

世界における内分泌かく乱化学物質 研究の動向

中山 祥嗣 (室長、MD/PhD)

国立研究開発法人国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター曝露動態研究室
エコチル調査コアセンター研究開発室



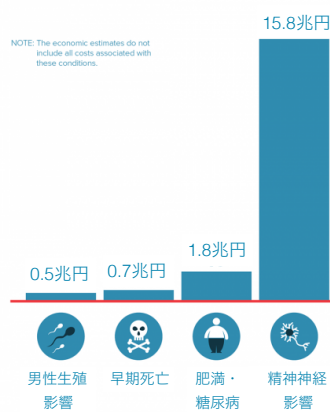
National Institute for Environmental Studies

The cost of inaction

▶ 予防しないことによる経済的損失

EUでは、内分泌かく乱物質によって、毎年1570億ユーロ（18.8兆円）の経済損失がある：これは氷山の一角であって、最大で32.4兆円

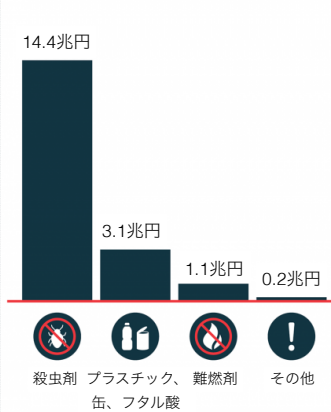
健康影響による分類：18.8兆円



SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED (ADHD含)

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

物質による分類：18.8兆円



SOME EDCs NOT INCLUDED

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Bisphenol S
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol

NYU School of Medicine
NYU LANGONE MEDICAL CENTER

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

“THE TIP OF THE ICEBERG”

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

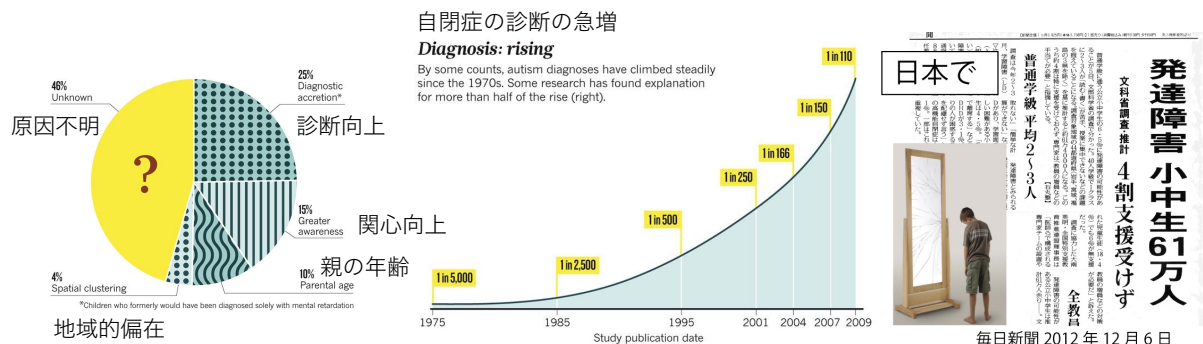
See Trasande et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
<http://press.endocrine.org/edc>



National Institute for Environmental Studies

発達障害

- ▶ 発達障害：自閉症を含む環境適応力やコミュニケーション能力など、社会的な場面で必要となる高次機能の障害
- ▶ 発達障害罹患率の急激な上昇
- ▶ 急増の原因は不明



Weintraub (2011) Nature | 3

内分泌かく乱物質の定義

- ▶ 内分泌かく乱化学物質は、体内に存在し、恒常性、生殖および発達に必要な内因性の血中ホルモンの合成、分泌、輸送、代謝、結合性あるいは排泄に影響をおよぼす外因性（体の外の）物質をいう
 - 米国環境保護庁（US EPA）

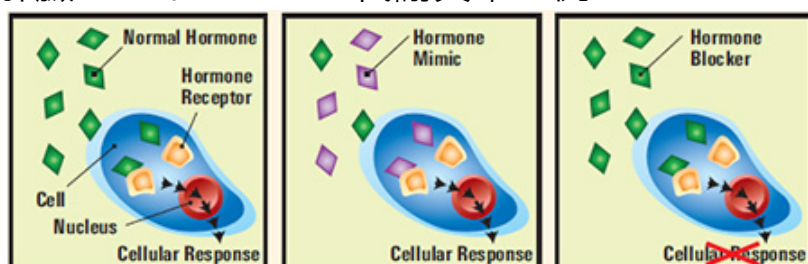
内分泌かく乱物質の定義

- ▶ 内分泌かく乱化学物質は、生物の内分泌機構に影響し、人と野生動物の両方に発達、生殖、神経、免疫機能に有害な影響を及ぼしうる化学物質をいう
- ▶ 自然界に存在する物質も人工の物質もある
- ▶ その中には、医薬品をはじめ、ダイオキシンやダイオキシン様物質、ポリ塩化ビフェニル（PCBs）、難燃剤、DDTやその他の殺虫剤、あるいはビスフェノールAなどの可塑剤が含まれる
- ▶ 内分泌かく乱化学物質は様々な生活用品の中に含まれている
 - 米国環境保健科学研究所（NIEHS）



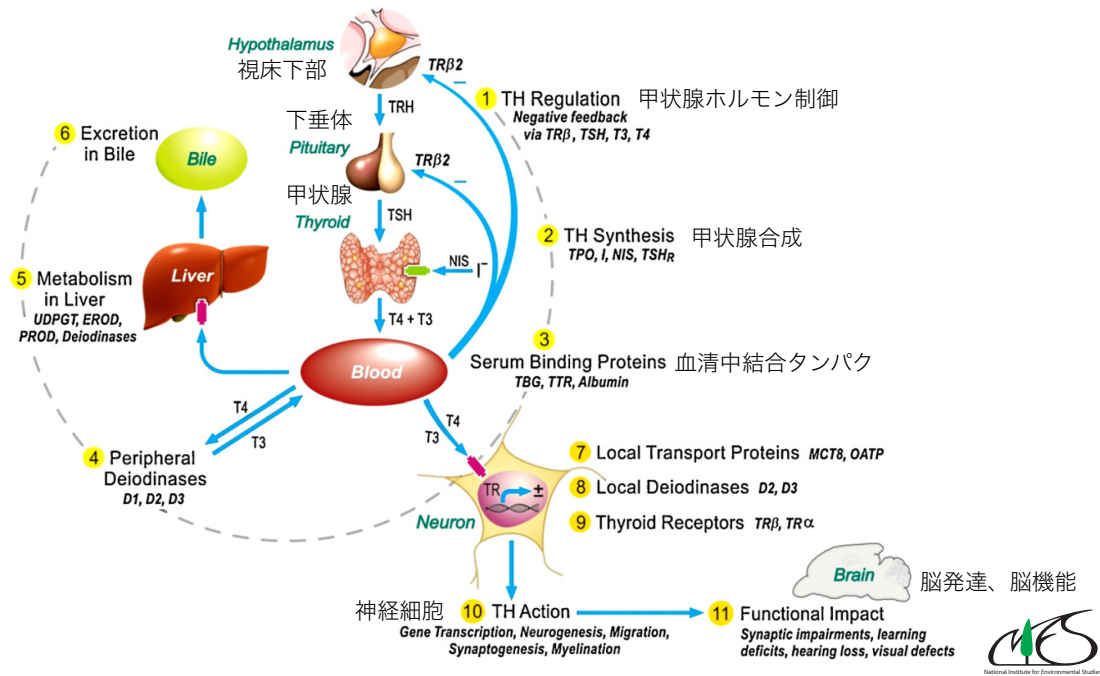
内分泌かく乱物質は、

- ▶ 体内のエストロゲンやアンドロゲン、甲状腺ホルモンなどと同じかよく似た働きをし、過剰な刺激を起こしうる
- ▶ 細胞内の受容体と結合し、内因性の（もともとある）ホルモンの邪魔をする。それにより、正常な信号が送れなくなり、適切な応答ができなくなる。抗エストロゲン物質や抗アンドロゲン物質が例
- ▶ 内因性のホルモンまたはその受容体の生成や制御を妨げる。肝臓でのホルモンの代謝異常が例



甲状腺ホルモンは脳の発達に重要

Possible Sites of Action of Environmental Contaminants on HPT Axis



Gilbert ME, et al (2012) Neurotoxicol. 33: 842-852 | 7

米国の例

- ▶ US EPA : 内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム
 - 1998年連邦官報掲載、二段階評価
 - 第一段階スクリーニング
 - バイオアッセイ
 - ToxCast(TM)
 - コンピュータモデル
 - Tox21
 - 第二段階リスク評価

Complementary Modes of Action Among Screening Assays in the EDSP Tier 1 Battery

Screening Assays	Modes of Action				
	Receptor Binding		Steroidogenesis		HPG ³ Axis
	E ² Anti-E	A ² Anti-A	E ²	A ²	
<i>In vitro</i>					
ER Binding ¹	■	■ ⁴			
ERα Transcriptional Activation	■				
AR Binding ¹		■	■		
Steroidogenesis H295R			■	■	
Aromatase Recombinant			■		
<i>In vivo</i>					
Uterotrophic	■				
Hershberger		■	■	■	
Pubertal Male		■	■	■	■
Pubertal Female	■	■ ⁴	■	■	■
Amphibian Metamorphosis					■
Fish Short-term Reproduction (male & female)	■	■ ⁴	■	■	■

米国の例

- ▶ NIH/EPA
 - 21世紀毒性評価プログラム (Tox21)
 - NIH、FDA、EPAの共同プログラム
 - 培養細胞試験 (バイオアッセイ) を用いたハイスループットスクリーニングによる化学物質スクリーニング
 - 1万種を超える化学物質、医薬品、成分について試験
 - 詳細な毒性評価の優先順位付け
 - 必要なメカニズム研究の選定
 - 化学物質毒性予測モデルの構築



<http://ntp.niehs.nih.gov/results/tox21/index.html>, <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicology-testing-21st-century-tox21>

| 9

欧州の例

- ▶ 欧州委員会 (EC) 環境総局 (DG ENV) によるEDC評価
 - 短期目標
 - 詳細評価のための優先順位付け
 - 2006年575物質スクリーニング完了 (MS Access DB公表)
 - 320物質について内分泌かく乱作用確認
 - 中期目標
 - 試験法開発
 - FP6 (2002-2006)、FP7 (2007-2013) 開発研究プログラム
 - 長期目標
 - REACH規制
 - 植物防護製品 (農薬) 規制、殺生物製品規制



http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/index_en.htm

| 10

欧州の例

- ▶ ミクスチャー評価
- ▶ 環境総局、保健・食品安全総局、化学品庁、食品安全庁
- ▶ H2020 - EuroMix
 - オランダ国立公衆衛生環境研究所を代表とした22機関の複合影響共同研究
 - 試験法開発：スクリーニング、in vitro、in silicoアッセイ等
 - 情報公開プラットフォーム構築
- ▶ H2020 - EDC-MixRisk
 - Swetox（スウェーデン6大学）を中心とし、欧州5大学、米国1大学の共同研究
 - 疫学研究、実験研究を組み合わせ、リスク評価法開発を目指す



WHO/UNEP

- ▶ 内分泌かく乱物質に関する研究の最新情報（2012）
- ▶ 政策決定者のための概要
 - ヒトの内分泌系疾患や異常が増加している
 - EDCsに起因する疾病リスクは、大幅に過小評価されている
 - とるべきアクション
 - EDCsに関する研究、より良い試験法開発
 - 物質ひとつひとつ、疾患ひとつひとつの評価から抜け出すべき
 - 単純な量・反応関係にとどまるべきでない
 - EDCsを特定し、曝露軽減策をとるべき
 - 世界的、学際的プログラムが必要



国際内分泌学会（Endocrine Society）

- ▶ 世界120の国から17,000人以上が登録する国際学会
- ▶ 内分泌かく乱物質に関する科学的声明・第一（2009年）
 - 男女の生殖機能、乳腺発達と乳がん、前立腺ガン、神経内分泌系、甲状腺、代謝と肥満および心血管内分泌系への影響の証拠を提示（50ページ）
- ▶ 内分泌かく乱物質に関する科学的声明・第二（2015年）
 - 多くの物質について詳細なレビュー（150ページ）
 - 特に、脳への影響を詳細に取り上げたのは初
 - ミクスチャーにも言及
 - 疫学調査の重要性



Integrated Exposure and Effects Analysis (IEEA)

- ▶ 統合曝露影響分析
 - 環境中・生体試料中化学物質濃度と影響を同時に分析する
- ▶ 2012年国立環境研究所主催で第一回国際ワークショップ
- ▶ 2013年US EPAによる第二回国際ワークショップ
- ▶ 2014年ベトナム天然資源環境省、国立環境研究所共催で、第一回東南アジアワークショップ（ベトナム）
- ▶ 2015年、第二回東南アジアワークショップ（タイ）
- ▶ 2017年NORMAN Network主催による第三回国際ワークショップ（オランダ） 予定



IEEA

- ▶ 国立環境研究所に事務局
 - ウェブサイト：<http://www.nies.go.jp/health/ieea/index.html>



子どもへの影響：出生コホート研究

- ▶ 妊婦さんの調査（胎児期からの調査開始）
- ▶ 胎児期・小児期の化学物質への曝露の影響調査
- ▶ 長期間追跡調査



子どもは小さな大人ではない！

- ▶ 大人とは異なった曝露特性
- ▶ 成長過程にある生理学的特性
- ▶ 長い平均余命
- ▶ 政治的に無力



Giotto, National Gallery of Art, Washington, DC



Raphael, National Gallery of Art, Washington, DC



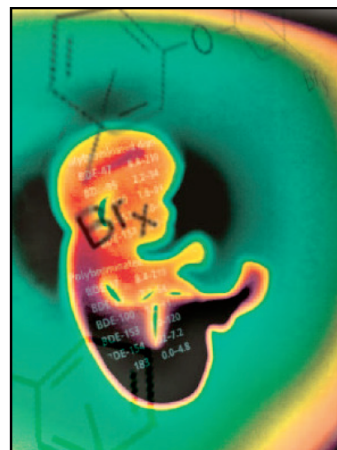
子ども特有の曝露特性

- ▶ 曝露経路
 - 胎盤経路
 - 母乳経路
- ▶ 行動特性
 - 手や食べ物以外を口に入れる
- ▶ 身体的特性
 - 地面に近い
 - 体積対体表面積比が大きい
- ▶ 危険を察知できない



子ども特有の曝露特性

- ▶ 経胎盤曝露
 - 多くの化学物質が胎盤を通過する
 - ・ 鉛、水銀、PCBsなど
 - ・ アルコール、麻薬など
 - 物理的環境も影響する
 - ・ 電離放射線、熱、騒音など
- ▶ 母親の曝露が子どもの健康に影響する



EHP



| 19

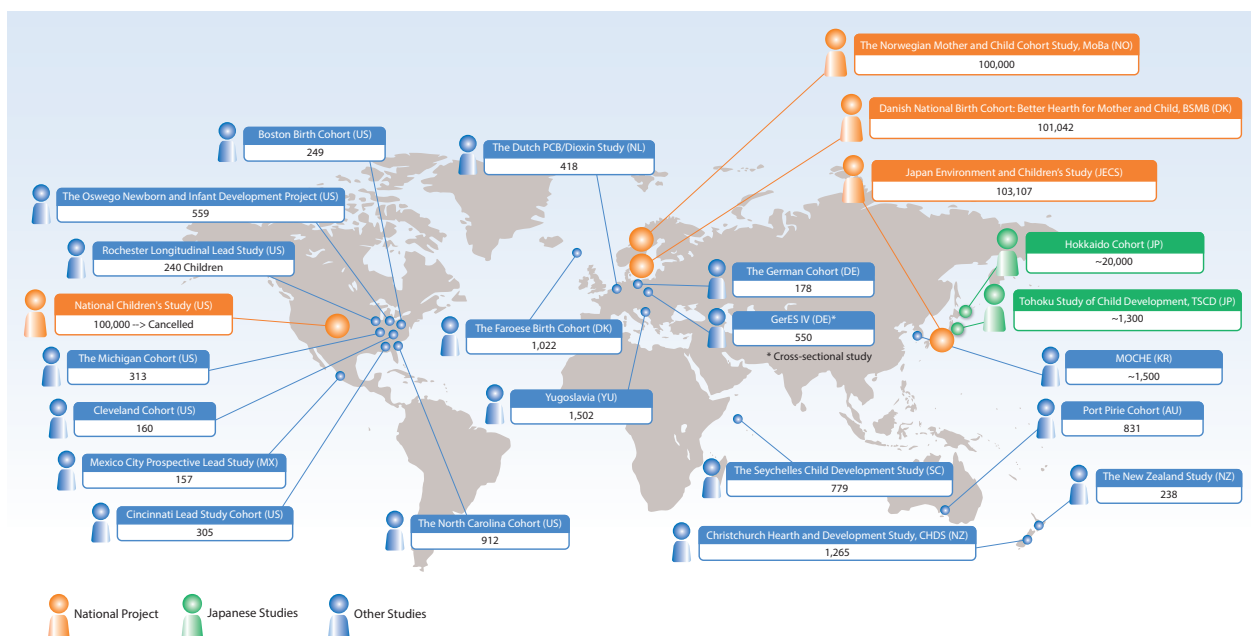
子ども特有の曝露特性

- ▶ 母乳からの曝露
 - 母乳は新生児にとって最も安全で完全な栄養源
 - ・ 母親は有害化学物質への曝露を避ける
 - ・ 母乳は環境汚染の指標
 - DDT、DDE、PCBs、TCDD（ダイオキシン）、鉛、メチル水銀、アルコールなど
 - 授乳によって新生児が病気になることはまれ
 - ・ 非常に高濃度の曝露のみ
 - ・ 母親も正常ではられない濃度



| 20

子どもへの影響：出生コホート研究



大規模出生コホート研究

- ▶ 米国
 - National Children's Study：10万人規模出生コホート研究、2014年中止
- ▶ 欧州
 - デンマークDNBC（10万人）
 - ノルウェーMoBa（10万人）
 - HELIX、EXPOSOME等
- ▶ アジア
 - エコチル調査（10万人）
 - 韓国KO-CHENS（10万人）



なぜ大規模疫学研究か

- ▶ 従来の疫学は、一つの「曝露」要因と一つの「影響」の関連性を検討し、そのために、10～数十の因子で「調整」する。
- ▶ 例えば、妊娠中のBPA曝露の胎児性比への影響を解析するため、親の年齢、収入や生活習慣、食事等等で調整
- ▶ しかし、個人個人の違いは、「数十」ではすまない！
- ▶ それに、複数同時曝露の場合は、もっと複雑
- ▶ だから、10万人の大規模疫学が必要
- ▶ 本当は10万人でも足りない、、、
- ▶ だから、国際連携が必要

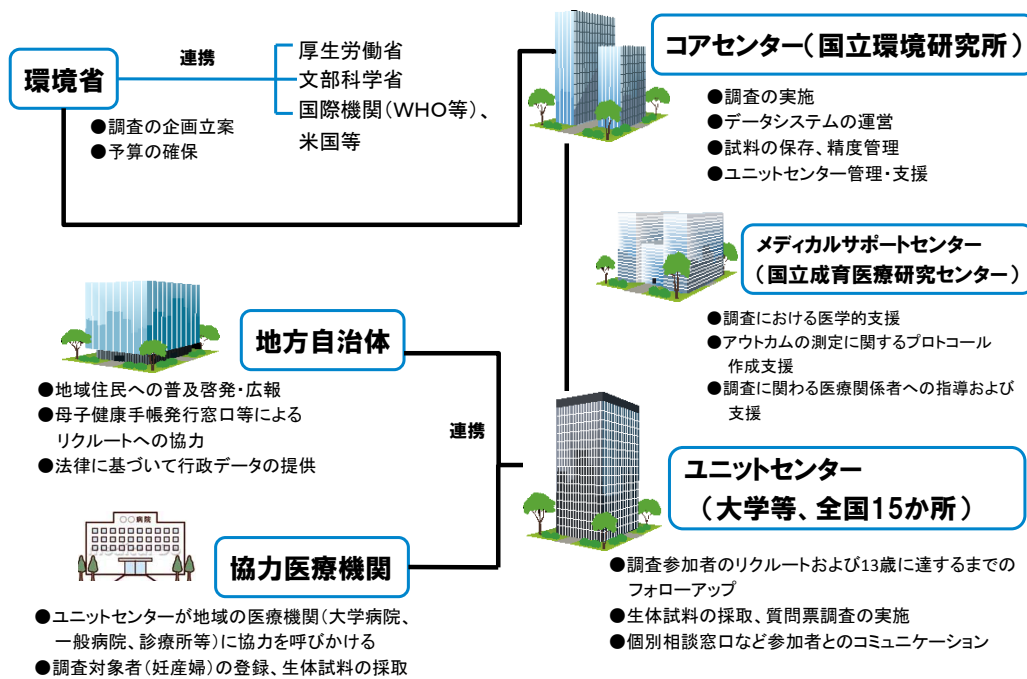


子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

- ▶ 環境要因が子どもの発達と健康に及ぼす影響を調査する
- ▶ 出生コホート研究
 - ケースコホート、nested case-control研究含む
- ▶ 10万組の親子（リクルート：2011年1月－2014年3月）
- ▶ 予算：年間50–60億円（環境省プロジェクト）
- ▶ 子どもが13歳になるまで追跡調査
- ▶ 質問票調査、生体試料分析、環境測定のみ組み合わせ
- ▶ 生体試料の長期保管



エコチル調査の組織



調査地点



対象アウトカム（疾患）

- ▶ 生殖
 - 死産、早産、低出産体重など
- ▶ 先天性奇形
- ▶ 神経精神発達
 - 自閉症、自閉症スペクトラム、学習障害、ADHDなど
- ▶ 免疫系障害
 - 喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、川崎病など
- ▶ 代謝、内分泌障害
 - 糖代謝異常、ひまんなど
- ▶ がん、悪性腫瘍



環境要因

- ▶ 化学物質
 - PCBs、PBDEs、PFCs、POPs、PAHs、農薬、EDCs、合成香料、フタル酸、パラベン、トリクロサン、紫外線吸収剤、コチニン、カフェイン、金属など
- ▶ 生活習慣
 - 栄養、生活リズム、喫煙、飲酒、感染症、服薬など
- ▶ 社会経済的状態
 - 教育、家庭収入など
- ▶ 職業
- ▶ 環境
 - 大気、屋内空気、PM、ハウスダスト、温湿度、騒音など
- ▶ 遺伝的要因



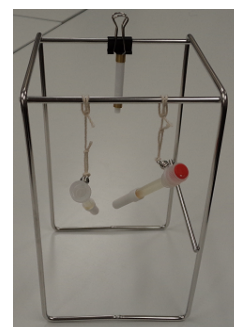
エコチル調査の進捗状況

- ▶ 2011年1月に始まったリクルートが2014年3月に終了
 - 母親登録数：103,103（同意率：約80%）
 - 出生数：99,991
 - 父親登録数：51,912
- ▶ 質問票調査：妊娠期～5.5歳時（6ヶ月ごと）
- ▶ 生体試料採取：1ヶ月検診時まで終了
 - 血液、母乳、尿、あわせて > 400万本、他、毛髪、DBS
- ▶ 詳細調査開始
 - 2014年11月から全体調査参加者から抽出した5,000人を対象とする家庭環境調査（1.5歳、3歳）
 - 2015年4月から精神神経発達検査・医学的検査（2歳、4歳）



家庭環境調査（環境測定）

- ▶ 家庭訪問調査（1.5歳、3歳）
 - 5,000人を対象とする詳細調査で、1歳半と3歳時に家庭訪問を行う
 - 子ども寝具上ダニアレルゲン、エンドトキシン測定
 - 小型ポンプによる浮遊粒子状物質測定
 - パッシブサンプラーによるVOCs、アルデヒド類、酸性ガス測定（7日間）
 - 掃除機ダスト採取（1ヶ月間）
 - 住環境調査票



精神神経発達検査・医学的検査

- ▶ 精神神経発達検査（2歳、4歳）
 - 新版K式発達検査
- ▶ 医学的検査（2歳、4歳）
 - 身長、体重、頭囲、バイタル
 - 小児科医師診察
 - 採血
 - 採尿（4歳のみ）



ゲノム研究だけでは解けない

Symphony No.5 ベートーベン交響曲第5番

I
Allegro con brio (♩ = 108) L. van Beethoven, Op. 67
1770 - 1827

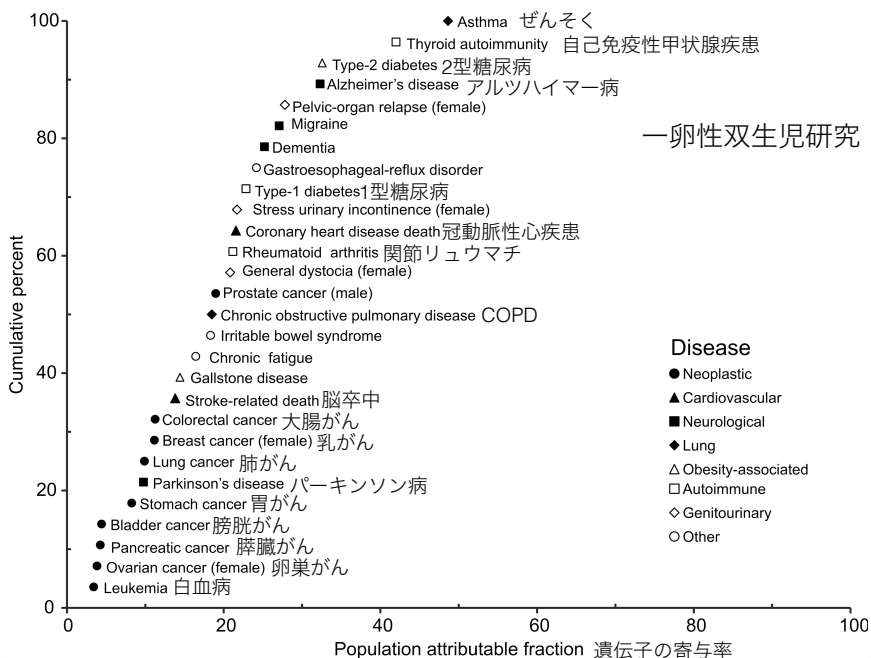
ゲノム研究だけでは解けない



Conductor Fritz Busch's handwriting, <https://www.finebooksmagazine.com/issue/201005/music-1.phtml> | 33

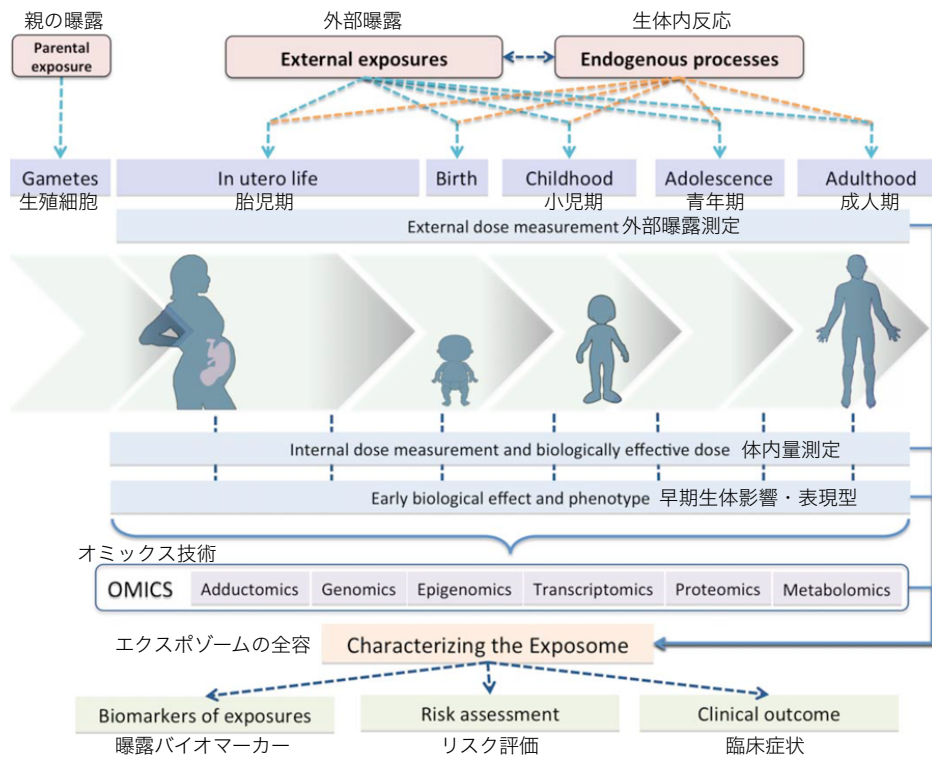
ゲノム研究だけでは解けない

▶ 遺伝要因は慢性疾患の主要な原因ではない



Stephen M. Rappaport, PLoS One, 2016 | 34

エクスポゾーム (Exposome) : 一生の全曝露



“You can’t change your genes,
but you can change the environment.”

— Linda S. Birnbaum, NIEHS

上医医国

中医医民

下医医病

陳延之「小品方」