

# 第1章 エグゼクティブ・サマリー

## 1.1 文書の目的と範囲

ある種類の化学物質に曝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）への曝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曝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。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) 環境中曝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、環境中曝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、無処置の生物やその子孫や（部分）個体群の内分泌系の機能を変化させ、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。

潜在的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）個体群の内分泌系攪乱を発生させると予想される特性を有する単一の外因性物質または混合物である。

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は不可欠である。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）。

第 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。

第 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、及び、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する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、受容体を介在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。*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挿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。
- ・ 異なったライフ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（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。このほとんどが欧州と北米で得られたデータであり、（食物連鎖の頂点に位置する）水棲生物種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、ミシシッピーワニ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。性腺及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（ホルモン受容体の相互作用、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、今だ理解が不十分である。

**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、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。

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。

**神経機能：**ヒト及び実験動物の調査研究データによれば、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。

**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。

**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及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の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、ある特定の農薬及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。

内因性及び外因性ホルモンが種々の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整合性は、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。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。

## 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

第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 及び表 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、十分な科学的根拠が存在する。