

## 特別シンポジウム

## 内分泌攪乱作用物質の生態影響評価

青山 勳

岡山大学資源生物科学研究所

## 1. はじめに

外因性内分泌攪乱作用物質とよばれる、かつて知られなかった新しい作用を有する化学物質の存在が明らかになり、世界中を震撼させている。その物質の引き起こす症状や作用機構が次第に明らかにされ、野生生物に対する影響の事例が次々と報告されている。

既に明らかにされている内分泌攪乱作用物質だけでも70余種になると言われているが、環境への放出が確認されている化学物質だけでも数万種以上あり、今後内分泌攪乱作用物質の検出法が進展してゆく中、さらにその数は増加してゆくものと考えられる。内分泌攪乱作用の特異性から、その検出法はまずはヒトを対象とした試験体系が考えられており<sup>1)</sup>、生態影響の評価については余りにも複雑で、十分な試験法はまだ確立していない。しかしある限られた地域における特定の野生動物に対して壊滅的な影響の事例も報告されており、早急に生態影響の試験法とその影響評価法を確立することが望まれる。

本稿では、一般有害化学物質の生態影響の評価法について紹介し、あわせて内分泌攪乱作用物質の生態影響と評価及び管理について考えたい。

## 2. 内分泌攪乱作用物質の用途別分類と発生源

内分泌攪乱作用物質の生態影響評価と管理・制御を行う場合、それらの物質がどのようなルートとプロセスを経て生態系内を移行し、最終的に人間に到達するかを知らねばならない。既に知られている70余種の内分泌攪乱作用物質を用途別に分類すると<sup>2)</sup>、農薬(除草剤、殺虫剤、殺菌剤)、防腐剤、船底・漁網防汚剤、プラスチック可塑剤、界面活性剤の原料、難燃剤、熱媒体、有機合成原料、樹脂硬化剤、分解・代謝産物、その他広い分野に利用されている。その発生源も多岐にわたっており、工場排水だけでなく、家庭からも、また廃棄物の埋立処分場、ごみ焼却場など、管理の困難な発生源がある。環境に漏出、流出あるいは排出されたこれらの化学物質は大気、水、土壌、食物、食品用容器、各種の薬などを通して人間や動物の体内に入ってくる。70余の内分泌攪乱作用物質の中には、我が国のさまざまな法律で規制されているもの、既に失効しているもの、未登

録の化学物質がある。さらにそれらの毒性作用の特異性から、従来の化学物質とは異なる評価の見なおしが必要であると思われるので、改めて環境規制のあり方を考え直さねばならないと考える。

## 3. 化学物質と生態系

## 3.1 内分泌攪乱作用物質の生態影響の事例

内分泌攪乱作用物質と一般化学物質とはそれらの毒性作用の共通点と相違点があるが、生態系における挙動の解析は同様な方法で行うことができよう。内分泌攪乱作用物質は、当初、いく種類かの野生生物に奇異な症状が見いだされたことから発見された。これらの生態影響の一例として、これまでに報告された野生生物に対する影響を表1に示す<sup>2)</sup>。この報告事例に見られるように、生物種、生息地域、国が世界中に及んでいる。これらの原因物質は必ずしも明確ではないが、世界中で全ての生態系が汚染されていると危惧される。

これまでに報告された事例の多くは高等動物に見られることから、生化学物質の著しい生物濃縮が起こっていると推測される。報告事例には見られないが、下等動物にも高等動物には見られない現象が起こっていると考えられる。またダイオキシン類やコプラナーPCBが海洋哺乳動物や鳥類等から高濃度に検出された報告があり、生理・生態学的な調査、研究が組織的、体系的になされねばならない。

## 3.2 有害化学物質の生態影響評価と管理

内分泌攪乱作用物質はいうまでもなく、一般化学物質についてもそれらの生態影響を体系的に論じる知識を我々は未だ有していない。それは生態系自身を完全に記述する知識を持ち合わせていないためである。それだけ生態系は多種多様であり、真の実態をとらえることは困難である。

有害化学物質による生態影響を評価しようとするとき、まず生態系に対する概念を正しく認識しておくことが重要である。

地球の歴史46億年の中で、無数の生物が生命活動を続け、今日の生物圏が形成されるに至った。この「生物圏」という概念は生命体が存在する場を総称するものであるが、そこに生存する生物と物理的環境における統一的な見

表1 野生生物への影響に関する報告

	生物	場所	影響	推定される原因物質	報告した研究者
貝類	イボニシ	日本の海岸	雄性化, 個体数の減少	有機スズ化合物	Horiguchi <i>et al.</i> (1994)
魚類	ニジマス	英国の河川	雌性化, 個体数の減少	ノニルフェノール * 断定されず	Sumpster <i>et al.</i> (1985)
	ローチ (鯉の一種)	英国の河川	雌雄同体化	ノニルフェノール * 断定されず	Purdum <i>et al.</i> (1994)
	サケ	米国の五大湖	甲状腺過形成, 個体数減少	不明	Leatherland (1992)
爬虫類	ワニ	米フロリダ州の湖	オスのペニスの矮小化, 卵の孵化率低下, 個体数減少	湖内に流入した DDT 等 有機塩素系農薬	Guillette <i>et al.</i> (1994)
鳥類	カモメ	米国の五大湖	雌性化, 甲状腺の腫瘍	DDT, PCB * 断定されず	Fry <i>et al.</i> (1987) Moccia <i>et al.</i> (1986)
	メリケンアジ サシ	米国ミシガン湖	卵の孵化率の低下	DDT, PCB * 断定されず	Kubiak (1989)
哺乳類	アザラシ	オランダ	個体数の減少, 免疫機能の低下	PCB	Reijnders (1986)
	シロイルカ	カナダ	個体数の減少, 免疫機能の低下	PCB	De Guise <i>et al.</i> (1995)
	ピューマ	米国	精巣停留, 精子数減少	不明	Facemire <i>et al.</i> (1995)
	ヒツジ	オーストラリア (1940年代)	死産の多発, 奇形の発生	植物エストロジェン (クローバ由来)	Bennetts (1946)

引用文献はすべて、「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班中間報告書」による。

方が生態系概念を生み出した。E. P. Odum は生態系を次のように定義した。「ある地域の全生物(生物群集と、これに相互に作用しあう物理的環境とを含み、その系におけるエネルギーの流れが明らかに周囲と区別される栄養構造・種組織・物質環境を成立させているような単位を生態系とよぶ<sup>3)</sup>。」この定義に見られるように、生態系は構造と機能の二つの面が不可分なものとして統一的存在することを示している。生態系の構造をなす構成要素は、一般に生産者、消費者、分解者に分類される。生態系の機能は生態系を維持してゆくために有しているものであり、エネルギーと栄養物質の移行を含む栄養関係は自然界における重要な環である。一つの生態系における生物群集の中での生物個体の存在場所は生態学的地位と呼ばれ、それぞれの地位における生物の不可逆的な機能障害は生態系全体に大きな障害を惹起することとなる。有害化学物質による生態毒性とは、生態系の構造と機能の両方に関わる問題として論じられるのが本筋である。しかし実際にこの両者を統一的に評価することは困難で、現実には毒性評価をバイオアッセイによって行う場合のエンドポイントは、構造面と機能面とが個別に選択され、指標生物としては環境中に普遍的に存在し、生態学的地位を代表するものが選ばれている。OECD テストガイドライン<sup>4)</sup>では(1)藻類生長阻害試験、(2)ミジンコ類の急性遊泳阻害試験及び繁殖阻害試験、(3)魚類急性毒性試験、(4)魚類延長毒性試験、(5)鳥類摂餌毒性試験、(6)鳥類繁殖試験、(7)ミミズの急性毒性試験、(8)陸生植物生長試験、(9)活性汚泥呼吸阻害試験、(10)魚類の初期生活段階毒性試験、の10項目があげられており、特に最初の3項目

を水圏環境における毒性評価のバッテリーテストとして扱っている。

内分泌攪乱作用物質の生態影響として論じることのできるデータは表1に示した程度のものであり、生態系の構造と機能に及ぼす影響を評価しうるデータは現時点では見当たらず、個別の生物に生じている現象を記述する段階にとどまっている。一般化学物質の生態影響を評価するためのバイオアッセイでは、そのエンドポイントとして、構造面では種の多様性、類似性、バイオマスなど、また機能面では生産速度、一次生産量、呼吸、栄養の摂取、分解、回復などの速度論的な取り扱い等が用いられている。内分泌攪乱作用物質も一般化学物質と同様な毒性を有しているが、内分泌攪乱作用という特殊な作用機構が生態系の構造と機能にどのような影響を及ぼすかは今後の課題である。内分泌攪乱作用物質のヒトに対する影響が特に生殖障害、免疫機能障害など、その作用の特異性とヒト個人に生じる障害の重要性を問題とするのに対し、自然生態系に対する影響を評価する場合には、その作用の特異性もさることながら、その機能障害を通して種の絶滅、生態系の攪乱にどのような影響が生じるのかを評価することが重要となるであろう。個別の生物種に生じる障害の程度と次世代に及ぼす影響の評価、そしてそれらの現象が生態系に対してどのような影響を引き起こすことになるのか、影響の程度と用量との間にはどのような関係があるのか、また内分泌攪乱作用物質の影響は用量に比例するのではなく、一つのヒットで生じるともいわれている。そのようなヒットの生じる確率は生物集団に対してどの程度となり、どのように評価すべ

きか、等の重要で未知な問題が山積みされている。

### 3.3 環境内における化学物質の挙動

環境に放出された化学物質はそれぞれの物性に応じて水中、土壌中、大気中、動・植物体中に分配され、最終的には海洋に達する。水・陸上生態系においては食物連鎖によって何千倍、何万倍にも濃縮されるものもある。特に脂溶性の化学物質は体脂肪中に濃縮される。生態系における物質循環の観点から、その構造的な側面を示す食物連鎖を図1に示す。水圏生態系に放出された化学物質は、環境中でさまざまな物理、化学、生物学的な反応を受ける。それぞれ

表2 自然界における物質の輸送と変換過程

物理的過程	流送, 分散, 分子拡散, 沈降, 濾過, 付着, 浮上分離, 底質の巻き上げ, 光分解
化学的過程	溶解, 吸脱着, イオン交換, 分散・拡散, 酸化・還元, 中和, 凝析, 化学反応
生物学的過程	生合成(同化), 増殖(同化・異化), 自己分解(呼吸), 生分解, 捕食・食物連鎖

(原表を著者改変)

の反応プロセスにおける反応の素過程を表2に示す<sup>5)</sup>。

### 3.4 生態系における化学物質のリスクアセスメント

生態系における化学物質の毒性評価、リスクアセスメントを行う場合、科学的、論理的には上述のような全てのプロセスが追跡され、個々の生物に対する毒性と全生態系に及ぼす影響とが評価なされなくてはならない。しかし今の生態学の実段階では、このような評価を行うことは事実上不可能である。そこで通常は3.2で述べたように、生態系を構成する主要な栄養段階の生物を取り上げ、それらに対する化学物質の毒性評価がなされる。一方では生態系内における有害化学物質の動態を予測し、その濃度予測値と生物に対して設定された毒性評価とを比較して環境の危険度が評価される。この手順を図2に示す<sup>6)</sup>。この図に示すように化学物質の生態環境毒性評価を行う場合、化学物質の生態系における運命解析とバイオアッセイによる毒性評価は車の両輪をなすものである。一般的に化学物質のリスクアセスメントは次の四つのプロセスから行われる。(1)有害性の確認,(2)用量-反応アセスメント,(3)曝露アセスメント,(4)リスクの判定。ここで内分泌攪乱作用物質のリスクアセスメントを行う場合、上述の第2段階である用量-反応関

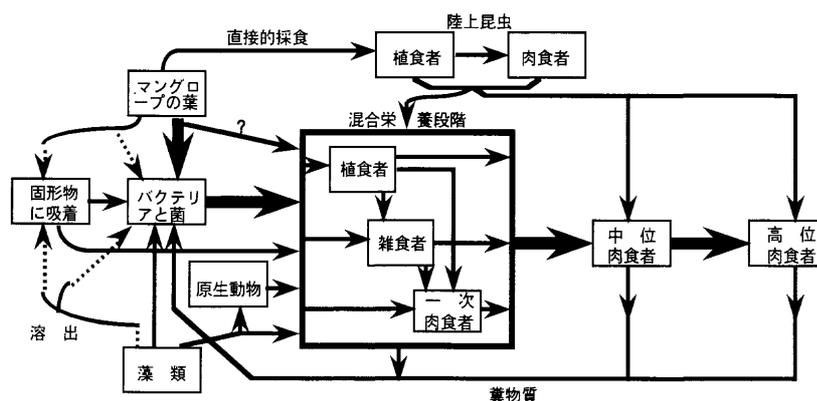


図1 食物連鎖の一例。コンパートメントモデル

表3 MCF-7 バイオアッセイによるエストロゲン化合物の相対毒性値

Compound	Mayr <i>et al.</i>	Welshons <i>et al.</i>	Soto <i>et al.</i>
Estradiol	1.0	1.0	1.0
Zeralenone	0.040	0.0085	0.010
Zearalenol		0.48	0.010
Coumestrol	0.0030	0.0011	0.000010
Genistein	0.00010	0.00080	
Daidzein	0.000020	0.000007	
Biochanin A	0.000012	0.000048	
Kepone			0.000001
<i>o,p'</i> -DDT			0.000001
<i>p,p'</i> -DDT			0.000001
DES		0.70	10
4- <i>tert</i> -Butylphenol			0.000003
Nonylphenol			0.000003

Note: Potency values relative to estradiol.

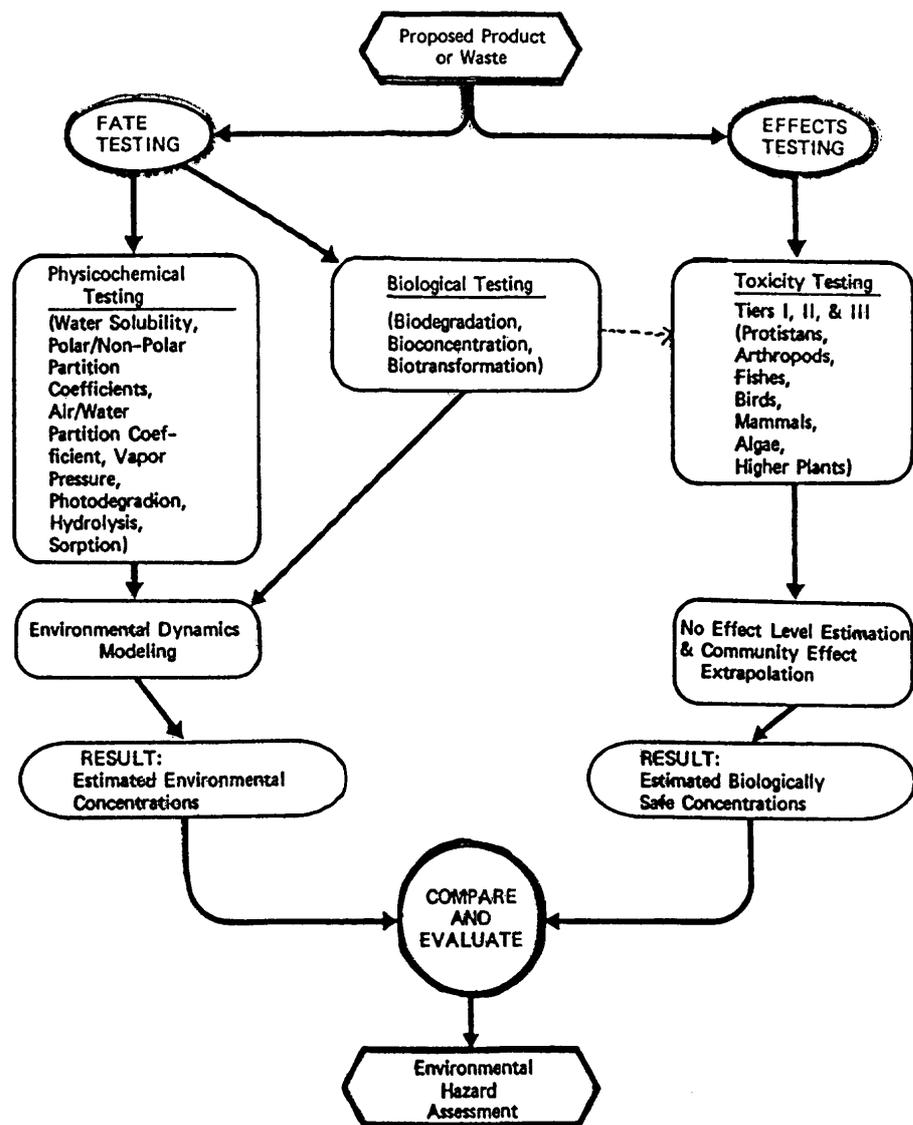


図2 環境毒性評価手順 (点線部を著者追記)

表4  $[^3\text{H}]$  17 $\beta$ -Estradiol の hER 結合の 50% 障害濃度

Chemical	hER binding IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
Endosulfan	> 50
Dieldrin	> 50
Toxaphene	> 50
Chlordane	ND*
17 $\beta$ -Estradiol	0.001
Endosulfan + dieldrin	0.324
Endosulfan + toxaphene	0.339
Endosulfan + chlordane	0.363
Dieldrin + toxaphene	0.498
Dieldrin + chlordane	0.514
Toxaphene + chlordane	0.533

\* ND: not determined.

係のデータが乏しく、評価が困難なことである。もし内分泌攪乱作用が既に述べたようにワンヒットで起こるとすれば、それは濃度に依存しないで、評価対象の生物と内分泌

攪乱作用物質との遭遇確率が問題となる。内分泌攪乱作用物質の検出法は未だ確立していないが、毒性強度の定量的な研究について MCF-7 細胞と酵母を用いた実験データとを表 3<sup>7)</sup>、表 4<sup>8)</sup> に示す。

#### 4. おわりに

環境汚染に起因する内分泌攪乱作用物質のヒトに対する影響を実証することは困難な作業を伴うと考えられる。生態影響も個別の生物に対しては実験的には可能であろうが、生態系として個と個、集団と集団等の関係で理解することは困難であろうと思われる。生態影響のリスクを評価することの困難性を列挙すると、①用量-反応関係が不明であること、②環境サンプルのデータが少ない、③生態系のリスクとしての許容レベル、④各生物個体における内分泌攪乱による現象と同じ作用の自然発生率、等をあげることができよう。これらのデータを解析することにより、生態影響を評価することが可能になるとと思われる。

## 引用文献

- 1) JETOC エンドクリン影響調査委員会：内分泌攪乱作用スクリーニングおよび試験体系，(社)日本化学物質安全・情報センター，p. 34, 1998
- 2) 環境庁：外因性内分泌攪乱作用物質問題への環境庁の対応方針について—環境ホルモン戦略計画 SPEED '98, p 24, 1998
- 3) E. P. Odum：三島次郎訳，生態学の基礎（上），培風館，1974
- 4) OECD：OECD 化学品テストガイドライン（日本語訳），第一法規出版株式会社，p. 1908, 1981
- 5) 楠田哲也編著：自然の浄化機能の強化と制御，技報堂出版，1994
- 6) H. C. Alexander & J. A. Quick: "Aquatic Toxicology and Hazard Assessment," ed. by B. Hansen, 1995
- 7) A. C. Nimrod & W. H. Benson: *Crit. Rev. Toxicol.* **26**, 335 (1996)
- 8) S. F. Arnold, D. M. Klotz, B. M. Collins, P. M. Vonier, L. J. Guillette Jr. & J. A. McLachlan: *Science* **272**, 1489 (1996)