

物質名 ^{※1}	薬効群	年間国内消費量 (t)	未変化体排泄率 (%)	PEC:河川水 <排水データより > (μg/l)	PEC:河川水 <海外データより > (μg/l)	用いたPEC:河川水 (μg/l)	PNEC<実験データより > (μg/l)	PNEC<ECOSARより > (μg/l)	用いたPNEC (μg/l) ^{※1}	PEC:河川水/PNEC ^{※1}	LEVEL3NT による環境水中の推定半減期 (時間) ^{※1, ※2}	BCFWINによる推定 logBCF
セファレキシン	セフェム系抗生物質	50	85%	0.25	-	0.25	-	1019	1019	0.00025	900	0.50
セフォペラゾンナトリウム	セフェム系抗生物質	16	100%	0.093	-	0.093	-	9623	9623	0.0000097	1440	0.50
セフトレニシホキシル	セフェム系抗生物質	19	100%	0.11	-	0.11	-	53	53	0.0021	1440	0.50
セフジニル	セフェム系抗生物質	25	100%	0.15	-	0.15	-	89	89	0.0017	900	0.50
セフロキサジン	セフェム系抗生物質	32	94%	0.18	-	0.18	-	3098	3098	0.000057	900	0.50
テオフィリン	気管支拡張剤	308	15%	0.27	-	0.27	155	97	97	0.0028	360	0.50
トラピジル	狭心症治療剤	19	100%	0.11	-	0.11	-	157	157	0.00069	900	0.55
トルブタミド	糖尿病治療剤	11	100%	0.065	-	0.065	-	56	56	0.0012	360	1.1
トロキシビド	粘膜保護薬 (消化性潰瘍用剤)	19	96%	0.11	-	0.11	-	54	54	0.0020	900	0.50
ナテグリニド	フェニルアラニン誘導体 (糖尿病治療剤)	11	5%	0.0031	-	0.0031	-	2.9	2.9	0.0011	360	0.50
ニザチジン	消化性潰瘍治療剤 (ヒスタミンH2受容体拮抗薬)	25	65%	0.095	-	0.095	-	184	184	0.00052	900	0.50

物質名 ^{※1}	薬効群	年間国内消費量 (t)	未変化体排泄率 (%)	PEC河川水 <排泄率データより> (μg/l)	PEC河川水 <海外データより> (μg/l)	用いたPEC河川水 (μg/l)	PNEC<実験データより> (μg/l)	PNEC<ECOSARより> (μg/l)	用いたPNEC (μg/l)	PEC河川水/PNEC ^{※1}	LEVEL3NTによる環境水中の推定半減期 (時間) ^{※1, ※2}	BCFWINによる推定 logBCF
ニフェジピン	降圧剤	12	1%	0.00072	-	0.00072	-	1.7	1.7	0.00042	900	0.99
バルサルタン	ACE阻害薬 (降圧剤)	19	85%	0.096	-	0.096	-	81	81	0.0012	360	0.50
バルプロ酸ナトリウム	抗てんかん剤	56	23%	0.075	-	0.075	-	5291	5291	0.000014	360	0.50
ピペラシリンナトリウム	ペニシリン系抗生物質	19	58%	0.064	-	0.064	-	1019	1019	0.000063	1440	0.50
ファミチジン	消化性潰瘍治療剤 (ヒスタミンH2受容体拮抗薬)	28	96%	0.16	-	0.16	398	222	222	0.00073	1440	0.50
フェルピナク	非ステロイド抗炎症剤	27	3%	0.0055	-	0.0055	-	120	120	0.000046	360	0.50
برانルカスト水和物	抗アレルギー剤	34	100%	0.20	-	0.20	-	20	20	0.010	1440	1.0
フルオロウラシル	抗悪性腫瘍剤	15	16%	0.014	-	0.014	15	9678	15	0.00092	360	0.50
フルピプロフェン	非ステロイド抗炎症剤	14	37%	0.031	-	0.031	-	29	29	0.0011	900	0.50
フロモキセフナトリウム	セフェム系抗生物質	11	90%	0.060	-	0.060	-	4301	4301	0.000014	900	0.50
ベザフィブラート	抗脂血症剤	42	69%	0.17	0.46	0.46	-	12	12	0.038	1440	0.50

物質名 ^{※1}	薬効群	年間国内消費量 (t)	未変化体排泄率 (%)	PEC河川水 <排水率データより> (μg/l)	PEC河川水 <海外データより> (μg/l)	用いたPEC河川水 (μg/l)	PNEC<実験データより> (μg/l)	PNEC<ECOSARより> (μg/l)	用いたPNEC (μg/l)	PEC河川水/PNEC ^{※1}	LEVEL3NT による環境水中の推定半減期 (時間) ^{※1, ※2}	BCFWINによる推定 logBCF
ホスホマイシンカルシウム	抗生物質	58	99%	0.34	-	0.34	-	1177	1177	0.00029	360	0.50
マレイン酸クロロフェニラミン	抗ヒスタミン剤	17	10%	0.010	-	0.010	-	1890	1890	0.0000053	1440	0.50
マレイン酸トリメブチン	オピオイド作用薬 (胃腸運動調節剤)	21	1%	0.0013	-	0.0013	-	5.4	5.4	0.00023	1440	2.1
メサラジン	炎症性腸疾患治療薬	20	78%	0.092	-	0.092	10	52	10	0.0092	360	0.50
メシル酸カモスタット	タンパク質分解酵素阻害薬 (膵臓炎治療剤)	13	100%	0.078	-	0.078	-	95	95	0.00082	900	0.50
メチルドパ	降圧剤	17	16%	0.017	-	0.017	-	12470	12470	0.0000013	360	0.50
メフェナム酸	非ステロイド抗炎症剤	55	82%	0.26	0.083	0.26	-	0.41	0.41	0.65	900	0.75
レバミピド	粘膜保護薬 (消化性潰瘍用剤)	105	10%	0.062	-	0.062	-	165	165	0.00037	900	0.50
ロキソプロフェンナトリウム	非ステロイド抗炎症剤	65	50%	0.19	-	0.19	-	398	398	0.00048	360	0.50
ロサルタンカルウム	降圧剤	13	4%	0.0031	-	0.0031	1430	0.55	0.55	0.0057	900	1.7

※1: 物質名が網掛けされている8物質が、優先的に環境調査を行うべき物質として選定された。その選定理由となった項目も、網掛けされている。

※2: ★印は、水中半減期が3600時間と推算され、かつ文献中で分解性が高いことを示唆する記述が無かったもの

環境省 未来環境創造型基礎研究推進制度

平成 12 年度報告書

環境中複合化学物質による次世代影響リスクの評価と

リスク対応支援に関する研究

平成 13 年 3 月

研究代表者 関澤 純

(国立医薬品食品衛生研究所)

目 次

総括報告書	関澤 純	・ ・ ・ ・ ・ 1
環境を経由した化学物質による次世代影響リスクの統合的な評価		・ ・ ・ ・ ・ 13
－医薬品を例とした予備的評価と文献的考察－	関澤 純	
モノブチルフタレートの子ラット雄胎児における性分化に及ぼす影響		・ ・ ・ ・ ・ 69
	江馬 眞	
アレルギー反応に関するマスト細胞への環境化学物質の影響評価と		・ ・ ・ ・ ・ 81
免疫系への影響のデータ調査	手島 玲子	
薬剤による環境水の汚染に関する調査研究	－天然および合成	・ ・ ・ ・ ・ 89
エストロゲンによる汚染－	松木 容彦	
発生過程における内分泌攪乱リスク発現の遺伝的要因の寄与事例の整理		・ ・ ・ ・ ・ 141
	長尾 美奈子	
次世代影響を評価する上で環境側のリスク要因の確認と研究事例の		・ ・ ・ ・ ・ 145
収集・整理	－地域水系を対象としたリスク推定のトータルモデル	
の解析をベースに－	東海 明宏	
子供をターゲットとしたリスク評価事例の収集		・ ・ ・ ・ ・ 161
－幼児期の食事からのダイオキシン類摂取量の推計調査		
	内山 巖雄・佐藤 加代子	
ヒト胚および卵胞液中での影響物質の分析	堤 治	・ ・ ・ ・ ・ 167
人を中心とした次世代影響評価事例と収集の検討	安田 峯生	・ ・ ・ ・ ・ 187
人についてのデータの解析と、リスクの不確実性評価	浜田知久馬	・ ・ ・ ・ ・ 189
候補物質の活性化、解毒に関わる代謝系の胎児、乳児、発育段階の		・ ・ ・ ・ ・ 195
器官毎の発現と消長	有菌 幸司	
ダイオキシン類環境モニタリングデータの解析	吉田 喜久雄	・ ・ ・ ・ ・ 203
バイオアッセイ系を利用した環境複合系への影響評価に関する研究		・ ・ ・ ・ ・ 233
	松井 三郎・松田 知成	
海棲哺乳動物およびヒトにおけるブチルスズ化合物と PCBs の		・ ・ ・ ・ ・ 251
免疫細胞毒性	田辺 信介・高橋 真・中田 晴彦	
ヒトおよび野生生物における有機塩素化合物の体内負荷量		・ ・ ・ ・ ・ 267
	田辺 信介・国末 達也	
環境データの解析と環境中生物影響評価に関する研究	吉岡 義正	・ ・ ・ ・ ・ 275
環境データと解析と環境中生物影響評価	武田 量雄	・ ・ ・ ・ ・ 293

平成 12 年度未来環境創造型基礎研究推進制度総括報告書

課題名「環境中の複合化学物質による次世代影響リスクの評価と
リスク対応支援に関する研究」

研究課題代表者 国立医薬品食品衛生研究所 関沢 純

共同研究機関

厚生省

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部	関沢 純
国立医薬品食品衛生研究所大阪支所	江馬 眞
国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部	手島 玲子
(委託先) 財団法人食品薬品安全センター・秦野研究所	松木 容彦
(委託先) 東京農業大学応用生物学部栄養科学科	長尾 美奈子
(委託先) 北海道大学大学院工学研究科環境資源工学専攻 廃棄物管理工学分野	東海 明宏

厚生省

国立公衆衛生院労働衛生学部	内山 巖雄
(委託先) 東京大学医学部付属病院分院産科婦人科	堤 治
(委託先) 広島大学医学部第一解剖学教室	安田 峯生
(委託先) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 健康解析学講座薬剤疫学分野	浜田 知久馬
(委託先) 熊本県立大学環境共生学部食品安全性学講座	有菌 幸司

通産省

工業技術院資源環境技術総合研究所安全工学部 化学物質安全研究室	吉田 喜久雄
(委託先) 京都大学大学院工学研究科付属環境質制御研究センター	松井 三郎
(委託先) 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター	田辺 信介
(委託先) 大分大学 教育福祉科学学部	吉岡 義正
(委託先) 三菱化学安全科学研究所	武田 量雄

研究期間 平成 12 年度—平成 14 年度
平成 12 年度当初予算額 75,607 千円

要旨 人と環境中に生息する生物は環境（食品を含む）経由で多種の化学物質にさらされている。これまで環境汚染物質のうち、大量生産物質、環境中で残留性の高い物質、あるいは毒性評価の定まった物質が問題視されてきた。しかし、じゅうらい環境汚染物質として問題視されてきたもの以外に、生理活性を有する動植物の生産物、人の排出する医薬品・ヘルスケア関連物質が自然界や人の曝露される媒体（食品、飲料水など）に存在し、トータルとして影響を及ぼす可能性についてはほとんど検討がされてこなかった。しかし環境ホルモン物質による影響が注目されるなかで天然の物質やきわめて微量な物質であっても、特異な生理的な活性を持つ場合に曝露時期（妊娠期間や発達中の特定の時期）や対象（胎児など）が曝露された際に重大な影響を及ぼす可能性が指摘された。本研究では特に環境中の生理活性物質への胚・胎児期曝露による人の健康と、環境中生物への影響につき、（1）未解決（メカニズム、情報の未整理、複合的）、（2）影響大（次世代への影響）な課題に対して、これらの影響の指標と曝露の指標を基にしてリスクの検出と定量化を行う。さらに化学物質安全性評価の新たな枠組み（不確実性分析、統合的リスク評価）を適用し、リスク対応のあり方（戦略的な予防原則）を提示しようと考えた。研究を進める上では、本研究の学際的な性格を踏まえて異なる専門分野の研究者を横断的に組織し高度な協力体制を築き進めた。今年度はまず人の健康への影響と環境中生物へのリスクを影響情報と物質情報、発生源情報を基に問題となる物質の抽出を行い、スクリーニング的なリスクの評価を試みた。次年度以降はオンサイトでのスクリーニングバイオアッセイや遺伝子レベルでの影響の検出、地域別の環境中生物の体内濃度と人の曝露（摂取）量の評価によるグロスのリスクを見積もり優先順位づけを行い、最終的に環境中生物への影響と人の健康への影響の接点を解明し統合的なリスク評価を行うとともに、リスク評価に伴う不確実性の分析と、リスク対応（地域によるリスクの違いと対応、曝露量と感受性の違いの解明とリスク対応への反映）を研究する予定である。

A. 研究目的

これまで環境汚染物質としては、大量生産物質環境中での残留性の高い物質、あるいは毒性評価の定まった物質がターゲットにされてきた。しかし、これまで環境汚染物質と考えられてきたもの以外に、生理活性を有する動植物の生産物、人の排出する医薬品・ヘルスケア関連物質がどのようなかたちで自然界や人の曝露される媒体（食品、飲料水など）に存在し、トータルとして影響を及ぼす可能性があるかを評価する。本研究では特異的な、または強い生理活性を持つ物質を中心とした化合物を対象とし、重要にも関わらずこれまで十分解明されていない次世代への影響、代謝系への影響、抵抗性の付与などの生物影響にターゲットをしばりリスクの評価手法を検討する。

本研究では、特に環境中の生理活性物質への胚・胎児期曝露による人の健康と、環境中生物への影響については、(1) 未解決（メカニズム、情報の未整理、複合的）、(2) 影響大（次世代への影響）な課題に対して、化学物質の安全性評価の新たな枠組み（不確実性分析、統合的リスク評価）を適用する。

戦略としての3つの柱、(1) 胚・胎児期曝露による影響リスクと評価手法の整理（胚・胎児曝露文献の調査と影響を特徴づける指標によるデータベースの作成、評価手法の検討）、(2) 複合系による影響評価システムの構築（毒性と曝露の両方について複合系のバイオアッセイによる影響検出によるリスクの見積もり、環境中生物への影響と人の健康への影響の接点の解明し統合的にリスクを評価）、(3) 不確実性の分析と、リスク対応（地域によるリスクの違いと対応、曝露量と感受性の違いの解明とリスク対応への反映）をたてて研究する。

B. 研究方法

研究手法としては、段階的にまず人の健康への影響と環境中生物へのリスクを影響情報と物質情報、発生源情報を基に問題となる物質の抽出、次にオンサイトでのスクリーニングバイオアッセイと、地域別の環境中生物の体内濃度と人の曝露（摂取）量の評価によるグロスのリスクを見積もり優先順位づけを行う。もっとも問題となりそうないつかの物質について、メカニズムや環境中の動態、曝露と摂取量の詳細な解析を行い、また影響の性質に不確実な要素が多い点を踏まえて、人の健康への影響だけでなく環境中生物への影響についてリスクの幅と分布およびリスクの不確実性要因の解析を行う。最終的に、本研究で得られた評価結果と排出量データを総合したリスクをわかりやすく提示する手法を検討し、実際に市民の受容と認知のあり方を分析する（図1）。

研究体制は、本研究の学際的な性格を踏まえて医学、産婦人科学、薬学、生殖・発生毒性学、疫学、環境化学、環境生物学、工学、リスク評価など異なる専門分野の研究者を横断的に組織し高度な協力体制を築き、進めた。本研究は課題代表者が化学物質のリスク評価についての国際的な協力計画を現に担当し、国際的に進行中の不確実性の分析や、人の健康と環境中生物への影響リスクを統合的に検討するなどリスク評価のハーモニゼーションの共同推進や、ゲノム科学の進展なども背景に、最新の手法を取り入れて行う。

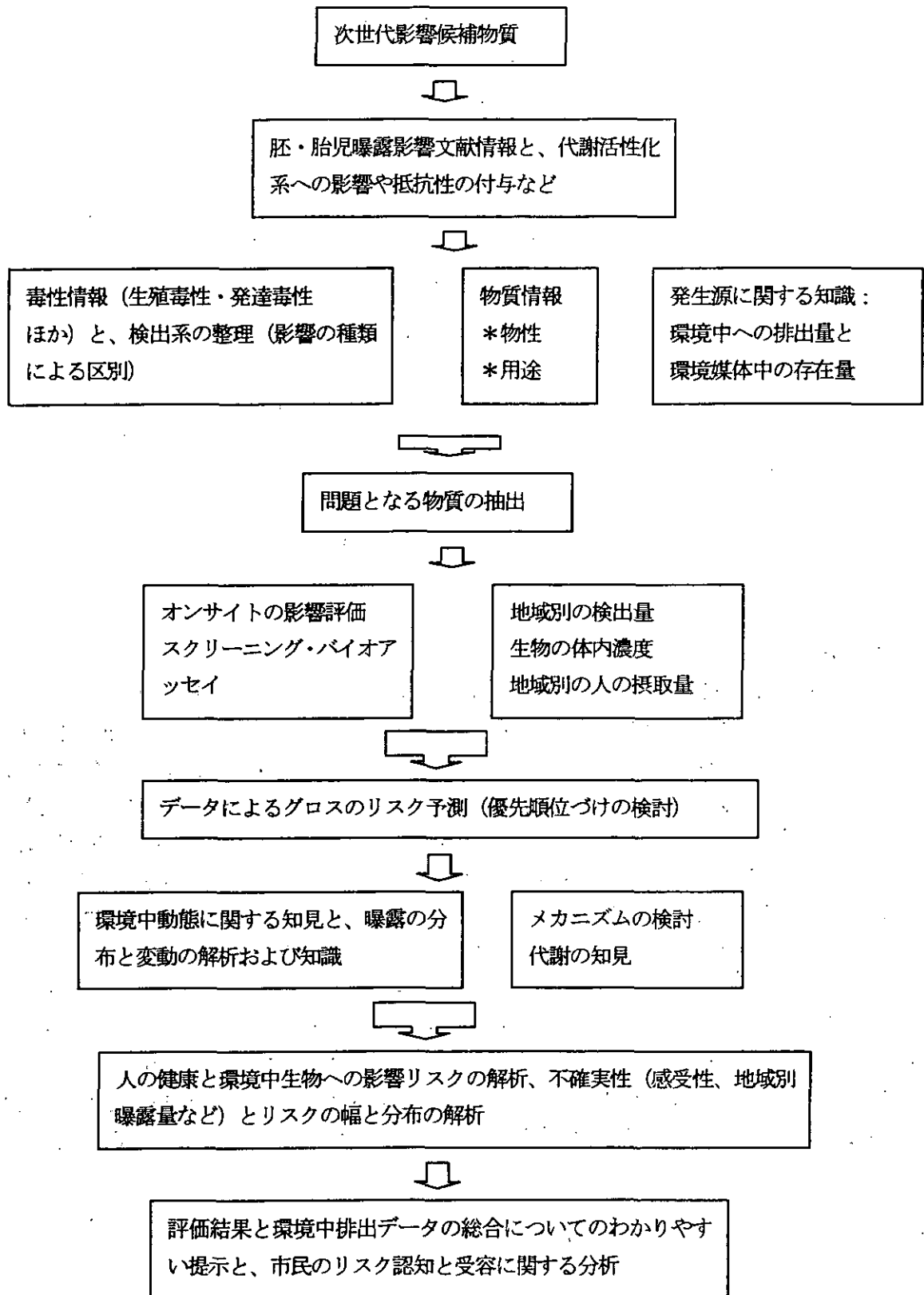


図1 環境複合系中の物質による次世代影響リスクの定量的、段階的な予測と対応

C. 研究結果および考察

(1) 候補物質についての情報の収集と整理

海外で下水や環境水中で測定あるいは検出され、環境中生物への影響が懸念されている医薬品ほかの生理活性物質を文献より抽出した。また内分泌、生殖・発生、免疫関連の毒性物質について記述した図書なども本研究の対象にすべき候補物質を探るために使用した。

さらに米国食品医薬品庁(FDA)が妊娠期間中の投与によるリスクが高いと分類する医薬品や出生児に障害を起こすとされている物質を調査した。国内の医薬品の生産・輸入量を薬事工業生産動態統計年報を用いて調査し、環境への排出量の推定に用いた。環境中の生物への影響については米国環境保護庁などの提供するデータベースを参照した。

(2) 海外訪問および海外研究者招待による調査研究

研究代表の関澤は、米国環境保護庁の研究開発局、広報局および汚染予防・毒物課、米国食品医薬品庁の医薬品評価研究センターと動物用医薬品センターを訪問し、資料入手を図るほか当方の研究内容を紹介し討議した。

分担研究者の江馬は、英国の環境・交通・地域省の優先物質調査課、保健省の化学物質毒性課、医学研究カウンシルの環境健康研究所、Monks Wood 水文・生態学研究センター、Brunnel 大学生物学部では、環境中のホルモン活性物質についての調査研究の現状について調査した。

欧州で本主題に関連した研究のリーダーをされているドイツ水質研究所所長の Wilken 博士を招待し、欧州での研究成果と将来方向について討議をした。

(3) データベースの作成

入手したデータを整理し、解析するために次のデータベースを作成した。

- (A) 環境中に検出される生理活性物質についての調査のまとめ
- (B) 同上のうち河川、表層水測定データまとめ
- (C) 同上のうち飲料水、地下水についての測定データのまとめ
- (D) 国内における医薬品の使用量と環境中生物への影響データのまとめ

(4) 重要な参考資料の翻訳

研究の共通基盤として用いるために分担して次の図書を翻訳しその結果を付録に添付した。

Korach KS ed. (1998) Reproductive and developmental toxicology,
Marcel Dekker

National Research Council (1999) Hormonally active agents in the environment,
National Academy Press

(5) スクリーニングリスク評価の実施と、調査研究対象物質の絞り込み

添付資料のようなデータベースを作成し、わが国における物質の使用量から環境中への排出量を推計し、環境中生物への影響データを組み合わせて影響の可能性についてリスクのスクリーニング評価を行った。比較的高い PEC /PNEC 比を示したのは、Caffeine>Erythromycin>Propranolol> Amitriptyline>Theophylline>Phenytoin>Oxytetracycline であった。

天然のホルモン物質である Estradiol について環境中への排出について同様な推計を行い、環境中の調査結果と比べたところ実測値とオーダー的に異なる範囲であり、少なくともこの物質についてはこの方法でおよその推定をすることが可能でと考えられた。

以上の結果と物質の作用メカニズムや今年度の分担研究者の研究結果も参考にして、次年度以降、調査研究を進めるべき物質の選定を行った。

添付資料1 名称、CAS登録番号、化学物質の分類、用途、妊娠期の使用による危険性分類、評価資料、環境中の分析、環境生物への影響、代謝・分解データなど

リストされた645物質（医薬品287、工業化学物質67、天然物46、農薬33物質など）のうち、米国FDAによる医薬品分類（動物試験で胎児に影響95、人の胎児への影響54、妊娠中の投与は薬効よりも影響のリスクが上回る10）。

添付資料2 河川、表層水での海外の測定結果

ドイツあるいは英国で89物質を調査、58物質を検出、53物質について定量データあり。

添付資料3 飲料水、水道水、地下水における海外の測定結果

55物質のうち33物質を検出、うち14物質は水道水または飲料水中から検出

Clofibric acid, Bezafibrate, Carbamazepine, Fenofibric acid, Iopamidol, Iopromide, Phenazoneなどを比較的高濃度で水道水や飲料水から検出

地下水では、Clofibric acid and its derivative、Diclofenac、Phenazone、Propylphenazone、Sulfamethoxazole、N-Methylphenacetine、Ibuprofen、Sulfametazineを比較的高濃度で検出

添付資料4 わが国の医薬品生産・輸入データと、環境中生物への推計無影響量(PNEC)

薬事工業生産動態統計年報では、生産・輸入レベルを金額でしか示していないため、物質の量で調べがたいものは42物質に限られる。環境中生物へのPNEC (Predicted No-Effect Concentration)の値は、試験生物種およびデータの量と質により異なる。

(6) 分担研究からの成果の要約

次世代への影響を考える上では、生殖や発生に対する形態と機能における障害性の発現をとっていても化学物質への曝露により直接、同時とは限らず、かつその作用は多岐にわたり、影響評価におけるエンドポイントおよび評価のクライテリアの選択において多くの解決すべき問題がある。次世代影響のメカニズムの背景には、外界による刺激や攻撃に対する生体側の恒常性維持機構による応答と、ある臨界を超えた時点での破綻と見ることができ、生命の基本的な働きに関わる課題に挑戦することになる。

(i) 動物試験とインビトロ試験研究からの成果

本研究では、次世代影響として免疫系への影響、生殖・発生への影響を中心に据え、人や動物が比較的多量曝露されていることが判明しており子供の曝露による影響が懸念されているフタル酸エステル類と、生体の発生・分化の制御に深く関わっていることが知られているビタミンAと葉酸をとりあげて次世代影響評価のエンドポイントとクライテリア設定のための基礎的な研究を行った。

A— フタル酸エステル類は、比較的高濃度でマスト細胞からの脱顆粒反応を増強し細胞内カルシウムストアからカルシウムを放出させた。今回の試験はインビトロ系を用いたものであるが、カルシウムイオンは細胞内のシグナル伝達に関与していることから、フタル酸エステル類の濃度、曝露臓器、時期によってはさまざまな影響を惹起する可能性が示された。

B— フタル酸ジブチルの比較的高濃度に妊娠後期に曝露すると、抗アンドロゲン作用により雄の性分化に影響を及ぼすことが知られている。腸管内でフタル酸ジブチルはモノブチル体に加水分解されて吸収されるが、モノブチル体がジブチル体と同様なレベルで肛門・生殖器間距離の短縮や精巣下降不全など雄性分化への影響を及ぼし、影響の活性本体に近い物質であることが示めされた。この結果より、フタル酸ジブチルの動物と人との間での代謝・吸収と標的臓器への違い、および標的臓器における感受性の種差の定量的な検討と、作用メカニズムの解析が今後の課題となる。

C— 発生影響が発現するには、遺伝的な要因と環境要因の双方が関与しており遺伝的に均一と考えられる動物においても腎臓の発生異常（片側腎の欠失）などの発生率は変動する。発生・分化制御に深く関係する餌中成分としてビタミンAと葉酸の影響について検討したところ、葉酸による影響の増強、ビタミンAによる抑制が見られ、次世代影響評価における視点のひとつとして食品成分の寄与を十分検討する必要性が指摘された。

D— ダイオキシンをマウスに投与したときに肝臓のキサンチン酸化酵素の誘導がアリルヒドロカーボンレセプターに依存し、コバルト投与も同酵素を誘導すること、また抗てんかん薬のフェニトインを人の臨床投与量に相当する血漿中濃度でマウスの新生児期に投与したときに、頭挙上などの行動の発育地帯が見られた。後者の遅れは発育につれて減少した。

(ii) 人での知見における成果

次世代影響を評価する上で、胚、胎児、乳児、発育期の子供がターゲットの中心となる。

A— 産婦人科の患者からインフォームドコンセントを得て入手した卵胞液、男性不妊症患者の血清など、およびマウス胚を用いる試験において、興味ある知見が得られた。卵胞液や血清中のダイオキシン濃度が子宮内膜症群、若年の乏精子症群でそれぞれ対照群に比べて高く、人羊水中に内分泌攪乱などの影響が懸念されるビスフェノールAが他の体液の数倍濃度で検出された。これら物質をマウスの初期胚に曝露したところ、きわめて低濃度で発育への影響を示し、結果の意味についてさらに詳細な検討が必要と考えられた。

B— 文献データベースなどを用いて、次世代影響が懸念される物質を検索し妊娠中の抗リューマチ薬 leflunomide やハーブの使用が米国で問題となっていることを見いだした。

C— 次世代影響物質の影響発現を左右すると考えられる薬物代謝酵素群 (CYP) の発現の遺伝的多型性および環境要因との相互作用について検討した。植物エストロゲンのゲニステインやイクオールはPCBやダイオキシンにより誘導される CYP1A や糖尿病により影響を受ける CYP2E1 による薬物代謝を阻害する。CYP3A はカルシウム拮抗剤ニフェジピンやステロイド関連化合物で誘導され植物エストロゲンにより減少する。カテコールOメチルトランスフェラーゼの活性が低い女性ではカテコールエストロゲンを不活性化しがたいために乳癌リスクが増す。ステロイド系リガンドの核内レセプターSXRの発現は CYP3A 誘導剤、クメステロールにより活性化される。CYP やSXRの発現をマイクロアレイ解析などで評価する必要性が考えられた。

D— 成人と異なる食生活パターンを持つ幼児のダイオキシン摂取量を沖縄の三歳児について検討したところ、体重あたりの一日摂取量は 1.56 pgTEQ/kg bw となり成人の 1.5 倍であったが、わが国の許容摂取量 4 pgTEQ/kg bw を下回っていた。成人に比べると相対的にエネルギー摂取が多いにもかかわらず、主要な汚染摂取経路である魚介類の汚染が比較的低く、また摂取量も少なかったことが効いていると考えられた。

E— バラツキの多い人における知見データの統計的な解析や、リスク評価においてエンドポイントについて定量的なクライテリアを用いた標準的な表現が必要である。これまでもっとも良く用いられている無毒性量 (NOAEL) を用いる手法と比較的最近用いられるようになったベンチマーク量(BMD)を用いる方法について比べてみた。サンプルサイズが減少すると NOAEL は高用量に、BMD は低用量にシフトする傾向が見られた。

(iii) 環境影響評価における成果

A— 次世代影響リスク評価の一環として、酪農業—環境—人間系への適用を目的としたスクリーニングモデルについて検討した。化学物質の流出、消費形態に対応した環境中分布と生息生物への影響を推

定するシミュレーションの枠組みと、ハザードのランク付けのための計算式を示した。今後データを入力し具体的に検証する。

B- 薬剤による環境汚染の例として天然および合成のエストロゲンについて検討した。環境水のエストロゲン汚染源は人や動物が排泄する天然のホルモン、経口避妊薬、ホルモン療法剤、畜産用の肥育ホルモンがある。実際の河川の汚染は数十から数 ng/L レベルにあり、生息する雄魚がビテロゲニンを生成する可能性は十分にある。飲料水中のレベルは人の体内レベルに比べて問題にならないとされるが、幼児や腎透析患者などのように体内レベルが低い、あるいは多量の水に接する人の場合については別の検討が必要と覆われた。

C- ダイオキシン類は、PCDD、PCDF、PCB の種々の異性体、同族体の混合物であるが、環境媒体中の組成を知ることにより本来混合パターンが異なっている発生源について推定することができる。大気、降下ばいじん、土壌、底質では類似し、土壌の中で水田土壌は異なるパターンを示した。他方、水棲生物では低塩素化物の比率が高かった。水田土壌における PCDD と PCDF 組成比は過去に水田で使用された除草剤の PCP と CNP の組成比を反映していると見られたが、Co-PCB については焼却場周辺地域の土壌と類似していたことから主に大気からの降下ばいじんの寄与と、局地的な汚染が推定された。

D- 下水中のエストロゲン活性を示す物質、および尿中のアリルヒドロカーボンレセプターとの結合活性をもつ物質をバイオアッセイにより検索した。生下水中にはエストラジオール、エストロン以外に未知の物質を検出したが処理水中ではこれらは消失していた。尿中にはアリルヒドロカーボンレセプターとの結合活性を示す 2 種類の物質がそれぞれ 0.2 nM 程度見つかった。路面粉塵を用いたところ、アリルヒドロカーボンレセプターとの結合活性を示す芳香族炭化水素と思われる物質などのほかに、免疫細胞に急性毒性を示す物質も見いだされた。

E- 人、鳥類、海棲ほ乳類について試料の入手可能性なども考慮して、生物種毎の脂溶性有機塩素化合物の体内負荷量の推定法を検討した。人の場合は母乳、鳥類の場合は臓器ごとの脂肪、海棲ほ乳類の場合は脂皮を指標として、それらの分析から体内の負荷量を推定することが可能と考えられた。人の場合は汚染源近傍に住んでいるにもかかわらず、海棲ほ乳類に比べ負荷量が低いのは相対的に高い代謝活性によると考えられた。しかし乳児について見ると授乳期間の長さも考慮すると人では母親の体内負荷量の3分の1が、鯨類では半分以上が母乳経由で移行し、鳥類でも卵への移行率はほぼ3割前後と推定された。これらは汚染物による次世代影響について検討する上で重要なクライテリアのひとつと考えられる。

F- 魚介類を多食する日本人や、イルカなどの海棲ほ乳類は体内にブチルスズ化合物とコプラナ PCB を体内に蓄積している。トリブチルスズ(TBT)とジブチルスズ(DBT)によるイルカリンパ球の増殖の 50%阻害濃度は、それぞれ 150 nM、140 nM であった。沿岸性鯨類のスナメリではこの値を上回る血中濃度が検出され、また米国人検出された TBT と DBT の血中濃度も一部ではこれらを上回る値であった。有機スズと PCB をそれぞれ単独では増殖阻害を示さない濃度で混合投与したる、有意な増殖阻

害を示した。このことは両者に同意に曝露されている人や海棲ほ乳類における免疫系への影響の可能性を示唆している。

G- 魚類は水環境中で直接汚染物質に曝露されているが、それら物質による免疫機能への影響を知るために、マクロファージへの影響を検出する系を検討した。マクロファージの同定には非特異的エステラーゼの染色、またマクロファージ特異的な機能として蛍光ラテックスビーズの食食活性を指標とすると良いことがわかった。

H- 生理活性が高い物質 494 種類による環境中生物への影響データを入手し、整理した。このデータから試験に用いられた生物種の種類、曝露期間の長さなどに関して、いくつかのルールを設けて不確実性係数を設定することにより、PNEC (Predicted No Effect Concentration) を導いた。次に環境中濃度についてデータのない物質については、EPIWIN (The Estimation Programs Interface for Windows) を用いて PEC (Predicted Environment Concentration) を計算し最終的に 173 種の化学物質についてスクリーニング的なリスク評価を試みた。今後さらに評価方法の検討を進め改善を加える。

(7) 今後の方向

A- 絞り込まれた物質についてのリスクの検討

絞り込まれた物質および、次世代影響の可能性はあるが正確なデータのないものについては、環境中の存在の確認、バイオマーカーによるオンサイトのアッセイ、および実験室内での生物試験、産婦人科で得られたサンプルの分析などを行う。独自に得たデータを組み合わせ、地域環境での実測データも用いて、より正確なリスクの評価実際のリスクのレベルを見積もる。

上記実測データも組み合わせ、推定に用いたさまざまな仮定については今後実際に調査するなどして、不確実性を少なくするとともにより精密なリスク評価を行う。

化学物質管理法 (PRTR 法*) の施行により、これまで入手不能であった発生源から環境中への排出情報が入手可能となる。事業所が提出する環境中に排出している汚染物質のデータを国や県がまとめて公表することになるので関連あればこれをもリスク評価の参考に用いる。

PRTR: Pollutant Release and Transfer Registry (汚染物質排出・移動登録)

B- DNAチップの活用によるこれまでとらえられなかった影響の検出

生物学的な活性を検出するための新たな手法として、生物種ごとに用意されたDNAチップを活用し、次世代に影響を及ぼすと考えられる物質にさらされたときにどのような遺伝子が特異的に発現し、またその発現プロファイルは環境中に検出される化学物質の濃度とどのような関係にあるかを検討する予定である。

C— 海外および国内での動向の把握と共同研究

米国保健省の食品医薬品庁は、環境政策法(National Environmental Policy Act; 1969年制定、1997年改訂)により、これまで医薬品の登録を申請する者に対して要求してきた「適切な環境影響評価(Environmental Assessment)」をより効率的に段階的に行えるように改訂した(FDA, 1997)。

英国では環境庁が人に使用される医薬品による環境生物への影響について検討した結果を報告している(Environment Agency, 2000)。欧州連合では、ポセイドン計画という大型研究プロジェクト(代表はドイツ水質研究所のWilken博士)を発足させて、環境中の医薬品を含む生理活性物質の組織的な調査を開始している。

これらの動きを調査し、また連携をたもって研究を進めてゆく。

D. 結論

わが国ではこれまで環境分析は環境化学の専門家が行い、健康影響は、これらの知見を総合してどのような対応が必要と考えるかが問われた。社会や環境で問題となる事柄の多くがこのように、単に寄せ集めでなく分野横断的に知識を総合し、互いに意見を交換し、最終的な判断の基礎となる情報を提供してゆくべきである。本研究は環境庁支援による「未来環境創造型基礎研究」において3年計画で分野横断的に進めつつある研究の枠組みを示したものである。

健康・環境リスクの評価が、社会的な問題に十分答える内容となりうるように、図2に示したように今後環境における測定、健康影響評価のための生物学的な試験も行き、医薬品などの生理活性物質が環境経由で人の健康と環境中生物に及ぼす影響の評価を統合的かつ定量的に行い、今回のプレリミナリな評価で見られた不確実性要因を少なくするための研究もあわせて進めてゆく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表： 日本リスク研究学会誌投稿中。
2. 学会発表：

関澤 純、内山巖雄、松井三郎(2000) 環境を経由した化学物質による次世代影響リスクの統合的な評価に関する研究—医薬品を例とした予備的評価と文献的考察—、日本リスク研究学会第13回研究発表会講演論文集、92-97(2000年11月、東京)

F. 知的所有権の取得状況

特に無し

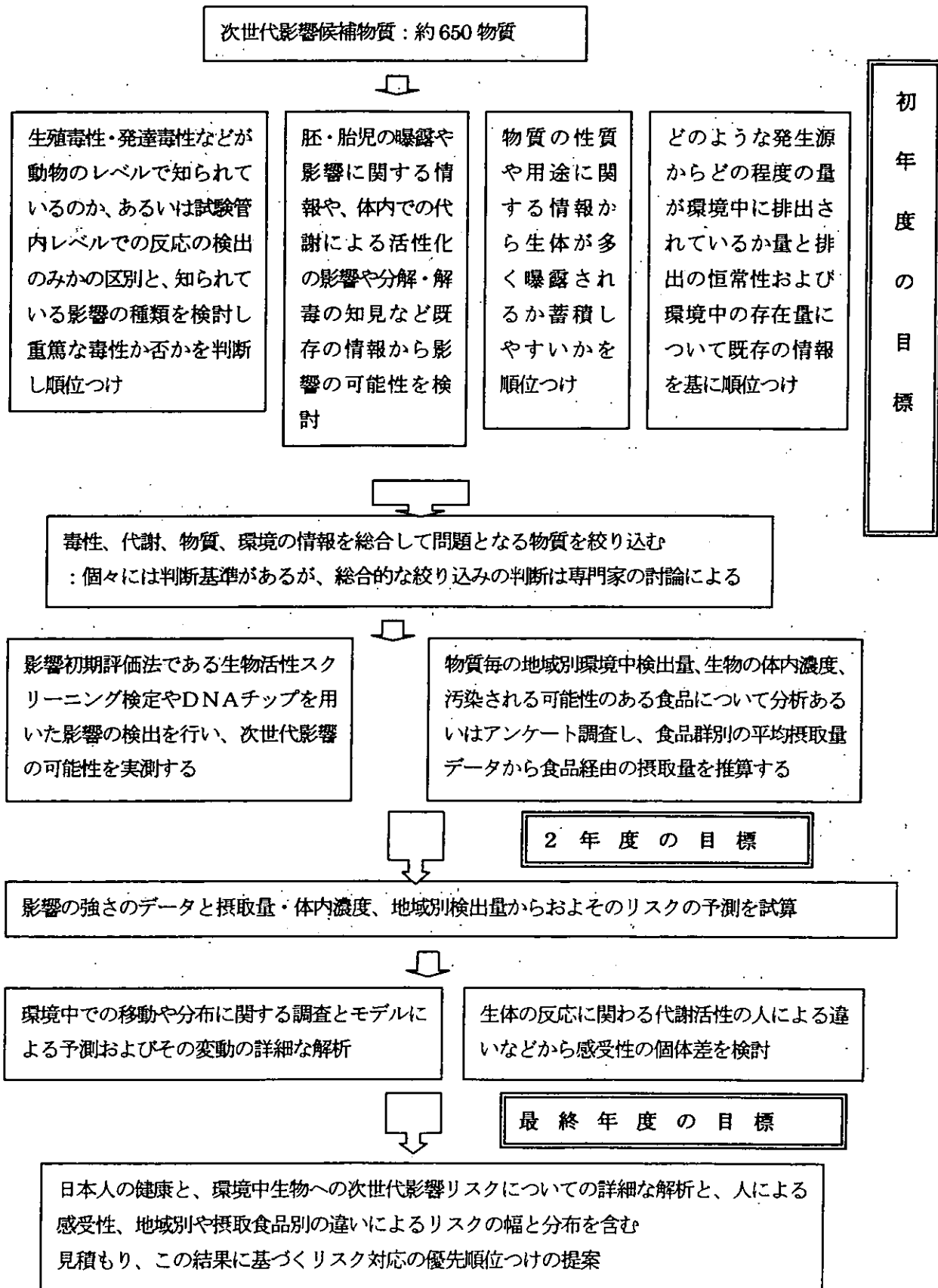


図2 環境複合系中の物質による次世代影響リスクの定量的、段階的な予測と対応

環境を経由した化学物質による次世代影響リスクの統合的な評価 に関する研究

一医薬品など生理的に特異で強い活性を有する物質についての 予備的なリスク評価と文献的考察一

研究者 関沢 純 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 人と環境中に生息する生物は食品を含む環境経由で多種の化学物質にさらされている。それらの物質が人の健康や環境生物の生息に有害な影響を及ぼす可能性が指摘され「環境ホルモン物質」としていくつかの物質による影響の可能性がいわれているが、影響の内容と程度については統合的、かつ定量的に把握する必要がある。特異的で強い生理活性を有する物質である医薬品や天然のホルモン物質などについては、使用後あるいは不要になったものが下水などを経由し環境中に流出しているがその環境経由の影響の可能性については、欧米での一部の調査以外にほとんど実状が調べられていない。これら物質によるリスクを評価するために、問題となりそうな物質と環境中での潜在的排出量、有害性の種類と大きさについて、欧米での研究状況、独自の文献調査などにより調査した。さらに調査結果を基におよそのリスクの程度を入手可能なデータに基づいてスクリーニング的に評価した。研究結果を基礎に対象物質を選び、国内環境中での存在量の実測や、影響のレベルについてさらに研究を進める。

A. 研究目的

化学物質は環境を経由し、複合的に環境中の生物や人の健康に影響を与えており、そのリスクは定量的かつ統合的に検討される必要がある。ここ数年ダイオキシンや「環境ホルモン物質」によるリスクが注目を集めたが、残念ながらこれまで環境中で測定され検討の対象とされた物質は限られている。たとえば人や家畜用の医薬品とその代謝物は使用後、下水を経て環境中に相当量排出されていると推定され、天然のホルモン物質による影響も無視できない（図1）。わが国ではこれら強い生物活性をもつ物質の環境中挙動がほとんど調べられてないことから、海外の文献などを参考にして選んだ候補物質を中心にその環境中の存在量、人の曝露レベルと、生物活性を調査し、全体としてこれらの物質が人と野生生物の次世代に及ぼすリスクの可能性を評価することを計画した。今回は次世代に影響を及ぼす可能性を持つ物質の選択の考え方と、それらによる影響の可能性についてスクリーニング的に評価した結果を報告する。

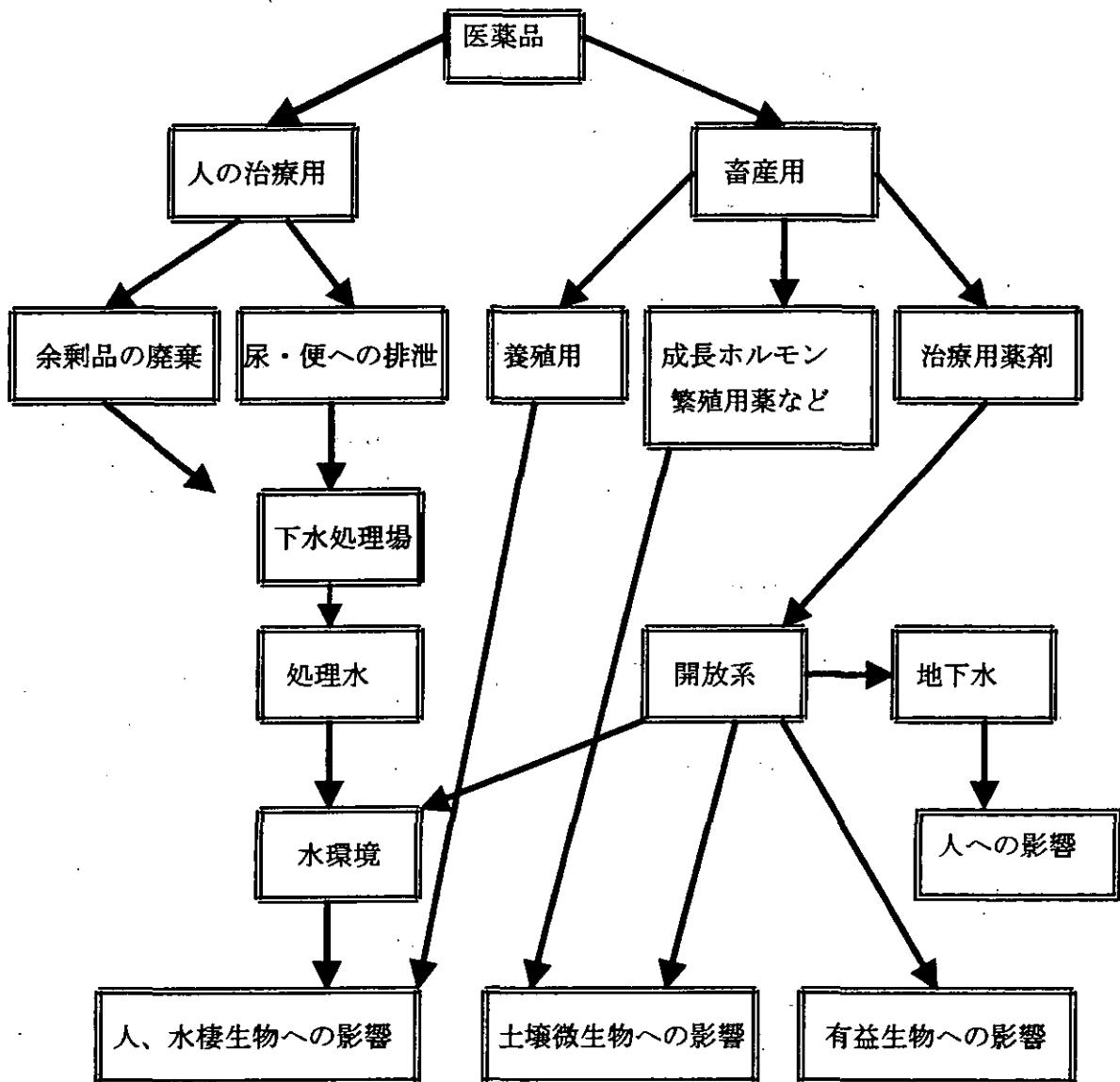


図1 使用済み医薬品の環境中への流出経路

B. 研究方法

(1) 文献およびデータベースなどによる調査

海外で下水や環境水中で測定され、あるいは検出され、その生物活性による環境中生物への影響が懸念されている物質（医薬品ほかの生理活性物質）を文献より抽出した。7種類の文献レビュー、33種類の評価資料、14種類の環境文献、2種の図書、および環境関連データベースをを参考にした（添付・表1「環境中に検出される生理活性物質についての調査のまとめ」の凡例参照）。

文献レビューは本主題に関連した欧米の研究を紹介したものと内分泌、生殖・発生、免疫関連の毒性物質について記述したものであって、本研究の対象にすべき候補物質を

評価資料は各国や国際機関が作成した安全性評価資料で、候補物質についてリスク評価を実際に行うためのデータがどれだけ整備されているかを調べた。

環境文献では、本主題に関連した物質について、使用量、環境中や飲料水での分析、環境生物への影響のデータを調査した。

Briggsら(1998)の” Drugs in pregnancy and lactation” では米国食品医薬品庁(FDA)が妊娠期間中の投与によるリスクが高いと分類する医薬品(分類基準は表2参照)について参照し、Schardein(2000)の” Chemically induced birth defects ” では出生児に障害を起こす物質を調査した。国内の医薬品生産輸入量については薬事工業生産動態統計年報を用いて調べた。環境中の生物への影響については米国環境保護庁の提供するデータベース AQUIRE を参照した。

表2 米国食料医薬品庁(FDA)による妊娠期間中の投与リスクの分類基準

Brigs= Drugs in Pregnancy and Lactation

Category A : Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

Category B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility).

Category C : Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) or studies in women and animals are not available.

Category D : Positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk.

Category X : Demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit.

M : If the manufacturer rated its product in its professional literature, the Risk Factor will be shown with a subscript M.

(2) 海外訪問および海外研究者招待による調査研究

米国環境保護庁研究開発局、広報局および汚染予防・毒物課、米国食品医薬品庁の医薬品評価研究センターと動物用医薬品センターを訪問し、資料入手を図るほか当方の研究内容を紹介し討議した。

英国の環境・交通・地域省の優先物質調査課、保健省の化学物質毒性課、医学研究カウンスルの環境健康研究所、Monks Wood 水文・生態学研究センター、Brunnel 大学生物学部では、環境中のホルモン活性物質についての調査研究の現状について調査した(この部分は国立医薬品食品衛生研究所の江馬博士が担当)。

欧州で本主題に関連した研究のリーダーをされているドイツ水質研究所の Wilken 博