

(案)

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 -

1998年5月

2000年10月版

環境庁

目次

はじめに	1
内分泌攪乱化学物質問題について	2
1．内分泌攪乱化学物質とは	2
(1) ヒトや野生生物等への影響	
(2) 内分泌攪乱化学物質の定義	
(3) 内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム	
2．スクリーニング・試験法について	9
3．調査研究に当たって考慮すべき事項	10
4．天然女性ホルモン等	11
(1) 人畜由来女性ホルモン等	
(2) 植物エストロジェン	
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	12
1．基本的な考え方	12
2．環境庁の取組状況と今後の方針	13
(1) 環境中での検出状況、野生生物等への影響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	
世界の取組の動向について	19
1．米国の取組	19
2．英国の取組	19
3．経済協力開発機構（OECD）の取組	20
4．欧州委員会（EU）の取組	20
内分泌攪乱化学物質問題に関する年次経過	22
本文書を作成するにあたって参考とした文献	26
（参考）内分泌攪乱化学物質問題検討会委員名簿	29

BOX	ホルモンの働きと機能する仕組み	4
BOX	PRTRについて	16
表-1	野生生物への影響に関する報告	30
表-2	人の主要なホルモンの作用及び過不足により起こりうる疾患	31
表-3-1	内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質	35
表-3-2	優先してリスク評価に取り組むべき物質	37
図-1	人の主な内分泌器官の位置	31
図-2	代表的なホルモンの構造と作用メカニズム	32
図-3	内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム	33
図-4	スクリーニング及び検査計画案の概要	34

はじめに

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である。

環境庁においては、1997年7月の「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」（座長：鈴木継美元国立環境研究所所長）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1998年5月に発表した。

この報告にある「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、あくまでも、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。環境庁においては、これらの物質を中心に全国一斉調査を実施する等の取組を進めてきたところであり、政府のミレニアムプロジェクトにも取り上げ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、1998年、1999年には京都、神戸で国際シンポジウムを開催し、国際的な学術討議を推進するとともに、日英国際共同研究の実施取り決めを行う等国際協力・協調を推進している。一方、経済協力開発機構（OECD）、米国環境保護庁（EPA）、欧州委員会（EU）等においても、試験法の開発等様々な取組が進められており、内分泌攪乱化学物質について新たな知見が集積しつつある。

このように、「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」に基づいて種々の対策が具体的に実施されてきており、また、当時の知見も公表してから既に2年以上経過している。さらに、平成12年度からはミレニアムプロジェクトによりリスク評価等を実施していること、平成13年1月からは環境省となること等に鑑み、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10月版を公表したところである。

環境庁としては、引き続き専門家のご指導をいただきつつ、この対応方針に基づき各種の調査・研究を鋭意進め、また、早急に行政的な措置のあり方について検討を深めていくとともに、国民の本問題への正しい理解を助けるため、今後得られる新たな科学的知見や有用な情報を適時・的確に提供していくこととしている。

2000年10月
環境庁環境保健部環境安全課

内分泌攪乱化学物質問題について

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。例えば、1930年代に初めてつくられた合成エストロジェン（DES：ジエチルstilbestrol）が、米国などにおいて1940～1960年代に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こと、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こと、さらにin vitro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ことなどによる。

ア. 野生生物への影響に関する報告例

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。

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。

イ. 人の健康への影響に関する報告例

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いう指摘として、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。

* 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。

* 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ということに配慮すべきである。

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。

また、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。

(2) 内分泌攪乱化学物質の定義

内分泌攪乱化学物質をどのように定義するかは、そのメカニズムが必ずしも明らかになっていないため、国際的に科学的な議論が続けられてきている。

1996年にウェイブリッジで開催されたヨーロッパ・ワークショップでは、「内分泌攪乱化学物質とは、無処置の生物またはその子孫に、内分泌機能を変化させることによって健康に有害な影響を生ずる外因性の物質」又は「内分泌攪乱化学物質になりうる物質とは、無処置の生物に内分泌攪乱を引き起こすことが予期されるような性質を示す物質」としている。

1997年に出された米国の環境保護庁（EPA）の特別報告においては、「内分泌攪乱化学物質は、生物の恒常性、生殖・発生、もしくは行動を司っている生体内の天然ホルモンの合成、分泌、輸送、結合、作用あるいは除去に干渉する外因性物質である。」という別の定義が提示された。

一方、1998年に環境庁が公表した環境ホルモン戦略計画SPEED'98では、「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」としている。

また、米国の「内分泌攪乱化学物質スクリーニング・試験諮問委員会」（EDSTAC）の最終報告書（1998年8月）では、定義としてではなく、内分泌攪乱化学物質を、「生物の内分泌系の構造又は機能を改変し、生物とその子孫、個体群または部分個体群レベルで有害な影響を引き起こす外因性の化学物質又は混合物である。この影響は、科学の原則、データ、証拠重み付け、及び予防原則に基づいて判断される。」と記載している。

なお、1999年7月には、米国科学アカデミー（NAS）の内部組織である米国研究協議会（NRC）は、内分泌機構は様々なメカニズムによって調整されるものであるため、「内分泌攪乱化学物質」という言葉を使用せず、新たに「ホルモン様作用物質（HAA：Hormonally Active Agents）」という名称を使用することとしている。

このように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の定義を引き続き用いることとする。

ホルモンの働き

ホルモンは、内分泌腺¹⁾から血流に直接分泌されるものであり、その名前は「刺激する」という意味のギリシャ語に由来する。ホルモンは、動物の発生過程での組織の分化、その成長、生殖機能の発達、恒常性等を調節する重要な役割を果たしており、それぞれの種類に応じて異なった器官・組織に作用し、それぞれ特徴的な働きをしている。また、動物が発生し、成長し、生殖活動を行うといった多くの段階で、ホルモンが動物体に及ぼす働き、強さは異なってくる。その語源が示すように、ホルモンは必要な時々や場面にに応じて内分泌器官から分泌され、血液等を介して作用すべき組織細胞に達する。あるものは活性化され、細胞核の中にある遺伝子を構成するDNAに直接・間接に指令を送って、動物体内に必要な蛋白質を必要な量だけ生成させ、役目を終えれば分解・消滅する。

人間の体内でホルモンを分泌する内分泌器官はいくつかあり、分泌されるホルモンも多種多様である。主なものとして、男性の精巣などから分泌されるアンドロジェン（男性ホルモン）、女性の卵巣などから分泌されるエストロジェン（女性ホルモン）、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、膵臓のランゲルハンス島から分泌されるインシュリンなどを挙げることができる。また、人間と他の脊椎動物（ほ乳類、鳥類、は虫類、両生類、魚類）の内分泌器官の種類、ホルモンの化学的構造 - とりわけステロイドホルモン²⁾ - はかなり共通したものであるとされている。（図-1）

ホルモンの機能する仕組み

ホルモンの種類は、その化学的構造等から、おおまかにステロイドホルモン、アミノ酸誘導体ホルモン³⁾及びペプチドホルモン⁴⁾等に分類される。体内の内分泌腺で合成されたホルモンは標的臓器に到達すると、まずレセプター（受容体）と結合する。ステロイドホルモンや甲状腺ホルモンなどは標的細胞内にある核内レセプターに結合し、DNA（遺伝子）に働きかけ機能蛋白を合成することによって機能を発揮する。一方、各種下垂体ホルモンを含むペプチドホルモンの作用は標的細胞表面の膜レセプターに結合した後に細胞内情報伝達系を介して作用する。（図-2）このようにホルモンの種類によって結合するレセプターが決まっていることから、ホルモンとレセプターの関係は鍵と鍵穴の関係に例えられる。

なお、ホルモンの血液中の濃度レベルは極めて低くng/ml ~ pg/ml程度（1ミリリットルの血液中に10億分の1グラムから1兆分の1グラムのオーダーで含まれる状態）であるとされる。

ホルモンが体内で作用するためには大きく分けると次の5つのプロセスが必要となる。

- 1) 内分泌腺においてホルモンが合成される。
- 2) ホルモンは内分泌腺に貯蔵され、必要な時や場合に応じて放出される。
- 3) 放出されたホルモンは血中を輸送され、目的臓器の細胞に到達するか又は肝臓、腎臓で分解される。
- 4) ホルモンが細胞にあるレセプターを認識しそれと結合して活

性化される。

- 5) その後、DNAに働きかけ機能蛋白の産生や細胞分裂の調整を指示するシグナルを発生させる。

各種の内分泌腺は、通常はフィードバック機構によって一定の安定した状態に調節されている。例えば視床下部は下垂体前葉でのホルモン合成と分泌を調節し、下垂体ホルモンが各種の内分泌腺の作用を調節しているとされ、あるホルモンのレベルが上昇するとフィードバック機構によって当該ホルモンの産生やレセプターの働きが抑制される仕組みが備わっている。この調節機構により一定の恒常性が保たれている。なお、ホルモンは、気候等の環境要因や行動及び情動などによっても影響を受けるとされる。

ホルモンが体内で過剰につくられたり、不足したりするとそれぞれに対応して病的な症状が引き起こされる。ホルモンの過不足によって起こりうる病気を表 - 2 に示す。

- 1) 消化酵素のように分泌管を経由して放出される外分泌に対して、管を経ずに直接血流に放出されるホルモンの分泌などを内分泌という。
- 2) エストロジェン、アンドロジェン及び副腎皮質ホルモンがこれに該当する。
- 3) 甲状腺ホルモン、副腎髄質ホルモン等がこれに含まれる。
- 4) 下垂体から分泌される成長ホルモン等の様々なホルモンが該当する。

(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

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った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（女性ホルモン）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。内分泌攪乱化学物質が核内レセプターに結合して生じる反応には、本来のホルモンと類似の作用がもたらされる場合と、逆に作用が阻害される場合等がある。（図-3）しばしば議論されるPCBやDDT、ノニルフェノール、ビスフェノールAなどの化学物質のエストロジェン様作用は前者の例であり、化学物質がエストロジェンレセプター（ER）に結合することによってエストロジェンと類似の反応がもたらされるといわれている。後者の例としては、DDE（DDTの代謝物）やビンクロゾリンなどがあり、これらはアンドロジェン（男性ホルモン）レセプター（AR）に結合し、アンドロジェンの作用を阻害する（抗アンドロジェン様作用）といわれている。

また、核内レセプターを介した場合とは異なり、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⁵⁾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。

イ．レセプターの種類

最近、多くの脊椎動物でERにとの2種類があることがわかり、これら2種類のERは器官ごとの局在や発現量、さらには種々のリガンド⁶⁾との結合能の違いなどから、異なる働きを示す可能性も指摘されている。したがって、内分泌攪乱化学物質ごとにこれら2種類のエストロジェンレセプターに対する結合能や転写活性能⁷⁾が異なる場合も十分に考えられることである。一方、ARに関してもとの2種類が魚類で見つかっている。

ウ．レセプター結合以外の作用メカニズム

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。例えば、ダイオキシンはエストロジェンレセプターやアンドロジェンレセプターには直接結合しないが、Ahレセプター等を介して遺伝子を活性化し間接的にエストロジェン様作用に影響を与えるとされている。

また、内分泌攪乱化学物質が視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）⁸⁾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、エストラジオールの産生が低下することにより、内分泌系に影響を与えるメカニズムも報告されている。

エ．作用する時期と影響

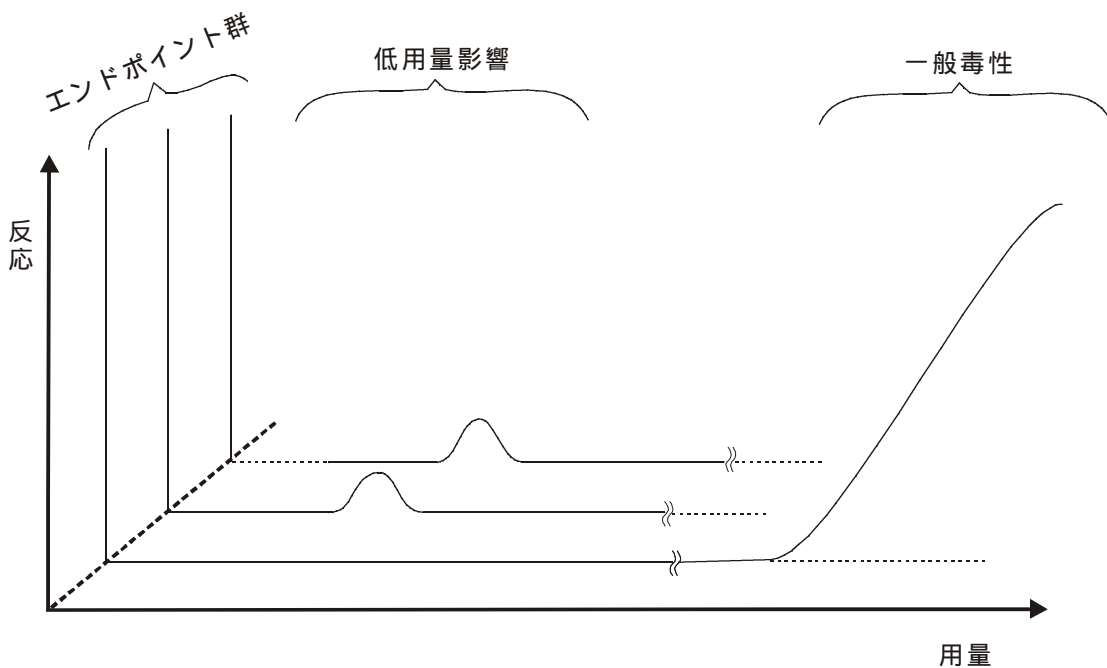
ホルモン作用の特徴の一つとして、発生中の特定の時期（臨界期）⁹⁾にホルモンの影響を受けると、生涯続く”不可逆的”な反応となる場合があることが指摘されている。例えば、胎仔期から新生仔期にかけてのマウスにエストロジェンを曝露させると、その作用は生涯を通して不可逆的となること、また孵化直後の魚類をエストロジェンやアンドロジェンに曝露させると遺伝的な性が機能的に転換するなどの例が既に知られている。性が温度依存的に決定するカメでも、臨界期にPCB類を塗布することで本来オスになる温度条件下でもメスに性転換することや孵化直後の魚をノニルフェノールやビスフェノールAなどに曝露させると遺伝的にはオスである個体も性転換を起こし、生涯メスとして機能することが指摘されている。

オ．低用量問題

通常毒性学においては、毒物の作用には閾値¹⁰⁾があり、閾値を下回ると反応が起きず、閾値を超えてから反応が現れるとされており、用量反応関係¹¹⁾が適用される。

一方、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。

このように、低用量問題は内分泌攪乱化学物質問題の中で、検討すべき主要なトピックのひとつとなっている。



(1)～(3)で述べてきたように、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腫瘍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。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。

-
- 5) 胚発生過程に重要なレチノイン酸の情報伝達を行うレセプターであり、甲状腺ホルモンレセプターと類似しているといわれている。
 - 6) レセプターに結合するもの
 - 7) DNAに保存されている遺伝情報をRNAに転写する能力
 - 8) 下垂体を刺激し、性腺刺激ホルモンを分泌させるホルモン
 - 9) 作用を受ける感受性が高い時期を指し、過敏期ともいう。催奇形性を考慮した場合、ヒトの臨界期は、器官形成時期と一致し、通常、最終月経初日より35～50日が最も危険とされる。
 - 10) 作用を示す境界点。一般的に発がん物質には閾値は無いとされている。
 - 11) ある物質を投与した場合に閾値量を越えると反応があらわれ、用量が多くなるほど反応も大きくなる関係。通常はS字状(シグモイド)曲線が得られる。

2. スクリーニング・試験法について

スクリーニング・試験法とは、化学物質が有害性を有する可能性があるかをふるいにかける（screening）、さらに有害性の程度を確認する手法（testing）のことである。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、まず、既存の情報を収集・分析し、続いて、構造活性相関¹²⁾や人間の組織由来の培養細胞や酵母¹³⁾等を使用した（in vitro）試験を実施し、さらに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、最終的には、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。

なお、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各国の研究機関で進められており、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。

¹²⁾ 類似の構造を持つ化学物質は、類似の生物学的作用を生じるという知見を利用して、化学物質の構造などの情報をコンピューターで解析する手法であり、既存化学物質の優先順位を決めたり、毒性を予測するのに応用される。

¹³⁾ バイオテクノロジー技術を利用して、DNAの中にエストロゲンレセプターの遺伝子などを組み込んだ酵母のことで、エストロゲン活性の評価にも使用される。

3. 調査研究に当たって考慮すべき事項

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、それに基づく確な環境リスク管理を行うことが重要と考えられる。なお、環境基本法及び環境基本計画の記述から明らかなように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。この場合、本問題の特徴を踏まえ、以下の点に留意することが必要である。

これまで指摘されている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。

これまで報告がなされた野生生物への影響についての研究結果によれば、その多くは水生生物であるか、水域と接して生息するは虫類、鳥類等に関するものであることから、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。

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。

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、例えば、エストロゲン類似作用を持つとされるノニルフェノールは、エストロゲンの100万分の1程度の作用力しか持たないとの米国環境保護庁の報告もある。従って、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。

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、環境中に存在する汚染物質としての内分泌攪乱化学物質が環境中で難分解性であり、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。

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発現する（遅発性）可能性も指摘されている。従って、本問題の検討に当たっては、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。

4. 天然女性ホルモン等

(1) 人畜由来女性ホルモン等

1980年代英国ロンドン北部のリー川で下水処理排水口の下流に生育するローチ（コイ科）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ている。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、羊毛産業界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。

女性の尿中から排出される総エストロジェン量（天然エストロジェン）は、通常一日あたり数 μg ～60 μg 程度、妊娠中（妊娠初期）は一日あたり200～400 μg 程度排出されると言われており、経口避妊薬（ピル）は、1999年に日本において薬事法により承認されたが、同薬剤は合成エストロジェンであるエチニルエストラジオール（EE）を30～40 μg 含有していることが知られている。

一方、これら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。

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。

このように、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。

(2) 植物エストロジェン

内分泌攪乱化学物質問題を取り扱う場合に注意すべき問題として植物エストロジェンがある。人工の化学物質以外にも、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。最近、これらが動物に摂取されると、植物エストロジェンそのものによる直接的なエストロジェン様作用・抗エストロジェン様作用と、エストロジェンの生合成や代謝に影響を及ぼすことによる間接的なエストロジェン様作用・抗エストロジェン様作用があることが知られてきた。こうした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、ベジタリアンの妊婦とその男児における尿道下裂の発生には関連があるのではないかとの報告もあり、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。

一方、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。

こうしたことから、植物エストロジェンについての研究は、内分泌攪乱化学物質に関する調査研究に新たな視点を提供しうるものと期待されており、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。

II 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

1. 基本的な考え方

我が国における内分泌攪乱化学物質対策として本格的に調査研究に着手したのは、平成10年度からのことであり、いまだ科学的には不明な点が多い状況にある。しかし、化学物質が有する内分泌攪乱作用が人間及び生態系へ影響を及ぼしているという指摘が事実であれば、取り返しのつかない危険性をはらんだ問題である。本問題への対応に当たっては、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。

このため、平成12年度からは、政府のミレニアムプロジェクトにも取り上げて、試験研究を加速的に推進し、内分泌攪乱作用が疑われている物質のうち、優先してリスク評価に取り組むべき物質について有害性評価を行い、あわせて、これら物質の環境中挙動を調査するとともに、一方では、国際共同研究や国際シンポジウム等学際的なフォーラムの下で科学的研究を加速的に推進しつつ、各国と協調・連携しながら、今後急速に増すであろう新しい科学的知見に基づいて、行政的手段を遅滞なく講じうる体制を整備することとなっている。

平成13年1月には環境省となり、我が省に対する国民の期待に応えるためにも、以下の点を十分留意して本問題の対策にあたることが肝要と考える。

内分泌攪乱化学物質の判定と行政措置

本問題の解決には、現在OECDを中心とした先進各国により取り組まれているスクリーニング・試験法の開発・検証をとおして、化学物質における内分泌攪乱作用の有無・程度を解明することはもちろん、これら物質の内分泌攪乱作用メカニズム等の解明についても、本問題に取り組んでいる各省庁の協力のもと、試験研究機関、大学及び民間企業・団体などにおいて迅速かつ効果的に基礎的・応用的研究を推進できるよう支援しつつ、また、環境中での検出状況や野生生物への影響等の調査等も迅速に進めながら、これら調査・研究成果が遅滞なく、行政措置に反映されるよう努めること。

関係省庁との協力・連携

現在、本問題の解決に向けて、関係省庁が各種施策に着手しているところであるが、平成10年4月に設置された「内分泌攪乱化学物質問題関係省庁担当者連絡会議」（のちに、「内分泌攪乱化学物質問題関係省庁課長会議」）を活用するなどして、これまで各省庁連携して本問題への対策に取り組んできたところである。

環境庁は、各種の環境媒体を通じて人や生態系にもたらされる環境リスクを管理する観点から本問題への対応を主体的に進めてゆく義務を負っているが、食品、飲料水等の安全性の確保、化学品の安全な使用等、環境リスクの管理に密接に関連する分野の行政を担当する省庁との連携を密にし、相互間の情報交換を促進するとともに、施策間の調整を図るための努力を一層進める必要があること。

国際協力及び情報ネットワークの強化

本問題の解決には、多くの分野での調査・研究が一層強化・充実される必要があること等に鑑み、また、各国の協力・協調が不可欠であるとの国際的な認識を踏まえ、調査・研究分野の協力・交流を含めて二国間又は多国間の、あるいは国際機関を通じた国際協力体制を強化しつつ、行政的措置の検討を進めること。

2. 環境庁の取組状況と今後の対応方針

環境庁では1997年3月に専門家からなる「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」を設置し、内外の科学的文献等のレビュー結果及び今後の課題をとりまとめた中間報告を同年7月に公表した。この中間報告の中では、必ずしも科学的に確認されたものではないものの、これまでの内外の文献において内分泌攪乱作用をもつと疑われている物質（群）が約70あるとしている。

環境庁としては、これらの物質について、優先してその内分泌攪乱作用の有無、強弱、メカニズム等を解明するための調査研究を推進することを1998年5月に発表された「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」において提言した。

これらの物質は、内分泌攪乱作用の有無、強弱、メカニズム等が必ずしも明らかになっておらず、あくまでも優先して調査研究を進めていく必要性の高い物質群にすぎなく、今後の調査研究の過程で増減することが予想され、また、今後の調査・研究の推進によって攪乱作用の強弱あるいは有無が一層明らかにされていくものと期待される。

ここでは、これら約70物質を中心とした環境庁の取組状況と今後の対応方針についてまとめた。

(1) 環境中での検出状況、野生生物等への影響に係る実態調査の推進

ア．内分泌攪乱作用を有すると疑われている化学物質の環境中での検出状況と環境への負荷源及び負荷量を把握するとともに、環境を經由して人や野生生物にもたらされる曝露量を推定し、実際的な環境リスクの評価を行うための基礎的なデータ・情報を整備する。

イ．また、我が国に生息もしくは渡来、回遊する野生生物（とりわけ水生生物もしくは水辺の生物）を対象として、生殖機能、生殖行動等に係る異常の発生実態と体内の蓄積状況や血液中のビテロジェニン¹⁴⁾濃度等を全国的に調査し、異常発生と汚染との因果関係を推定する。

ウ．さらに、いくつかの指標を選定して定期的に観測する「健康影響サーベイランス手法」を用いて、人の健康への影響を継続的に調査する。

なお、これらの調査の実施に当たっては、地方公共団体環境部局のほか、高い専門性を有する医療関係団体や野生生物保護関係団体、環境NGO等の協力を得る。

また、民間企業・団体が有する関連データや情報の積極的な提供等を求める。

ア．環境中での検出状況及び環境への負荷源の把握

環境実態調査：平成10年5月に環境庁が報告した「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」に掲載されている内分泌攪乱作用を有すると疑われる約70の化学物質（優先物質）を中心に、平成10年度から、一般環境中（大気、水質、底質、土壌、水生生物）での検出状況を全国規模で調査するとともに、

負荷量調査：生産・使用量、環境への負荷量に関する調査を実施している。

曝露経路調査：平成11年度からは、環境中での優先物質の挙動を把握するための調査等を推進しており、今後はこれらの調査結果を、の調査結果と併せて解析し、人や野生生物への曝露経路及び曝露量を推定することとしている。

イ．野生生物への影響実態調査の推進

野生生物影響実態調査：平成10年度から、優先物質による野生生物の蓄積状況を全国的な規模で調査し、併せて形態調査（肉眼解剖）、病理検査、血液検査等により、当該生物の生殖機能等における異常の発生との関連性を検討するとともに、

野生生物曝露経路等調査：優先物質の環境媒体を通じた野生生物への移行経路等を推定するため、平成13年度からは場所を限局した生態系の曝露状況調査、血液中のピテロジェニン濃度等の調査などを実施する予定である。

野生生物監視システムの構築：平成11年度からは、平成10年度の調査結果を踏まえ、野生生物の代表指標を選定し、生殖機能異常等に関して経年的な変化を調査している。

ウ．健康影響サーベイランスの実施

精子調査：平成10年度から、遺体等から既に得られた情報として成人男子の精巣重量及び精巣中の精子の形成状況を調査し、経年的な変化を追っているところであるが、今後はこれと優先物質等の曝露量との関係についても分析・評価を行うことが望まれる。

臍帯調査：平成10年度から、胎児期の曝露の指標として、妊婦の承諾を得て収集した臍帯の一部について、優先物質等の濃度を測定している。

サーベイランス：平成10年度から、医療機関等の協力を得つつ、停留精巣、二分脊椎等の先天異常、精巣がん等の発生状況を調査している。

¹⁴⁾ ほ乳類以外の脊椎動物の肝臓で合成される卵黄前駆蛋白で、体内におけるエストロジェンの影響を図る指標となる。

(2) 試験研究及び技術開発の推進

国立環境研究所においては、平成13年4月から独立行政法人化するのに伴い、より自由闊達な研究の推進が可能となり、また、平成13年春に環境ホルモン棟が設置されるのを踏まえ、今後、同施設に第一級の研究者を迎え、最新の設備を集中し、内分泌攪乱作用にかかる質の高い調査研究を進めていくための拠点としていくことが求められる。

また、大学その他の学術研究機関の関連する研究活動の支援も通じて、以下に掲げるような試験研究及び技術開発を鋭意進めることとする。それによって得られた成果を、例えば(1)に示した各種調査の手法に取り入れることにより、あるいは、行政的な取組に当たっての判断材料として活用する。

ア．試験研究の推進

基盤研究として優先順位が高い次の課題を中心に、科学技術庁、文部省をはじめとする各省庁が試験研究に取り組んでいる。環境庁としては、を中心として研究が進められている。

細胞レベルや動物実験による作用メカニズムの解明

胎児期の曝露による影響発現の解明

野生生物への曝露と影響の程度を計るためのバイオマーカーの開発

・実用化

人への曝露と影響の程度を計るためのバイオマーカーの開発・実用化

内分泌攪乱化学物質の複合影響の解明

植物エストロジェンの作用の解明

汚染された環境の改善・修復等の二次的予防に係る技術の開発

イ．試験法・検査法の検証・開発・実用化

化学物質が内分泌攪乱作用を有するか否かの判定を行うための試験方法等を、国際的な協力の下に検証・開発するもので、我が国では厚生省、通商産業省、環境庁、農林水産省を中心とする各省庁が、人の健康や生態系について、以下のような研究項目に取り組んでいる。実用化している試験法については、鋭意実施している。

構造活性相関による解析手法の開発

試験細胞により内分泌攪乱作用を判定するスクリーニング手法の開発・実用化

動物実験により内分泌攪乱作用を判定するスクリーニング手法の検証・開発・実用化

化学品の多世代影響を把握するための試験方法の開発・実用化

内分泌攪乱化学物質の環境汚染濃度の簡易測定法の開発・実用化

内分泌攪乱化学物質の高感度分析法等の計測技術の開発・実用化

(3) 環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進

ア．上記の(1) (2) に示した調査・研究の成果を踏まえ、内分泌攪乱作用が疑われている物質について、優先順位の高いものから環境リスク評価を実施するとともに、

イ．それに基づき、環境リスク管理のための必要な対策を推進する。

ウ．また、地方公共団体環境部局等と協力しつつ、新たな科学的な知見、環境リスク評価の結果等の情報を広く公表し、国民の正しい理解を助ける。

ア．環境リスク評価の推進

環境中での検出状況、環境負荷源情報、人や野生生物への曝露経路及び曝露量の推定結果に基づき、また、内分泌攪乱作用に関する科学的知見を踏まえ、環境リスク評価を推進する。

具体的には、平成12年度から、ミレニアムプロジェクトにより、約70の優先物質を中心に、優先順位の高いものから有害性評価を行うこととしている。優先順位の高い物質の選定には、文献調査や信頼性評価、試験細胞によるスクリーニング手法を用いる。その後、動物実験によるスクリーニング手法や試験方法を用い、有害性評価を行う。

今後は、(1) の環境調査や食事調査、(2) の試験研究を通じて体内動態を把握することなどにより、曝露評価を行うとともに、作用メカニズムの解明に関する研究を推進することで、環境リスク評価を実施する。

なお、平成12年7月及び10月の「内分泌攪乱化学物質問題検討会(座長：鈴木継美東京大学名誉教授)」において、平成10年5月に報告した「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」に掲載された約70物質のうち、平成12年度に優先してリスク評価を実施する8物質¹⁵⁾を選定し、文献調査、その信頼

性評価及びエストロゲン様作用を検証するための試験を実施した結果、2物質¹⁶⁾については、現時点においてリスクを評価する必要はないと判断した。

ただし、これら優先物質の作用の有無、強弱は今後の研究によって明らかになることに留意する必要がある。

イ．環境リスク管理の推進

現行法令に基づく措置の再点検：現行の環境汚染防止のための法令等により使用が制限されてきた化学物質の管理を徹底することはもとより、内分泌攪乱化学物質対策としての十分性の再点検を行い、また、環境リスク評価の結果を踏まえ、事業活動及び消費活動による環境負荷量の低減を図るための必要な措置を社会経済的な観点も含めて検討・実施する。

無害化技術・代替品の開発：環境リスク評価の結果によっては、何らかの規制等措置によって、すでに国内での生産・輸入・使用実態がなくとも、現時点でもなお環境中に存在する物質については、関係省庁と連携しながら、その無害化技術・代替品の開発を推進し、これらの物質のリスクが十分低くなるよう努力する。

PCB等の処理及びダイオキシン対策の推進：使用が中止された後保管されているPCB等の適正処理の促進、ダイオキシン類対策特別措置法の着実な推進を図ることとする。

PRTR制度の導入：有害性のある化学物質の環境中への排出量又は廃棄物に含まれての移動量を登録し公表する仕組みであるPRTR制度の着実な実施に向けて努力を進める。

ウ．継続的な情報の公表・提供を推進

調査研究により得られた新たな情報を適時・的確に公表するほか、本問題に関する正しい理解を促進するため、地方公共団体、大学研究室や関係学会、環境NGO等の協力を得つつ、パンフレットの刊行、講演会やシンポジウムの開催に努める。

¹⁵⁾ トリプルフェニル、4-オクチルフェニル、ニルフェニル、フタル酸ジ-n-ブチル、オクタロステレン、ベンゾフェノン、フタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの8物質

¹⁶⁾ スチレン2量体・3量体及びn-ブチルベンゼンの2物質

BOX PRTRについて

PRTR(Pollutant Release and Transfer Register)とは、有害性のある化学物質の環境中への排出量又は廃棄物に含まれての移動量を、事業者からの報告等に基づき登録し公表する仕組みである。PRTRは、環境保全を担当する行政機関が化学物質による環境リスクの管理を適切に進める上で必要なばかりでなく、化学物質を生産・使用する事業者に自主的な管理の改善を促し、消費者(市民)への意識啓発にも役立つものとして、国際的にも化学物質対策の重要な手段となっている。

すでに米国、カナダ、英国、オランダなどでは法律に根拠を持ったPRTRが導入されており、1996年には経済協力開発機構(OECD)が加盟各国にPRTRの導入に向けて取り組むよう勧告している。環境庁では、1997年6月からパイロット事業を実施し、1998年11月には中央環境審議会において、我が国におけるPRTR制度の導入に当たっての基本的考え方についての中間答申がとりまとめられた。これを受け、1999年3月には通商産業省と共同で

とりまとめた「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律案」を国会に提出し、一部修正された後、同年7月に公布した。2000年3月には対象化学物質や事業者の範囲を政令として公布した。

こうした仕組みは、内分泌攪乱化学物質の環境への負荷量を的確に把握し、その変動に対応した行政的措置を速やかにとる上でも不可欠なものである。

(4) 国際的なネットワーク強化のための努力

OECD等国際機関の活動の積極的な支援及び国際共同調査・研究、国際シンポジウムの開催等を進めるとともに、途上国への関連する情報の提供等にも努める。

1997年5月の8か国環境大臣会合において合意された子供の環境保健に関する宣言を踏まえ、又、OECDで進められつつあるテストガイドラインの作成を積極的に支援するなど国際的な連携・協力の下に調査研究を進めていく。

また、平成10年12月からは「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」の開催、平成11年12月からは、本分野で積極的な取組を進めている英国との共同調査研究等を進めているところであり、データの比較評価を行ったり人的交流を深めている。また、途上国への関連する情報の提供等にも努めることとしている。

さらに、残留性有機汚染物質(POPs)に関する条約の合意・採択に努力するとともに、その地球規模でのモニタリング活動に積極的に貢献する。有害な化学物質及び農薬の国際貿易における事前通報・合意(PIC)手続に関する条約(ロッテルダム条約)についてはその批准に向けて取り組む。

以上の対応方針は、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、環境庁はそれらを踏まえてこの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。

世界の取組の動向について

1. 米国の取り組み

米国では、1995年に、14の関係省庁・研究機関で構成される内分泌攪乱化学物質関係省庁ワーキンググループ（座長 環境保護庁（EPA））を設置し、施策の調整・情報交換等を図りつつ、内分泌攪乱化学物質問題に取り組んでいる。

EPAでは、1996年8月に制定された修正食品品質保護法（Food Quality Protection Act）及び修正飲料水安全法（Safe Drinking Water Act Amendments）に基づき、「内分泌攪乱物質スクリーニング・試験諮問委員会」（EDSTAC）において検討が行われ、1998年8月に農薬やその他の化学物質で、エストロジェン又はその他の内分泌攪乱作用のある化学物質のスクリーニングプログラムを開発・実施するための報告書を公表した。

EDSTACのスクリーニングプログラムの概要は図-4のとおりである。

現在、プログラムの実施に向けて研究開発が進められているが、米国環境保護庁（EPA）は、議会に対してプログラムの第1段階に当たるハイスループットプレスクリーニングについては、実用化には更なる改良が必要であると2000年8月に報告し、構造活性相関等の代替試験法の開発を行うこととしている。また、2002年までにスクリーニング法を確立し、2003年からスクリーニングを開始することを報告している。

なお、1999年7月には、アメリカの学術研究会議・国立科学アカデミー（NRC・NAS）の専門家委員会が、これまでの研究報告をレビューし、「Hormonally Active Agents in the Environment」を発表した。本報告書では、いわゆる内分泌攪乱化学物質が生殖や発達、神経系、免疫系、悪性腫瘍の発症、ヒトや野生生物に与える影響に関する評価と勧告を行っている。

2. 英国の取組

英国環境省の外庁である環境庁は、1995年1月にライセスターにおいて開催されたワークショップの勧告、国民からの意見等を踏まえて、2000年3月に、環境中に存在する内分泌攪乱化学物質を低減する新たな戦略を発表した。具体的な削減方法は、有害物質に対する汚染低減プログラムの実施 性ホルモンやアルキルフェノール類については水質基準や目標値の設定 産業界に対して自主的な低減策を構築するよう促進 汚染防止対策の設定 排出源からの排出を最小限に食い止めるため、現在の「集中汚染防止管理法」の下で更にできることがあるか検討等を行うこととなっている。

英国環境省においては、更に研究が必要な事項（ 男性の生殖への影響 生態系における内分泌攪乱 海洋環境における内分泌攪乱）について作業プログラムを設定し、検討を進めている。また、同時にプライオリティリストの作成にも取り組んでいる。

3. 経済協力開発機構（OECD）の取組

1996年11月に、環境安全に関する第25回定期会合において、
情報を提供し活動を調整すること

内分泌攪乱化学物質に関する新たなテスト指針を作成し、既存のテスト指針の見直しを行うこと

加盟国間において、内分泌攪乱化学物質に関するリスク評価手法の整合性を図ること

を目的として、テストガイドラインの確立に着手することとした。

1997年12月には、加盟国の活動を調整し、内分泌攪乱化学物質の試験方法を開発するためにワーキンググループ（EDTA）が設置された。

EDTAにおいては、ほ乳類（人の健康影響）と非ほ乳類（野生生物の生態影響）とを区別して、それぞれ試験法を開発することとされ、いくつかの下部会合で専門家による検討が進められている。これまでのところ、EDTAは1998年3月、1998年11月及び1999年4月に開催されており、第3回EDTA（1999年4月）の会合が開かれた後、1999年5月に鳥類の専門家会合（ドイツ）、2000年1月には第2回バリデーショナル運営専門家会合（フランス・パリ）、2000年3月には第2回魚類試験専門家会合（東京）が開催され、それらを踏まえて2000年5月には第4回のEDTA会合が開催された。

4. 欧州委員会（EU）の取組

欧州委員会は、内分泌攪乱化学物質問題について国際的に連携・協調して研究等を実施する必要があるとして、1996年12月に英国ウェイブリッジにおいて「ヒト健康と野生生物に対する内分泌攪乱化学物質のインパクト」と題するワークショップをWHO及びOECD等との共催で開催した。

一方、欧州議会においても議論され、同議会は欧州委員会に対して、この問題に関する研究、規制等の検討を早めるよう要請した。

この要請を受けて、欧州委員会に属する毒性・生態毒性・環境に関する科学委員会（CSTEE）は、今後の研究の必要性、国際協力、国民への情報開示等について議論し、1999年3月に報告書を発表した。

欧州委員会は同報告書を受けて1999年12月に「European Commission Strategy For Policy Action」を発表し、短期的・中期的・長期的にとるべき戦略を明確にした。

短期的には内分泌攪乱化学物質の科学的な知見を集積し、物質が同定された段階で、メンバー国に既存の法律を活用することを推奨する。また、効率的に研究を進めるために国際的な協力体制を進める。

中期的には研究を支援し、得られた知見を政策に活かす。加えて代替品の開発等に力を入れる。

長期的には、化学物質について内分泌攪乱作用を考慮した法律を整備するために法改正も念頭におく必要がある。

また、EUは2000年6月に内分泌攪乱化学物質のプライオリティリストに関する報告書（案）をまとめ、生物に対して少なくとも1つの内分泌攪乱作用の証拠が挙げられる物質として、35グループ66物質を選定し、現在EU諸国の意見をきいているところである。

本リストは

試験法が確立した場合に優先的に試験する物質の決定

有害性等について既に法的に規制している又は規制されうる物質の検証

用量 - 反応関係、曝露源と曝露経路、疫学調査における因果関係等においてギャップがあるため、更に研究やモニタリングが必要である

物質の決定

感受性が高い子供など特殊なグループに対して考慮が必要である物質の決定

のために用いることとしている。

なお、2000年9月に開催された第17回のCSTEEの総会では、このプライオリティリストに対して、「物質の選定そのものが非常に困難な作業であるか、あるいは、優先順位をつけること自体に問題をはらんでいる。」、「毒性の評価において、内分泌攪乱作用が特別な重要性を持つときにのみ、リスク評価が必要になる。化学物質の他の毒性の無影響量（NOEL：no-observed-effect level）より、内分泌攪乱作用のNOELの方がはるかに高い場合には、問題にする必要はない。」などの結論を発表した。

内分泌攪乱化学物質問題に関する年次経過

- 1996年 3月 シーア・コルボーンらが「Our Stolen Future」を刊行。
- 1997年 1月 環境庁、厚生省、通商産業省、農林水産省、労働省による情報交換会を設置（1998年4月に内分泌攪乱化学物質問題関係省庁担当者連絡会議に、6月に内分泌攪乱化学物質問題関係省庁課長会議に改名）。
- 1997年 3月 環境庁は「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」（座長：鈴木継美元国立環境研究所所長）を設置し、これまでの内外の文献及び我が国における環境モニタリング調査の結果等に基づき、現状における科学的な知見を整理するとともに、今後重点的に進めるべき調査・研究課題などについて検討を行い、同年7月に中間報告書を公表。
- 1997年 5月 米国マイアミで第5回環境大臣会合が開催され、「内分泌攪乱化学物質は、子供の健康へのさしせまった脅威である」という認識のもと、科学的な知見の国際的な評価や優先順位を付けた研究協力の推進を協調し、内分泌攪乱化学物質の主要な発生源や環境中の運命が特定された場合のリスク管理や予防戦略を協力的に進め、国民に対する情報の提供を促進するとの趣旨が述べられた。
- 1997年 9月 「奪われし未来」（「Our Stolen Future」の邦訳）の刊行
- 1997年12月 OECDが内分泌攪乱化学物質の試験・評価方法を確立するためにワーキンググループ（EDTA）を設置。
- 1998年 5月 環境庁は、現時点での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すすめていくべき具体的な対応方針をとりまとめるとともに、そうした対応方針を定めるに当たって判断根拠とした科学的知見の概要を収載するものとして「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」を発表。
- 1998年 6月 環境庁が「内分泌攪乱化学物質問題検討会」（座長：鈴木継美元国立環境研究所所長）を発足。
- 1998年 6月 環境庁は平成10年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会を開催。

議事概要

- 1 環境ホルモン戦略計画SPEED'98に基づいて内分泌攪乱化学物質問題に対する環境庁の対応方針について報告
- 2 平成10年度の補正予算により環境ホルモン緊急全国一斉調査の実施及び環境ホルモン総合研究棟の建設を行うことを報告
- 3 平成10年度内分泌攪乱関連調査計画の概要を説明し、提案どおり了承された。
 - ア 水質調査計画の概要を説明
 - イ 農薬の環境残留実態調査の概要を説明

- ウ 大気汚染調査の概要を説明
- エ 野生生物の影響実態調査の概要について説明
- 4 内分泌攪乱化学物質問題国際シンポジウム（仮称）（京都）の開催について報告

1998年 8 月 米国のEPAに設置された「内分泌攪乱化学物質スクリーニング・試験諮問委員会」（EDSTAC）が内分泌攪乱化学物質のスクリーニングプログラムに関する報告書を発表

1998年10月 環境庁は平成10年度第2回内分泌攪乱化学物質問題検討会を開催。

議事概要

- 1 平成10年度調査内分泌攪乱化学物質関連調査計画の概要について説明し、提案どおり了承された。
 - ア 水質調査の実施状況について説明
 - イ 農薬等の環境残留実態調査の実施状況について説明
 - ウ 大気汚染調査の実施状況について説明
 - エ 野生生物の影響実態調査の実施状況について説明
 - オ 環境負荷量調査について説明
- 2 スクリーニング試験方法に関する環境庁の取組について報告
- 3 内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムのプログラムの概要等について説明し、提案どおり了承された。

1998年11月 厚生省は「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書」をとりまとめ、公表。

1998年12月 環境庁は平成10年度第3回内分泌攪乱化学物質問題検討会を開催。

議事概要

- 1 「水環境中の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の実態概況調査（夏季）結果（速報）」について事務局から説明があり、調査結果の解釈や今後の予定について質疑があった。
- 2 内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムの概要についてプログラム・アブストラクト集により報告
- 3 厚生省「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書」について報告

1998年12月 京都で第1回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

1999年 4 月 農林水産省「内分泌かく乱物質の農林水産物への影響問題検討会」中間報告書をとりまとめ、公表。

1999年 6 月 建設省「下水道における環境ホルモン対策検討委員会」中間報告書をとりまとめ、公表。

1999年 7 月 米国の学術研究会議・国立科学アカデミー（NRC・NAS）の専門家委員会が「Hormonally Active Agents in the Environment」を

発表。

1999年10月 環境庁は平成11年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会を開催。

議事概要

- 1 平成10年度環境ホルモン緊急全国一斉調査の結果及び平成10年度環境負荷量調査の結果について説明し、結果の解釈について議論が行われるとともに、今後のリスク評価を進めるために対象物質を本調査結果及び文献調査等からA～E物質に暫定的に分類したことについて概ね了承された。また、優先して実施するリスク評価の対象物質の選定やその方法については、別途検討する場を設けることが了承された。

平成10年度環境ホルモン緊急全国一斉調査結果

全国2,430地点における環境ホルモンと疑われる物質の大気、水質、底質、土壌、水生生物、野生生物の6媒体に関する環境実態調査の結果を発表。ノニルフェノールなどが広い範囲で検出されたほか、野生生物のうち、食物連鎖で上位に位置するクジラ類や猛禽類において、PCBなどの蓄積が見られた。

- 2 平成11年度内分泌攪乱化学物質関連調査計画について説明し、提案どおり了承された。
- 3 第2回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム（神戸）について報告

1999年12月 1999年3月に開催されたG8環境大臣会合において、真鍋元環境庁長官と英国ミーチャー環境大臣が会談し、両国において内分泌攪乱化学物質問題について、共同研究を実施することが合意されたことを受けて、日英共同研究に関する実施取り決めが締結。
<研究のテーマ>

内分泌攪乱化学物質の環境中挙動の推定

海洋生物と淡水生物の異常に関する研究の比較分析

野生生物へのリスクを評価する手法の開発

英国及び日本における野生生物への環境リスクの比較分析

1999年12月 神戸で第2回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催。

2000年1月 通商産業省「化学品審議会・試験判定部会内分泌かく乱作用検討分科会」中間報告書を取りまとめ、公表。

2000年3月 内分泌攪乱化学物質の試験モデルとしてのメダカ国際シンポジウムを開催

2000年6月 EUが内分泌攪乱化学物質のプライオリティリストに関する報告書（案）を取りまとめ、35グループ66物質を選定。

2000年7月 環境庁は平成12年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会を開催。

議事概要

- 1 リスク評価実施についての基本的な考え方について概ね了承された。
- 2 平成12年度に優先してリスク評価に取り組む物質として7物質（トリブチルスズ、4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル、オクタデシル、ベンゾフェノン、フタル酸ジシクロヘキシル）を決定した。
なお、n-ブチルベンゼンについては、引き続き情報を収集するとともに必要な試験を行ったうえで、リスク評価の対象物質とすることがどうかの判断を行うことから現時点では保留の扱いとし、PBBについては、将来の評価対象とすることとされた。
ミレニアムプロジェクトにより2000年より3年間で40物質以上についてリスク評価を実施することとなっている。
- 3 スチレン2量体・3量体は、リスクが低く今後行政施策としての試験は行わないが、今回得られた結果は未解明な点も多く、今後研究的・学問的に追究していくことが了承された。
- 4 今後優先的にリスク評価等を進める物質を選定するため対象物質の分類方法について再検討を行う必要があると委員より指摘があり、更に検討することになった。

2000年10月 米国毒性計画・内分泌攪乱化学物質低用量問題評価会議を開催

2000年12月 横浜で第3回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムを開催予定。

本文書を作成するにあたって参考とした文献

- 環境庁「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班中間報告書」(1997年7月)
- 環境庁「化学物質と環境」(各年度)
- US EPA:Special Report on environmental endocrine disruption:An effects assessment and analysis(February 1997)
- UK Environment Agency:Consultative Report:Endocrine-disrupting substances in the environment:What should be done?(January 1998)
- Arfini G et al.:Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene:further evidence from PRL response to TRH stimulation,J Occup Med(1987)29:826-830
- Soto AM et al.:p-Nonyl-phenol:an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene, Environ Health Perspect(1991)92:167-173
- Carlsen E, Skakkebaek NE et al.:Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, BMJ(1992)305:609-613
- Rier SE et al.Endometriosis in rhesus monkeys(Macaca mulatta) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, Fundam Appl Toxicol(1993)21:433-441
- Kelce et al:Environmental hormone disruptors:evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites, Toxicol Appl Pharmacol(1994)126:276-285
- Kelce et al.:Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist, Nature(1995)375:581-585
- Mocarelli P et al.:Change in sex ratio with exposure to dioxin, Lancet (1996)348:409
- Matthiesen P et al.:Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks, Environ Toxicol Chem(1998)17:37-43
- Davis et al.:Reduced ratio of male to female births in several industrial countries, JAMA(1998)279:1018-1023
- Mocarelli P et al.:Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring, Lancet(2000)355:1858 - 1863
- RH Workshop abstract, Hormones and Endocrine Disruptors in Food and

Water:Possible Impact on Human Health, 2000

- Toshitaka Ikeuchi et al : cDNA Cloning of a Novel Androgen Receptor Subtype, The Journal of Biological Chemistry, 1999
- Rajesh K. Naz: ENDOCRINE DISRUPTORS Effects on Male and Female Reproductive Systems, 1999
- Peter Thomas: Nontraditional Sites of Endocrine Disruption by Chemicals on the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis: Interactions with Steroid Membrane Receptors, Monoaminergic Pathways, and Signal Transduction Systems, 1999
- 環境庁：内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム報告書, 1999
- 環境庁：第2回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムプログラム・アブストラクト集, 1999
- Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Final Report, 1998
- National Research Council: Hormonally Active Agents in the Environment, 1999
- Tabak HH, Bunch RL: Steroid hormones as water pollutants: Development in Industrial Microbiology. Washington, American Institute of Biological Sciences, 1970
- Tabak HH, Bloomhuff RN, Bunch RL: Steroid hormones as water pollutants II. Studies on the persistence and stability of natural urinary and synthetic ovulation-inhibiting hormones in untreated and treated wastewaters: Development in Industrial Microbiology. Washington, American Institute of Biological Sciences, 1981
- Richardson ML, Bowron JM: The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. J Pharm Pharmacol 37:1-12, 1985
- Aherne GW, Briggs R: The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment. J Pharm Pharmacol 41: 735-6, 1989
- Pelissero C, Flouriot G, Foucher JL, et al.: Vitellogenin synthesis in cultured hepatocytes; an in vitro test for the estrogenic potency of chemicals. J Steroid Biochem Mol Biol 44:263-72, 1993
- Reel JR, Lamb IJ, Neal BH: Survey and assessment of mammalian estrogen biological assays for hazard characterization. Fundamental & Applied Toxicology 34:288-305, 1996
- UK Environment Agency: The Department of the Environment: Effect of

Trace Organics on Fish-Phase 2, 1995

- UK Environment Agency: The Identification and Assessment of Oestrogenic Substances in Sewage Treatment Works Effluents, 1996
- EPA: Environmental Protection Agency Endocrine Disruptor Screening Program Report to Congress, 2000
- UK ENVIRONMENT AGENCY: Endocrine-disrupting substances in the environment: The Environment Agency's strategy, 2000
- 若林 明子：化学物質と生態毒性，2000
- BKH Consulting Engineers: EUROPEAN COMMISSION DG ENV, Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption, 2000
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: European Commission Strategy For Policy Action on Endocrine Disruptors Issued Dec.17, 1999

内分泌攪乱化学物質問題検討会委員名簿

井口	泰泉	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所生命環境科学研究センター教授
井上	達	国立医薬品食品衛生研究所毒性部長
岩本	晃明	聖マリアンナ医科大学医学部教授
大島	康行	(財)自然環境研究センター理事長
小野	勇一	九州大学名誉教授
角田	禮子	主婦連合会参与
香山	不二雄	自治医科大学保健科学講座教授
篠原	亮太	熊本県立大学環境共生学部教授
鈴木	継美	東京大学名誉教授(座長)
住吉	好雄	(財)神奈川県労働衛生福祉協会附属診療所
高杉	暹	横浜市教育委員会委員長
田中	克彦	神奈川県環境農政部技監
田辺	信介	愛媛大学農学部教授
坪田	敏男	岐阜大学農学部助教授
本城	凡夫	九州大学農学部教授
増井	光子	横浜動物園園長
松尾	昌・	(株)住友化学研究主幹
宮本	純之	国際純正応用化学連合「化学と環境」部会 前部会長
村田	幸雄	(財)世界自然保護基金日本委員会自然保護室長
森	千里	千葉大学医学部教授
森田	昌敏	国立環境研究所地域環境研究グループ統括研究官
安野	正之	滋賀県立大学環境科学部教授
山口	直人	国立がんセンターがん情報研究部長
若林	明子	東京都環境科学研究所基盤研究部長
渡辺	正孝	国立環境研究所水圏環境部長

表－１ 野生生物への影響に関する報告

生物		場所	影響	推定される原因物質	報告した研究者等
貝類	イボニシ	日本の海岸	雄性化、個体数の減少	有機スズ化合物	Horiguchi et al. (1994)
魚類	ニジマス	英国の河川	雌性化、個体数の減少	ノニルフェノール、人畜由来女性ホルモン *断定されず	英国環境庁 (1995、1996)
	ローチ (鯉の一種)	英国の河川	雌雄同体化	ノニルフェノール、人畜由来女性ホルモン *断定されず	英国環境庁 (1995、1996)
	サケ	米国の五大湖	甲状腺過形成、個体数減少	不明	Leatherland (1992)
爬虫類	ワニ	米フロリダ州の湖	オスのペニスの矮小化、卵の孵化率低下、個体数減少	湖内に流入した DDT 等有機塩素系農薬	Guillette et al (1994)
鳥類	カモメ	米国の五大湖	雌性化、甲状腺の腫瘍	DDT、PCB *断定されず	Fry et al (1987)
	リケンアジサシ	米国ミシガン湖	卵の孵化率の低下	DDT、PCB *断定されず	Moccia et al. (1986) Kubiak (1989)
哺乳類	アザラシ	オランダ	個体数の減少、免疫機能の低下	PCB	Reijnders (1986)
	シロイルカ	カナダ	個体数の減少、免疫機能の低下	PCB	De Guise et al. (1995)
	ピューマ	米国	精巣停留、精子数減少	不明	Facemire et al. (1995)
	ヒツジ	オーストラリア (1940年代)	死産の多発、奇形の発生	植物エストロジェン (クローバー由来)	Bennetts (1946)

備考 引用文献は「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班中間報告書」及び「化学物質と生態毒性」(若林 明子 著)による。

表 - 2 人の主要なホルモンの作用及び過不足により起こりうる疾患

ホルモン名	部 位	主な作用 (調整作用)	代表的な疾患	
			分泌過剰	分泌不足/レセプター異常
成長ホルモン	下垂体	成長の亢進	巨人症 末端肥大症	小人症
甲状腺ホルモン	甲状腺	代謝の亢進 知能・成長の調整	甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)	甲状腺機能低下症
インシュリン	膵臓	血糖の低下	低血糖症	高血糖症(糖尿病)
副腎皮質ホルモン	副腎	代謝、免疫等の調整 ストレス反応	クッシング症候群	アジソン病
エストロゲン (女性ホルモン)	卵巣	女性化(月経・乳腺) 卵子の発育、排卵	子宮内膜症 膣がん、乳がん 不正出血	女性器の発育異常 月経不順
アンドロゲン (男性ホルモン)	精巣	男性化 精巣の発育、精子合成	二次性徴の早期出現	男性器の発育異常 無精子症 睾丸性女性化症候群

図-1 人の主な内分泌器官の位置

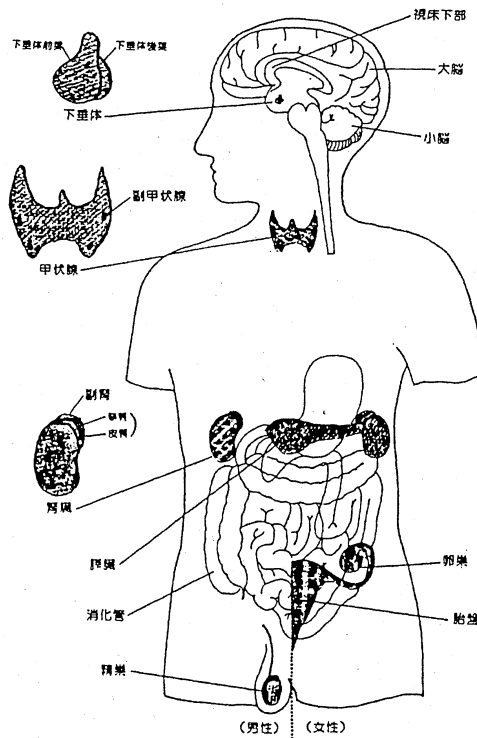
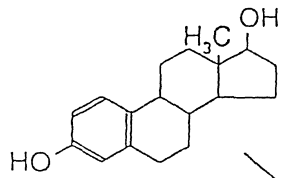
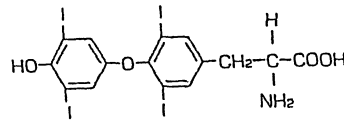


図-2 代表的なホルモンの構造と作用メカニズム

ステロイドホルモン
(エストロジェン)



アミノ酸誘導体ホルモン
(甲状腺ホルモン)



ペプチドホルモン
(成長ホルモン)

