

内分泌攪乱化学物質問題について

1. 内分泌攪乱化学物質とは

(1) 人や野生生物等への影響

1960年から1970年代頃にかけて、これまでの医学、生物学、毒性学では説明が困難な現象が人や野生生物に見られるようになってきた。例えば、1930年代に初めてつくられた合成エストロジェン（DES：ジエチルstilbestrol）が、米国などにおいて1940～1960年代に流産の防止等の目的で医療面で多用された結果、胎児期に曝露された女性の生殖器に遅発性のがん等が発生したことが確認されていること、世界各地で観察された野生生物の生殖行動や生殖器の異常が、DDTをはじめとする有機塩素系化合物等による環境汚染によるものではないかとの指摘が1970年代以降相次いでなされたこと、さらに*in vitro*の試験結果ではあるが、1991年には米国の研究者によって、乳がん細胞を増殖させる実験中に、エストロジェンを投与しないものにも異常増殖が見られた原因が、弱いエストロジェン様作用を有するノニルフェノールが試験器具から溶出したためと指摘されたことなどによる。

ア. 野生生物への影響に関する報告例

これまでに魚類、は虫類、鳥類といった野生生物の生殖機能異常、生殖行動異常、雄の雌性化、孵化能力の低下の他、免疫系や神経系への影響等が多く報告されている。その直接の原因が作用メカニズムまで遡って逐一明らかにされているものではないが、異常が認められた生物の生息環境中に存在するDDT、PCB、TBT及びダイオキシン等の化合物への曝露との関係、また一部にはノニルフェノールによる影響も指摘されている状況にある。

これらの物質による野生生物への影響を指摘する報告の中から主なものをまとめて表 - 1 に示した。ここで見られるように、異常の報告があった野生生物の多くは、水生生物であったり、水辺で生息しているものである。

イ. 人の健康への影響に関する報告例

DESを服用した妊婦から生まれた女兒に膣がんが生じたことが確認されている。また、内分泌攪乱化学物質が関係しているのではないかという指摘として、精巣がん、乳がん等生殖機能に関連する悪性腫瘍の発生、精巣形成不全症、尿道下裂、停留精巣等生殖器の形態異常や精子数^{*1}や精巣重量^{*2}の減少傾向、さらには思春期早発症や女性化乳房等の現象が報告されている。

* 1 精子数については減少傾向を指摘する報告がある一方、変動がないことを示す報告もある。また、精子数・運動率・奇形率などの精液の性状については、調査した対象者、地域、季節、測定方法、解析方法等により結果が大きく異なるため、統一したプロトコールによる精液検査を精度管理のもとに実施し、前向きな研究が望まれる。

* 2 身長や体重の増加に比し精巣重量の増加が少ないという意味で、必ずしも絶対重量が減少しているという指摘ではないことに配慮すべきである。

イタリアのセベソの工場事故によって高濃度のダイオキシンに曝露された地区では、その後一時期、出生する子供に女性が多くなったとの報告がある。同事故に関する一連の報告の中で、性比については母親側の曝露量により影響されるという報告があったが、最近では父親側の曝露によって影響されるという新たな報告があった。

また、新しい知見として、胎児期におけるPCBやダイオキシンの曝露が乳幼児期及び小児期の神経発達及び認識発達に影響するという報告もある。

(2) 内分泌攪乱化学物質の定義

内分泌攪乱化学物質をどのように定義するかは、そのメカニズムが必ずしも明らかになっていないため、国際的に科学的な議論が続けられてきている。

1996年にウェイブリッジで開催されたヨーロッパ・ワークショップでは、「内分泌攪乱化学物質とは、無処置の生物またはその子孫に、内分泌機能を変化させることによって健康に有害な影響を生ずる外因性の物質」又は「内分泌攪乱化学物質になりうる物質とは、無処置の生物に内分泌攪乱を引き起こすことが予想されるような性質を示す物質」としている。

1997年に出された米国の環境保護庁（EPA）の特別報告においては、「内分泌攪乱化学物質は、生物の恒常性、生殖・発生、もしくは行動を司っている生体内の天然ホルモンの合成、分泌、輸送、結合、作用あるいは除去に干渉する外因性物質である。」という別の定義が提示された。

一方、1998年に環境庁が公表した環境ホルモン戦略計画SPEED'98では、「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」としている。

また、米国の「内分泌攪乱化学物質スクリーニング・試験諮問委員会」（EDSTAC）の最終報告書（1998年8月）では、定義としてではなく、内分泌攪乱化学物質を、「生物の内分泌系の構造又は機能を改変し、生物とその子孫、個体群または部分個体群レベルで有害な影響を引き起こす外因性の化学物質又は混合物である。この影響は、科学の原則、データ、証拠重み付け、及び予防原則に基づいて判断される。」と記載している。

なお、1999年7月には、米国科学アカデミー（NAS）の内部組織である米国研究協議会（NRC）は、内分泌機構は様々なメカニズムによって調整されるものであるため、「内分泌攪乱化学物質」という言葉を使用せず、新たに「ホルモン様作用物質（HAA：Hormonally Active Agents）」という名称を使用することとしている。

このように内分泌攪乱化学物質の定義については、現状では国際的に統一されたものがない状況にあるが、環境庁としては、当面、1998年に公表した環境ホルモン戦略計画SPEED'98の定義を引き続き用いることとする。

(3) 内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム

ア．レセプター結合

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムとしては、本来ホルモンが結合すべきレセプターに化学物質が結合することによって、遺伝子が誤った指令を受けるという観点から研究が進められてきた。内分泌攪乱化学物質の多くはエストロジェン（女性ホルモン）と同じ様な仕組みで作用することが知られているため、核内レセプターとの関連が注目されている。内分泌攪乱化学物質が核内レセプターに結合して生じる反応には、本来のホルモンと類似の作用がもたらされる場合と、逆に作用が阻害される場合等がある。（図-3）しばしば議論されるPCBやDDT、ノニルフェノール、ビスフェノールAなどの化学物質のエストロジェン様作用は前者の例であり、化学物質がエストロジェンレセプター（ER）に結合することによってエストロジェンと類似の反応がもたらされるといわれている。後者の例としては、DDE（DDTの代謝物）やビンクロゾリンなどがあり、これらはアンドロジェン（男性ホルモン）レセプター（AR）に結合し、アンドロジェンの作用を阻害する（抗アンドロジェン様作用）といわれている。

また、核内レセプターを介した場合とは異なり、ペプチドホルモンなどと同じように細胞膜レセプターを介して作用する場合も見つかっている。魚類や両生類の卵成熟を誘起するプロゲステロン系ステロイドホルモンは卵表にある膜受容体を介して作用することが以前から分かっていたことであるが、最近脳におけるエストロジェン様作用が膜レセプターを介して作用する例が哺乳類で報告されるとともに、魚類においてはある種の内分泌攪乱化学物質がこの膜受容体を介して卵の最終成熟に影響を及ぼす例が報告されている。更にある種の殺虫剤がレチノイドレセプター⁵⁾との結合を介し、両生類での形態異常を引き起こすことも報告されている。

イ．レセプターの種類

最近、多くの脊椎動物でERに と の2種類があることがわかり、これら2種類のERは器官ごとの局在や発現量、さらには種々のリガンド⁶⁾との結合能の違いなどから、異なる働きを示す可能性も指摘されている。したがって、内分泌攪乱化学物質ごとにこれら2種類のエストロジェンレセプターに対する結合能や転写活性能⁷⁾が異なる場合も十分に考えられることである。一方、ARに関して も と の2種類が魚類で見つかっている。

ウ．レセプター結合以外の作用メカニズム

最近、ホルモンレセプターに直接結合するのではなく、細胞内のシグナル伝達経路に影響を及ぼすことによって遺伝子を活性化し機能蛋白の産生等をもたらす化学物質の存在も指摘されるようになった。例えば、ダイオキシンはエストロジェンレセプターやアンドロジェンレセプターには直接結合しないが、Ahレセプター⁸⁾等を介して遺伝子を活性化し間接的にエストロジェン作用に影響を与えるとされている。

また、内分泌攪乱化学物質が視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）⁹⁾ニューロンに直接的に作用するなど視床下部・下垂体系を介して生殖機能に影響を及ぼすメカニズムやテストステロンをエストラジオールに変換する酵素であるアロマターゼを阻害し、エストラジオールの産生が低下することにより、内分泌系に影響を与えるメカニズムも報告されている。

エ．作用する時期と影響

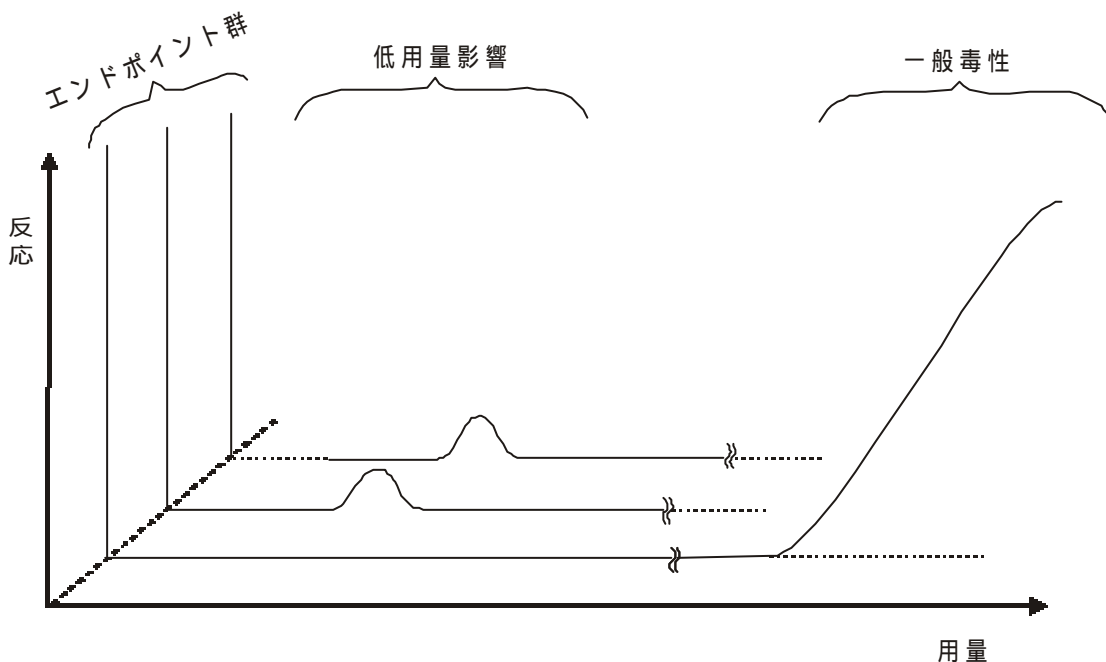
ホルモン作用の特徴の一つとして、発生中の特定の時期（臨界期）¹⁰⁾にホルモンの影響を受けると、生涯続く”不可逆的”な反応となる場合があることが指摘されている。例えば、胎仔期から新生仔期にかけてのマウスにエストロジェンを曝露させると、その作用は生涯を通して不可逆的となること、また孵化直後の魚類をエストロジェンやアンドロジェンに曝露させると遺伝的な性が機能的に転換するなどの例が既に知られている。性が温度依存的に決定するカメでも、臨界期にPCB類を塗布することで本来オスになる温度条件下でもメスに性転換することや孵化直後の魚をノニルフェノールやビスフェノールAなどに曝露させると遺伝的にはオスである個体も性転換を起こし、生涯メスとして機能することが指摘されている。

オ．低用量問題

通常毒性学においては、毒物の作用には閾値¹¹⁾があり、閾値を下回ると反応が起きず、閾値を超えてから反応が現れるとされており、用量反応関係¹²⁾が適用される。

一方、内分泌攪乱化学物質は、用量反応関係が当てはまらず、時として従来の毒性学における用量の数百万分の一という非常に低い用量範囲、すなわちヒトや野生生物が環境で曝露するレベルにおいて影響を及ぼすと指摘されており、また、閾値の有無についても議論がなされている。

このように、低用量問題は内分泌攪乱化学物質問題の中で、検討すべき主要なトピックのひとつとなっている。



(1) ~ (3) で述べてきたように、内分泌攪乱化学物質問題に関しては、PCBやDDT等の化学物質については人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。また、ヒトへの影響については、DESが大量に投与された場合に膣がんが認められたとの報告がある。これら報告された異常と原因物質との因果関係、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状況にある。研究が進展するのに伴い、当初予想された作用メカニズムに加えてさらに様々な仕組みが複雑に関連して内分泌攪乱化学物質が人や野生生物へ影響することを示唆する意見もある。今後は、本問題の環境保全上の重要性を十分考慮しつつ、指摘されている人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人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の解明等のために調査・研究を一層深めていくことが求められている。

-
- ⁵⁾ 胚発生過程に重要なレチノイン酸の情報伝達を行うレセプターであり、甲状腺ホルモンレセプターと類似しているといわれている。
 - ⁶⁾ レセプターに結合するもの。
 - ⁷⁾ DNAに保存されている遺伝情報をRNAに転写する能力。
 - ⁸⁾ アリール炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor)。核内受容体の1つで、ダイオキシン類をはじめとする芳香族炭化水素と細胞内で結合し、遺伝子発現調節領域に作用することにより、薬物代謝酵素などの誘導を引き起こす蛋白質。
 - ⁹⁾ 下垂体を刺激し、性腺刺激ホルモンを分泌させるホルモン。
 - ¹⁰⁾ 作用を受ける感受性が高い時期を指し、過敏期ともいう。催奇形性を考慮した場合、ヒトの臨界期は、器官形成時期と一致し、通常、最終月経初日より35~50日が最も危険とされる。
 - ¹¹⁾ 作用を示す境界点。一般的に発がん物質には閾値は無いとされている。
 - ¹²⁾ ある物質を投与した場合に閾値量を超えると反応があらわれ、用量が多くなるほど反応も大きくなる関係。通常はS字状(シグモイド)曲線が得られる。

2. スクリーニング・試験法について

スクリーニング・試験法とは、化学物質が有害性を有する可能性があるかをふるいにかける（screening）、さらに有害性の程度を確認する手法（testing）のことである。内分泌攪乱化学物質のスクリーニング・試験法については、経済協力開発機構（OECD）や米国環境保護庁（EPA）において、段階的にスクリーニング・試験を行うプログラムが提案され、様々なスクリーニング・試験法の開発が進められている。例えば、エストロゲン様作用やアンドロゲン様作用を有するか否かを判定する具体的な方法として、まず、既存の情報を収集・分析し、続いて、構造活性相関¹³⁾や人間の組織由来の培養細胞や酵母¹⁴⁾等を使用した（in vitro）試験を実施し、さらに卵巣や精巣を除去するなどの処置を加えた実験動物を使用した（in vivo）試験（子宮肥大試験・ハーシュバーガー試験）や被験物質を28日間連日投与する28日間反復投与試験（改良OECD TG407）を行い、最終的には、無処置の動物を用いた長期間の影響や次世代への影響を評価するといった一連のプロセスが考えられている。

なお、最近では分子生物学的な手法を応用した新たなin vitroのスクリーニング法の開発が各国の研究機関で進められており、細胞や組織レベルでの作用メカニズムや作用の有無を評価するために用いられつつある。

¹³⁾ 類似の構造を持つ化学物質は、類似の生物学的作用を生じるという知見を利用して、化学物質の構造などの情報をコンピューターで解析する手法であり、既存化学物質の優先順位を決めたり、毒性を予測するのに応用される。

¹⁴⁾ バイオテクノロジー技術を利用して、DNAの中にエストロゲンレセプターの遺伝子などを組み込んだ酵母のことで、エストロゲン活性の評価にも使用される。

3. 調査研究に当たって考慮すべき事項

内分泌攪乱化学物質による人や野生生物への影響の発生可能性及びその防止対策を検討するに当たっては、環境媒体の汚染を通じて人や野生生物が当該化学物質に曝露する可能性やその内分泌攪乱作用の強さ等を考慮した環境リスク評価を鋭意進め、それに基づく的確な環境リスク管理を行うことが重要と考えられる。なお、環境基本法及び環境基本計画の記述から明らかかなように野生生物への影響を防止すること自体が環境保全上の重要な目的であり、その観点から本問題への取組を進める必要がある。この場合、本問題の特徴を踏まえ、以下の点に留意することが必要である。

これまで指摘されている野生生物への影響が人にどの程度当てはまるかを検討する場合、脊椎動物のホルモン作用が共通性をもっていることに留意する必要がある。また逆に、内分泌攪乱化学物質に対する野生生物の感受性がその種類等によって相当程度異なる可能性があることに留意する必要がある。

これまで報告がなされた野生生物への影響についての研究結果によれば、その多くは水生生物であるか、水域と接して生息するは虫類、鳥類等に関するものであることから、影響の発生機構を明らかにし、環境リスクを評価しようとする場合、水域の環境汚染に特に着目する必要がある。

環境中に排出された内分泌攪乱化学物質のその後の環境中での挙動及び体内での代謝経路については不明な点が多く、また、環境中及び体内で化学的に変化して内分泌攪乱作用があるとされる物質となる可能性も指摘されていることに留意する必要がある。また、環境中には複数の内分泌攪乱化学物質が共存している場合も少なくないと考えられることから、環境リスク評価を進めるに当たっては、こうした複合影響にも十分留意することが重要である。

現在までに指摘されている内分泌攪乱化学物質の作用の強さは一律でなく、例えば、エストロゲン類似作用を持つとされるノニルフェノールは、エストロゲンの100万分の1程度の作用力しか持たないとの米国環境保護庁の報告もある。従って、内分泌攪乱作用のメカニズムと同時にその作用の強さをできるだけ明らかにする努力を重ねつつ、環境リスク評価を進めることが重要である。

ホルモンが生体内でかなり低い濃度で作用を及ぼすとされていることを踏まえ、環境中に存在する汚染物質としての内分泌攪乱化学物質が環境中で難分解性であり、しかも食物連鎖を通じて体内に高濃度で蓄積するものである場合、あるいは代謝が遅く体外に排泄されにくいものである場合等においては、環境リスク管理上特に留意する必要がある。

これまで多く報告されているエストロゲン作用を攪乱する化学物質は、その影響が特に生殖機能の阻害をもたらすと見られ、また、胎児や乳幼児により深刻な影響をもたらすおそれがあり、しかも、胎児期の曝露による影響が成長した後発現する（遅発性）可能性も指摘されている。従って、本問題の検討に当たっては、世代を越えた長期的な影響の発生を未然に防止する観点から環境リスク評価及び環境リスク管理のあり方を検討していくことが重要である。

4. 天然女性ホルモン等

(1) 人畜由来女性ホルモン等

1980年代英国ロンドン北部のリー川で下水処理排水口の下流に生育するローチ（コイ科）に生殖腺の雌雄同体が確認され、その後フィールド調査等から英国では女性ホルモン様作用の内分泌攪乱が起きていると報告されている。原因物質として人畜由来のエストラジオールやエストロン、羊毛産業界関連排水由来のアルキルフェノールがその原因物質の候補としてリストされている。

女性の尿中から排出される総エストロジェン量（天然エストロジェン）は、通常一日あたり数～60 µg程度、妊娠中（妊娠初期）は一日あたり200～400 µg程度排出されると言われており、経口避妊薬（ピル）は、1999年に日本において薬事法により承認されたが、同薬剤は合成エストロジェンであるエチニルエストラジオール（EE）を30～40 µg含有していることが知られている。

一方、これら天然女性ホルモンであるエストラジオールやエストロンが水生生物に対してどの程度の影響を及ぼすのかについて、未だ十分な知見は得られていないが、環境調査においては比較的高濃度に検出されている。

人畜由来女性ホルモンについての検討については、遅れている状況にあり、今後は、エストラジオール、エストロン、エストリオールについての環境中の濃度の測定、これらの物質の物性、生分解性、濃縮性、生態毒性についての検討が早急に必要である。

このように、内分泌攪乱作用に関する水生生物への影響を考える際には、天然女性ホルモンの関与を無視することはできなく、今後、水生生物にかかる化学物質のリスク評価を実施するにあたっては、この点を十分に配慮する必要がある。

(2) 植物エストロジェン

内分泌攪乱化学物質問題を取り扱う場合に注意すべき問題として植物エストロジェンがある。人工の化学物質以外にも、植物が作り出す天然の物質の中にエストロジェン様作用をもつ物質（Phytoestrogen）が多数知られている。最近、これらが動物に摂取されると、植物エストロジェンそのものによる直接的なエストロジェン様作用・抗エストロジェン様作用と、エストロジェンの生合成や代謝に影響を及ぼすことによる間接的なエストロジェン様作用・抗エストロジェン様作用があることが知られてきた。こうした植物エストロジェンは、有機塩素系化合物などでエストロジェン様作用を有するとされる化学物質に比べてはるかに多くの量が食事などから摂取されている。実際、ベジタリアンの妊婦とその男児における尿道下裂の発生には関連があるのではないかとの報告もあり、植物エストロジェンが人特に胎児の健康に悪影響を及ぼすものではないかとの懸念が生じている。

一方、我が国においては、エストロジェン様作用を有する植物由来の化学物質が健康にむしろ好ましい影響を及ぼしうるとして栄養学の分野等においても研究が進められている。その場合の健康に影響を及ぼすメカニズムとしては、エストロジェンレセプターを介した作用のみではなく、抗酸化作用や細胞膜チャンネル等を介した細胞内シグナル伝達への影響等様々な作用メカニズムが注目されている。

こうしたことから、植物エストロジェンについての研究は、内分泌攪乱化学物質に関する調査研究に新たな視点を提供しうるものと期待されており、植物エストロジェンの人の体内での吸収・代謝機構や健康への影響、他の化学物質との対比、内分泌攪乱作用を有する人工の化学物質と共存した場合にどのような複合影響を及ぼすものであるか等については早急に研究を進める必要がある。