外因性内分泌かく乱物質（いわゆる環境ホルモン）について

Endocrine Disruptors

小松 一裕

Komatsu, Kazuhiro

(財団法人 日本食品分析センター)

Japan Food Research Laboratories

1. 外因性内分泌かく乱物質とは何か

「外因性内分泌かく乱物質（いわゆる環境ホルモン）」とは“動物の生体内に取り込まれた場合に、本来その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質”を意味する。近年、内分泌学をはじめとする医学、野生生物に関する科学、環境科学等の研究者・専門家によって、環境中に存在するいくつかの化学物質が、動物の体内のホルモン作用をかく乱することを通じて、生殖機能を阻害したり、悪性腫瘍を引き起こすなどの悪影響を及ぼしている可能性があるとの指摘がなされている。これが「外因性内分泌かく乱物質問題」と呼ばれているものである。

日本の省庁は「外因性内分泌攪乱化学物質」、「内分泌かく乱化学物質」、「内分泌かく乱物質」を用いている。海外では Endocrine Disruptors (EDs), Environmental Endocrine Disruptors, Endocrine-Disrupting Chemicals, Environmental Hormones 等の用語が用いられている。日本では「環境ホルモン」という呼称がマスコミに登場してから世間一般に広まった。

1998年3月 IPCS（国際化学物質安全化計画）は「内分泌かく乱物質とは、健康な生物、その子孫または小集団（亜群）において、内分泌系機能を変化させ、結果的に健康に有害影響を及ぼす外因性物質または混合物をいう。」という実用的定義について合意している。

2. 科学的知見の不十分性

内分泌かく乱物質問題に関しては、ヒトや野生生物への影響を示唆する科学的報告が多くなされているものの、報告された異常と原因の因果関係、そうした異常が

発生するメカニズム等に関しては、いまだ十分には明らかにされていない。環境中にはヒトおよび動物のホルモン作用をかく乱する物質がいくつか存在する。今後は、指摘されているヒトや野生生物の異常を検証するために報告の例数を増やすこと、統計的な解析を深めること、環境汚染状況や環境汚染を通じたヒトや野生生物への摂取量の把握、影響が発現する作用メカニズム解明等のための調査・研究を一層深めていくことが求められている。また、現在までに指摘されている約70の物質を含めて、より幅広い化学物質について、それが内分泌かく乱作用を有するのか否か、どの程度の作用力を持つものであるか等を明らかにする必要がある。

3. 内分泌かく乱物質リスト

環境庁環境ホルモン戦略計画 SPEED'98でリストしている化合物は、約70種あるが、基本的には世界野生生物基金（WWF）の指摘リストに拠っている（表1）。

ここでは、規制が必要な残留性有機汚染物質と一般化学物質のうちビスフェノールAについて述べる。

(1) 残留性有機汚染物質（POPs; Persistent Organic Pollutants）

POPsとは難分解性有機化合物のことで食物連鎖を通して濃縮され、高次の生物で濃縮が高くなる。POPsにはPCBs、ダイオキシン類、DDT類、クロルデン類、ヘブタクロルを含む12物質が含まれる。1974年 Rappeらは、これらのPOPsはガスやエアロゾル状態で広域移動し、放出源から数千キロ離れた寒冷地域で凝縮することを報告した。その結果として極地の海水を、さらには野生生物を汚染することが示唆された。

ダイオキシンはヒトにとって最も毒性の強い化合物で非意図的にごみ焼却場、森林火災、火山活動で発生する。哺乳動物を用いた実験では内分泌系への影響として脳下

表1 内分泌かく乱物質としてリストされた化学物質

用途	化学物質
非意図的生成物	副生成物；ダイオキシン類，ベンゾピレン 中間生成物；2,4-ジクロロフェノール，オクタクロロスチレン，スチレンズ，4-ニトロトルエン，n-ブチルベンゼン 代謝物；トランスノナクロル，DDE，DDD，ヘブタクロルエポキシサイド，オキシクロルデン
農薬	殺虫剤；DBCP，DDT，メトキシクロル，クロルデン，ヘブタクロル，アルドリノ，ディルドリン，エンドリン，ヘキサクロルシクロヘキサン，エチルパラチオン，カルバリル，ケルセン，ミレックス，エンドスルフェン，マラチオン，メソミル，トキサフェン，アルディカーブ，キーボン，シベルメトリン，エスフェンバレレート，フェンバレレート，ベルメトリン，メトキシクロル 殺菌剤；ヘキサクロロベンゼン，ペンタクロロフェノール，ペノミル，マンゼブ，マンネブ，メチラム，ビンクロゾリン，ジネブ，ジラム 除草剤；ペンタクロロフェノール，2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸，2,4-ジクロロフェノキシ酢酸，アミトロール，アトラジン，アラクロール，シマジン，ニトロフェン，トリフルラリン，メトリブジン 防汚剤，船底塗料；有機スズ剤（トリブチルスズ，トリフェニルスズ）
工業的使用	熱媒体，ノーカーボン紙，電気製品；ポリ塩化ビフェニル（PCB） 難燃剤；ポリ臭化ビフェニル（PBB） 界面活性剤；アルキルフェノール 保香剤，紫外線吸収剤；ベンゾフェノン 重金属；カドミウム，鉛，水銀
プラスチック，樹脂製造	分散染料，写真薬，樹脂の硬化剤；アミトロール 樹脂；アルキルフェノール，ビスフェノールA 可塑剤；フタル酸-2-エチルヘキシル，フタル酸ジブチル，フタル酸ジ-n-ブチル，フタル酸ジシクロヘキシル，フタル酸ジエチル，アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル
医療用薬剤	調剤，避妊薬；閉経時のホルモン剤，DES（ジエチルスチルベステロール），避妊薬
植物ホルモン	植物性エストロゲン；ダイゼイン，ゲニステイン，クメストロール，フォルモネクチン，バイオカニンA

参考資料 WWF ホームページリスト，環境庁リスト，OECD 質問状への回答，奪われし未来
POPs 化合物を□○○○で示した。

表2 平成8年度 食品中のダイオキシン類汚染実態調査

食品群	関東地区	関西地区	九州地区	平均値	標準偏差	比率(%)
1 群(米)	0.309	0.263	0.303	0.292	0.025	0.9
2 群(穀類・いも類)	0.146	1.201	2.810	1.386	1.342	4.4
3 群(砂糖・菓子)	1.410	1.229	0.054	0.898	0.736	2.9
4 群(油脂)	1.193	1.172	0.711	1.025	0.272	3.3
5 群(豆・豆加工品)	0.201	0.036	0.075	0.104	0.086	0.3
6 群(果実)	0.028	0.026	1.138	0.397	0.641	1.3
7 群(有色野菜)	0.189	2.591	2.555	1.778	1.377	5.7
8 群(野菜・海藻)	0.580	0.045	0.108	0.244	0.292	0.8
9 群(嗜好品)	0.121	0.162	0.073	0.119	0.045	0.4
10 群(魚介類)	28.944	23.460	11.227	21.210	9.070	67.5
11 群(肉・卵)	1.456	2.068	1.228	1.584	0.434	5.0
12 群(乳・乳製品)	1.904	1.948	1.038	1.630	0.513	5.2
13 群(加工食品)	0.873	0.651	0.738	0.754	0.112	2.4
14 群(飲料水)	0.000	0.001	0.004	0.002	0.002	0
総摂取量(1人/1日)	37.4	34.9	22.1	31.4	8.2	100
体重当たり摂取量(kg 体重/1日)	0.75	0.70	0.44	0.63	0.17	

単位：pg 2,3,7,8-TCDD(TEQ)，Co-PCB の平均値0.97
ヒトの体重；50kg

垂体に作用し，雌ではエストラジオールのレベル減少，妊娠維持困難，雄では性行動異常，生殖能力異常，精子形成異常を起こす。また，子宮内膜症の原因物質として疑われているが疫学的にはまだ根拠がない。子宮内の暴露では，胎児・出生児の生存率低下，雄の生殖器発達遅延，雌性化，外生殖器の形成異常が起こる。また，最近の研究ではダイオキシンが甲状腺レセプターに結合することから脳神経系に作用し精神遅滞，行動障害，学習障害の原因物質として疑われている。

WHO は1998年5月29日 TDI(耐容一日摂取量)を内分泌かく乱作用を考慮し，これまでの10pg/kg/day から1-4pg/kg/day に引き下げた。この新基準には，コプラナー PCB を含む。これに伴い，日本の厚生省，環境庁も見直しの検討を開始したところである。

食品のダイオキシン汚染状況についてみると，ダイオキシンは，発生源から大気中に放出され，土壌，河川，海水等の環境を汚染し，さらにそこで生育する動植物に取り込まれる。これらの動植物の多くは，人間の食料となりそれと一緒にヒトの体内に入り込む。

厚生省が実施した平成8年度の食品中ダイオキシン類等汚染実態調査によれば，体重50kg の成人が1日に摂取する量は，ダイオキシン類として平均0.63pg/kg/day と推定している。同時に測定されたコプラナー PCB の平均値0.97pg/kg/day と合計して1.6pg/kg/day と計算され，WHO の TDI に近い値に収まっている(表2)。

表2のデータから、食品のうち最もダイオキシン汚染を受けている可能性のあるものとして、魚介類が挙げられる。発生源から放出されたダイオキシンは、大気、土壌を経由して河川や海水を汚染し、そこに生息する魚介類に取り込まれ、脂肪組織に蓄えられる。

食品と一緒に取り込まれるダイオキシン量が最も多いことは明らかである。その原因がごみ焼却等にあることから、発生源におけるダイオキシンの発生量を削減し、環境中への放出を防止することが食品の安全確保を含むヒトの健康確保につながる。現在、国において厚生省と環境庁が中心になってダイオキシン対策を進めており、1996年を100とした場合5年後にその14%に削減できる見通しを立てている。

ダイオキシンを例に述べてきたが、POPsは基本的に同様の挙動を示すため、1995年11月 UNEP (国連環境計画) の主導で、「陸上活動からの海洋環境保護に関する世界行動計画」において12種の POPs について環境負荷抑制のため、2000年までに法的拘束力を持つ文書を採択することで国際的合意がなされている。いずれも内分泌攪乱化学物質と指摘されているものである。

(2) プラスチック原料および工業用化学物質

内分泌かく乱物質としてリストされた化学物質の国内生産量についてみるとスチレン150万トン、DEHP (フタル酸ジエチルヘキシル) 26万トン、ビスフェノールA 25万トンであり、いずれも20万トン以上の使用量で、一般化学物質として深く生活に密着している。

ビスフェノールAは、プラスチックのポリカーボネートとエポキシ樹脂の合成原料である。また、歯科材料のシーラント、缶詰の内側のコーティングに用いられている。これらを高温に加熱するとカーボネートが加水分解して、あるいは未反応のビスフェノールAが溶出してくる。

我が国の食品衛生法では、ビスフェノールAの溶出基準値を2.5ppmと定めている。これは、ラットの長期毒性試験において毒性のあらわれる最小投与量を50 mg/kg 体重/日とし、それに安全係数1000分の1をかけた0.05mg/kg 体重/日という許容摂取量に基づいている。

魚や肉類などの入った食缶や飲料缶の内側は、金属の溶出などを防ぐためにエポキシ系塗料でコーティングされている。このエポキシ系塗料から、ビスフェノールAが溶出 (9-60ppb) することが報告された。同じ缶でも加圧・加熱殺菌 (レトルト) でビスフェノールAが高く溶出する (表3)。

表3 ビスフェノールAに関するデータ

試料	溶出条件	濃度	備考
食器	n-ヘプタン, 25℃ 60分	28.8-39.1ppb	河村葉子ら (国立医薬品食品衛生研究所)
未使用食器	水, 95℃30分	60ppb (煮沸後1ppb以下)	
未使用食器	水, 95℃30分	6ppb	環境庁企画調整局 環境保全活動推進室
15回洗浄食器	4%酢酸, 95℃30分	7ppb (15回までは<5ppb)	
50回洗浄食器	-	最大64ppb	
100回洗浄食器	-	180ppb	
食器, は乳瓶等	67検体から2検体 検出	0.18ppm, 0.12ppm	都立衛生研究所
は乳瓶	26℃	<0.2ppb	横浜国立大学環境 科学研究センター
	95℃	3.1~5.5ppb	
缶詰	125℃30分	22.9μg/缶, 18.6μg/缶	Environ. Health Perspective, 103, 1995
塩化ビニール製排水ホース, 台所用手袋, 電源コード, ハウス用シート, 人形	水に14日間浸漬	0.04~38.1ppm	国立環境研究所
廃棄物埋め立て地	浸出水	61ppb/年中央濃度値	国立環境研究所

最近では、ビスフェノールAの溶出を少なくしたポリエステル系フィルムを使用したスチール缶も出ている。

これまでビスフェノールAは光によって数時間で分解され、環境中で速やかに微生物分解を受けることから、あまり問題視されていなかった。最近の報告では、ヒトの臍帯からビスフェノールAが極微量検出されたり、廃棄物からの浸出液中にビスフェノールAが年間を通じて浸出水に検出されている。臍帯から検出されるということは、母親の胎盤を通り抜け、胎児に供給されていることを示唆し、環境中においても廃棄物が供給源となり常に河川に流出する可能性を示唆している。

4. 行政の対応

内分泌かく乱物質問題がマスコミ等で連日取り上げられる中、政府は平成10年度内分泌かく乱物質関係で総額約120億円を投じている。表4に各省庁の平成10年度内分

内分泌乱化学物質関連の事業をリストした。これら関係7省に労働省を加えて「内分泌かく乱化学物質問題関係省庁担当社連絡会議」を作り省庁間の連携を強化している。

5. 評価法について

現在、世に出ている化学物質の数は約8万種といわれている。内分泌乱化学物質かどうかをどのように評価するのであるのか？

米国では食品品質保護法（FQPA）および安全飲料水法（SDWA）において、環境保護庁（EPA）が適切に評価された試験系を用いてスクリーニングプログラムを開発することを定めている。さらに1998年8月にプログラムを実行に移し、使用量の多い約15,000種の化学物質について評価し2000年8月に議会報告するように求めている。EPAは内分泌かく乱物質のスクリーニングと検査方法に関する諮問委員会（EDSTAC）を設置した。EDSTACのスクリーニングおよび検査計画案を図1に示した。

スクリーニング等の実施方法は毒性物質規制法（TSCA）に登録のある86,000化合物について既存の情報をもとに4つに分類した上でハイスループット事前スクリーニング（HTPS）、第1段階スクリーニング（TIS）、第2段階試験（T2T）、危害分析を実施することが提案されている。

ハイスループット事前スクリーニング（HTPS）の目的は比較的短時間に、多くの化学物質について、予備的な生物活性情報を得ることにある。具体的にはエストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺のレセプターに対する作用を検出するため転写活性とレセプター結合親和性を指標とした試験管内試験を自動化された分析装置（ハイスループット）を用いて、約15,000物質について事前スクリーニングする。

第1段階スクリーニング（TIS）の目的は、内分泌かく乱作用を有する可能性のある物質であるか否かを分類するため必要最小、かつ十分なデータを得る事である。TISはエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンに関連する作用を強める／模倣する／抑制する影響を検出するようにデザインされた一連の試験からなる。これらの試験系で陽性と評価された物質は、より高いプライオリティで第2段階試験（T2T）が行われる。

第2段階試験（T2T）の目的は、ヒトと野生生物における内分泌かく乱の性質、可能性、用量－反応関係を性格付けることである。化学物質が内分泌かく乱物質であるかどうかを決定するとともに、その作用が直接か間

表4 平成10年度の行政の動き

環境庁	厚生省	農林水産省	その他省庁
1. SPEED'98 「環境ホルモン戦略計画'98」 ・環境汚染の状況、野生生物への影響を調査 ・試験研究及び技術開発の推進 ・環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供 ・国際的ネットワーク 2. 環境ホルモン対策 ・施設 国立環境研究所 ・約70種の化合物について全国250箇所で水質、底質、生物を調査 3. ダイオキシン ・大規模全国一斉調査 4. PRTR(化学物質排出・移動登録制度) 2000年を目標	1. 個別物質の危険評価(リスクアセスメント) ・個別物質のデータ収集、個別物質の定性評価、定量評価、暴露評価に基づく総合的安全評価を行う 2. 今年度事業 ・施設 国立医薬品食品衛生研究所に機器を整備 ・内分泌乱化学物質研究費 ・ダイオキシン調査；食品経由でのヒトへの暴露実態調査	1. 設備 ・農業環境技術研究所や食品総合研究所など3箇所に、農・食・水分野で環境ホルモン影響評価のため 2. 農薬の繁殖毒性評価の調査研究 ・新たに農薬の安全性評価項目に追加すべきかどうか検討する。	1. 通産省 ・工業技術院資源環境技術総合研究所の改修 ・厚生省と共同でHTPS(高速大量自動分析法)を開発 2. 科技厅 ・公募型研究事業で環境ホルモン研究を強化 3. 文部省 ・医療廃棄物や実験動物処理時のダイオキシン発生対策 4. 建設省 ・下水処理場の実態調査 5. 労働省 ・作業環境について

図1 EDSTACの初期スクリーニング

接かを検討する。また、人及び野生生物に対するハザードアセスメント（危害分析）を行う上で有用な情報を得る。陽性と評価された場合には、その物質について危害分析が行われる。

6. 今後の課題

現状は、科学的知見があまりにも不十分な状態にある。IPCS の子供の環境衛生に関するグループリーダによる1997年宣言では“幼児や子供はこれらの汚染物質の潜在的影響を受ける可能性が高い。また、子宮内でまたは母乳を通して、さらに環境中で内分泌かく乱物質の暴露を受ける恐れがある。”と述べている。さらに OECD は、(i) 情報を提供し活動を調整する。(ii) 内分泌かく乱物質の検出に関する新たなテスト指針を作成し、既存のテスト指針の見直しを行うこと。(iii) 加盟国間において、内分泌かく乱物質に関する危害及びリスクの特性決定並びに評価手法の整合性をはかることを目的としている。

研究すべき項目、調査研究が必要な分野は多岐にわたっている。IPCS は研究の方向について以下のポイントを指摘している。

- ・エンドポイントを環境生物とヒトを分けて考える。
- ・内分泌かく乱作用は包括的で、多くの器官に関与する。多様性がある。
- ・用量－反応曲線の形状が複数にわたっている。影響するにはどの程度の用量が必要か？
- ・影響評価において、複数化学物質の混合物の暴露があり、さらにその相互作用（添加、相乗、増強、拮抗）が考えられる。
- ・天然物質と内因性ホルモンが相互作用する

これら複雑に絡まった問題をひとつひとつ解決するために、いま、やっと研究が始まったばかりである。

文 献

- 1) 外因性内分泌かく乱化学物質問題に関する研究班中間報告 1997.7.
- 2) 環境内分泌かく乱作用に関する特別報告；影響の評価と分析 米国 EPA 1998.3. 社団法人 日本化学物質安全・情報センター
- 3) 平成8年度産省委託調査「内分泌（エンドクリン）系に作用する化学物質に関する調査」
- 4) 第22回 日本環境化学会講演会予稿集「環境中のホルモン様化学物質に関する講演会」1997.9.18 日本環境化学会
- 5) 井口泰泉：環境ホルモンの何が問題か 中央公論 1998.5
- 6) 厚生省：内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会議事次第 1998.4.28, 1998.5.27, 1998.7.1
- 7) 環境庁：外因性内意内分泌かく乱化学物質問題への環境庁の対応方針について 環境ホルモン戦略計画 SPEED'98-1998.5.7
- 8) T. コルボーンら（長尾訳）：奪われし未来 翔泳社 1997
- 9) デボラ・キャドバリー（古草訳）：メス化する自然 集英社 1998
- 10) WWF ホームページリスト；<http://www.wwfcanada.org/hormone-disruptors/list.html>
- 11) 国立医薬品食品衛生研究所：環境に関する情報（環境ホルモン） ILLINOIS EPA ENDOCRINE DISRUPTERS STRATEGY
- 12) Lawrence H. Keith, Environmental Endocrine Disruptors, John Wiley & Sons, Inc. 1997
- 13) 厚生省：平成8年度 食品中のダイオキシン類等汚染実態調査報告書
- 14) 内分泌かく乱化学物質問題をめぐる生活と食の安全についての国際シンポジウム講演要旨集 日本食品化学学会 (1998)