

世界における内分泌かく乱化学物質研究の動向

——講演会報告

国立研究開発法人国立環境研究所／医学博士 中山祥嗣 (文責: 栗谷しのぶ)

内分泌かく乱化学物質 (EDC) の世界的な研究が日進月歩で進んでおり、その結果、人への影響を含めた様々なことがわかってきています。国民会議では、12月3日、国立研究開発法人国立環境研究所の環境リスク・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で室長を務める中山祥嗣先生をお招きし、世界における EDC 研究の動向についてご講演いただきました*1。

科学者たちが EDC 問題に立ち上がる

研究者にとって、社会とのコミュニケーションはあまり得意な分野ではありません。しかし、近年、より多くの研究者が、研究だけをしてはいけないことに気づき、社会的な活動をはじめています。いかにして科学的知見を政策に反映させていくかということが課題になっています。科学者はサイエンスに基づいて行動しなければなりません。科学者でいながら政治に関わる活動するのは難しい。それでもやらざるを得ない状況なのです。

EDC による健康影響は、それを予防しないことによる経済的損失が相当大きいと見積もられています。ニューヨーク大学のトラサンデ教授らは、EU では、EDC によって1年間に約19兆円 (1570億ユーロ) の経済的損失が発生していると試算しました*2。この試算によると、健康

影響による分類では、精神神経の影響 (ADHD を含む) が最も多く、年間約16兆円にのぼります。物質による分類を見ると、殺虫剤が最も大きく年間約15兆円です。この損失額は、日本の国家予算96.7兆円 (平成28年度) と比較してもかなり大きなものです。

この金額については研究者の間で様々な議論があります。しかし、たとえこれが100倍違ったとしても1900億円にもなります。これだけの経済的損失が試算されているにもかかわらず、これを予防するための研究分野にはそれに見合う予算はついていません。

実際に何が起きているのか

近年、発達障害をもった子どもが急速に増えています。2011年に Nature *3 に掲載された記事によれば、自閉症と診断される子どもが1975年に5000人に1人だったのが、2009年には110人に1人にまで増加したとのこと。日本でも、普通学級に通う公立小中学校の6.5% (約61万人相当) に発達障害の可能性があることが文部科学省の調査でわかっています*4。

増加の要因のひとつとして診断技術の向上や社会的関心の高まりなどが影響していると考えられます。しかし、この急激な増加の約半分は理由がわかっておらず、研究が必要です。

EDC の定義

●米国環境保護庁 (US EPA)

US EPA は、EDC の定義を「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及ぼす外因性 (体の外の) 物質」としています。ここでは、①外因性の物質が、②生き物の体内に存在する内因性のホルモンに対して影響を及ぼすこと、という内因性と外因性の2つの要素が重要です。

●米国環境保健科学研究所 (NIEHS)

NIEHS は、EDC を「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」をいうとしています。この定義には影響を及ぼす可能性のある物質も含まれます。

EDC には、自然界に存在する物質も人工の物質もあります。この中には、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、様々な生活用品の中に含まれています。

EDC の作用

EDC 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、過剰な刺激を起こす場合もあります。EDCが細胞内の受容体と結合し、内因性のホルモンの邪魔をすることにより、正常な信号が送れなくなり、適切な応答ができなくなることもあります。抗エストロゲン物質や抗アンドロゲン物質がその例です。肝臓などでもホルモンの代謝などに影響することもあります。

例えば甲状腺ホルモンは、これが神経細胞の分化や発達に影響を与えています。ここに影響が出ると脳の発達に影響が出てしまいます。このような視点はこれまでの評価では欠けていましたが、近年の研究により、甲状腺ホルモンが子どもの脳の発達に大きな影響を及ぼすことが確定的になりました^{*5}。国際内分泌学会は、甲状腺ホルモンの阻害について警告を鳴らしています。

米国の取り組み

US EPAは1998年にEDCのスクリーニングプログラムを発表しました。このプログラムは、2段階でEDCの評価をしようというものです。第1段階で市場にある培養細胞試験（バイオアッセイ）、コンピュータを使った試験（ToxCastTM）、コンピュータモデルやロボットを使った21世紀毒性評価プログラム（TOX21）によってスクリーニングをするものです。第二段

階ではそれに基づいてリスク評価をします。

TOX21により1万種を超える化学物質の検査が終わりましたが、市場には100万種もの化学物質が存在します。次々と新規物質が開発されるため、現状のスクリーニングでは追いついていません。

欧州の取り組み

欧州は予防原則に基づく政策が多く、また、市民の声が非常に大きく、市民が嫌だというのはつくりたい雰囲気があります。欧州では、EDC規制を短期目標、中期目標、長期目標に分けて、短期目標として、詳細評価のための優先順位付けをし、2006年までに575物質のスクリーニングを完了させ、うち320物質について内分泌かく乱作用を確認しました。この結果はネット上で公表されています。

また、中期目標として、試験法を開発するための開発研究プログラムを進めてきました。さらに中期目標の一環として、欧州は現在、EDCのミクスチャー評価の試験法開発等を進めています。これには欧州委員会の環境総局、保健・食品安全総局、化学品庁、食品安全庁といった行政機関が関与しています。主なものとしてはHorizon 2020という大規模な研究助成計画のEuroMixとEDC-MixRiskというプログラムがあげられます。EuroMixは、オラン



中山祥嗣氏

ダ国立公衆衛生環境研究所を代表とした22の研究機関による複合影響共同研究で、ハザードの研究をしています。EDC-MixRiskは、Swetox（スウェーデン6大学）を中心とした、欧州5大学と米国1大学による共同研究で、疫学研究と実験研究を組み合わせてリスク評価法の開発を目指しています。

長期目標として、欧州はREACH規則、植物防護製品（農薬）規則、殺生物製品規則に基づいてEDCの規制を具体化とすることを決めました。規制化に向けて今年6月に欧州委員会がEDCを同定するための基準案を公表し、今月初旬にその基準案の評価を行うことになっています。

しかし、委員会の基準案に対しては、あまりにも厳しすぎるという批判がされています。基準案は因果関係の立証のために証拠を添付することを求めています、人のデータを必ず要求することには無理があります。また、基準案はEDCであるか否かの二者択一になっています。メカニズムがわかっているのであれば動物実験で同定できるのではないかと、IARCによるがんの5段階評価のように、ランクづけすべきではないかとの意見が専門家からも出てい

ます。この基準案は、これから欧州議会の中で議論されることとなります。

世界保健機関(WHO)と 国連環境計画(UNEP)の取り組み

WHOとUNEPは、2012年にEDCに関する研究の最新情報を盛り込んだ報告書「内分泌かく乱化学物質の科学の現状2012」*6を共同で公表しました。そして、この報告書の中で、ヒトの内分泌系疾患や異常が増加しているにもかかわらず、リスクが大幅に過小評価されていることに警鐘を鳴らしました。

そして、政策決定者がとるべきアクションとして、① EDCに関する研究を推進しよりよい試験法を開発すること、②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こと、③単純な量・反応関係を前提とした規制にとどまるべきではないこと、④早急にEDCを特定し曝露軽減策をとるべきこと、⑤世界的・学際的プログラムが必要であることを提言しました。

科学者の 取り組み

研究者ひとりひとりの声は小さいものです。研究者が集まっていかに声を大きくするかが課題です。また、科学的にはEDCの有害影響が明らかであるにもかかわらず、一部の科学者によって研究成果の信頼性をおとすような発言や活動が行わ

れています。それによって市民や政治家が影響を受けるおそれがあります。

そうした中、2016年に科学者たちは、EDCの人の健康への影響は科学的事実であり、すべての科学者は科学に準拠して行動すべきという「ベルリン宣言」を発表しました。

また、世界120の国から1万7000人以上の研究者が登録する国際内分泌学会は、2009年と2015年に2回にわたってEDCに関する科学的声明を出しています。第1回目は、男女の生殖機能、乳腺発達と乳がん、前立腺がん、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し、第2回目はとりわけ脳への影響について詳細に取り上げ、ミクスチャーや疫学調査にも言及しました。同学会は近いうちにEDCのための新たなタスクフォースを立ち上げる予定です。

統合曝露影響分析 (IEEA)

IEEAは、環境中や生体試料中の化学物質の濃度とそれによる影響を同時に分析するために、それぞれの研究者が集まるプラットフォームをつくろうという試みです。国立環境研究所が事務局を担っています。

化学物質の毒性を研究する専門家と環境中等に存在する化学物質を測定する研究者はほとんど交流がなく、両者が協力することには大きな

意義があります。2012年に国立環境研究所主催で国際ワークショップを開催し、その後数回にわたって国際的なワークショップを開催しています。来年はオランダで開催する予定です。

子どもへの 影響が重要

胎児期の化学物質への曝露の影響が大人になってから現れる可能性もあります。脳は非常に重要な組織で、そこへ血液から不要な物質が流れ込まないようにする関所があります。これを血液脳関門といいます。これを血液脳関門は生まれてからしばらくは完成しないといわれており、それまでの間は化学物質が容易に脳内に取り込まれてしまいます。子どもは小さな大人ではありません。

子どもは大人とは違った曝露特性があり、成長過程にあります。たとえば胎児期や乳児期は、胎盤や母乳を通して化学物質に曝露します。食べ物以外のものでもなんでも口に入れてしまいますし、身体的にも地面に近く、体積対体表面積比が大きいという特性があります。また、自分では危険を察知することができません。

胎盤や母乳などを通して母親の曝露が子どもの健康に影響を与えます。ただ、完全母乳を推奨しすぎることはかえって母親のプレッシャーになることもあります。私達の研究室では、現在、母乳内の化学物質

12月3日に開かれたこの講演会
に多くの市民が参加しました。



をできるだけ安く分析できるように
するための研究を進めています。分
析結果を母親に伝えるパンフレット
等を作成して、必要に応じて混合育
児でもいいということをきちんと言え
るシステムが必要ではないかと考え
ています。

出生コホート 研究

いま、世界各国で大規模出生コ
ホート研究が行われています。従来
の疫学では、一つの曝露要因と一つ
の影響の関連性を検討するために、
数十の因子で調整をするというやり
方をやってきました。しかし、個人
個人の違いは数十どころではありま
せん。複合同時曝露の場合にはさら
に複雑です。米国の出生コホート研
究は2014年で中止になってしまいま
したが、欧州ではデンマークの
DNBC やノルウェーの MoBa が10
万人規模で行われています。アジア
では日本のエコチル調査が10万人
規模で行われているほか、最近韓
国も KO-CHENS を始めました。

環境省のエコチル調査は、予算
規模が大きく、化学物質の影響を詳
細に調査することができることに意
義があります。妊婦さんからボラン
ティアを募集して、10万組の親子を

対象に、子どもが13歳になるまでの
追跡調査を実施します。質問票によ
る調査、生体試料の分析、環境測
定を組み合わせています。

2011年11月に始まった参加者募
集（リクルート）が2014年3月に終
了し、2014年11月から全体調査参
加者から抽出した5000人を対象とす
る家庭環境調査、2015年4月から精
神神経発達検査・医学的検査を開
始しました。家庭環境調査では、1
歳半と3歳児に家庭訪問を行い、子
どもの寝具のアレルゲン等の測定、
室内の浮遊粒子状物質の測定等を行
います。精神神経発達検査と医学
的検査は2歳と4歳を対象に行いま
す。子ども達が検査後に楽しんで
帰ってくれるような環境づくりに努
めています。

ゲノム研究だけでは 解けない

これまで長年の間ゲノム研究に多
額の研究費が費やされてきました
が、ゲノム研究だけでは解けない部
分があります。たとえば、ベートー
ベン交響曲第5番のスコアはいつも
一緒でも、演奏は毎回違うようなも
ので、同じゲノム配列をいかに解釈
するかという点には、環境もかか
わってきます。慢性疾患の主要な要

因は環境で、遺伝要因ではないとい
うことも一卵性双生児の研究によっ
てわかっています。一生の全曝露
（Exposome）を把握することで病気
の予防につながるのではないかと
いう試みも始まっています。

NIEHS のリンダ・バーンバウム
所長は、「遺伝子を変えることはでき
ないが、環境を変えることはでき
る」と言っています。また、中国の
陳延之は「小品方」として「上医は
国を医（い）す、中医は民を医す、
下医は病を医す」と言っています。
本当の医者国を癒すことができる
という考え方は、公衆衛生に通ずる
ものがあります。しかし、これはひ
とりでできることではありません。市
民の皆様方のご協力も重要です。

*1 中山先生の本講演は、国立環境研究所のメン
バーとしてではなく、研究者としての意見によ
るものであることをご留意ください。

*2 Leonardo Trasande, et.al “Estimating
Burden and Disease Costs of Exposure to
Endocrine-Disrupting Chemicals in the
European Union”, The Journal of Clinical
Endocrinology & Metabolism, April 2015
[http://www.med.nyu.edu/pediatrics/
research/environmentalpediatrics/policy-
research/disease-burden-and-costs-due-
endocrine-disrupting-chemicals](http://www.med.nyu.edu/pediatrics/research/environmentalpediatrics/policy-research/disease-burden-and-costs-due-endocrine-disrupting-chemicals)

*3 Karen Weintraub, “Nature”, 2011年11月

*4 毎日新聞2012年12月6日

*5 Gilbert ME, et al (2012) Neurotoxicol,
33: 842-852

*6 [http://www.who.int/ceh/publications/
endocrine/en/](http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/)