

## 「内分泌攪乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理」

国立環境研究所

環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクト

総合研究官

鈴木 規之



鈴木と申します。よろしくお願ひいたします。(資料:1)

本日は、私は内分泌攪乱化学物質というプロジェクトに所属しておりますので、私どもの方で考えておる内分泌攪乱化学物質における問題意識について、ちょっとさわりで考えを述べまして、続いて私どもの登録課題でもあります、我々の環境ホルモン・ダイオキシンプロジェクトの研究状況について、プロジェクトリーダーの森田に代わって簡単に御紹介させていただきます。最後に、私の方の勝手な考えとして、内分泌攪乱化学物質を含む化学物質のリスク管理への展望を一言だけ言わせていただきたいと思います。(資料:2)

内分泌攪乱化学物質について、これがどういう物質かという定義も議論がどうもあるようですけれども、私どもはある意味余り難しく考えておりませんで、一般的に人あるいは野生動物の内分泌攪乱作用を攪乱し、生殖機能障害等を引き起こす可能性がある環境化学物質というふう考えることにしております。(資料:3)このような物質があるかもしれない、あるいは影響があるかもしれないという問題に対して、問題をきちんと設定しようとする、以下の3点のようになるのではないかなと思っております。

まず第1は、このような内分泌攪乱という作用が生態系、あるいは人に対して重大な影響を持つというようなことが推測、あるいは観測されるのだろうかという疑問を解く必要があります。

次に、内分泌攪乱による影響があるとしますと、まず、発現機構は何かということ当然明らかにする必要があります。

最後に、このような物質あるいは作用というものに対して、リスクの評価あるいは管理をするためにどういうことをする必要はあるかということを考える必要があります。この3点の問題意識に対応しまして、プロジェクトを構成してまいりました。

具体的には「環境汚染の現状の把握」「影響メカニズムの解明」「計測手法」の開発、「対策技術」の開発検討という、大きな4つぐらいの課題に分けて、それぞれの中にサブテーマを設定いたしまして、検討を進めてきております。(資料:4)、(資料:5)

例えば、具体的には環境汚染の現状の把握という点に関しましては、「生態系への影響の把握」といたしまして、海生・淡水生物への影響の実態解明の調査を進めてきておりますし、あるいはそれに対応する影響機構の解明というものも進めております。

「環境汚染状況の把握」という点に関しまして、例えば東京湾におきまして、生態調査と化学・生物検定と併せました総合的な調査を実施しておるところでございます。あるいは「人への影響機構解明」に関しましては、脳・神経系への影響等の検討を進めております。

「計測手法」に関しましては、分析手法また高感度の計測手法、生物検定法、あるいはダイオキシンに関連する簡易あるいは臭素化ダイオキシンの分析法を検討し、最後に「対策技術」等の検討を進めるということをしております。

今日は時間も非常に限られておりますので、この中から、プロジェクトリーダーと私とで選んだ幾つかのものについて、かいつまんで御紹介させていただきたいと思っております。

まず「生態影響の実態と機構解明」という我々の課題設定に対して、幾つかの具体的な研究課題を行っております。(資料:6)

「海生生物への内分泌かく乱の実態と機構解明」ということに関しまして、主に巻貝を中心にイボニシ、アワビ、アサリを中心にしました、主に個体レベルあるいは個体群レベルの影響の有無を検討するフィールド調査を継続してやってきております。

もう一つは、東京湾におきまして、これは数年前に開始したものでございますが、もう少し進みまして、群集あるいは生態系レベルでの影響が解明できないかということを考えてまして、20定点のフィールド調査を行うということを進めております。

これらに対応いたしまして、観察された現象に関する影響機構の解明を進め、あるいはこれらの経験を生かしまして、水生生物を用いました内分泌攪乱化学物質の試験法に関する貢献を進めるというようなことをやってきております。

これは、日本における巻貝イボニシのインボセックスと有機スズ汚染の関係あるいは調査結果を示したものでございますが(資料:7)、これは多分堀口さんが何度も色々ところで紹介しているかと思っておりますので、余り詳しくは申し上げませんが、現在に至るまで、イボニシのインボセックスの状況というものは余り改善が進んでおらない状況でありまして、それが有機スズとの関連であるという点が次に示していますように、かなりはっきりとしております。したがって、このイボニシのインボセックスという症状に関しましては、かなり明白な影響が見られているものであると考えております。

この図は(資料:8)イボニシに対しまして、9シスレチノイン酸とトリフェニルスズを投与した結果、観察されたメス個体のペニスの伸長を観測したものでございますけれども、9シスレチノイン酸とトリフェニルスズがほとんど同程度のペニスの伸長を引き起こすということを非常に鮮やかに示した結果でございます。ところでこの9シスチレノイン酸というものはRXRと呼ばれる核内受容体のリガンドであります。

この実験結果は、ほかの幾つかのデータと併せてでございますが、このイボニシのインボセックスの症状の誘導に関しまして、核内受容体のRXRが恐らく非常に重要な役割を果たしているということを初めて証明した結果であると、我々としては考えております。

この図は、ミジンコの繁殖毒性試験におきまして、ミジンコのオスの子どもの出現数を化学物質の投与との関係において調べたものでございます(資料:9)。ミジンコというものは御承知のとおり、一般的にはオスの子どもは産生しない種でありますけれども、何らかの環境ストレス、例えば、水温の変化であるとか、えさの欠乏であるとかというような環境のストレスに対しまして、オスを産生するということが知られております。

しかしながら、これまで化学物質がミジンコの性比に対してどのような影響を与えるかということは、実は実験的にはほとんど検証されておらなかったところでありまして、この実験ではフェノキシカルブとピリプロキシフェンという2つの幼若ホルモン作用を持つ殺虫剤でございますけれども、この殺虫剤がかなり低い濃度におきまして、環境ストレスを与えたときとほとんど同様にミジンコがオスの子どもを産生する産生率を明確に引き上げるということを示した結果でございます。

このことは、特に無脊椎動物全般に対して、環境ホルモン作用のスクリーニングとして非常に有効であると評価されまして、OECD等でも試験法として採用されつつあるというふうに聞いております。

次は「人への影響・機構の解明」という点について、少しかだけデータを御紹介させていただきたいと思っております。(資料:10)

この研究課題の中では、ダイオキシンについて、人、胎児、新生児等の影響についての幾つかの検討を進めております。また、脳・神経系への暴露と行動異常、あるいは幼若期の甲状腺ホルモン不足の脳・神経系に与える動物実験法の確立についての幾つかの検討課題を進めております。

人の母乳中のダイオキシン濃度と、母乳中におけるCYP1A1の発現の関連を調べたところ、PCB濃度とCYP1A1の発現の間に有意な相関が見られたことを見出しております。(資料:11)

このことは我々といたしましては、CYP1A1というものが母乳におけるダイオキシン暴露のバイオマーカーとして有効であることを示しているものと考えております。

次はノックアウトマウスを用いまして、甲状腺ホルモンに対して、作用メカニズムを探った研究の成果でございますけれども、左側の図はAhRのノックアウトマウス、右側はTTRのノックアウトマウスを使った実験でございますが、この実験がはっきり示していることは、ダイオキシンTCDDはAhRを介してT4に対する影響を与え、一方、PCB118はTTRを介してT4に対する影響を与えるという、違う物質でもあるがしばしばTEQとして同様に評価される物質であるにもかかわらず、違う経路を通るということを示しているものでございます。(資料:12)

こちらは我々がテストしました、水酸化PCBの91物質について、人のER、TR、RXRの各受容体への結合を酵母の*in vitro*のアッセイ法でスクリーニングした結果でございます。(資料:13)

これは、我々の実験結果としての解釈は完全に終わっているものではないし、構造活性

相関等も、これからの検討ですが、私自身の印象としては、ERあるいは核内レセプターに対する結合能を持つ物質なので、ある種構造的には類似している物質であるにもかかわらず、非常に違っているとかが、重なりはあることはあるけれども、非常に少ないと考えられます。これは実際の類縁物質として、我々が今まで考えてきた多くの物質の中におきましても、実際の毒性発現のメカニズムはかなり違っている可能性があるということを恐らく示唆しているのではないかと考えています。まだこれについては、検討が必要であります。

次に、内分泌攪乱化学物質の環境分析法について幾つかの研究をこの中で進めております。(資料:14)

まず、高感度化あるいは分析技術の適用ということにいたしまして、NCI、LC/MSを用いた分析法を進めております。

また、迅速・高感度生物検定法の開発、あるいはダイオキシン類につきましても、簡易分析法の開発、あるいは臭素化ダイオキシン類の分析法の開発というようなことをやってきております。

これは、分析法の検証と応用、あるいは、先ほど東京湾の生態系調査の一部ですが、同時に分析法の適用と、東京湾における群集レベルの影響の解明を目指して進めている一環した調査の中で行われています。(資料:15)

具体的には、東京湾20定点におきまして、表層水、底層水あるいは表層泥のサンプリングを年に4回しております。同時に流入河川水、下水処理場についての調査を行い、これらについて化学分析、バイオアッセイ及び生物調査を進めているところでございます。分析結果については、流入水と表層水、底層水、底泥というような形で、このような物質の測定を進めてきているところでございます(資料:16)。

こちらは今の調査におきまして、東京湾におけるマコガレイのオスとメスのピテロゲニン濃度の経月変化を調べたものでございますが、とりあえずこの調査の範囲におきまして、東京湾のオスで夏期にやや高濃度のピテロゲニンが検出されております。(資料:17)

しかしながら、この調査で東京湾の対照地域として北海道の知内を調べておりますが、この差及び実際には精巣卵等の組織異常が生態観察されないということを考えますと、今後、東京湾のマコガレイの生態に対して、化学物質がどのような影響を与えているか、もう少し慎重な検討を進めていきたいと思っております。

臭素化ダイオキシンについては、ヒト、生体試料及び底質等の分析法の開発を行いまして、ヒト母乳に対する結果は多分初めての成果ではないかと考えております。(資料:18)

リスク評価と対策技術の点につきましても、幾つかの技術的な開発の検討を進めております。(資料:19)

リスク評価・管理技術という点に関しましては、また暴露の空間分布を評価するためのGIS多媒体モデルというのを開発する仕事をしております。このモデルについては、これまで既に欧州等での国際比較研究に参加して、モデルの地固めをしてきているという状

況でございます。

以上のようなところが、我々のプロジェクトの大体のまとめであります。(資料:20)

最後に、内分泌攪乱化学物質研究が、この何年間か非常に広範に行われてきたわけですが、少ないとも生態系へのある種の物質と、ある種の影響というものはかなり明瞭に観察されたのではないかと考えております。(資料:21)

また同時に、それを受けまして毒性発現機構の解明というものが非常に進んでおりまして、今、お示したような核内受容体に対する多くの知見、あるいは遺伝子発現等についての多くの知見というのは、恐らく内分泌攪乱という域を超えて、これからの化学物質のリスク評価に大きな影響を与える知見になるのではないかと考えております。

ただし、一方でこういう毒性メカニズムの詳細な知見が、今のところ実際のリスク評価に必ずしもきれいに反映されていないという点で、明らかにギャップがあるというのが問題かなと考えておりまして、この点が将来の課題ではないかと考えております。

あと、全体の大ざっぱな私の感想としましては、フィールド観察が重要であるということ、環境ホルモンを含めまして、特異的な毒性発現機構への着目は常に重要であるという点を指摘させていただきたいと思います。

最後に、これらを踏まえまして、こうしますといろいろ情報が増えてくるのでありますが、これらの情報量のある意味でこなして化学物質のリスクの総合的な評価をするというような視点を持つことが重要ではないかと、私個人としては考えております。

資料：1

**内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理プロジェクト**

国立環境研究所  
鈴木規之

資料：2

### 内容の概要

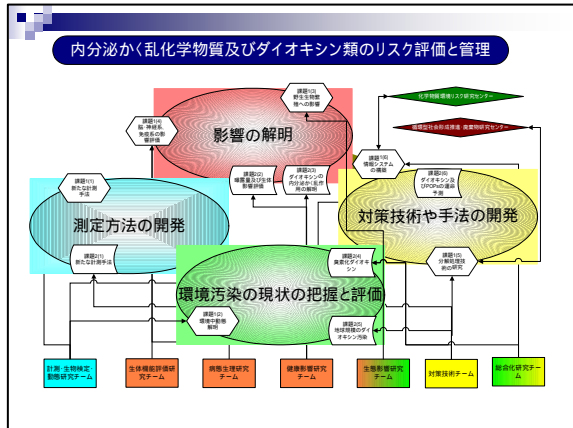
- 内分泌かく乱化学物質における問題
- 国立環境研究所 環境ホルモン・ダイオキシンプロジェクトにおける研究状況
- 今後の内分泌かく乱化学物質を含む化学物質リスク管理への展望

資料：3

### 内分泌かく乱化学物質の問題

- 内分泌かく乱化学物質
  - 人や野生動物の内分泌作用をかく乱し、生殖機能阻害等を引き起こす可能性のある環境化学物質
- 問題意識
  - 内分泌かく乱による生態系・人への重大な影響が推測されるか？
  - 内分泌かく乱による影響発現機構は何か？
  - リスクの評価と管理の手法は何か？

資料：4



資料：5

### 研究プロジェクトの目的と構成概要

目的		
環境汚染の現状の把握	生態系への影響の把握	・海生・淡水生物への影響の実態と機構の解明 ・巻貝全国調査、定点調査、ヒメタニシ繁殖生態 ・生態影響試験法開発
	環境汚染状況の把握	・東京湾調査 ・生態調査および化学・生物検定法の適用
影響メカニズムの解明	生態系への影響機構解明	・巻貝のインボセックス発現メカニズムの解明 ・幼若ホルモン様作用物質の性決定への影響 ・精巣卵形成および性転換に関する基礎的研究
	人への影響機構解明	・ダイオキシン類毒性発現機構の解明 ・脳・神経への内分泌かく乱機構の影響解明 ・超高磁場MRIによる脳機能マップ、代謝解析
計測手法	・高感度分析手法の開発 (LC/MS, NCI) ・生物検定法の開発 ・ダイオキシン類曝露分析法の開発 (LR MS, 煙道ガス) ・臭素化Dxxnの分析手法と環境動態解明	
対策技術	・対策技術の開発 ・GIS環境動態モデル開発 ・リスク評価と管理のための統合情報システム開発	

資料：6

### 生態影響の実態と機構解明

- 海生生物への内分泌かく乱の実態と機構解明
  - イボニシ全国調査、定点調査
  - アワビ全国調査、定点調査
  - アサリ全国調査、シャコ調査
  - マコガレイ調査
  - マコガレイ室内実験
  - 機構解明
  - 東京湾における20定点調査
- 水生生物の内分泌かく乱化学物質の試験法開発
  - OECD validation test Phase 1B on the fish screening assay for endocrine active substances の実施 (メダカ)
  - 日米二国間協力実務者会議の開発 (第1回:メダカFLCT, 2-gens test, および甲殻類試験) に関する意見交換
  - オオミジンコを用いた甲殻類における内分泌かく乱化学物質試験法 (Enhanced Test Guideline 211) のOECDへの正式提案について (ミジンコ)
  - 両生類 (アフリカツメガエル) における内分泌かく乱化学物質試験法の検討
- 生態影響機構解明
  - 巻貝のインボセックス発現メカニズムの解明
  - メダカにおける精巣卵形成および性転換に関する基礎的研究