

国際化学物質安全性計画

**内分泌かく乱化学物質の科学的現状
に関する全地球規模での評価
(厚生労働省版:日本語訳)**

Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors

世界保健機関(WHO)、国際労働機関(ILO)、国連環境計画(UNEP)

の代表専門家グループによる評価

編集

Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak

WHO/PCS/EDC/02.2

Published by the World Health Organization in 2002

under the title *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*
(WHO/PCS/EDC/02.2)

© World Health Organization 2002

The Director-General of the World Health Organization has granted translation rights for an edition in Japanese to the National Institute of Health Sciences, Tokyo, which is solely responsible for the Japanese edition.

国際化学物質安全性計画(IPCS)は、1980年に設立された、国連環境計画(UNEP)、国際労働機関(ILO)及び世界保健機関(WHO)の共同事業である。IPCSの全般的な目的は、化学物質の安全性推進の必要条件として、化学物質への暴露によるヒト健康及び環境リスク評価のために、国際的なピア・レビュー過程を通じて科学的根拠を確立し、また化学物質の適正管理に関して各国の能力強化のための技術支援を行うことである。

化学物質の適正管理のための機関間プログラム(IOMC)は、1992年の国連環境開発会議(地球サミット)における化学物質の安全性分野の協力強化と調整増進のための勧告を受けて、UNEP、ILO、国連食糧農業機関、WHO、国連工業開発機関、国連訓練・調査研修所及び経済協力開発機構(参加機関)により1995年に設立された。IOMCの目的は、ヒトの健康と環境に係る化学物質の適正管理を達成するため、参加機関が遂行している政策や活動の調整を、共同で又は個々に推進することである。

© 世界保健機関、2002年

本文書は、世界保健機関(WHO)の公式な出版物ではない。また著作権等すべての権利はWHOに帰属する。

目 次

序文	vii
第1章 概要	1
1.1 本文書の目的と範囲	1
1.2 内分泌系の作用機序	1
1.3 用量－反応関係	2
1.4 野生生物における影響	2
1.5 ヒトへの健康影響	3
1.6 暴露	4
1.7 EDCs 暴露による影響の因果関係判断基準と証拠の重要性	4
第2章 緒言と背景	5
2.1 一般的背景	5
2.2 一般的事柄	5
2.3 ヒトや野生生物における内分泌かく乱メカニズム	7
2.4 用量－反応関係	8
2.5 暴露の問題	8
第3章 内分泌学と内分泌毒性学	11
3.1 内分泌系とは	11
3.2 範囲および用語	11
3.2.1 概要	11
3.2.2 恒常性（ホメオスタシス）	12
3.2.3 内分泌軸のプログラミング	12
3.2.4 内分泌かく乱化学物質の影響	13
3.3 哺乳類における HPG 軸	14
3.3.1 HPG 軸の概要	14
3.3.2 標的細胞の感受性	14
3.3.3 内分泌ホルモンの代謝	14
3.3.4 HPG 軸におけるパラクリンおよびエンドクリン成分の相互作用	14
3.3.5 発生における HPG 軸の役割	15
3.3.6 哺乳類の性分化におけるホルモンの役割	15
3.3.7 哺乳類以外の種における HPG 軸	16
3.4 HPA 軸	17
3.4.1 HPA 軸の概要	17
3.4.2 哺乳類以外における HPA 軸	18
3.5 HPT 軸	18
3.5.1 HPT 軸の概要	18
3.5.2 哺乳類以外における HPT 軸	19
3.6 松果体：光周期変換因子	19
3.7 HPG 軸と他の内分泌系の相互作用	20
3.8 内分泌系の解明の進展	20
3.9 内分泌系の発達およびプログラミング	20
3.10 性ステロイドの非生殖系への影響	22
3.11 内分泌クロストークと内分泌かく乱化学物質	22
3.12 EDC が関与する発生および生殖毒性の作用機序と表現型	23
3.12.1 調査の展望	23
3.12.2 AR 介在の(抗)アンドロゲン	23
3.12.3 ER 介在エストロゲン	25
3.12.4 ステロイドホルモン合成阻害剤	27
3.12.5 AhR アゴニスト：TCDD、PCBs、PCDFs	30
3.12.6 卵生脊椎動物における <i>p,p</i> -DDE 誘導性卵殻薄化のメカニズム	31
3.13 発がんにおける EDC の作用機序—アトラジンの影響	32
3.14 神経毒性における EDC 関連の作用機序	33
3.14.1 概要	33

3.14.2	神経系における性分化	34
3.15	免疫系における EDC 関連の作用機序	34
3.16	内分泌かく乱現象の根拠	35
第4章	野生生物	36
4.1	哺乳類	37
4.1.1	特異事象	37
4.1.2	作用に基づく応答とケーススタディ	37
4.1.3	結論	39
4.2	鳥類	39
4.2.1	特異事象	39
4.2.2	作用に基づく応答とケーススタディ	40
4.2.3	結論	42
4.3	爬虫類	42
4.3.1	特異事象	42
4.3.2	作用に基づく応答とケーススタディ	43
4.3.3	結論	44
4.4	両生類	44
4.4.1	特異事象	44
4.4.2	作用に基づく応答とケーススタディ	45
4.4.3	結論	46
4.5	魚類	46
4.5.1	特異事象	46
4.5.2	作用に基づく応答とケーススタディ	46
4.5.3	結論	52
4.6	無脊椎動物類	52
4.6.1	特異事象	52
4.6.2	作用に基づく応答とケーススタディ	53
4.6.3	結論	55
4.7	不確実性および研究の必要性	55
第5章	ヒトの健康	57
5.1	生殖	57
5.1.1	緒言	57
5.1.2	精子の質と精巣機能	58
5.1.3	受胎能と生殖能	63
5.1.4	自然流産	65
5.1.5	性比	66
5.1.6	雄性生殖器官の異常	68
5.1.7	子宮内膜症	73
5.1.8	EDCs に関連する可能性のある生殖への有害な影響	75
5.1.9	生殖についての結論と勧告	76
5.2	神経行動	77
5.2.1	緒言	77
5.2.2	ヒトでのデータ	78
5.2.3	動物でのデータ	81
5.2.4	甲状腺ホルモン	83
5.2.5	神経行動についての結論と勧告	83
5.3	免疫系	83
5.3.1	緒言	83
5.3.2	ヒトでのデータ	84
5.3.3	実験および動物のデータ	86
5.3.4	免疫系についての結論と勧告	87
5.4	がん	87
5.4.1	緒言	87

5.4.2	乳がん	87
5.4.3	子宮内膜がん	93
5.4.4	精巣がん	93
5.4.5	前立腺がん	94
5.4.6	甲状腺がん	95
5.4.7	がんについての結論と勧告	96
5.5	EDCsの有害影響を受ける可能性のある他の内分泌系	96
第6章	ヒトと野生生物におけるいくつかの潜在的EDCsの暴露	98
6.1	緒言	98
6.2	暴露に関する全般的な問題	99
6.2.1	暴露源	99
6.2.2	暴露経路	100
6.2.3	摂取と吸収	102
6.2.4	体内用量と薬物動態	102
6.3	ケーススタディ	102
6.3.1	野生生物への暴露	102
6.3.2	ヒトへの暴露—いくつかのケーススタディ	108
6.4	EDCs暴露の測定	113
6.4.1	サンプリング	113
6.4.2	分析上考慮すべき事柄	113
6.4.3	混合物	115
6.4.4	QA/QC	115
6.4.5	暴露モデル	116
6.4.6	SARs	116
6.5	要約	117
	付録I	118
第7章	内分泌かく乱化学物質を評価するための因果関係判断基準—枠組みの提案—	134
7.1	緒言	134
7.2	提案された枠組みの構成要素	134
7.3	根拠の全般的強度	135
7.4	事象の例示—状況と傾向の観察	136
7.4.1	ヒトの精液の質と精巣機能	136
7.4.2	北米カエルの四肢奇形	136
7.5	事象の例示—傾向分析タイプの観察	136
7.5.1	ヒトの子宮内膜症	136
7.5.2	ヒトの神経行動発達障害	137
7.5.3	ヒトの免疫機能のかく乱	137
7.5.4	ヒトの乳がん発生率	138
7.5.5	海産腹足類のインボセックス	138
7.5.6	バルト海アザラシの生殖機能低下	138
7.5.7	GLEMEDS	139
7.5.8	コロニー形成水鳥の卵殻薄化	139
7.5.9	アポプカ湖のワニの生殖異常	139
7.5.10	英国下水処理場排水に暴露した魚のビテロゲニン誘導	140
7.5.11	オンタリオ湖のレイクトラウトの発生異常と生殖障害	140
7.5.12	オンタリオ州の漂白パルプ工場排水に暴露した魚の生殖的变化	141
第8章	全般的な結論と研究の必要性	142
	参考文献	144

序文

近年、内分泌系をかく乱する可能性がある化学物質について、それへの暴露による有害影響の懸念が世界中で高まってきた。内分泌かく乱化学物質 (EDCs) が野生生物やヒトの健康に影響することは、1962年にレイチェル・カーソンによって最初に指摘され、関連する知識が増えるにつれてこうした懸念は増大してきた。EDCsに関するこうした懸念は、ヒトと野生生物の双方に向けられた。これらの懸念に対応するため、政府間化学物質安全性フォーラムの第2回会合(1997年2月)において、化学物質の適正管理のための機関間プログラム (IOMC) のメンバー、特に IPCS や OECD に対し、この問題への国際的協調あるいは支援のための取組や方法に関するいくつかの勧告が出された。これには研究状況の国際的インベントリーの作成や調和のとれた試験法及び評価戦略の開発が含まれている。この勧告はそれより前のスミソニアンでの国際ワークショップ(1997年1月)における勧告を支持するものであった。それはさらに1997年の「子供の環境保健に関する8ヶ国の環境リーダーの宣言書」で追認された。この宣言書では内分泌かく乱化学物質問題が特に取上げられている。環境リーダーらは、研究活動状況の国際的インベントリーの作成、科学の現状についての国際的な評価作業、必要とされる研究やデータ欠落の把握と優先付け、必要とされる研究の整理における協調や協力のためのメカニズム構築に関する継続的努力に支持を表明した。1997年のWHO第50回総会では、WHO事務総長に対し“当面する優先度の高い問題に取組むための基礎としてリスク評価を行うことや、化学物質への暴露による内分泌関連の潜在的な健康影響など関連研究の推進と調整において、WHOのリーダーシップ強化に必要な措置をとる”ことをもとめるWHO 50.13決議が採択された。

これらの勧告に対処するため、WHO/UNEP/ILOの共同事業である国際化学物質安全性計画(IPCS)は、環境中の内分泌かく乱物質に関する科学的知識の現状について地球規模での評価作業の責任を担うことになった。同時に、IPCSは地球規模の内分泌かく乱物質研究のインベントリー作成を支援することになった。このインベントリーは研究を補完し合うための努力を推進し、現在進められている地球規模の研究における長所と弱点を確認するための手段となる。

序章 略語表

EDCs	内分泌かく乱化学物質
ILO	国際労働機関
IOMC	化学物質の適正管理のための機関間プログラム
IPCS	国際化学物質安全性計画
OECD	経済協力開発機構
UNEP	国連環境計画
USA	米国
US EPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関

IPCSは(OECDと協力して)1997年に非公式な協議のための会合を、また、1998年には評価文書の目的、範囲、作成手順を決めるための企画会議を開催した。また、プロジェクトを監督し専門知識及び手引きを提供したり、文書中の情報の正確さ、重要性及び妥当性を評価するために、以下の科学専門家による運営委員会を設置した。

Dr Lawrence Reiter (Chair), US EPA, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr Sue Barlow, Harrington House, Brighton, United Kingdom

Dr Aake Bergman, Stockholm University, Stockholm, Sweden

Dr Abraham Brouwer, Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands

Ms Kathleen Cameron, Department of the Environment, Transport and the Regions, London, United Kingdom

Dr Fernando Diaz-Barriga, Facultad de Medicina, San Luis Potosi, Mexico

Dr Warren Foster, McMaster University, Ontario, Canada

Dr Andreas Gies, Umwelt Bundes Amt, Berlin, Germany

Dr Tohru Inoue, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Robert Kavlock, US EPA, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr Herman Koëter, OECD, Paris, France

Dr George Lucier, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr Erminio Marafante, European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

James Seiber, Western Regional Research Center, Albany, California, USA

Dr Glen Van Der Kraak, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada

Dr Bo Wahlström, UNEP, Geneva, Switzerland

この運営委員会は3年間に7回会合し、文書草案を何度か評価し改訂を行った。委員の何人かは章の調整や編集に尽力し、文書作成に大きく貢献した。この文書の完成は彼らの継続的献身なくしては成し得ないものであった。

次に挙げる国際的科学家がそれぞれ本文書の著者である。

Dr Gerald Ankley, Duluth, Minnesota, USA

Dr Mike Depledge, Devon, United Kingdom

Dr Cynthia deWit, Stockholm, Sweden

Dr Richard DiAugustine, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr Paul Foster, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr John Giesy, East Lansing, Michigan, USA

Dr Earl Gray, Research Triangle Park, North

Carolina, USA
Dr John Jarrell, Calgary, Alberta, Canada
Dr Pierre Jouannet, Paris, France
Dr Jun Kanno, Tokyo, Japan
Dr Diane Klotz, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr Hellmuth Lilienthal, Duesseldorf, Germany
Ms Andrea Lister, Guelph, Ontario, Canada
Dr Lizbeth López-Carrillo, Cuernavaca, Mexico
Dr Bert-Ove Lund, Uppsala, Sweden
Dr Peter Matthiessen, Lund, Essex, United Kingdom
Dr Larry Needham, Atlanta, Georgia, USA
Dr David Norris, Boulder, Colorado, USA
Dr Mats Olsson, Stockholm, Sweden
Dr Brent Palmer, Lexington, Kentucky, USA
Dr Peter Reijnders, Ben Burg, The Netherlands
Dr Clifford Rice, Beltsville, Maryland, USA
Dr Richard Sharpe, Edinburgh, Scotland
Dr Tomoyuki Shirai, Nagoya, Japan
Dr Henk van Loveren, Bilthoven, The Netherlands
Dr Jeff Vos, Bilthoven, The Netherlands
Dr Gerhard Winneke, Duesseldorf
彼らの貴重な本文書作成の努力がなければこの仕事は完成しなかった。IPCS はこれに深謝する。

本文書の第一次草案は、多くの科学の専門家及びIPCS コンタクトポイントに回覧された。IPCS は、特に有益な査読意見をいただいた以下の方々に、特別の感謝を捧げる。

Dr Wagida Anwar, Cairo, Egypt
Dr John Ashby, Cheshire, United Kingdom
Dr William Benson, Gulf Breeze, Florida, USA
Dr Peter deFur, Richmond, Virginia, USA
Dr Christiaan de Jager, Pretoria, South Africa
Dr Pam Factor-Litvak, New York, New York, USA
Dr Penny Fenner-Crisp, Washington, D.C., USA
Dr Michael Joffe, London, United Kingdom
Dr Taisen Iguchi, Okazaki, Japan
Dr Ken Sexton, Minneapolis, Minnesota, USA
Dr Mark Servos, Ontario, Canada
Dr Janneche Skaare, Oslo, Norway
Dr Mike Shelby, Research Triangle Park, North Carolina, USA
Dr Jorma Toppari, Turku, Finland
Dr Peter Thomas, Port Aransas, Texas, USA

IPCS の Dr Terri Damstra は、最終文書の責任者である。編集作業は Ms Kathleen Cameron (London, United Kingdom) と Dr Larry Fishbein (Fairfax, Virginia)、ワープロ作業はIPCS の Ms Kathy Prout (Research Triangle Park, North Carolina) の協力を得た。

このプロジェクトは、米国環境保護庁、米国国立環境衛生科学研究所、ノルウェー国立公衆衛生研究所、欧州委員会、オーストラリア政府、カナダ保健省、日

本厚生労働省、ドイツ環境省、スウェーデン環境保護庁、スウェーデン化学品監督局、スウェーデン戦略的環境研究基金、英国環境・食糧・農村地域省、英国保健省から、財政的支援を受けている。これらの惜しめない支援なくしては、この仕事の達成は不可能であった。