

外因性化学物質の内分泌系(ホルモン系)攪乱作用について

いわゆる“環境ホルモン”の問題点とは何か

On the possible endocrine disrupting effects of xenobiotics – present status and future prospects –

いくつかの天然および人工化学物質の重大な環境汚染による野生生物の内分泌攪乱が見られているが、人間集団に対する影響はいまだ明らかではない。今後、化合物の環境動態、作用メカニズム、内分泌攪乱検出法などの検討がさらに必要である。

国際純正応用化学連合
化学と環境部会長 宮本純之

はじめに一内分泌系攪乱による悪影響の報告

ここ数年にわたって欧米を中心に化学物質の内分泌系攪乱作用が広範な議論の対象になってきている¹⁾。即ち、1950年初頭以降のDDTをはじめとする有機塩素系殺虫剤の広範な自然環境への分布と、食物連鎖を通じた生物濃縮、肉食性鳥類の卵殻の薄化と次世代繁殖への障害がその嚆矢であったが、これがしだいにハゲワシ数の減少(フロリダ、ガルフコースト)、カワウソの消滅(英国)、ミンク数の激減(五大湖)、セグロカモメ幼鳥死(オンタリオ湖)、レスビアンカモメ出現(南カリフォルニア)、雄アリゲーターペニス異常(フロリダ、アポプカ湖)、アザラシ大量死(北海/免疫力低下)、スジイルカの死亡(地中海/ウイルス)など、全世界的に多くの生物種における生殖・繁殖の異常、免疫不全や脳の発育不良を疑わせる異常の出現の報告へと繋がってきている。一方、人間集団においても男性精子数の減少と劣化、停留率丸や尿道下裂などの男性性器の発達異常・遅延、前立腺癌の増加、女性における乳癌の増加、子宮内膜症の増加と不妊などが報告されるようになった。人間から野生生物種におけるこのような異常の原因が、当該環境下に見いだされるDDT、PCBs、TCDDなどの残留性有機塩素化合物

による動物における内分泌系攪乱作用と関連している、としだいに論じられるようになった。

さらに最近に至り、以上のような残留性有機塩素化合物にとどまらず、ノニルフェノール、ビスフェノールA、フタル酸エステルのような汎用化学物質、アトラジン、ピンクロゾリンをはじめとする多種類の農薬を含んで数十に達する各種化合物に内分泌系に影響を与える可能性が指摘されるに及び、このような化学物質の内分泌系に対する悪影響は、地球上の全生物種の将来を危うくするもの(Wildlife/Human Connection, Transgenerational Effectsと呼ばれる)と主張されるに至っている。

我が国においても一昨年来海外での動向に刺激されて、化学物質の内分泌系に及ぼす害作用がしだいに学界のみでなくジャーナリズムでも、いわゆる環境ホルモンの生態系に及ぼす悪影響としてセンセーショナルに取り上げられるようになってきた。注意すべきはこのような論調の中には内分泌系に関連した生理作用の多面性が無視され、簡単な実験的知見をあたかも実際に人間集団ないし野外生態系に生じているかのごとく喧伝したり、また生物体に外部から取り込まれるこのような化学物質には医療、保健目的等に使用される性ホルモン類、天然由来の類縁作用を持つ成分もあるに

筆者紹介：みやもと・じゅんし(MIYAMOTO, Junshi) 住友化学工業(株)(Sumitomo Chemical Co., Ltd.)顧問 1957年京都大学大学院理学研究科博士課程修了 理学博士 専門：生化学、毒性学、環境科学 連絡先：〒541-8550 大阪市中央区北浜4-5-33(住友化学)

もかわらず、これらを除外しいわゆる人工化学物質のみを対象とするなど、客観的見地から見て問題があるものが多いことである。以下の論述に当たっては科学的にも極めて複雑な本問題をできるだけ正確に把握し、その現状と将来に関して簡潔に要約することを試みた²⁾。

1. 外因性化合物の内分泌系に対する作用

最近の多数の研究によって、内分泌系は神経系と並んで物質や情報の伝達制御を司り、動物の体内における動的平衡(ホメオスタシス)の維持に欠くべからざるメカニズムであることが明らかとなっている。ホルモンとは特定の器官組織、例えば視床下部、下垂体、甲状腺、副腎、膵、性腺、胎盤、消化管などで合成され、血流によって作用部位に運ばれ上述した機能を発揮する微量物質を指しているが、生産された器官で作用を示すものも多く知られてきている。化学的にはヘフチド、アミン、アミノ酸、ステロイドなどがある。これらのホルモンは、受容体(レセプター)と呼ばれる体内成分(タンパク質)と結合して作用を発揮する。ヘフチドやアミンのような親水性化合物の場合ホルモンは標的細胞の膜上に存在する受容体と結合し、受容体はそのシグナルを細胞内に伝達する。その結果、セカンドメッセンジャーと呼ばれる細胞内成分が変化し、特有の生理作用に結びつくことになる。これに対し、性ホルモンなど疎水性化合物の場合には細胞膜を通過し細胞内に存在するレセプターと結合する。化学物質とホルモンレセプターとの結合をその作用発現の面から見ると、図1のように二つに分類することができる。すなわち1)アゴニスト(ホルモン様化合物)としてレセプターの構造変化をもたらし、種々の生理作用を示すもの、2)アンタゴニスト(ホルモン作用阻害物質)としてレセプターに結合し、アゴニストの効果を阻害するものである。現在問題になっている内分泌系の攪乱は性ホルモンだけでなく甲状腺ホルモンの作用と関連づ

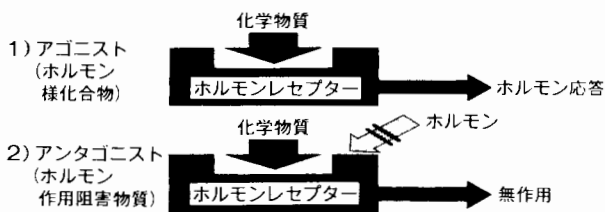


図1 化学物質とホルモンレセプターの相互作用

けられるものもあるが、いくつかの化合物を性ホルモンレセプターとの結合様式から見ると次のようになる(エストロゲンは女性ホルモン、アンドロゲンは男性ホルモンである)²⁾。

- ①エストロゲン作用：DDT, (*o,p'*-DDT), ディルドリン*, アルドリン*, ノニルフェノール, PCBs, ビスフェノール A, フタル酸エステル
- ②抗エストロゲン作用：TCDD, アトラジン*
- ③抗アンドロゲン作用：*p,p'*-DDE, ビンクロゾリン* (*：いずれも農薬の一種)

ホルモンレセプターとの結合の強さからみると、典型的な17β-エストラジオールに比較して、上述の各化合物の結合の強さはその1/1000~1/10000である。なおダイオキシン(TCDD)やPCBsは、もともとの生理的意義の不明なAhレセプターに結合してからその作用を現すと考えられている。さて、ステロイドホルモンと結合したレセプターは二量体となり、図2に示すようにDNA(遺伝子)上流の調節領域(ここではホルモン応答配列)に結合することにより下流遺伝子の転写を制御し(一般的には転写を活性化する)、ホルモン作用に必要なタンパク質の生合成を増大させる(たとえばエストロゲンではヴィトロゲニンやラクトフェリンなどのタンパク質量が増大する)。内分泌攪乱物質として知られている化合物のなかには、このようなホルモンレセプターとの結合により体内のホルモン濃度の変化を引き起こし、もしくはホルモン調節機構に影響することによって作用を発現するものがある。

体内におけるステロイドホルモンの合成は、コレステロールを出発物質として行われる(図3)。即ちコレステロール側鎖の切断によるpregnenoloneから、P450水酸化酵素と脱水素酵素(アロマターゼ)、もしくは還元酵素(5α-リダクターゼ)などの作用を経てジヒドロテストステロン(男性ホルモン)やエストラジオール(女性ホルモン)が合成される。TCDDやPCBsを含むいくつかの化合物のなかには、このような酵素の活性に影響を与えるものもある。またDDE, *o,p'*-DDTやアトラジンのようにエストラジオールの16α位の酸化を促進し、この16α-OH体がDNAを直接損傷することが知られている。このようなホルモン化合物の合成や代謝・分解への影響も内分泌攪乱の一因となる^{2),3)}。なお今日“環境ホルモン”として問題視されている化合物は性ホルモン、甲状腺ホルモンの作用とかかわりを持つものであり、すべてのホルモ

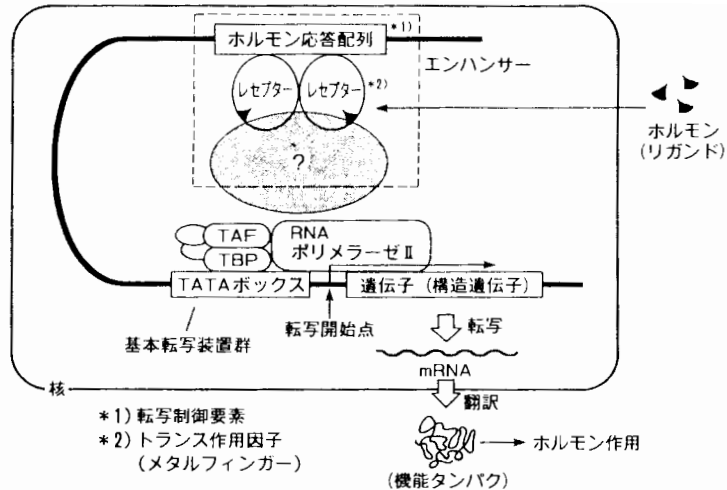


図2 核内レセプター*の転写促進機構の分子モデル
*アンドロゲンレセプター (AR), エストロゲンレセプター (ER)

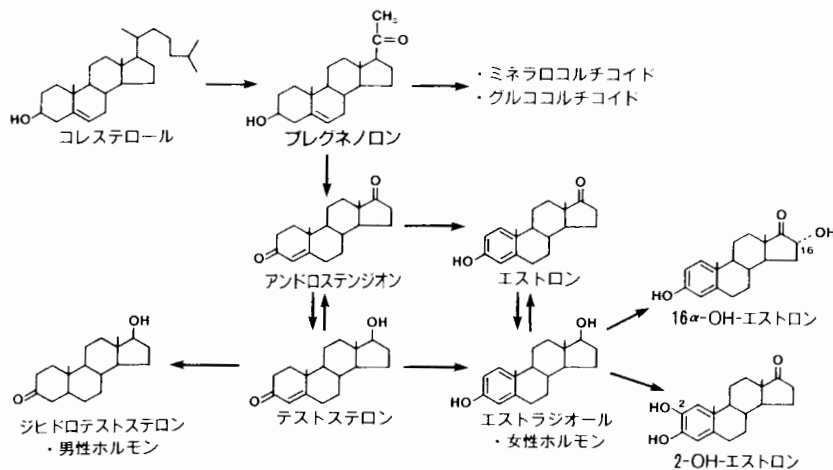


図3 ステロイドホルモンの生合成と代謝(部分)

ン作用にかかわるものでは必ずしもない。

2. 人間集団における健康被害

ところで現在ホルモン受容体と結合してその作用に影響を与えるとされる化合物は相当数に上る(数十から場合によっては数百と言われるが、その根拠が必ずしも明確でないものもしくは不十分なものもあり、数の大小はさほど重要ではない)が、そのうちの若干のものには動物実験において発癌性、催奇性、繁殖毒性、神経毒性、免疫毒性などの一つもしくはいくつかの毒性を示すものがある。しかしながら、これらの作用と上述した作用態様とを直接結び付けるのは現在では決して容易ではない。

人間集団において実験動物で見いだされ、外因性ホルモン様物質の悪影響として指摘されているような毒性の中にはPCBs(もしくはTCDD)への過剰曝露による中毒症状としての性ホルモンや甲状腺ホルモンの代謝異常、学習能力の低下、免疫活性の低下、種々の生殖器の異常がある。しかしながら、化学物質との関連がジャーナリスティックに声高く論じられている男性精子数の低下・劣化、女性乳癌の発生率とこれらの化学物質との因果関係ですらいまだ十分に確認されているとは言い難い。たとえば人間集団の健康影響に対する外因性化合物の詳細なレビューによる結論の一例には表1のようなものがある。このような要約は筆者が行った文献検索とその評価と大要においてよく

表1 ヒトに毒性を示すことが予想される内分泌攪乱化合物についての結論

可能性のあるヒト内分泌系毒性	Kavlock らによる結論
癌	
乳癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ DDT/DDE/PCBs の疫学的研究は相反している ・ EPA 農業データベースではエストロゲン関与の乳腺癌原性に関する警告はない ・ 450 NTP の発癌性研究；研究の 10 % は乳腺癌を含むが、関連する化学物質はエストロゲニックではないと思われる ・ 子宮癌、男性乳癌の減少が同時に観察されている
精巣癌と卵巣癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 内分泌攪乱化合物がリスクファクターになっているという証拠はない
精子数の減少	<ul style="list-style-type: none"> ・ 影響の普遍性と疫学的普遍性は確かではない
生殖毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野外観察からの仮説を検証する必要あり
神経毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最もよく起こっていると考えられる生物学的影響を明確にする必要あり
免疫毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫系制御不良のケースが増加しているかどうかの検証をする必要あり

表2 米国成人の摂取する 1 日当りの各種エストロゲン様物質の量

種類	1 日摂取量, EQ, $\mu\text{g}/\text{day}^*$	
避妊用ピル	16675	(1.6×10^2)
閉経期ホルモン補助療法	3350	(3.3×10)
食物中イソフラボノイド	102	(1.0)
有機塩素化合物	0.0000025	(0.25×10^{-7})

* $\text{EQ} = \sum \text{Epi} (\text{Eci} \times \text{Epi})$

エストロゲン様作用の強さ Epi, 摂取量 Eci

一致している²⁾。また米国環境保護庁 (USEPA) の 1997 年の報告によっても「女性における乳癌の発生において有機塩素化合物との関係を示す十分な証拠はなく」、男性における前立腺癌の発生率増加に「除草剤または多環芳香族炭化水素への曝露が寄与しているかどうか、メカニズムがこれらによる内分泌攪乱作用によるものかどうかはまだ確認されていない」とある⁵⁾。ダイオキシン (2,3,7,8-TCDD) にヒトに対する発癌性があると結論されたのは昨年の国際癌研究所における会議の結果であるが、そのレポート⁶⁾によれば TCDD の発癌性は疫学的には我が国の一部で受け取られているのとは異なって、決して強い証拠に基づいたものではない。またダイオキシン曝露と赤毛ザルにみられる子宮内膜症との関連に関しては前記 EPA アセスメントによれば、「疾病の程度とハロゲン化芳香族炭化水素の血清レベルの間には統計的に有意な相関は見られず、血清ダイオキシン濃度とヒト子宮内膜症との関連がない可能性」が示唆されている。

このように人間集団で認められる疾病の頻度の上昇

が実際にあるのかどうかを含め、化学物質との相関の確認についてはいまだ科学的に十分証明されたものはほとんどなく、現在の段階ではそのような関連はむしろないのではないかと考えられるものの方が多い。なお、人工化学物質 (工業生産に関連した) 以外の化学物質 (いわゆる phytoestrogen とよばれる植物、微生物由来の天然物を含む) の摂取量に関する比較データはあまり多く公表されていないが、一例として表 2 を挙げておく⁷⁾。このデータは各化合物のレセプターへの結合活性を勘案して算出されていることに留意しておくべきであろう。これによれば有機塩素系化合物の摂取量は極めてわずかである。ただし、この例のみで食物中のイソフラボノイドの摂取量による影響 (日本人の場合大豆製品の摂取が多いので、この差はさらに開く) がすべてカバーされているのではないことは当然である²⁾。

3. 野外生態系に見られる悪影響

すでに述べたように、世界各地の自然環境下で野生生物相にいくつかの変化が起こっているとの報告はあるが、その原因物質の特定された例は意外に少ない。以下に、上述した筆者らの調査結果の要約および文献上に表れた知見から、化学物質との相関がほぼ確実と考えられる事象に、若干のコメントをつけ加えておきたい²⁾。

①鳥類における産卵数減少、卵殻薄化など

農業用に長期間、大量に使用されてきた DDT、およびその代謝物 DDE が原因と断定してもよかる

う。

- ②いくつかの巻貝類における雌の雄性性徴の不可逆的誘導(インポセックス)による生殖不能と生殖能力低下

主として船舶の防汚塗料として用いられてきたトリブチルスズ化合物が原因。これらの化合物のうちTBTOは我が国ですでに第一種特定化学物質に指定(1989)されているが、TPTなどにも同じく10ppb以下でもインポセックスの発生があることが知られている。これらの化合物はレセプターアッセイでは陰性であるが、抗アンドロゲン物質によってインポセックスが低減され、アロマターゼ阻害による女性ホルモン低下をもたらすのがその原因であると推定されている(ただし哺乳動物ではこのような知見は得られていない)。なお国際的にはIMO(国際海事機構)において2006年を目標とするTBTの全廃についての国際的合意が図られつつあるとのことである。

- ③フロリダアポプカ湖におけるアリゲーターの雄性性徴の消失と雌の「超雌性化」

湖内に流入したDDT、DDE、ジコホル等の有機塩素系殺虫剤による汚染が原因。したがってこのケースは一般環境下に通常見いだされる濃度による悪影響の典型例ではなく、実際、ごく隣接した湖ではこのような異常は見られていない。

- ④英国河川に見られるローチ(コイ科の魚種)、および同河川水によるニジマスの雌性化

広範なモニタリングと室内実験から原因物質の一つがノニルフェノールであると判明。ただしこれ以外にいくつかの問題化合物があると考えられており、避妊用ピルや家畜の排泄物に含まれる女性ホルモン類などの作用も除外できない模様である。

- ⑤ミンク、アザラシ類の繁殖激減

これらの動物がPCBsやTCDDに極めて感受性が高いところから、餌魚内のこれらの化合物が原因との見方が強い。

4. 今後の取組み

以上に概観したように、現在社会的に関心を集めている“環境ホルモン”問題は多くの推測の域を出ていないことが明らかである。しかしながら、天然物を含めた多くの化学物質の示す内分泌系との相互作用に関連したデータは極めて多量に上るものの、その広

がりや強度全体に関する科学的知見はまだ不足している。また人間集団や野外生態系に及ぼす影響に関する正確な科学的、規制的判断(リスクアセスメントとリスクマネージメント)を行うためには相当の資金、人的資源と時間を要すると考えられる。すでに有害化学物質の国際的総合管理を標榜して設立されている政府間フォーラムの第2回会合(1997.2 オタワ)⁸⁾で結論されたように、本問題のすみやかかつ効果的解決のためには、いたずらに感情的かつセンセーショナルな議論を排し、各国、各関係機関(産業界ほか、各種NGOも含んで)の協力の下に斉合的な研究の遂行と試験の実施が図られるべきであろう。それらの検討には以下のものが含まれるべきであろう⁹⁾。

- ①ホルモン様作用の多様な側面を理解できる作用機構研究の推進

ホルモンレセプターとの結合とその結果生ずる毒性に関しては多くの知見がいまだに不足している。

- ②ホルモン様作用に関する比較生物学的検討

生物種によっては化学物質の内分泌系に対する作用が同じだとは言いきれない。鳥類、魚類からヒトなどの霊長類にわたって標的器官への作用、化合物の代謝・分解などの点で共通点と差異を明らかにすることがいまだ十分なされていない。

- ③ホルモン様作用のリスクに関する判断基準の確立

例えば単なる血流中の濃度の変化(modulation)とハザード(危害)に結びつくような攪乱作用(disruption)との区別をどのように明確にするかがいまだに明らかではない。

- ④ホルモン様作用におけるQSAR(定量的構造活性相関研究)

化合物側の情報として物理化学的性状のどれを、また作用のパラメーターとしてどれを選択するかを明らかにせず安易にQSARを行えば、かえって誤まった判断を行うことになる。

- ⑤化合物の内分泌攪乱作用検索システムの確立⁹⁾

現在OECDを中心に化合物の持つ本作用の実施可能なテストシステムの構築の努力が払われている。行政面で内分泌攪乱問題を最初に取り上げたのは米国である。よく知られているようにFood Quality Protection Act(1996年8月発効)およびSafe Drinking Water Actの改訂(1995年11月)によってUSEPAは本年8月までにこのようなテストシステムを提案し、1999年8月までに法制化(imple-

mentation)し、実施に移すことを義務づけられている。当面のねらいは約700の有効成分を含む1800農薬関連化合物(溶剤、乳化剤など)、1万トン/年以上製造されている約1万5000の化学物質が対象になるとのことである。しかしながらほぼ明らかかなことは、全体としてのテストシステムの確立と十分な検証なしに第一(ないし予備)段階のテストを行った場合、得られる結果の科学的解釈が困難となり、規制面での混乱をきたすことである。その意味では、現在進められているOECDにおける作業に我が国も積極的に協力し、より優れた試験系の確立を急がなければならない。

④人間集団、野外生態系における影響推定のための所要データの取得

他の化学物質の場合と全く同じように、この場合も人間集団、野外生態系における危険度評価(リスクアセスメント)のための要素は、1)有害性の確認、2)量-反応相関の解明と3)曝露解析である。有害性の確認は化合物の持つ毒性の種類解明であり、これを対象生物へ適用するには、例えばヒトの場合実験動物からの外挿と化合物の製造・使用・廃棄に至るいわゆるライフサイクルアナリシスを含んで実際場面での曝露状況の把握とを組み合わせることで初めて、危険性が現実には大きいのか小さいのかの判断が可能となるのはよく知られたとおりである。我が国における議論では原因物質の存在イコール危険とされることが多く、ここで述べているような曝露の大小への認識を欠いたものが多いことを特に指摘しておきたい。現在社会的に問題視されている化合物に関するこれらのデータがいまだ十分とは言えず、そのためリスクアセスメントが科学的に好ましい状況下で実施できず、またいたずらな不安と過度な規制を招来することにもなりかねない。とりわけ生産、使用量が相当に大きく、その使用様態と環境挙動から見て多くの人間集団ないし野外生物が接触する可能性のあるノニルフェノール、ビスフェノールA、フタル酸エステルのような化合物の場合は、自主的かつ段階的にこれらのデータをすみやかに取得する必要があると考えられる。これらの点に関しては前記日化協・日本化学物質安全情報センターレポート²⁾を参照されたい。

このように見えてくると、外因性ホルモン様化合物の

生態系や人間集団に及ぼす作用は、生物と化学物質(天然物や避妊用ピルも含んで)の相互作用のさらなる探求を、現代の環境関連諸科学に促しているように思われる。21世紀における持続可能な開発(sustainable development)の実現のためにはより進んだ総合的リスクアセスメントが必要であり、産業界においてもレスポンシブルケアの観点からの積極的取組みが求められる。本問題はそのため的好個の事例を提供していると考えられる。

○参考文献

- 1) シーア・コルボーン、ダイアン・ダマノフスキー、ジョン・ヒーターソン・マイヤーズ著、長尾力訳『奪われし未来』、翔泳社(1997)(注：多くの事例を集めているが、学術文献ではないので論証の厳密さに欠けることを承知して読むことが必要である。これ以後、米国においてもこの問題に関するワークショップが多く開かれている。そのかなりのものが *Environ. Health Persp.* に掲載されている。例えば、Kavlock, R. J. *et al.* : *Environ. Health Persp.*, 104, (Suppl.4), 715(1996))
- 2) 内分泌(エンドクリン)系に作用する化学物質に関する調査研究：(社)日本化学工業協会/(社)日本化学物質安全情報センター(1997)(注：外因性化合物のホルモンレセプターへの作用、実験動物、人間における毒性、環境挙動、今後の取組みを網羅した文献調査報告書である。)
- 3) Bradlow H. L. *et al.* : *Environ. Health Persp.*, 103, 147 (1995)
- 4) Ashby, J. *et al.* : *ibid.*, 105, 164 (1997)
- 5) Crisp, T. M. *et al.* : Special Report on Environmental Endocrine Disruption, An Effect Assessment and Analysis, USEPA/630/R.96/012 (February 1997)
- 6) International Agency of Research on Cancer : Monographs on the Evaluation on Carcinogenic Risks to Humans, 69 (1997)
- 7) Safe, E. H. : *Environ. Health Persp.*, 103, 346 (1995)
- 8) Intergovernmental Forum on Chemical Safety II, Final Report (1997)
- 9) Gray, L. E. *et al.* : *Reprod. Toxicol.*, 11, 719 (1997)(注：この点についてはOECD(DDRP, 1997)およびUSEPA(EDSTAC, 1997)から順次検討の結果が発表されている。)