

10. 環境ホルモン

環境ホルモンとは、生物の体内に入るとホルモンと同様にふるまうことで、本来のホルモンの働きを攪乱して影響を及ぼす化学物質の総称であり、正式名称は「外因性内分泌攪乱物質」であります。

環境ホルモンの定義は、そのメカニズムが明らかでないため国際的にも統一はされていないが、環境省(当時は環境庁)が1998年に公表した環境ホルモン戦略計画SPEED'98において「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」と定義し、67種類(現在65物質)の化学物質が挙げられています。

また、環境ホルモンは、人や野生生物の内分泌作用を攪乱し、生殖機能障害、悪性腫瘍等を引き起こす可能性がある化学物質であり、科学的に解明されていない点が多く残されていることから、生物生存の基本的条件に関わり、世代を超えた深刻な影響をもたらすおそれがあることから環境保全上の重要課題です。

(1) 環境ホルモンとは

環境ホルモンは、正式には「外因性内分泌攪乱化学物質」といい、日本では環境庁(現在：環境省)などの国が設置した専門家による検討会で検討した結果、現在では65物質が疑いのある物質として挙げられています。

これまでに、化学物質はさまざまな毒性や発ガン性などの面から調査分析が行われ、また規制を行ってきましたが、安全であるとされ、環境中に放出されてきた物質の中に、男性ホルモンや女性ホルモンの本来の働きを乱す化学物質が発見されました。

環境ホルモンは、環境中にある化学物質が人体がもともと持っているホルモンでないにも係らず、あたかも本物のホルモンの働きをしているかのような作用をする物質をいい、動物の生体内に取り込まれた場合、体内のホメオスタシス(自己恒常性)の維持、生殖、発達及び行動を支配している自然ホルモンの生成、分泌、結合、輸送、作用、あるいは消滅に介入する外因性物質に悪影響を及ぼす物質であります。

ホルモンは、ギリシャ語のホルマオが語源であり、「目覚めて働くもの」という意味を表し、必要なときだけ、働かなければいけないときだけ、脳からの信号伝達によって体内の各臓器(脳下垂体、甲状腺、すい臓など)でつくられ、血液中に分泌され、体内の必要な場所に伝える役割を果たしています。しかし、このような微妙な生体のバランスを外から入ってきた化学物質によって乱されることが、さまざまな生殖に係る異常に結びついているのではないかと考えられています。

日本で環境ホルモンとして疑いの持たれている化学物質のうち、約6割は農薬として使用されている化学物質であり、残りの大半は工業製品として使用されているものです。また、それらに加えて、ダイオキシン、ベンゾ(a)ピレンといった非意図的生成物も含まれています。このほかには、鉛、カドミウム、水銀などの重金属類も環境ホルモンとしての作用を持つのではないかと疑われています。

これらの化学物質は、これまでも各省庁の所管するさまざまな法律によって製造や販売、輸出入などが規制されてきましたが、いずれも環境ホルモンとしての作用を考慮に入れたものではなかったため、新たな法制度の整備が必要となっています。

[表10-1] 内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質

No.	物質名	用途	規制等
1	ダイオキシン類	(非意図の生成物)	大気汚染防止法、廃棄物処理法 大気・土壌・水質環境基準 ダイオキシン類対策特別措置法 POPs、 PRTR法(第一種指定化学物質)
2	ポリ塩化ビフェニル(PCB)	熱媒体 ノーカーボン紙 電気製品	水質汚濁防止法、 地下水・土壌・水質環境基準 74年化審法(第一種特定化学物質) 海洋汚染及び海上災害防止法 POPs、 PRTR法(第一種指定化学物質) 72年生産中止
3	ポリ臭化ビフェニル類(PBB)	難燃剤	
4	ヘキサクロロベンゼン(HCB)	殺菌剤、有機合成原料	79年化審法(第一種特定化学物質) POPs 日本では未登録
5	ペンタクロロフェノール(PCP)	防腐剤 除草剤、殺菌剤	水質汚濁性農薬、毒物及び劇物取締法 PRTR法(第一種指定化学物質) 90年失効
6	2, 4, 5-トリクロロフェノキシ酢酸	除草剤	毒物及び劇物取締法、食品衛生法 75年失効
7	2, 4, 5-ジクロロフェノキシ酢酸 (2, 4-D)	除草剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
8	アミトロール	除草剤、分散染料 樹脂の硬化剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 食品衛生法、75年失効
9	アトラジン	除草剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
10	アラクロール	除草剤	海洋汚染及び海上災害防止法 PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
11	シマジン(CAT)	除草剤	水質汚濁防止法、水道法 地下水・土壌・水質環境基準 水質汚濁性農薬、廃棄物処理法 PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
12	ヘキサクロロシクロヘキサン エチルパラチオン	殺虫剤	71年失効・販売禁止 72年失効(エチルパラチオン)

No.	物質名	用途	規制等
13	カルバリル(NAC)	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、食品衛生法 PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
14	クロルデン	殺虫剤	86年化審法(第一種特定化学物質) 毒物及び劇物取締法、POPs 68年失効
15	オキシクロルデン	クロルデンの代謝物	
16	trans-ノナクロル	殺虫剤	ノナクロルは本邦未登録 ヘプタクロルは72年失効
17	1, 2-ジブromo-3-クロロプロパン	殺虫剤	80年失効
18	DDT	殺虫剤	81年化審法(第一種特定化学物質) 食品衛生法、POPs 71年失効・販売禁止
19	DDE、DDD	殺虫剤、DDTの代謝物	日本では未登録
20	ケルセン	殺ダニ剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 食品衛生法、登録
21	アルドリン	殺虫剤	81年化審法(第一種特定化学物質) 土壌残留性農薬、毒物及び劇物取締法 POPs、71年失効
22	エンドリン	殺虫剤	81年化審法(第一種特定化学物質) 作物残留性農薬、水質汚濁性農薬 毒物及び劇物取締法、食品衛生法 POPs、75年失効
23	ディルドリン	殺虫剤	81年化審法(第一種特定化学物質) 土壌残留性農薬、毒物及び劇物取締法 食品衛生法、家庭用品法、POPs 75年失効
24	エンドスルファン(ベンゾエピン)	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、水質汚濁性農薬 PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
25	ヘプタクロル	殺虫剤	86年化審法(第一種特定化学物質) 毒物及び劇物取締法、POPs 75年失効
26	ヘプタクロルエポキシサイド	ヘプタクロルの代謝物	
27	馬拉チオン	殺虫剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 食品衛生法、登録
28	メソミル	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、登録
29	メトキシクロル	殺虫剤	60年失効

No.	物質名	用途	規制等
30	マイレックス	殺虫剤	日本では未登録、POPs
31	ニトロフェン	除草剤	82年失効
32	トキサフェン	殺虫剤	日本では未登録、POPs
33	トリブチルスズ	船底塗料、漁網の防腐剤	86年化審法 (TBTは第一種特定化学物質) (残り13物質は第二種特定化学物質) 家庭用品法 PRTR法(第一種指定化学物質)
34	トリフェノルスズ	船底塗料、漁網の防腐剤	90年化審法(第二種特定化学物質) PRTR法(第一種指定化学物質) 家庭用品法、90年失効
35	トリフロラリン	除草剤	PRTR法(第一種指定化学物質) 登録
36	アルキルフェノール(C5~C9) ノニルフェノール 4-オクチルフェノール	界面活性剤の原料 油性フェノール樹脂の原料 界面活性剤の原料	海洋汚染及び海上災害防止法 PRTR法(第一種指定化学物質・ノニルフェノール、オクチルフェノールのみ)
37	ビスフェノールA	樹脂の原料	食品衛生法、 PRTR法(第一種指定化学物質)
38	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	プラスチックの可塑剤	水質関係要監視項目 PRTR法(第一種指定化学物質)
39	フタル酸ブチルベンジル	プラスチックの可塑剤	海洋汚染及び海上災害防止法 PRTR法(第一種指定化学物質)
40	フタル酸ジ-n-ブチル	プラスチックの可塑剤	海洋汚染及び海上災害防止法 PRTR法(第一種指定化学物質)
41	フタル酸ジシクロヘキシル	プラスチックの可塑剤	
42	フタル酸ジエチル	プラスチックの可塑剤	海洋汚染及び海上災害防止法
43	ベンゾ(a)ピレン	非意図的生成物	
44	2,4-ジクロロフェノール	塗料中間体	海洋汚染及び海上災害防止法
45	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	プラスチックの可塑剤	海洋汚染及び海上災害防止法 PRTR法(第一種指定化学物質)
46	ベンゾフェノン	医療品合成原料 保香剤等	
47	4-ニトロトルエン	2,4-ジニトロトルエン などの中間体	海洋汚染及び海上災害防止法
48	オクタクロロスチレン	有機塩素系化合物の副 生成物	
49	アルディカーブ	殺虫剤	日本では未登録

No.	物質名	用途	規制等
50	ベノミル	殺菌剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
51	キーボン(クロルデコン)	殺虫剤	日本では未登録
52	マンゼブ(マンコゼブ)	殺菌剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
53	マンネブ	殺菌剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
54	メチラム	殺菌剤	75年失効
55	メトリブジン	除草剤	食品衛生法、登録
56	シペルメトリン	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、食品衛生法 P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
57	エスフェンバシシート	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、登録
58	フェンバレレート	殺虫剤	毒物及び劇物取締法、食品衛生法 P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
59	ペルメトリン	殺虫剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 食品衛生法、登録
60	ビンクロゾリン	殺菌剤	98年失効
61	ジネブ	殺菌剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
62	ジラブ	殺菌剤	P R T R法（第一種指定化学物質） 登録
63	フタル酸ジペンチル		日本では生産されていません
64	フタル酸ジヘキシル		日本では生産されていません
65	フタル酸ジプロピル		日本では生産されていません

備考 1 上記化学物質のほか、カトミウム、鉛、水銀も内分泌攪乱作用が疑われています。

2 規制等の欄に記載した法律は、それらの法律上の規制等の対象であることを示します。

3 登録、失効、本邦未登録、土壌残留性農薬、作物残留性農薬、水質汚濁性農薬は、「農薬取締法」に基づきます。

4 P O P sは、「陸上活動からの海洋環境の保護に関する世界行動計画」において指定された残留性有機汚染物質です。

(2) 内分泌とホルモン

体内の細胞群の中には、細胞でたんぱく質・ポリペプチド・アミン・脂質を作り出し、これを分泌顆粒という状態で細胞質の中に持っているものが多く存在しています。分泌とは、一般的に細胞がその分泌顆粒内の生産物を細胞外に排出することを指しており、分泌経路によって外分泌と内分泌があります。

たとえば、すい臓の外分泌細胞は消化酵素や消化液のもとになる物質をつくり、これを膵管から腸に分泌しており、代表的な外分泌の一つとされています。一方、すい臓にはランゲルハンス島と名づけられた細胞群があり、この細胞では分泌顆粒はあるものの、分泌物を作用の場所に導いていくための導管は存在

せず、外界のどことも通じていない循環血液中に分泌され、代表的な内分泌の一つとされています。

ホルモンは、特定の内分泌腺(直接血流に放出する管構造を持たない腺組織)から流血中に分泌され、血行によって遠くに運ばれ、標的臓器に作用して特異的な効果を表す物質と定義され、このような作業の仕方をエンドクリンといいます。最近では、標的細胞がホルモン産生細胞のすぐ隣にあったり(パラクリン)、ホルモン産生細胞自身であるような例(オートクリン)、ホルモンの前駆体を細胞に取り込んでホルモんに加工して分泌する(イントラクリン)などの作用の仕方も知られるようになりました。また、一方では細胞組織や血管など本来内分泌腺ではない組織からホルモンが分泌されていることが明らかにされたため、現在では生体細胞で産生されて広く生体の調節機能に関与する物質を総称してホルモンと呼ぶ傾向があります。

ホルモンから情報を受け取る側にも特別な仕組みが隠されており、内分泌攪乱物質いわばホルモンになりまして、その仕組みに影響することが問題となっています。

① 甲状腺

甲状腺は、私たちの体の中で一番身近な内分泌臓器の一つであり、外から触ることができる内分泌腺の一つでもあります。首の喉仏の下に蝶が羽を広げた形であるのが甲状腺であり、甲状腺から出るホルモンは、知能の働きと身長発育に非常に重要な役割を果たしていることが知られています。このホルモンが新生児で不足しているとクレチン病という状態になり、知能の発育が遅れ、身長も140cm以下にとどまることとなります。

このような状態は、世界のヨード欠乏地域では甲状腺ホルモン合成が不足するために起こることと知られています。これを防ぐために、日本では、新生児が生まれるとすぐに踵から採決をし、その中にある甲状腺ホルモンあるいは甲状腺刺激ホルモン(TSH)の量を測定し、不足している場合はすぐにホルモンを補い、正常な知能、正常な身長発育が起こるように配慮されています。

② 副腎

腎臓の上に帽子のように副腎という器官が乗っており、ステロイドホルモンが分泌されています。

また、副腎の髄質という場所からはカテコールアミン・アドレナリン・ノルアドレナリンが分泌されています。副腎皮質のステロイドホルモンには数種類あり、一番最初にグルココルチロイドという生命の維持とストレス、感染による炎症を抑えるなどに役に立つホルモンが分泌されています。他に、ミネラルコルチコイドというナトリウムやカリウムの調節に関係のあるホルモン、それから性ステロイドの材料になる物質、たとえばデヒドロエピアンドロステロンサルフェートは、私たちが母親の胎内にいるときに自分の副腎でつくり、それが母親の胎盤でエストロゲンに変換されて妊娠を維持する仕組みになっています。

副腎がなくなると、アジソン病というショックや感染の弱い症状が起こります。

③ 卵巣

卵巣は、卵胞、黄体、結合組織からなり、卵胞は卵細胞とそれを取り囲む顆粒膜細胞よりなります。卵胞が発育している時期には顆粒膜細胞はエストロゲンを合成し、排卵された後は黄体を形成してプロゲステロンを形成します。

また、卵胞からはインヒビンが分泌され下垂体の濾胞刺激ホルモン(FSH)分泌を抑制します。月経が正常であることは、卵巣のホルモン分泌が正常に子宮内膜に作用をしていることの最も確かな証拠です。

④ 精巣

精巣は、精細管及び間質組織よりなり、精細管にはセルトリ細胞があり、この細胞に抱かれる形で精母細胞から精子に至るまでのいろいろな段階の細胞が存在します。セルトリ細胞は、インヒビンを分泌して濾胞刺激ホルモン(FSH)を抑制します。間質のライディッヒ細胞からはテストステロンが分泌されます。

⑤ 下垂体

甲状腺、副腎、性腺をはじめ、多くのホルモンを支配しているのが下垂体という器官であり、脳の底面から突出しているエンドウ豆大の器官で、頭がい骨にある骨の箱の中に入っています。

この器官は、神経による調節の系統とホルモンによる調節の系統とを結合している司令部のようなところであり、脳の視床という場所で神経の情報と抹消のいろいろなホルモンの器官の情報が結合され、それが下垂体に伝えられ、さらに下垂体から甲状腺・副腎皮質・性腺を刺激するホルモン(甲状腺刺激ホルモン：TSH、副腎皮質刺激ホルモン：ACTH、黄体形成ホルモン：LH、濾胞刺激ホルモン：FSH)が分泌され、それぞれの内分泌臓器から分泌されるホルモンの量を自動調節しています。

性腺に対してはFSHとLHの2種類のホルモンが分泌され、FSHは女性では卵胞に作用してエストロゲンを分泌し、男性では精細胞に作用し精子の形成を促進し、LHは女性では黄体に作用してプロゲステロンを分泌し、男性ではライディッヒ細胞に作用してテストステロンを分泌します。

また、下垂体は成長ホルモンを分泌して正常な身長を発育を維持しており、不足すれば低身長症、逆に成長ホルモンを過剰に分泌する腫瘍により分泌が多くなりすぎると末端肥大症を引き起こします。

さらに、下垂体の後葉からは抗利尿ホルモン(ADH)が分泌され、水分を腎臓から再吸収します。ADHが欠損しますと、1日10リットル位の尿が出る尿崩症になります。

⑥ 視床下部

下垂体の機能はさらに上位の視床下部の影響を受けており、視床下部からは成長ホルモン分泌を刺激する成長ホルモン放出ホルモン(GRH)、甲状腺刺激ホルモン分泌を刺激する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、黄体形成ホルモン(LH)分泌を刺激する生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)が分泌されます。GnRHは約2時間に1回のパルスで分泌されますが、この間隔のパルス自体が下垂体のLH分泌にとって重要で、持続的に分泌させると逆にLH分泌を抑制することが知られています。

このように甲状腺、副腎、性腺のホルモンは下垂体から、更に下垂体は視床下部から支配を受けていますが、これらの内分泌臓器から分泌されるホルモンは下垂体や視床下部に作用して甲状腺ホルモンはTSH分泌の抑制、副腎皮質ホルモンはACTH分泌の抑制、エストロゲンやテストステロンはそれぞれ女性、男性でLHの抑制に作用して、内分泌臓器からのホルモンの分泌を適切に調節しています。

また、卵胞や精細胞からはインヒビンというホルモンがFSHの分泌を抑制するように作用しています。インヒビンを結合するたんぱく質であるフォリスタチンが血液中においてインヒビンの作用を調節する役目もします。成熟した生体は、これらの調節作用のネットワークにより、ある程度の量のホルモンが外部から入ったとしても、体内のホルモン分泌を抑制することにより濃度を調節するなど、ある一定の範囲内ではホルモン濃度を一定範囲に調節する能力を有しています。

⑦ その他の内分泌機構

近年、脂肪細胞からレプチンというホルモンが分泌され、これが視床に作用し食欲を調節しているこ

とがわかってきました。また、心臓・血管系からも心房性Na利尿ペプチド(hANP)やエンドセリンというホルモンが分泌されることが知られています。中枢神経系からもニューロペプチドY(NPY)をはじめ多数のホルモンが分泌されています。

【表10-2】 人の主要なホルモンの作用及び過不足により起こりうる疾患

ホルモン名	部 位	主な作用(調整作用)	代表的な疾患	
			分泌過剰	分泌不足/レセプター異常
成長ホルモン	下垂体	成長の亢進	巨人症末端肥大症	小人症
甲状腺ホルモン	甲状腺	代謝の亢進 知能・成長の調整	甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)	甲状腺機能低下症
インシュリン	すい臓	血糖の低下	低血糖症	高血糖症(糖尿病)
副腎皮質ホルモン	副 腎	代謝、免疫等の調整	クッシング症候群	アジソン病
エストロゲン (女性ホルモン)	卵 巢	女性化(月経・乳腺) 卵子の発育、排卵	子宮内膜症、膣ガン 乳がん、不正出血	女性器の発育 異常月経不順
アンドロゲン (男性ホルモン)	精 巢	男性化 精巢の発育、精子合 成	二次性徴の早期出現	男性器の発育異常 無精子症 睾丸性女性化症候群

(3) 性腺の分化と形成

人間の性の決定は遺伝子のレベルで行われ、X染色体が2つのものが女、Y染色体のあるものが男に分かれます。これは受精したときに決まってしまう、その後の環境がどのように変化しても変わることがありません。発生の初期に形成される生殖隆起という部位から男女の性腺が作られます。女性ではミュラー管から卵管・子宮が形成され、男性では男性ホルモンの支配の下に精巣となる性腺が下降し、ウォルフ管から輸精管、外性器が誘導されます。この過程が途中で障害されると、尿道下裂(男性の性器が正常に発育せず、陰茎の部分で尿道が下に開いてしまう状態をいう)という状況になります。

その原因を考えた場合、本来、人間では卵子が受精して6週から9週位の時に、生殖洞といわれるところから原始性腺ができ、女性の場合は卵巢のもとになり、男性の場合は精巣のもとになるものであります。この時期の原始性腺は男女で非常に類似した形をとっていて、この原始性腺から男女の性腺ができて、それぞれの性ホルモンが分泌されます。女性の性器は最初輸卵管というのが発達し、子宮・膣の上部から卵管・膣の上部という順番に発達していき、男性の場合は原始性腺からテストステロンに誘導された類似のたんぱく質のようなものが分泌され、ウォルフ管が残り輸卵管が消失していき、卵巢が下に下がっていき男性の外性器が形成されていきます。このような器官の形成・分化の誘導に関しては、ホルモンとそのホルモンが誘導してくる転写因子などのたんぱく質が重要であると考えられています。この成形の段階で何らかの原因で男性ホルモンの働きが中断されたり、男性ホルモンが誘導するたんぱく質の誘導因子の働きがない場合には、尿道下裂というような形で器官形成が止まってしまうことが知られています。

(4) ホルモン受容体(レセプター)

ホルモンは、物質の性質から水に溶ける水溶性と脂に溶ける脂溶性に大別でき、水溶性のホルモン類はおおむね膜の受容体に、脂質のホルモンはおおむね核にある受容体に結合し、作用するものと考えていい

です。水溶性のホルモン・たんぱく質・下垂体・あるいは視床下部から分泌されてくるホルモンのほとんどはたんぱく質であり、代表的なものはインスリン、成長ホルモン、TSH、ACTH、LH、FSH、プロラクチン、副甲状腺ホルモン、レプチンなどがあります。

アミノ酸及びカテコールアミンがホルモンになっているものは、甲状腺ホルモン、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのグループであります。

また、ステロイドホルモンは脂質であり、コルチゾール、アルドステロン、エストロゲン、テストステロンなどのステロイドホルモンがたくさんあり、このような脂質であるホルモンは、細胞膜を容易に通します。

ホルモンは、それぞれに固有な受容体に結合して作用を発揮します。ホルモン受容体蛋白に結合した後のホルモンの作用は、細胞にあらかじめプログラムされていた既存の反応を開始することであり、新しい反応を作り出すことではありません。

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムとして、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取るという観点から研究が進められてきました。内分泌攪乱化学物質の多くはエストロゲン(女性ホルモン)と同じよう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係が注目されています。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をもたらされる場合と、逆に作用が阻害される場合等があります。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ゲン様作用は前者の例であり、化学物質がエストロゲンレセプター(ER)に結合することによってエストロゲンと類似の反応がもたらされるといわれています。また、後者の例としては、DDE(DDTの代謝物)やビクロゾリンなどがあり、これらはアンドロゲン(男性ホルモン)レセプター(AR)に結合し、アンドロゲンの作用を阻害する(抗アンドロゲン様作用)といわれています。

また、核内レセプターを介した場合は異なり、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ます。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すが、最近脳におけるエストロゲ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ているとともに、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ます。

さらに、ある種の殺虫剤がレチノイドレセプターとの結合を介して、両生類での形態異常を引き起こすことも報告されています。

(5) 受容体(レセプター)の種類

最近、多くの脊椎動物のエストロゲンレセプター(ER)に α と β の2種類があることがわかり、これらの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ます。したがって、内分泌攪乱化学物質ごとにこれら2種類のエストロゲンレセプターに対する結合能や転写活性能が異なる場合も十分に考えられることでもあります。一方、アンドロゲンレセプター(AR)に関しても α と β の2種類が魚類で見つかっています。

(6) 受容体(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りました。

例えば、ダイオキシンはエストロゲンレセプターやアンドロゲンレセプターには直接結合をしないが、Ahレセプター等を介して遺伝子を活性化し間接的にエストロゲン様作用に影響を与えるとされています。

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)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ます。

(7) 物理化学的性質

現時点での個々の物質の内分泌攪乱化学物質の有無、種類、程度などについては未解明な点が少なくなく、農薬の有効成分、工業化学物質、医薬品などが含まれており、PCB、DDT、クロルデンなど既にわが国では生産、使用、輸入等が禁止されているものも含まれています。その一方で、内分泌攪乱化学物質の試験方法も全てが確立されているわけではなく、調査研究の進行に伴って、内分泌攪乱化学物質と疑いのある物質の攪乱作用が疑われる化学物質の数も変化することもあります。

① 医薬品

合成ホルモン類は内分泌系への作用を期待して服用されるため、内分泌作用を持つのは当然のことですが、これらの中にはDiethylstilbestrol(DES)をはじめプロゲステロゲン、アンドロゲン、エクジステロイド、ファルネシルホルモンなどの医薬品が含まれています。これらの医薬品は、人を經由した後の環境への放出も指摘されています。

また、肉牛に対しては、エストロゲンがアナボリックステロイド(タンパク同化ステロイド)として作用することから、エストロゲン作用を有する薬物が投与されることがあります。

国際的には、FAO/WHO合同食品規格委員会(コーデックス委員会)において、天然型ホルモン剤については通常の食肉中に存在していることから残留基準値が設定されていませんが、合成型ホルモン剤であるゼラノール及びトレンボロンアセテートについて食肉中への残留基準値が設けられています。わが国でも、ゼラノール及びトレンボロンアセテートについては食肉中への残留に関して規制されています。

② 有機塩素系殺虫剤

内分泌攪乱化学物質として環境中への拡散が知られている者の代表的なものは、エストロゲン様作用を示す物質として以前より知られているDDTに代表される有機塩素系殺虫剤であり、ジクロロジフェニルエタン系殺虫剤(DDTやその代謝物(DDD、DDE)等)、シクロダイエン系殺虫剤(クロルデン、オキシクロルデン、t-ノナクロール、ヘプタクロール、ヘプタクロルエポキシサイド、アルドリン、ディルドリン等)、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロルシクロヘキサン等が含まれています。

これらの化学物質の多くは分解しにくく、しかも生体内に濃縮され蓄積しますので消失速度が極めて遅いことが知られています。少量の有機塩素系化学物質への長期にわたる曝露は、動物及び人組織への蓄積へとつながります。

③ ポリ塩化ビフェニル

熱交換媒体、粘着剤、耐炎剤、絶縁溶剤などと工業用途から家庭生活にまで広く長期にわたって用いられてきたポリ塩化ビフェニル類(PCBs)と化学工業副産物のダイオキシン類は、その蓄積性と強い

毒性ゆえに問題となっています。PCBsは209種類におよぶ多くの同族体からなりますが、その多くが極めて安定的なものであり生体蓄積性があることから、これらの環境への残留性は以前より特に指摘がされてきました。1970年までに数十万トンのPCBsが製造されており、市販品は多くの同族体の混合物からなることから、環境試料や生物試料の分析や結果の解析を困難にしています。

④ アルキルフェノール類

アルキルフェノール類は、非イオン界面活性剤アルキルフェノールポリエトキシレート(APEs)の微生物分解物であり、APEsは合成洗剤、塗料、除草剤、殺虫剤などとして広く大量に製造され、1998年における世界の生産量は年間30万トンを超えるものと予想されています。これらは、下水を通じて広く水環境に放出され、比較的安定性で陸水系に入ると生体の脂肪中に取り込まれているとされています。

基本化学構造はアルキルフェノールで容易に分解されず、残留物が河川に放出され、水生生物への毒性が指摘されています。エトキシレートを持つ種々の化合物のうち、80%を占めるp-ニルフェノール及びp-オクチルフェノールのエストロゲン活性は、MCF-7など人乳がん細胞の増殖活性、形質転換ニワトリ胚線維芽細胞における遺伝子転写活性、ニジマス肝細胞でのビテロゲニン遺伝子発現などを利用して調べられています。これらの反応系で測定される活性は、オクチルフェノールがニルフェノールよりもやや高い活性を持つと同時に、エストラジオールに対して1/1000程度であったとされています。

⑤ 植物性エストロゲン

植物に含まれる植物性エストロゲンは、自然の産物であります点で他の化学物質とはことなっていますが、特に家畜を対象としたときに問題になる環境物質であります。また、大豆製品等に含まれるものは日常の食生活を通じて人に摂取されています。主な活性成分は、イソフラボン(ゲニスタインとダイゼン)及びクメスタン(クメステロール)であることが明らかになっています。

羊が大量のゲニスタインを含むムラサキツメクサを食べると、生殖異常を生ずることは昔から知られています。また、穀物のある種のカビ代謝産物、ゼアラレノンのような物質もエストロゲン作用物質であります。これら外因性エストロゲンと呼ばれるものの他に、アンドロゲン作用物質などそれ以外の内分泌攪乱化学物質があるものと考えなければなりません。これらの物質についての系統的な整理はなされていません。

⑥ ポリカーボネート

ポリカーボネートは硬度、透明性が高いことから、食器、コンパクトディスク、車のランプカバー、OA機器等に使用されています。このプラスチックは、一般にビスフェノールAと塩化カルボニル又はジフェニルカーボネートを原料として重縮合を繰り返すことにより形成されています。この原料として用いられてるビスフェノールAが内分泌攪乱化学物質として疑われています。

ポリカーボネート製の食器からのビスフェノールAの溶出量について、国立医薬品食品衛生研究所等において試験が行われており、その溶出量はおよそ100ppb以下の濃度であり、検出限界以下の場合も多数認められます。

米国環境保護庁は、ビスフェノールAのRfD(一日摂取許容量(ADI))に相当)を0.05mg/kg/日と設定しています。

これまでのところ、ポリカーボネートから溶出するレベルのビスフェノールAが人の健康に重大な影響を与えるという科学的知見は得られておらず、現時点において使用禁止等の措置を講ずる必要はないものと考えられています。ただし、内分泌攪乱化学物質の問題は新たな問題であり、微量であっても作用を引き起こすという指摘、内分泌系のフィードバックシステムが確立している成人に対しては無毒性であっても、内分泌系が未発達の乳児には影響を与えるとの指摘があることから、引き続き二世代繁殖試験などの調査研究を行っていく必要があります。

⑦ ポリスチレン

ポリスチレンは軽量で成型加工が容易であり、断熱性、緩衝性に富んでいるため、食器、家電製品、建材(断熱材)等に使用されています。このプラスチックは、一般にエチレンとベンゼンを原料として作られるエチルベンゼンを介して得られたスチレンモノマーの重縮合を繰り返すことにより形成されます。ポリスチレン樹脂中に反応中間物あるいは分解物として存在するスチレンモノマー、スチレンダイマー、スチレントリマーが内分泌攪乱化学物質として疑われています。

ポリスチレンの一般的な材質中には製法により異なりますが、スチレンモノマー及びダイマーが400~1,000ppm、トリマーが2,500~8,000ppm程度存在すると報告があり、ポリスチレン製の食器からのこれら物質の溶出量は、モノマーが1ppb~1ppm、ダイマーが1ppm以下、トリマーが100ppm以下の濃度であり、検出限界以下の場合も多数あります。

スチレンモノマー、ダイマー、トリマーについて、人乳がん細胞(MCF-7)に対する増殖能は認められないとの報告や参考情報ながらエストロゲン受容体等に対する結合脳が認められないとの報告がありますが、内分泌攪乱化学物質と疑われているものにはトリブチスズのように酵素阻害によりその作用を発現するもの、ダイオキシンのように他のレセプターとの結合によりその作用を発現するものも含まれており、内分泌攪乱作用自体を否定することはできません。

⑧ ポリ塩化ビニル

ポリ塩化ビニルは硬度の調整が容易であることから、食器、ビニールシート、農業用ビニールシート、建材等に使用されています。このプラスチックは、一般にエチレンモノマーと二塩化エチレンを原材料として重縮合を繰り返すことにより形成されます。ポリ塩化ビニルは、元来硬いものでありますが、可塑剤としてフタル酸ジエチルヘキシル等を加えて軟化することができます。この可塑剤として使用されているフタル酸エステルが内分泌攪乱化学物質の一つとして疑われています。

食品中に含まれるフタル酸エステルについて、乳製品、飲料等かへの検出が報告されています。プラスチック容器入り食品等を分析した結果、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)がおよそ10~100ppbの濃度で含まれています。

塩化ビニル製の玩具に含まれるフタル酸エステルの材質中の含有量は、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル又はフタル酸ジヘプチル、フタル酸ジノニルが0.2~2.4%検出されたとの報告があり、フタル酸エステル類が10~40%検出されたとの報告があります。

(8) 野生生物への影響

野生生物は生活が多様であり、習性が十分に解明されていないので、その環境中で観察されている異常は、地域的条件などさまざまなものに依存している可能性があります。

しかし、ある化学物質に疑いがあり、実験室における投与でも異常が確認された場合は黒である可能性

が高く、環境ホルモンとしては微量であっても、生殖を阻害するような条件が人間により作られるのであればそれは問題であり、生態系の保存のために、今後、人間の生産活動や消費活動、廃棄活動を見直すことも必要であると考えています。

① 無脊椎動物

海産巻貝のメスでオスの生殖器(ペニス及び輸精管)を持つものが、イギリス、アメリカ、日本(イボニシ、バイなど38種)でも見つかっています。

この原因は、船底防汚塗料として用いられるトリブチルスズ化合物であり、極めて毒性が強く、致死量にまで至らない低い濃度においてもホルモン様作用を示し、メスに対してオスの性徴(インポセックス)を誘導します。このペニス様の構造が大きくなると基に戻らないので、産卵口を塞ぎ産卵できなくなります。

海産巻貝類では体内のホルモンに関しても研究されていないし、有機スズがどのように働いてインポセックスを誘導しているかも分かっていません。現在のところ、有機スズは脊椎動物の体内で検出されているものの、性の異常を引き起こしたという報告はないようです。

② 鳥類

最近では、DDTや有機塩素系農薬の使用が減り一頃ほど見られなくなりましたが、野生動物に対する農薬の影響で最も一般的に知られているのは鳥類の卵殻が薄くなる現象であります。多くの有機塩素系農薬や工業化学物質などの内分泌攪乱化学物質は、鳥類の生殖及び甲状腺ホルモンに攪乱作用を示します。また、鳥類の孵化率の減少も環境ホルモンに影響されていることが疑われています。

③ 魚類

外国においては、イギリスでは、避妊薬として使用されていたエチニルエストラジオールが下水処理施設を通して流れたことによって雌雄同体の魚の出現に関与したとの仮定が提出されています。雄のニジマスを下水处理施設の下流におき、バイオマーカー(生物指標)として血清中のヒドロジェニンを定期的に調べたところ、下水処理場からの放出水にはエストロゲン様の化学物質が存在することが結論されました。

雄の魚のヒドロジェニン濃度が汚染されていない場所の産卵雌と同じであり精巣も小さかった。羊毛洗浄工場で界面活性剤として用いられているノニルフェノールエトキシレートの分解産物であるノニルフェノールが、このエストロゲン作用の原因物質とされています。

また、フロリダのパルプ製紙工場の下流でカダヤシの雌が雄性生殖器官を発達した例があります。

日本においても報告事例があり、多摩川において雄の鯉の約3割の精巣が小さく、精子がほとんどないものが見つかっています。卵黄タンパクのヒドロジェニンを発現する雄も約5割確認しています。現在のところ、鯉の生殖異常の原因は分かっていませんが、微量ながらノニルフェノールが流れていることが確認されています。

また、17β-エストラジオールも検出しているため、動物性のホルモンが影響している可能性もあり、化学物質と女性ホルモンの融合作用の可能性もあります。

日本の河川の数地点においてはフタル酸エステルやビスフェノールAの検出が確認されており、これらの化学物質は数種類が複合すると相加的な作用を示すので、個々の物質の濃度が低くても、多くの物質が同時にあればホルモン作用を示すことが十分考えられます。

④ 両生類

北アメリカをはじめ世界的にもカエル、ガマガエル、サンショウウオの多くの固体が減少しており、生息地の減少、病気、紫外線、汚染などのいくつかの理由があげられています。この原因が、内分泌攪乱化学物質の作用があったにしても、まだ明らかにはなっていません。内分泌攪乱によって免疫能が低下して細菌の感染しやすくなる、あるいは紫外線に対して抵抗性が弱くなるなどの仮定は十分に検討されていません。無尾両生類は、水棲と陸棲の両方の生活史を持つため、生活史のいろいろなステージで種々の多くの暴露(経口・皮膚・呼吸から)受けるので、実験室及び野外でのユニークな環境モニター動物として使えます。

⑤ 爬虫類

フロリダでは、農業工場の事故で汚染されたアポプカ湖では若いワニと幼体が極めて少なく、胚と孵化後の幼体の死亡率が極めて高いことが明らかになりました。また、この湖の若い雄のワニの男性ホルモンは異常に少なく、ペニスが異常に小さかった。さらに、この湖に生息する淡水産のカメも生殖腺に発生異常があり、血中の性ホルモンの濃度レベルも異常でありました。

〔表10-3〕 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
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
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、人畜由来女性ホルモン(断定されず)
	ローチ (鮭の一種)	英国の河川	雌雄同体化	ノニルフェノール、人畜由来女性ホルモン(断定されず)
	サケ	米国の五大湖	甲状腺過形成、個体数減少	不明
爬虫類	ワニ	米フロリダ州の湖	雄のペニスの矮小化、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
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)
	メリケンアジサシ	米国のミシガン湖	卵の孵化率の低下	DDT、PCB(断定されず)
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
	シロイルカ	カナダ	個体数の減少、免疫機能の低下	PCB
	ピューマ ヒツジ	米国 オーストラリア (1940年代)	精巣停留、精子数減少 死産の多発、奇形の発生	不明 植物エストロジェン (クローバー由来)

(9) 人への影響

環境ホルモンとされる一連の化学物質の人体に対する作用は、子宮内膜症・乳がんの増加、精子数の減少といった主として生殖器官への悪影響が懸念されていますが、因果関係については賛否両論であります。これまで化学物質や重金属類等の人間や自然生態系にとって有害な物質に対して、その「有害性」の程

度を評価する概念として半数致死量(LD50)、発がん性、催奇形性といった指標が用いられてきました。例えば、半数致死量は化学物質にヒメダカなどの指標生物を曝露し、一定時間内にその半数が死亡する濃度からその「毒性」を判定しようとするものです。このような指標を用いて有害性の評価が行われるのは、「閾値」という概念があるからであり、どんな危険な化学物質でもある水準以下の濃度であれば曝露しても問題がないということを表しています。

このような考え方を基にして大方の環境基準などは設定されていますが、化学物質の人間に対する影響は「死」や「ガン」のことだけなのかということが問題となっています。

ホルモン攪乱作用はそれぞれの化学物質によってかなりの差があり、わずかな量で影響を与える強い作用のものもあれば、作用が弱くあまり問題にはならないものもあります。また、生物の「種類」や体内に取り込まれる「時期」がいつであるか、さらに、それぞれの化学物質が環境中で分解しやすいか、生物の体内に蓄積しやすいかなどもによって影響は大きく異なってきます。

(10) 河川及び河川底質中の環境ホルモン測定結果

平成15年度における河川及び河川底質中の環境ホルモン濃度の調査を実施したところ、下記の表のとおりとなりました。

平成15年度は、環境ホルモンと疑われている化学物質の中で、過去に検出している化学物質と農薬を中心に31物質を測定しました。

その結果、河川水では金沢川で4物質、中の川で1物質、堀切川で1物質検出し、河川底質では金沢川で2物質、中の川で1物質、堀切川で5物質、二本木川で3物質検出しました。

現在のところ、ほとんどの物質において基準がないことから、環境省が行っている全国の河川及び河川底質の全国的な結果を参考にすると、金沢川及び中の川の河川・河川底質の環境ホルモン濃度の結果は、全国的に検出している環境ホルモン濃度と比較すると全て低いレベルであり問題はありません。

<引用文献>

- 1 Q&A もっと知りたい環境ホルモンとダイオキシン(環境総合研究所編)
- 2 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会 中間報告書(平成10年11月 厚生省)
- 3 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会 中間報告書追補
(平成13年12月26日 厚生労働省医薬局化学物質安全対策室)
- 4 第1章 概説・環境ホルモンとは ～問題の全体像を理解するために
- 5 第2章 関心の高い項目に関する情報
- 6 内分泌攪乱化学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—

河川中の環境ホルモン測定結果

平成15年度 (H16. 1. 22)

(単位) 河川: $\mu\text{g}/\text{Q}$

項 目	河 川			
	金沢川金沢橋	中の川中島橋	堀切川堀切橋	二本木川二本木橋
2, 4, 5-トリクロロフェノキシ酢酸	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
2, 4-トリクロロフェノキシ酢酸	<0.05	0.35	<0.05	<0.05
マイレックス	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トキサフェン	<10	<10	<10	<10
トリブチルスズ	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トリフェニルスズ	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ノニルフェノール	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
4-オクチルフェノール	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ビスフェノールA	0.02	0.02	0.01	<0.01
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
フタル酸ブチルベンジル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
フタル酸ジ-n-ブチル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
フタル酸ジシクロヘキシル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
ベンゾ(a)ピレン	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4-ニトロトルエン	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
オクタクロロステレン	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
アルディカーブ	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ペノミル	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
キーポン(クロルデコン)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
マンゼブ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
マンネブ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
メチラム	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
シペルメトリン	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ジネブ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ジラム	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
フタル酸ジペンチル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
フタル酸ジヘキシル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
フタル酸ジプロピル	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
17 β -エストラジオール	<0.0005	0.0006	<0.0005	<0.0005
ベンゾフェノン	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メトキシクロル	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

河川底質中の環境ホルモン測定結果

平成15年度 (H16. 1. 22)

(単位) $\mu\text{g}/\text{kg-dry}$

項 目	河 川 底 質			
	金沢川金沢橋	中の川中島橋	堀切川堀切橋	二本木川二本木橋
2, 4, 5-トリクロロフェノキシ酢酸	<10	<10	<10	<10
2, 4-トリクロロフェノキシ酢酸	<10	<10	<10	<10
マイレックス	<5	<5	<5	<5
トキサフェン	<1000	<1000	<1000	<1000
トリブチルスズ	<0.1	<0.1	0.5	<0.1
トリフェニルスズ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ノニルフェノール	<50	<50	<50	<50
4-オクチルフェノール	<5	<5	<5	<5
ビスフェノールA	<5	<5	<5	<5
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	27	200	650	260
フタル酸ブチルベンジル	<20	<20	<20	<20
フタル酸ジ-n-ブチル	<25	<25	35	<25
フタル酸ジシクロヘキシル	<10	<10	<10	<10
ベンゾ(a)ピレン	<1	<1	5	7
4-ニトロトルエン	<1	<1	<1	<1
オクタクロロステレン	<5	<5	<5	<5
アルディカーブ	<10	<10	<10	<10
ペノミル	<5	<5	<5	<5
キーポン(クロルデコン)	<10	<10	<10	<10
マンゼブ	<10	<10	<10	<10
マンネブ	<10	<10	<10	<10
メチラム	<0.01	0.01	0.03	0.02
シペルメトリン	<50	<50	<50	<50
ジネブ	<10	<10	<10	<10
ジラム	<10	<10	<10	<10
フタル酸ジペンチル	<10	<10	<10	<10
フタル酸ジヘキシル	<10	<10	<10	<10
フタル酸ジプロピル	<10	<10	<10	<10
17 β -エストラジオール	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ベンゾフェノン	<1	<1	<1	<1
メトキシクロル	<5	<5	<5	<5