

## ディスカッション 「子供の健康・リスク評価」

座長	森 千里 (千葉大学)
パネリスト	ジョン A. マクラクラン (米国 チューレン大学) ヨルマ・トッパリ (フィンランド トゥルク大学) 平原 史樹 (横浜市立大学) 森田 昌敏 (独立行政法人 国立環境研究所) フレデリック S. フォン サール (米国 ミズーリ大学コロンビア校)
指定コメント	ジョン P. マイヤーズ (国際連合基金) リチャード A. ベッカー (米国 米国科学工業協会)

**森:** それでは最初に今回のこのディスカッションの簡単なねらいを 4 枚ほどのスライドでお見せして、パネリストにそれぞれお話をいただきます。

あらためてお示しするまでもありませんが、リスク・アセスメントというのは、「有害性の同定と用量反応関係の評価 (hazard identification and dose response assessment)」という流れと、もう 1 つ「曝露量評価 (exposure assessment)」です。このリスク・アセスメントというのは、1983 年のナショナルリサーチ・カウンセルによって出されたもので、今、各々の単一化学物質でのリスク・アセスメントが進んでいます。

近年、様々な分野におけるサイエンスの進歩もあり、従来のリスク評価では不十分な点があるのではないかということが、指摘されております。今日のテーマの 1 つになっているのが複合影響 (combined effect) で、単一化学物質ではなくて複合の影響はどうかということになります。

さらに感受性というものがあります。胎児あるいは子供は、大人とは違うのではないかということです。3 つ目には、「長期影響 (long-term effect)」、あるいは「遅発性影響 (delayed long-term effect)」、曝露されてから従来のエンドポイントではなく、さらに遅いところで、あるいはもっとそのあとに変化が現れるのではないかという点です。さらに、低用量問題 (low-dose effect) があります。これらの点から、従来のリスク評価に新しいエンドポイントを加えたリスク評価が必要ではないかという意見が出始めています。

私は、2002 年、この化学物質問題において、ヒトの胎児あるいは子供ということを基準にして考える必要があることを提唱し、現状の認識から対

応・対策へというものをまとめた本「胎児の複合汚染」を世に出しました。

今は、やはりこのヒトへの影響を考えるうえでは「複合」ということ、複合汚染、複合曝露ということに注意しなければならない。それは内在性のホルモンと、さらに外から入ってくるさまざまな化学物質を考えなければならない。さらに、子供あるいは胎児は、大人とは違った状態であることが、この問題を考える上で重要なキーワードになると考えております。

これは私たち日本の、あるいは一研究者が言っているのではなくて、世界的にインターナショナルに胎児を基準として、子供、大人の病気を環境面からも考える必要があるという活動や提唱が出てきたことでも分かります。

本シンポジウムのディスカッションのセッションでは、各コメンテーター、それからパネリストに 6 つのキーワードをお渡ししています。「子供の健康」、「子供や胎児に基づいたリスク評価」、「感受性」、「複合影響」、「長期遅延作用」、「低用量作用」。それらについて、各々の立場からこの場で意見を出し合ひましょう。結論を出すのは難しいですが、まず、意見を出し合ひましょう。さらに、こういうリスク評価をするためには、将来的には国際的な協調活動、あるいは共同研究・共同作業というものが必要だということが、このディスカッションから少しでも分かればいいと思います。これが本ディスカッションのねらいとなります。

それでは初めに、マイヤーズにコメントをお願いいたします。

**マイヤーズ:** 森先生、ありがとうございます。こ

の会議に再び参加できることを誇りに思います。日本で行われるこの「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」に私が参加するのは、今年で4年目となります。年を追うごとに進歩の達成が積み重ねられ、科学的な新しい成果が付け加えられていくことを目の当たりにし、とても嬉しく思っています。

これまでは特定の細部に的を絞って議論をしてまいりましたが、これからの10分間は、木を見るのではなく、これまで議論してきた問題の全体という森を見る形でお話したいと思います。私が主張したいのは、内分泌攪乱現象と子供の健康に関して言えば、我々が暮らしている世界は科学の天国だが、規制の地獄であるということです。これはどういうことを意味しているのでしょうか。

私たちは、汚染と健康との関連の理解が根本的に変化しつつある科学革命の真ただ中で生きています。今回の会議で発表されたいろいろな論文が、私たちをこの革命の中に押し進めています。例えば、つい先ほどの講演で私たちは、尿道下裂とビスフェノール A について新たな事実を知りました。とても驚きました。

大学図書館に行き、ある1つの物質、例えばビスフェノール A について、昨年1年間でどれだけの数の論文が発表されたのかを、コンピューターデータベースで検索したとします。すると、実に数多くの研究室で、実に多様なエンドポイントが対象になって、実に様々な手法を用いて、実に多くの人々が世界中で、この汚染物質と健康との関連を調べているということに驚かされます。

ヒト体液中の汚染物質と攻撃性および行動に関して日本で得られた知見の論文もいくつか見つかるでしょう。その中には、前立腺がんの標準的治療にビスフェノール A が干渉することを調べた注目すべきものもあります。

その他の素晴らしい研究として愛媛大学では、前脂肪細胞から脂肪細胞への変換率をビスフェノール A が関与して増加させるかどうかについて調べています。このことから、現在世界中で見られる肥満の蔓延にビスフェノール A が関わっている可能性が浮かびあがってきています。

こうした新しい成果がほぼ毎週のように発表されており、専門家にとってさえも、この科学の奔流についていくことは難しいのです。このようなことはめったにあることはありません。

しかしそれが、規制の地獄へと私たちを導きま

す。ある規制担当者が、このビスフェノール A というたった1種類の物質の追跡を試みたとします。するとそれは、オランダの堤防と少年の話そっくりにならざるをえません。堤防のここで水漏れがひとつあると、別の水漏れがそちらに、3つ目の水漏れがあちらに、5つ目がそこにと現れます。ダムは、まったく予期しない方向に突然崩壊します。それというのも、まったく予測しない方向からまったく新規の結果がもたらされたからです。

一昨日から今日にかけて、こうした規制の地獄に係る深刻な問題についていくつか話がありました。そのひとつとして、今朝がたフレッド・フォン・サール博士が触れた問題があります。すなわち、内分泌攪乱物質に関する実験が、食品中の未知の内分泌攪乱物質や、一部の実験機器に含まれる内分泌攪乱物質のために意図せずして汚染されており、それがために、私たちが行った対照試験が誤っていたり、数多くの偽陰性の結果を導いた文献が生み出されているというものです。

もっと深刻なのは、現在実践されているリスク評価の工程の核心部分で設けられている作業仮説が誤りであることが、数多くの内分泌攪乱物質試験から得られるデータによって繰り返し示されていることです。そうした中心的な作業仮説のいくつかについてまとめていきます。

第1が、毒性を発揮する用量です。この仮説の単純な適用は、低用量作用が非単調な用量反応曲線を持つことを示す大量のデータによって、明らかに誤りであることが今でははっきりしています。実際、横浜の会議での専門家討論の場では、産業界の代弁者であるジム・ラム博士もそれは妥当な仮説ではないと認めていました。

作用の閾値に関する素晴らしい研究がいくつかあります。ホルモン系がすでに活性化している系においては、その系に対する作用に閾値は現実的に存在しないということをダニエル・シーハン博士、デヴィッド・クルー博士などが明らかにしました。

1種類の単独の化学物質のリスク評価を行えば有用な規制ガイドラインを導き出すことができるという考え方を否定する素晴らしい研究の話が、今朝、アンドレアス・コルテンキャンプ博士からありました。現代という時代には、単一化学物質のリスク評価のみでよいという考え方はもはや適切ではないのです。

また、規制を始めるためには有害作用を示さな

ければならないという仮説もあり、これは徐々に広まりつつあります。しかし、生物システムにおける変化と根本的な発生過程との間で我々が実際に理解していることを検討してみると、こうした変化が具体的に意味することの現時点での理解に基づいて有害作用が予測できると仮定することが、信じ難いほど傲慢であることが分かります。

最後に、本日午後のエリザベス・ジレット博士の講演に出席されたならば、実に華々しい討論をお聞きになったことでしょう。その中で、行政科学の中にいきわたっている動物試験は、それ自体は重要なものではあるが、実際に親達が心配するようなエンドポイントを捕まえるには感度が十分でないということが示されました。

動物を対象にして、オペラント条件づけの手法と行動学実験を用いて、もっと微妙な行動への影響を捕らえようとした研究がいくつかありますが、それらは規制のための行政プロセスにおいてそれほど大きな役割を果たしておらず、ジレット博士がその研究の中で触れていたような種類のエンドポイントを捕らえていません。

ですので、ガイドラインの根拠として別のものを探する必要があります。疫学ならいい根拠になるでしょうか。疫学にも、内分泌攪乱物質を扱う上で具体的な問題がいくつかあります。

その第1として、非単調な用量反応曲線は、現在実践されているヒトの疫学にとっては実に難しい対象です。子宮の中で発生過程が進むにつれ、発生の時期が異なれば、同じ化学物質がまったく異なる攪乱パターンを引き起こす場合があります。現在の疫学ではこれをどのようにうまく扱えばいいのでしょうか。胎内調査でもしなければ、無理な話です。

その逆もまた真です。同じ発生時期の同じ発生過程を攪乱する化学物質が違うものでも、同じ影響が現れることがあります。そのために、疫学研究における統計上のノイズが顕著に増加します。発生過程に干渉する可能性のある関係化学物質のすべてを同時にモニターすることができない限り、これは避けられません。

さらに、森博士が述べたように、原因と影響との間が、長期間に及ぶ遅延のために大きく懸隔する場合があります。曝露から影響発現までに数十年かかることもあります。

では、規制における正解はなんのでしょうか。まずは、我々が現在行っている実践には、誤りであ

ることがはっきりしている仮説と真実を見ていない文献に依存しているという致命的欠陥があることを認識しなければなりません。そこからスタートしなければなりません。

我々は、新しい科学に基づいた取り組みを構築する必要があります。新しい科学とは、誤った仮説ではなく真実のデータに基づいたものです。その手始めが、私が述べた要因のいくつかを取り込んだモデルです。非単調な低用量反応曲線の組み込み、閾値が存在しない可能性があることの組み込み、混合物を中核に据えて対象にすることの組み込みです。そして、行政側の調査の中で影響が見つかった場合や、発生中の生体に影響が見つかった場合には、証明の負担が逆転し、我々が有害作用を実証する義務を負うのではなく、その製品を使用したいと思う者がその製品には有害性がないことを実証する義務を負うようにすべきです。証明の負担が競合的に逆転することが必要です。

森先生、このへんで終わりにしたいと思います。ありがとうございました。

**森**：ありがとうございました。次に、ベッカー先生お願いします。

**ベッカー**：私もこの集まりに参加させていただいて嬉しく思います。まずは、マイヤー博士の大変印象的な話にお礼を言わせてください。この会議は科学的なシンポジウムですので、科学に焦点を合わせることにしましょう。

とても挑発的な発言がいくつかありましたが、私もやはり若干挑発的な言葉から始めることにします。クープ博士からの引用です。皆さんご承知のように、クープ博士は公衆衛生局の前長官であり、小児科医としても高名です。

クープ博士は、「子供はもっとも大切な天然資源であり、我々親や保護者の誰しも、子供たちを守る義務がある」と述べています。しかし、彼はとても刺激的なことも言っており、その言葉をこの場の討論用に提供しようと思います。

クープ博士はこう言っています。「私は、子供たちを守ることを信念とともに追求していく中で、最近の何年間は、我々の社会が置く優先順位が逆転してきていることに懸念を感じている。この逆転によって、子供たちへの純粋に理論上のリスクを我々は排除するようになってきたが、その反面、子供たちへの現実のリスクは蔓延しており、その

ほとんどはそのまま放置されている」。

私がこの引用から始めたのは、この討論の場で子供たちの健康についてもう少し深く検討する方向性として有用だと思ったからです。

このスライドは、米国の 1901 年から 2000 年までの平均余命を示したものです。ご覧のように、米国の平均余命はこの期間に劇的に増加しています。1901 年に生まれた子供の平均余命はおおよそ 45～46 歳でした。現在の米国で生まれる子供の平均余命は 80 歳に迫っており、時を追うごとに向上していっています。このように、子供の健康が向上してきているのは明らかです。

乳幼児死亡率はどうでしょうか。このスライドは、1950 年から 1999 年までの乳幼児死亡率を示したもので、やはり米国の、乳幼児死亡率、新生児死亡率、新生児を除いた乳児死亡率です。そのすべてが 1950 年以降に顕著に減少し、75%くらい下がっています。子供の生命の向上についても、我々は自分たちが生きている間に大きな進歩を成し遂げました。

しかし、やり残していることがとてもたくさんあります。このスライドはピンボケになっていますがご容赦ください。このグラフは、1995 年と 2000 年の 5 歳未満の死亡率です。これが先進諸国、こちらは世界のいろいろな地域、すなわちラテンアメリカ、中東、サハラ以南のアフリカです。ご覧のように、大きなばらつきがあります。開発途上国の乳幼児死亡率が 10 倍、20 倍、30 倍というところもあります。これは明らかに対処すべきことです。

このスライドは UNEP のもので、世界の子供の死因を示したものです。1999 年の世界の 5 歳未満の子供の死因の上位を挙げたものです。ここを見てください。とても目立ちます。2002 年の今日であってさえも、世界で死亡している子供の 50%以上は、栄養失調と下痢性疾患によるものです。子供の死因のほとんど大部分を占めるのは、不潔な水で伝播する感染症、ワクチンによって予防可能な疾患であるマラリア、呼吸器感染症です。

これを、1999 年の米国の子供の主な死因と比較してみましょう。このスライドにあるように、不慮の事故、先天性奇形、悪性新生物が米国の子供の主な死因です。米国の子供の死因上位 5 つの中には、感染病原体に関連するものはひとつもありません。

世界規模で見た子供の主な死因は、現在の我々

の知識で予防可能なものです。つまり、水を殺菌する消毒薬、マラリアを予防する薬剤、栄養を改善する薬剤や技術などで予防できます。

開発途上国と先進国を比べてみるとそれぞれ対処しなければならない事柄が異なっていることをもう一度強調しておきます。米国の 1 歳未満の子供の主な死因は、先天性奇形、未熟児、妊娠時の問題、乳児突然死症候群 (SIDS) です。米国の 1 歳から 4 歳までの子供、および 5 歳から 9 歳までの子供の死因のパターンは 1 歳未満のそれとは大きく異なっています。1 歳から 9 歳までの年齢層における死因の首位は不慮の事故であり、それだけで半数以上を占めています。

科学の革新により、世界中で子供の生命が改善されています。水を消毒する化学物質、疾患を治療する化学物質、農業生産と栄養を向上させる革新的な化学物質など、化学は公衆衛生の向上に貢献しています。科学および化学・物理学・工学の技術で我々が獲得した知識を昔に戻すことはできません。ここでひとつの数値を皆さんに紹介します。

少し時間をとって、皆さんに数値を紹介します。国連によると、毎年 1,100 万人の子供が予防可能な原因で死亡しています。我々が自分たちの持つ知識を用いて今すぐに水処理システムを用意し、マラリアを予防し、感染症を予防すれば、ひと月当たり 90 万人、一日当たり 3 万人の子供を助けることができるのです。

環境因子とはなんでしょうか。ここでも、環境因子とは環境中の合成化学物質と同じ意味だとする一般の受けとめ方とは異なり、子供の疾患におけるそういう化学物質の病因作用については、限られた経験的な証拠しかありません。

疾患感受性についてです。子供の疾患感受性は、物質と曝露量に依存します。このスライドも全部については説明していませんが、重要なポイントは、子供は大人よりも常に感受性が高いとする仮定が誤っている点です。代謝について見ると、新生児の代謝能は急速に増大します。6 ヶ月齢までは、化学物質の毒性への感受性は大きくないのが通常です。多くの場合で、大人よりも感受性が低いと言っているでしょう。

低用量についてです。この件については以前も取り上げましたが、ここでもう一度、急いで振り返ってみたいと思います。スライドを見てください。低用量においては理論の不足が深刻です。同

じ物質の作用について、異なる試験施設間での再現性が得られていません。同じ作用様式を介して作用する物質同士の間でも作用に一貫性がなく、報告されている作用の生物学的意義についても不明です。

次は注目すべき重要な点です。今年の3月にEPAは、NTPの低用量専門家委員会の報告にあった情報をすべて集めて検討し、ひとつの決定を行いました。EPAはさらなる予防措置をとらないという決定です。彼らが言っていることは、その声明から引用すると「物質の低用量作用に関するルーチン試験の必要性はまだ熟していない。さらなる研究を行い、仮説をよりよく理解することが必要である」というものです。

化学物質の試験からは、子供に対する有害性の評価に関わるデータが得られます。このスライドに挙げられている試験がすべてのものではありませんが、現在実施されている試験のいくつかについては、すでに示しました。このスライドでは、スクリーニング対象の情報のデータセット、OECDのSIDSのセット、あるいはHPVの課題を挙げました。

ここで指摘しておきたいのは、このスクリーニングセットにおいてであっても、子供の健康にかかわる情報が、発生毒性試験や生殖毒性試験、遺伝子毒性試験によって集められており、神経毒性学的な評価が、それら *in vivo* 試験のそれぞれで行われている、という点です。

混合物についてです。これは予測するのが困難なのは明らかです。相加作用、拮抗作用、相乗作用などの話があります。研究が不足している面が多く、研究も困難です。混合物とそのリスクの評価には、フィトエストロゲン類などの天然に存在するホルモン様活性物質について考慮する必要があることには、賛同していただけるでしょう。

ただし、混合物の問題は無視されてきたわけではないことは、指摘しておきます。少なくとも米国EPAは10年以上にわたって、地域社会のリスク評価においては相乗作用効果を通常のアプローチとして採用してきました。

このディスカッションのセッションのためにさらなる視点を提供するスライドとして最後に、米国の1歳~24歳の人における首位死因による死亡率をお見せします。このスライドの期間は1950年~1999年までです。今日でも、子供においては不慮の事故による死亡率が、がんや心疾患の6倍か

ら10倍多くなっています。がんによる死亡率は実際には減少しており、若年者の心疾患も同様です。今日出生する子供ががんや心疾患で死亡するリスクは、私の世代が生まれたときの約半分になっています。ありがとうございました。

**森**：ありがとうございました。次に、ジョン・マクラクラン博士、お願いします。

**マクラクラン**：私を招待してくださっただけでなく、このディスカッションを組織してくださったことに、森先生と主催者の方々にお礼申し上げます。私たちがそれぞれ発表を行った後には有益な討論ができるものと思います。

これは、私の孫のライルです。本日私は、父として、祖父として、そして、発生毒性学におけるメカニズムの研究に30年間従事してきた科学者としてお話しさせていただきます。また、産婦人科医および小児科医とともに働き、基礎科学で得られたデータやアイデアをもっとも有効な形で臨床科学に応用できるようにしてきた経験を持つ者としても、話させていただきます。

私がお話しするのは、出生後の健康に関する出生前の決定因子についてです。私は"Children's Environmental Health Network"の委員会メンバーの1人でもありますが、その委員会には、多数の優れた小児科医がいますが、その大部分が実際に臨床に携わっています。彼らは、子供の健康に有害なものとして考えられる原因に関する文献を、出生前曝露から児童期曝露にいたるまで、すべて総覧しました。

たしかベッカー博士がお話しになったことのいくつかは、討論の部に移ったときにぜひ議論してもらいたいのですが、ここで先に進む前にひとつだけコメントしておきたいことがあります。それは、私たちが今現在実際に関心を寄せているのは、子供が死ぬのか死なないのかではなく、子供の長期間の生命の質はどうか、環境がそれに影響を及ぼすのかどうかということです。ただし、環境とは私たちが定義するものですが。

ここに、出生後の健康に影響を与えるということに大方の人が賛同するだろうと思われる出生前の条件をいくつか挙げました。

その一つが、奇形すなわち先天異常です。胎児期曝露によって胎児に形態異常が引き起こされるのが明らかにされたのは、放射線が最初であり、

他に、薬物、化学物質、ウイルスがあります。

若年者の一生のとても早い時期に起きる小児がんがいくつかあります。大方の人は、これには既知の出生前の影響があるに違いないと考えるでしょう。私は、これが環境的なものだと言うつもりはありません。遺伝的なものかもしれないし、我々がまだ知らない、子宮内での何らかの蓄積かもしれません。

また、合成エストロゲンであるジエチルスチルベストロール (DES) への出生前の曝露で、成人期にがんが起きることが知られており、これはヒトにおける経胎盤性発がん作用の初めての事例になりました。これらのことに関する動物モデルと動物試験では、ヒトで見られたものに酷似した現象が見られたと思います。

奇形学における重大事件とは何かを少し振り返り、なぜ一生の後期になって影響が現れる長期間作用や微細な欠陥を現在我々が考えるのかを検討してみましょう。

1956 年には、皆さんご存知のように、日本の水俣において、母体に毒性があることが知られている水銀が、胎児にも毒性があることが明らかになりました。母体とその子に対して長期間にわたる障害がありました。これがきっかけとなって、母体が曝露した環境中の毒性物質に対するバリアなり防御なりを胎児は実際には持っていないという説が、初めて考えられるようになりしました。母体にとって毒性があるのなら、胎児にとっても毒性がある可能性があります。しかし、胎児に影響を与えるためには、その化学物質にはそのための毒性作用がなにかあるはずだという説も依然としてありました。

1961 年に、母体に処方された睡眠薬であるサリドマイドが、母体にはこれといった副作用がないにもかかわらず、胎児に対してのみ毒性があり、高頻度で四肢の欠損の原因になるとの発見があり、この説は一掃されました。

もうひとつの薬物である Accutane は、天然の化学物質でホルモンであるレチノイン酸の一形態です。この薬物の場合は 1969 年の教訓では何も学ばれませんでした。1980 年代になって、女性がニキビ治療のために顔に使用すると、生まれてくる子供に頭蓋顔面奇形が引き起こされることが明らかになりました。Accutane の作用メカニズムについては現在ではよく分かっていますが、サリドマイドのメカニズムはあまりよく分かっていません。

1971 年には、現在は放棄されたもう一つのもっともらしい仮説がありました。すなわち、ジエチルスチルベストロールは母体にも胎児にも明白な毒性はなく、いかなる先天異常も奇形も起こさないというものです。毒性は、何年も後になってからようやく現れます。しかもそれは子供における機能的な異常であり、場合によっては、非常にまれですが、がんもあります。

我々が生きる現代、このような会議がもっとも有用であるといえる現代とは、科学的研究から得られた最新の証拠を総合して、それを現実の生命における問題に応用することを試みる時です。その問題に対し、我々が取り組んでいるときに問題を明らかにできるかどうかは関係ありません。

このスライドは、発生生物学者の Li-Yan Ma (リ・ヤン・マ) の論文からの引用です。その仕事は、特定の遺伝子の欠損と生殖管発達の欠損との関係を初めて研究したもののひとつです。ホックス遺伝子群のこうしたメンバーのひとつをノックアウトするか攪乱するかで欠損させると、ジエチルスチルベストロールで見られる現象とほとんど同じ現象が見られます。

そして、多くの人々が何年にもわたって基本前提にしているものとして、低用量の化学物質と発生の感受期によって遺伝子が不可逆的に変化する場合があるというものがあります。この論文は、我々をその方向に導いた、影響力のある論文のひとつであると思います。

注目すべきだと私が思うことであり、我々の課題のひとつであるのが、出生前の曝露による不可逆的な影響がどのようにになっているのかを調べることです。これは、奇形学や先天異常を超えて、いわば経胎盤奇形学といったものをさらに深く考えていけるかどうかということです。この用語は、ジム・ラムとケン・ケーニッヒそして私が確か 1979 年ごろに造ったものです。奇形を超えたところで、いわば分子奇形学というもので、具体的な永続性の機能欠陥を調べるものです。永続的であるならば、その変化は遺伝子の中にあるに違いありません。

ホルモンがなぜ遺伝子を介して作用できるのかは分かかっていませんでした。ホルモンは突然変異誘発要因ではないからです。我々が注意を払っていなかったカエルと鳥類の一連の文献があります。この 2 種の動物において、遺伝子がエストロゲンに遭遇すると、その中に記憶が後天的にできるこ

とを、かつて 1970 年代にパート・オマリーが明らかにしていました。

今では、遺伝子がエストロゲン類によって、DNA 内部の DNA のメチル化やクロマチンのアセチル化などの後天的な変化を通じて、刻印される場合があります。したがって、その刻印がその細胞の系列に組み込まれることが分かっています。

天然および合成のエストロゲン様化学物質は、これと同じ性質を発揮することがあります。明らかに、細胞分化のサイクルの中でそうした化学物質が存在する時期、その化学物質の量、その形態が問題なのです。この性質は、ますます多くの化学物質で見つかっており、一般的な性質であると思われる。

最後に私の 30 年間にわたる研究の中でもっとも感銘を受けたもののひとつが、日本の研究室、アメリカの研究室、ヨーロッパの研究室間の共同作業であったことを申し上げておきます。ぜひ皆さん、この下のところに書いてある私のウェブサイトにはアクセスしてください。我々はひとつのグループとして世界に向けて発信しています。

今回の私の話は、もっとよくまとめてから我々のウェブサイトに掲載するつもりです。講演内容をもっとはっきりと知りたいという人の誰もが読めるようにし、スライドも掲載します。私たちの通訳者にすら述べようとしていることを事前に説明していなかったので、彼にも見ることもできるようにするつもりです。ありがとうございました。

**森：**ありがとうございました。講演者の皆さんが講演時間をきちんと守ってくださってありがたいです。時間は予定通りです。では本日の午前のセッションに移ります。森田先生、朝のセッションからよろしくお願ひします。

**森田：**朝のセッションでリスク評価についてお話がありましたが、今日の議論の中でもう一つだけ、曝露評価に関わる部分を少し付け加えたいと思います。

子供が大人よりも感受性が高いか低いかということは、多分いろいろな物質によってそれぞれ違うだろうと考えられますし、いろいろなおもしろい重要な研究のターゲットではありますが、ここではそれがたとえ同じであったとしても子供特有の曝露というものが存在し、それが子供の健康を守る上で大変重要だというお話をしたいと思います。

これは先程マクラランさんがおっしゃったように、メチル水銀というのは水俣病の原因ですけれども、胎児期において曝露され、胎児性水俣病といったものを発症させた典型的な例ですし、PCB、DDT、ダイオキシン、こういったものは母乳中に含まれ、乳児期に一番多く浴びるというものであります。しばしば、例えば、ダイオキシンについて言えば、大人の許容量の約 20 倍の量をこの時期に毎日摂取している状況にあります。

また、鉛のような金属につきましては、子供は 2 歳から 4 歳くらいの間に体内濃度が最大になる傾向を示しており、例えば家庭の中の埃や、土を食べるということの結果によって起こります。つまり、子供特有の大人よりもはるかに多い曝露を受けるチャンスがあるということに私たちは相当強い留意をする必要があるということです。

少しならべてみますと、このような状態になります。胎児のレベルでの曝露というのは経胎盤的なデリバリーが重要であり、ここにおきましてはいろいろなものがすでに知られておりますし、いくつかの動物実験がこれに関与しているのだらうと思われまふ。乳児におきましては、ミルク、それからいろいろなベビーグッズが曝露のチャンスでありますし、今日お話をいただいたように化粧品を通して赤ちゃんが、エストロゲン様物質に触るということも結構あるだらうと思ひますし、赤ちゃん、あるいは子供は代謝が非常に速いために単位体重あたりの呼吸量、あるいは食料の消費量が非常に多いということもあって空気なども重要になってくるということなんです。

この下に例として書いてありますが、ヒ素の大量の中毒がかつて日本において起こり、これはドライミルクのヒ素の汚染で、180 人が亡くなり、1 万人を超す人達が軽い症状を訴えております。その人達の中に知能の遅れが見られるといったことが後日分かってきています。

PCB、DDT、ダイオキシンについて、その影響というのは必ずしもクリアに同定はされていませんが、許容値を超えるような濃度が母乳を介して起こった、あるいは、牛乳を通じて起こったという歴史があるのだらうと思ひます。

それから、もう少し大きい子供になりますと、特に 1 歳を過ぎたところから家の中を這いずりまわり、やたらいろいろなものを口にします。そこでは、食べ物は重要な汚染のルートになりますが、そのほかにおもちゃ、あるいは、室内にあ

いろいろな品物、土、空気、水、こういったものが、子供の口の中に入っていくということになります。それで、ここの部分というのは子供特有でありまして、例えば大人は土を口にしません、子供は土を食べますので、土の中に入っている汚染物質というのは子供の中に移ってくるようになります。最近、日本の環境省は土壌の環境基準を設定しつつありますが、その中で鉛の基準については多分世界でも最も厳しいような基準をつくらうとしておりまして、子供が土を食べるということを念頭において基準を強化しようとしているところでもあります。

このほかにもいろいろな農薬に偶然触れてしまう、特に小さい子供は、それを教えることができないうちに、いろいろなものに触れてしまうリスクがあります。そういう意味で、私たちは、単に子供の感受性が親よりも高いかどうかということ以外に、子供特有の曝露のチャンスがあり、そしてそれが大人よりもはるかに多いときに留意をして、その機会を減らすような努力が必要ではないかと考えております。

**森**：どうもありがとうございました。次に、フォン・サール先生、どうぞ。

**フォン・サール**：私は、今朝お話ししたことに関して2つの話題について述べようと思います。

まずは、内因性ホルモンのバックグラウンドレベルは一生のさまざまな段階において大きく異なっているという認識が重要です。例えば、閉経して内因性のエストロジオールが非常に低いレベルにまで低下した女性においては、薬物や化学物質の作用が閉経前の若い成人と大きく異なっていることは、医師なら誰でも知っています。

興味深いことに、高齢の男性では、テストステロンに対する内因性エストロジオールのレベルが上昇しますが、閉経後の女性では低下します。その他にも、一生のいろいろな段階での内分泌系の変化は多数あります。そのために、妊娠時の生理状態および、妊娠女性に存在するホルモンおよび胎児が曝露するホルモンの種類について何かを調べる成人対象の試験はまったく行われていません。

内因性のホルモンと同じような様式で作用する外因性の化学物質を扱う際には、無作用と言えるレベルはどこなのかということに関して、当然ホルモンのバックグラウンドレベルの問題を重要視

しなければなりません。

例えば、化学工業界が後援している試験では私が得た結果が再現されなかったということベッカー博士も触れていましたが、そんなことがどうすれば起こり得るのかを理解する追試を、私どもは行いました。それで分かったことは、ケーゲン氏が実施したこの化学工業界による試験では、内分泌攪乱作用を有する異なる種類の食物を用いることで、内因性エストロジオールのレベルを上昇させていたのです。そうすることでケーゲン氏は、内因性エストロジオールのレベルを、雄性生殖器において最大の作用が発揮されるところにまで押し上げました。発生期の前立腺においては、エストロジオールが前立腺サイズに及ぼす影響は、逆U字形の用量反応曲線を示すことが分かっていますから、これは重大なことです。前立腺がエストロゲンによって最大の刺激をいったん受けてしまえば、エストロゲンに対する反応をそれ以上現すことが不可能になるからです。

最大刺激のポイントにまで押し上げてしまえば、もはやビスフェノール A による低用量作用は見られなくなります。このように実施された研究は、試験（例えばケーゲン氏の試験）が再現をきちんとしていないときに起こっているバックグラウンドのホルモン変化をすべて理解しているわけではないので、ビスフェノール A の安全について偽陰性の結論が引き出されます。マイヤー博士が懸念を表明していた実験とはそのことです。

ここでの問題のひとつが、正常とは何か、有害性とは何か、受容可能とは何か、というものです。例えば、我々の研究室にいる動物でまれに、おそらく1%か2%くらいのたいへん少ない数ですが、エストロジオールレベルがかなり高い個体が見つかります。これは先ほどのものとは違うグラフで、今度は、エストロジオールの用量が横軸であり、反応する動物数がY軸上の度数になります。

とても高い濃度の内因性エストロジオールへの反応としては、前立腺の肥大と、膀胱頸のダメージが見られるようになります。膀胱頸とは、尿道が膀胱につながっており、括約筋で排尿をコントロールしているところです。ビスフェノール A に曝露した場合には、尿道のこの部分が形態異常を起こし、ダメージがおこります。すべての種類のエストロゲン類がこの系にダメージをおこします。そのことを示した論文を近く出すことにしています。

こうした形態異常が自然に起きているからには、ビスフェノール A の曝露による作用を有害作用と呼んではいけないということになるのでしょうか。ビスフェノール A が個体群の 100%にもたらす形態異常は個体群の 1~2%程度で自然に出現するもののだとしたら、そのビスフェノール A の作用は有害でないとする方が理に適っているのでしょうか。原因不明の先天異常は、生まれてくる赤ん坊の約 3%で起こっています。

こここのところの状況では、化学物質への曝露によって個体群全体に形態異常が発生します。それが自然の原因（例えば内因性エストロジオールの上昇など）によって起こりうるもののだとしても、エストロジオールを模倣する化学物質がそうした異常をすべての個体にもたらしうるならば、それは私から見れば、有害作用の定義に合致していることとなります。ありがとうございました。

**森**：たいへんありがとうございました。では、午後のセッションに移ります。トッパリ先生、お願いします。

**トッパリ**：私は、子供たちの健康の向上を願わない者はいない小児科医の一人としてコメントしたいと思います。また、私は、フィンランド人の一人として、周産期死亡率にたいへん関心を持っています。フィンランドはずいぶん前から最低値を日本と競ってきましたが、日本がフィンランドを抜いて、この分野では世界で 1 位になりました。

先進国であっても開発途上国であっても我々は誰もが健康を望みます。しかし同時に我々は、自分たちが望む健康を得るために何らかの代償を支払うことは、どうあっても望みません。

マラリアが DDT の使用によって予防可能であることはありがたいです。それでも、DDT には悪い面があることが周知ですので、我々は DDT を用いずにマラリアに対抗できる何か他の化学物質を望んでいます。

化学物質と技術に感謝すると同時に、自分たちが用いる技術や化学物質が自分自身にも、自分たちの子供にも確実に安全であって欲しいことを我々は望みます。それがために、我々が今ここにいるのです。そのことについては皆さんも賛同していただければ良いでしょう。ここでは、なにかの対立を持ち込むのではなく、皆が協力して事に当たって欲しいと思います。時間を節約するために、私

のコメントはこのくらいにしておきます。

**森**：ありがとうございました。では最後に平原先生、よろしくお願いします。

**平原**：私も時間がないので簡単にお話したいと思います。私どもの立場は基本的には先天異常という視点からです。先程、マクラクラン先生もお話しされましたが、先進国の中では赤ちゃんの死亡率の第 1 位は先天異常です。この先天異常の監視体制は、そもそもサリドマイドの悲劇というのが 1950 年代の後半に起こったことから端を発して、要するにこの薬物は先天異常を起こす、催奇形性であるということと同定するためのシステムとして発達していったわけです。

先程も出ましたが、ビタミン A の誘導体の有害性とか、そういったいわゆる 1 対 1 対応で原因が同定できるような物質は、そこでしらみつぶしに見つかってきたわけです。まさに今日のテーマになっているような複合曝露や、低用量の慢性曝露といった問題点に関しての切り口として、この先天異常のモニタリングはどうアプローチしていけばいいのかが、非常に大きな問題になってきていると思います。

本来これは厚生労働省のような仕事の部分が、環境省の中に入りこんできて、私どもに研究テーマとして与えられているわけです。まだ軽々に、今日出たようなデータが、そのまま問題点があるのだということは、決して言えるような状況ではないと思います。ただ、こういったことを一つ一つ地道に積み重ねていかないと、確かに切り口自体がまだまだ山のように大きくあるところを、一部分から切り出したというかたちです。これから先、地道に続けていかなければならないという問題点を認識したということが、今回の私の認識です。

**森**：ありがとうございました。では、パネリストとコメンテーターの皆さんとの討論を始めます。どなたから始めますか。マイヤーズ先生、どうぞ。

**マイヤーズ**：ありがとうございます。我々がこの 1 世紀間に子供の死亡率の改善に成功してきたことは、ベッカー博士と同じ意見です。それは疑う余地がありませんが、その恩恵は大きな進歩によっているものです。なぜそこで立ち止まってしま

のでしょう。環境内に新たな問題が発生して来ていることを示す信号が、公衆衛生のデータの中にあります。

これらのデータは、米国のカリフォルニア州のもので、子供の中の自閉症の率を示しています。カリフォルニア州における生後 1 年未満での機能検査による自閉症の診断症例数は、1980 年以降やや強い増加傾向を見せています。そのうち、診断法の変化による症例がどの位の割合であるのかについては若干の議論がありますが、最近の研究によりますと、カリフォルニア州では、診断法の影響がある程度はあるものの、自閉症の発生率は大きく増加しつつあるということが、基本的には結論づけられました。

乳児死亡を減らすことをやめなければならないのでしょうか。我々は負けを認めなければならないのでしょうか。

**ベッカー**：誰もが強く賛同するとは思いますが、一部の点に対しては同意できません。乳児死亡の改善をやめる必要は当然ありませんが、ひとつの展望を言わせてください。この場合でも我々は、世界中の子供たちの生命を向上させるやり方について考える必要があります。このスライドについて言わせてもらいますと、これは正しくありません。この数値が表しているのは、医療施設の利用回数であって、診断数ではありません。

**マイヤーズ**：ええ、その通りです。

**ベッカー**：元々の報告は、施設の利用回数を表したものです。そして、この時期カリフォルニアの医療プログラムに変化が起り、利用者が私的施設から公的施設にシフトしていきました。したがって、自閉症の実際の発生率は決定されないままになっています。米国においては自閉症の発生率や傾向についてのしっかりしたデータは今日でもまだ存在しないと、CDC が発表しています。

もう少しコメントを続けさせてください。もう一つのポイントである曝露についてですが、曝露と発生期の感受性すなわち感受期との問題があることが認識されています。その用量が毒性を発揮する用量なのかどうかという考察からさらに先に進んだ考察の段階に来ているようです。

感受性の問題は当然あります。それがよく認識されるようになってもう何年も経ちます。発生中

の器官が持つ感受性の違いを考慮に入れなくてはなりません。製品や材料に実施される標準的な毒性試験についてひとつ指摘しておきますと、それには発生毒性試験が含まれています。科学界がサリドマイドの問題に気がつき、それが周産期毒性学に関連する問題であると認識されて発生毒性試験が含まれるようになって、もう相当に長い年月がたちます。

生殖毒性試験も同様に、そうしたエンドポイントを捕まえるために含まれています。では、何か改良すべき点があるのでしょうか。改良すべき点があることには、皆さん同意されると思います。我々は OECD を通じて、さらなるモデルの開発・標準化・妥当性確認の作業を世界中で行っています。我々はこの問題を、レトリックを超えた科学的視点に立って、扱わなければなりません。

曝露に関する指摘をもう 1 つさせてください。曝露はリスクと同義ではないことは、皆が分かっています。したがって、リスクの算出につながるのとはどのような作用なのか、どのような作用が見られればリスク算出につながるのか、という観点において曝露を考慮したリスク評価の文脈の中で対処する必要があります。

**森**：フォン・サール先生、どうぞ。

**フォン・サール**：ベッカー博士の最初の話で言われたことのひとつが、6 ヶ月齢の乳児のリスクは成人よりも大きくない可能性があり、むしろ小さいかもしれないということでした。どうやらベッカー博士は、これまでに発生毒性試験が適切に実施されており、ここで議論されているような種類の胎児へのダメージはそうした試験で予測できるはずと考えておられるようです。

マクラ克蘭博士が発生期に及ぼす DES の有害作用に関するデータを発表していました。従来の発生毒性試験では何かを検出するためには肉眼的な形態異常がなければならず、そのために、内分泌攪乱物質の原型ともいべき DES が問題のある物質であることは、従来の発生毒性試験では完全に見逃されたわけですが、DES はまったく安全であると予想されていたのですが、その推定が完全に間違っていることが今では分かっています。

1993 年に全米アカデミーが、子供の食事に含まれる農薬に関する報告書を出しました。その中で高名な医師や科学者による委員会が、ここにいる

皆さんが同意するであろうひとつの声明を出しました。すなわち、「子供は小さな大人ではない」というものです。これが、化学物質や薬物への曝露に関係する仕事をしているすべての小児科医、すべての発生生物学者の作業原理になっています。

化学物質への感受性が発生期には高まるという考えは、現在受け入れられています。また、強い毒性と形態異常のみしか検出できない従来の毒理学的手法に関して適切な試験がこれまで欠如していたことにより、有害な内分泌攪乱物質を安全と宣言してしまう事態を招いたという考えも受け入れられています。さらに、発生期の曝露からずっと遅れて出現する影響というものが、我々が対処しなくてはならない新たな課題です。現在では内分泌攪乱物質によって引き起こされることが判明している種類の有害作用を検出するための新しい試験法がもうすぐ承認されると期待されていますが、今日市場に出回っている化学物質は、そうした新しい試験では調べられていないことを、我々は認識しておく必要があります。

**森：**ありがとうございます。森田先生、リスク評価についてはどうでしょうか？

**森田：**リスク評価をし、そして例えば基準を決めるというリスクの管理の方に移る過程において、私たちが直面するのは、いつも科学的な情報が十分でないという局面です。その中で、しかしながら、ある種の行動が求められたときにさしあたり取れるのは、まず、これは絶対的なリスクでは必ずしもありませんが、相対的にハイリスクの人たちを除くことによって、そのリスクを最小化しようというアプローチが多くとられます。そういう意味で、子供が特に曝露のチャンスが大きいようなときには、子供のための基準を作るとか、あるいは子供の曝露を最小にするような、いろいろな製品の開発等が必要になってくるというのが、私たちのある種の生活の知恵だろうと感じています。

**森：**ありがとうございます。何かコメントはありますか？

**マクラクラン：**既知のすべての分野に共通した、私が重要だと思うコメントは、環境化学物質は大人がそれに曝露した場合には有害作用を持つ場合も持たない場合もあるということです。それを調

べるための方法があります。

子供や胎児では、話が大きく異なってきます。それはいわば状態の変化ということであって、我々は単に、有害作用として何かが現れたり消えたりするのを観察しているのではありません。そうした研究がいくつか行われたと思います。そこに座っているジム・ラムが、何年か前に私と共同で作業しました。

私たちが見つけたのは、いや、ジム・ラムが見つけたのが私共著者として論文をいくつか出したのですが、マウスを一生の早い時期すなわち胎児期にエストロゲンで処置すると、子宮、子宮頸、膈の細胞の局在パターンが不可逆的に変化し、その変化したパターンはその後も変化したままにとどまる、ということでした。

大人のマウスにエストロゲンを投与して、その後それを中止すると、細胞パターンは以前と同じように戻ります。発生中の神経系への影響があるかどうか、ホルモンの場合に発生中に起こった状態の変化はその個体の一生を通じて持続するのかどうか、ということをごく一般的な議論をするときには常に、我々自身の考えの中にいれておかなければならないと思います。

その時点では直接的なダメージとしては現れないかもしれませんが、システムの中に刻み込まれ、一生の間とどまり続けます。このことも、しっかりと強調されるべきだと思います。

**トッパリ：**生殖器官の発生について分かっている基本事項を思い出すために、持参してきた2枚の絵をお見せしましょう。たしか本日はまだお見せしていませんので、この場でお見せします。

まず第1に、男と女の胎児の間には、内分泌系の活動に大きな違いがあります。男の胎児は盛んにテストステロンを産生しています。そして、テストステロンの活動は2峰性になっています。ここには男児で見られるホルモンピークの内、出生後のもののひとつだけしか描かれていません。一方、卵巣は思春期に至るまでまったく静かにしています。

男児は、胎児期にテストステロン産生が非常に活発になるので、このホルモンの産生に影響を及ぼすことのできる内分泌攪乱物質はすべて、胎児期もしくは周産期において作用を及ぼす可能性があります。

女兒では、ジェチルスチルベストロールによって明瞭に示されているように、外来性のホルモンが存在していると生体システムに影響が及ぼされる可能性があります。ジェチルスチルベストロールは女兒の生殖器官にとっても大きな影響を与えます。

次のスライドは、昨日の夜の話に出た、精巢分化に関する基本事項です。ヒトの性分化は、男児の場合にはホルモンに決定的に依存していますが、女兒の場合にはほとんどホルモン非依存性です。卵巣やその他の遺伝子の発達には Wnt4 といった不可欠な遺伝子が存在しますが、ホルモンからはほとんど独立しています。

内分泌攪乱現象について考えるならば、当然このことを重視しなければいけません。すなわち、男子の性分化の制御を行うホルモンを攪乱することのできるものならばどんなものでも、不完全雄性化すなわち雌性化の原因になり、女兒ではエストロゲンだろうがアンドロゲンだろうが余分なホルモンがあれば、有害作用の原因になる可能性があります。アンドロゲンについて分かっていることとして、何らかの理由で外来性アンドロゲンのレベルが亢進すると、女兒の男性化が引き起こされます。

このことは、フレッド・フォン・サールが何度も我々に伝えようとしていたこと、すなわちバックグラウンドのホルモンレベルと、内因性ホルモンレベルがきわめて重要であり、外来性の物質によって内因性ホルモンにどのような変化が起きるのかという点がきわめて重要であるということに関係あると私は思います。

フィトエストロゲン類は、内因性ホルモンレベルすなわち内因性エストロゲンレベルが測定可能なレベルであると、それを下げます。反対に、内因性ホルモンが存在しない時には、アゴニストとして作用します。それと同じことが、その他多くの化学物質にもあてはまる可能性があるのです。ありがとうございました。

**森**：何かコメントありますか。

**フォン・サール**：それに関してもう 1 つ追加のコメントがあります。例えば、女子の胎児には、大人で働いているような内分泌フィードバック系が働いていないことが分かっています。多くの毒理学では、毒物による損傷に対する反応として修復

システムが働くことを前提にしている点が、胎児の内分泌攪乱現象における重要な要素です。

しかし胎児においては、低用量での内分泌攪乱現象は毒性事象としては感知されず、大人であればホルモンレベルを調節する働きをする制御系が胎児では異なっているので、大人で見られるような現象を胎児で予測することはまったく無理です。これは、内分泌攪乱現象においてとても重要な要素です。

我々がいつも考慮に入れている成人型の恒常性維持のシステムや修復・制御システムを胎児は持っていません。このように化学物質によって胎児に引き起こされる障害がこのようにひどく予測不可能であるのも、胎児の中で起こっている事柄について、その制御システムがどのように働いているのかを我々がきちんと理解できていないものごとでもたくさんあるからです。今分かっているのは、大人と同じようには働かないということです。

**森**：ベッカー先生、どうぞ。

**ベッカー**：短いコメントを 1 つ。環境内に存在するこうしたいわゆる環境内ホルモン様活性物質のことを皆さん覚えていると思いますが、それがどのように作用するのか調べようとして、従来のように受容体結合を介した作用について調べてみると、それらの物質の受容体への親和性は内因性物質の百分の一、千分の一、場合によっては百万分の一以下しかなく、DES よりもかなり小さいものでしかありません。用量、時期、感受性や感受期の組み合わせの問題を心に留めておかなければならず、それは皆さん同意してくださるでしょう。しかし用量の問題を忘れてはいけません。

**森**：ありがとうございました。他にコメントはありますか？

**マクララン**：ベッカー先生が今おっしゃったことに関するコメントをもう 1 つさせてください。あまり努力されていないことのひとつとして、細胞それも標的細胞そのものへの用量の研究があります。

こうした数多くの化学物質は、血清の結合タンパク質などによって運ばれます。DES は血清タンパク質には結合しませんが受容体には結合する物質の 1 つです。天然のホルモンであるエストラジ

オールは血清の結合タンパク質によって一時的に隔離されていますが、血清タンパク質には結合しないが受容体には結合する合成化学物質も、それと同じような効果を発揮します。フィトエストロゲン類は血清タンパク質には結合しますが、受容体にはあまり結合しません。

我々が扱わなければならない課題のひとつがこれだと思います。あまりにも桁が小さいのでその物質の受容体結合能とは単純に呼ぶわけにもいかず、ほとんど何も作用できないのではないかと思われるほどなのですが、それゆえに、物質が細胞内でどのように移動するのかわかる必要があります。これは直観ですが、受容体結合のデータのみに基づいては、簡単にはいかないと思います。

**フォン・サール**：森先生、もうひとつコメントを述べてもよろしいでしょうか。我々のビスフェノール A の研究で分かったのは、エストラジオールが細胞内に侵入する際の血漿糖タンパク質のバリアを、ビスフェノール A はすり抜けるということです。その結果、ビスフェノール A の生物学的活性濃度は、エストラジオールの生物学的活性分画よりもずっと高くなります。

血液に入るのが何か、受容体に結合するのが何かを実際に調べてみると、ビスフェノール A の方がエストラジオールよりも細胞内に侵入しやすくなっています。このことを力価の方程式に組み込む必要があります。私がこの物質を研究している理由はひとえに、ビスフェノール A と血漿結合タンパク質に関するこの最初の発見によって、この物質の真の力価について強く興味を感じたからです。

**森**：マイヤーズ先生。

**マイヤーズ**：本日のコルテンキャンプ博士の講演を皆さんに思い出していただきたい。あなたが今引用したような種類の計算を単純に使用することに反論するかなり強力な証拠がいくつか提供されていました。

**ベッカー**：私は、それを計算として用いることができると言ったつもりではなく、これらの物質は一般的に、この種のアッセイではとても小さい力価になる傾向があるということです。*in vivo* への適用のやり方は話が別です。コルテンキャンプ博士で

さえも自分の *in vitro* アッセイをよりずっと複雑なシステムである *in vivo* に直接的に翻訳できないことを示したのだとは私は思っています。単に明確にただけです。

もう 1 つポイントがあります。私は、母乳哺育に注意を向けることが重要だと考えています。そしてこれは、まさしく公衆衛生面からの発言でもあります。公衆衛生の立場にいるすべての人および WHO などのすべての組織は、母乳哺育がもっとも優れていると言ってきました。汚染物質のレベルを調べる時でも、女性を怖がらせて母乳哺育から離れさせるようなことをしてはいけません。私はこの件に関してはきわめて慎重にこうと思っています。私は小児科医ではありませんので、そうしたメッセージをうまく発信する手伝いしてくれる小児科医の誰かに協力してもらおうつもりです。

**トッパリ**：母乳哺育がもっとも優れていることは我々も認めています。母乳の汚染を防ぎ、母乳を経由する毒性物質の量を低下させようと我々が努力するのも、母乳が優れており、母乳が有害であるようなことはあってはならないと皆が思っているからです。

**ベッカー**：女性が心配のあまり母乳哺育を止めてしまうことは誰も望んでいないでしょう。子供が母乳から得る恩恵はとても大きいからです。

**トッパリ**：その通りです。ですから我々は、子供が摂ることができるものの中でも、母乳があらゆる意味で最良であるようにしたいと思っています。わけです。

**森**：私も同感です。ここで午前の演者であるコルテンキャンプ博士にお尋ねしたいのですが、特に胎児や子供のリスク評価に注目すると、混合物の難しさというのはありますか。どうでしょうか。

**コルテンキャンプ**：今朝お見せした私たちのデータに基づくと、現時点では言うのが難しいです。ですが 1 つ強調しておきたいことがあります。我々は自分たちのアッセイ法を、内因性ホルモンの力価がとても大きいので、この場合は力価の小さい外来性エストロゲン類の作用は無視できるというちょっとしたアイデアを確かめるための単純なモ

デルとして用いています。

私は、自分が *in vitro* アッセイで得た所見を、もっと複雑な状況に外挿する際には、非常に慎重かつ注意深く行っています。ホルモンの力価を調べただけで、その結果をその条件外に持ち出し、力価が弱い活性物質を無視できるかどうかの議論を行うことはまったく支持できないと何度も強調しておきます。この意見には反対はないと思います。

それには、経費のかかる *in vivo* モデルで同じ実験を、より多く何度も繰り返して行う必要があります。我々はもうすぐそれに取りかかれるところまで来ていると思っています。待つことも必要なのです。

我々の単純なアッセイで確立した基本原則を、予測に利用できるかもしれません。私の頭から離れず、ぜひやってみたいことのひとつが、*in vivo* アッセイで同じ事柄が見られるかどうかを、基本的な薬理学の原則に基づいて予測することです。証明されるべきであると認めたらですが。

**森**：ありがとうございます。森田先生、何かコメントがありますか。

**森田**：リスクを評価するうえで、いくつか、いろいろな議論がありました。私どもは科学的知見がまだ十分でないということは確かですが、母乳の議論に1つ付け加えたいと思います。日本において、母乳を与えるべきか、与えるべきでないかという議論は3回発生しました。

1970年ぐらいに、DDTによる母乳汚染があったとき、高度に汚染された母乳を与えるべきかどうかというのが、まず第1回目です。

第2回目は1975年ぐらいで、PCBで汚染された母乳を与えるべきかどうかという議論が起こりました。

さらに1990年ごろから、母乳はダイオキシンで汚染されているが、与えて大丈夫だろうかという議論です。

もちろん結論は、母乳を与えることを通常の方法とし、心配な方はドライミルクを併用するということにガイドされました。しかし一連の流れの中で、まず母乳はこのような物質によって汚染されているべきではないというのが1つです。そのような意味で、リスクが起こるまで生産を続けることについては、問題があります。したがって、

子供の健康という点から、もう少し未然に防止が図られるべきだというのが、まず第1の感想です。

それから第2に、PCBの汚染に関係しますが、PCBは1971年に日本で最初に使用が停止されました。それまでPCBというのは、最も安全で安定で使いやすい物質だと考えられ、生産が続けられたわけです。そして当時は私たちもPCBの中に手を入れるとか、非常に乱暴な使い方をしていました。

71年以降、PCBに対しての心配が広がると同時に、毒性学はどんどん発達し、この物質がやはり生殖への影響を及ぼす、その他のいろいろな作用を持った毒性物質であることが分かりました。また最近になって、甲状腺機能に対して非常に微小な悪い影響が分かってきたわけです。

このような一連の物質の毒性評価の流れを見ていると、私たちはある時点でそれをやめるかやめないか、決断しなければならないのですが、ある程度、安全サイドに立ってレギュレーションを考える必要のある場面があるということが、私のコメントです。

**森**：ありがとうございます。母乳の話になっているのですが、フロアに多田先生はおられますか。もしコメントがあれば。

**多田**：私は新生児科医、小児科医です。したがって、本日いろいろディスカッションがあり、今日いろいろな先生方からお話をいただきましたように、子供にとって一つずつ、内分泌攪乱化学物質の方から何が起こるか。それから臨床家として見ていると、今日も尿道下裂にありましたように、子供に何が起きているかということで、両方突き合わせる事が非常に大事なのだろうと思いました。

本日、自閉的の子供が増えているという話もありましたし、日本でも子供の行動がおかしくなっていることは確かで、我々も臨床的に非常にそういう感覚を持ちます。しかし、いろいろな要素があるのでこれを何に持っていくか、一つ一つを結びつけるのが非常に難しいようです。

今、森田先生からもご説明がありましたように、私は母乳の中のダイオキシンを見ております。ダイオキシンに関しては、そうした規制をすることにより、どんどん下がってきます。したがって、これによってくる影響を見ているのですが、これだけではない。ダイオキシン以外のものも、いろいろ

影響してきます。こういうものを子供の側の臨床側と、毒性学的方向からの研究とを、何とか結びつけていただきたい。そういう情報を今後もいただきたいと思っております。

**森**：コメント、どうもありがとうございました。パネラーおよびコメントーターの皆さん、他になにかコメントはありますか。終わりの時間が迫ってきています。ベッカー博士、どうぞ。

**ベッカー**：自分のノートを見返したのですが、多様性の問題および正常とは何かという定義づけの試みという点で、フォン・サール教授と私との間には、ある程度の意見の一致があるようです。科学の現状に関する我々の解釈を主張していくことが、とても重要だと思います。

おそらく、様々な食餌を用いたり、いろいろな

動物の系統を用いた追加実験によって正常分布、ホルモンレベル、発生を調べることで、鍵となるデータセットとデータの基礎が得られるのではないかと思います。そうなれば、微細な変化を評価できるようになり、その変化は有害なのかどうかの判定、および環境中化学物質の影響なのか、それとも正常な生理データ内での変化なのかを評価することが可能になります。

**森**：ありがとうございました。時刻はちょうど5時ですので、ディスカッションを終わらせなければなりません。参加者の皆さん、聴衆の皆さん、ありがとうございました。実り多いディスカッションができました。ご清聴ありがとうございました。これでディスカッションを終了したいと思います。