

内分泌攪乱物質（環境ホルモン）の何が問題か

井口 泰泉

横浜市立大学理学部・大学院総合理学研究科

はじめに

内分泌攪乱物質問題は、いくつかの野生動物種において化学物質の影響と生殖器の奇形や、生殖の減少の関連が考えられたことから、提起されてきたものである。ヒトでは因果関係の解明された内分泌攪乱物質の影響は明らかにはなっていない。問題があるとすれば、ヒトでは胎児影響が最も懸念される場所である。ヒトに対して何が起きているのかを明確にするには、疫学調査の結果が重要であろう。生態学的な見地にたった野生動物の疫学調査と環境中に存在する化学物質の量との関連、さらに、環境中に存在する量での、複数の化学物質の影響を実験的に明らかにすることが求められている。内分泌攪乱物質の多くはエストロゲンの受容体に結合し、あたかもエストロゲンのように作用するが、量的にはエストロゲンの1万から10万倍も必要であることから、現実には極めて弱い作用しか考えられない。極めて微量でも胎児影響をするという研究と、全く影響はないとする研究がある。今後、化学物質の量と影響の関連が明らかにされて行くであろう。

内分泌攪乱物質問題の歴史的変遷

レイチェル・カーソン女史は1962年の「沈黙の春」（新潮社）によって、殺虫剤による環境汚染が鳥類などの野生動物に悪影響を与え、ヒトの健康にも悪影響を与える可能性のあることを指摘し、DDTなどの残留性の高い農薬は使用が禁止された。しかし、マラリアを媒介する蚊を駆除するために、東南アジア、アフリカ、南米の国々ではまだ使用を続けている。

高杉（元岡山大学教授・元横浜市立大学長）とバーン（カリフォルニア大学パークレー名誉教授、アメリカ科学アカデミー会員）は、1960年に周生期（胎仔期から新生仔期）のマウスに、数日間エストロゲンを投与すると膣、子宮、輸卵管に形態異常と癌を誘起することを発見した。ハーブストラは、その10年後に、流産防止のために合成エストロゲン（DES）を服用した婦人から生まれた女性に膣癌を発見し、「DESシンドローム」としてヒトで問題になった。DESを服用した妊婦はアメリカでは600万人とも言われている¹⁾。このような事例から、胎児期における

女性ホルモンの曝露は生殖器官に癌を発生させることが考えられる。さらに、DDTやPCBなどがエストロゲン類似作用をもつことが1950-60年代にみだされ、「Environmental Estrogen」とも呼ばれていた。子宮癌や乳癌の発生が環境エストロゲンによって増加するのではないかの懸念から、アメリカ環境健康科学研究所（NIEHS）のマクラクラン（現、チューレーン大学教授）らにより、1979年と1985年に、哺乳動物の生殖および生殖器官の癌化に対する女性ホルモンの影響に関する会議「環境中のエストロゲン」が開催された。1994年1月にワシントンD.C.で第3回目として、内分泌攪乱物質の問題をも取り込んだ会議が開催された^{2),3)}（表1）。エストロゲン作用以外にも抗アンドロゲン作用を示す化学物質も見つかり、Environmental Hormonesとも呼ばれている。

一方、世界自然保護基金（WWF）のkolbornは、五大湖を含め多種類の野生動物種の性器異常、生殖異常は、化学物質の影響を受けたことが原因ではないかと考え、1991年7月に会議をもち、化学物質の野生動物・実験動物およびヒトへの影響について議論し、人工化学物質の中には生体内でエストロゲン類似作用をし、ホルモンを攪乱させる作用を持つものがあり、多くの野生動物種はすでにこれらの化学物質の影響を受けており、人体にも蓄積されている、などの合意を得た。このような作用を示す一連の化学物質は内分泌攪乱物質（Environmental Endocrine Disruptors; Endocrine-Disrupting Chemicals; Endocrine Disruptors）と呼ばれている。「内分泌攪乱物質は、生体の恒常性、生殖、発生あるいは行動に関する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、体内輸送、受容体結合、ホルモン作用あるいはクリアランス等の諸過程を阻害する外因性の物質」という定義がある。WWFのリストには約70の物質があげられており^{4),5)}、エストロゲン類似作用をもつ化学物質が多い。アンドロゲンに拮抗する化学物質としては農薬のDDEとビンクロゾリンが見出されている。また、甲状腺ホルモンの作用を阻害する物質もある。ヒトでの被害も近い将来顕在化する恐れがあるため、ヒトへの影響に対する研究を優先的に実施する必要があるとした。

表1 内分泌攪乱物質関連の動向

1962年		カーソン女史による「沈黙の春」の出版
1979		有吉佐和子女史による「複合汚染」の出版
		第1回環境エストロゲン会議
1985	4月	第2回環境エストロゲン会議
1991	7	コルボーン女史によるウイングスブレッド会議
1994	1	第3回環境エストロゲン会議
1995	1	英国医学研究審議会のワークショップ
	4	米国環境保護庁(EPA)のワークショップ
	7	魚類に関するウイングスブレッド会議
1996	3	コルボーン女史らによる「奪われし未来」出版
	7	通産省の内分泌攪乱物質関連の研究班発足
	8	EPAによる内分泌攪乱物質スクリーニング法の開発着手
	10	厚生省の内分泌攪乱物質関連の研究班発足
	11	OECDによる内分泌攪乱物質スクリーニング法の開発着手
	12	欧州委員会とWHOがイギリスでウエイブリッジ会議
1997	1	ホワイトハウス・EPAによるスミソニアン会議
	1	環境・通産・厚生・労働・農水による省庁連絡会議
	2	IFCS化学物質安全政府間フォーラムで検討開始
	3	キャドバリー女史による「メス化する自然」出版
	3	環境庁の研究班発足
	5	G8環境大臣会合で内分泌攪乱物質を討議
	5	サイエンスアイで「環境ホルモン問題」を放映
	7	環境庁研究班による中間発表
	9	「奪われし未来」翻訳出版
	11	横浜での国際比較内分泌学会でシンポジウム
	11	NHKスペシャル「生殖異常」
1998	3	OECDによる試験法に関する専門家会議を開催
	5	環境庁による環境ホルモン戦略計画SPEED'98を公表
	6	日本内分泌攪乱化学物質学会(環境ホルモン学会)設立
	7	米国で「内分泌攪乱物質」のゴードン会議開催
	12	環境庁主催による「国際内分泌攪乱化学物質シンポジウム」
	12	通称環境ホルモン学会を京都で開催
1999	1-2	レイクタホにて「内分泌攪乱物質」のキーストン会議開催

同時多発的な現象

このような内分泌攪乱物質の問題は、1980年代後半から1992年頃にかけて、アメリカ、デンマーク、イギリスでも同時多発的に起こり、新たな環境問題としてクローズアップされてきた。

イギリスの河川で、卵巣と精巣の両方を持った、雌雄同体のローチ(コイ科の魚)が見つかり(5-7%)、河川中にエストロゲン様物質が流れ込んでいるのではないかという疑問から研究が始まった。イギリスの環境庁とブルーネル大学は、エストロゲンで誘導される卵黄タンパク(ビテロジェニン)の発現を指標にして、雄のニジマスを用いた調査から、羊毛加工工場の排水中から界面活性剤として用いられたノニルフェノールポリエトキシレート(ノニルフェノール)の代謝産物のノニルフェノールを見出した。イギリスの河川では天然のエストロゲンや経口避妊薬のエチニルエストラジオールも河川水中に見出されている。さらに、海棲魚のカレイの仲間でも、精卵巣をもつ雌雄同体や雄でのビテロジェニン産生が多いものが見出されており、河川のみならず沿岸域でもエストロゲン様物質の魚類への関与が考えられているが、どの物質

が主原因であるかは明確にはされていない。ローチに関して詳細に組織学的な検査を行うとほぼすべての雄の精巣中に卵が存在しているとの情報もある。

一方、デンマークのスカキャベクらは過去の文献調査を行い、この50年間でヒトの精子数が半減していることを報告した⁶⁾。また、エジンバラMRCのシャープもスカキャベク、サンプターらと共同研究を行い、環境中のエストロゲン様物質と精巣癌の増加、精子数の減少とを関連づけて考え始めた。イギリス、デンマーク、アメリカで、ほぼ同時に起こった内分泌攪乱物質と生殖異常との関連を、イギリスのBBCが「邦題、精子が減っていく」にまとめて放映した。この番組のプロデューサーが取材経過を「メス化する自然」(集英社)にまとめている。

環境に放出された化学物質は主に水系に入ることから、1995年7月にウイングスブレッドに魚類の研究者が集まり、「化学物質による魚類の発生・生殖の変化」に関する会議を開き、内分泌攪乱物質の魚類の発生・生殖・生理に対する影響について議論し、研究の必要性をまとめた。

1996年3月にはコルボーンらのOur Stolen Future

「奪われし未来」(翔泳社)が出版され、ゴア副大統領が序文を書いた。以上の流れを受けて、内分泌攪乱物質の研究はオゾンホール、地球温暖化、生物の多様性と同等に世界的な研究が必要であるとの意識が高まり、1997年1月にワシントンD.C.で、ホワイトハウス、スミソニアン財団、アメリカ環境保護庁(EPA)、UNEP等の後援により、Endocrine Disruptor Workshopが開催された。国際共同研究の必要性、国際的なデータベースの作成、濃度-反応関係の確立、受容体に基づいたアッセイの改良、スクリーニングの評価などが話し合われた。

日本の対応

日本では環境庁が、河川水、底質、魚介類などでの化学物質のモニターは行っている。しかし、この問題の研究者も極めて少ない。また、世界的な精子数の減少といった問題に関しても、日本にはきちっとしたデータがなかったが、厚生省の研究班で調べ始めている。平成10年度には、環境庁⁷⁾、厚生省、通産省、労働省、建設省、水産庁、運輸省などが研究班を組織し、補正予算もついたことから、環境中、野生動物体内および人体の内分泌攪乱物質の濃度や、悪影響の可能性、体内動態などの調査研究が、各省庁で急速に行われている。

環境庁と建設省の調査では、河川水から低濃度ながらビスフェノールA、ノニルフェノール、フタル酸、天然のエストロゲンなどが検出されている。建設省のコイの調査では卵黄タンパクを発現している雄も見出されている。厚生省では、ヒトの血液中、水道水、食べ物の中の内分泌攪乱物質の量などを測定している。

新たな観点の研究が必要

内分泌攪乱物質のリストには、毒性、蓄積性や発癌性の観点から、ダイオキシン、PCBやDDTのように規制されている物質の他に、毒性の面からは問題にされておらず、規制もなく大量に使用されて環境中にも多く出ている物質がある。内分泌攪乱物質はすべて猛毒であり、食物連鎖により生物濃縮し、超微量で大変な作用を及ぼし、成人にも悪影響があるとの誤解もある。化学物質によってはこのどれかに相当するものもあるが、内分泌攪乱物質にリストされたものが全てこの3つを満足するものではない。どの物質を考えるのかにより取るべき対応がことなる。勿論、摂取しないにこしたことはないであろうが、ヒトでは胎児影響、野生動物では卵からの発生中への影響が中心に考えられているのである。

野生動物にみられる生殖異常および調査・研究の問題点

世界の沿岸域では船底防汚塗料のトリブチルスズ

が原因となって、メスの海産巻貝にペニスや輸精管が形成され(インボセックス)、ペニス様構造が大きくなると産卵が不可能になって不妊になる。インボセックスのメカニズムは不明であるが、成体でも有機スズの影響を受けて不可逆的にインボセックスになる。日本では38種類の海産巻貝にインボセックスが見出されている。

前述の、ローチの雌雄同体が見出されたイギリスの河川では、工業用洗剤からのノニルフェノール、ヒトや家畜からと思われるエストラジオールや経口避妊薬からのエチニルエストラジオールも検出されている。雌雄同体は魚種によっては成体でも起こるが、発生過程のホルモン作用が重要であろう。雄の魚でのピテロジェニンの発現は単にエストロゲン作用を現在受けていることの判定としては使えるが、形態異常との関連としては使えそうにない。雌雄同体などの、性を中心にした形態異常を調べる場合には、成体になってからでも性転換する魚は実験・調査の対象魚としては不向きである。発生過程では雌雄同体であったものが23日頃に性が決定してどちらかの性が決まるゼブラフィッシュ、あるいは孵化したときには雌雄が決まっているメダカなど色々な性の決定があることを考慮に入れた実験動物選び、および生態疫学調査の対象魚を選択しなくてはならない。調査・研究に用いる動物の性の決定法を含めた十分な基礎研究が行われていることが必要である。

また、アメリカフロリダ州のアポポカ湖では、DDTやその代謝物質の曝露を受けたワニが生んだ卵は孵化率が悪く、孵化した雄では男性ホルモンが少なく、ペニスが通常の半分以下の大きさしかなくて、生殖はできなくなっている⁶⁾。内分泌攪乱物質の曝露を受けた野生動物の生殖に攪乱が生じており、次世代を残せなければその生物種は絶滅へと向かうことになることから、原因物質の特定、その規制等が早急に検討されなくてはならない。

因果関係の立証の困難さ

内分泌攪乱物質に関しては、世界的にも原因物質とその影響が明らかになっている例が少ない。多摩川では雄のコイの半数にピテロジェニンがみつかり、水の中にエストロゲン類似物質が流れていることは推測できるが、原因物質はまだ不明である¹⁰⁾。野生動物の調査結果には、実験室での実験とは異なり対照となる個体群がないので、原因物質とその作用結果が明らかになっているものは少ない。しかし、実験結果から野生動物で起こっている現象の多くが発生中に受けた人工化学物質の曝露で説明ができる。野生動物で起こっている問題の発見は生態疫学的に重要である。肺癌の疫学調査により喫煙と肺癌の関係を詳細に研究する気運をつくるとともに、タバコに対する社会の考え方が変わった。同じよう

に、特にヒトの健康影響に対しては特定の内分泌攪乱化学物質が原因であることを明確に証明するのは極めて難しいであろう。胎児影響の結果が数十年後に現れるとすれば原因の特定はほぼ不可能であろう。PRTR (環境汚染物質の排出・移動登録制度)などを用いて化学物質の環境中への放出量を減らす政策的な手段を考えることが重要である。

問題点

疫学調査では、尿道下裂が過去20年で2倍に増加⁸⁾、乳癌、生殖腺の癌、不妊などの多くの生殖異常が増加しており、これらは胎児期に原因があるとする仮説がある。雄性生殖器官に関する多くのデータは文献⁹⁾を参照されたい。野生動物に起こっている問題は、ヒトに起こっている、あるいはこれから起こるかもしれないと謙虚に考えるべきではなかろうか。野生動物に悪影響があれば必ずヒトにも悪影響がでるとは言えないことは勿論である。野生動物でも実験動物でもヒトでも、発生中に起こったことが原因であるらしいとすれば、原因を環境中に探し色々な仮説の中で検証することが重要である。野生動物の例に関しては文献¹⁰⁾を参照されたい。

現在、最も必要なことは、人工化学物質を全て排除することではなく、実際の使用形態に合わせた試験の上で、内分泌攪乱物質の溶出があるのか、その溶出量で胎児影響があるのか、胎児や大人での分解性・蓄積性などの研究である¹¹⁾。また、内分泌攪乱物質のホルモン受容体への結合方式や、転写因子の発現機構などの基礎研究も重要である。毒性、発癌性などの他に、ホルモン様作用という新たな観点からの研究が必要であり、世界経済協力開発機構(OECD)や、日本でも各省庁による環境ホルモンの調査・研究が始まっている。この結果を待って冷静に判断することが必要である。アメリカでは身近にある化学物質75,000種の中から年間4.5トン以上生産される人工化学物質15,000種のホルモン作用の調査が始まっている。OECDではネズミを用いた試験法の他に、野生動物を対象にした、魚、カエル、トリを用いた試験法を開発している。これらの動物の発生、生殖に影響をするような化学物質は市場に出せないであろう。また、オーストリアのように、可塑剤を含む幼児の玩具は売らないとした国もある。国内でも、製缶メーカーのように缶の内側のコーティングを変えたり、内分泌攪乱物質を含まないことを確認した玩具やラップなどの商品も販売され始めた。

ヒトを含めた野生動物の健康を世代を越えて守るためにも、環境中に出る化学物質の量を減少させ、できるだけきれいな環境を次世代へ残すことが重要である。人工化学物質の中には大気に拡散して、あ

るいは水に溶解して地球規模で広がるものもあるので、地球温暖化やオゾン層の破壊と同じように、地球規模での環境問題ととらえなくてはならない。環境中への化学物質の放出が減ればヒトのみならず野生動物への影響も少なくなる。化学物質のヒトへの影響に関しては研究されているが、野生動物に対する影響についての研究は少ない。ヒトのことだけを考えるのではなく、野生動物の生活を守ることも考えなくてはならない。残留性の高い化学物質のみならず、分解しやすくても大量に使用されている化学物質の安全性を再確認することも必要であろう。

文献

1. Iguchi T.: Cellular effects of early exposure to sex hormones and antihormones. *Int Rev Cytol* 139:1-57, 1992.
2. McLachlan, J.A. (ed): *Estrogens in the Environment II Influences on Development*. Elsevier, New York, pp.435, 1985.
3. McLachlan, J.A. and Korach K. (eds): *Estrogens in the Environment III*, *Environ Health Perspect* 103 Suppl 7: 1-178, 1995.
4. Colborn T. and Clement C. (eds): *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*, Princeton Sci Pub, pp.403, 1992.
5. Keith L.H. *Environmental Endocrine Disruptors A Handbook of Property Data*. Wiley-Interscience, New York, pp.1232, 1997.
6. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N. and Skakkeabek N.E.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.* 305: 609-613, 1992.
7. 環境庁リスク対策検討会監修「環境ホルモン」, 環境新聞社, pp.167, 1997.
8. Paulozzi L.J. et al. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*, 100: 831-834, 1997.
9. Toppari J. et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl 4): 741-803, 1996.
10. 環境ホルモンの現在-未来を取り戻すために、科学, 68巻7号, 1998.
11. 井口泰泉: 「環境ホルモンを考える」岩波科学ライブラリー63, pp.108, 1998.