

国際化学物質安全性計画

内分泌かく乱化学物質の科学的現状

に関する全地球規模での評価

(環境省版：日本語訳)

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評価

編集

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

環境省



WHO/PCS/EDC/02.2

本「内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価（環境省版：日本語訳）」の原著は、表題「Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, WHO/PCS/EDC/02.2」として世界保健機関から2002年に出版されている。

©世界保健機関 2002

世界保健機関事務局長は、日本語版の翻訳権を日本国政府環境省に許可しており、環境省は、本環境省版：日本語訳に関する責任と権限の一切を有する。

国際化学物質安全性計画（IPCS = International Programme on Chemical Safety）は、国連環境計画（UNEP = United Nations Environment Programme）、国際労働機関（ILO = International Labour Organisation）、世界保健機関（WHO = World Health Organization）によって 1980 年に設立された共同事業である。IPCS の全体目的は、化学物質に関連する安全推進の前提条件として、国際的専門家による文献査読過程を通じて、化学物質暴露がヒト健康及び環境に及ぼすリスク評価を実施する上での科学的根拠を確立することである。そして、各国が化学物質に対する適正な管理能力を強化する過程において、技術的支援を提供することである。

化学物質の適正管理のための機関間計画（IOMC = Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals）は、化学物質安全分野における協力・協調の推進を目的とした「1992 年 国連環境開発会議」（1992 United Nations Conference on Environment and Development）勧告を受け、UNEP、ILO、国連食糧農業機関（Food and Agriculture Organization of the United Nations）、WHO、国連工業開発機関（United Nations Institute for Training and Research）、国連訓練調査研究所（United Nations Institute for Training and Research）、経済協力開発機構（Organization for Economic Co-operation and Development）を加盟団体として 1995 年に設立された。IOMC の目的は、加盟機関が取り組む政策・活動において協調推進を図ること、そして、ヒト健康及び環境の見地から化学物質安全管理を達成することである。

c 世界保健機関 2002

本文書は、世界保健機関（WHO）の正規出版物ではない。すべての権利は世界保健機関に帰属する。

目 次

序 文.....	x
略号リスト.....	xv
第1章 エグゼクティブ・サマリー.....	1
1.1 文書の目的と範囲.....	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 原因クライテリア及びEDCs 暴露 による影響の科学的根拠としての重要度.....	8
第2章 緒言と背景.....	9
2.1 一般的背景.....	9
2.2 一般問題.....	12
2.3 ヒト及び野生生物における内分泌かく乱メカニズム.....	13
2.4 用量反応相関性（用量反応性）.....	15
2.5 暴露の問題.....	16
第3章 内分泌学と内分泌毒性学.....	21
3.1 内分泌系に関する緒言.....	21
3.2 論点と用語.....	21
3.2.1 概要.....	21
3.2.2 恒常性.....	22
3.2.3 内分泌軸のプログラミング.....	23
3.2.4 内分泌かく乱化学物質の負荷.....	26
3.3 哺乳類におけるHPG 軸.....	26
3.3.1 HPG 軸の概要.....	26
3.3.2 標的細胞の感受性.....	27
3.3.3 内分泌ホルモンの代謝.....	28
3.3.4 HPG 軸の内分泌要素と旁分泌要素の相互作用.....	29
3.3.5 HPG 軸の発達上の役割.....	30

3.3.6	哺乳類の性分化におけるホルモンの役割	31
3.3.7	非哺乳類における HPG 軸	32
3.4	HPA 軸	35
3.4.1	HPA 軸の概要	35
3.4.2	非哺乳類における HPA 軸	36
3.5	HPT 軸	37
3.5.1	HPT 軸の概要	37
3.5.2	非哺乳類における HPT 軸	38
3.6	松果体：光周期の変換装置	39
3.7	HPG 軸と他内分泌軸との相互作用	40
3.8	内分泌系への理解の進捗	40
3.9	内分泌系の発達とプログラミング効果	42
3.10	性ステロイドの非生殖影響	43
3.11	内分泌クロストークと内分泌かく乱化学物質	44
3.12	EDC による発達・生殖毒性の作用形式と発現影響	47
3.12.1	調査の視点	47
3.12.2	AR を介在する（抗）アンドロジェン	48
3.12.3	ER を介在するエストロジェン	52
3.12.4	ステロイドホルモン生合成阻害剤	56
3.12.5	AhR アゴニスト：TCDD、PCBs、PCDFs	61
3.12.6	<i>p,p'</i> -DDE によって引き起こされる 卵生脊椎動物の卵殻薄化のメカニズム	63
3.13	発がんにおける EDC 作用機構—アトラジンの影響	65
3.14	EDC が関与する神経毒性作用機構	67
3.14.1	概要	67
3.14.2	神経系の性分化	69
3.15	EDC が関与する免疫毒性作用機構	70
3.16	内分泌攪かく影響に原因を求める根拠	72
第4章	野生生物	75
4.1	哺乳類	77
4.1.1	固有な特徴	77
4.1.2	影響に基づいた応答と事例研究	78
4.1.3	結論	83
4.2	鳥類	83

4.2.1	固有な特徴	83
4.2.2	影響に基づいた応答と事例研究	84
4.2.3	結論	89
4.3	は虫類	89
4.3.1	固有な特徴	89
4.3.2	影響に基づいた応答と事例研究	91
4.3.3	結論	94
4.4	両生類	94
4.4.1	固有な特徴	94
4.4.2	影響に基づいた応答と事例研究	95
4.4.3	結論	97
4.5	魚類	97
4.5.1	固有な特徴	97
4.5.2	影響に基づいた応答と事例研究	98
4.5.3	結論	111
4.6	無脊椎動物類	111
4.6.1	固有な特徴	111
4.6.2	影響に基づいた応答と事例研究	113
4.6.3	結論	117
4.7	懸案事項と調査研究の必要性	117
第5章	ヒト健康	121
5.1	生殖	122
5.1.1	緒言	122
5.1.2	精子の質及び精巣機能	123
5.1.3	受胎能と生殖能	134
5.1.4	自然流産	139
5.1.5	性比	141
5.1.6	雄性生殖器官の奇形	146
5.1.7	子宮内膜症	158
5.1.8	EDCsに関連する可能性のある他の有害生殖影響	162
5.1.9	生殖についての結論と勧告	165
5.2	神経行動	167
5.2.1	緒言	167
5.2.2	ヒトのデータ	168

5.2.3	動物データ	173
5.2.4	甲状腺ホルモン	179
5.2.5	神経行動に関する結論と勧告	181
5.3	免疫系	181
5.3.1	緒言	181
5.3.2	ヒトデータ	183
5.3.3	実験データと動物データ	187
5.3.4	免疫系についての結論と勧告	189
5.4	がん	190
5.4.1	緒言	190
5.4.2	乳がん	190
5.4.3	子宮内膜がん	204
5.4.4	精巣がん	205
5.4.5	前立腺がん	207
5.4.6	甲状腺がん	208
5.4.7	がんについての結論と勧告	210
5.5	潜在的に EDCs 有害影響を受けやすい他の内分泌系	210
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暴露	215
6.1	緒言	215
6.2	暴露に関する全般的問題	218
6.2.1	暴露源	218
6.2.2	暴露経路	219
6.2.3	インテイクとアップテイク	222
6.2.4	体内用量と薬物動態	223
6.3	事例研究	224
6.3.1	野生生物の暴露	224
6.3.2	ヒトの暴露—数例の限定的事例研究	237
6.4	EDCs 暴露の測定	245
6.4.1	試料採取	245
6.4.2	分析上考慮すべき問題	248
6.4.3	混合物	248
6.4.4	QA/QC	250
6.4.5	暴露モデル	251
6.4.6	SARs	252

序文

近年、潜在的内分泌かく乱化学物質への暴露が引き起こす潜在的有害影響に対し、地球規模的懸念が提起されている。EDCs が野生生物及びヒト健康に及ぼす影響については、1962年に Rachel Carson が最初に警鐘を鳴らした。そして、関連知見が増えるに従って、懸念も強まる一方であった。このような EDCs に対する懸念は、ヒト及び野生生物のいずれにも向けられている。これら懸念に対応するため、「化学品安全のための政府間フォーラム」(Intergovernmental Forum on Chemical Safety) 第二回会合 (1997 年 2 月) では、IOMC 加盟団体、とりわけ IPCS 及び OECD に対して様々な勧告が行われた。その内容は、研究課題の各国分担目録の作成、協調的な試験・評価戦略の開発など、国際的懸案への対処に向けた協調・支援を実施する上での取り組みや手段に関してであった。また、この勧告は、スミソニアン国際ワークショップ (1997 年 1 月) 勧告を支持しており、更に「1997 年 子供の環境保健に関する環境先進 8 ヶ国宣言」(1997 Declaration of the Environmental Leaders of the Eight on Children's Environmental Health) に継承された。環境先進 8 ヶ国は、この宣言において EDCs 問題を特別に取上げ、研究活動の各国分担目録を編集する取り組み、科学的最新知見を国際的に評価する取り組み、研究の必要性あるいはデータ間の矛盾を見出し優先順位化する取り組み、研究の必要性を協調・協力的に提示していく体制構築への取り組みに向け、今後とも注力度を高めていくことを強く支持した。1997 年、第 50 回 WHO 総会 (50th World Health Assembly) では、WHO 50.13 決議が採択された。この決議は、「高い優先度の課題が発生し、その取り組みの基礎となるリスク評価を実施しようとする場合、化学物質暴露による潜在的内分泌関連ヒト健康影響に関するような、関連研究を推進し調整しようとする場合、WHO の主導性を強化するために必要な手段を講じる」よう、WHO 事務局長に要請する内容であった。

これらの勧告に呼応して、WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全性計画 (IPCS) は、環境中の内分泌かく乱作用に関する科学的最新知見の、本全地球規模での評価を作成する役割を担った。また同時に、IPCS は、「内分泌かく乱化学物質の地球規模的研究目録」(Global Endocrine Disruptor Research Inventory、<http://endocrine.ei.jrc.it> を参照) の開発支援も行った。この目録は、相補う研究努力を支援する手段として有用である。また、現時点での地球規模的な研究努力において、重点的に取り組まれている部分と手薄な部分とを見出す上でも有用である。

IPCS は、本評価文書の目的、範囲、作成過程の方針を定めるため、1997 年に非公式な協議を実施し、1998 年に企画会議を招集した (OECD と共同)。IPCS は、本企画に対する監督、専門知識、指導を提供するため、そして、文書中の情報の正確性、重要性、妥当性を評価

するため、以下の専門科学者によって構成される運営委員会を設立した。

Dr Lawrence Reiter (委員長)、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク、US EPA

Dr Sue Barlow、英国、ブライトン、ハリントンハウス

Dr Aake Bergman、スウェーデン、ストックホルム、ストックホルム大学

Dr Abraham Brouwer、オランダ、ワゲニンゲン、ワゲニンゲン農業大学

Ms Kathleen Cameron、英国、ロンドン、環境交通地方省

Dr Fernando Diaz-Barriga、メキシコ、サンルイポトシ、医科大学

Dr Warren Foster、カナダ、オンタリオ州、マックマスター大学

Dr Andreas Gies、ドイツ、ベルリン、環境省

Dr Tohru Inoue (井上 達 博士)、日本、東京都

Robert Kavlock、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク、US EPA

Dr Herman Koëter、フランス、パリ、OECD

Dr George Lucier、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク

Dr Erminio Marafante、イタリア、イスパラ、欧州委員会、統合リサーチセンター

James Seiber、米国カリフォルニア州、アルバニー、西部地区リサーチセンター

Dr Glen Van Der Kraak、カナダ、オンタリオ州、ゲルフ、ゲルフ大学

Dr Bo Wahlström、スイス、ジュネーブ、国連環境計画

本運営委員会は、3年間に7回の会議を開催し、種々草案の評価及び改訂を実施した。数名の委員は、各章の取りまとめや編集も担当し、文章に多大な貢献を果たした。本文書の完成は、このような長期に渡る献身的努力による。

本文書の各章執筆は、以下の国際的専門科学者による。

Dr Gerald Ankley、米国ミネソタ州、ダルース

Dr Mike Depledge、英国、デボン

Dr Cynthia de Wit、スウェーデン、ストックホルム

Dr Richard DiAugustine、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク

Dr Paul Foster、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク

Dr John Giesy、米国ミシガン州、イーストランシング

Dr Earl Gray、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク

Dr John Jarrell、カナダ、アルバータ州、カルガリー

Dr Pierre Jouannet、フランス、パリ

Dr Jun Kanno (菅野 純 博士) 、日本、東京都
Dr Diane Klotz、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク
Dr Hellmuth Lilienthal、ドイツ、デュッセルドルフ
Ms Andrea Lister、カナダ、オンタリオ州、ゲルフ
Dr Lizbeth Lopez-Carrillo、メキシコ、クアーナバカ
Dr Bert-Ove Lund、スウェーデン、ウプサラ
Dr Peter Matthiessen、英国、エセックス州、ランド
Dr Larry Needham、米国ジョージア州、アトランタ
Dr David Norris、米国コロラド州、ボウルダー
Dr Mats Olsson、スウェーデン、ストックホルム
Dr Brent Palmer、米国ケンタッキー州、レキシントン
Dr Peter Reijnders、オランダ、ベンバーグ
Dr Clifford Rice、米国メリーランド州、ベルツビル
Dr Richard Sharpe、スコットランド、エジンバラ
Dr Tomoyuki Shirai (白井 智之 博士) 、日本、名古屋市
Dr Henk van Loveren、オランダ、ビルトホーベン
Dr Jeff Vos、オランダ、ビルトホーベン
Dr Gerhard Winneke、ドイツ、デュッセルドルフ

以上の方々の大きな貢献によって、本文書は完成された。IPCS は、ここに深謝する。

本文書の素案は、多くの専門科学者及び IPCS 担当者によって査読閲覧された。主要な査読意見を提供戴いた以下の方々に対し、IPCS は、特に謝意を表する。

Dr Wagida Anwar、エジプト、カイロ
Dr John Ashby、英国、チェシャー
Dr William Benson、米国フロリダ州、ガルフブリーズ
Dr Peter deFur、米国バージニア州、リッチモンド
Dr Christian de Jager、南アフリカ、プレトリア
Dr Pam Factor-Litvak、米国ニューヨーク州
Dr Penny Fenner-Crisp、米国、ワシントン D.C.
Dr Michael Joffe、英国、ロンドン
Dr Taisen Iguchi (井口 泰泉 博士) 、日本、岡崎市
Dr Ken Sexton、米国ミネソタ州、ミネアポリス
Dr Mark Servos、カナダ、オンタリオ州

Dr Janneche Skaare、ノルウェー、オスロー

Dr Mike Shelby、米国ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク

Dr Jorma Toppari、フィンランド、トゥルク

Dr Peter Thomas、米国テキサス州、ポートアランサス

最終的な文書作成の責任者は、IPCS の Dr Terri Damstra であった。編集にあたっては、Ms Kathleen Cameron (英国、ロンドン) 及び Dr Larry Fishbein (バージニア州、フェアファックス) の協力を得た。文書作成にあたっては、IPCS の Ms Kathy Prout (ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパーク) の協力を得た。

本企画に対する資金援助は、米国環境保護庁 (US Environmental Agency)、米国立環境保健科学研究所 (US National Institute of Environmental Health Sciences)、ノルウェー国立公衆衛生研究所 (National Institute of Public Health, Norway)、欧州委員会 (European Commission)、オーストラリア政府 (Government of Australia)、カナダ保健省 (Health Canada)、日本厚生労働省 (Japan Ministry of Health, Labour and Welfare)、ドイツ環境省 (German Ministry of Environment)、スウェーデン環境保護庁 (Swedish Environmental Agency)、スウェーデン化学品監督局 (Swedish Chemical Inspectorate)、スウェーデン戦略的環境研究基金 (Swedish Foundation for Strategic Environmental Research)、英国環境・食品・農村地域省 (UK Department for Environment, Food and Rural Affairs)、英国保健省 (UK Department of Health) から提供された。本事業の達成は、このような多大な貢献によるものである。

