

内分泌攪乱性物質のリスクに基づく 定量的ランキングの枠組み

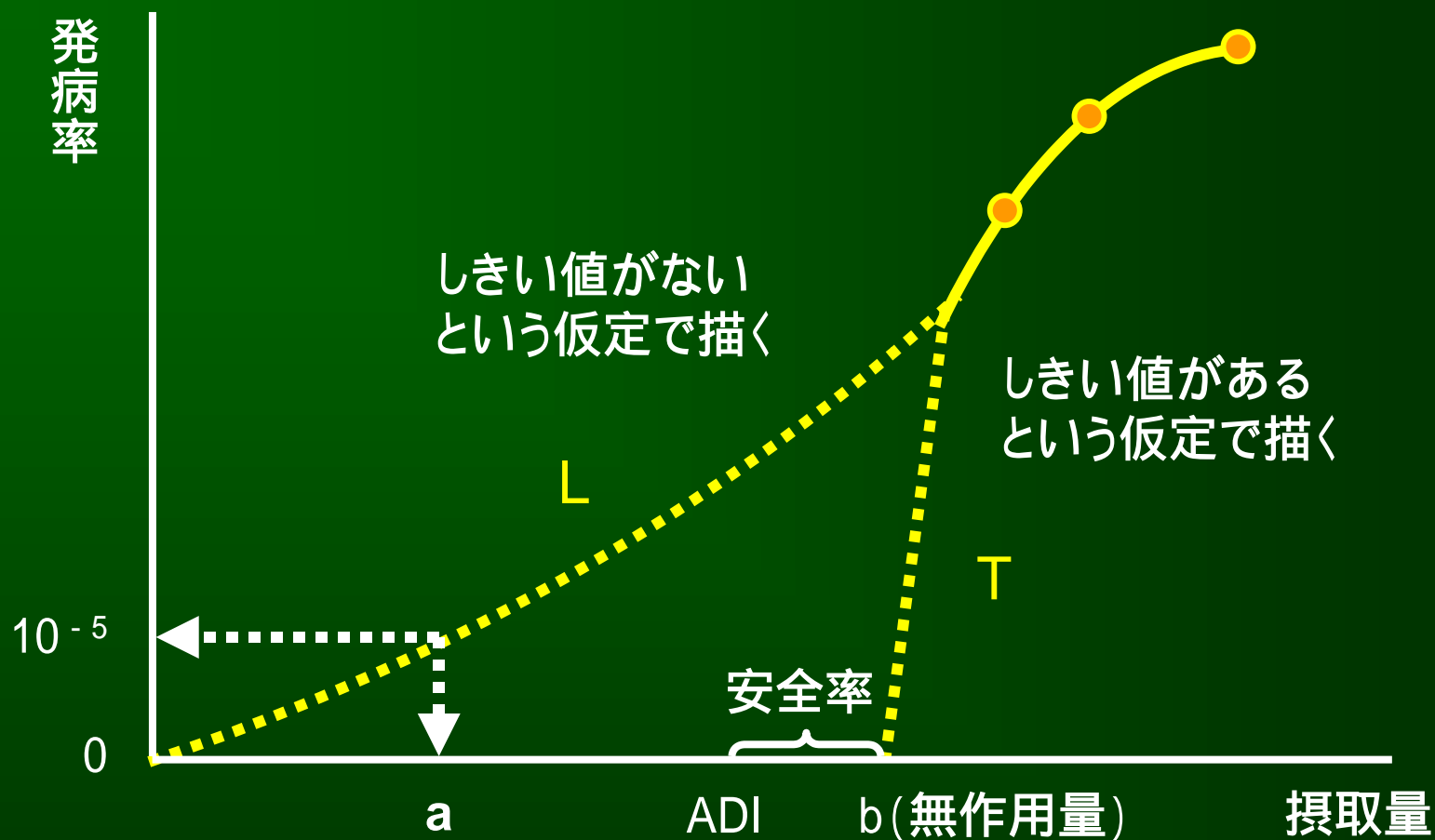
中西 準子

横浜国立大学環境科学研究センター
科学技術振興事業団CREST(戦略基礎研究)研究員

内分泌攪乱性物質 = 俗称、環境ホルモン
= 略号、EDCs

内分泌攪乱物質について、リスク評価ができないとする理由

1. がんなどの病気と違い、人類の生存に関わることである。
2. ほんの少量でも影響がある。
3. 閾値がない。
4. 量・反応関係がU字型である。
5. 量・反応関係に二つのピークがある。
6. 自然の物質は分解されるが、人工物質は分解されず、蓄積する。
7. 複数のEDCsで1000倍もの相乗効果がある。
8. エストラジオールは輸送蛋白と結合しているが、人工物質は遊離型で活性が高い。

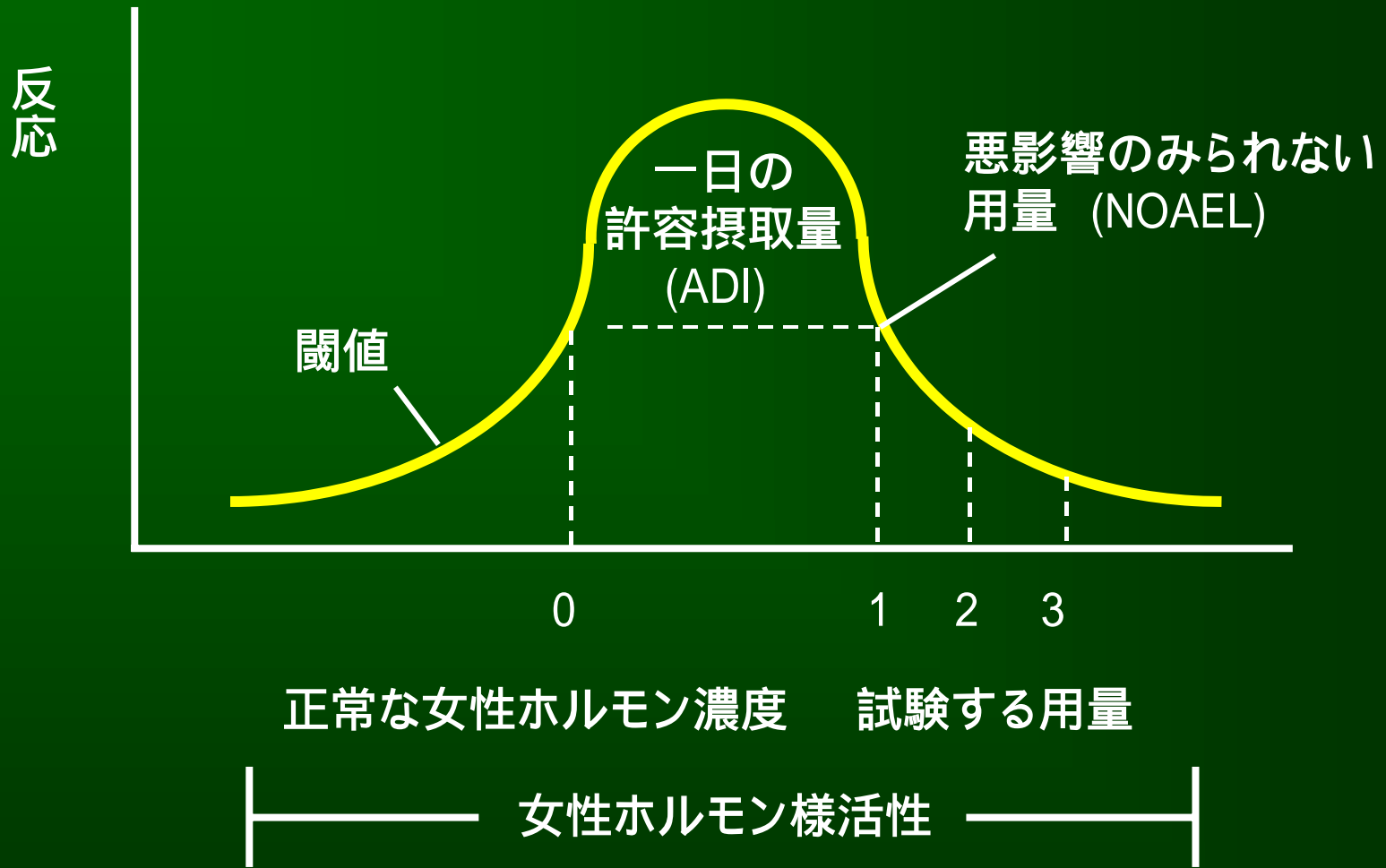


ADI : 一日許容摂取量

「しきい値がある」と「しきい値がない」

内分泌攪乱物質について、リスク評価ができないとする理由

1. がんなどの病気と違い、人類の生存に関わることである。
2. ほんの少量でも影響がある。
3. 閾値がない。
4. 量・反応関係がU字型である。
5. 量・反応関係に二つのピークがある。
6. 自然の物質は分解されるが、人工物質は分解されず、蓄積する。
7. 複数のEDCsで1000倍もの相乗効果がある。
8. エストラジオールは輸送蛋白と結合しているが、人工物質は遊離型で活性が高い。



逆U字型濃度 - 反応曲線

(VOM SAALら1997、井口ら)

内分泌攪乱物質について、リスク評価ができないとする理由

1. がんなどの病気と違い、人類の生存に関わることである。
2. ほんの少量でも影響がある。
3. 閾値がない。
4. 量・反応関係がU字型である。
5. 量・反応関係に二つのピークがある。
6. 自然の物質は分解されるが、人工物質は分解されず、蓄積する。
7. 複数のEDCsで1000倍もの相乗効果がある。
8. エストラジオールは輸送蛋白と結合しているが、人工物質は遊離型で活性が高い。

リスク比較

1. できるだけ同類のリスクを比較する(ここでは、リスクの相対値を使う)
2. 同じ反応メカニズムをもつEDCsの間で比較する
3. 最も敏感な集団の最悪のシナリオについてのリスクを比較する
4. 相対内分泌攪乱ポテンシー、暴露量、生物体内での利用能の三要素で相対リスクを比較する
5. 最終的なendpointに代わるendpointを用いる。知見が増すに伴い、より最終endpointに近いendpointを用いる

同じような研究

Safe : 相対内分泌攪乱ポテンシー、暴露量を考慮

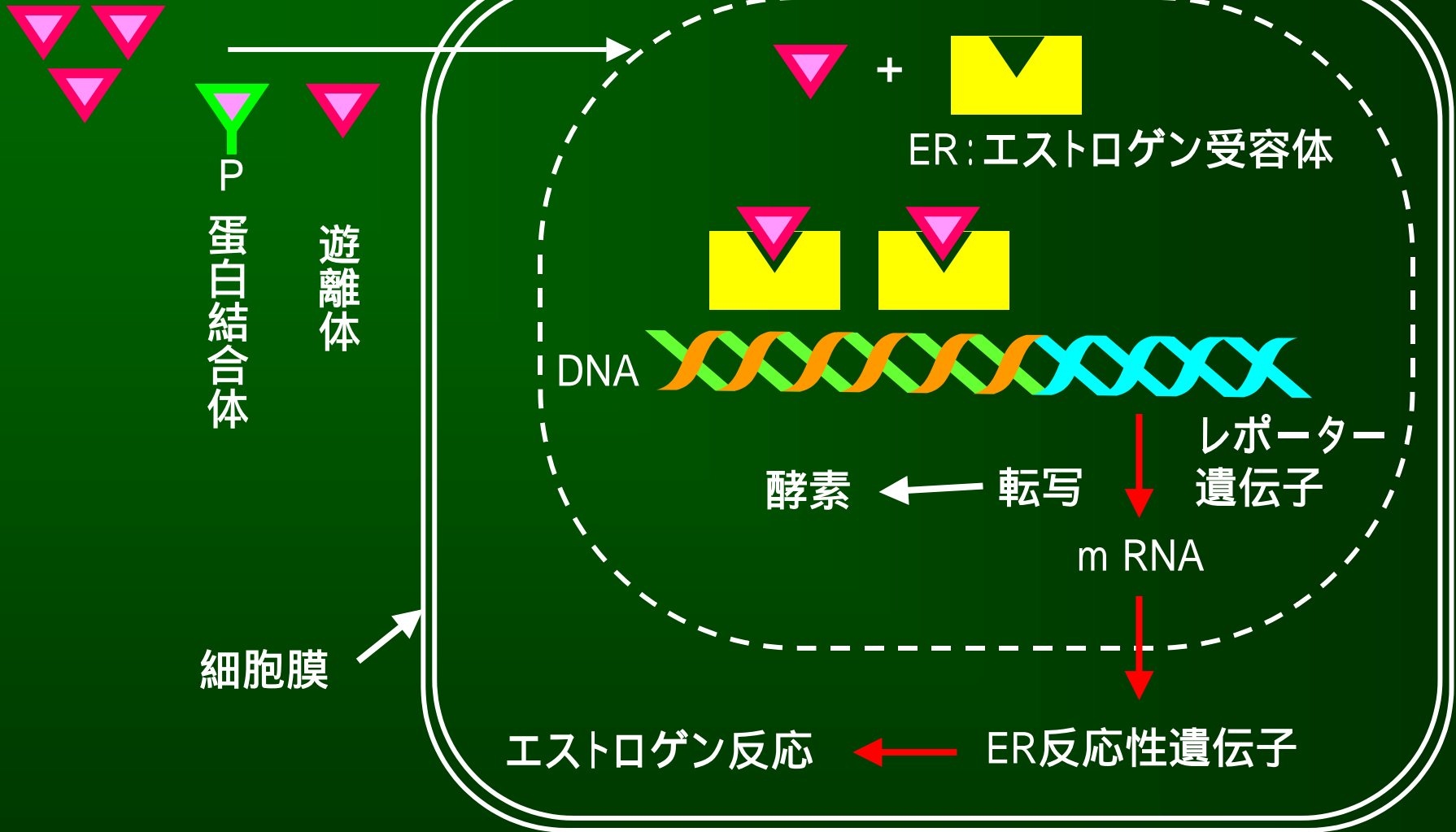
Calabrese : 異なるendpointの知見を定量化

最終のendpoint (影響判定点) は、内分泌攪乱そのものではなく、内分泌攪乱のメカニズムにより、引き起こされる他の結果である。例えば、発がん、生殖や発生に対する影響である。ここでは、生殖に与える影響を対象とする。この観点から、EDCsを以下のように分類する。

- 1 . (+) 擬似エストロゲン物質 (ER作用物質に重点をおく)
- 2 . (-) エストロゲン阻害物質
- 3 . (+) アンドロゲン阻害物質
- 4 . その他

ここで、ERはエストロゲンレセプタの略語

EDCsまたはEstrogen



疑似エストロゲンの反応機構のひとつ

レセプター結合力試験: in vitro試験、ERとの結合力の試験

$$\text{RBA (相対レセプタ結合ポテンシー)} = \frac{\text{(化学物質のERとの結合力)}}{\text{(E}_2\text{のERとの結合力)}}$$

転写活性試験: in vitro試験、ERに結合し、転写活性を向上させる能力の試験

$$\text{RTA (相対転写ポテンシー)} = \frac{\text{(化学物質の転写活性)}}{\text{(E}_2\text{の転写活性)}}$$

E-スクリーン: 女性生殖細胞での細胞増殖活性の試験

$$\text{RPP (相対増殖ポテンシー)} = \frac{\text{(化学物質の細胞増殖活性)}}{\text{(E}_2\text{の細胞増殖活性)}}$$

E₂ = エストラジオール

内分泌攪乱ポテンシャルを評価するための試験法の階層化

低い ← 信頼度 → 高い

試験管内試験

生体試験

レセプタ結合力
試験 RBA
(相対レセプタ
結合ポテンシー)

転写活性試験
RTA
(相対転写
ポテンシー)

E - スクリーン
RPP
(相対増殖
ポテンシー)

子宮重量法
RUW

膣角化上昇

生殖影響

| | | | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|----------------------------|---|
| ビスフェノールA | + | + | + | + | | NOAEL=50mg/kg/day for rat |
| ノニルフェノール | + | + | + | + | NOAEL=30 mg/kg/day(rat) | NOAEL=10mg/kg/day (?) three generation test for rat |
| フタル酸 ブチルベンジル | + | + | + | - | | |
| o,p'-DDT | + | + | + | | | + (op'- and pp'-) |
| スチレンダイマー | | | | - | | |

Characteristics about five chemicals listed are cited from Ref.

| 化学物質 | 略号 | 他の機能 または備考 | 相対エストロゲンポテンシー | | |
|-------------------|----------------|-------------------|---|----------------------|------------------------|
| | | | 相対レセプタ 結合ポテンシー RBA | 相対転写 ポテンシー RTA | 相対細胞増殖 ポテンシー RPP |
| 17 -エストラジオール | E ₂ | Natural hormone | 1 | 1 | 1 |
| ジエチルスチル ベストロール | DES | Synthetic hormone | 2.5 | 0.6 | 10 |
| ノニルフェノール | NP | 界面活性剤 | 0.0001, 0.003, 0.0005, 0.0009 0.00026 | 0.003, 0.0002 | 0.00003 |

| 化学物質 | 略号 | 他の機能 または備考 | 相対エストロゲンポテンシー | | |
|-----------|------|---------------|--|---------------|-----------------|
| | | | 相対レセプタ 結合ポテンシー | 相対転写 ポテンシー | 相対細胞増殖 ポテンシー |
| | | | RBA | RTA | RPP |
| オクチルフェノール | OP | 界面活性剤 | 0.00045, 0.0006 0.0002, 0.0007 0.00072 | 0.001 | 0.0003 |
| ビスフェノールA | BPA | プラスチック素材 | 0.00012, 0.0003 0.0001, 0.0001 | 0.00007 | 0.00001 |
| フタル酸 | BBP | 可塑剤 | <0.0005 | 0.000001 | 0.000003 |
| | DBP | | <0.000005 | <0.000001 | |
| | DEHP | | not active | not active | |
| | MEHP | | | | |

| 化学物質 | 略号 | 他の機能 または備考 | 相対エストロゲンポテンシー | | |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| | | | 相対レセプタ 結合ポテンシー RBA | 相対転写 ポテンシー RTA | 相対細胞増殖 ポテンシー RPP |
| スチレンダイマー | | プラスチック素材 | | | |
| | TCBB | | <0.0014 | | |
| ポリ塩化 ビフェニル (PCB) | 4OH2'4'6'-TCB | Weak antiestrogen? | 0.024 , 0.047 | 0.01 | 0.0001 |
| | 4OH2'3'4'5'-PCB | Tyroid active? | 0.034 , 0.072 | | 0.00001 |
| | Other OH-PCB | | 0.001 ~ 0.05 | | <0.00001 |
| ディレドリン | | 農薬 | | | |
| o,p'-DDT, DDE | DDT,DDE | p,p'-DDT is Androgen inhibitor | 0.004 , 0.0001 0.0002 | 0.001 NM | 0.000001 |

相対エストロゲンポテンシー

| 化学物質 | 略号 | 他の機能 または備考 | 相対エストロゲンポテンシー | | |
|----------|----|-------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| | | | 相対レセプタ 結合ポテンシー RBA | 相対転写 ポテンシー RTA | 相対細胞増殖 ポテンシー RPP |
| トクサフェン | | 農薬 | 0.00002 | | |
| エンドスルファン | | 農薬 | 0.00002 , <0.0001 | | 0.000001 |
| メキシクロル | | 農薬 | | | 0.000001 |
| ツェアラレノン | ZE | Weak antiestrogen 植物エストロゲン | 0.05 | 0.01 | 0.01 |
| クメストロール | | | 0.3 , 0.1 | 0.01 | 0.00001 |
| ジェニステイン | | Weak antiestrogen 植物エストロゲン | 0.3 | 0.1 0.000045 | 0.00026 |

曝露シナリオ

最も敏感な集団は、胎児と新生児

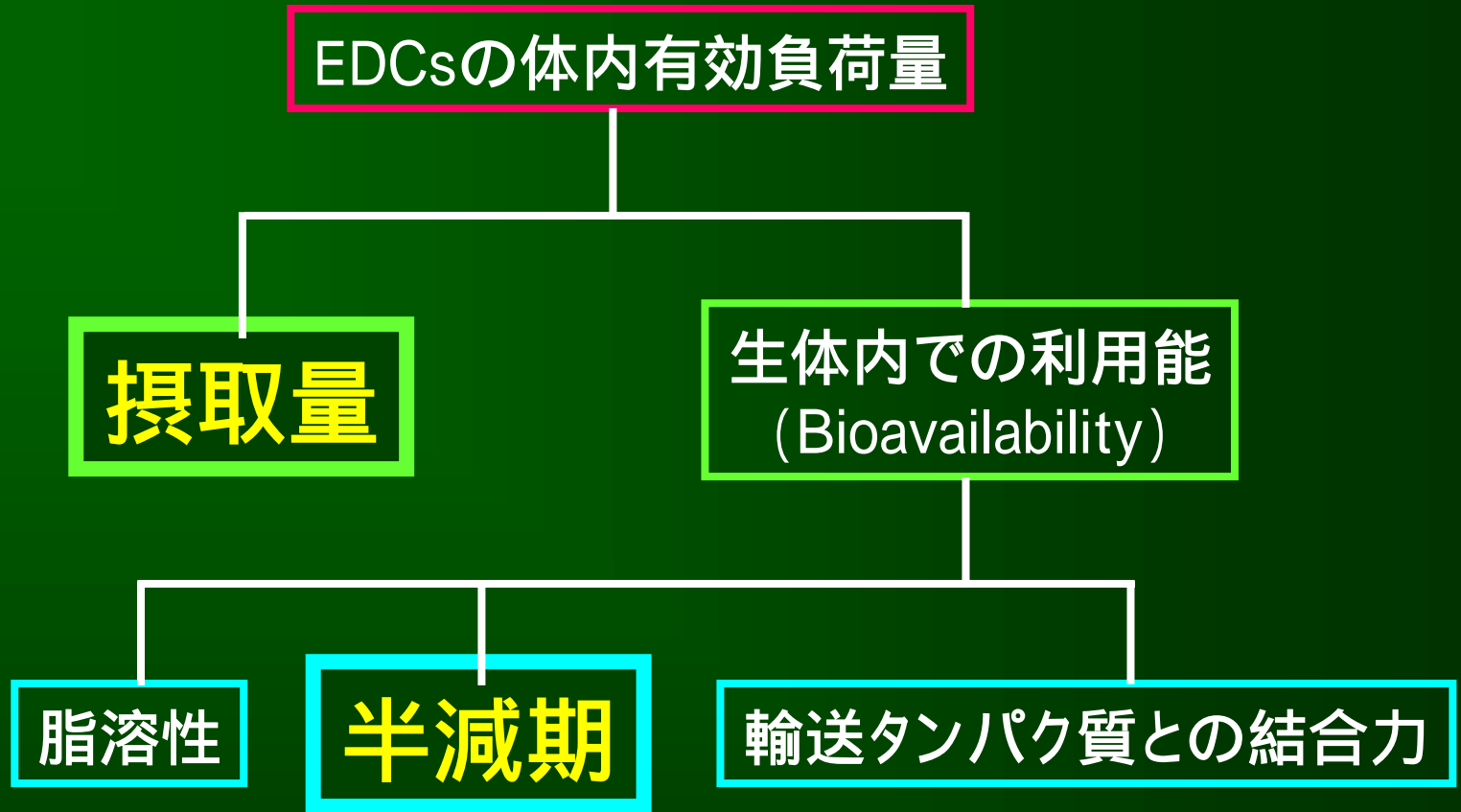
最も重要な曝露経路は、母親からの移行

したがって、母親の体内のEDCsの量とポテンシーを調べる

根拠:

“これまでの環境濃度では、ひとつの化学物質が成人に影響を及ぼすことは多分ないだろう。胎児や新生児(生後1ヶ月以内)に与える影響の有無を判断するには、情報が不足している”と米国環境保護局の報告は結んでいること。

USEPA, Risk Assessment Forum, Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis, EPA/630/R-96/012, February, 1997.



ここでは、摂取量と半減期だけを考慮して、体内負荷量を計算する

| 物質 | | E ₂ | DES | BPA | NP | Flavonoids | Genistein |
|----|-------------------|----------------|-----|--------|-------|------------|-----------|
| 仮定 | 1日摂取量 (mg/日) | 6 | 125 | 0.006 | 0.1 | 1020 | 40 |
| | 人の体内での 半減期 (日) | *0.56 | *1 | 8.75 | 5 | 0.5 | *0.5 |
| 結果 | 体内負荷量 (mg) | 4.87 | 181 | 0.0761 | 0.725 | 739 | 29.0 |

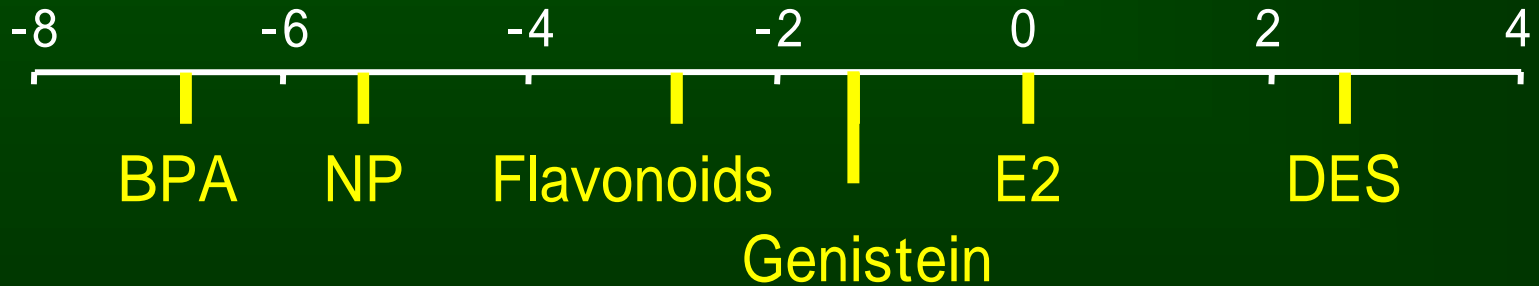
半減期の*は、人についての実測値、無印は仮定値。

| | 物質 | E ₂ | DES | BPA | NP | Flavonoids | Genistein |
|----|---------------------------------------|----------------|-------|----------------------|----------------------|------------|----------------------|
| 仮定 | RPP (相対細胞増殖 ポテンシー、 試験管内試験) | 1 | 10 | 0.00001 | 0.00003 | 0.00026 | 0.00026 |
| | RUW (子宮重量法での 相対ポテンシー、 生体内試験) | 1 | 0.743 | 0.00005 | 0.00005 | 0.0033 | 0.0033 |
| 結果 | 相対リスク (RPPによる) | 1 | 372 | 1.6×10^{-7} | 4.5×10^{-6} | 0.039 | 1.5×10^{-3} |

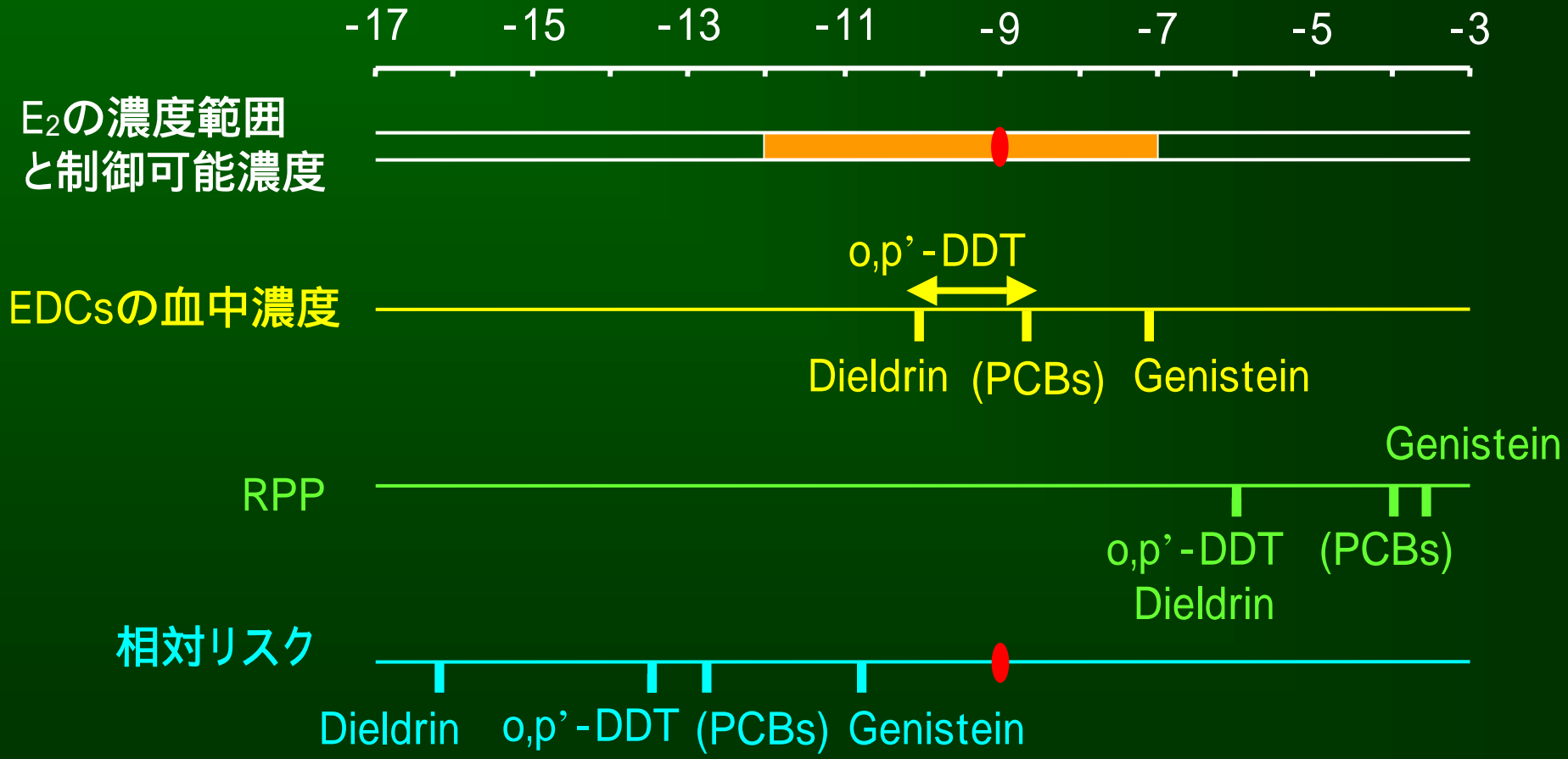
相対リスク = (体内量) × (相対エストロゲンポテンシー: RPP)

| E ₂ | DES | BPA | NP | Flavonoids | Genistein |
|----------------|-----|----------------------|----------------------|------------|----------------------|
| 1 | 372 | 1.6×10^{-7} | 4.5×10^{-6} | 0.039 | 1.5×10^{-3} |

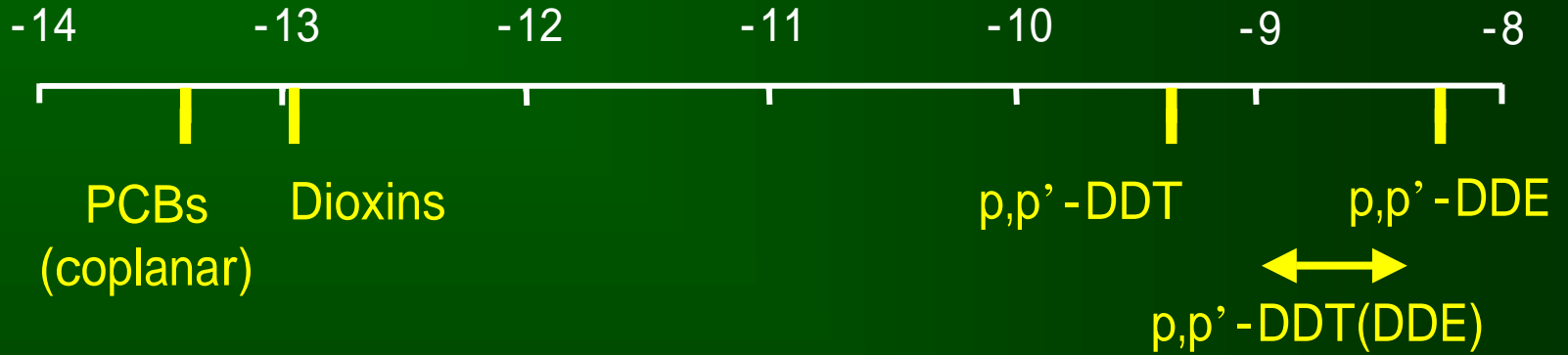
対数(相対リスク)の比較

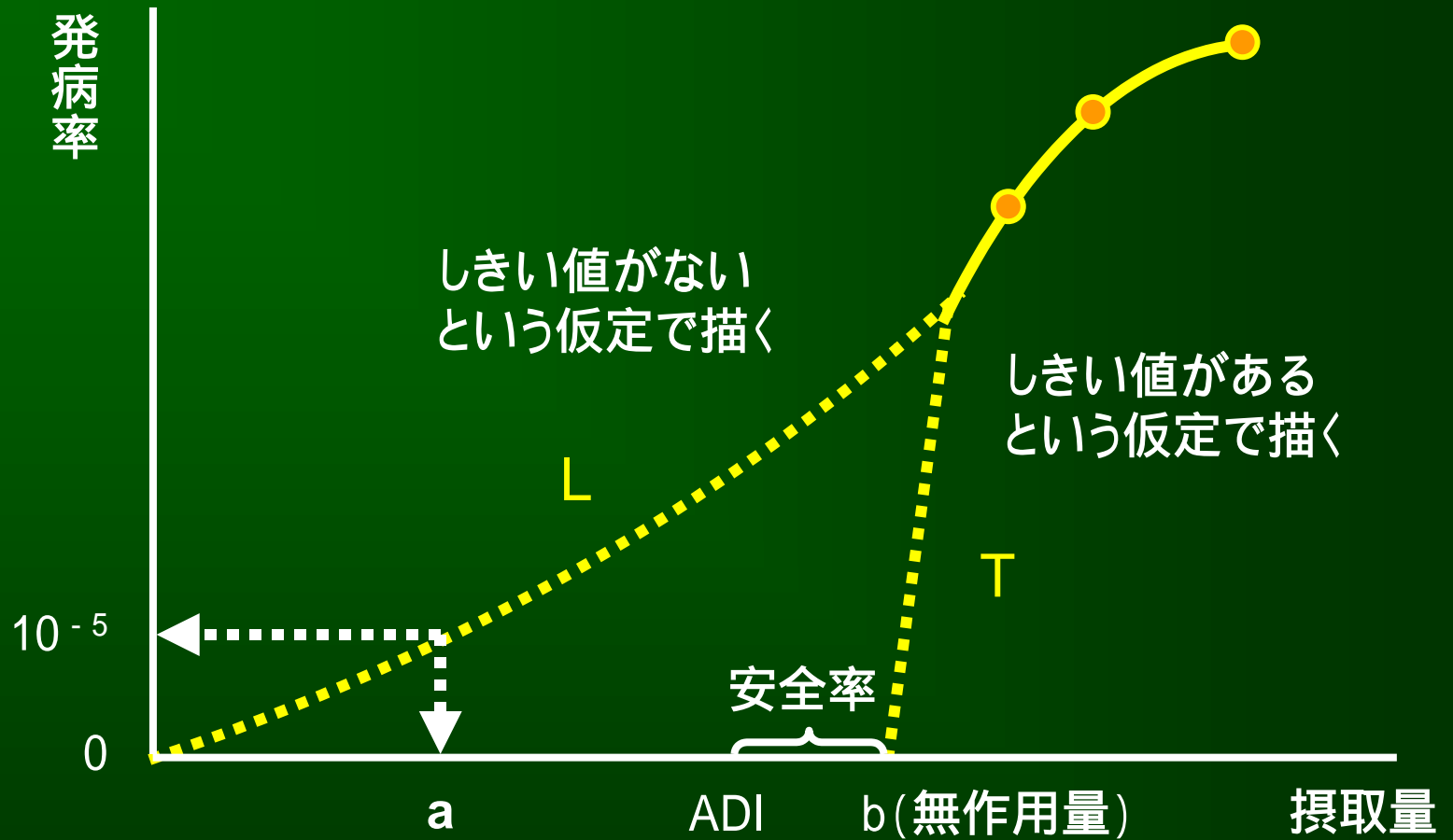


先に示した体内量より、血液中濃度を用いれば、より正確な活性比較ができる。



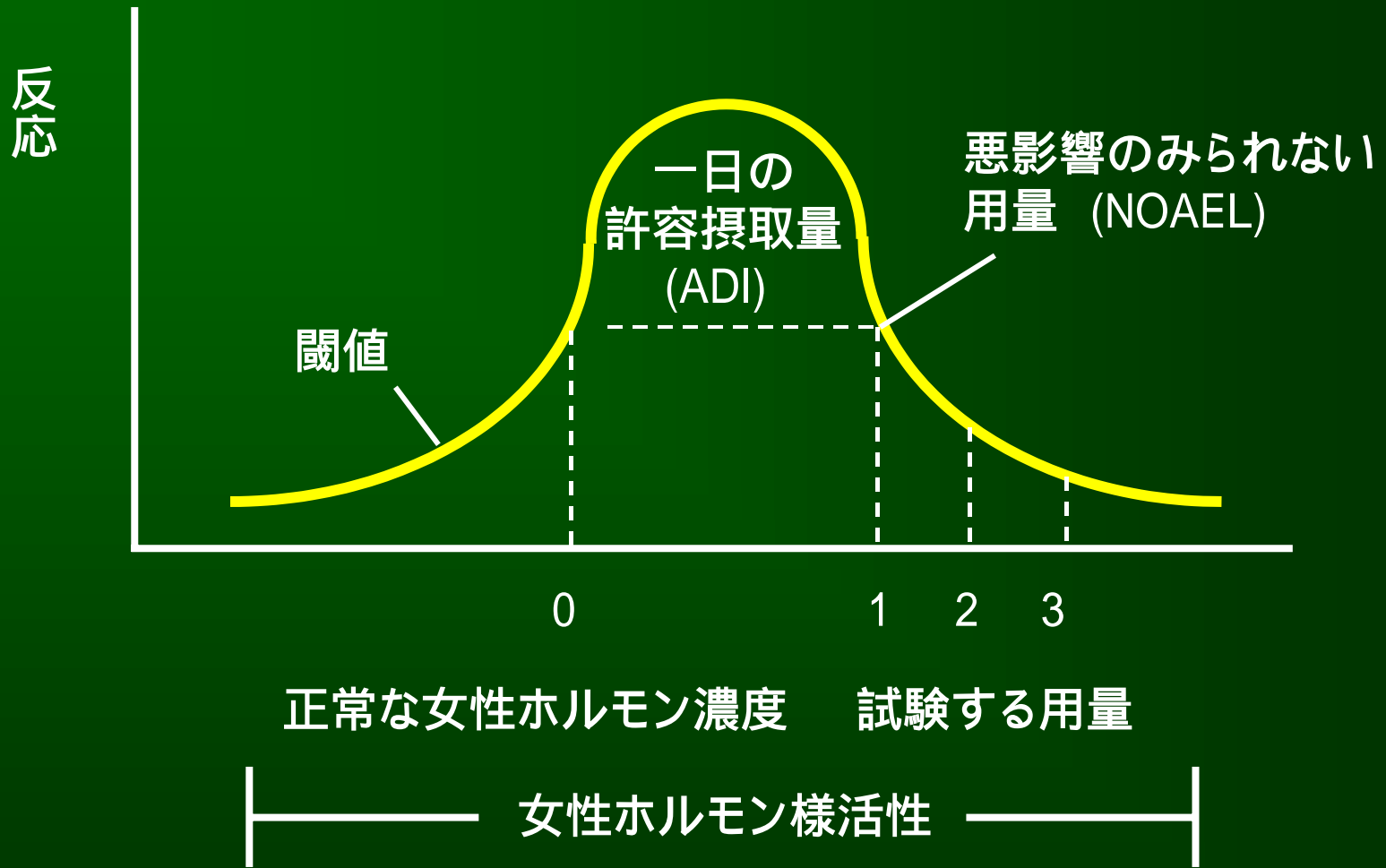
エストロゲン阻害物質についての血中濃度





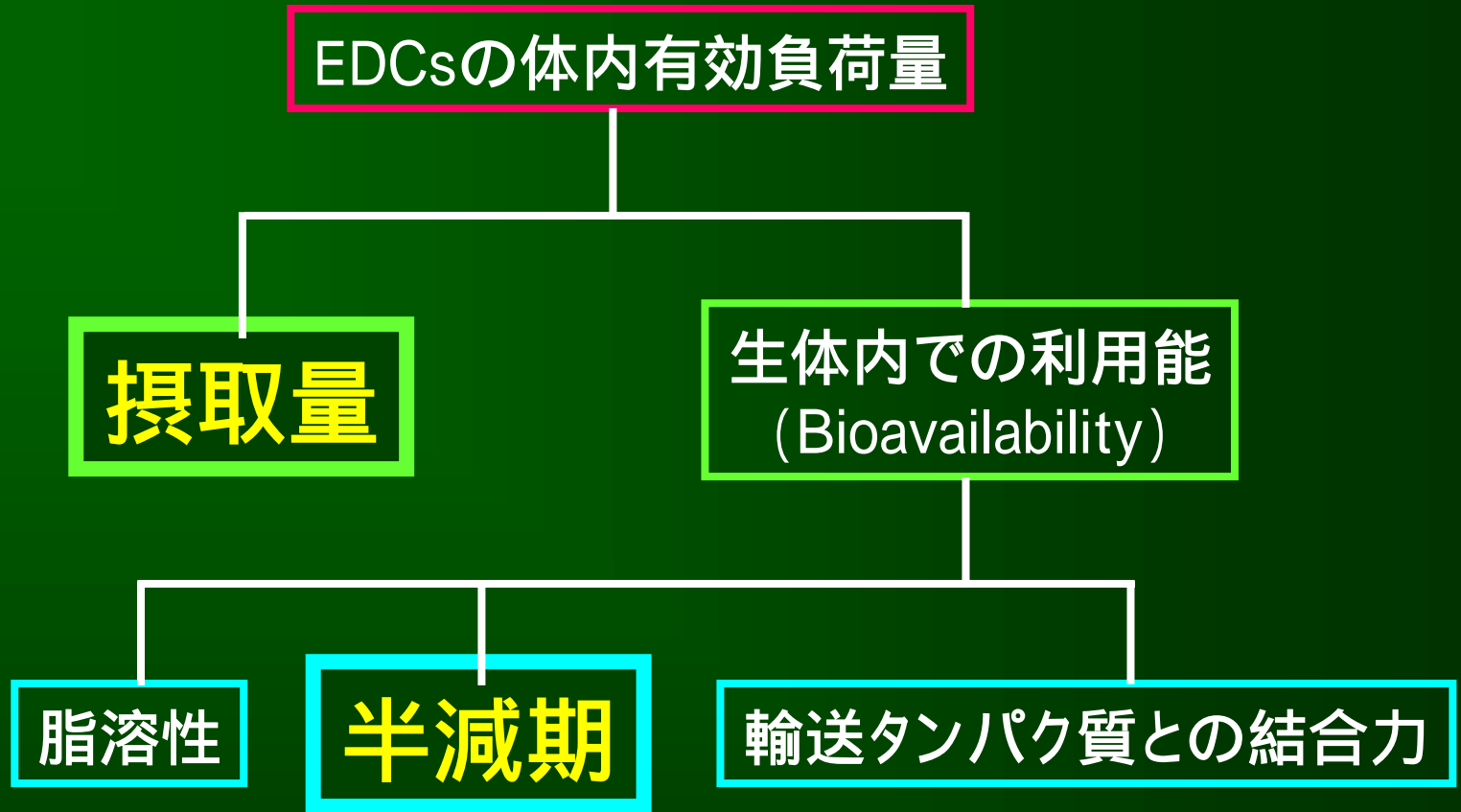
ADI : 一日許容摂取量

「しきい値がある」と「しきい値がない」



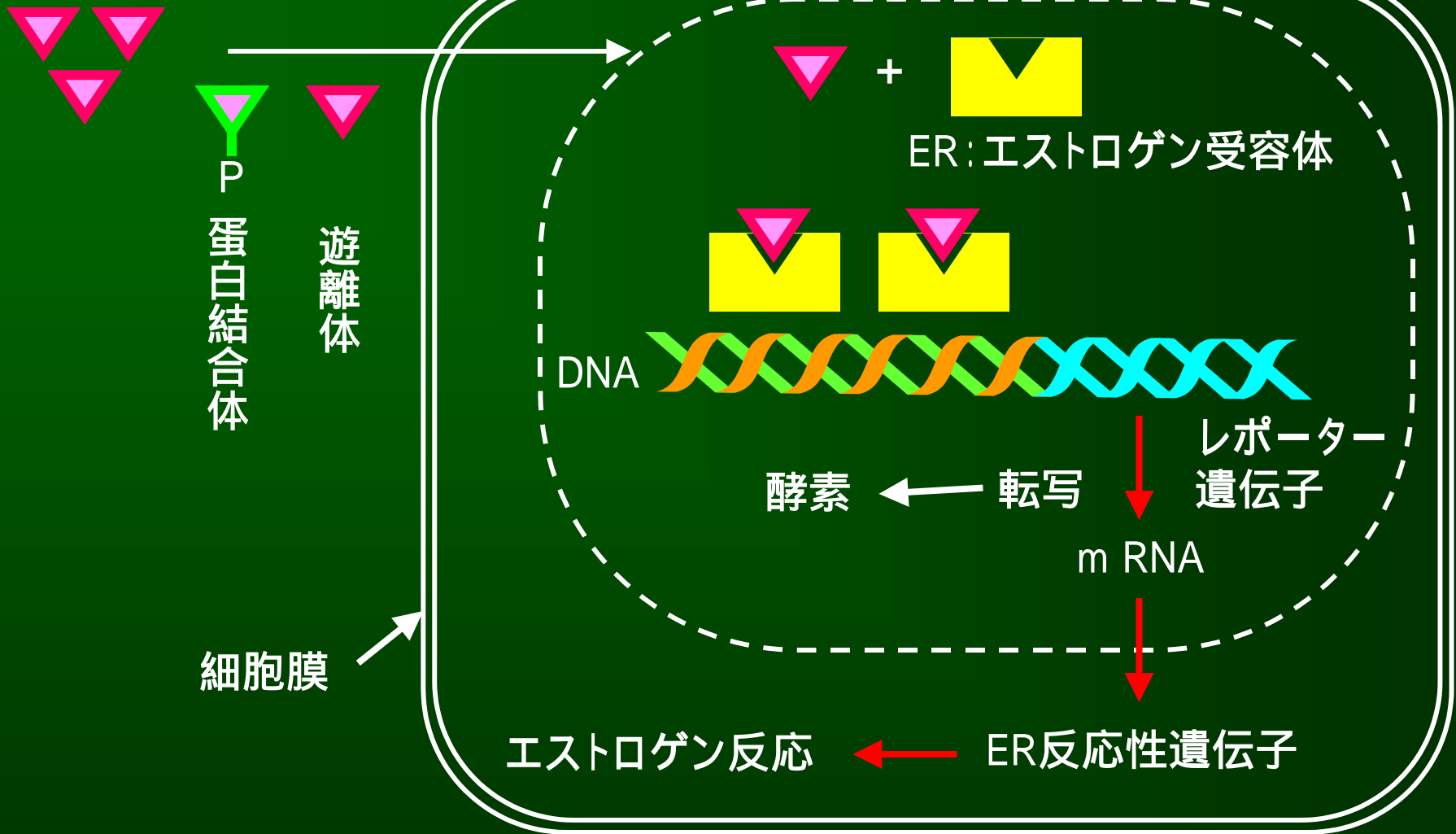
逆U字型濃度 - 反応曲線

(VOM SAALら1997、井口ら)



ここでは、摂取量と半減期だけを考慮して、体内負荷量を計算する

EDCsまたはEstrogen



疑似エストロゲンの反応機構のひとつ

リスク比較の結果はどう使うか？

- 1 . さらに精密な試験をするためのpriorityを決めることができる
- 2 . in vitroの試験でも、大きなリスクの可能性ありと出た場合には、消費者は規制以前に使用抑制をするのがいい
- 3 . ひとつひとつのリスクが小さくても、合計が大きいと判断された場合は、早めに何らかの手段をとる
- 4 . 今、国や国際機関が行おうとしている化学物質総点検では、ハザード評価の方向性しかない
- 5 . リスク比較をせずに、ただ、エストロゲン活性があるというだけで、禁止することは意味がない