

## 第7章 内分泌かく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 緒言

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。したがって、本章では、Bradford-Hill (1965)、Fox (1991)、Ankley ら (1997) による修正クライテリアに基づいた体系的フレームワークを、EDCs 曝露と健康影響的变化との関連性のアセスメントに用いることを提言している。認識しておくべき重要な特徴として、本手法の目的は、定量的メタ分析 (Greenland, 1998) のような一次元的な関連性の推定ではなく、定性的メタ分析 (Cook ら, 1994) のように異なった研究からの異なった結果を調整することである。「曝露と影響」との因果関係を評価するために本フレームワークをどのように使用するか、あるいは、その因果関係に内分泌が介在する事象が関与するかどうかを説明するため、調査研究例を載せた (表 7.1 と表 7.2 参照)。これらの例は、他章において更に詳細に述べられている。

組織化された本フレームワーク手法には次の問題点が残ることを予め断っておく。

- 1) 科学的にはっきりしない事項が多々存在する。
- 2) ある程度の科学的判断が含まれる。
- 3) 追加情報が得られると、アセスメントは当然変化し得る。

本手法は、EDCs 調査研究に関連したデータの重大な矛盾や不確実性を低減するために必要な事項を特定する (第 8 章参照)。また、このようなアセスメントは、総合的な科学的最新知見からの定性的判定である。特定の曝露条件と有害影響との可能性を関連付けるような定量的リスクアセスメントではない。フレームワークの目的は、広範で、時として矛盾する無数のデータセットを評価するための手法を提供することである。その過程で、調査研究上の重大な欠落が明らかになり、将来的には一層有益なアセスメントが推進されるかもしれない。必然的に、調査研究における因果関係の膨大な科学的根拠を判定する場合、本手法は最も有用である。フレームワーク設定は、重大な知見上の欠落を突き止めることによって、因果関係の事例を見出すための調査の指針に成り得る。しかし、内分泌かく乱を示唆する新たな環境中シグナルを特定する場合は、本手法はあまり有用でない。

表 7.1 調査研究例

仮説の内容		評価因子					科学的根拠の全般的強度	
結果	ストレス 因子	時間的な 合理性	関連性の 強さ	観察の 一致性	生物学的 整合性	回復	仮説	EDC メカニズム
ヒト子宮内膜症	TCDD, PCBs	ND	*	*	*	ND	弱	中
ヒト神経行動障害	PCBs	****	***	***	***	ND	中	中
ヒト免疫機能かく乱	PCBs, TCDD	***	****	**	**	*	中	弱
ヒト乳がん発生	DDT, DDE, PCBs	*	*	*	**	ND	弱	弱
海産腹足綱動物 インボセックス	TBT	****	****	****	***	****	強	強
バルト海アザラシ 生殖機能低下	PCBs	***	**	***	***	****	強	中
トリ GLEMEDS	(PCBs)	****	****	****	****	****	強	弱
集団性水鳥 卵殻薄弱化	DDE 等の DDT 代謝物	****	****	****	***	****	強	中
アポプカ湖ワニ 生殖異常	Dicofol, 農業殺虫剤	****	***	***	***	**	中	中
オンタリオ湖 レイクトラウト 発生異常と繁殖低下	Dioxins, coplanar PCBs	****	****	***	****	****	強	弱
英国下水処理排水に 曝露した魚類 ピテロジェニン誘導	エストロジ エン性汚染 物質	****	****	***	****	**	強	強
オンタリオ漂白パル プ工場排水に曝露し た魚類の生殖変化	漂白パルプ 工場排水	****	****	***	****	***	強	強

ND は関連データなし。本表は EDCs の影響評価のために開発されたフレームワーク（評価因子）の各クライテリアについて、科学的根拠の全般的強度を要約した。各クライテリアを弱(\*)～強(\*\*\*\*)にランク付けし、仮説の各要素（発現影響、ストレス因子、EDC のメカニズム）は、弱、中、強にランク付けした。

表 7.2 調査研究例（現状と傾向データのみ）

仮説の内容		評価因子					科学的根拠の 全般的強度		
結果	ストレス 因子	時間的な 合理性	関連性の 強さ	観察の 一致性	生物学的 整合性	回復	影響	仮説	EDC メカニズム
ヒト 精液質・精 巢機能の 低下	エストロジ エン性及び 抗アンドロ ジェン性化 学物質	ND	関連性 ND 影響 *	曝露 ND 影響 *	***	ND	弱	ND	弱
北米 カエル 四肢奇形	原因化学物 質不明	ND	関連性 ND 影響 *	曝露 ND 影響 *	**	ND	強	弱	弱

ND は関連データなし。本表は EDCs の影響評価のために開発されたフレームワーク（評価因子）の各クライテリアについて、科学的根拠の全般的強度を要約した。各クライテリアを弱(\*) ~ 強 (\*\*\*) にランク付けし仮説の各要素（発現影響、ストレス因子、EDC のメカニズム）は、弱、中、強にランク付けした。

## 7.2 フレームワーク案の構成要素

フレームワークは、判定対象となる「仮説」を明確に記述することから開始され、二つの異なった要素を含んでいる。第一に、懸念される影響（例えば、特異的なヒト疾病、生態系生物種の地位）は、個体や個体群に作用する仮定的ストレス因子に関連する。第二に、ストレス因子への曝露は、内分泌作用を介在する事象を発生させ、その事象が究極的に懸念される影響を発生させる。因果関係の科学的根拠を評価する際は、この二つの要素について明確に言及しなければならない。科学的根拠の評価は、次の 5 視点について実施する。

- 1) 時間的な合理性
- 2) 関連性の強さ
- 3) 観察の一致性
- 4) 影響の生物学的整合性
- 5) ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠

「関連の特異性」の視点は、疫学的条件での因果関係における古典的要素だが、本フレームワークには含めない。調査対象となった影響のいくつか（例えば、精液の質）は、自然界において極めて末梢的であり、多くの要因に影響されるからである。また、生物学的整合性の要素が、作用メカニズムと影響との関連性（例えば、エストロゲン擬似化合物と

魚類におけるピテロジェニン誘導との関連性)を保護し、必然的に特異性を扱うからである。

- 1) 「**時間的な合理性**」の視点からは、懸念される影響の推定原因が、生理学的状態、疾病率、集団の健康状態の変化が発現する以前に存在したかを追求する。曝露開始についての情報が欠落している場合が多いが、曝露が影響に先んじている時間的様式の例がいくつか存在する。
- 2) 「**関連性の強さ**」の視点からは
  - a) 集団内の影響発現率
  - b) その発生率に他の既知リスク因子が寄与する程度
  - c) 懸念される曝露に原因が求められるリスク
  - d) 実験室的研究や集団を対象とした研究から測定される用量反応曲線の形状について検討する。
- 3) 「**観察の一致性**」の視点からは、どの程度の頻度において、類似する、あるいは類似しない結論が科学文献において導かれているかを調べ、明らかとなった矛盾点のすべてについて議論する。結果が複数の地域から得られているか、複数の生物種が類似した様式で反応し得るのか、研究において類似の用量が用いられているか、についても評価する。
- 4) 「**生物学的整合性**」の視点からは、懸念される化学物質の作用メカニズムの特定に役立つような、複数の研究領域(生物学、発生学、内分泌学、集団力学、化学や物理学的な特性など)を調べる。化学物質のメカニズムを考察することは、極めて重要である。結局は、このクライテリアこそが、ある化学物質が「内分泌かく乱化学物質」かどうかのアセスメントの本質だからである。このアセスメントにおいては、「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」という内分泌かく乱化学物質の運用上の定義に、化学物質を一つ一つ照合する。
- 5) 「**回復の証拠**」の視点からは、疑われる曝露の低減や中止に対し、有害影響発現が可逆的であるかどうか調べる。いくつかの影響は、発生の過程においてインプリントされるために、次世代にならないと回復が起きない、ストレス因子に曝露されていない次世代においても発現が起り得るといった認識が、回復の問題を検討する際には重要である。

### 7.3 科学的根拠の全般的強度

フレームワークの最終部分である「科学的根拠の全般的強度」は、懸念される影響と化学物質曝露との関連性、そして、そ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について、一定の評価を与える。この結論的所見は、前述の5視点から

のクライテリアから導き出される。

## 7.4 具体例 - 現状と傾向の観察

### 7.4.1 ヒトの精液の質と精巣機能

**仮説：**長年に渡る地球規模でのヒト精液の質的低下は、極めて重要な精巣発達期において、エストロゲン性、抗アンドロゲン性（エストロゲン性と同一であるかは不明）その他の未同定化学物質への曝露が増加していることに関連している。

**時間的な合理性：**世界の様々な地域での調査研究から、男性の精子数と精液量の顕著な減少が長期にわたって示されている。しかし、精液の調査研究例のうち、胎児期、幼児期、成人期において、エストロゲン性あるいは抗アンドロゲン性化学物質への曝露をアセスメントしている例は、一件もない。また、影響が胎児期あるいは新生児期における曝露に起因するのではないかと、もし考えるならば、既に化成品の使用が広まる以前から減少が始まっていることを説明せねばならない。

**関連性の強さ：**ヒト影響と懸念される化学物質との仮定的因果関係を直接示すデータは、存在しない。影響の強度としては、メタ分析において過去50年間に約50%、米国で毎年1.5%、欧州で毎年3.5%の精子の質的低下が認められる。

**観察の一致性：**懸念される化学物質と曝露影響との一致性を扱ったデータは、存在しない。20カ国から1938年から1990年にわたって公表された調査研究をメタ分析すると、長年に渡る男性の精子数と精液量の低下が示される。その後、ある大都市において長年に渡って実施された調査研究では、長期的な精子の質的变化は、10件で低下、6件で改善、8件で変化無しであった。この結果の一致性の低さは、精液の質的研究における潜在的混乱要因（例えば、様々な集団特性、精液の採取・分析方法の違い）で説明がつく。「妊娠が起きるまでの時間」(妊孕能)に対して多くの要因が影響することには留意すべきであるが、妊孕についての2件の調査研究において、精液の質的低下を支持する結果は得られていない(夫婦間での妊孕率低下は認められていない)。

**生物学的整合性：**内因性エストロゲンは、精巣の発達を左右する。しかし、ジエチルstilbestrolなどのエストロゲン薬剤に対するヒト胎児期曝露は、妊孕率に及ぼす影響と関連していない。ヒトの発生学的なエンドポイント（精巣がんや雄性生殖器官の奇形）発生率の増加傾向を示すデータから、生物学的整合性が支持される。更には、エストロゲン性や抗アンドロゲン性の化学物質（エストラジオール、ノニルフェノール、メトキシクロル、ピンクロゾリン、フタル酸エステル、TCDDなど）曝露による雄性生殖器官発達や成熟した精巣機能への有害影響を示した実験動物データからも支持される。これら化学物質による雄性生殖器官発生かく乱は、出生前後の時期で特に起き易く、成熟した精巣

機能に影響を及ぼすには、更に高用量の曝露が必要となる。

回復：関連データは存在しない。

#### 科学的根拠の全般的強度

影響に関する限り、科学的根拠は弱いと判定されている。精液の質的低下をめぐる世界的傾向は、現在のデータからは支持されない。特定の地域や都市における低下を示した調査研究もあるが、低下を見出せなかったとする調査研究もあることから、地域的傾向が一部にはあっても世界的傾向となっていないことが示唆される。曝露データが欠落している以上、仮説の有力性を強化する科学的根拠は存在しない。

EDC が関連するメカニズムについては、ヒトにおいて支持的データはない。しかし、仮説としての生物学的整合性は、臨床経験と実験系から得られる情報に基づいており、有力である。

#### 7.4.2 北米カエルの四肢奇形

**仮説：**内分泌機能に影響する化学物質曝露が、北米のカエル個体群における四肢奇形の広がりを増大させた。

**時間的な合理性：**北米の広範囲で捕獲された奇形カエルについて、近年、観察件数の増加が認められ、仮説影響の発生率の増加が示唆される。化学物質曝露が全般として世界的減少傾向にある中、時間的な合理性を適切に説明することは困難である。

**関連性の強さ：**化学物質曝露との関連性の強さは弱い。

**観察の一致性：**奇形の原因となるストレス因子についての情報が欠落している以上、時間や場所の違いによっても反応が一定かどうかを評価することは困難である。

**生物学的整合性：**両生類の発生において内分泌過程が関与していることを示す最新知見は、環境中化学物質曝露もカエルに認められる影響の原因となり得ることを、基本メカニズムの見地から説明している。しかし、因果関係については更に調査を進める必要がある。

回復：入手可能なデータなし。

#### 科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、カエル個体群における奇形発生率が、増加しているか増加傾向にあることを示す重要な科学的根拠が存在する。このような奇形の原因化学物質の存在

や内分泌機能影響の関与を示す科学的根拠は、現時点では弱い。

## 7.5 具体例 - これまでの状況と傾向の観察

### 7.5.1 ヒト子宮内膜症

**仮説：**女性の子宮内膜症は、TCDD や PCBs への曝露が介在する内分泌かく乱に関係する。

**時間的な合理性：**評価不可能。子宮内膜症は一般的女性疾病であるため、時間的傾向を示すデータは皆無に近い。ダイオキシン類や PCBs への曝露は、普遍的であるといえる。

**関連性の強さ：**TCDD/PCPs を原因とする子宮内膜症の割合については推定されていない。ケースコントロール研究 1 件のみが、オッズ比 7.6、(95%信頼区間 0.87 ~ 169.7) を得ている。

**観察の一致性：**調査研究 2 件が血清中 TCDD 濃度と子宮内膜症との関連を報告しており、内 1 例は用量反応相関を示していない。PCB への曝露と子宮内膜症との関連を報告した調査研究も 1 例ある。別な調査研究では、血清中の PCBs やダイオキシン類と子宮内膜症との関連性を認めていない。高濃度 TCDD に曝露したセベソの女性においては、関連性が認められなかった。

**生物学的整合性：**内因性エストロジェンあるいはエストロジェン薬剤への曝露と子宮内膜症との間には、明瞭な用量反応相関が存在するが、TCDD はエストロジェン作用を減弱させる場合がある。サル子宮内膜症の調査研究においては、相反する科学的根拠が得られており、TCDD 曝露によって用量反応相関が認められた例、TCDD 曝露によって二峰性の用量反応相関が認められた例、PCB 曝露によって用量反応相関が認められなかった例がある。マウスの場合(ラットの場合は事情が異なる)子宮内膜症の外科的手術による誘発率は、比較的高用量の TCDD や 4-クロロジフェニルへの曝露によって増加した。

**回復：**関連データなし。

### 科学的根拠の全般的強度

ヒトや実験動物のデータが相反的事であること、高用量 TCDD に曝露した女性において関連性が認められないこと、TCDD に抗エストロジェン効果が認められることを理由として、ストレス因子と影響との関連仮説の科学的根拠は、弱いと判定される。

ヒト子宮内膜症の発生は、エストロジェンとプロゲステロンとのバランスによることが知られており、EDC 関与のメカニズムを示唆している。

## 7.5.2 ヒト神経行動発達障害

**仮説：**幼児のヒト神経行動発達障害は、PCBs 曝露が介在する内分泌かく乱に関係する。

**時間的な合理性：**ヒト神経行動発達障害は、出生前及び出生後初期における PCBs 曝露に付随して観察されている。

**関連性の強さ：**継続的な各種有害影響が、比較的高濃度の PCBs（日本のカネミ油症や台湾の油症事件）に曝露した母親の子供に観察されている。それよりも弱く、継続性が低い影響が、より低濃度の PCB に曝露した集団に観察されている。

**観察の一致性：**高濃度 PCBs に曝露した子供の神経学的影響を報告した調査研究数件では、測定された影響が、ある程度の変動性を示している。科学的根拠を審査するにあたっては、子供の神経学的機能の測定が複雑であること、報告対象集団が多様であること、複数の研究間で相互追試的な検討がないことが判断に加味された。更には、曝露時期、とりわけ出生後曝露が極めて重要であるにもかかわらず、その視点からの詳細検討は、まだ実施されていない。

**生物学的整合性：**PCBs などの AhR アゴニストは、甲状腺ホルモンや性ホルモンの作用を阻害することが知られており、それらのホルモンは、脳の正常発達にとって極めて重要である。PCBs は、ある集団での曝露濃度において、甲状腺機能低下作用をもつことが知られている。妊娠期間中に PCBs 曝露した児動物での神経行動影響発現及び脳内チロキシン脱沃素化酵素の濃度上昇など、実験動物における科学的根拠が生物学的整合性を支持している。

**回復：**関連データなし。

### 科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と影響との関連仮説について、科学的根拠は、ある程度信頼可と判定された。数例のヒト研究において、様々な程度の有害影響（重度から軽度）が示されているが、運動・精神発達の遅延・障害は同一系列に属する。産後曝露影響の可能性以外は、PCB 曝露との関連性に時間的な合理性があり、用量反応相関が調査研究横断的に認められており（同一調査研究内では必ずしもそうではない）、十分な整合性が認められる。いくつかの調査研究（母親血清、臍帯血清、母乳）においては、曝露条件測定が不完全であるため、解釈が複雑になる。

ヒトにおいて EDC 関連メカニズムを直接示す科学的根拠は、母親血清中及び母乳中の PCB/PCDD/PCDF/TCDD 濃度に限定されており、乳児  $T_4$ 、TSH 濃度はいずれも正常な臨床値の範囲内ではあるが、乳児  $T_4$  濃度とは負相関性、TSH 濃度とは正相関性が報告されている。科学的根拠は、総合的にある程度信頼可と判定される。



### 7.5.3. ヒト免疫機能のかく乱

**仮説：**内分泌機能上の変化による免疫機能かく乱は、PCBs や TCDD 曝露によって起きる。

**時間的な合理性：**ヒトのデータのほとんどが、子宮内曝露や曝露事故についてのものである。曝露後に影響が評価されているが、曝露前の症状や免疫機能細胞の基準値の測定については、データが入手できない。

**関連性の強さ：**子供の場合、PCBs や TCDD への子宮内曝露は、免疫機能細胞や血清抗体の異常値と関係する。出生前後に曝露した子供には、呼吸器症状等の感染症状発生率の増加が観察された（アレルギー性疾患の発生率は低下）。極めて高濃度（Yu-Cheng コホート）からバックグラウンド濃度（オランダにおける母乳哺育の調査研究）までの広範な曝露において、このような観察がなされている。成人の場合、曝露事故や職業曝露の後、免疫機能変化が1例以外の全例において観察されているが、通常的环境濃度については記録データ記録がない。

**観察の一致性：**高濃度曝露では、子供や成人の免疫機能かく乱を示す科学的根拠は多い。低濃度曝露では、子供1件、成人0件の調査研究データしかない。

**生物学的整合性：***in vitro* と *in vivo* のデータから、TCDD が AhR を経由する胸腺萎縮を誘発することが示唆される。また、TCDD は、アポトーシスあるいは骨髄への直接作用によって、胸腺細胞の供給を阻害する可能性がある。これらのデータは、ヒト調査研究を定性的に支持する。

**回復：**カネミ油症事故コホートの経時的データにおいて、血清 IgA と IgM の濃度低下は曝露2年後に回復したが、呼吸器症状発生率の高値は更に長期間に渡って続いた。

#### 科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と影響との関連仮説については、科学的根拠は、ある程度信頼可と判定された。子供や成人の調査研究のほとんどが、高濃度 TCDD 曝露と免疫機能測定値との間にある程度信頼できる関連性を示している。低濃度 PCBs 曝露後の免疫機能かく乱についての科学的根拠は1件の研究に限定されており、もっと多くの科学的根拠がどうしても必要である。

EDC 関与の作用については、科学的根拠は全般的に弱い。*In vivo* 及び *in vitro* のデータから、TCDD は、おそらく AhR を介した胸腺萎縮によって、胸腺上皮活性をかく乱している。

#### 7.5.4 ヒト乳がん発生

**仮説：**乳がん発生率の増加は、エストロゲン作用をもつ有機塩素系化学物質（PCBs、DDT 及び代謝産物など）への曝露が原因である。

**時間的な合理性：**ケースコントロール研究では、出生から閉経期までの有機塩素系化学物質の曝露様式について、あまり情報を与えていない。有機塩素系化学物質は、生物残留性であるため、現在の曝露濃度を測定したとしても、過去の曝露を反映したものである。乳がんリスクに関連する影響を検出するためには、全生涯を通しての曝露時期・曝露量とが極めて重要であろう。

**関連性の強さ：**ほとんどの研究が、乳がんと有機塩素系化学物質の曝露との関連を否定している。一部の肯定的研究においては、関連性が弱い。

**観察の一致性：**DDT 及びその代謝産物については全 34 件中 7 件の調査研究が、統計的に有意な正の相関性を報告している。PCBs については全 24 件中 5 件の調査研究が、統計的に有意な負の相関性を報告している。

**生物学的整合性：**内因性エストロジェンの生理学的濃度が女性乳がんリスクを増大させ、その生涯累積曝露量が集団における乳がん発生率と正の相関にあることを示す強い科学的根拠がある。したがって、更に追加的にエストロゲン様化学物質に曝露すれば、おそらく疾病リスクは増大するであろう。しかし、有機塩素系化学物質のエストロゲン活性は、内因性ホルモンや植物エストロゲンと比較すれば微弱である。そのため、PCB や DDT 曝露によって上乘せられるリスクは、内因性エストロゲンによるリスクよりも極めて小さく、おそらくケースコントロール研究においては検出されないであろう。

**回復：**関連データはない。

#### 科学的根拠の全般的強度

影響としての乳がんについて、いくつかの有効もしくは適切な調査から、発生率増加を示す科学的根拠は、ある程度信頼可である。乳がん検診実施や早期発見が、報告されている増加に寄与しているかもしれない。

ストレス因子については、PCBs、DDT、その他の有機塩素系化学物質曝露がリスクを増大させるとする仮説を裏付けるには、科学的根拠が弱い。結果に整合性が欠落していること、関連性が不十分なこと、生物学的整合性が疑問視されることが、その理由である。EDC 作用機構についての科学的根拠も弱い。

### 7.5.5 海産腹足綱動物のインボセックス

**仮説：**船体に塗装された防汚塗料由来の TBT は、内分泌かく乱メカニズムによって、メス腹足綱動物における偽の雌雄同体（インボセックスと命名されている）を誘発する。

**時間的な合理性：**TBT の使用は、インボセックス発生率の増加と個体数の減少とに関連性を示している。

**関連性の強さ：**インボセックス発生の頻度及びペニス発生の程度と TBT 曝露の程度とは関連性を示している。実験室的研究においては、新腹足綱動物の軟体類において、TBT のインボセックスへの影響が確認された。インターセックス（間性）と命名された類似の状態は、TPT によって卵管に変化が起きる現象であり、タマキビ類腹足綱において発生している。

**観察の一致性：**地球規模で腹足綱動物個体群への影響を示す科学的根拠は強い。約 50 属における 100 以上の種においてインボセックスが観察されており、TBT に曝露した腹足綱動物における一般的な現象となっている。

**生物学的整合性：**TBT の影響は、特定条件下で実施された実験室的研究によって再現されている。TBT 作用メカニズムが、アンドロジェン濃度上昇（アロマターゼの阻害）という内分泌的原理をもつことが判明しているが、依然として理解は不完全である。

**回復：**防汚塗料としての TBT の使用禁止は、環境中 TBT 濃度の低減、それに伴うインボセックス発生率の低下や被害を受けた個体群の正常繁殖の回復に、これまでのところ有効である。

#### 科学的根拠の全般的強度

ストレス因子と発現影響との関連仮説について、TBT がメス腹足綱動物の性発達・生殖に影響を及ぼす科学的根拠は、環境中化学物質曝露が個体群レベルでの負荷をもたらすことを示す最も有力な事例研究の一例となっている。

EDC が介在する作用機構については、アロマターゼ活性変化がステロイドホルモン・プロフィルの変化（アンドロジェン濃度上昇）をもたらすと考えられ、科学的根拠は強いとみなされる。

### 7.5.6 バルト海アザラシの生殖機能低下

**仮説：**PCBs 誘導体など、残留性有機塩素系汚染物質への曝露は、内分泌メカニズムによって、バルト海アザラシの生殖毒性の原因となっている。

**時間的な合理性：**高濃度の残留性有機塩素系汚染物質は、バルト海アザラシ個体群の正常な繁殖性の低下と強い相関性を示している。有機塩素系汚染物質への曝露は、不妊や繁殖性低下をもたらすと考えられる子宮の変化など、広範な奇形の発生と一致している。

**関連性の強さ：**生殖有害影響と原因化学物質との関連性は、全般的に薄弱である。生殖影響との関連が不明な病理学的損傷や免疫機能変化も多く、この問題を一層複雑にしている。

**観察の一致性：**野外条件においては実に多くの因子が変動する可能性があり、反応の一致性を評価することが困難であった。しかしながら、海洋哺乳動物の地球規模的観察では、バルト海アザラシが生殖上の変化を起こしやすいとする科学的根拠が示される。

**生物学的整合性：**バルト海アザラシとゴマアザラシの準フィールド研究の結果から、有機塩素系化学物質への曝露と生殖影響とに一連の関連性が認められた。しかし、調査研究の設計が不適切であり、因果関係の立証は、まだ明快でない。

**回復：**反応と経時的回復との整合性を調べている例は少ない。汚染物質濃度の低減に伴い、繁殖は全般的に改善されている。

#### 科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、バルト海アザラシ個体群の正常な繁殖が負荷を受けており、曝露個体群のあるものにおいては副腎機能に変化が起きている有力な科学的根拠が存在する。しかし、副腎機能変化と生殖障害との関連性は立証されておらず、EDC 関与の作用機構が存在する科学的根拠は、ある程度信頼可と総合判定される。

#### 7.5.7 GLEMEDS

**仮説：**米国五大湖の集団性・魚食性水鳥における発生奇形や卵胚死亡は、PCBs 等の残留性有機塩素系化合物への曝露によるものであり、これら化学物質は、内分泌介在メカニズムによって作用する。

**時間的な合理性：**五大湖の魚を餌としている数種の鳥類（ウ、セグロカモメ、フォースターアジサシ、アジサシ、ハクトウワシなど）は、1940年代から1970年代初期にかけて個体数が激減し、この現象は、高濃度の残留性有機塩素化合物への曝露と関係性があった。GLEMEDS 発生率は、環境中の化合物の濃度低減に伴って減少している。

**関連性の強さ：**本症候群が残留性有機塩素化合物への曝露によってもたらされることが、生態疫学的研究から指摘されている。特にPCBsは、卵に蓄積する。室内実験は、AhR アゴニストへの曝露とGLEMEDS 症候群との関連性を立証する手段となってきた。

**観察の一致性：**五大湖の複数地点、複数種の鳥類において類似した反応の様式が認められることから、曝露と影響とを結びつける科学的根拠には重みがある。類似した反応は、PCDFs

や PCDDs に曝露したニワトリにも認められた。

**生物学的整合性：**いくつかの調査研究から、ライフステージ初期が AhR を介在して作用する化学物質に対し、特別に感受性が高いことが確認されている。

**回復：**有機塩素系化合物への環境中曝露の低減に伴い、GLEMEDS 症候群の広がりや重篤度に低減が認められている。

### 科学的根拠の全般的強度

想定されるストレス因子と GLEMEDS 発現影響との因果関係の科学的根拠は、(いくつかの地域で示され、室内実験で支持されている通り) 強力である。

影響(卵の水腫と死亡)が内分泌機能の変化と必ずしも関連せず、モデル系を用いたメカニズム研究も欠落している。したがって、本観察に EDC メカニズムが関与していると言い切ることは難しい。

#### 7.5.8 集団性水鳥の卵殻薄弱化

**仮説：**DDE 曝露による卵殻薄弱化は、内分泌介在メカニズムによって、卵殻の損傷その他の生殖有害作用をもたらす。

**時間的な合理性：**北米や欧州で殺虫剤 DDT が濫用された時期に、DDE が誘発する卵殻薄弱化のため、いくつかの鳥類種が絶滅の危機に瀕した。

**関連性の強さ：**同様の影響が北米と欧州の調査研究でも見出されていることから、DDE 曝露と卵殻薄弱化との関連性は強い。

**観察の一致性：**DDE による有害反応は、多くの場所と生物種において認められている。DDE が誘発する卵殻薄弱化への感受性は、鳥類種によって大きな差がある。違った種で観察される卵殻異常には、違ったメカニズムが原因となっているかもしれない。

**生物学的整合性：**実験室的研究と *in vitro* 研究の多くが、DDE 曝露と有害生殖影響との関連性を立証している。しかし、実験室的研究からは、作用機構について多少矛盾する結果が得られてきた。

**回復：**DDT 及び代謝産物の曝露が低減した結果、卵殻薄弱化に感受性を持つ多くの生物種において、個体数の劇的な増加が認められた。

## 科学的根拠の全般的強度

懸念される影響については、DDE 曝露によって卵殻薄弱化が起きる科学的根拠は強い。

厳密な意味での DDE 作用メカニズム、そのメカニズムが内分泌機能変化に關与する程度については、不明な点が多い。EDC 作用機構が影響に關与する可能性は、感受性種の粘液腺におけるプロスタグランジン生合成との關連性から、ある程度信頼可と考えられる。

### 7.5.9 アポプカ湖ワニの生殖異常

**仮説：**アポプカ湖ワニに觀察される生殖腺と内分泌の異常は、農薬ジコホール（代謝物と環境中分解産物を含む）の流出もしくは農業で継続使用されている化学物質への曝露の結果である。

**時間的な合理性：**アポプカ湖においては、化学物質流出後数年間、新生児や幼若ワニの個体数減少に至る繁殖不全、生殖腺やオス陰茎の発達異常、性ステロイド濃度の異常などが觀察された。このような反応の様式が、化学物質流出後 15 年以上にも渡って継続した。

**關連性の強さ：**類似した反応の様式が長期に渡って継続したため、關連性は強いと判定される。

**觀察の一致性：**アポプカ湖に限定した反応には、高い一致性が認められた（他所で觀察される反応の様式は一般に多様であった）。

**生物学的整合性：**アポプカ湖ワニが、内分泌受容体結合性や生殖毒性が知られている化学物質に曝露したことは確かである。しかしながら、因果關係を示すデータや用量反応相關性を示す実験室的研究は、限定されている。

**回復：**アポプカ湖内の発達異常重篤度と反応勾配とに低下が認められているが、回復について入手可能なデータは限定される。

## 科学的根拠の全般的強度

化学物質曝露がアポプカ湖ワニ個体数に及ぼす有害影響が、比較的強く示される。

特定の化学的ストレス因子とワニ胚の内分泌状態変化との關連を支持する実験室的データはいくつか存在するが、EDC 介在メカニズムによるものかどうかについての理解は、今のところ弱い。

#### 7.5.10 英国下水処理場排水に曝露した魚類のビテロジェニン誘導

**仮説：**英国各地の下水処理場排水に含まれるエストロゲン性化合物は、放流河川中魚類のビテロジェニン産生と間性を増やす要因となっている。

**時間的な合理性：**魚類のビテロジェニン産生量と間性発生率は、いずれも排水口直近の下流で最高値を示し、場所が下流側に移行するに従って一般的に減少した。少なくともビテロジェニン産生については、排水口周辺において感受性魚類をカゴ中飼育することによって、影響との強い関連性の科学的根拠が得られている。

**関連性の強さ：**下水処理排水中の化学物質によってビテロジェニン産生と生殖腺発達への影響がもたらされることが、現場でカゴ中飼育された魚類及び実験室内で下水処理排水に曝露した魚類の双方において確認された。欧州や北米の各地での調査研究においても、下水処理場排水とビテロジェニン誘導との関連性が確認されている。一方、生殖腺発達影響については、はるかに知見が少ない。

**観察の一致性：**時間的な反応様式及び地域間の一致性に基づけば、一致性は、高いと判定される。

**生物学的整合性：**エストロゲン性化合物が、ビテロジェニン産生量を増加させ、間性にまで至り得る生殖腺発達影響の一因となっていることが室内実験で実証されている。化学分画研究から、下水処理排水がエストロゲン（合成エストロゲンやエストロゲン活性をもつ化成品）の主要発生源であり、観察される生物影響を引き起こしても不思議でないほどの濃度で存在していることが確認されている。エストロゲンによる雄魚ビテロジェニン誘導濃度には差があるため、類似の曝露濃度に対しても魚種によって異なる反応性を示しているのかもしれない。

**回復：**エストロゲン性化合物に曝露した後の長期的影響については、あまり知られていない。

#### 科学的根拠の全般的強度

下水処理場下流のオス魚におけるビテロジェニン誘導影響については、適切に実施されたいくつかの研究が強い説得力をもって因果関係を示している。

EDC 作用機構については、環境モニタリングの情報、実験室的研究、生物学的整合性の調査研究が、EDC 作用機構関与の高い可能性を示している。排水中におけるエストロゲン性化学物質の存在は、EDC 曝露と影響との関連性を例証している最も良い例である。

#### 7.5.11 オンタリオ湖レイクトラウトの発生異常と繁殖性低下

**仮説：**TCDD やコプラナ PCBs への曝露は、内分泌介在メカニズムによって、オンタリオ湖レイクトラウトの初期発生における死亡率増加と繁殖性低下の原因である。

**時間的な合理性：**残留性かつ生物濃縮性の有機塩素系化学物質の環境濃度が最高値を示していた時期に、オンタリオ湖レイクトラウト個体数が激減した。

**関連性の強さ：**AhR アゴニストへの曝露がレイクトラウト人工受精卵のブルーサック病を誘発し、初期ライフステージでの死亡の原因となることが、室内実験で示されている。その後の遡及的研究から(時期が明確な底質コア内の PCB、PCDF、PCDD 残留量測定に基づく)、近年の繁殖健全化徴候を含め、観察されてきたレイクトラウト繁殖性の歴史的傾向との強い相関性が立証された。これらの結果は、AhR アゴニストが初期ライフステージにおける死亡と個体数減少の主因であることを総合的に確定している。

**観察の一致性：**限定的フィールド観察や実験室的研究が、ダイオキシン等価濃度と影響との関連性を実証している。

**生物学的整合性：**実験室的研究から、初期ライフステージが TCDD やコプラナ PCB などの AhR アゴニストへの感受性が高いことが確認されている。実験室的に発現した病理学影響(ブルーサック病など)は、野外採取されたレイクトラウト胚の観察と矛盾しない。

**回復：**最近の研究では、オンタリオ湖のダイオキシン等価濃度の低減に伴い、レイクトラウトのブルーサック病の発生が減ってきていることが示されている。

#### 科学的根拠の全般的強度

実験室内外の研究において、レイクトラウトの初期ライフステージ死亡率が TCDD や PCBs などの AhR アゴニスト曝露に関連していることを示す多くの科学的根拠がある。

ストレス因子と影響との強い関連性にもかかわらず、EDC 関与の作用機構はまだ実験的に立証されていない。

#### 7.5.12 オンタリオの漂白パルプ工場排水に曝露した魚類の生殖的变化

**仮説：**オンタリオ州テラス湾の漂白パルプ工場排水に含まれる化学物質は、周辺に棲息するホワイトサッカークの内分泌系機能異常と繁殖遅延の原因となっている。

**時間的な合理性：**一連の研究によると、オンタリオ州テラス湾の漂白パルプ工場排水に曝露したホワイトサッカークは、性成熟遅延、生殖腺発育低下、血漿中ステロイドホルモン濃度変化などの生殖発達上の変化をきたしている。現場でカゴ中飼育された魚類及び実験室



内で下水処理排水曝露した魚類における調査研究から。曝露と性ホルモン濃度変化との時間的関連性が示された。

**関連性の強さ：**カナダやスウェーデンのパルプ工場下流魚を調べた調査研究からも、排水中化学物質を生殖機能上の有害応答の一因とみなす仮説が支持される。パルプ工場排水に曝露した魚においても有害生殖影響が認められた。

**観察の一致性：**類似の反応が 10 年間に渡って観察されており（排水処理と漂白の技術進歩にもかかわらず）、一致性は高いと評価される。

**生物学的整合性：**漂白パルプ工場排水は複雑な化学的混合物であるため、特異的生物活性を有する化学物質同定は困難である。このような環境に生息する魚類が内分泌活性化学物質に曝露されている証拠は、性ステロイド受容体（アンドロジェン、エストロジェン、性ステロイド結合蛋白）や AhR のリガンドをすみやかに蓄積することを示す実験である。実験室内外の研究が、有害影響が排水曝露に関連する科学的根拠を与えている。

**回復：**排水の放出が減少する時期（操業停止など）に採取された魚類においては、生殖系内分泌の変化が小さい。また、非汚染水に移し入れられた魚類にも、内分泌活性リガンドの急激な濃度低下が認められる。

### 科学的根拠の全般的な強度

漂白パルプ工場周辺に生息する魚類の生殖変化影響については、排水中化学物質が魚類の内分泌機能と生殖能力の変化の一因である科学的根拠には、強い説得力がある。

生物学的影響の原因となる活性化学物質は同定されていないが、知見は、EDC 作用機構と矛盾しない。曝露魚類のステロイド受容体の機能変化について、科学的根拠は、強いと判定される。

