これらすべての過程でのホルモン作用を変化させているのかもしれない。神経の柔軟な適応性に対する影響は、成人器官の環境変化に対する適応能をも阻害しているかもしれない。	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
(2) 野生生物への影響に関する報告例及び評価	1. 内分泌攪乱化学物質とは (1) 人や野生生物等への影響 ア. 野生生物への影響に関する報告例	<p>・これまでに魚類、は虫類、鳥類といった野生生物の生殖機能異常、生殖行動異常、雄の雌性化、孵化能力の低下の他、免疫系や神経系への影響等が多く報告されている。その直接の原因が作用メカニズムまで遡って逐一明らかにされているものではないが、異常が認められた生物の生息環境中に存在する DDT、PCB、TBT 及びダイオキシン等の化合物への曝露との関係、また一部にはノニルフェノールによる影響も指摘されている状況にある。</p> <p>これらの物質による野生生物への影響を指摘する報告の中から主なものをまとめて表-1 に示した。ここで見られるように、異常の報告があった野生生物の多くは、水生生物であったり、水辺で生息しているものである。</p>	野生生物における影響 (In vitro 試験結果)	<p>[1.4]数件の野外調査及び実験室内研究が、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・キーボンや <i>o,p'</i>-DDT が低濃度 (100nM, 30-40ppb に相当) でアトランティック クローカー卵母細胞の有糸分裂成熟のプロゲストジェン誘導を阻害した。 ・PCB 類 44 種、水酸化 PCB 類 9 種、アラクロール類 8 種類について爬虫類 (<i>Anolis carolinensis</i>) クローン ER、再クローン化ニジマス ER、glutathione S-transferase 蛋白質結合性ヒト ER に対する総合比較的な結合試験では、わずか 3 種類の PCB 類 (104, 184, 188) が E2 と強く拮抗することが判った。爬虫類とヒトでの測定値は、ニジマス受容体における測定値よりも、相互に類似性が高かった。モノオルト PCB 中 5 種類 (58, 60, 68, 70, 74) 及びジオルト PCB 18 種類中 9 種類 (18, 44, 49, 99, 101, 112, 128, 138, 153) がニジマス ER に弱く結合し、3 種類 (41, 47, 115) が中程度の結合力を示した。13 種類のトリオルト PCB 類は、同様にニジマス ER にのみ結合した。 ・ピンクロゾリン及びその代謝物は、AR に対する結合力とは対照的に、ER に対しては親和力を示さない。 ・ピンクロゾリン、M1、M2 は、T を更に強活性な DHT に変換するのに必要な酵素である 5β-レダクターゼを阻害。 ・DDT 代謝物である DDE、メトシキクロール代謝物である HPTE、有機リン酸エステルであるフェニトロチオン、ジカルボキシミド殺菌剤であるプロシミドンなど、ピンクロゾリン以外のいくつかの毒性物質についても、AR アンタゴニスト活性が認められている。 ・前立腺治療臨床薬 ペリミクソンは、植物由来抗アンドロジェン活性化化合物であるが、AR に結合するだけでなくステロイドホルモン合成を阻害する。 ・拮抗リガンド結合試験においてフタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジヘキシル (DHP) が ER 結合において E2 に弱く拮抗することが報告されている。 ・PC12 細胞を用いた <i>in vitro</i> 実験では、アトラジンがドーパミン (チロシンヒドロキシラーゼを経由) とノルエピネフリン (ドーパミン ヒドロキシラーゼ経由) の細胞内合成を阻害し、結果としてニューロン様細胞がノルエピネフリンを分泌する能力を低下させていることが示唆された。 <p>等</p>	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(表 - 1)	<p>貝類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有機スズ化合物が原因物質と推定されるイボニシの雄性化・個体数の減少(日本の海岸) <hr/> <p>魚類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・断定されてはいないが、ノニルフェノールや人畜由来女性ホルモンが原因物質と推定されるニジマスの雌性化・個体数の減少並びにローチの雌雄同体化(英国の河川) ・原因物質が不明であるが、サケの甲状腺過形成・個体数減少(米国の五大湖) 	<p>無脊椎動物類 結論</p> <p>(In vivo 試験結果)</p> <hr/> <p>魚類結論</p> <p>(In vivo 試験結果)</p>	<p>[4.6.3]大多数の無脊椎動物の内分泌作用についての説明が不十分、さらにフィールドベースの研究が必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実際の環境レベルの NP に曝露されたゴカイに産卵増加と幼生の生存能力低下。 ・TBT を注射された雌のヨーロッパチミボラにペニス形成。 ・アトラジン及び 4-NP に曝露されたミジンコに雄産生、ディルドリンに曝露されたミジンコに雄産生数の減少。 <p>[4.5.3]野生魚類個体群における内分泌攪乱作用が、北米、アジア、オーストラリア、ヨーロッパの各地で疑いもなく発生している。しかし、大多数のケースにおいて、詳細な作用機序の解明は不十分で、データは主として雌雄異体種に限定されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サケ科魚類に異常に高率の甲状腺機能低下(五大湖)。 ・実際の環境中レベルに近い濃度(20 µg/l)の NP に曝露されたニジマスにビテロジェニン生成誘発と精巢の発育遅滞。 ・ピンクロゾリン処理は、メダカ(<i>Oryzias latipes</i>) に性転換を引き起こす。 ・ファットヘッドミノーを用いた短期繁殖試験(成熟個体を 21 日間曝露)において、メトキシクロルは、一種類または複数のステロイド(testosterone, 11-KT, E2)血漿濃度を雄雌いずれにおいても減少させた。そして、雄の血漿ビテロジェニンを顕著に誘導した。ビテロジェニン誘導が起きたのと同濃度(3.56 µg/L)では繁殖力の大きな低下も観察された。 ・エンドサルファンのシープスヘッドミノー雄成魚 42 日間連続曝露では、肝臓ビテロジェニン mRNA と血漿蛋白質の用量相関的濃度増加が曝露(全群)5 日以内に観察された。 ・種々の植物エストロジェンに曝露された雄または若齢チョウザメにビテロジェニン生成。 ・全ライフサイクルを BMKE に曝露されたファットヘッドミノーに生殖への影響。 ・NP に曝露されたサケの銀毛阻害、低浸透圧調節作用障害。 ・PCBs 及びベルクロルデコンに慢性的に曝露されたサケに甲状腺ホルモンレベルの低下。 ・キーボンはアトランティック クローカーの精子運動性に対するプロゲステジエン的刺激作用を選択的に遮断する。 	<p>・日韓共同研究において、韓国沿岸でイボニシの生殖異常に関して環境実態調査を実施。広範囲にインボセックスの出現が見られた。</p> <hr/> <p>・実環境においてコイを対象に形態、組織学的な異常の有無及び体内の化学物質濃度の測定を実施。精子が少ないものが 74 個体中 1 個体認められ、雄の血中ビテロジェニンは、74 個体中 19 個体で検出。化学物質の体内への蓄積との関係については不明。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ノニルフェノールの水中濃度が比較的高濃度、中濃度及び低濃度で検出された 3 水域において捕獲されたコイの組織学的検査、血液学的検査及び化学的検査を実施。高濃度水域及び中濃度水域において雄の血清中ビテロジェニンの誘導が認められたが、精巢卵は確認されず。 ・魚類(メダカ)を用いた生態系への内分泌攪乱作用に関する試験において、17 物質については明らかな内分泌攪乱作用は認められなかった。 ・ノニルフェノール、4-オクチルフェノールの魚類に対する内分泌攪乱作用が強く推察された。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(表 - 1 の続き)		両生類結論 (In vivo 試験結果)	<p>[1.4]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。</p> <p>[4.4.3]EDCs の標的 생물種として両生類に集中する研究が増加している点は注目に値する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>o,p</i>-DDT、ディルドリン、トキサフェンに曝露されたアフリカツメガエルにビテロジェニン生成誘発。 ・ メトキシクロルが両生類の卵核胞の分解を変化させた。 ・ メトキシクロル曝露を受けたアフリカツメガエルにおいて、エストロジェン様物質による卵母細胞成熟に対する攪乱が証明された。 ・ DBP が発育中のカエルのアンドロジェン依存性組織に変化を及ぼす。 	<p>(環境省における)主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カエル類の形態、組織学検査(精巣卵調査)及び体内の化学物質濃度の測定を実施。ニホンアカガエル、ヤマアカガエルを合計 155 個体捕獲し、分析した結果、組織学的検査において明確な異常は認められなかった。 ・ 雄ガエルを合計 245 個体捕獲し、分析した結果、トノサマガエル 2 個体、ツチガエル 2 個体、ヌマガエル 2 個体で精巣卵を確認。精子形成能、精子形態、ホルモン濃度等には特に異常を認めなかった。 ・ トノサマガエル 57 個体とツチガエル 15 個体のうち、それぞれ 9 個体と 1 個体の精巣に精巣卵が観察された。 ・ トノサマガエル 38 個体とトウキョウダルマガエル 30 個体のうち、それぞれ 19 個体と 1 個体の精巣に精巣卵を観察。分析を行った 23 物質のうち、体内から 13 物質が検出された。
		爬虫類 ・ DDT 等有機塩素系農薬が原因物質と推定されるワニの雄のペニスの矮小化・卵の孵化率低下・個体数減少(米国フロリダ州の湖)	爬虫類結論 (In vivo 試験結果)	<p>[1.4]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。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。</p> <p>[4.3.3]爬虫類におけるいくつかの発育過程、特に性決定、生殖腺の発生、ステロイドホルモン合成、二次性徴の発達は、内分泌攪乱の影響を受けやすいことが明らかである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カミツキガメの発生異常(五大湖、セントローレンス川流域) ・ PCBs、trans-ノナクロル、cis-ノナクロル、クロルダン、<i>p,p'</i>-DDE によるカメの性分化変化。 ・ PCBs、クロルダンによるカメの孵化におけるステロイドホルモンの作用変化。 	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(表 - 1 の続き)	<p>鳥類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・断定されてはいないが、DDT や PCB が原因物質と推定されるカモメの雌性化・甲状腺の腫瘍(米国の五大湖)並びにメリケンアジサシ卵の孵化率低下(米国のミシガン湖) 	<p>鳥類結論</p> <p>(In vivo 試験結果)</p>	<p>[1.4]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。</p> <p>[4.2.3]鳥類における卵生の繁殖方式と一定の生活歴の特性は、EDCs への脆弱性について、従来の動物モデルまたはヒトにおけるよりも高い曝露形態を創出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・セグロカモメの親の異常行動(オンタリオ湖)。 ・原因汚染物質は確認されていないが、1975~1976年に採集された雄カモメの幼鳥の57%に精巣の雌化、アジサシに精巣異常の多発(カナダのスコッチボネット島)。 ・DDE、PCBs 及びマイレックスとフォトマイレックスの混合物を摂取したジュズカケバトに成鳥としてのホルモンレベルと生殖行動の変化。 ・PCB 混合物を投与された成鳥の飼育ハトの異常な孵卵状態と異常な求愛行動。 ・パラチオンを投与された鳥類に孵卵行動と繁殖の達成の影響。 ・E₂、ジエチルスチルベストロール、メトキシクロル、DDT を注射されたカモメ卵から孵化した雄の幼鳥に卵精巣の形成、雌の幼鳥に右輸卵管の存続。 	<p>(環境省における)主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鳥類(ドバト、カワウ、ハシブトガラス)を対象に組織学検査及び体内の化学物質濃度等の測定を実施。ドバトを32個体分析した結果、組織学的検査において特に異常は認められず。 ・カワウを対象とした繁殖影響調査、バイオマーカー調査を実施。50卵の化学物質濃度を測定したが、繁殖成績と化学物質蓄積濃度との間に明白な相関関係は認めず。化学物質蓄積濃度と各巣毎の孵化率や奇形の発生との間に明確な因果関係は認められず。 ・野外の25巣から巣立ち前の30個体を捕獲し分析した結果、甲状腺ホルモン濃度及び免疫能力の低下と化学物質蓄積濃度との間に関係の可能性。 ・カワウを対象とした化学物質の体内濃度調査、影響調査を実施。薬物代謝酵素活性とダイオキシン類、PCB類、及びその他の有機塩素化合物などの濃度との間に正の相関が認められ、化学物質の蓄積により薬物代謝酵素が誘導されていると考察。 ・猛禽類(トビ、猛禽類、シマフクロウ)を対象に組織学検査、生態観察及び体内の化学物質濃度の測定を実施。トビを26個体、猛禽類を30個体、シマフクロウを5個体分析した結果、組織学的検査において特に異常は認められず。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(表 - 1 の続き)	<p>哺乳類</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PCB が原因物質と推定されるアザラシ (オランダ) 並びにシロイルカ (カナダ) の個体数の減少・免疫機能の低下 ・原因物質が不明であるが、ピューマの精巣滞留・精子数減少 (米国) ・クローバー由来の植物エストロジェンが原因物質と推定されるヒツジの死産の多発・奇形の発生 (1940 年代のオーストラリア) 	<p>哺乳類結論</p> <p>(In vivo 試験結果)</p>	<p>[1.4]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。</p> <p>[4.1.3]現在の科学水準は、野生哺乳類は環境汚染物質による有害影響を受けているとの十分な証拠を示しているが、これらの影響が内分泌依存メカニズムにより媒介されるとの主張を裏付ける証拠の存在は限られている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・北太平洋ミンククジラの精巣上体及び精巣組織の変化。 ・シロクジラの少数例の雌雄同体 (セントローレンス川)。 ・原因物質が不明であるが、ピューマの滞留精巣・精子数減少・精子の奇形・甲状腺機能障害・不妊 (米国)。 ・ステロイドアルカロイドの植物性毒性物質 (ジェルビン、11-デオキシジェルビン及び 3-O-グルコシル 11-デオキシジェルビン) が原因であると実証されているカリフォルニア種バケイソウを牧草として放牧されているヒツジにおける奇形の発生 (米国西北部)。 ・植物エストロジェン前駆物質含量が高いクローバーに富む牧草地でヒツジを飼育すると不妊が発生することが、昔から知られていた。 等 ・低用量の PCBs を 2 回の繁殖期を含む 18 ヶ月間以上曝露されたミンクに繁殖障害。 ・性分化の期間中 DBP または DEHP 曝露を受けた雄ラット児動物は、アンドロジェン依存性の組織に奇形を誘発する。 ・DBP のラット複数世代実験では、F₁ 世代では F₀ 世代と比較して同腹児の数・体重の低値、精子数の 50% 低値を伴う顕著な生殖影響が認められた。また、最高試験用量 (600mg/kg/d、これまでの標準的発育毒性試験ではこの付近での観察例なし) にて、これら雄 F₁ 動物の性生殖系に多くの奇形が認められた。 ・TCDD 子宮内曝露 (0、0.05、0.20、0.80 µg/kg、母動物妊娠 15 日目、単回) を受けた雄ラットは、性成熟遅延や生殖器官中の変化とともに生殖能力低下を示した。 	<p>(環境省における)主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10 種の猛禽類を対象とした繁殖影響調査を実施。野外の 44 死亡個体及び孵化しなかった 6 卵の分析を行ったところ、死体・卵共に PCB や p,p'-DDE が高濃度のものが認められた。甲状腺、肝臓、腎臓で軽度の異常が認められたが化学物質の蓄積状況との関係を確認するには至らなかった。 ・漂着死体のクジラ類を 26 個体、混獲及び漂着死体のアザラシ類を 19 個体分析した結果、組織学的検査において特に異常は認められず。 ・アカネズミを対象に組織学検査及び体内の化学物質濃度の測定を実施。61 個体捕獲し、分析した結果、組織学的検査において特に異常は認められず。 ・哺乳類 (ニホンザル、クマ類、タヌキ) を対象に組織学検査及び体内の化学物質濃度の測定を実施。ニホンザル 41 個体、クマ類 17 個体、タヌキ 15 個体を分析した結果、組織学的検査においてニホンザル、クマ類には特に異常は認められなかったが、タヌキの精巣腫瘍が 1 個体で確認。化学物質の体内への蓄積との関係については不明。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(表 - 1 の続き)		(In vivo 試験結果)(続き)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠 11.5 日目に TCDD 2 µg/kg を単回曝露した後、対照群及び処理群 F₁ 雌は対照群雄と問題なく交尾したが、処理群の 20%は妊娠しなかった。また、妊娠した処理群雌 F₁ の 38%がほぼ同時期に死亡し、妊娠動物中の着床数と生存児数も減少した。TCDD 曝露 P₀ 母動物由来の F₂ においては、離乳後生存率が大きく減少した(対照区の 78%に対して 15%)。 ・母動物の TCDD 曝露後に雄児動物の性行動について脱雄化及び雌化現象が報告されている。 ・成熟 Fischer ラットをアトラジン 120mg/kg に 7 日間曝露すると、正常性周期の雌個体数が処理群で低値となり、発情間期日数が処理群で有意な高値となった。曝露後の最初の一週間、受胎率は雌で低値となった。 ・ピンクロゾリン(30 ~ 100mg/kg/d)あるいはフルタミドの経口投与は、血清中 LH・testosterone 濃度上昇と Leydig 細胞異常増殖を引き起こす。 ・妊娠後半にピンクロゾリン曝露(3 ~ 200mg/kg/d)すると、抗エストロジェン様な催奇影響が雄児において多々認められる。 ・ピンクロゾリン低用量影響の試験では、妊娠雌に 3-100mg/kg/d の範囲で妊娠 14 日目から出産後 3 日目まで曝露が行われた。最低用量群(3.12mg/kg/d)においてすらも、雄児の AGD 及び乳頭の存在に大きな影響を与えた。 ・未成熟ウサギにピンクロゾリン 100mg/kg を 2 月間経皮投与すると、付属性腺重が低下するが、精子数は有意に増加する。 ・ピンクロゾリン処理がラット、イヌなどの哺乳類で下垂体 - 甲状腺系を変化させることが示されている。 ・リニュロンは、弱 AR 親和性を有する尿素系除草剤であるが、雄児影響から、哺乳類の性分化への悪影響が複数作用機構によって起きていることが示されている。 ・<i>in vivo</i> でメトシキクロルは、卵巣、膈、脳(行動)、骨などの多くの組織において ER を介在したエストロジェン活性を示す。 	

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
3. 曝露			<p>曝露</p> <p>曝露の問題</p> <p>まとめ</p>	<p>[1.6]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。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、燃焼源及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(血液や内臓)については少ない。曝露情報は、野外及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。</p> <p>[2.5]ホルモン様活性を有する環境中化学物質は、構造と活性が極めて多様であり、生体残留性、環境残留性、作用機構において不思議な多様性を示している。</p> <p>曝露評価におけるその他の複雑な要因としては、時間的ずれ、季節性、複数化学物質への曝露である。</p> <p>現状と動向において最も望まれる態度は、汚染物質の存在と程度に関する環境モニタリングの継続と改良である。環境中あるいは食品中の化学汚染濃度を繰り返し測定する手法による既存のプログラムこそが、曝露がどの程度増加あるいは減少しているのかを示す唯一のものである。</p> <p>決定的な発達段階における曝露評価は、調査の優先度が常に高い。出産、授乳、第二性徴、老化などが、そのような発達段階に該当する。</p> <p>集団において異なった群における感受性は、生活習慣要因(例えば、狩猟生活、漁獲生活、肉や魚を消費する運動選手)、遺伝的要因(例えば、感受性を左右する代謝的な差)、特別な食生活、年齢(例えば、年少期における食物消費の型と速度)によって影響されるであろう。</p> <p>[6.5]モニタリング、曝露データ収集の優先度を確立し、データの比較性を確保するためには、国際的かつ統合的な努力と体系が必要である。</p>	<p>(環境省における)主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成10年度からSPEED'98 掲載物質の環境(水質、底質、大気、土壌、水生生物、野生生物)中濃度の測定及び環境中濃度に関する規制等の調査を継続して実施。 ・数理モデルを適用し、42物質の曝露媒体の推定を実施。 ・ノニルフェノール等の水環境挙動モデルを構築し、モデルの実環境における検証を実施。 ・これまでに検出できなかった物質について、分析法を開発。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
			野生生物の曝露の要約及び結論	[6.3.1.4]非残留性 EDCs、その他の生物、汚染濃度の低い環境、北米、欧州以外の世界のその他の地域などについての曝露データは、一般には不足している。たとえ、良いデータセットが入手できたとしても、サンプリング手法、分析手法、データ報告、統計学的処理などの差異により、生物種間、時期、異なった場所における曝露濃度を比較することは困難である。	<ul style="list-style-type: none"> ・化学物質の体内濃度調査、影響調査を実施。猛禽類 120 検体の体内濃度測定結果からは、特にクマタカの一部の個体で他種と比較して高濃度の蓄積を確認。 ・クマタカ・イヌワシを対象とした野外調査、化学物質濃度測定及びトビを対象としたビテロジェニン測定試験を実施。分析を行った 14 物質のうち、野外で孵化しなかったクマタカ卵から 9 物質が検出され、その測定値は過去の測定値の範囲内。野生で孵化し、飼育中に死亡したイヌワシのヒナから 5 物質が検出され、その測定値は過去の測定値の範囲内。 ・クジラ類、アザラシ類を対象に組織学検査及び体内の化学物質濃度の測定を実施。 ・日韓共同研究において、共通の指標生物を用い、曝露状況の比較を実施。
			ヒトの曝露についての結論	[6.3.2.8]ヒトの健康と EDCs 曝露との関連性については依然として、大きな不確実性がある。不確実性を解決するためには、より正確な曝露データを手に入れなければならない。環境中におけるヒトへの EDCs 曝露の大多数は、主として食品の摂取により起こる。	<ul style="list-style-type: none"> ・「ヒトのダイオキシン類の蓄積状況調査」、「ヒト臍帯におけるダイオキシン類化学物質の蓄積・曝露状況調査」、「ヒト臍帯における化学物質の蓄積・曝露状況調査」を実施。 ・臍帯中に含まれる化学物質濃度の測定に関する分析マニュアルを作成。 ・平成 13 年度から食事調査、室内大気調査を継続して実施。 ・食事中及び室内大気中に含まれる化学物質濃度の測定に関する調査手法・分析マニュアルを作成。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
(注:全体について、合成女性ホルモン・人畜由来女性ホルモン、植物エストロジェンを含めて記載する。)	4.天然女性ホルモン等 (1)人畜由来女性ホルモン	<p>・1980年代英国のリー川で下水処理排水口の下流に生育するローチに生殖腺の雌雄同体が確認され、その後フィールド調査等から英国では女性ホルモン様作用の内分泌攪乱が起きていると報告された。原因物質として人畜由来のエストラジオールやエストロン、羊毛産業関連排水由来のアルキルフェノールがその原因物質の候補としてリストされている。</p> <p>・女性の尿中から排出される総エストロジェン量は、通常一日あたり数~60μg程度、妊娠中(妊娠初期)は一日あたり200~400μg程度排出されると言われており、経口避妊薬(ピル)は、エチニルエストラジオール(EE)を30~40μg含有していることが知られている。</p> <p>・天然女性ホルモンであるエストラジオールやエストロンが水生生物に対してどの程度の影響を及ぼすのかについて、未だ十分な知見は得られていないが、環境調査においては比較的高濃度に検出されている。</p> <p>・人畜由来女性ホルモンについての検討については、遅れている状況にあり、今後は、エストラジオール、エストロン、エストリオールについての環境中の濃度の測定、これらの物質の物性、生分解性、濃縮性、生態毒性についての検討が早急に必要である。</p> <p>・内分泌攪乱作用に関する水生生物への影響を考える際には、天然女性ホルモンの関与を無視することはできなく、今後、水生生物にかかる化学物質のリスク評価を実施するにあたっては、この点を十分に配慮する必要がある。</p>	若齢あるいは雄の魚類におけるビテロジェニン産生誘導	[4.5.2.1]スウェーデンにおいては、STW 排水に2週間ケージで飼育された若齢ニジマスの胆汁に、天然エストロジェンE ₂ 、エストロン、合成エストロジェン17 β -エチニルエストラジオール、高濃度(1.5mg/ml)の血漿VTGの含有が認められた。ここで検討されたVTG誘導のケースは、主として、合成あるいは天然の環境エストロジェンに由来している。例えば、エア川においては、魚のVTG反応の原因物質は排水中の大量のノニルフェノール(NP)とそのエトキシ化合物と考えられている。ニジマスを用いた実験室における管理実験では、実際の環境中濃度に近い濃度(20 μ g/l)のNPは、VTGの生成誘発と精巣の発育遅滞を派生させる能力があることを実証した。天然エストロジェンホルモン(すなわち、E ₂ 、エストロン)及び合成エストロジェンホルモン(エチニルエストラジオール)は、観察された反応に対して実質的に寄与するのであろう。これらのホルモンは不活性の抱合体として下水に入るが、細菌の酵素的作用により活性化物質に分離される。	・ノニルフェノールが比較的高濃度で検出された水域におけるエストロジェン活性に対する寄与はノニルフェノールとエストラジオール等でほぼ同等の調査結果。

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
	(2) 植物エストロジェン	<p>・植物が作り出す天然の物質の中にエストロジェン様作用をもつ物質(Phytoestrogen)が多数知られている。植物エストロジェンは、有機塩素系化合物などでエストロジェン様作用を有するとされる化学物質に比べてはるかに多くの量が食事などから摂取されている。実際、植物エストロジェンが人特に胎児の健康に悪影響を及ぼすものではないかとの懸念が生じている。</p> <p>・我が国においては、エストロジェン様作用を有する植物由来の化学物質が健康にむしろ好ましい影響を及ぼしうるとして栄養学の分野等においても研究が進められている。その場合の健康に影響を及ぼすメカニズムとしては、エストロジェンレセプターを介した作用のみではなく、抗酸化作用や細胞膜チャンネル等を介した細胞内シグナル伝達への影響等様々な作用メカニズムが注目されている。</p> <p>・植物エストロジェンの人の体内での吸収・代謝機構や健康への影響、他の化学物質との対比、内分泌攪乱作用を有する人工の化学物質と共存した場合にどのような複合影響を及ぼすものであるか等については早急に研究を進める必要がある。</p>	曝露の問題	<p>[2.5]ホルモン様活性によって健康上の懸念を引き起こす外因は、合成化学物質だけではない。植物エストロジェン、糸状菌エストロジェンには特別の関心が払われている。植物エストロジェンや糸状菌エストロジェンは、構造が様々であり、複雑な代謝経路をたどり、環境中に普遍的に存在している。多くの内分泌攪乱化学物質、特に植物エストロジェンの健康評価は不明のままである。潜在的危険性を見地からは、植物エストロジェンは、合成化学物質よりもはるかに大きな外因性エストロジェン曝露負荷をヒトに対し及ぼしている。だからといって合成エストロジェンを無視すべきだというのではなく、家庭、職場、一般環境において一連の EDCs から被る曝露強度と相対活性の双方が EDCs 曝露評価には必要であると考えべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大豆、ベリー、果実、穀物、野菜、ナッツなどの様々な植物に含まれる植物エストロジェン類(大豆のイソフラボノイド、ナッツのリグナンなど)は、エストロジェン様化学物質に対するもう一つの曝露源となっている。結合試験によれば、イソフラボノイド系植物エストロジェンは、ER 特に ER- に対し特に親和性の高いリガンドである。しかし、<i>in vitro</i> 細胞を用いた結合試験では活性が低下することが示されている。<i>in vivo</i> 試験によると、植物エストロジェンは、通常のヒト食事に由来する用量や血漿中濃度において広範な生物影響をもつ。<i>in vivo</i> 試験影響としては、骨、卵巣、下垂体、脈管組織、前立腺、血清脂肪などについて報告されている。 ・低濃度ゲニステインは、エストロジェン依存性の MCF-7 及びエストロジェン非依存性のヒト乳がん細胞 MDA-468 に対して細胞増殖阻害剤として作用した。一方、高濃度のゲニステインは、MCF-7 においてエストロジェンアゴニストとして作用した。 ・動物実験 9 件中 7 件は、食餌に大豆を補充されたラットでは、腫瘍発生数の低値が認められた。しかし、妊娠ラットへのゲニステイン投与は、F₁ 動物の乳腺種発生率の用量相関的な高値を引き起こした。 ・出生後 1-5 日にかけて新生児マウスを DES または植物エストロジェンであるゲニステインで処理すると、18 月齢までに子宮腺がんを引き起こすことが示されている。 	<p>・平成 12 年度より臍帯血・母体血中の植物エストロジェンの測定を実施。母体血と臍帯血における植物エストロジェンは有意な相関がみられ、母子間の移行が確認された。</p>

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
以降	1 . 内分泌攪乱化学物質とは(P8)	<p>・ 今後は、本問題の環境保全上の重要性を十分考慮しつつ、指摘されている人や野生生物の異常を検証するために、報告の例数を増やすこと、統計的な解析を深めること、環境汚染状況や環境汚染を通じた人や野生生物への摂取量の把握、影響が発現する作用メカニズムの解明等のために調査・研究を一層深めていくことが求められている。</p>	全般的結論及び調査研究の必要性	<p>[8]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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>・ 個体及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。</p> <p>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。</p> <p>・ 野生生物群での EDCs 曝露と影響を更に大規模な見地から評価するために、国際協力及び共同研究体制を見直す。</p> <p>4) 内分泌攪乱化学物質の特定 ・ 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。 ・ 内分泌攪乱化学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。</p> <p>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、曝露、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。</p>	<p>・ 日英、日韓共同研究において各国の生物種の生態等の共有等。</p> <p>・ スクリーニング・試験法の開発等 ・ 齧歯類、魚類に関する OECD の試験法開発・標準化に参加等。 ・ DNA マイクロアレイの開発中等</p> <p>・ 内分泌攪乱化学物質全国一斉調査を平成 10 年から実施。昭和 49 年から毎年環境汚染実態調査(黒本調査)を実施等。 ・ 平成 10 年度から毎年国際シンポジウムを開催。 ・ 日英、日韓共同研究を実施。</p> <p>・ スクリーニング・試験法の開発において文献調査等の実施等 ・ 野生生物への影響について地域を限局して詳細な調査を実施。</p> <p>・ 環境省ホームページ及び(独)国立環境研究所ホームページにおいて研究結果を公表。国環研にデータベースを構築中。</p>

記載する項目	SPEED'98 の項目	SPEED'98 の内容	GAED の項目	GAED の内容	(環境省における)主な成果
以降(続き)	3. 調査研究に当たって考慮すべき事項	<p>野生生物への影響が人にどの程度当てはまるかを検討する場合、脊椎動物のホルモン作用が共通性をもっていることに留意する必要がある。また逆に、内分泌攪乱化学物質に対する野生生物の感受性がその種類等によって相当程度異なる可能性があることに留意する必要もある。</p>	ヒト及び野生生物における内分泌攪乱メカニズム	<p>[2.3]EDCs の作用機構に関する情報を健康評価に利用しようとする場合、考慮しなくてはならない多くの要因がある。特に関心があるものには、内分泌信号経路における生物種、個体間、組織の特異性がある。生物種の違いによって EDCs に対し程度に差がある応答が観察され、このような程度の差は、同一生物種内であっても個体間や組織間においても起きている。ヒトゲノムプロジェクトからの知見を拠所にすれば、遺伝的傾向を持つ集団のホルモン感受性作用点に及ぼす EDC 曝露負荷に関し、合理的な研究設計が可能となるであろう。食事などの外因もまた、内分泌作用物質に対する個体感受性に影響を与え得る。</p>	
		<p>影響の発生機構を明らかにし、環境リスクを評価しようとする場合、水域の環境汚染に特に着目する必要がある。</p>			
		<p>環境中に排出された内分泌攪乱化学物質のその後の環境中での挙動及び体内での代謝経路については不明な点が多く、また、環境中及び体内で化学的に変化して内分泌攪乱作用があるとされる物質となる可能性も指摘されていることに留意する必要がある。また、環境中には複数の内分泌攪乱化学物質が共存している場合も少なくないと考えられることから、環境リスク評価を進めるに当たっては、こうした複合影響にも十分留意することが重要である。</p>			
		<p>現在までに指摘されている内分泌攪乱化学物質の作用の強さは一律でなく、内分泌攪乱作用のメカニズムと同時にその作用の強さをできるだけ明らかにする努力を重ねつつ、環境リスク評価を進めることが重要である。</p>			
		<p>ホルモンが生体内でかなり低い濃度で作用を及ぼすとされていることを踏まえ、難分解性であり、しかも食物連鎖を通じて体内に高濃度で蓄積するものである場合、あるいは代謝が遅く体外に排泄されにくいものである場合等においては、環境リスク管理上特に留意する必要がある。</p>			
		<p>これまで多く報告されているエストロゲン作用を攪乱する化学物質は、その影響が特に生殖機能の阻害をもたらすと見られ、また、胎児や乳幼児により深刻な影響をもたらすおそれがあり、しかも、胎児期の曝露による影響が成長した後に発現する可能性も指摘されている。従って、世代を越えた長期的な影響の発生を未然に防止する観点から環境リスク評価及び環境リスク管理のあり方を検討していくことが重要である。</p>			