

談話室

内分泌攪乱物質問題をどう解決するのか？

人間集団に対する最近のいわゆる内分泌攪乱物質の問題はもともと野生生物の内分泌系に対する悪影響の観察に端を発しているということが出来るであろう。人間の場合、精子の劣化、内分泌系に関連した乳がん、精巣がん、前立腺がんの近年における増加が環境に存在する残留性の有機汚染物質に起因すると疑われることになった。

種々の試験系による最近の検討結果は内分泌攪乱作用をもつと疑われる化合物のリストをますます増加させる傾向にある。しかしながら今日までの数多くの人間集団に対する調査結果によれば、流産防止にかつて使用された DES (ジエチルスチルベストール) を除けば、停留睾丸あるいは尿道下裂、前立腺がんの発生、乳がんの発生と化学物質の関係を結びつける根拠は得られておらず、ここ半世紀に精子数が半減したというセンセーショナルな報告は精子のサンプリングと検査法が統一されていないために容認されていない (なお西オーストラリアでいわゆる植物エストロゲンを含むクローバーを多食した羊に不妊その他の生殖障害が生じた事実がある)。また事故により高濃度の PCB や PCBF の曝露をうけた母親や、PCB、ダイオキシン、DDE などを含む汚染魚を多量に摂取した母親から生まれた子供では神経系の発生に影響を受ける可能性があるとの報告がある。このような事例から見ると、今後は内分泌攪乱作用に関して秩序立った科学的諸検討を着実に実施して行くことの重要性が容易に理解されるであろう。

では、内分泌攪乱作用をもつ化学物質とは何を指すのであろうか。いくつかの定義のうち、より妥当であり、広く受け入れられていると思われるものは、OECD/EU/WHO (1996) によるものである。“内分泌攪乱化学物質とは、生物個体の内分泌系に変化を起こさせ、その個体またはその子孫に健康障害を誘発する外因性物質である。”

ここで

1. 外因性物質とは人工、天然を問わず、本来の女性ホルモンであっても外から与えられたものはここに含まれる。
2. 現在最も問題視されているのは性ホルモン、甲状腺ホルモンであるが、内分泌系の変化とは受容体との結合、転写活性への作用のみならず、これらホルモンの合成や体内移動に関連するものすべてを含む。
3. 重要なのは 2. で述べたメカニズムによって最終的に健康障害を惹き起こす (= 毒性を発現する) ことであって、人間の場合にはたとえば生殖障害、発達分化への

悪影響、発がん性、神経毒性、免疫毒性などとして捕らえることができる。したがって何らかの実験系において 2. で例示したような作用が認められたとしても、内分泌攪乱化学物質であるかどうかの決め手はこの項で示すような毒性を示すかどうかによる。これらのうち次世代に及ぼす悪影響の有無を確認する最も望ましい試験と考えられているのは二世世代繁殖毒性試験であり、従来のプロトコールに精子の量と質、性周期、生殖可能時期への到達などのパラメーターを追加すればより詳細に内分泌攪乱作用を確認することが出来るとされている。

ところで、数万に及ぶ化学物質 (例えば分子量 1000 以下、生産・輸入量 100 トン/年以上に限ってもわが国では 2000 を超える) のすべてについて内分泌攪乱作用における最終的な二世世代繁殖毒性試験を実施することは明らかに不可能である。したがって米国、EU、日本を中心として OECD メンバー諸国ではいくつかの簡便な試験法 (たとえば各種ホルモン受容体との結合と阻害、転写活性阻害などの *in vitro* 試験、幼若雌ラットにおける子宮重量増加試験、去性雄ラットにおける副生殖器重量増加を測定するハーシュバガー試験、28 日間連続投与試験など) を創出し、段階的に検索を実施することを目論む一方、二世世代繁殖毒性試験の簡略化ないし代替法を検討中である。これらのいくつかは近く実用に供せられる段階に達すると考えられる。農業のように登録申請にあたって二世世代繁殖毒性試験を含め多くの長期的毒性試験が要求される場合には必要に応じ若干のデータを追加すれば従来通り ADI の設定と収穫物における残留基準設定によって人間に対する悪影響を回避することが出来ると考えてもよいであろう。

野生生物に対する内分泌攪乱作用は人間集団に比較して因果関係が明らかな事例がいくつかある。鳥類に対する繁殖障害 (DDT, DDE など)、ある種の巻貝の雄性化 (インボセックス) (TBT など)、ローチ (コイ科の淡水魚) における雌性化 (エストラジオール、エチニルエストラジオールなど)。(なおアポプカ湖におけるアリゲータの雌性化は関連化学物質が多く、確定は困難と考えられる。) 野生生物における内分泌攪乱作用検出系は魚類、カエル、鳥などで検討が進んでいるが、魚類がほぼ実用の域に達しているのを除けば他は未だ模索の域を出ない。一般に化学物質の野生生物における悪影響はある生物種の生死、繁殖、成長分化による回復不可能な損傷の有無によって判断すべきであ

り、また、生物種の変動は他の環境因子たとえば pH, 温度, 水流, 食物などや人間による開発行為にも依存するところから、これらの要因と化学ストレスとを区別することは決して容易ではない。したがって実験室内における試験結果をそのまま野外環境に直ちに当てはめることは出来ない。野外試料における化学分析と生物モニタリングを的確に結びつけることによる慎重な判断が必要とされる所以である。これらの諸原則が内分泌攪乱化学物質にもあてはまるのは当然である。とりわけ農薬のように意図的に野外環境に投入する化学物質の場合、その環境内挙動の詳細な解

明と施用域以外への漏出の度合の正確な把握にもとづき、悪影響を蒙ると想定される生物種における試験系の創出に注力すべきであろう。なお人間集団の場合と同様にリスクの大小は PNEC (predicted no effect concentration) と PEC (predicted environmental concentration) の比較によって論じられることがあるが、PNEC, PEC ともよほど慎重に求めない限り、人間集団の ADI や残留分析ほど信頼性が高くないことを十分留意しておく必要がある。

宮本純之

(国際純正応用化学連合環境問題上級顧問)