関西自然保護機構会報 *20*（*2*）：*91－94, 1998*

内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の影響について

京都大学大学院医学研究科生体構造医学講座　森　千里

EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTORS

Chisato Mori *Department of Anatomy & Developmental Biology Faculty of Medicine, Kyoto University*

内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン問題）に関して書かれた「奪われし未来」（Our Stolen Future. コルボーン他著，1996年出版）は欧米をはじめ，日本でも非常に注目を浴びている。この環境ホルモン問題は，アメリカ政府や欧州諸国の政府機関が5〜6年前から最重要課題の一つとして取り組んでおり，日本でも1998年になって，ようやく内分泌攪乱化学物質問題に対する本格的な研究・調査が始まった。本講義では，内分泌攪乱化学物質の定義，作用メカニズム，影響について概説し，内分泌攪乱化学物質の人体への影響の一つとして疑われている精子数減少に関する報告を中心に述べる。最後に，この内分泌攪乱化学物質問題で必要とされる日本での今後の研究と対策について，私見を述べてみる。

外因性内分泌攪乱化学物質の定義

数多くの化学物質は，製造，使用，廃棄等の過程で環境汚染物質として環境中に放出されている。これらの化学物質の中には，ホルモンと類似あるいはそのホルモンと拮抗する作用を示すものがあり，これらの物質が内分泌障害を起こすことから一括して「内分泌攪乱物質（EDC: Endocrine Distrupting Chemicals）」あるいは「環境ホルモン」と呼ばれるようになり，最近は，動物の生体内に取り込まれた場合，本来，その生体内で営まれている正常なホルモン作用を阻害する外因性の物質を内分泌攪乱化学物質と呼んでいる。代表的なものとして，アルキル化フェノール，有機塩素系殺虫剤，プラスチックの可塑剤に使われるフタル酸，PCB及びダイオキシンなどがあり，現在までのところ約70種類がリストアップされている。ただし，今後，研究・調査が進むにつれて，この数が急増することは充分予測されるところである。

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムのひとつとしては，正常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るためと考えられている。環境ホルモン様物質がレセプターに結合して生じる反応としては2通りあり，本来ならば時期特異的に制御されているべき遺伝子が活性化される場合と，その逆に本来のホルモン作用が阻害される場合とがある。活性化の例として，PCBやDDT，ノニルフェノール，ビスフェノールAなどの化学物質は，エストロジェン・レセプターに結合して，エストロジェンと類似の作用を引き起こし，制御している遺伝子発現を過剰に活性化してしまう。阻害する方の例として，DDTの代謝物であるDDE

関西自然保護機構業績　第213号

やビンクロゾリン等がアンドロジェン・レセプターに結合することによってアンドロジェン作用を抑制することが知られている。また，最近の研究では，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存在する中間分子に結合し，その下流に制御している遺伝子の転写やタンパクの産生に悪影響を与えていることが報告されている。例えば，ダイオキシンは，エストロジェン・レセプター等には結合せず，ある種の細胞内タンパク質に結合することによって遺伝子の活性や間接的なエストロジェン作用を引き起こすと考えられている。さらに，持続的に作用することによって，生体内に悪影響を与える物質としてDESがある。この物質は，エストロジェン・レセプターに持続的に作用することにより制御している遺伝子を永続的に発現させてしまう結果，癌化，あるいは，胎児の奇形という影響を与えてしまう。

生態系に対する影響について

内分泌攪乱化学物質の生態系への影響は，ワニ，イボニシ，鯉，鳥類等の観察より報告されている。影響としては，生殖機能の異常，生殖行動の異常，雄の雌化等，種をこえて同一の変化が報告された。詳しい作用メカニズムの解析は，未だなされてはいないが，生息する環境中に存在する農薬や界面活性剤，すず等の環境ホルモンとよばれる化学物質の暴露との関係がつよく示唆されている。

ヒトに対する影響について

環境ホルモンのヒトに対する影響としては，精子数減少，生殖器異常，精巣ガン，乳ガン，子宮内膜症，さらに継世代的障害などが報告されている。特に，最近日本では，環境ホルモンのヒトへの影響が疑われるものと言えば「精子数減少」というぐらいに精子が注目されてきている。また，この「内分泌攪乱化学物質」による生殖能力や次世代への影響は，人類を含めた数多くの生物の存続に関わる問題であると言える。

ヒト成人男子の精子数の減少について

1992年にスカッケベック博士率いる研究チームが，ヒトの精子数減少に関する衝撃的な研究報告を発表し，世界から注目を浴びた。二十か国の男性一万五千人を調査した結果，50年間に成人男子の精液中の平均精子数が半減していると報告し，その原因として内分泌攪乱化学物質の可能性を指摘した。

精子数減少の原因が内分泌攪乱化学物質によるものだと考えられる一つの理由として，精子の形成に関わっている精細管の外部の間質にある間細胞から分泌されるテストステロン等様々なホルモンの血中濃度や精巣内でのホルモンレセプターの量が変化することにより，精子形成障害が起こるということが考えられる。ただ現在のところ，ヒトにおける精子数減少に関する研究がこの分野の専門家に認められていないのも事実である。なぜなら，引用している参考論文の精子数の測定方法が一定でない点や，不適当な統計方法を用いている点などが指摘されていることによる。しかし，最近再び，ヒト精液中の精子数減少と精子の質の低下に関する論文や，当初の報告を支持する論文が報告されている。では，日本ではというと，帝京大学の研究グループより，精子数，精子運動率の低下が日本の20代の若者でも顕著であるという報告がなされた。これは，日本でも諸外国同様に精子数の減少が若者で起こっている可能性を示唆しているが，現時点では，複数の施設で「日本でのヒト精子数の状態」に関する大規模な調査を行った上での正式な研究報告が待たれる。

以上のように，20世紀後半におけるヒト精液中の精子数減少や精子の質の低下に関しては，今なお賛否両論の報告が相次いでいるが，ヒト精子数の減少が全世界的に起こっている可能性は高くなってきたように思われる。

内分泌攪乱化学物質がヒト成人男子の精子数の減少を引き起こし，それによって男性不妊や少子化の原因となっている可能性

内分泌攪乱化学物質のヒト精子及び精子形成に与える影響としては，外因性エストロゲン様化学物質 Diethylstibestrol（DES）やダイオキシンに曝露された特殊なケースにおける報告が挙げられる。

次に，問題なのは，実際に精子数の減少，運動率の低下や精子奇形率の増加等が起こっているとして，それらのことが男性の生殖能力低下と少子化につながるのかどうかということだが，現時点で，内分泌攪乱化学物質の精子への影響が，直接少子化あるいは人類の存亡に関わるかどうかは不明である。

実験動物における内分泌攪乱化学物質の精子形成への影響

内分泌攪乱化学物質に含まれ，近年特に，地球環境に廃棄・放出されて問題となっているダイオキシン，PCB，DDT などは，実験動物による毒性試験では，低用量で明らかに精子数の減少，精子形成障害を引き起こすことが報告されている。さらに，実験動物で雄マウスのエストロジェン作用が乱せれた状態を作り出した時，つまりエストロジェン・レセプター機能損失マウスを用いた実験では，精子形成が傷害され，精子数が減少し，不妊になることも証明されている。つまり，この結果は，内分泌攪乱化学物質により男性が，胎児期から成人までの長期間，エストロジェン作用の乱せれた状態にあると精子数が減少し，不妊になることを示唆している。

内分泌攪乱化学物質による精巣下降不全などの男性生殖器の発生異常の可能性

動物実験や疫学調査等より，内分泌攪乱化学物質による精巣腫瘍，尿道下裂，精巣下降不全などの男性生殖器の発生異常の増加も報告され，これらによる男性不妊についても現在論議されているが，結論は出ていない。

現時点での内分泌攪乱化学物質による精子数減少に関する見解

今までの研究・調査結果だけでは，内分泌攪乱化学物質によって，ヒトで精子数の減少が起こっているとは，断定はできない。しかし，現実に野生動物が内分泌攪乱化学物質によって生殖傷害や発育傷害を起こしており，ある種は絶滅の危機に瀕しているのも事実である。よって，内分泌攪乱化学物質がヒトの生殖機能にも悪影響を与えている可能性は十分に有りうる。この問題は明白でない点も多いが，現実に内分泌攪乱化学物質による精子危機が起こってしまってからでは取り返しがつかない。

内分泌攪乱化学物質問題で必要となる日本での今後の研究と対策について

今後の日本における課題と対応策としては，どうすればよいのか。現時点では，以下の4項目が考えられる。

項目1：日本における内分泌攪乱化学物質汚染度の現状をヒトや野生動物を含めた疫学調査で明らかにすること。

項目2：内分泌攪乱化学物質のスクリーニングやモニターリング法の確立と作用メカニズムの解

明。

項目3：内分泌攪乱化学物質によって引き起こされうる生殖異常の予防法や治療法の研究の促進。

項目4：市民やマスコミへの啓蒙活動。日本の内分泌攪乱化学物質汚染の現状やヒトへの影響の研究報告の情報公開。

実際の取り組みとしては，項目1の特にヒトでは，胎児における内分泌攪乱化学物質の曝露状態を調べる必要がある。この内分泌攪乱化学物質問題は，公的機関が内分泌攪乱化学物質問題に関する詳細な情報公開をする一方，市民やマスコミも内分泌攪乱化学物質問題について学んでいこうとする姿勢が必要とされる。

この1例として昨年（1998年)12月，環境庁主催による「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」が京都において開催された。のべ3,500人以上の参加者を得，この問題についての理解を深める第1ステップといえる，大いなる成果が上がった。