

# 環境ホルモン研究の 最近の話題から

川添 禎浩

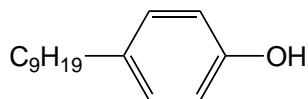
本稿は、2004年8月7日に開催された新薬学者集団京都談話会（旧京都支部例会）における報告の概要を取りまとめたものです。

## 環境ホルモンとは

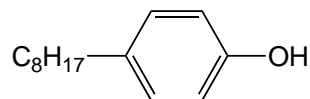
環境ホルモン（内分泌攪乱化学物質）は野生生物やヒトのホルモンを攪乱し、生殖機能、免疫機能、脳機能に障害を与える環境中に存在する微量の化学物質であると一般的に理解されている。WHOのIPCS（化学物質の安全性に関する国際プログラム）によれば、その定義を「内分泌攪乱化学物質とは、健康な生物、その子孫または小集団において、内分泌系機能を変化させ、結果的に健康に有害影響を及ぼす外因性物質または混合物である。潜在的内分泌攪乱化学物質とは、健康な生物、その子孫または小集団において、内分泌攪乱に至ることが予期される特性を持つ物質または混合物である」としている<sup>1)</sup>。すなわち、内分泌攪乱化学物質とその可能性のある物質に区分し、内分泌攪乱は生体レベルの事象としたうえで、内分泌攪乱化学物質は健康の悪影響につながる可能性のある内分泌機能を変化させるものとしている。さらに、次世代影響を中心とした健康影響に的を絞った点も注目される。

## 魚類に対する環境ホルモンの確認

工業用洗剤中に含まれるノニルフェノールは 2001 年 8 月に世界で初めて魚類において環境ホルモン作用（メス化作用）があることが環境省によって認められ、現在の環境中の濃度でも魚に影響をおよぼす可能性がある<sup>2)</sup>と結論された<sup>2)</sup>。2002 年 6 月に 4-オクチルフェノールも同様な環境ホルモンとして確認された<sup>3)</sup>。しかし、2003 年 6 月に、これらは、ほ乳類に対して環境ホルモン作用はなかったと発表されている<sup>4)</sup>。



ノニルフェノール



4-オクチルフェノール

我が国には化学物質の製造や輸入を規制する化審法（化学物質審査規制法）がある。この法律ではこれまで化学物質のヒトに対する影響を審査されていたが、ノニルフェノールの魚類に対する環境ホルモンとしての作用の確認の背景もあり、2003 年 5 月に改正が行われ、審査の項目に藻類、ミジンコ類、魚類に対する影響が取り入れられ、生態系への影響も考慮されることとなった<sup>5)</sup>。ところで、2000 年に環境庁（現環境省）は、内分泌攪乱作用の有無が必ずしも明らかになったものではなく、あくまでも優先して調査研究を進めていく対象として、環境ホルモンではないかと疑われる物質を 65 種類リストアップしたが、生殖機能への影響の研究が進み、さらに、甲状腺機能や免疫機能への影響に関する研究も行われていることも含め、リストを見直す必要があった。これに関してはリストの全面改訂が予定されている<sup>6)</sup>。

## 新たな環境ホルモン

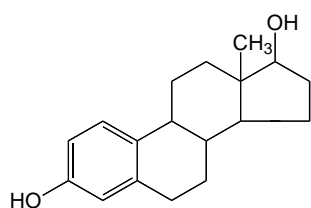
最近、新たな環境ホルモンではないかと注目されているのが、日焼け止めクリーム（サンスクリーン）や化粧品に添加されている紫外線フィルターである。ベンゾフェノン-3、ホモサラート、4-メチルベンジリデンカンフル、オクチルメトキシシンナマート、オクチルジメチルパラアミノ安息香酸について、エストロゲン活性が認められている<sup>7)</sup>。紫外線フィルターは、脂溶性で環境残留性化学物質であり、野生動物およびヒトの体内から検出されている。毒性は低く、化粧品であることから、耐容一日摂取量、最大一日摂取量など決められていない。生物濃縮についても考慮されていない。

## 生態影響の研究

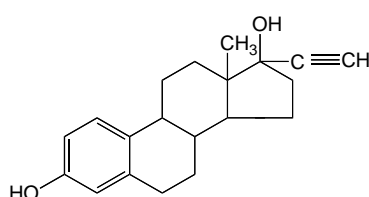
魚類への影響として、東京・多摩川のコイのメス化現象が 1998 年に確認され、当初洗剤に関連する化学物質が原因として疑われたが、これについてはその後ヒトし尿由来女性ホルモンが主原因であることが判明している<sup>8)</sup>。また、東京湾の魚についてもメス化が 2001 年に確認されていたが、これについてもヒトし尿由来女性ホルモンの影響が大きいとされている<sup>9)</sup>。魚のメス化は英国の主要河川においても以前から問題視され、英国環境庁は調査報告を 2002 年 3 月に発表している<sup>10)</sup>。オスの 50%弱がメス化しており、それは下水処理場を通じて出てく

る人尿からと考えられる女性ホルモンのエストラジオールと強いホルモン作用をもつ経口避妊薬の成分エチニルエストラジオールによるものと判断されている。特にエチニルエストラジオールは強力です。1ng/L未満でオスの魚の生殖機能に影響を与えている。医薬品の環境動態・環境汚染および生態影響などの点から、この調査結果には関心がもたれる。

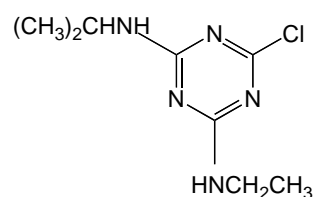
両生類への影響については、米国の各地でカエルのメス化が進み、除草剤アトラジンがそれに関与し、飲料水の水質基準値以下の 0.1ppb という低濃度でメス化を起こすと報告され注目されている<sup>11)</sup>。報告では、アトラジンは 0.1ppb という低濃度でヒョウガエルの幼生のオスの精巢に卵母細胞の生成と生殖組織の発達の遅れ（メス化現象）を生じさせ、さらに、ユタ州からアイオワ州にかけての 8 カ所で野外観察を実施したところ、アトラジン使用料 0.4kg/m<sup>2</sup> および水汚染濃度が 0.2ppb よりも高い地域で同様のメス化が観察されたと述べられている。



17β-エストラジオール



エチニルエストラジオール



アトラジン

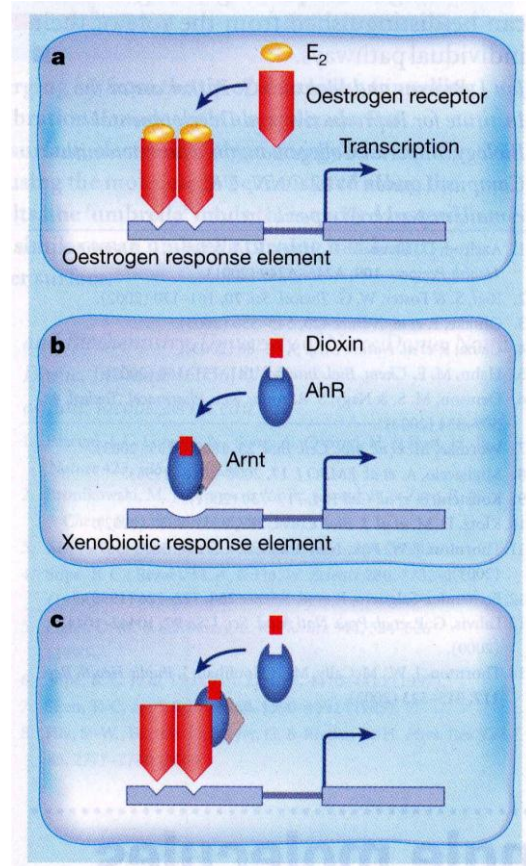
### ダイオキシンの健康問題とは

ダイオキシン類は 2000 年のダイオキシン類対策特別措置法において、ポリ塩素化ジベンゾパラダイオキシン (PCDD)、ポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDF)、ポリ塩素化ビフェニル (PCB) であるとされた。これら 3 種の同族体の内 29 種類の異性体 (PCDD 7 種類, PCDF 10 種類, CO-PCB 12 種類) については、2,3,7,8-四塩素化ダイオキシン (TCDD) の毒性を 1 とした時の相対的な毒性である毒性等価係数 (TEF) が付与されている。それぞれのダイオキシン濃度に TEF を乗じて得られる各物質のダイオキシン毒性等価量 (TEQ) を合計してダイオキシンとしての TEQ が求められる。現在、ダイオキシンの日本における安全基準は、耐容 1 日摂取量 4pgTEQ/kg/日である。TCDD のモルモットにおける 50%致死量が 0.6μg/kg であることから、ダイオキシンは強毒性という表現が使われるが、実際、ダイオキシンの健康問題として重要なのは致死毒性ではなく、生活環境からのヒトの低濃度曝露による生殖機能、免疫機能、脳機能への影響が問題である (WHO) と考えられており、それらの点に焦点を当てた研究が行われている<sup>12)</sup>。

### ダイオキシンの環境ホルモン作用の解明

ダイオキシンの環境ホルモン作用としては、アリル hidrocarbon 受容体 (AhR) を介す抗エストロゲン作用が報告されていた。ところで、赤毛ザルに飼料中極低濃度 (5 あるいは

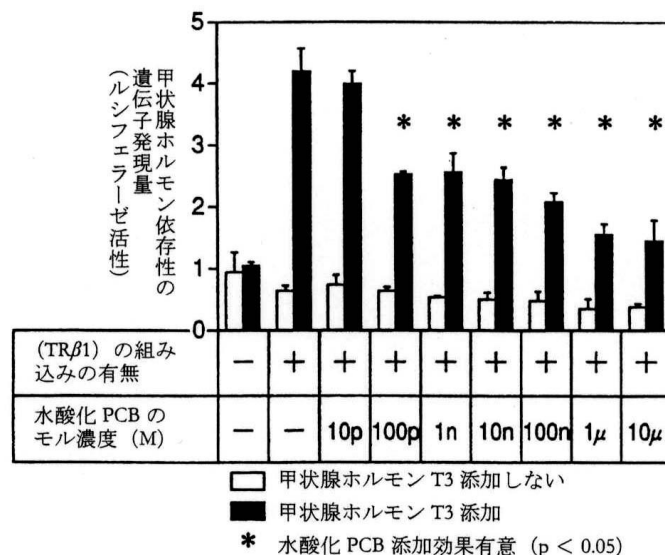
25ppt) の TCDD を 4 年間与えたところ, その 10 年後子宮内膜症が高い割合で発症したという報告などが存在することも含め, ダイオキシンは子宮内膜症やエストロゲン依存性のガンを引き起こす疑いがあり, エストロゲン作用をもつことも指摘されていた。しかし, 作用機構は不明であった。最近, その作用機構の一部が解明された<sup>13)</sup>。ダイオキシンが細胞内の AhR に結合すると, 核内に移行しパートナー分子の Arnt と二量体を形成し, さらにエストロゲン受容体と複合体を形成する。これによって女性ホルモン関連遺伝子が活性化されることが判明した。同時に, 本来の女性ホルモンの機能を抑制することも確認された。すなわち, ダイオキシンは, 女性ホルモンが存在しないときエストロゲン作用を引き起こし, 女性ホルモンが存在するときエストロゲン作用を阻害することがわかった。



[Brosens and Parker<sup>13)</sup> から引用]

### 脳機能への影響の研究

環境ホルモンの脳神経系への影響も注目されている。例えば熱媒体などに使われた PCB は, 体内濃度と乳ガンの発症に関連がないことを 2001 年に発表された<sup>14)</sup> が, 米国五大湖の PCB に汚染された魚を食べた母親から生まれた乳幼児の知能能力発達の遅れなどの研究もあり, 神経発達に影響する可能性が指摘されていた。脳の機能発達には甲状腺ホルモンが関与している。PCB, その脳内代謝物である水酸化 PCB は, 低濃度 (pM) で甲状腺ホルモン依存



※低濃度の PCB, 水酸化 PCB は甲状腺ホルモン依存性の遺伝子発現 (転写活性) を抑制する (レポーター・アッセイ)。

[黒田<sup>15)</sup> から引用]

性遺伝子発現を阻害することが確認され、これは PCB の神経発達への影響を裏付ける重要な結果と考えられている<sup>15)</sup>。

## IPCS/WHO・UNEP・ILO 内分泌攪乱化学物質の最新の科学についてのグローバルアセスメント

2002 年 8 月 IPCS/WHO・UNEP・ILO は「内分泌攪乱化学物質の最新の科学についてのグローバルアセスメント (国際的評価)」<sup>1)</sup> を公表した。これによると、環境ホルモンの存在が認められ、環境ホルモンが一部の野生生物に影響を与えている十分な証拠は存在することが示されている。しかし、環境ホルモンがヒトに影響を与えている証拠は弱いとし、今後も継続して研究を行う必要性が強調されている。

### トキシコゲノミクスを用いた環境ホルモンのリスク評価

ヒトの胎児における化学物質の曝露状況として、臍帯からダイオキシン類、PCBs, 農薬 DDT, DDE など、ビスフェノール A, 有機スズ, カドミウム, 鉛が検出されている。さらに、高濃度の植物性エストロゲンのゲニステイン, ダイゼインも検出されている<sup>16)</sup>。胎児の化学物質複合曝露は明らかであるが、成長後の影響は未知数である。従来の毒性評価は最終的な形態形成や機能発現で行われてきた。しかし、これでは複合曝露や曝露時期に関連した成長後の影響などを評価するのは困難である。そこで、形態形成や機能発現以前の段階の mRNA 発現やタンパク質産生の変化をバイオマーカーとして、それを網羅的に解析して評価するトキシコゲノミクスによって、将来起こりうる健康障害を予測しようとする試みがなされている<sup>17)</sup>。例えば、ヒト臍帯を用いて胎児の化学物質の複合曝露を評価すると同時に DNA マイクロアレイなどによる遺伝子発現プロファイルを *in silico* (コンピュータ) にて解析し、それを化学物質の毒性と関連づける作業を行うトキシコゲノミクス分析を行えば、ヒトの将来影響のリスクを判定でき、ハイリスクのヒトには予防措置を講ずることが可能となると考えられている<sup>18)</sup>。

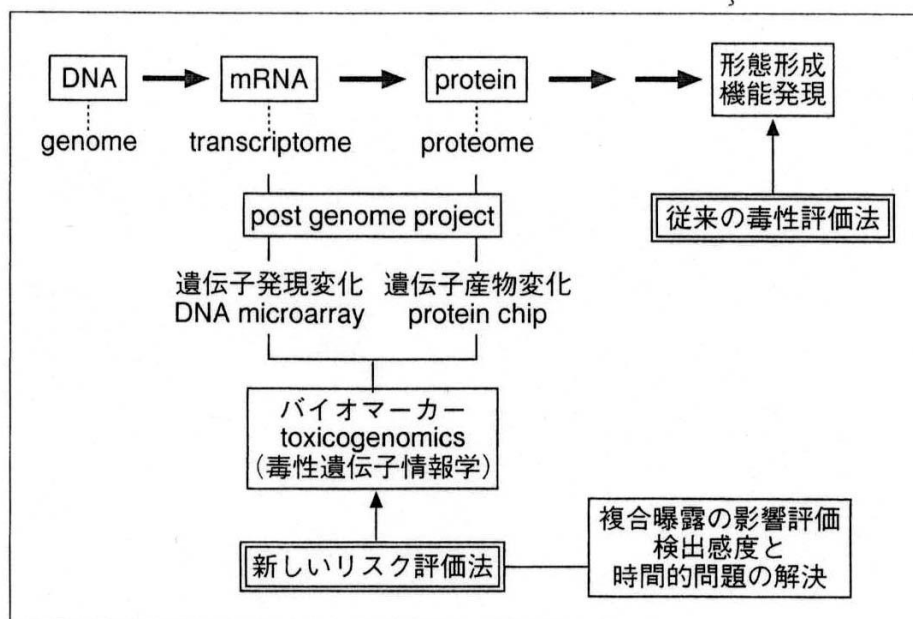
化学物質による遺伝子発現の変化に関連して、環境ホルモンの作用部位は DNA 上の mRNA への転写制御部位である (前記のダイオキシンの環境ホルモン作用も同様と考えられる) と仮定する「DNA single target」説が提唱されている<sup>19)</sup>。これによれば、化学物質の従来の用量依存的な毒性は細胞あたり数千以上ある受容体 (作用部位) への化学物質結合に基づくものであるのに対し、環境ホルモン作用は DNA 上流の 1~数カ所のホルモン受容体結合作用部位に基づく mRNA 異常転写・転写阻害とされている。よって、環境ホルモンは数分子で作用が発現できることになり、低用量作用の機構がこれによって説明されるというものである。ところで、ビスフェノール A を母親マウスに低濃度で曝露させると次世代のマウスに前立腺肥大, 性成熟の早まりなどを生じるため、環境ホルモンは安全基準より低濃度で作用をもつ可能性が以前から議論の対象となっている。2000 年に米国で討論会が開かれその作用は認められたが、再現性の問題などを含め結論は得られていない<sup>20)</sup>。

「内分泌攪乱化学物質は野生生物やヒトに有害影響をおよぼす」という仮説の評価

仮説の内容		評価因子	科学的根拠の全般的強度	
発現影響	ストレス	相関性	仮説に対して	内分泌攪乱メカニズムに対して
海洋腹足類動物のインボセックス	トリブテルスズ	++++	強力	強力
英国の下水処理場排水(曝露魚類)におけるビテロゲニン誘発	エストロゲン類似汚染物質	++++	強力	強力
オンタリオ湖のマス成育異常と繁殖減少	ダイオキシンとコプラナーPCB類	++++	強力	薄弱
オンタリオ州の漂白パルプ製紙工場排水の曝露魚類の生殖変化	漂白パルプ、製紙工場排水	++++	強力	強力
アポボカ湖ワニの生殖器奇形アポ	ジコホールと農薬類	+++	中程度	中程度
鳥類の五大湖幼胚死亡・水腫・奇形症候群	PCB類	++++	強力	薄弱
コロニー水鳥の卵殻薄弱化	DDEとその他のDDT代謝物	++++	強力	中程度
バルチックアザラシの生殖機能低下	PCB類	++	強力	中程度
北米カエルの四肢奇形	未知化学物質	データなし	強力	薄弱
ヒトの子宮内膜症	TCDD、PCB類	+	薄弱	中程度
ヒトの神経行動発達障害	PCB類	+++	中程度	中程度
ヒトの免疫機能攪乱	TCDD、PCB類	+++	中程度	薄弱
ヒトの乳ガン発症	DDT、DDE、PCB類	+	薄弱	薄弱
ヒトにおける精液質と精巣機能の低下	エストロゲン性抗アンドロゲン性化学物質	データなし	薄弱	薄弱

[小林<sup>1)</sup>, p. 258-259 から引用・改変]

従来の毒性評価法とトキシコゲノミクスを用いたリスク評価法の関係



[小宮山, 森<sup>17)</sup> から引用]

化学物質による遺伝子発現の変化に関連して、環境ホルモンの作用部位は DNA 上の mRNA への転写制御部位である（前記のダイオキシンの環境ホルモン作用も同様と考えられる）と仮定する「DNA single target」説が提唱されている<sup>19)</sup>。これによれば、化学物質の従来の用量依存的な毒性は細胞あたり数千以上ある受容体（作用部位）への化学物質結合に基づくものであるのに対し、環境ホルモン作用は DNA 上流の 1～数カ所のホルモン受容体結合作用部位に基づく mRNA 異常転写・転写阻害とされている。よって、環境ホルモンは数分子で作用が発現できることになり、低用量作用の機構がこれによって説明されるというものである。ところで、ビスフェノール A を母親マウスに低濃度で曝露させると次世代のマウスに前立腺肥大、性成熟の早まりなどを生じるため、環境ホルモンは安全基準より低濃度で作用をもつ可能性が以前から議論の対象となっている。2000 年に米国で討論会が開かれその作用は認められたが、再現性の問題などを含め結論は得られていない<sup>20)</sup>。

### 環境ホルモン研究が促す環境化学物質の毒性評価の方向性

環境ホルモンの研究は、環境化学物質の今後の毒性評価に関して次のような方向性を促していると考えられる。

(1) これまで、生態系への影響はヒトの健康影響に比べプライオリティーが低いと考えられていたが、近年、野生生物および生態系を守るという視点を考慮する必要性が高まってきた。それは最終的にヒトの健康を維持していく上でも有効な考えかたになるからである。

(2) 日常の長期微量摂取によって生体影響があるのか、影響なしと仮定したとしてもその保証を何に求めるのかが課題となってきている。

(3) ヒトの未来に関連して生殖系への影響は重要であるが、神経系・免疫系への影響の解明も積極的に行われる必要がある。

(4) 単一曝露の影響だけでなく、複合曝露の影響評価法を構築する必要がある。

(5) 化学物質による mRNA 発現やタンパク質産生の変化、ホルモン作用などの機能変化を、最終的な形態形成や機能発現の毒性に関連づけてどう考えるかが求められている。

(6) 今後は、次世代（胎児・乳幼児）への影響を特に重視する必要がある。

これらを後押ししている背景を考えると、研究の発展、情報の拡大に伴い、人々は従来の環境化学物質に対する安全性情報よりさらに高度の健康情報（より良い安全の保証）を求めているという社会的側面があると思われる。言い換えれば、社会はこれまで以上に次世代の健康やより高い Quality of Life（生活の質）を求めているということである。

### 環境ホルモンを含め環境化学物質の影響に関する評価・対応・対策はどうあるべきか

環境化学物質に対してトキシコゲノミクス評価法などが行われるなど新しいリスク評価やリスク管理が進展していくと考えられるが、今後は、それらはリスク削減の観点を含めたものでなければならないと思われる。さらに、実際にリスク削減を行うためには、リスクコミュニケーション、環境教育、曝露量を減少・体内蓄積を減少させる具体的方法などが実社会で推進

されていくことが必要であろう。

## 文 献

- 1) IPCS/WHO・UNEP・ILO, Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, WHO/PCS/EDC/02.2, WHO, 2002.  
([http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/)) ;  
小林 剛 翻訳・注解, 「WHO 環境ホルモンアセスメント 内分泌攪乱化学物質の科学的現状と国際的評価」, NTS, 2004.
- 2) 朝日新聞, 2001年8月3日付夕刊; 鷺見, Endocrine Disrupter NEWS LETTER (環境ホルモン学会), 4 (2), 2, 2001.
- 3) 朝日新聞, 2002年6月15日付朝刊; 鷺見, 環境ホルモン, 3, 155-167, 2003.
- 4) 毎日新聞, 2003年6月13日付朝刊.
- 5) 朝日新聞, 2002年12月22日付朝刊; 朝日新聞, 2003年5月23日付朝刊; 森田, 科学 74 (1), 24-27, 2004.
- 6) 朝日新聞, 2003年10月29日付朝刊; 上家, Endocrine Disrupter NEWS LETTER (環境ホルモン学会), 7 (1), 6, 2004.
- 7) Schlumpt et al., Environ Health Perspect, 109, 239-244, 2001.
- 8) 読売新聞, 2000年6月13日付朝刊.
- 9) 朝日新聞, 2004年4月3日付夕刊.
- 10) 毎日新聞, 2002年3月18日付朝刊; 英国環境庁, 2002年3月26日 News (Male fish fertility affected by endocrine disrupting substances)
- 11) Hayes et al., Nature, 419, 895-896, 2002.
- 12) 遠山, 科学, 74(1), 59-63, 2004.
- 13) Ohtake et al., Nature, 423, 545-550, 2003. ; Brosens and Parker, Nature, 423, 487-488, 2003. (大竹らの報告の解説)
- 14) 津金, 食品衛生研究, 52, 55-64, 2002. ; Laden et al., JNCI, 93, 768-775, 2001.
- 15) Iwasaki et al, BBRC, 299, 384-388, 2002. ; 朝日新聞, 2003年10月13日付朝刊; 黒田, 環境ホルモン, 4, 17-42, 2004.
- 16) 日本水環境学会関西支部, 「アプローチ 環境ホルモン—その基礎と水環境における最前線」, 技報堂出版, 2003, p.106-108 (森 千里)
- 17) 小宮山, 森, 医学のあゆみ, 201(2), 137-142, 2002.
- 18) Mori et al., Environ Health Perspect, 111, 803-809, 2003.
- 19) 田代, 黒田, 科学, 74(1), 28-37, 2004.
- 20) NIEHS News, Environ Health Perspect, 109, A420-A421, 2001. ; Melnick et al., Environ Health Perspect, 110, 427-431, 2002.

(かわぞえ・さだひろ 京都府立大学人間環境学部)