

内分泌攪乱化学物質の科学的現状の国際的評価 (グローバル・アセスメント)

ティム メレディス
世界保健機関 (WHO)

この文書は、最近公表された「内分泌攪乱化学物質の科学的現状の国際的評価」(グローバル・アセスメント)の背景、プロセスと全体的結論を解説しています。この作業は、世界保健機構(WHO)、国際労働機関、および国連環境計画の協力プログラムである国際化学物質安全性計画(IPCS)を通してWHOにより着手されました。「内分泌攪乱化学物質のグローバル・アセスメント(GAED)」は、WHOからハードコピーを入手するか、あるいはWHOのIPCSウェブサイト(<http://www.who.int/pcs>)からダウンロードすることができます。

グローバル・アセスメントが進展した背景は、IOMC参加組織に内分泌攪乱化学物質に関連する科学の研究に着手するように要請した1997年の化学物質安全性政府間フォーラムの決定にあります。この要請は、特にIPCS、OECDを通じ、WHOに対してなされました。その同じ年、G8各国の環境指導者は、子供の環境衛生に関する宣言の中で、この必要性について述べています。その流れから、IPCSには、科学的現状の評価と研究活動の実施促進の統括が求められました。OECDには試験方法の開発と検証の統括が求められました。1997年末に、WHOの監督組織である世界保健総会はこれらの決定を支持しました。

グローバル・アセスメントの作成過程で、同じ年に、国際的な科学専門家14名のメンバーで構成される運営グループが設けられました。OECD、UNEP、および欧州委員会は、運営グループに代表を送り、合計7回の会合を開いて、アウトラインの作成、著者の選定、草稿のレビュー、本文の内容の調整と拡充を行い、ピアレビュープロセスについて合意しました。50名以上の科学専門家がこのアセスメントの著者またはレビュー担当者を務めました。最終稿は2001年にピアレビューが行われ、2002年8月にWHOによりハードコピーで出版されました。

多くの著者、運営グループのメンバー、およびレビュー担当者の貢献を高く評価することが重要です。特に、IPCを代表してこの活動を指揮したTerri Damstra博士には、このような成果を上げられたことに対し祝辞が送られることになっています。日本はこの科学分野に価値ある貢献をするため、著名な科学者井上達博士を日本の代表として運営グループに送り、同じく各自の科学分野において著名な日本人科学者を著者およびレビュー担当者に任命しました。8つの章のそれぞれに章担当のコーディネーターを配置しました。背景と序文を記した章に続き、残りの章では、内分泌と内分泌毒性、魚類と野生生物、ヒトの健康、曝露、因果関係基準、および全体的結論を網羅しています。著者はWHOの6地域の内合計5つの地域から任命されました。レビュー担当者も地域的に分散させて任命し、個々の専門家、IPCS参加機関、および各国の政府担当者で混成されました。

この活動に対する財政的支援は、オーストラリア、欧州委員会、カナダ、日本、ノルウェー、米国、ドイツ、スウェーデン、英国などの広範囲にわたる国々と団体から寄せられました。

何がグローバル・アセスメントであり、何がグローバル・アセスメントでないかを理解することが重要です。何がグローバル・アセスメントであるかと言うと、このグローバル・アセスメントは合計32の既存のアセスメントをもとに作られています。1500件以上の既報の文献を参照して、ヒトと野生生物の両方の影響に関する科学の現状を検討しています。主に内分泌を介した機序に焦点を置き、世界的規模の問題を扱っています。このグローバル・アセスメントはピアレビューが行われたWHO刊行物の一つで、今後の国際的共同研究を促進するための基礎としての役割を果たすことが意図されています。一方、グローバル・アセスメントに含まれないのは、リスクアセスメント文書またはリスクマネージメント文書です。また、スクリーニングや試験手順のレビューとして意図されていたり、全ての潜在的な内分泌ターゲットや化学物質を対象範囲とするアセスメントも含まれません。

運営グループと著者達は、最初に内分泌攪乱化学物質、第二に潜在的内分泌攪乱化学物質の実務面での定義について合意しました。この活動の目的としては、内分泌攪乱化学物質は、内分泌系の特定の機能ま

たは複数の機能を変調し、無損傷生物またはその子孫、あるいは個体群または下位個体群に有害作用を誘発させる外因性物質または混合物と定義されました。

アセスメントに着手した運営グループは、ある特定の全体的原則をもとに作業を進めました。第一に、内分泌系のプログラミング中における曝露は、機能または刺激に対する感受性の永久的変調をもたらす可能性があること、第二に、成人期における曝露はホメオスタシスのプロセスにより補正される可能性があり、従って検出可能な影響をもたらさない可能性があること、第三に、ある化学物質の同じ濃度に曝露した場合でも、ライフステージが異なれば、実際に異なる影響を及ぼす可能性があること、さらに第四に、いわゆるクロストークのために、予測される系とは異なるターゲット組織に影響が生じる可能性があることを原則としました。

この何れも、「典型的な」EDCというものが存在しないという事実を認知することを意味します。ホメオスタシス、プログラミング、発育期の感受性、およびクロストークが存在するため、直接的影響と間接的影響、主要影響と二次的影響を区別することは実際非常に困難です。内分泌攪乱化学物質は、受容体または非受容体の複数の機序を介して、多数のサイトに影響を及ぼす可能性があります。大多数の化学物質に見られるこのような側面のそれぞれは、一般に特性が十分に解明されていません。また、天然物質と人工的製品の影響を区別するのも困難です。ほとんどの事例では、曝露および用量反応に関する情報は限られています。これらすべての理由から、運営グループは、ある動物種から別の動物種に外挿するときには注意が必要であると結論しました。そのため、運営グループは「証拠の重み付け」という手法を採用しました。

最後から2番目の章である第7章は、多様かつ相反するデータセットを構造化された方法で検討することを可能にする目的で採用された枠組的手法を解説しています。この手法では、因果関係基準を用いて、同定された健康上の結果と曝露の間の関連が内分泌系の変調に実際に起因することを示す証拠の強さを判定します。

この因果関係の枠組的手法は次の通りです。第一に、特定のストレスと健康上の結果の間には、問題となる仮説があることが必要です。次に、その仮説と関連する科学的証拠は、一時性、関連性の強さ、観察の一貫性、生物学的妥当性、および回復の証拠をもとに検討されます。言い替えれば、ブラッドフォード・ヒル基準の変法です。次に、結果-ストレスの関係、ならびに、観察された関連性に何らかの内分泌攪乱化学物質の役割が実際にあるかどうかに基づいて、証拠の全体的な強さが判断されます。

一時性については、問題とされている結果を生じさせていると予測される原因が、変調された状態が発現するよりも前に存在したかどうかが問われます。関連性の強さを検証するときは、発現率に加え、他の既知のリスクファクター、曝露に帰因するリスク、用量反応曲線の形状が考慮されます。観察の一貫性については、類似した結論あるいは類似性のない結論が文献に存在するか、また複数の地域で異なる動物種に異なる用量で類似した観察が存在するかが問われます。生物学的妥当性は、作用機序と関連しています。そして、最後に、回復の証拠は、有害な結果が曝露の減少に伴って逆転可能であるかどうかに関連しています。

2つの簡潔な例を上げてこのプロセスを説明します。最初の例は野生生物と関連しており、2つ目の例はヒトの健康に関するものです。野生生物では、内分泌攪乱機序を介して、船体の処理に使用されていたトリブチルスズが雌の腹足類動物にインポセックスと称される偽半陰陽を誘発させています。ヒトの健康に関するケースでは、神経行動の発達の障害がPCB類への曝露に起因する内分泌攪乱に関連していることが報告されています。

上述の基準を使用して、TBT曝露に起因してインポセックスが発生することについて、一時性、関連性の強さ、観察の一貫性、生物学的妥当性、および回復の証拠を検証することが可能です。実際、これらの基準の個々のケースでは、強い関連性があります。同様のプロセスを進めて、神経発達とPCB類の関係を検証することができます。この例では、損傷を受けた発達が出生周辺期のPCB曝露と関連することが観察されている場合の一時性は別として、関連性の強さ、観察の一貫性、生物学的妥当性はそれほど強くありません。

このようにプロセスを進めると、証拠の全体的な強さを検証することができます。ストレスが TBT であったインポセックスのケースでは、仮説の強さを示す強力な証拠がありました。EDC 機序についても強力な証拠があります。ヒトの神経発達と PCB 類への曝露のケースでは、仮説の強さを示す証拠や実際に EDC 介在性の機序があることを示す証拠は中等度です。

この科学的現状に関する刊行物の各章には、章毎の結論が記載されています。また包括的かつ全体的結論があります。第一の結論は、特定の環境内化学物質は幅広い機序を介して内分泌プロセスを阻害することが可能であることです。第二の結論は、野生生物において有害な内分泌介在性の影響が実際に起こっていると結論するに十分なデータがあることです。第三の結論は、EDC がヒトの健康への影響を誘発させる原因となる役割についてはデータが全体的に不足していますが、この証拠の重み付けの手法は、世界的な懸念を正当化する有害な結果が発現する可能性を示唆しています。従って、多くのデータのギャップや不確定性に取り組むために、調和のとれた国際的な研究戦略が緊急に求められています。

この点に関しては、優先順位の問題や研究の必要性は、第一に十分な曝露データが欠如していることに起因していると結論されており、このデータの欠如が、特に臨界期とライフステージにおける関連を判断する際の結び付きの弱さとなることが多発しています。第二に、発展途上国および易損性が高い個体群からの曝露データが著しく不足していることです。また、非残留性の有機汚染化学物質の曝露データも不足しています。

従って、さらに詳細にわたる主要な研究には、第一にベースラインデータを得るため、標識とする野生生物種の長期モニタリングを含める必要があります。これは世界的規模で着手する必要があります。第二に、国家、地域、および国際的レベルでモニタリングデータと保健サーベイランスデータのハーモナイゼーションとコーディネーションが必要なことです。最後に、曝露の防止が環境の脅威に対抗するための唯一の最も効果的な手段であることを認識すれば、国家レベルでの情報交換、意識の向上、能力の構築、および現実的な予防戦略は何れも重要といえます。