

2014/02/05

Science 2.0

http://www.science20.com/steve_hentges/close_enough_niehs_work-129098.

NIEHS 研究にとっては十分に近い値

Steve Hentges

内分泌攪乱物質（EDC）についてこの20年ほどの間科学界及び規制機関が注目してきたことを考えると、内分泌攪乱という問題は特に新しいものではない。[世界保健機関国際化学物質安全性計画](#)（*添付ページ参照）による一般的な定義は以下である。

「内分泌攪乱物質とは内分泌系の機能を変化させ、その結果健康な成体やその子孫や（子）集団などに健康に関する悪影響を引き起こす外因性物質（その生体に起因しない物質）または混合物のことを言う。」

自然界に存在する物質及び合成化学物質の多くが内分泌攪乱作用を示すが、20年に渡る調査にも関わらず、内分泌攪乱の分野は未だ不明確で、大きな議論の的となっている。現在議論の対象となっているのは、低用量作用と非単調用量反応曲線（NMDRC）の2つに概念である。

毒物学の分野には、「用量により毒性が現れる」、つまり用量が増加すれば単調に毒物学的反応も一般的に増加する（または減少する）という根本的な考えがある。これとは反対に、NMDRCの概念は、内分泌作用物質に対する用量反応曲線の傾きが用量が増えるとともに正から負に変わることを示唆する。その例としてU型や逆U型の用量反応曲線が考えられる。

NMDRCについては本記事ではこれ以上検討しないが、興味のある読者は米国環境保護局によるNMDRCについての最近の[報告書草案](#)にて詳細を入手することができる。この中にはNMDRCについては再現可能な証拠が欠けていることや、NMDRCを示すとされる研究の重要な欠点などが示されている。

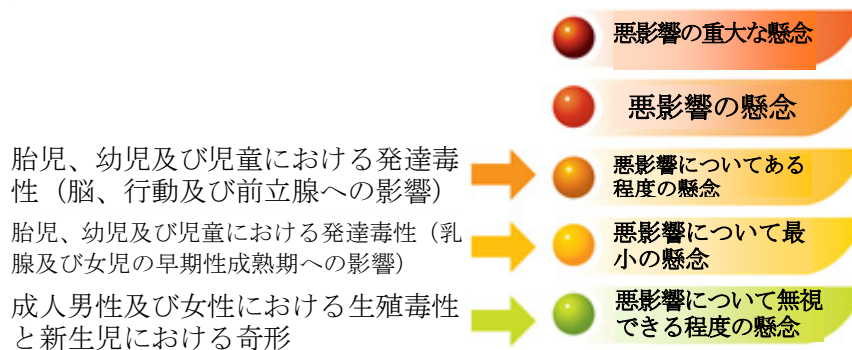
低用量作用を検討するうえで問題となることの一つは明白な定義が存在しないことである。低用量作用は一般的に、従来の毒物学的研究において確立された無作用濃度以下で発生する作用を意味するとされている。本記事についてより適切になるのは、この用語が具体的には典型的な人体暴露の範囲で起こる作用として定義される場合である。

従って、低用量作用及びNMDRCの可能性を評価する目的の研究においては用量の選択が非常に重要で議論の的となる研究設計パラメータとなる。この点において、一部が内分泌攪乱物質であると考えている一般的な物質ビスフェノールA（BPA）が人々の暴露相当量において悪影響を引き起こしたと主張する最近の研究は特に関心を引く。この研究者等は比較的短い報告の中で少なくとも6回は人体暴露相当量について言及することによって低用量の重要性を示唆している。6回も繰り返しているのだから、重要な事なはずである。

重要性に関係なく、米国環境健康科学研究所 (NIEHS) により助成金を提供されているこの新しい研究は試験用量の人体暴露量との関連性について大げさに呼びかけている点では特別ではない。BPA を [調査する NIEHS](#) により資金提供を受ける研究のリストを確認すると、最新の件ほど強迫性はないものの、試験用量の人体暴露量との関連性を強調する研究は他に 24 件あることが分かる。

一見したところでは、このような人体の健康に直接関連性のある研究に一貫して資金提供していることについて NIEHS を賞賛するべきであるように思われる。しかしその前に、もっと詳しく確認する必要がある。

ビスフェノールA への暴露により人体の発達及び生殖が悪影響を受ける可能性があるとする NTP による結論。NTP は懸念を5段階に分けている。



科学は警告レベルに対応しているだろうか？ 作者明示：米国環境健康科学研究所

最新研究では BPA 5 mg/kg を含む餌（5 ppm）をマウスに与えている。消費された餌に基づき、研究者等はマウス 1 匹につき 1 日 20 µg の BPA を摂取したと推定している。報告にはマウスの体重は記載されていないが、試験された系統のマウスの標準体重に基づく、1 日摂取量は BPA 1,000 µg/kg 体重の位数であると推定できる。

この用量が研究者等の主張する通り人体暴露に相当するとしたら、人々はそれをおおよそ体重に換算した分の BPA 量を摂取していることとなるが、ここに困難が発生する。人体に関連性の高い用量として特徴付けられているが、典型的な人体の BPA への暴露量はこれよりも数桁は低いことが広範囲のデータによって示されている。

BPA の体内における半減期はほんの 2~3 時間でしかなく、生物学的に不活性な代謝物質の形で尿内に量的に排泄されることは定着した事実である。欧州食品安全機関がその包括的 [BPA 暴露評価](#) において述べている通り、「このため生物学的モニタリングの母体としては尿が好まれ、尿に含まれる合計 BPA 濃度（非共役性+共役性）は BPA 暴露を推定する際好まれるバイオマーカーとなる。」

これを認識したうえで、尿中の合計 BPA 濃度を測定する生物学的モニタリング研究が世界中で数多く行われている。中でも最も注目すべきなのは米国疾病対策センター（CDC）及びカナダ保健省により行われた[人口規模での研究](#)である。これらの研究は一貫して BPA への典型的な人体の暴露が 1 日 BPA 0.1 µg/kg 体重未満であることを示しており、これは最新研究においてマウスに与えられた、いわゆる人体暴露に相当する用量の約 10,000 万分 1 に当たる。

典型的な人体の暴露と試験用量との大きな食い違いは、人体に相当する用量を使用したと主張する他の NIEHS により資金提供された研究においても同様に存在する。驚いたことに、最新研究と他の NIEHS により資金提供された研究のいずれにおいても、人体に相当する用量について繰り返し言及しているにも関わらず、これらの確立された、科学的に堅牢で広く受け入れられている人体暴露量測定にはまったく振れていない。

実際の人体暴露量の科学的に堅牢なベースラインを提供するにあたって、すべての NIEHS により資金提供された研究は、これら人口規模の研究に頼る代わりに様々な小規模な研究においてヒトの血液中に存在すると報告された濃度に匹敵する用量（または生体外濃度）を試験している。しかし、こうすることによって NIEHS より資金提供された研究は同時に、特に CDC 及び米国食品医薬品局を含む生物学的モニタリング及び成体分析の専門家による血液中の BPA を測定することは暴露量を推定するのに信頼できる方法ではないという総意を無視している。

これら機関の専門家は BPA の血中測定の有効性についての批判的な意見を次のように公に示している。

「まとめると、これらの結果は血液及びその製品（血清・血漿）は一般人口における BPA 暴露量の生物学的モニタリングに対して好ましい母体とは言えないことを示している。」
(CDC、[Ye 等、2012](#))

「しかし、以下の理由によってこれらの物質の血清濃度は暴露量測定の妥当な方法と確認することはほぼ不可能である。」 (CDC、[Calafat 等、2013](#))

「推定摂取量との一致が無いということは・・・正当であるとしっかり確認された BPA 共役体の尿中測定に基づき・・・ヒト血清中のアグリコン BPA の ng/ml レベルでの測定値は環境において偏在する BPA 汚染により損なわれている可能性が高い。」 [Doerge 等、2010](#)

「この不一致に対する最も単純な説明は、元々は現在の分析方法では検知不可能な濃度であった試料が、汚染によりヒト血液中のアグリコン BPA 濃度の決定に誤検知を引き起こしているということである。」 (FDA、[Twaddle 等、2010](#))

「血液中の BPA バイオマーカーはおそらく汚染分しか示していない。」 ([Wolff、2011](#))

つまりどういうことだろうか。NIEHS により資金提供される研究 25 件のすべてが人体に相当する用量について同様の主張をしているが、すべてが世界的な専門家達に良くても疑問とされるデータに頼っており、また最も信頼できる人体暴露量の測定法を無視している。結果として、報告される影響は主張されるような人体に関連する用量ではなく、典型的な人体暴露量よりもずっと高い用量で起こっていることとなり、これらの研究はヒトの健康についてはほんの限られた関連性しか持たないことになる。

これはすべて偶然による結果だろうか？そうではない。NIEHS の支援する研究は「[環境的に関連性のある低用量 BPA](#)」について焦点を当てると NIEHS は述べている。10,000 倍という差は NIEHS の支援する研究にとっては十分に近い値であると結論せざるを得ない。しかしながら、NIEHS を賞賛するよりも前に、2 つの重要な質問が残る。NIEHS の資金提供先研究者はどのようにして 25 件と更に増加する研究においてこのような間違いを犯したのか。そして貴重な助成金の一体何百万ドルが BPA に関する重要な公共衛生問題に取り組むうえで非常に限られた関連性しか持たない研究に使われているのだろうか。

証拠について注記：本記事を執筆後、人体に相当する用量を主張する [NIEHS により資金提供された研究が更に 1 件](#) 出版された。これで 26 件となり、更に増える予定である。

SCIENE 2.0 における関連記事

- [研究によって示されるよりも低い用量で影響が引き起こされるのではない限り BPA 濃度は人体に影響するものではないことが判明](#)
- [化学物質 X が疾病 Y の原因となるのか、また何故それが分かるのか？](#)
- [BPA に対するヒステリーがまたも暴かれる](#)
- [BPA は流産を誘発（と見出しは主張）](#)
- [欧州における研究により、ほ乳瓶により保育した幼児はビスフェノール A 摂取について最もリスクが高いものの、暴露量は「安全」限界を大きく下回ると示唆](#)