

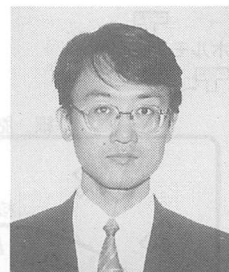
## ■ 展望・解説 ■

## 環境ホルモン問題とその取り組みについて

## Prospects of Endocrine Disrupting Chemicals

伊 藤 禎 彦\*

Sadahiko Itoh



## はじめに

環境ホルモンの問題が世を騒がしている。しかし、実際にどの程度の危険性があり、どの程度の対策を要するのかについては見えないままである。

本稿はこれに対する回答を示しうるものでは毛頭ない。しかし、この問題を冷静にみつめ評価するためのいくつかの視点を提示してみたい。

最初に、環境ホルモンについて理解するための基礎的内容を整理させていただく。ここでは最小限の事項に絞ったので、詳しくは参考文献等を参照していただきたい。また、この問題を正しく評価するためには、リスクアセスメントに立脚したアプローチ<sup>1)</sup>が不可欠となるが、これを進める際の課題点について、現在の動向を含めてみたい。なお、環境ホルモン問題は野生生物に対するものとヒトに対するものに分けられるが、ここでは主としてヒトに対する影響をとりあげて述べさせていただきたい。

## 環境ホルモン問題の発端と広がり

これまでに環境ホルモンが原因と考えられる生態系への悪影響の事例がさまざまに報告されている。フロリダのアポプカ湖では、雄ワニがDDT等の影響を受け、生殖器が正常の1/4-1/2といった脱雄性化がおきた。イギリスの河川では雌雄同体のニジマスが出現したが、その原因は、界面活性剤が下水処理の過程で分解してきたノニルフェノールであった。日本でも、海産貝類の雌で雄の生殖器を持つ(インボセックス)ものが見つかり、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ると報告されている。これらは因果関係が明らかにされた数少ない例であり、一般には因果関係の証明は困難であるとされる。

また、ヒトに対しても近年精子数が減少していることを示唆する報告がなされているほか、乳がんなど悪性腫瘍の増加傾向も指摘されている。ヒトに対する影響の種類を表1に示した<sup>2)</sup>。しかし、因果関係が明らかにされたものは例外的である。

表1 環境ホルモン物質によるヒトの健康影響の種類<sup>2)</sup>

- ・先天性奇形
- ・神経異常
- ・生殖機能低下
- ・悪性腫瘍

以上のような事例は、「奪われし未来」<sup>3)</sup>、「メス化する自然」<sup>4)</sup>といった書籍に、豊富にまとめられている。特に前者に対する世界的な反響が大きく、現在の日本の状況へと続いている。

## 環境ホルモンの作用とは？

それでは環境ホルモンとはどのような働きをもつ物質なのか、ここで簡単にまとめておきたい。

なお、本稿では環境ホルモンという語を用いているが、これは「内分泌攪乱化学物質」または「外因性内分泌攪乱化学物質」(endocrine disrupting chemical, endocrine disrupters)とよばれるものである<sup>5)</sup>。その内容は、ホワイトハウスが主催して開催されたワークショップ(1997年)においては、「生体系の恒常性、生殖、発生あるいは行動に関与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、体内輸送、結合、そしてそのホルモン作用そのもの、あるいはそのクリアランス、などの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」とし、そうした疑う余地のない明白な毒性変化を引き起こす物質をさす語として限定的に用いることとされた<sup>6)</sup>。本稿の環境ホルモンはこの内容を示す語として用いることとする。

1) ホルモンとその働き<sup>7)</sup>\* 京都大学大学院工学研究科環境工学専攻助教授  
〒606-8501 京都市左京区吉田本町

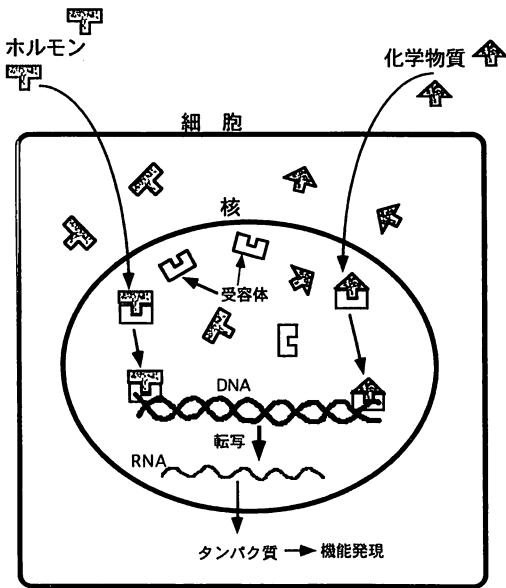


図-1 細胞内でのホルモン作用のしくみ

ホルモンの重要な働きのひとつに生体の「恒常性」(ホメオスタシス)を保つことがある。単純な例としては、寒暖といった気候の変化にもかかわらず我々の体温は一定に保たれていることがあげられる。

一般にホルモンとは、体内の限られた器官(内分泌器官)でつくられる化学物質で、血液中に入ってどこか別の場所へ運ばれ、微量で体内の限られた器官(標的器官)に作用するものをいう。主な内分泌器官には、視床下部、下垂体、甲状腺、副腎皮質、精巣、卵巣などがある。

2) 細胞内での作用のしくみ 細胞内でホルモンが働く典型的なしくみを図-1に示した。

ホルモンが作用すべき場所にやってくると、ホルモンは標的細胞がもつ受容体(レセプター)と結合する。ホルモンとホルモン受容体との間には「鍵と鍵穴」の関係があり、両者がぴったり結合して初めてホルモンのもつ情報が伝えられる。ホルモナーホルモン受容体の複合体は、遺伝子の本体であるDNAの特定の場所を働かせ、この結果、ホルモンに対する細胞の反応が現れることになる。

さて、ある種の化学物質は、女性ホルモンの受容体に結合する性質をもつものがある。このとき細胞は、本当の女性ホルモンと区別することができず、自分の体にある女性ホルモンが届けられたときと同じ反応をおこしてしまう。この他、ホルモンが受容体に結合するのを阻害する性質をもつ化学物質もある。

化学物質の中には、男性ホルモンの受容体に結合するものもあるが、現在報告されている約70種類の環境ホルモン物質のほとんどは女性ホルモン様の作用を有する。

さらに重要なのはこのような化学物質が胎児期や発育中のある敏感な時期に作用する場合である。性ホルモンが本来の量作用できなくなる結果、本来雄になるはずの個体が雌になったり、またその逆といった、動物の性の分化までも決定的に変えてしまうことがある。こうして外来の化学物質が動物の性を攪乱する。

ここでは化学物質とホルモン受容体との結合という点から作用をみたが、内分泌攪乱を生じるしくみはこれ以外にもいくつかある<sup>6)</sup>。

主な環境ホルモンの種類

表2に、これまで報告されている環境ホルモンについて分類し代表的物質をあげた。殺虫剤、除草剤、殺菌剤などの農薬、界面活性剤とその分解物、樹脂原料及び可塑剤、その他有機塩素化合物などである。現在示されている物質数は約70種類であるが、それらは参考文献にあげた多くのものに掲載されているし、インターネットでもみることができる。

表2 内分泌攪乱性の疑われる化学物質の例

種類	物質例
農薬	アトラジン、トリフルラリン、モリネート、DDT、トリアジン系除草剤
界面活性剤	ノニルフェノール、オクチルフェノール
樹脂原料	ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ビスフェノールA
可塑剤	フタル酸類、アジピン酸
医療用薬剤	ジエチルスチルベストロール(DES)
重金属	水銀、鉛、カドミウム
その他	ダイオキシン、PCB、トリブチルスズ

リスク評価の見通しは？

例えば、水道水中にはごく微量の農薬が含まれているし、また塩素消毒によって生成する発がん物質が少量含まれていることも事実である。しかし、これらをセンセショナルにとりあげたり、いたずらに恐がったりするのは誤りである。大切なことは、その危険性を具体的、定量的な数値で評価し「正当に」恐がること、またその危険性を低減するための対策・工学的方法を一つ一つ整備していくことであろう。

では環境ホルモン問題は、どの程度の危険性をもち、どの程度恐がるべきものなのだろうか。残念ながらこれに対する回答はすぐにできないばかりか、科学デー

タに基づく評価をめざす以上、今後ある程度の時間を要するものと予想されている。それはこの問題が次にあげるようないくつかの特徴をもつからである。

#### (1) 因果関係の証明が困難で仮説の段階である

先に述べた野生生物に対する影響とその原因物質が突き止められた事例は数少なく、ましてヒトにおける因果関係の立証は事後的なものを除いて困難なものが多い。

また、提示されている環境ホルモン物質も実験室でその作用や可能性が示されたものが多い。したがって野生生物やヒトに対しても、そのような悪影響があるかもしれない、という仮説の段階である。

#### (2) エンドポイントが多数ある

化学物質の有害性を評価するとき、発がん物質であれば「がん」という明確な評価対象がある。「がん」という病気が劇的であるために他の健康影響が相対的に低く考えられるといってもよい。では環境ホルモンの場合は何で評価すればよいか。動物の雌と雄の割合の変化か、生殖器官の変化か、精子数の減少か、またそれはヒトに対する安全度を評価するのに適切か、などの問題が発生する。

#### (3) 作用機序の解明が不十分である

物質の作用に閾値があるか否か、相乗作用があるか否か、などについての結論は得られていない。また、物質の用量-反応関係がみられない場合もあるという。

#### (4) 有害性評価の試験法が未整備である

ヒト及び野生生物に対する有害性を試験するための方法も未整備である。スクリーニング試験、細胞レベルでの試験、動物個体を用いる試験といった種類があり、米国環境保護庁(EPA)が提案しているものもあるが、他機関も含めてこれからその有効性などを検証しつつ、試験法を整備していこうとしている段階である。

#### (5) 暴露情報が極めて少ない

ヒトに対するリスクアセスメントを行う場合、食品、水、大気を通じてどれだけの量が人体に摂取されているかという暴露量に関する情報が必要となるが、データは極めて少なく、現在測定が開始されたという段階である。

この他にも多くの検討すべき課題が提示されている。そのような状況であっても、すでに、魚類に対してノニルフェノールが内分泌攪乱を引き起こす水中濃度が評価された<sup>8)</sup>り、アルキルフェノールがヒトに対し有害な影響を及ぼすには不十分という推定<sup>9)</sup>が行われて

はいる。ただ上記の諸課題のため、特にヒトに対するリスクアセスメントを行い、それに基づいて基準値を設定するまでにはある程度の時間を要しよう。

これに対し、科学的情報を待たず、行政的対策を求める声が一方であるもの事実である。そこでこの分野では、限定された情報下であっても、疑わしいものは規制していこうとする「予防原則」の考え方が浮上ってきている。「予防原則」の考え方に立ってどこまで行政的対策がとれるか、この段階に科学がいかに寄与するか、が今後の一つの焦点と考える。

### 取り組みの状況は？

日本では今年に入ってから各機関での取り組みが本格化している。厚生省では、今年から平成14年度までを目処に、ヒトへの健康影響に関する調査研究(暴露調査、健康影響調査、作用メカニズム解明、試験方法や評価方法の検討等)を進める。環境庁は今年5月、「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」<sup>10)</sup>を発表し、環境汚染の状況、野生動物等への影響の実態調査を進めるとともに、基礎的な試験研究を実施するとしている。先に述べたように、いずれも基礎情報の収集、方法論の確立、調査研究体制の整備などをこれから行っていくという段階である。また、通産省や科学技術庁などでも調査研究が行われている。

米国EPAは、有害性の試験系の開発を約2年かけて行い(予定2000年7月まで)、その後さらに数年かけて約6万種類の化学物質について検査を行う計画である。経済協力開発機構(OECD)では、今年、試験方法とその評価の方法を開発するワーキンググループを発足させた。今後OECDテストガイドラインの作成をめざすことになる。

### 工学的対策の方向性は？

工学的な対策に関する検討はまだないといってよい。筆者を含め工学的対策が必要かどうかを含めて検討を開始した段階である。環境工学分野における重要技術に水の処理があるが、多岐にわたる環境ホルモン及びその疑いがある物質について、例えば次に示すような整理を行っていく必要があると思われる。

浄水場で近年導入が進められている高度処理では活性炭が多用される。阿部<sup>11)</sup>は、有機化合物の活性炭吸着性を推定する方法について検討し、化合物中の各元素数と、(1)式のFreundlich吸着式の定数Kとの間に(2)式のような良好な関係式を得ている。

表3 水道水の汚染原因となりうる環境ホルモン様物質の水中測定濃度の大小と活性炭吸着性

		活性炭吸着性 (logK の推算値)																	
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10						
水中測定濃度例 (μg/L)	高 ↑							ニルフェノール モノエキシルート											
	1							ニルフェノール ジエキシルート			フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)								
	0.1							ニルフェノール フタル酸 ジブチル オクチルフェノール ビスフェノールA											
	↓					4-エチルフェノール フェノール													
	低 ↓												フタル酸ブ チルベンジル アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)						
測定例なし									4-ヒドロキシフェニル				スチレン(ダイマー)					スチレン(トリマー)	
			塩化ビニル					ブチルフェノール											

$$q = K \cdot C^{1/n} \quad (1)$$

ここに、q：活性炭単位重量当りの吸着量，C：活性炭処理後の平衡濃度，K，n：定数。

$$\log K = 0.493N_c - 0.0862N_H + 0.0583N_N - 0.219N_o + 0.544N_B + 0.307N_G - 0.567 \quad (2)$$

(解析物質数178, r=0.888)

ここにN<sub>c</sub>などは分子中の元素数である。Kの値が大きいほど活性炭の吸着能が大きいことを意味する。また、阿部はlogKと1/nとの間に直線関係を見出しており、Kが定まれば(1)式を導出できるとしている。

これまでに内分泌攪乱作用が指摘されたり疑われたりしている物質の中から、環境水の汚染物質で水道水中に混入する恐れのあるもの、また水道管や塗料など水道用資材として使用され水道水中に溶出する可能性があるものをピックアップし、(2)式を用いてFreundlich吸着定数Kを算出した。また、これまでに環境水中などで濃度が測定され暴露評価の基礎資料<sup>6, 8, 12~15)</sup>となるものを集め、整理した。以上を表3に示す。

藍藻類が生産し、水道水の臭気の主原因物質の一つである2-メチルイソボルネオール(2-MIB)は、活性炭によってよく吸着除去されるが、この物質のlogK=3.48である。この値と表3中の物質とを比較すると、界面活性剤や可塑剤などKの値が大きく、活性炭によって効率よく除去される物質が多いことがわかる。一方、物質によってはKの値が小さく吸着性

が広い範囲に及んでいることもわかる。水中濃度が高く(暴露量が大きく)活性炭吸着能が低いものがあるれば浄水処理の要注意物質となることはいうまでもなく、今後の暴露調査を実施する上で注視すべき物質を示唆することができる。

水中をはじめ環境中の濃度及び暴露評価は今まさに始められたところであり、この表は執筆時点での限られた情報をまとめたものとご理解願いたい。多種類の環境ホルモンについて、このような整理が多く観点からされていく必要があるものと考えあえて作成したものである。今後は暴露評価や各物質の有害性の評価を行いつつ、例えば水道ではどの程度の対策が必要かをまず見極めることが要求される。そして先述したように、どの程度恐れる必要があるのか、どの程度安心してよいのか、工学分野にいる者自らがデータを取得し回答していく必要があるものと考え。

情報源について

環境ホルモン問題への取り組みは、始まったばかりであり刻々と新しい情報が出されている。一般向けの書籍も噴出している最中だが、科学的、専門的な多くの情報はインターネットを介しても得ることができる。以下に代表的なアクセス先をあげておく。

- ・環境ホルモン総合リンク集  
http://www.ktx.or.jp/~kenkou/link/linkedc.html
- ・国立医薬品食品衛生研究所より

<http://www.nihs.go.jp/hse/envIRON/ENDOCRIN.html>

- 環境庁計画  
<http://www.eic.or.jp/eanet/>
- EPA内分泌攪乱化学物質のスクリーニングと検査法に関する諮問委員会  
<http://www.epa.gov/opptintr/opptendo/index.htm>
- OECD取り組み  
<http://www.oecd.org/ehs/endocrin.htm>

### 参考文献

- 1) 松原純子；リスク科学入門 (1989), 東京図書, 311p.
- 2) 井上達；エンドクリン問題の現状と今後の動向, 食品衛生研究, Vol.48, No.1 (1998), 47-61.
- 3) S.コルボーン, D.ダマノスキ, J.P.マイヤーズ著, 長尾力訳；奪われし未来 (1997), 翔泳社, 366p.
- 4) デボラ・キャドバリー著, 古草秀子訳；メス化する自然 (1998), 集英社, 371p.
- 5) 井口泰泉；生殖異常 環境ホルモンの反逆 (1998), かもがわ出版, 111p.
- 6) 環境庁リスク対策検討会監修；環境ホルモン 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 (1997), 環境新聞社, 167p.
- 7) 大石正道；ホルモンのしくみ (1998), 日本実業出版社, 190p.
- 8) 磯部友彦, 高田秀重；水環境中におけるノニルフェノールの挙動と環境影響, 水環境学会誌, Vol.21, No.4 (1998), 13-18.
- 9) Risk Assessment Forum, U.S.Environmental Protection Agency；Special Report on Environmental Endocrine Disruption : An Effects Assessment and Analysis (1997), 111p.
- 10) 環境庁；外因性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－ (1998) .
- 11) 阿部郁夫；活性炭平衡吸着量推算法, 水処理技術, Vol.25, No.6 (1984), 51-61.
- 12) 大竹千代子, 神沼二真；環境ホルモン様物質 (内分泌攪乱物質) の環境暴露情報について, 環境情報科学, 別冊11 (1997), 159-164.
- 13) 藤波洋征, 矢島久美子, 樋口洋一郎, 大月邦夫；環境水中のビスフェノールA調査結果について, 第32回日本水環境学会年会講演集 (1998), p.93.
- 14) 小島節子, 渡辺正敏, 伊藤英一；水環境中の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の分布, 第31回日本水環境学会年会講演集 (1997), p.384.
- 15) 水のリスクマネジメント実務指針, サイエンスフォーラム (1998), 673p.

## 募 集

### 「地球環境問題に関するRITE優秀研究企画」募集

1. 研究対象  
地球環境問題解決に資する革新的産業技術の開発を目指した目的基礎研究
2. 募集テーマ  
A) 地球温暖化の主な原因とされる二酸化炭素, メタン等の温室効果ガスを対象とした分野の研究  
B) 地球環境の保全に資する産業技術の研究
3. 採択件数；平成10年度実績 13件
4. 委託研究費；1件当り限度額1,000万円
5. 応募提出期限；平成10年10月30日 (金) 必着
6. 委託研究期間；平成11年4月から平成12年3月 (単年度事業)  
※但し, 次年度以降も引き続き研究を委託することもあります。
7. 応募資格；大学, 研究機関等で研究を行う個人またはグループで国籍, 研究の実施場所を問いません
8. 応募方法；事務局に募集要項を請求の上, 必要書類を郵送して下さい。(尚, 問い合わせは, 用件, 連絡先 (TEL, FAX等) を記入の上, 原則としてFAXをお願いします。)

■ 提出先 〒619-0292 京都府相楽郡木津町木津川台9-2  
 (財)地球環境産業技術研究機構 研究企画部 優秀研究企画募集係  
 FAX 0774-75-2314 TEL 0774-75-2302