

(案)

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

2005 年 3 月

環境省

はじめに

環境省では、これまで「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 1998 年 5 月にとりまとめ（2000 年 11 月に新しい知見等を追加・修正）、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スクリーニング・試験法開発及び優先検討物質の試験のほか、国際シンポジウムの開催や日英・日韓共同研究等を推進してきた。

この間、国際的な動向としては、2002 年 8 月、環境省も協力して世界保健機関（WHO）が「Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors」（邦訳：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、以下「WHO グローバル・アセスメント」という。）をとりまとめ、また、経済協力開発機構（OECD）では内分泌かく乱物質のスクリーニング・試験法開発や評価方法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。

このような状況をふまえ、環境省では、平成 15 年度から 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。また、国際的に指摘されている課題と、これまでの環境省の取組事項とを比較しながら今後の課題について抽出した。一方、地域での現況を把握するため、いくつかの地方自治体に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総合的な化学物質対策の中での化学物質の内分泌かく乱作用に着目した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、引き続き化学物質対策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を促進して参りたい。

2005 年 3 月
環境省環境保健部環境安全課

目 次

はじめに

これまでの取組

- 1．内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の環境実態調査
- 2．生態系への内分泌かく乱作用による影響に関する魚類を用いた試験
- 3．ヒト健康への内分泌かく乱作用による影響に関するほ乳類を用いた試験
- 4．疫学的調査の結果と評価
- 5．国際的な協力

付 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

今後の方向性

- 1．基本的な考え方
- 2．具体的方針
 - (1) 野生生物・生態系の観察
 - (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

おわりに

付属資料

環境省のこれまでの取組みの年次経過
国際的な動向
これまでの環境実態調査結果の概要
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方法と結果の概要
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の詳細について
自治体ヒアリング結果概要
SPEED '98 による研究業績一覧
内分泌攪乱化学物質問題検討会委員等 名簿

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。

これまでの取組

1. 内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の環境実態調査

環境省では、平成10年度から、水質、底質、大気、土壌の4媒体並びに水生生物や野生生物に存在する内分泌かく乱作用が疑われる化学物質濃度の実態調査を実施した。

また、ヒトへの暴露経路にあたる室内空気中の濃度及び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。

実施状況・検出状況は表1のとおりである。

表 1 内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の環境実態調査の実施・検出状況^{注1}

平成10年度～15年度

(平成15年度環境実態調査結果については本年11月開催予定の内分泌攪乱化学物質検討会の承認後に追加)

	環境実態調査				室内空気 調査	水生生物調査 (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	59	59	59	39	9	59	40	14
検出物質数	40	33	24	25	9	27	26	8

注1 資料：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POPsモニタリング調査結果。

注2 カワウ、カワウ卵、猛禽類、猛禽類卵、ドバト、トビ、シマフクロウ、鳥類、カエル類、アカネズミ、ニホンザル、クマ類、タヌキ、クジラ類及びアザラシ類の測定結果。

2. 生態系への内分泌かく乱作用による影響に関する魚類を用いた試験

内分泌かく乱作用の生態系への影響をみるため、魚類（メダカ）を用いて、わが国において開発したスクリーニング試験としての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。

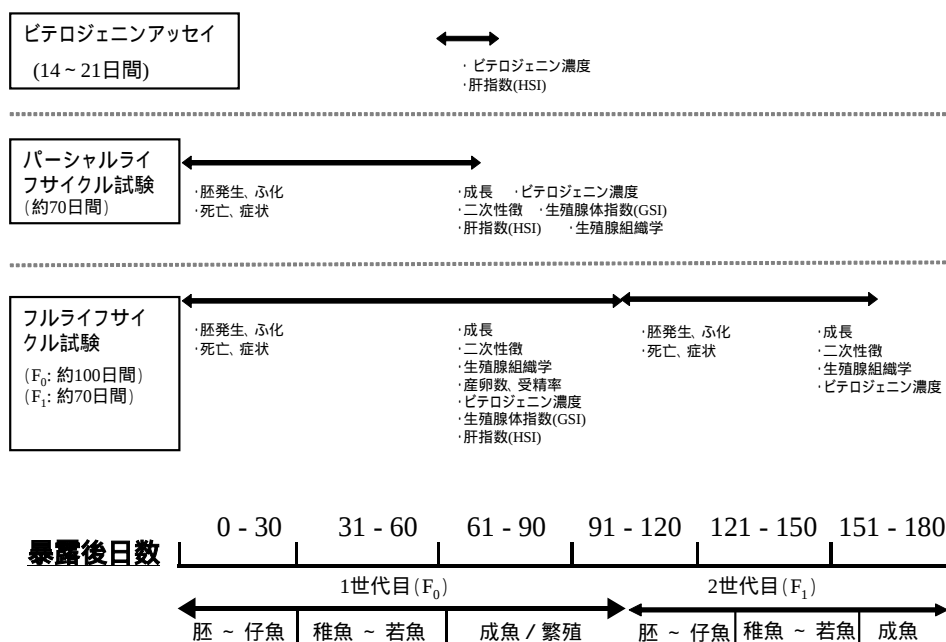
24 物質の試験を実施した結果、環境中の濃度を考慮した低濃度でノニルフェノールと 4-t-オクチルフェノールで魚類（メダカ）に対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、またビスフェノール A でも魚類（メダカ）に対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。（表 2）

また、両生類、鳥類、無脊椎動物においても試験法開発等の研究を行った。

注 3 ビテロジェニンアッセイ：通常は雌に特有な物質（ビテロジェニン）が雄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。雄メダカに試験物質を 21 日間暴露させる。

注 4 パ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能力の変化などを観察する。

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。次世代への影響も観察する。



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 魚類（メダカ）試験の概要

表2 魚類（メダカ）試験の結果

試験物質名	試験結果	試験物質名	試験結果
ヘキサクロロベンゼン	D	フタル酸ジフェニル	B
ペンタクロロフェノール	A	フタル酸ジ-n-ブチル	E
アミトール	C	フタル酸ジシクロヘキシル	D
β-ヘキサクロロシクロヘキサン	D	フタル酸ジエチル	B
p,p'-DDT	B	2,4-ジクロロフェノール	D
o,p'-DDT	D	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	D
塩化トリブチルスズ	D	ベンゾフェノン	D
塩化トリフェニルスズ	B	4-ニトロトルエン	D
4-ニトロフェノール（分岐型）	G	オクタクロスチレン	A
4-tert-ブチルフェノール	G	フタル酸ジベンチル	B
ビスフェノールA	F	フタル酸ジヘキシル	B
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	C	フタル酸ジプロピル	B

ここで実施した試験は、内分泌かく乱作用の生態系への影響を推察することを目的としているが、個体の生殖能力の変化や次世代における変化としてどのような現象が出現するか当初から特定できるものではない。そのため、内分泌かく乱作用による変化が否か、生殖能力と関連するか否かを問わず偶発的な現象と考えられる所見も含め、観察された全ての所見について結果として掲載した。

A：ビテロジエン産生試験およびハートシャリフサイクル試験を実施した結果、所見は認められなかった。

B：ビテロジエン産生試験およびハートシャリフサイクル試験を実施した結果、内分泌かく乱作用とは関連のない所見が認められた。

C：ビテロジエン産生試験およびハートシャリフサイクル試験を実施した結果、明らかな内分泌かく乱作用とは言えないが、内分泌かく乱作用に関連する所見が認められた。

D：ビテロジエン産生試験およびハートシャリフサイクル試験を実施した結果、上記BおよびCが認められた。

E：ビテロジエン産生試験、ハートシャリフサイクル試験およびフルイフサイクル試験を実施した結果、内分泌かく乱作用と関連する所見および関連のない所見が認められたが、明らかな内分泌かく乱作用とは言えなかった。

F：ビテロジエン産生試験、ハートシャリフサイクル試験およびフルイフサイクル試験を実施した結果、内分泌かく乱作用と関連する所見が認められ内分泌かく乱作用を有することが推察された。なお、内分泌かく乱作用とは関連のない所見も認められた。

G：ビテロジエン産生試験、ハートシャリフサイクル試験およびフルイフサイクル試験を実施した結果、内分泌かく乱作用と関連する所見が認められ内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。なお、内分泌かく乱作用とは関連のない所見も認められた。

なお、試験結果の詳細については、環境省ホームページにおいて公開している。

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

3．ヒト健康への内分泌かく乱作用による影響に関するほ乳類を用いた試験

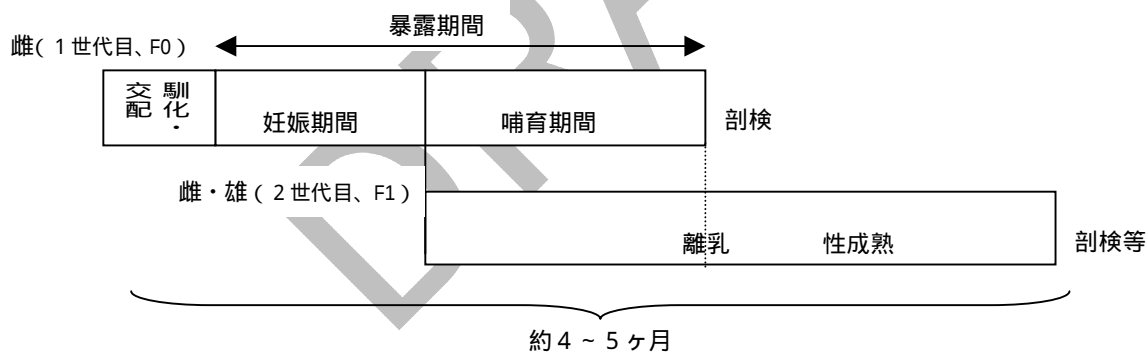
ヒト健康影響の有無を調べるため、ほ乳類（ラット）を用いた試験を開発し、受精から離乳までの期間、試験対象とした化学物質に暴露させる改良1世代試験を実施し（図2）、経済産業省や厚生労働省で進められている子宮肥大試験^{注6}、ハーシュバーガー試験^{注7}、28日間反復投与試験^{注8}の試験結果も踏まえて結果の評価を行った。

22物質の試験を実施し、いずれの物質でも低用量条件（環境中濃度を考慮した濃度レベル）では明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。（表3）

注6 子宮肥大試験：未成熟雌ラット又は卵巢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ゲン様作用を評価する試験。

注7 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ゲン作用を評価する試験。

注8 28日反復投与試験：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。



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

表3 ラット改良1世代試験の結果

試験物質名	試験結果	試験物質名	試験結果
ペンタクロフェノール	S	フタル酸ジ-n-ブチル	Q
アミロール	Q	フタル酸ジシクロヘキシル	S
p,p'-DDT	Q	フタル酸ジイソ	Q
p,p'-DDD	P	2,4-ジクロロフェノール	Q
塩化トリブチルスズ	S	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	Q
塩化トリフェニルスズ	S	ベンゾフェノン	S
4-ニトロフェノール(分岐型)	T	4-ニトロトルエン	S
4-tert-オクチルフェノール	T	オクタクロスチレン	S
ビスフェノールA	P	フタル酸ジベンチル	Q
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	Q	フタル酸ジヘキシル	S
フタル酸ジブチルベンジル	R	フタル酸ジプロピル	S

ここで実施した試験は、ヒトの個体への影響を推察することを目的としているが、ラットにおける内分泌かく乱作用としてどのような現象が出現するか、当初から特定できるものではない。そのため、内分泌かく乱作用による変化が否か、生殖能力と関連するか否かを問わず偶発的な現象と考えられる所見も含め、観察された全ての所見について結果として掲載した。

P：有意な反応は認められなかった。

Q：影響が既に認められている用量未満で有意な反応が認められたが、生理的変動の範囲内であると考えられた。

R：影響が既に認められている用量未満で有意な反応が認められたが、その意義については今後の検討課題である。

S：上記QおよびRが認められた。

T：上記QおよびRが認められた。(影響が既に認められている用量に代えて女性ホルモン(17β-エストラジオール)を用いた。)

なお、試験結果の詳細については、環境省ホームページにおいて公開している。

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

4．疫学的調査の結果と評価

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とともに疫学的な手法による調査が重要である。これまで、ヒト先天異常発生等調査、出生性比調査、泌尿生殖器への影響調査、ヒト臍帯の暴露状況調査、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、今のところ、化学物質暴露とヒト健康への内分泌攪乱作用を介した影響との明確な関連性は得られていない。(表4)

表4 疫学的調査の概要

	概 要	結 果	課題
ヒト先天異常発生等調査	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。 ^{注 10}	
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 9} があったため、霞ヶ浦周辺及び全国の性比について疫学調査を行った。	霞ヶ浦周辺で明らかな性比の変動は見られなかった。 ^{注 11}	
泌尿生殖器への影響調査	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。	泌尿生殖器系の異常と、内分泌攪乱化学物質の暴露との関係を示す結果は得られなかった。 ^{注 12}	
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	ダイオキシン類、PCB 類、DDT 類、ヘキサクロロベンゼン、植物エストロゲン等の臍帯中・臍帯血中濃度と検出率を調査し、母児相関についても検討した。	Total PCB では臍帯/臍帯血と母体血間で相関がみられ、母体血による胎児への曝露がある程度推測された。しかし、PCB 同族体・異性体では母児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、母体血より臍帯血での濃度が高い傾向にあった。化学物質暴露と胎児血中の性ホルモンの濃度とに関連はみられなかった。 ^{注 13}	胎児移行に関して詳細な検討と胎児移行メカニズムについての研究が必要である。
ヒト精巣重量および精子形成状態に関する研究	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、出生年が後になるにつれ、精巣重量が最大となる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。 ^{注 14}	一般の健常成人のデータは得られていない。

注 14 水野玲子、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;2000

注 10～14 出典：平成 16 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料

5 . 国際的な協力

化学物質の内分泌攪乱作用については、そのメカニズムや化学物質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 といった国際機関へも協力している。(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り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。 (出典：暫定・・・平成 16 年度第 1 回内分泌攪乱化学物質問題検討会)
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) への協力	WHO 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、その日本語版をホームページ上で公開している。 (http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html)

付：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

WHO グローバル・アセスメントは、未解決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の中で、外因的な内分泌かく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作成への要請に応えるために作成された（表6）。第7章では、内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象について世界中で査読された科学文献からの評価が行われている。

WHO グローバル・アセスメント作成以降に公表された、またはWHO グローバル・アセスメントでは指摘されていないわが国国内で観察された、内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象について、学識経験者の助言のもとに、観察された事象と要因との関連性を評価した（付属資料）。さらに、文献からの評価を参照しつつ今後の対応についての分類を行った（表7）。

表6 WHO グローバル・アセスメントの構成

章	タイトル
第1章	エグゼクティブ・サマリー
第2章	緒言と背景
第3章	内分泌学と内分泌毒性学
第4章	野生生物
第5章	ヒト健康
第6章	ヒト及び野生生物における特定の潜在的内分泌かく乱化学物質曝露
第7章	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 -
第8章	全般的結論及び調査研究の必要性

邦訳：環境省ホームページ <http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html>

文献から得られた情報の評価結果や国内情報の有無から、内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象を、表7のとおり事業的対応を検討すべき項目、研究的対応を検討すべき項目及び情報収集の対象とする項目に分類した。

表7 文献上の評価に基づく内分泌かく乱作用に関する事象の分類

内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象	文献から見た内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象と要因との関連性に係る評価	分類
・海産腹足綱動物インボセックス ・魚類のビテロジェニン誘導 ・魚類の生殖変化	・「EDC ^{注15} メカニズム ^{注16} 」の評価が「強」 ^{注17}	事業的対応を検討すべき項目
・アザラシ生殖機能低下 ・トリ幼胚死亡・水腫・奇形症候群 ・カメ生殖異常 ・コイ等の発生異常と繁殖低下 ・ヒト子宮内膜症 ・ヒト神経行動障害 ・ヒト免疫機能攪乱 ・ヒト生殖器の先天異常 ・ヒト受胎能・生殖能への影響	・EDCメカニズム評価が「中」 ・EDCメカニズム評価が「弱」であり「事象」^{注18}（内分泌攪乱作用の介在が疑われる事象と暴露との関連性）の評価が「強」または「中」	研究的対応を検討すべき項目
・集団性水鳥卵殻薄弱 ・カエル四肢奇形 ・カエルの生殖腺異常 ・ヒト乳がん発生 ・ヒト精液質・精巣機能の低下 ・小児悪性腫瘍 ・児童の骨代謝への影響	・EDCメカニズムの評価が「中」とされ、「事象」の評価が「強」とされたが関連した国内情報の追加がなかった項目 ・EDCメカニズム及び「事象」の評価が「弱」または「ND」^{注19}：関連データなし」と評価された項目	情報収集の対象とする項目

注15 EDC（Endocrine Disrupting Chemicals）内分泌かく乱作用の介在が疑われる事象の要因と考えられる化学物質。

注16 「EDCメカニズム」（懸念される影響と化学物質曝露と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）欄については、「生物学的整合性」欄の評価結果。

注17 EDCsの影響評価のための「時間的な合理性」「関連性の強さ」「一致性」「生物学的整合性」「回復」の各評価因子について、科学的関連の強さを弱～強にランク付けした。

注18 「事象」（懸念される影響と化学物質曝露との関連性）の評価については、「時間的な合理性」及び「回復」の評価結果。

注19 NDは関連データなし。

今後の方向性

1. 基本的な考え方

内分泌かく乱作用を含め化学物質の生態系への影響を把握するためには、まず第一に継続的な生態系の観察と科学的調査によって変化を捉えることが重要である。

また、環境中の化学物質による生態系への影響を捉えるためには、併せて暴露の有無、環境中の実態の把握が必要である。

本来、生態系への影響は実験によって検証することはできない。このため、生態系への内分泌かく乱作用を調べるためには、野生生物の継続的な観察ととも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内分泌かく乱作用のメカニズム等、基盤的研究の推進が必要である。

その上で、生態系への影響やヒトへの影響を推定するための試験法を開発実施し、リスク評価、リスク管理へと繋ぐ必要がある。

内分泌かく乱作用は、化学物質が持つ様々な作用のひとつである可能性があり、研究分野として大きなテーマではあるが、化学物質対策においては、ひとつの作用を単独に取り出してリスクを評価し管理することはできない。従って、内分泌かく乱作用は化学物質の様々な作用の一面或いは組み合わされたものとして捉える視点が重要である。

一方、化学物質については、科学的に難解なことや不明確なことが多い中、漠々たる不安を招かないためにも、広く情報を提供し、情報の共有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に関する対応としては、
(1) 野生生物・生態系の観察、(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) 影響評価のための技術開発、(5) リスク評価、(6) リ

1 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対応の柱
2 とした。

3 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
4 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、
5 WHO グローバル・アセスメント^{注20}、WHO ワークショップ報告書^{注21}、IUPAC 報告書^{注22}、
6 内分泌かく乱化学物質のための EC 戦略^{注23}である。

8
9 注 20 WHO(2002)Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors,WHO/PCS/EDC/
10 02.2.

11 注 21 WHO/UNEP/ILO(2004)Report of the joint IPCS-Japan workshop on “Endocrine disruptors:
12 Research needs and future directions”, WHO/IPCS/EDC/01/04.

13 注 22 J. Miyamoto and J. Burger(2003)Implication of Endocrine Active Substances for Human and
14 Wildlife, Scope/IUPAC.

15 注 23 EC(2001)Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the
16 implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters- A range of substances
17 suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999)706) ,
18 COM(2001)262final.

2. 具体的方針

(1) 野生生物・生態系の観察

世界各国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おり、野生生物における異変の把握は、化学物質対策の原点であるといえる。

我が国では野生生物の異変と化学物質の暴露や体内残留状況との間に特定の因果関係が見つかっている事例（例えば、イボニシのインポセックス等）は少ない。これについて、わが国では、野生生物の異変を観察する十分な体制がないため、異変が検出できないのではないかと指摘がある。このため、長期的視野に立った地道な観察を継続できる枠組みの構築が望まれる（図3）。

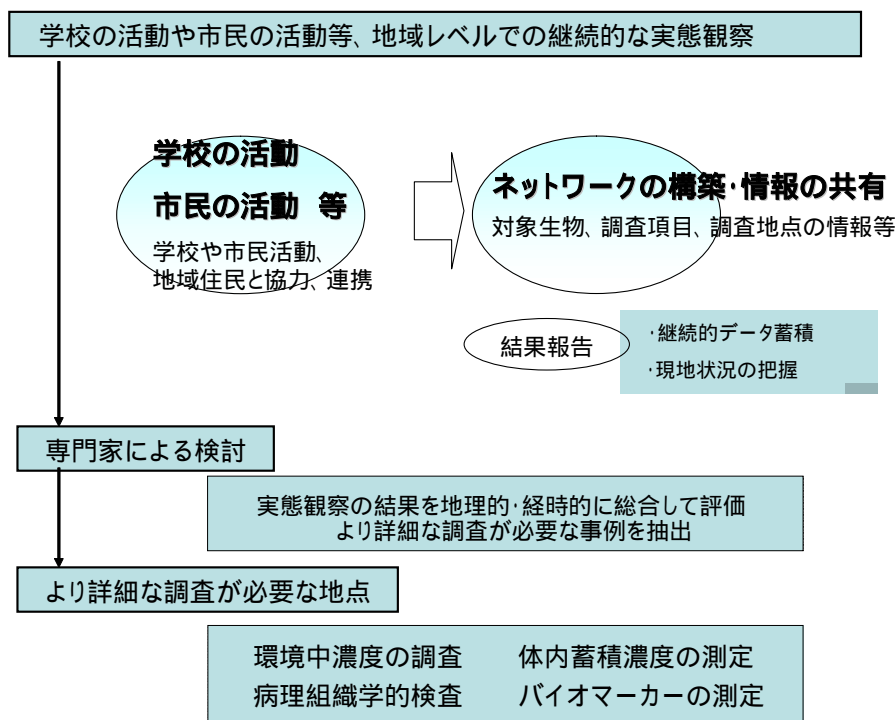


図3 野生生物・生態系の観察概念図

地域住民等の参加による体系的な実態観察

生活に身近な野生生物の実態を継続的に同一地点で観察し、それらの情報を収集する体制づくりを行う。この観察・情報収集作業は、専門家のみが行うのではなく、各地域で実施されている地域住民による市民活動や、学校における自然観察学習の活動等とも協力・連携しながら実施することが重要である。こうした地域特性を活かした地道で継続的な観察は、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。

まず、各地の既存の活動をネットワーク化し、さらに、専門家も交えて観察対象生物、観察項目、調査地点に関する情報記載方法といった内容を含む観察プロトコルを作成すると、データの集約や比較、異変の検出が容易となる。

また、一般市民が参加することにより、実際に環境中で起こっている変化を自らが観察することで、生態系に対する関心・興味が養われることも期待できる。

生物種については、当初は、これまでの試験で内分泌攪乱作用が推察される物質が判明している魚類（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、観察体制の充実を図ることが現実的である。

専門家によるフィールド調査と観察結果の評価

i) データの評価

収集されたデータの評価・解釈については、専門家、学識経験者の意見を取り入れながら、異変が検出された場合には、更に詳細な調査が必要か否かについて判断していく。

ii) 詳細な調査・分析

更に詳細な調査が必要であると判断された場合、適切なフィールド調査、P15 図3 環境中濃度の調査 体内蓄積濃度の測定 病理組織学的検査 バイオマーカーの測定等が実施できるような分析方法や調査体制の整備を図る。

(2)環境中濃度の実態の把握及び暴露の測定

環境リスクを適切に評価し、環境リスクの削減を的確に推進するためには、化学物質の有害性のデータとともに環境中の残留実態を把握することが必要不可欠である。そのような課題を受け、化学物質環境安全性総点検調査（以下、「黒本調査」という）では、昭和49年（1973年）から、環境中の化学物質の実態を水、大気、土壌等様々な媒体の試料を用いて分析してきている。一方、黒本調査とは別に、平成10年（1998年）以来、内分泌かく乱作用の観点からの環境実態調査が行われてきたところである。

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、内分泌かく乱作用を含め何らかの有害性が懸念される化学物質であるにもかかわらず、環境残留状況が明らかでない物質は数多く、調査能力・分析能力には限りがある。

このため、内分泌かく乱作用に関して行ってきた調査も黒本調査に統合し、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な環境実態を把握し、得られた結果は内分泌かく乱作用を含め化学物質の様々な側面、種々の対策に幅広く有効に活用することが望ましい（図4）。

化学物質による環境汚染状況解析推進調査

i)初期環境調査

環境残留の有無が明らかでない化学物質について、環境残留の確認を行う。

)詳細環境調査

初期環境調査で環境残留が確認された化学物質について、高感度分析法を用いて環境中の残留量を精密に把握する。

)暴露量調査

生態系やヒトへの暴露経路となる媒体毎に分析を行うことにより、暴露量を把握する。

)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、定期的に同一の分析法によって調査する。

環境中の化学物質濃度レベルの推計

対象とする化学物質の特定の地域での詳細な把握は困難であるため、実測によって収集された基

基礎データを用いて特定の河川や地域に着目して活用できる予測モデルを作成・検証し、より詳細な濃度レベルの変化を推計する。

環境試料保存事業

将来、対象とすべき物質の変化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し、必要に応じて分析を行う。

分析法開発の拡充・促進

分析法が未開発の新規化学物質や、既存の分析手法では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。

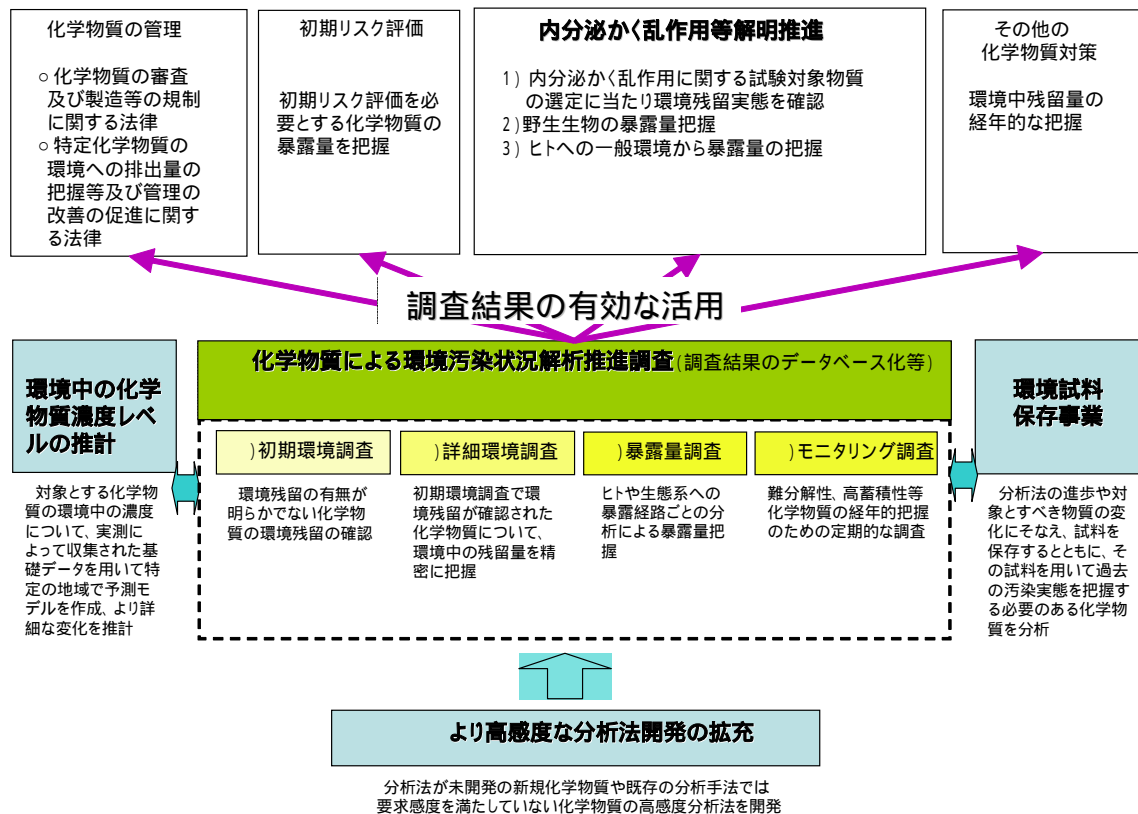


図4 化学物質環境安全性総点検調査の体系

(3) 基盤的研究の推進

化学物質の内分泌攪乱作用については、これまでの研究により一定の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。

まず、生態系の各生物種が保持している内分泌調節についての生物学的知見が不足している。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。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・季節変動といった生理的変動範囲を把握することが可能となる。また、生物のライフサイクルについての理解は、内分泌かく乱作用が生体に及ぼす影響はどの程度か、またその影響は可逆的か不可逆的か、ということを検討する上で重要である。

また、観察された事象が、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。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／オフといった、細胞・分子レベルでの作用メカニズム解明を進めるとともに、その細胞・分子レベルでの変化が、個体レベルではどのような有害影響となるのかを明らかにしていく必要がある。個体レベルでの影響を評価する際には、吸収・代謝・排泄といった体内動態や、内分泌系を介した免疫系・神経系への影響も考慮する。

化学物質の内分泌かく乱作用の評価では試験法の開発を進める必要がある。今後、化学物質の内分泌かく乱作用を同定していく上では、試験動物の発生、性分化等の基礎的知見の集積に加え、より高感度かつ特異的なバイオマーカーの開発、試験管内試験と動物試験との関連性の検討は必須である。バイオマーカーについては、そのマーカーとしての精度を高めるだけでなく、バイオマーカーがもつ生物学的意味についての基礎的知見を集積しておくことが望ましい。

魚類、無脊椎動物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。

細胞・分子レベルのアプローチ

）DNA マイクロアレイの開発

化学物質の内分泌攪乱作用を含めた生体への影響については、既知のメカニズム以外の経路も想定されることから、化学物質による遺伝子発現変化を網羅的に捉える必要がある。この点で、数千の遺伝子を備えたマイクロアレイは有用である。なお、マイクロアレイを用いて得られた、遺伝子発現変化についての情報は、データベースを構築し、登録者に対して公開できるようにすることが望ましい。

）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。

個体レベルのアプローチ

）個体レベルでの影響評価

細胞・分子レベルで観察された変化は、個体レベルでは、どのような影響を持つのかについて評価する。このために、細胞・分子レベルのアプローチで得られたデータと、動物を用いて行う試験の結果とを照合し、細胞・分子レベルで変化が観察される際、個体レベルではどのような影響が観察されるかを検討する。

）化学物質の生体内における挙動の検討

化学物質の内分泌かく乱作用については、これまで受容体との結合とそれに続く反応という作用点が注目されてきたが、今後は化学物質が体内に吸収され代謝を受け排泄されるまでの過程全体を含めて検討する。

）内分泌系を介した作用

内分泌系を介した、免疫系や神経系への影響の可能性について検討する。

試験法開発に資する基盤的研究

）試験動物の基礎的データの整備

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。

）バイオマーカー探索

より高感度でかつ特異性の高いバイオマーカーを探索し、それらを用いた試験法開発を行う。バイオマーカーがもつ生物学的意義についても検討する。

）試験管内試験(in vitro)結果と動物試験(in vivo)結果との関連性の検討

レセプター結合試験などの試験管内試験(in vitro)と、動物試験(in vivo)の結果との関連性を検討する。