

【第76回生涯教育講座】

環境蓄積性化学物質と健康

こ ばやし ゆう た
小 林 裕 太

キーワード：環境蓄積性化学物質，内分泌かく乱化学物質，ノニルフェノール，
有機フッ素化合物，ペルフルオロオクタンスルホン酸

緒 言

自然界に存在する，あるいは人間が作り出した膨大な化学物質の中には，環境に蓄積して健康に影響を及ぼす物質が多数存在している。島根県では笹ヶ谷鉱山の垂ヒ酸による鉱毒被害なども以前に問題となった。化学物質のあるものは規制の対象になって製造や使用が禁止されたり，毒性の強い物質として使用や環境への排出が厳しく規制されている。一方，そのような規制の対象になっていない，あるいは規制値以下で環境中に排出されているいくつかの化学物質が，微量で生物の内分泌系に作用する可能性が指摘され，「内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）」として概念化され，問題になっている。平成15年には「内分泌かく乱化学物質とは，内分泌系に影響を及ぼすことにより，生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性物質」という政府見解がまとめられるに至っている¹⁾。内分泌かく乱化学物質として現在疑われているものは70種ほどある。

1996年にCorbornらによって内分泌かく乱化学物質が原因と疑われる野生動物の生殖腺異常を指

摘する本が出版され²⁾，これをきっかけにこの問題が取り上げられるようになってきた。日本では現在岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンターにおられる井口泰泉教授が「環境ホルモン」として取り上げて，世の中に広く知られるようになり，現在も生体への影響評価が進められている。

一方，環境ホルモン以外にも人工産物で環境蓄積性の強い化学物質が知られている。今回はそのような物質の1つである人工有機フッ素化合物についての私どもの最近の生体への影響に関する知見も合わせて紹介する。

発達・性分化とホルモン

ヒトなどの哺乳類では女性が基本的な発生パターンで，胎児のある時期に精巣から男性ホルモンやミューラー管抑制因子が分泌されると男性型の生殖腺になることは教科書に書かれている³⁾。実験的にはメスネズミ胎児のある時期に男性ホルモンを投与すると，メスの遺伝子を持ちながら生殖腺がオス型のネズミが作成される。すなわち，遺伝的な性とは別に器官形成期にホルモンの働きで生殖腺は形成される⁴⁾。

一方，やはりネズミを用いた研究で，周産期に男性ホルモンが分泌されると，オス型の脳下垂体

Yuta KOBAYASHI

島根大学医学部看護学科基礎看護学講座
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

ホルモン分泌や性行動パターンが形成され、その時期に男性ホルモンが分泌されないと、生殖腺や外性器に関係なく、脳下垂体ホルモン分泌は性周期のリズムをもつものとなり、性行動のパターンもメス型となる。逆に周産期のメスに男性ホルモンを投与することで、実験的にオス型の脳下垂体ホルモン分泌を引き起こすこともでき、オス型の性行動がおこる⁵⁾。このような変化が起こるのは、もともと脳にはどちらにも分化しうる可塑性があり、最終的な脳における性の決定がネズミでは周産期に起こることによる。このような生殖腺と乖離した脳内の行動パターンの形成がヒトでも周産期に起こるかどうかは確証がない。また、後天的な影響も大きいと考えられる。性同一性障害の成立の機構の1つとしての可能性が考えられるが証明は難しい。

これとは別に、アメリカで切迫流産防止剤として一時期多用され、処方総計が1,000万人にのぼるといわれた、ジェチルスチルベストロール(合成エストロゲンの1つ)は、服用した母親から生まれた胎児が成人になってから腫瘍がんなどを多発したことが知られている。すなわち、胎児期の治療薬によるホルモン暴露が、後年医原性のがんの発症を引き起こしたことになる。

このように発生の重要な時期に性ホルモン作用を示す物質に暴露された場合、何らかの影響が出る可能性がありえる。環境ホルモンもこのような時期への影響が最も深刻な問題として調査が進められている。

内分泌かく乱化学物質の生体への作用

近年、貝の一種であるイボニシで生殖腺の奇形(メスにオスの生殖腺)が多数観察されている。研究室で、内分泌かく乱化学物質の1つとされる

ブチルスズを投与すると同じような奇形が観察され、この生殖腺奇形発生の原因物質としてはブチルスズ、フェニルスズが考えられている。有機スズは船底や魚網に塗布すると貝類やフジツボなどに毒性を示すために付着を防ぐことができるので、一時多用された。ブチルスズ、フェニルスズは既にわが国では使用が規制されているが、近海の土中や海水中に高濃度が蓄積存在している。但しこの生殖腺に対する影響はイボニシに特異的な現象であることも示されている。

多摩川の下流などで魚の生殖腺の異常(コイ精巣組織の卵巣化など)も報告されている。また、メダカを用いた高濃度の内分泌かく乱候補化学物質の生殖腺への影響が報告されている。しかし、魚類の生殖腺は卵巣から精巣、あるいはその逆へと容易に変わるものがある。中には、ハワイ産のペラの仲間のように、メスのみで飼育すると、群れの中の大型個体の卵巣が退化し、精巣ができて機能し始める例まで知られている。この現象は視覚が関与することが証明されている。すなわち魚の性は哺乳類ほど固定的ではなく、性ホルモン作用に対する感受性が高いと考えられる。魚に対する作用は、内分泌かく乱化学物質の野生生物への影響という意味で、種の多様性の保存の観点で問題ではあるが、ヒトへの外挿は難しい。ちなみに多摩川の下流の河川で最も強くエストロゲン作用を示す化学物質はエストラジオールであり、これはヒトの尿尿起源と考えられている。

Razia ら⁶⁾は内分泌かく乱化学物質の1つとされるノニルフェノールのウズラ胚に対する効果を検討し、高濃度のノニルフェノールは鳥類に特異的な免疫器官であるファブリキウス嚢に抑制的に働き、重量を減少させると共に、リンパ球形成を抑制することを報告した(図1)。内分泌かく

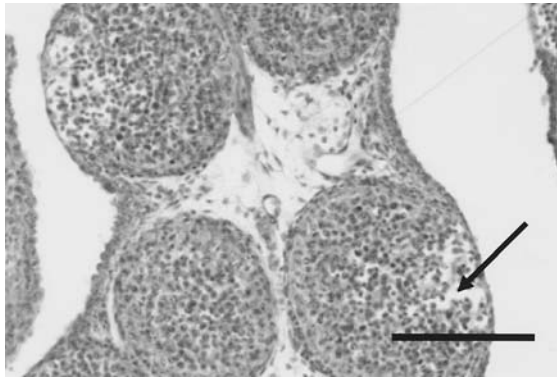


図1 ウズラの免疫組織(ファブリキユース囊)に対するノニルフェノールの影響 (Razia 博士提供)

ノニルフェノールを3日目に投与した15日胚のファブリキユース囊の濾胞にはリンパ球の詰まった正常濾胞(左下)もあるが、リンパ球がしっかり形成されていない濾胞(矢印)が観察された。棒の長さは100 μm 。

乱化学物質が生殖腺系のみでなく、免疫系などへも広く影響する可能性を示唆したものと見える。ただ、効果のあったノニルフェノールの用量はかなり高く、環境に蓄積したノニルフェノールが実際にこのような効果を示すかどうかは今後さらに検討を要する。なお、Razia博士は現在著者の研究室で研究を続けている。

それでは内分泌かく乱化学物質はヒトを含む哺乳類に作用することがあるのだろうか? マウスを用いた慢性毒性試験や催奇形性試験ではこれまでに明らかな影響は認められていない。また、ヒト精子の減少が起こっているという指摘もなされたが、後ろ向きの調査であり、はっきりした結論が得られていない。

以上のことから、内分泌かく乱化学物質の影響についてはかなり膨大な研究費を使って研究が進められているものの、現時点ではヒトの健康に対する影響は確認されていない。野生動物に対する影響が一部懸念されているのみである。環境ホルモンの可能性があることから、プラスチック等のビスフェノール流出が社会問題にされていたこと

もあったが、一方で植物性の女性ホルモン様物質がサプリメントとして売られている。インターネットの普及で、これまで以上にいろいろな情報が発信されるようになり、科学的な根拠の判断が難しくなっているように思われる。

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)

人工有機フッ素化合物は、他の物質では代替困難な優れた物理化学的性質を持っており、界面活性剤、コーティング剤・表面処理剤、ポリマー、燃料電池構成材料、液晶、難燃剤等の機能性材料として、近年多用途にわたり使用されてきた。特に家具・建築材や衣類等に対するコーティング剤、難燃剤として過去数十年に渡り、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS; 図2) が膨大な量使用されてきた。PFOSは炭素が8個で、最後の炭素がスルホン酸となっているが、炭素鎖をさらに長く重合させたものがテフロンである。

これらの有機フッ素化合物は、炭素が形成する結合のうち最強である「炭素・フッ素結合」から成り立っていて化学的に非常に安定である。生物学的代謝を受けず、紫外線等を受けても自然界では殆ど分解しないとされる。したがって、一度作ったものが環境中に排出されると、環境蓄積性が非常に高く、地球規模での汚染が懸念されている。さらに生物蓄積性もかなり高いことが知られる。

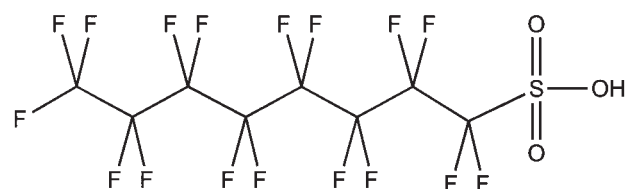


図2 ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の分子構造

飽和脂肪酸の8つの炭素につく水素は全てフッ素になっている。

ている。実際、一部の有機フッ素化合物が河川などの環境中や野生生物中に地球規模で存在していることが明らかになってきており、その難分解性と生体蓄積性による生態系への影響が懸念されている。

2000年5月、米国3M社は年間約3億ドル以上の売り上げ減となるにもかかわらず、PFOSの使用中止を発表した。PFOSが高濃度で人や生物に蓄積し、広く環境中に残留していることが明らかになったためと説明されている。

PFOSは現在では多くの国が使用を規制しているとはいえ、過去に大量に使われた結果、環境中さらには野生動物に蓄積していることが問題視されている。PFOSを初めとする人工フッ素有機化合物の環境蓄積については、国外では非常に活発な研究活動がおこなわれている。汚染は都市周囲のみでなく世界中に広がっていることが知られている。例えば北極圏のホッキョクグマでも蓄積が認められている。

国内でも環境蓄積の実態を中心に次第に研究が始まりつつあり、小泉のグループは国内でのPFOSなどの汚染の実態を報告している⁷⁾。東京湾の魚全てから血液中濃度2~489 ng/mL、肝臓中濃度37~558 ng/g 湿重量の範囲でPFOSが検出された。この濃度はPCB濃度と同程度で、ダイオキシンよりも1万倍以上高濃度だった。また、東京湾海水中PFOS濃度は8~59 ng/Lで、PCBやダイオキシン類とは桁違いに高濃度である⁸⁾。すなわち、これまで環境に放出、蓄積されてその毒性が問題となっているPCBやダイオキシン類に比べ、環境への蓄積が著しく高いことが大きな問題である。

PFOSには規制がかけられてほとんど製造がされなくなっているが、脂肪酸の一部の水素がフッ

素で置換されている人工有機フッ素化合物(フッ素テロマー)はまだ、商業的に多用されており、問題はさらに多岐にわたるかもしれない。

一方、毒性については報告が少なく、従来考えられていた血中無毒性量は約 $100 \mu\text{M} = 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ と、かなり高濃度にならなければ、生物活性はないと考えられてきた。つまり、環境蓄積性は高いが、毒性は低い物質であるとみなされてきた。

PFOSの製造に従事してきた従業員の中で最高血中濃度は $12.7 \text{ ppm} = 23.8 \mu\text{M}$ との報告⁹⁾がある。従業員の中でPFOS高濃度蓄積グループでは脂質代謝の異常(コレステロールやトリグリセリド高値)が報告されている。

最近になって、PFOSの生物毒性についてはネズミ胎児毒性やモルモット心筋細胞に対する毒性などの報告が新たに出始めている。胎児毒性については約 $50 \mu\text{M}$ で見られたという報告がある¹⁰⁾。小泉のグループはモルモット心筋細胞に対するPFOSやペルフルオロオクタン酸の効果を報告し、最小有効濃度は $10 \mu\text{M}$ としている¹¹⁾。

私達はラット摘出血管におけるPFOSの毒性評価を開始した。当初胸部大動脈での反応は従来の報告と同濃度レベル($100 \mu\text{M}$)であった。ところがその後、血管部位による反応の差異を検討したところ、ラットの頸動脈では $10 \mu\text{M}$ で反応が見られた(図3)。この濃度は組織に対する反応としては最も強い報告になる。しかもPFOS製造従事者で報告されている血中最高濃度より低かった。また、東京湾で採取された魚類の血中最高値 $1 \mu\text{M}$ の10倍で有意の組織反応が起こったことになる。

特に、頸動脈の収縮反応が他の部位より強かったことから、脳血管への影響、脳循環障害の可能性をきちんと評価する必要がある。私たちの研究

