

関するいくつかの初期データも、PBDEsレベルが時間の経過とともに増大していることを示している。しかし、最近の数年間では、主要なPBDE構成物質の一つであるBDE-47レベルは、母乳中で減少し始めている(Meirony^te Guvenius, 2002)。ヒトは、脂肪に富んだ魚類やクジラの脂肪といった汚染食物(de Boer et al., 2000)や吸入(Sjodin et al., 2000)によってPBDEsに暴露される。

PBDEsは、水酸化化合物とおそらく硫黄含有代謝産物に代謝されると推定されている(Hakk et al., 1999; Örn et al., 1998)。少数のOH-PBDEsは、海洋藻類や海綿より生成され天然に存在する化合物であると報告されている(Gribble, 2000)。血中OH-PBDEsレベルは、PBDEsと同程度であると示されている(Asplund et al., 1999, 2001; Hovander et al., 2001)。

6.3.2.4 DDT 1970年代以降、世界の多くの地域で、DDTを含む多数のOC殺虫剤の生産と使用が禁止あるいは厳しく規制されるようになった。しかし、南半球では主として病原媒介による感染症対策の目的のために、いくつかの開発途上国においては、いまだにDDTが使用されている。北半球では、DDT、DDTの代謝産物のDDEとメチルスルホニル-DDEの濃度は減少しているが、一部の集団においては、これらの成分がいまだに高い濃度で存在している。NorénとMeirony^te (2000)は、スウェーデン人の母乳試料中の4,4'-DDTとその代謝産物である4,4'-DDEの濃度が、1967~1997年の間に劇的に低下したと報告した。また、ディルドリンの濃度も同じ割合で低下した。これに対して、メキシコ・シティで1995年に採取された50人の母乳試料中のDDTとその代謝産物の測定結果からは、依然として比較的高いレベルであることが示された(Torres-Arreola et al., 1999)。血液中には50,000 ng/g脂質重量以上のDDT濃度も認められている(付録I)。図6.6は、世界各地におけるDDT、リンデン、およびHCBの濃度範囲をまとめたものである。これらのデータは、何らかの塩素系殺虫剤が現在でも使われている地域では濃度が高いが、一般的には、低濃度の残留性化合物が世界中でみられるということを示している。

6.3.2.5 フタル酸エステル フタル酸エステルは、フタル酸のジエステル誘導体であり、主にプラスチック製品をより柔らかくするための可塑剤として使われている。テトラブロモフタル酸ジエチルヘキシルエステルは、難燃剤として使用されている。ある種のプラスチックには、重量比で40%以上のフタル酸エステルが含まれることがある。プラスチックを含有する消費者製品には、人工皮革、雨具、履物、室内装飾品、フローリング、テーブルクロス、シャワーカーテン、食品包装材料、子供の玩具、チューブ、輸血用および血液製剤の容器などが含まれる。これらの可塑剤は、製造過程においてプラスチック素材の恒久的な(化学的に結合した)一部分とはならないので、それらは特定の条件下ではプラスチック製品から環境媒体中へと移行しうる。その結果、フタル酸エステルは環境中のいたるところに存在し、人々は低レベルのフタル酸エステルに継続的に暴露されることになる。最近、幼

児がこれらの可塑剤を含んだおもちゃ、歯固め、おしゃぶりなどを噛むことによって、経口的にフタル酸エステルに暴露される可能性が、特に懸念されている(Steiner et al., 1999)。フタル酸エステルは、一度体内に入ると速やかに代謝されて対応するモノエステル代謝産物に変換され、グルクロン酸抱合体として迅速に尿中に排泄されるか、さらなる代謝を受ける。成人男性の生殖への影響や次世代男児の発育との関係より、フタル酸エステルへの関心が喚起されている(第3章と第5章参照)。

ヒトのフタル酸への暴露評価に関する報告は少ない。商品に使われている主要なフタル酸エステルには、ジエチル、ジブチル、ジシクロヘキシル、ブチル、ベンジル、ジ-2-エチルヘキシル、ジ-*n*-オクチル、ジイソノニル、およびジイソデシルがある。フタル酸エステルへの暴露は、米国のNHANES III (1988-1994)の調査の中で、成人から採取された約300の尿試料について測定された(Blount et al., 2000a, 2000b)。最も高い尿中濃度を示したフタル酸モノエステルは、フタル酸モノエチル (95th percentile, 3750 ppb; 中央値, 305 ppb)、フタル酸モノブチル (95th percentile, 294 ppb; 中央値, 41.0 ppb)、およびフタル酸モノベンジル (95th percentile, 137 ppb; 中央値, 21.2 ppb) で、これは、親化合物のフタル酸ジエチル、フタル酸ジブチルおよびフタル酸ブチルへの暴露を反映している。筆者らは、フタル酸ジエチルヘキシルのような親油性の高いフタル酸エステルの代謝物は、胆汁を介して糞便中に排泄されるのではないかと推測している。

6.3.2.6 アトラジン アトラジンは、トリアジン系除草剤のグループの一つで、穀物の雑草対策に広く使われており、表層水と地下水においてよく検出される。また、飲料水中からも検出されたため、多くの国で使用が禁止されたり厳しい規制が行われている。EDCsに関しては、アトラジンに暴露されたラットが乳腺腫瘍を発生したことについての懸念がある(第3章参照)。アトラジンのヒトへの暴露は、主として尿中の代謝産物を測定することにより(Barr et al., 1999; Catenacci et al., 1993; Lucas et al., 1993)、あるいは頻度は少ないが血中濃度を測定することにより評価される。ヒト血清中のアトラジンの体内暴露のレベルに関する限定的なデータはppt程度の濃度を示し、尿中のそれはppb程度であった(Barr et al., 1999; Beeson et al., 1999)。

6.3.2.7 植物エストロゲン 7種類の植物エストロゲンまたはその代謝産物が、米国のNHANES III調査に参加した成人200人から採取した血清および尿検体について測定されたが、その結果は未だ公表されていない。予備的なデータでは、血清に比べて尿で濃度が高いというものだった。この尿に関する結果は、植物エストロゲンの栄養補助食品を摂ることで知られている西洋人集団についての文献に報告されている尿中濃度とそれほど大きくは違っていない。Horn-Rossら(1997)は、多民族から構成されるサンフランシスコ湾地域の若い女性集団から得られた試料中の数種の植物エストロゲンの尿中レベルについ

て調べた。クメストロール、リグナン、エンテロジオール、そしてエンテロラクトンの尿中の最高レベルは白人女性で見られ、最低はラテン系およびアフリカ系アメリカ女性であった。イソフラボンレベルはすべてのグループで一般に似かよっていたが、ラテン系の女性にはより高いゲニステインレベルが観察された。

一部のマイコトキシン(種類の異なる菌類から生産された低分子量の環状代謝産物)は、エストロゲン様の作用を有することが示されている。これらのマイコトキシンの一般的なヒトへの主な暴露経路は食物連鎖を介するものであるが、職業的な暴露(例えば、ピーナッツやトウモロコシの処理)が吸入によって起きることもある。ヒトへのマイコトキシン暴露データはわずかしかない。カナダの幼児に対する食物摂取によるゼアラレノンの1日の暴露量は、0.05~0.10 µg/kg 体重/日の程度と推定されている(Kuiper-Goodman et al., 1987)。

6.3.2.8 ヒトの暴露についての結論 ヒトの健康影響とEDCs暴露との関連性については、まだ相当な不確実性がある。不確実性を解消するためには、よりよい暴露データが作成されなければならない。このことは、一般の集団のほか、より感受性の高い小集団についても同じことが言える。環境中でのヒトのEDCs暴露のほとんどは、主として食物摂取によって起こる。吸入や皮膚を介した暴露は、一般には重要ではない。今日まで、暴露レベルは主に成人において測定されてきた。それゆえ、発育の重要な段階(例えば、胎児、幼児、小児)における暴露データが緊急に必要である。一般に、胎児への暴露は、母親のレベルから算出されるが、これらの値は、胎児の成長の重要な段階での暴露を正確に反映してはいない可能性がある。臍帯血や羊水のような胎児の試料も発育の重要な段階における暴露を反映していない可能性がある。胎便は、胎児の暴露評価を行うためによりよい生物試料であるかもしれない。体内におけるEDCsの分布、組織濃度間の相関、排泄物に関するさらなるデータが必要である。コンピュータによって作成された暴露モデルは、信頼性の検証が必要である。多くのEDCsは、関連化合物との混合物として存在し測定上の特別な問題を提起するか、あるいは複合混合物の一部として存在する。今までのところ、関連化合物のホルモン作用という点での相対的な重要性については殆ど知られておらず、複合混合物に関する知識はおそらくもっと乏しいだろう。最も重要な潜在的EDCsに関してグローバルな視点から優先順位をつけるための仕組みを開発することが必要である。また、EDCsに関する国内のおよび地域的モニタリングプログラムをよりよく比較するために、よりよい情報交換を促進するような仕組みを構築することが必要である。

6.4 EDCs 暴露の測定

EDC残留物の測定には、他の環境汚染物測定に使われるのと同様の特殊な装置(ガス-液体または高速液体クロマトグラフィー、質量分析器)が用いられる。しかし、ELISAsやタンパク質受容体結合に依存するアッセイを含む生物活性に基づいた手法は、特にスクリーニング技

法としての利用が広がっている。それは、内分泌かく乱作用を引き起こす物質の化学的特性が分かっていないために、生物学的活性がEDCsの存在を示す最良の(あるいは唯一の)指標であるからである。しばしば、測定方法を組み合わせた重層アプローチが望ましい場合がある。質の高いデータを保証するためには、試料採取、分析、データ処理、結果のまとめを含むすべての段階にQA手法が適用されなければならない(IPCS, 1992)。

6.4.1 サンプリング

EDC暴露を測定するための試料採取に関して、重要なことは次の事項である：

- 1) **試料の代表性** 暴露は、サンプリング箇所やサンプリングの媒体に影響を与える多くの異なった理由によって評価される；
- 2) **サンプリングの時期と頻度** 試料採取にあたっては、暴露に対する最大の懸念(例えば、長期慢性暴露なのか漸続的な短期暴露なのか)、汚染パターン(例えば、連続的な排出なのか一過性の事故による汚染なのか)、そして発現影響に対する最大の懸念を考慮に入れてなされるべきである；
- 3) **媒体の選択** 媒体の選択は、暴露経路の妥当性、サンプリングの容易さと実用性、分析対象、さらに場合によっては、倫理的な配慮を考慮して決定される；
- 4) **統計処理** サンプリングの妥当性を確保するには、適切な統計学的手法が必要である(例えば、プールされた試料か個別試料、異なる場所や生物種からの試料の数)；そして
- 5) **試料の保管と保全方法** 試料採取時や(可塑剤のように)実験室の装置によく見られるEDCの可能性のある活性を有する他の化合物による汚染を避けるために、特別な手法が必要である。

6.4.2 分析上考慮すべき事柄

6.4.2.1 特定の化学物質の測定 EDCsの大多数については、既存の確立した分析手法が容易に入手できる。多くの国が食品や環境中の残留物試験法や化学分析の標準を定めるべく、規制の認定団体や資格を設けている。一般に、開発途上国では農薬暴露のモニタリングへの取り組みがまだ十分整備されておらず、国ごとに相当な違いがある(Gonzales, 1999)。多くの国際機関は、許容可能なデータを産生するために手法の標準化や、確立されたプロトコル採用の奨励に率先して取り組んでおり、そうした機関としては、国際標準化機関(ISO)、国際公的分析化学者協会(AOAC)、国際純正応用化学連合(IUPAC)、コーデックス(CODEX)、経済協力開発機構(OECD)などがある(Ambrus, 1999)。

OCsに関する環境モニタリング調査のほとんどは、非ハロゲン化汚染物質からのハロゲン含有化学物質を選択的に検出する電子捕獲型検出器を使っているために、意図しない偏りがある。これらのOCsは、より残留しやすくまた生体内に蓄積しやすいので、科学者らはこれらの化合物の不均一性に注目している。その他の潜在的EDCs(例えば、APs、ビスフェノールA、2,4,6-トリブロモフェ

ノール、テトラプロモビスフェノールAおよびOH-PCBs)は、比較可能な分析上の特性に欠けているために見逃される可能性がある。また、多くのフェノール類は天然に生成される(Gribble, 2000)ことから、これらの化合物は広範囲に及ぶEDCのモニタリング計画の中ではあまり注意が払われてこなかった。

多成分残留物分析法は、単一試料で広範囲の化学物質を検査する能力を持っているため、スクリーニングの目的には有用である。OCs、有機リン化合物、ジベンゾダイオキシン/ジベンゾフラン用に改良された多成分残留物分析法がある。その他のクラスの化合物(例えば、フェノール類、ステロイド、カーバメイト)は、クラス特異的あるいは物質特異的な手法により分析される。直接解析法を適用することは、より特徴を捉えることを可能にするので、それまで見落とされていた汚染物を同定できる可能性がある。食品検査で使われる多成分化合物分析法は、他の生物材料への適用も可能である(Seiber, 1999)。

6.4.2.2 未知試料の同定 生物学的な手法は、特定環境中のEDC-活性化学物質の存在の有無を決定する一般的なスクリーニングに使うことができるが、それらの特異的化合物を同定する能力には限りがある。原因化合物が何かを検証し、EDCsの存在量を測定するためには、従来の化学的手法と生物学的技法とを組み合わせるべきである(Cech et al., 1998)。EDCsの化学分析は、他の残留有機化合物に使われた手法と類似している。EDCsに特に向いている方法は、低濃度化学物質について最大の構造情報をもたらす方法(例えば、質量分析器)に生物学を基礎とした分析手法を組み合わせたものである(以下を参照)。

6.4.2.2.1 生物学を基礎とした手法 ホルモン活性物質を検出するのに現在利用可能な生物手法の主流は、エストロゲンあるいは抗エストロゲン物質を検出できる*in vitro*のバイオアッセイである。また、アンドロゲンおよび抗アンドロゲン、甲状腺活性化学物質、ステロイド合成と代謝阻害化学物質を検出できる方法も開発されている。EDCsを同定、選別、検出するための標準化され検証された試験のガイドラインの開発に向け、国際的および各国における努力がなされている(OECD, 1999b)。*In vitro*のバイオアッセイには、*in situ*での生物蓄積を適切に扱うことができないこと、代謝機能に欠けていること、一般に試験そのものが単一の作用メカニズム(例えば、受容体結合)に特化しているという事実など、いくつかの欠点が含まれている。もし内分泌かく乱に関わる可能性のあるすべてのメカニズムに対処しようとする、一連の選別試験を実施しなければならない(Matthews et al., 2000)。

生物学を基礎とした方法は、以下のように分類できる：

a) **受容体結合アッセイ**は、特定の細胞受容体へのアゴニストまたはアンタゴニストへの結合を測定する。これらの手法は試験対象生物(多くの場合、マウスあるいはラット)からの受容体リガンドの単離が必要である。さらにこのリガンドは高い結合能をもつ放射性リガンドと一緒に、さまざまな濃度の試験化合物あるいは混合物と培養

される。次に、放射性リガンドの置換は、既知の活性化化合物 (E_2 のことが多い) を対象としてモニターされる。この手法では*in vivo* 相互作用の一部である薬物動態学や代謝の影響は考慮していない (Kramer et al., 1997)。いくつかの試験では作用濃度領域が極めて低い(例えば、0.06~0.2 ppt)、こうした値は現在では数多くの分析手法で検出可能である(Wooge et al., 1992; Soto et al., 1995)。

b) **細胞増殖アッセイ**は、ラットの下垂体細胞やいくつかのヒトの乳がん細胞系(例えば、MCF-7やT47-D細胞)のような標的器官内においては、細胞増殖を誘導するエストロゲンの能力に依存している。細胞増殖は、エストロゲン作用に特徴的なものであり(Hertz, 1985)、ごく低レベルのエストロゲン物質で誘導される(Soto et al., 1997)。

c) **受容体依存性遺伝子発現アッセイ**は、単離された細胞系において、化合物の受容体依存性遺伝子応答や遺伝子発現タンパク質の誘導促進能力を測定する。様々なアッセイは、関連遺伝子の発現(例えば、糖分解酵素の合成)を検出するために遺伝子導入哺乳類細胞または酵母細胞の使用を必要とする。試験後の残存糖濃度はその化学物質の作用強度と関連性をもつ。これらのアッセイでも、薬物動態や代謝影響は考慮されない。受容体依存性遺伝子を全身に安定的に導入したゼブラフィッシュを用いた*in vivo*アッセイが開発されている(Legler, 2000)。このアッセイでは、ルシフェラーゼ遺伝子の誘導が、全身暴露によりゼブラフィッシュに形質導入されたER転写活性の発現を検出するために利用されているが、0.1ナノモルまでの E_2 の測定が可能である。

d) **免疫アッセイ**は、ある特定の化合物の存在を、微量ではあるが生物学的な機能を示すレベルで検出する(Moye, 1999a)。ppb未満濃度の化学物質の検出が可能なELISA法と同程度の有効性をもつ古典的な化学的検出方法はごくわずかしかない。古典的な手法と同程度の検出限界を達成するためには、前処理濃縮、化合物の誘導体化、超高感度検出器(例えば、電子捕獲法)の採用などによる一層の取り組みが必要となる(Moye, 1999b)。その一方で、免疫アッセイは化学的な検出手法のもつ特異性に欠けている場合がある。

6.4.2.2.2 TIEアプローチ TIEアプローチは、EDCsを同定するために、*in vitro*のバイオアッセイを化学的手法と組み合わせる。この技法には、水や食物のような媒体中の内分泌活性成分を同定するために毒性別分画法を使うことが含まれている(Mount et al., 1988)。問題は、対象化合物の分画と分離のための効果的な手法を、調べようとしている作用と適切に対応するエンドポイントを浮き彫りにできるバイオアッセイと組み合わせることである。TIE研究で使われたバイオアッセイには、平面構造のPCBs、ダイオキシン類、およびフランに対するER CALUX (毒性分析法) (Pauwels et al., 2000); ERアゴニストのためのER CALUX; 組み替え酵母を用いたアッセイ(Routledge et al., 1996); レポーター遺伝子アッセイ(Snyder et al., 2000)が含まれている。組み換え酵母を用

いたTIEシステムは、下水処理排水を評価するために利用され(Desbrow et al., 1998)、レポーター遺伝子アッセイは、水試料に利用されている(Snyder et al., 2000)。TIE手法は、混合物中のいくつかの成分のホルモン作用が他のそれより明らかに高い場合には有効である。TIE手法は、内因性と外因性のホルモンの相対的な寄与率を評価する手法として、血漿への適用が提案されている(Sonnenschein et al., 1995; Soto et al., 1997)。

6.4.3 混合物

潜在的内分泌かく乱化学物質の多くは、関連する異性体や同族体との混合物として存在する(表6.2参照)。混合物中の個々の化合物は、その効力がさまざまであり、また、予期しない形でそれぞれが相互作用する可能性がある。

選択的な同定のための手法は、関連する異性体、同族体、類似物質にも適用できるが、その場合多くの時間と労力を必要とする。このような混合物の分析手法で、正確な定量と同定を行うためには、結局は特異的な異性体の標準物質を必要とする。一部(例えば、PCBs, PCDDs, PBDEs)では標準物質が入手できるが、すべての種類のEDCsで入手できるわけではない。混合物に関する過去のデータは引き続き価値があるが、この情報と個々の構成要素について現在入手できるデータを結びつける努力が必要である。そうすれば、過去の暴露を長期的影響の可能性と関連づけることができる。また、個々の異性体データが入手可能になった時に、暴露について再構築する助けとなるよう、利用できる最良の技術を用いて混合物のモニターを続ける必要がある。

6.4.3.1 キラリティについて考慮すべき事項 キラリティの概念は、空間性、有機化合物の三次元立体配置、あるいは重ね合わせることでできない鏡像体の存在に関係している(Kallenborn and Hühnerfuss, 2001)。不斉中心、あるいは自由回転障害型の異性体(アトロプ異性体)が存在する化合物には、その不斉中心あるいは自由回転が制限される結合軸ごとに2つの異なるキラル体が存在する。不斉中心数が増大するにつれ、可能な立体配置の数は幾何級数的に増大する。個々の考える立体配置は、極めて特異的な生物学的影響をもつ可能性があり、原因と影響の評価においても考慮する必要がある。一部のEDC影響は、立体配置の条件に左右される受容体との結合によ

って決まるため、こうしたキラル体の特徴づけは重要となる。

多くのPCB同族体は、キラル対あるいはアトロプ異性体として存在する(Rodman et al., 1991; Wong et al., 2000)。同じことは、PCBメチルスルホン(Ellerichmann et al., 1998)や多くの個々のトキサフェン異性体やクロルデン成分(Kallenborn and Hühnerfuss, 2001)についても言える。NPの混合物には、120もの違った構造があり、その中のいくつかはキラル体をもつ。最近、*o,p'*-DDTの内分泌作用のキラル選択性が報告された。Wieseら(1999)は、*o,p'*-DDTの*R(-)*鏡像異性体がER- α へより強く結合すること、および、エストロゲン依存性レポーターアッセイにおいて、*R(-)* *o,p'*-DDT が*S(+)*体よりはるかに強力であることを見出している(Wiese et al., 1999)。さらに、*o,p'*メトキシクロルの鏡像異性体選択的抗アンドロゲン能も観察されている(Wiese et al., 1999)。クロマトグラフィー法が、多くの殺虫剤のキラル体を分離するために使われてきた(Buser et al., 2000; Garrison et al., 1996; Müller et al., 1992; Ren et al., 2000)。

6.4.3.2 TEF/TEQアプローチ ダイオキシン類やダイオキシン様化合物のために開発されたTEF/TEQシステムと同様のアプローチが、EDCsにおいても開発できるのではないかと示唆されている(6.3.2.1節参照)。このアプローチだと、これらの化合物のデータ処理が容易になり、試料の毒性が単一の尺度で示される。混合物中における個別の同族体の量に重み付けする様々なシステムが用いられてきている(WHO, 1997)。EDCsについての同様なアプローチでは、環境試料中の活性をE₂等量という表現で報告することになるであろう。このアプローチは、Servos et al. (2001)が環境試料中のNP活性を総E₂等量で報告した際に使われている。

6.4.4 QA/QC

化学物質への暴露評価におけるQA/QC手順の重要性が検討されている(IPCS, 1992)。適切なQA/QC手順がなければ、世界中のモニタリングデータを比較することは難しい。EDC化合物を測定するために特に重要なことは、マトリックスの添加、精密測定、添加回収試験、検出限界の決定、方法の評価、継続的な校正の点検、再現性が知られている標準曲線による定量、頻繁なデータ登録、標準操作手順の遵守、装置性能の確認作業、標準有効期

表6.2 代表的なEDCsの混合物

化学物質名	予想される成分数	確認されている成分数	可能なキラル構造数	入手可能な市販標準品	
				成分数	キラル構造数
DDT(工業製品)	6	6	2	6	2
クロルデン(工業製品)	主7 (従>120)	~120(自然条件 以下ではこれ以上)	主4 (従60~)	4	3(主要構造物)
トキサフェン	>200		3確認	9	なし
PCBs	209	13(97%)	19(アトロプ異性体)	209	なし
ノニルフェノール	40	209	>30	なし	なし
PCDDs	19	23	0	19	なし
PCDFs	16	19	0	16	なし
ポリ臭化ジフェニルエーテル	209	16	0	41	なし
フタル酸エステル	18	~15	2	7	なし
ヘキサクロロシクロヘキサン	4	18	1	4	1
エンドスルファン	2	4	2	2	2

限の遵守、可能な場合の実験室間の比較、対照標準品の分析、頻繁な信頼保証の査察などである(Fong, 1999)。生物学的な測定へのQA/QCの適用も同様に重要である。QA/QC手順/手続きは、実施しようとする研究や調査で想定されるEDC濃度や生物学的な変動を考慮に入れなければならない(Bignert et al., 1994)。

EDCsの検出限界には大きなバラツキがある。ある特定のOCsでは、電子捕獲検出器ガスクロマトグラフィー(ECD-GC)やガスクロマトグラフィー/質量分析(GC/MS)へ応答するため、検出限界が最も低い。試料の容量を前処理で高度に濃縮することにより、水中の検出限界を0.001 ng/liter以下にすることが可能である。OC混合物(PCBs、クロルデン、トキサフェン)の検出限界は、特定のOC化学物質よりも高い。非ハロゲン化合物(例えば、フタル酸エステルなど)の場合、検出限界は、ハロゲン化されたEDCsより100倍以上高いことが多い。E₂やノニルフェノールのような、より極性の高いEDCsの場合も、検出限界は有機ハロゲン化合物より高い。こうした検出限界に関する違いは、残留EDCsに関するデータがさらに出てくる際に偏りをもたらす可能性がある。より広範囲のEDCsを検出できる新しい高感度の方法が開発され、EDCsの環境暴露分析の分野に影響を与え始めている。暴露に影響と関連させる場合には、検出限界を考慮する必要がある。

6.4.5 暴露モデル

暴露モデルは、利用可能な入力データから暴露パラメーターの推定を可能とする実験的枠組みである。化学物質の放出の推定、挙動と移動モデル、生活習慣に基づく暴露の可能性などは、大気、食物、水、あるいはそのすべてを介した野生生物あるいはヒトへの暴露の推定に使われ得る。モデルは、精緻さ、地理的範囲、データ入力の必要性、必要とされる計算能力の点で様々である(Calimari, 2001; SETAC, 1994; Mackay, 2001, IPCS, 2000)。生物蓄積能力は、既存のモデルを用いることによって推定でき、そのため、長期モニタリングや評価プログラムを行わずに外部暴露濃度の推定値を得ることができる(Sharp and Mackay, 2000)。燃焼施設由来のダイオキシン類によるヒトの健康リスクに関する米国EPAの文書には、ヒトにおける生物蓄積性暴露について広く受け入れられているモデルが記述されている(Sharp and Mackay, 2000; US EPA, 1994, 1998a, 1998b)。

非残留性のEDCsを測ることができる暴露モデルは、現時点でモデルの妥当性を検証できる暴露データがほとんどないため、普及していない。これらの化学物質への暴露は、何らかの代替手段から推定する必要がある。欧州の既存物質規制において、暴露のモデリングは、NP、ビスフェノールAおよび数種のフタル酸エステルについて行われてきた。食物摂取を介したヒトの農薬への暴露を推定するモデルは、多くの標準的な毒性学の教科書に記述されており、マーケットバスケット方式データとモニタリング計画による検証を用いて、農薬に関する定期的な更新が行われている(NRC, 1993; Olin, 1998; IPCS, 2000)。これらのモデルは、農薬以外のEDCsにも適用可

能だが、おそらく、そのほとんどに関して定期的なモニタリングシステムが存在しないため、これまで用いられたことはない。

Thomannら(1984)によって開発されたPCBの食物連鎖モデルは、ハドソン川における将来の残留濃度とヒトへの暴露の可能性を予測するために使われた。Thomannら(1984)は食物摂取とエラからの吸収を主要な取入ルートとしてモデルを作成した。ヒトの動物起源の食物の摂取に関しては、TCDDが焼却炉の排出物からヒトへ移行するモデルがある(Friesn and Paustenbach, 1999)。成人の用量を基礎とする現在のモデルは、子宮内あるいは新生児期の暴露を推定するためには不適切である。現在のモデルを、より一般的に使うためには、まずその前にモニタリングデータと比較して正当性を確認することが必要である。

6.4.6 SARs

構造活性相関の手法は、未検査の化合物の潜在的EDC作用を推定するために利用できる。これまでのほとんどの進歩はERへの結合に関係した構造に関するものである。バイオアッセイ試験が細胞下レベルの結合に基づくものであり、結合部位での活性タンパク質の特性がかなり十分に解明されている場合、SARのアプローチは有用であろう。多種類のステロイド性および非ステロイド性リガンドとER結合親和性についての広範な研究がWallerら(1996b)によって行なわれた。55種類の化合物が立体的および静電的性質に基づいて比較された。DES、ある種のエストロゲン、アンドロゲン、PCBs、OC殺虫剤、フタル酸エステル、およびこれらの水酸化代謝物はすべて、結合親和力と関連性があり、統計学的な確実性と内部的な整合性がみとめられた。このアプローチによる予測を制約しているのは、データ作成に用いた*in vitro*系と*in vivo*系との間の不一致である(Jobling, 1998)。

SARsは、特定の作用機序に共通する構造上の特徴を同定する助けとなる。Bitmanら(1968)は、動物における α,p -DDTのエストロゲン様活性の報告で、DESと α,p -DDTとの構造上の類似性を指摘している。ほとんどの環境エストロゲンは、パラの位置が置換されたフェノール基を持っている(Jordan et al., 1985)。フェノール基が1個以上存在すると、化学物質のエストロゲン性は増強される(例えば、メトキシクロル代謝産物やジフェノールイソフラボノイド)。また、構造上の厳密さも、受容体に対する結合力を高めるため、エストロゲン様作用を予測する判断材料になりうる。立体配座が制限されたPCBsは、ステロイドに類似した構造を持っている(McKinney, 1994)。Dodge(1998)は、PCBsに関する定量的構造活性の研究において、PCB分子中の芳香環の電子密度がERに対する結合親和力と相関していると報告している。また、PCBのフェニル環上の水酸基もERとの結合親和性を強くする(Korach et al., 1998)。立体配座の制限という概念は、DDTの α,p 異性体にはエストロゲン活性があり、 p,p' -DDTではその活性がはるかに弱いという事実の説明に役立つ。

Ashby(1998)は、内分泌かく乱作用の機序ごとに、異なる SARs が必要となることを示唆している。現在、SARs のほとんどはE₂の化学構造に関するERの相互作用を基礎にしており、構造がかなり違っているE₂類似体(例えば、ケポンやディルドリン)やテストステロン類似体(例えば、ビクロゾリン)への予測性は乏しい。SARs のもう一つの欠点は、親分子の活性に影響を与える代謝の変化を説明できないことである。例えば、*s*-メトプレンは光分解によってエストロゲン作用を獲得し、レチノイン酸受容体に結合する物質を生成する(La Clair et al.,1998)。同様なことがビクロゾリンについても言え、この化合物では*in vivo*での活性化でアンドロゲン作用を有する代謝物を生成するが、*in vitro*試験ではこの代謝物は生成されない(Kelce et al.,1994)。

6.5 要約

この章では、野生生物とヒトでのEDCs暴露の測定に関連する複雑さと特別な問題について説明した。データは、野生生物やヒトの集団でEDCs暴露が起こることを明瞭に示している。しかし、一部の特殊な事例を除くと、暴露と内分泌系を介した有害影響との間の特別な関連を示すようなデータはない。暴露データのほとんどは、ヨーロッパと北米のPOPsに集中している。他の地域において、非残留性のEDCsに関する比較データが入手できないため、真の地球規模の評価は困難である。既存の暴露データは、母乳中のPOPsといくつかのヒトの血液中濃度データを除き、内部暴露(血液や組織など)ではなく、主に外部からの暴露(大気、食物、水)に関係している。あらゆる生物種と媒体中の潜在的EDCsをすべて、地球規模でモニターすることは非現実的である。モニタリングや暴露データ収集の優先順位を決定し、データの相互比較性を確保するためには、国際的な協調努力と協力体制の確立が必要である。