

## 1 はじめに

本書は、平成13年12月に本検討会の中間報告書追補が公表されて以降、主として調査研究を中心に進められた取組から明らかになった、内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する重点課題についての検討成果を取りまとめると共に、中間報告書追補において提示された行動計画について、これまでの取組の成果を踏まえ、更新・見直したものである。

内分泌かく乱化学物質は、内分泌系の機能をかく乱することによって、生殖系、神経系等に重大な障害を与えることが懸念されているが、どのような化学物質に内分泌かく乱作用があるのか等、未解明な部分が多いことから、厚生労働省では、主として健康影響の観点から、国際的な枠組みや他省庁とも協力して、必要な調査研究及び検討を進めてきた。

中間報告書（平成10年11月）では、人の健康を確保するために必要な課題を、データが不十分なため、必要な調査研究の実施が期待されている課題と、先端的な科学研究の推進によって解決が期待される課題に大別し、問題解決のための当面の取組方針が取りまとめられた。（本書の付録参照）

中間報告書追補では、中間報告書が公表されて以降の取組から明らかになった、7つの重点課題（逆U字効果の解明（低用量問題）、HTPS（超高速自動分析装置）を用いた対象物質の選定、ほ乳動物を用いたスクリーニング試験法の検討、内分泌かく乱作用の同定・確認のための詳細試験方法、試料の採取・分析方法の確立、暴露・疫学的情報等の収集及び解析、リスクコミュニケーションの充実）について、以下の5つの作業班で行われた検討成果が取りまとめられると共に、行動計画が提示された。

- （1）試験スキーム
- （2）採取・分析法
- （3）低用量問題
- （4）暴露疫学等調査
- （5）リスクコミュニケーション

第14回及び第15回検討会において、中間報告書追補の行動計画に基づき、主に厚生労働科学研究費補助金により行われた研究の成果について報告されたことを受け、第15回検討会において中間報告書追補取りまとめ時と同様に5つの作業班を設置し、中間報告書追補以降、明らかになった知見を取りまとめると共に、今後更に調査研究を進めるべき具体的課題を明らかにした。

厚生労働省は、ヒトの健康の確保に資するため、今般、取りまとめられた行動計画を踏まえつつ、必要な調査研究を推進することが望まれる。

なお、本書を取りまとめるに当たっては、リスクコミュニケーションの観点から、調査研究の成果を理解しやすいものとなるよう、特段の配慮を払うように努めた。

## 検討会委員

- 青山 博昭 (財) 残留農薬研究所 毒性部 副部長兼生殖毒性研究室長  
 阿部 薫 (独) 労働者健康福祉機構 横浜労災病院長 (国立がんセンター名誉  
 総長)
- 井口 泰泉 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター教授  
 ○伊東 信行 名古屋市立大学名誉教授 (前名古屋市立大学学長)  
 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長  
 岩本 晃明 聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教授  
 押尾 茂 (独) 科学技術振興機構研究員、東京理科大学薬学部研究員  
 菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部長  
 酒井 伸一 (独) 国立環境研究所 循環型社会形成推進・廃棄物研究センター長  
 櫻井 治彦 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 所長  
 紫芝 良昌 国家公務員共済組合連合会 三宿病院長  
 鈴木 勝士 日本獣医畜産大学獣医生理学教室教授  
 鈴木 継美 元国立環境研究所長  
 高杉 暹 横浜市立大学名誉教授 (元横浜市立大学学長)  
 武谷 雄二 東京大学医学部付属病院産科婦人科学教室教授  
 津金 昌一郎 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部長  
 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授  
 西原 力 大阪大学大学院薬学研究科教授  
 藤原 房子 (財) 日本女性学習財団理事長  
 眞柄 泰基 北海道大学 創成科学研究機構 特任教授  
 松尾 昌季 大阪大学客員教授  
 安田 峯生 広島国際大学保健医療学部臨床工学科教授  
 和田 正江 主婦連合参与

(○：座長)

## その他の関係者

- 内山 充 (財) 日本公定書協会会長  
 牧野 恒久 東海大学医学部産婦人科学教授

**検討経過**

- 第13回 平成14年 6月17日
- 第14回 平成15年 5月13日
- 第15回 平成16年 6月14日
- 第16回 平成16年12月 1日
- 第17回 平成17年 3月22日 (予定)

## 2 概要

内分泌かく乱化学物質とは、内分泌系の機能に変化を与える外因性化学物質のうち生体に障害や有害な影響を起こすものを指すが、現時点では、合成ホルモン剤の薬理効果のような例を除けば、ヒトに対して内分泌かく乱作用が確認された事例はない。この点については、平成13年に中間報告書追補をとりまとめた時点と大きく変わっていない。

中間報告書追補において提示された行動計画について、これまでの取組の成果と、今後更に進めるべき具体的課題の概要は、以下のとおりである。

また、これらを踏まえ、中間報告書追補で策定された行動計画についても更新・見直しを行った。

### (1) 試験スキーム

- 1) 内分泌かく乱化学物質の試験スキームは、数万種の化学物質の中からホルモン活性のあるものをスクリーニングし、次の確定試験（詳細試験）に資するための優先順位付けを行うスクリーニング試験系と、詳細試験の2段階よりなる。
- 2) スクリーニング試験系は、①*In silico*スクリーニング（電算機内予測）、②細胞系、無細胞系を用いた *in vitro* スクリーニング試験、及び③卵巣摘出動物又は幼若動物、あるいは去勢動物等を用いた *in vivo* 試験系によるホルモン様作用の観測から構成される。
- 3) スクリーニング試験系によって、ホルモン様作用（低用量域の作用を含む）を有することが生物学的に説明可能な物質を順位付けすることができる。
- 4) 暴露量の知見も加味した上で、順位付けに従ってリスク評価のための詳細試験を行い、ヒトに対して内分泌かく乱作用を有するかどうかを予測する。
- 5) 詳細試験としては、生体の成長過程（胎児期・新生児期・思春期）や生体反応（神経系、内分泌系、免疫系などの高次生命系に及ぼす変化）を包括的に検討する実験を開発・実施する。

〔今後の取組〕

- 1) 試験系を構成する各試験についてガイドライン及び評価基準を整備する。
- 2) 精度及び網羅性の高いスクリーニング手法の開発整備を行って、ホルモン様作用（低用量域の作用を含む）を有することが生物学的に説明可能な物質の順位付け、リスト化を継続かつ高度化する。
- 3) そのためにスクリーニング試験に関しては、エストロゲン受容体に加え、アンドロゲン受容体、甲状腺受容体系等を加え、強化スキームを検討する。
- 4) マイクロアレイ技術を用いたパスウェー・スクリーニングを第4の項目として追加することを検討する。
- 5) 詳細試験に関しては、神経・内分泌・免疫ネットワークの発生・発達・成熟・老化を考慮した「げっ歯類一生涯試験法」を開発検討する。
- 6) リスク評価を行い、ヒトに対する内分泌かく乱作用の可能性があると判断された物質に関して、暴露の実態も踏まえた上で、用途制限や監視等必要な法的措置又は行政措置を講ずる。

## (2) 採取・分析法

- 1) 中間報告書追補（平成13年12月）において暫定的にとりまとめられた「食品中の内分泌かく乱化学物質分析ガイドライン」について、必要な情報を収集し、再検討した結果、改訂すべき根拠となる新たな知見は得なかった。
- 2) 生体試料中の低濃度の化学物質を分析するための一般試験法、及び生体試料中に混入する3種の化学物質（ビスフェノールA、フタル酸エステル類、ノニルフェノール）の分析ガイドラインを取りまとめた。
- 3) 実験動物の飼育飼料中に存在する化学物質を分析するための一般試験法、及び飼料中に混入する可能性のある3種の化学物質（ビスフェノールA、フタル酸エステル類、ノニルフェノール）の分析法についてガイドラインを取りまとめた。
- 4) 実験動物について、飼育環境及び実験環境からの化学物質暴露の状況を調べるため飼料、床敷等中のビスフェノールA、フタル酸エステル類、ノニルフェノール、植物エストロゲン、エストラジオールの含有量を測定した。その結果、これら化学物質が検出されたサンプルもあったことから、動物実験の実施に際しては、用いる飼料、床敷等のロット番号、入手可能な当該化学物質の分析データを明示するとともに、必要に応じて基礎暴露量を正確に把握するために飼料等中の化学物質濃度を測定して、論文、報告書等に記載する等の配慮が必要である。

### 〔今後の取組〕

- 1) 効率の良い分析法やより精度、感度に優れた分析法の構築に関して情報収集を行い、分析ガイドラインの充実を図る。

## (3) 低用量問題

- 1) 内分泌かく乱作用については、成体では、内在性ホルモンへの適応があることやこれまでの調査研究結果から、さしあたり障害性の焦点にはならないものと判断される。
- 2) 一方で、胚細胞期・胎生期・新生児期・思春期といった形態形成期、機能が安定する前の時点における影響を糸口にした作用機構の解明が研究の焦点となりつつある。
- 3) 低用量問題は、同時に取り上げられた閾値問題、相乗・相加性、用量相関問題などを構成要素とし、相互に密接な関連をもつ。
- 4) 内分泌様活性をもつ化学物質の作用機構の解明や、アリールカーボン受容体とエストロゲン受容体シグナルの相互作用関係の認識などから、作用機構の多様性が判明しつつあり、このことが低用量問題や複合効果の解明にも影響をもつと考えられる。
- 5) 内分泌かく乱作用として、生殖系、免疫系、神経系など、いわゆる高次生命系への影響が焦点となっており、種々の試験結果が明らかになりつつあるが、未だ不明な点が多く、さらに作用機構を解明するための取組が求められる状況にある。
- 6) なお、問題の解明の中で、膜受容体が発見され、遺伝子機能を介さないホルモン様作用について理解が進むとともに、現状では未知の要因が介在していることを念頭において検討を進めることの意義も喚起された。

### 〔今後の取組〕

- 1) 低用量問題を解明するため、以下の調査研究を進める。
  - ・低用量域のホルモン様作用を検出する実験結果の再現性に関する問題を克服するため

の調査研究

- ・高感受性期としての胎生期・新生児期・思春期における暴露による内分泌かく乱作用について、作用機構の解明や評価基準決定のための調査研究
- ・高感受性期において低用量で作用が発現したとの試験結果に関して、継続的及び系統的な情報収集、並びに①閾値問題、②非線形の用量相関、③相加反応などの問題を踏まえた、試験結果の解釈のための調査研究
- ・免疫系、甲状腺—中枢神経系・行動などの高次生命系に与える影響を検討するための調査研究
- ・ゲノミクス手法を利用した知見の調査研究

2) 内分泌かく乱性に関する試験の評価に関する包括的なガイドラインを策定する。

#### (4) 暴露疫学等調査

##### (4-1) 生体暴露量等

1) 以下の物質について、生体試料（血液、尿、毛髪等）中の濃度を測定した。

ビスフェノールA、クロロベンゼン類、パラベン類、フタル酸エステル類、ベンゾ(a)ピレン、PCB、ダイオキシン類、クロールデン、有機スズ化合物、4-ノニルフェノール、ハロゲン化炭化水素系殺虫剤、有機リン系殺虫剤、有機塩素系殺虫剤、有機フッ素系化合物、植物エストロゲン、重金属、揮発性有機化合物

（なお、物質ごとに研究対象者、測定に用いた生体試料等が異なっている。）

クロールデン以外の上記物質は、いずれかの生体試料中に含まれており、環境中暴露の点から問題となりうる。

2) 生体暴露量を検討していく過程で、ビスフェノールAは代謝されて血中から速やかに消失すること、また、フタル酸エステル類は体内でモノエステル又はジエステル型に代謝されることが明確になった。

〔今後の取組〕

- 1) 引き続き、内分泌かく乱作用が疑われる環境汚染化学物質について、同一母体の複数部位からの生体試料（臍帯血等を含む）の採取及び濃度分析データの蓄積を行うことにより、母体からの暴露の実態を解明する。
- 2) これらの物質の生体内に存在する量（体内負荷量）の範囲で、生体にどのような作用を発現するのか否か、代謝・解毒の全容も含めて明らかにする。
- 3) 今後、生体試料中の分析を進めると同時に環境中の値（バックグラウンド値）を経時的に観測することによって生体暴露の影響を評価する。

##### (4-2) 疫学研究

- 1) 有機塩素系化合物などの化学物質と、乳がん、子宮体がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、甲状腺がんについての疫学研究からの報告が複数あったが、関連があることを支持するには依然として知見は不十分である。
- 2) 甲状腺機能との関連についての信頼性の高い報告はなく、一般環境レベルでのPCB暴露による乳児の甲状腺機能低下については、依然として知見は不十分である。
- 3) 器官形成にかかわる問題のうち、尿道下裂については、1件のコホート研究でDESに

よる有意なリスクの上昇が示されていた。停留精巢については、1件の介入研究でDESによる有意なリスクの上昇が示されていた。DESについては、器官形成への影響について限定的な知見があるが、その他の化学物質については、疫学研究はほとんど存在せず、関連があることを支持するには、依然として知見は不十分である。

4) 有機塩素系化合物による小児神経発達への影響については、複数の地域でのコホート研究からの報告があるが、他の要因による影響や、暴露・神経発達双方の評価指標や評価時期などが多様であり、関連があることを支持するには、依然として知見は不十分である。

5) 精子数低下については、化学物質の高濃度暴露群での質の低下について報告があるが、精巣毒性による影響である可能性があり、内分泌かく乱作用によることを支持するには、依然として知見は不十分である。

6) 免疫機能については、成人期の暴露と胎児期乳幼児期の暴露での影響の違いが報告されているが結果が一致せず、関連があることを支持するには、知見は不十分である。

7) 日本人を対象とした疫学研究の報告はほとんどない。

〔今後の取組〕

1) 日本国民の代表となりうる対象者を設定し、

- i) いわゆる内分泌かく乱化学物質の暴露
- ii) 疾病

についての現状把握と継続的な監視を行う。

2) 主として日本人を対象とした、疫学の方法論に基づく相当規模の研究を進め、併せて生体試料の保存を継続的に行う。

3) いわゆる内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する研究を継続的に総括（刊行論文のレビュー及び更新）し、その成果を継続して広く国民に周知する。

#### （5）リスクコミュニケーション

1) 内分泌かく乱化学物質問題の特徴を以下のように整理した。

- ・ 提出された仮説が従来の化学物質の有害性発現の概念を超えるものであったこと
- ・ 事実ならば大変な問題であるが、その検証が容易ではない仮説であること
- ・ 実際に仮説検証作業が始まってからも、研究者の間で意見が別れるほど相反する結果が報告されていること
- ・ 従来の科学的（毒性学的）手法では予測できない結果（逆U字現象など）が報告されていること
- ・ 現在までに合成ホルモン剤の薬理効果のような例を除けば、ヒトに対して内分泌かく乱作用が確認された事例は認められておらず、有害性の内容や対象化学物質が明らかになっている従来の化学物質管理とは大きく異なること

2) その上で、厚生労働省と国民の間での情報や意見の交換にあたって、特に行政が国民に情報等を発信する場合の方法や留意点をまとめた「内分泌かく乱化学物質問題のリスクコミュニケーションガイドライン」を作成した。

3) リスクコミュニケーションに資するため、本書の概要の解説を試みた。

〔今後の取組〕

リスクコミュニケーションを継続的に実施し、その結果を改善に生かす。



## 行動計画

行動	目標
スクリーニング試験に関しては、エストロゲン受容体に加え、アンドロゲン受容体、甲状腺受容体等を対象とし、また、マイクロアレイ技術を用いたパスウェー・スクリーニングを加えた強化スキームを検討し、精度及び網羅性の高いスクリーニング手法を開発する。	～2007年度
スクリーニング試験系を構成する各試験についてガイドライン及び評価基準を整備する。	～2007年度
スクリーニング試験を行い、ホルモン様作用（低用量域の作用を含む）を有することが生物学的に説明可能な物質を順位付けし、リスト化を継続かつ高度化する。	2002年度～
低用量問題を解明するため、以下の調査研究を進める。 ・低用量域のホルモン様作用を検出する実験結果の再現性に関する問題を克服するための調査研究 ・高感受性期としての胎生期・新生児期・思春期における暴露による内分泌かく乱作用について、作用機構の解明や評価基準決定のための調査研究 ・高感受性期において低用量で作用が発現したとの試験結果に関して、継続的及び系統的な情報収集、及び①閾値問題、②非線形の用量相関、③相加反応などの問題を踏まえた、試験結果の解釈のための調査研究 ・免疫系、甲状腺－中枢神経系・行動などの高次生命系に与える影響を検討するための調査研究 ・ゲノミクス手法を利用した知見の調査研究	～2007年度
確定試験（詳細試験）に関しては、神経・内分泌・免疫ネットワークの発生・発達・成熟・老化を考慮した「げっ歯類一生涯試験法」を開発する。	2003年度～
内分泌かく乱性の試験評価に関する包括的ガイドライン（仮称）を策定する。	2005年度～
リストされた物質の詳細試験を行い、ヒトに対して内分泌かく乱作用を有するかどうかを予測する。	2005年度～
詳細試験の結果及び暴露の実態を踏まえ、リスク評価を行い必要な化学物質について監視の対象とする等の措置を講じる。	2005年度～
効率の良い分析法やより精度、感度に優れた分析法の構築に関して情報収集を行い、ガイドラインの充実を図る。	2005年度～
いわゆる内分泌かく乱化学物質の暴露と疾病についての現状把握と継続的な監視を行う。	2002年度～
主として日本人を対象とした、疫学の方法論に基づく相当規模の研究を進め、あわせて生体試料の保存を継続的に行う。	2002年度～
疫学研究を継続的に総括し（刊行論文のレビューと更新）、その成果を広く国民に周知する。	2002年度～
同一母体の複数部位からの生体試料（臍帯血等を含む）について、いわゆる内分泌かく乱化学物質の濃度分析データを蓄積する。	2002年度～
いわゆる内分泌かく乱化学物質が生体内に実際に存在する暴露量の範囲で、どのような作用が発現するかを解明するための研究を進める。	～2007年度
リスクコミュニケーションを継続的に実施し、その結果を改善に生かす。	2002年度～