



環境儀

創刊号

国立環境研究所の研究情報誌

環境中の「ホルモン様化学物質」の 生殖・発生影響に関する研究



ここ50年間の急速な化学工業の発展によって多くの化学物質が環境中に放出され、環境汚染を引き起こしています。これらの化学物質には、ホルモン様作用を示すものがあり、一括して環境ホルモンと呼ばれています。ダイオキシンもそのような環境ホルモンの一つで、生物の生殖器官・機能への影響の疑いがあり、これらの影響のリスク評価は、重要かつ緊急に対処すべき課題です。本研究は、環境中のホルモン様化学物質の生殖・発生影響のリスク評価のための基礎データを得ることを目的としています。

独立行政法人

国立環境研究所

<http://www.nies.go.jp/>



ダイオキシシンを使った動物実験は初めてでした。

今回の妊娠ラットを用いた実験は、

重要な基礎データになると考えています。

環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)による生殖・発生影響に対するほ乳類の感受性が高いにもかかわらず、生殖機能への影響のリスクに関する研究は不十分で基礎データは決定的に不足していました。このため国立環境研究所では平成9年度から11年度にかけて、典型的な環境ホルモン物質であるダイオキシン(TCDD)を用いて研究を実施しました。

本号ではその中でもラットを用いた生殖・発生影響に関する研究を中心に取り上げました。

C O N T E N T S

**環境中の「ホルモン様化学物質」の
生殖・発生影響に関する研究**

INTERVIEW

研究者に聞く.....P4-P7

SUMMARY

**「TCDDの生殖・発生に及ぼす影響に
関する研究」概要とその成果**.....P8-P10**「環境中の「ホルモン様化学物質」の
生殖・発生影響に関する研究」の全体構成**
.....P11**環境ホルモン研究の今後**.....P12-P13**コラム「環境ホルモンとダイオキシン」**.....P5,P14

研究者に聞く

米元 純三 国立環境研究所・総合研究官

「環境中の『ホルモン様化学物質』の生殖・発生影響に関する研究」に取り組んだ責任者である米元純三さんに、今回の研究のねらい、成果、エピソードなどを聞いてみました。



●研究の目的について

—研究のねらいは何でしょう

米元 近年、環境中の化学物質の人体へのさまざまな影響が心配されています。化学物質の毒性は急性毒性、慢性毒性があり、急性毒性は事故などで高濃度の化学物質を浴びたり吸い込んだりして起きます。慢性毒性というと水俣病などの公害病に代表されるように、低濃度長期曝露が影響を及ぼします。一方、今問題視されている環境ホルモン問題は、信じられないほど低い濃度が影響するといわれています。とくに個体の発生時期に大きな影響を及ぼします。人でいえば胎児や乳児への影響がクローズアップされ、その解明のため、われわれもやらなければならないという気持ちは十分ありましたが、ちょうど国立環境研究所にダイオキシンの動物実験を行える研究施設が完成したということもありました。ダイオキシンも環境ホルモンとしても注目されている物質ですから。

●研究の内容について

—それでは研究報告書の中身についてお聞きます。まず「胎盤機能への影響について」です。胎盤のグリコーゲン量が多いと胎児の死につながるとして、一つの指標になりそうなことが書いてありますがいかがですか？

米元 直接的な因果関係はよくわかっていません。正常なラットの場合、胎盤のグリコーゲン細胞は、妊娠16日頃から後期にかけてだんだん減って行きます。しかしダイオキシン投与群は、それが起きなかったり遅れ

たりします。さらに、たとえ妊娠15日以前、たとえば妊娠10日ぐらいに投与しても子宮内の胎児の死亡が起きるのは後期です。つまりダイオキシンによる胎児への直接的な影響ではなく、なにかしら胎盤機能が関与している可能性があるのです。

ダイオキシンを投与した時の胎盤の変化は、グリコーゲン細胞が一番特徴的だったんです。でもこの場合はかなり高い投与量の1600ngでしか影響が出ていないので、鋭敏な指標ではないという見方をしています。

—雄の生殖器への影響についてはいかがでしょうか。低用量のTCDDは精巣発達および精子形成に対してあまり影響を及ぼさないという結果でしたよね。従来の報告では影響を及ぼすという結果が多かったように思うのですが、今回の実験結果をどうみたらいいのでしょうか？

米元 今回の実験では、妊娠15日に投与しています。ラットに限りませんが、受精から誕生まで受精卵はものすごく複雑な変化を超スピードで行っているのです。分裂してそれぞれの体の器官が作られるタイミングをちょっとでも外すと、もう影響は出なくなってしまいます。分化したら戻らないんですね。特徴的な影響を出すためにはまさにホルモンなり酵素が出るタイミングに、環境ホルモンが存在してないといけなわけです。

ですから今回の実験は、タイミングがこれまでと少し違っていたのか、あるいはラットの種類や餌などが微妙に違っていた可能性もあります。でも今回の結果が他の研究と矛盾するわけではありません。実験では前立腺に一

[インタビューで言及されている研究成果について、その概要がP8-P10に掲載されています](#)

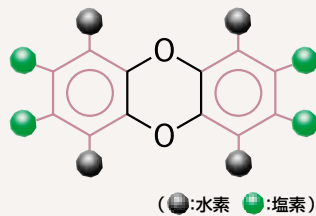
番影響が見られたわけですが、他の報告でも前立腺の感受性の高さを指摘しています。それは同様に見られました。

ですから私は実験の結果として、ラットの生殖器の中ではやはり前立腺が一番感受性が高く、精巣、精子

形成というものはそれに比べると少し感受性は弱いのではないかと、そういったことがタイミングとか実験条件で、われわれの場合はその差がはっきり出てしまった。このように考えています。

コラム「環境ホルモンとダイオキシン」その①

TCDDの化学構造式



ダイオキシンは、2つのベンゼン環が酸素原子2個でつながった構造をした化合物です。ベンゼン環の水素のいくつかが塩素に置換した有機塩素化合物の総称で、その中には合成化学物質の中でもっとも強い毒性を持っているものも含まれています。日本では発がん性などが問題視されたため、環境ホルモンとは別の問題として取り上げられることが多いのですが、ダイオキシンは性ホルモンだけではなく、他のホルモンや成長因子などの働きを乱すことが知られており、まさに典型的な環境ホルモンといえます。

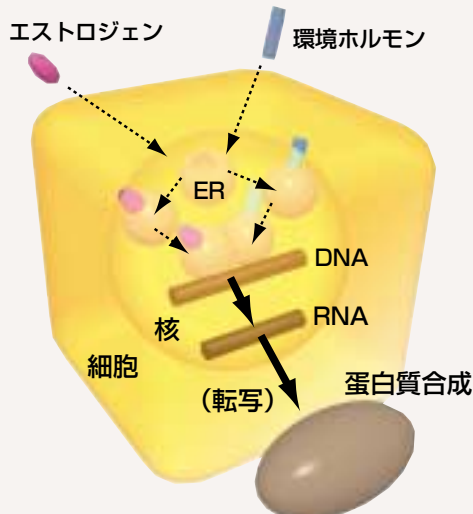
2,3,7,8-TCDDの模式図

(2,3,7,8番目の炭素に塩素を付けたもの。他は水素)

ダイオキシン類の中で一番毒性の強い2,3,7,8-TCDD(Tetra(4)Cloro(塩素)Dibenzo(ベンゼン2つ)Dioxin(2つの酸素を含む6員環))という意味の略語。

環境ホルモンの作用メカニズム

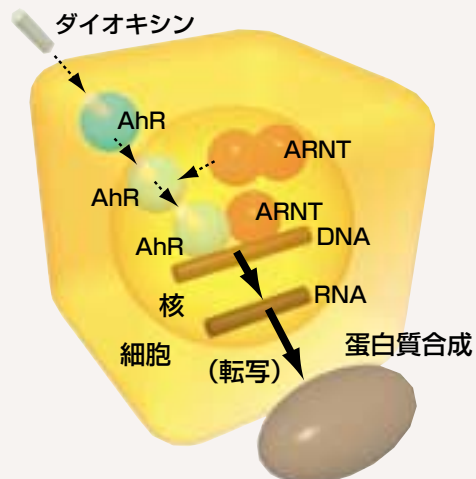
エストロゲン(女性ホルモン) 類似作用メカニズム



環境ホルモン(DDT, TBTなど)がER*と結合することによって、エストロゲンと類似の作用がもたらされます。

*エストロゲンレセプター(女性ホルモン受容体)。エストロゲンと結合して遺伝子(DNA)を活性化させます。

ダイオキシン作用のメカニズム



ダイオキシンは、細胞内のシグナル伝達回路であるAhR(アリルハイドロカーボンレセプター)、ARNT(アリルハイドロカーボンレセプター・ヌクレオトランスロケーター)などを介して、遺伝子(DNA)を活性化し、間接的にエストロゲン作用に影響を与えられています。

—ダイオキシンの内分泌攪乱作用はエストロゲン作用が多いのですか？

米元 どちらかといえば抗エストロゲン作用が多く報告されています。たとえばマウスですと乳がんを抑える作用があります。

—雄に対してはいかがですか？

米元 今回の実験では抗アンドロゲン作用といってもよいのかなという気がします。これまでの報告では必ずしもテストステロンが下がるという報告はないですね。むしろ、発生の段階で生殖器官の分化、そういったところのホルモンの働きに影響を与えると考えられています。たとえばほ乳類の生殖器官の基(もと)は雌が基本形です。雄になるためには、将来、雌の生殖器官になるミューラー管の発達を抑える物質の分泌が必要なのですが、その分泌を抑えたり、その分泌に関連するホルモンに影響を与える。レセプターを抑えることによって男性ホルモンに対する感受性を下げてしまう。そういったいろいろな要因が考えられるわけで、必ずしもアンドロゲンだけでも説明できません。

●肛門-生殖突起間距離(ペニスの長さ)について

—肛門-生殖突起間距離への影響について、「用量依存的減少を示した従来の報告と同様」となっていますが、これはダイオキシンが多いほどペニスが小さい、と理解してよろしいのですか。

米元 はい。われわれの雄性生殖器官への影響の中では、一番低い用量(50ng/kg)で有意な影響が出ましたから。

—50ng/kgというのは、人間にたとえればどのくらいの量になりますか？

米元 人の摂取量に換算すると21.5pg/kg/日ぐらいです。日本人の場合1日に2.1pg/kgぐらい摂取しているといわれていますから、その10倍ぐらいということになります。

—ところで赤ちゃんは100pg/kg/日ぐらい摂取してまずよね。

米元 ええ、100pg/kg/日ぐらい取っています。

—赤ちゃんは、普通でもその数字を超えている。肛門-生殖突起間距離は、胎児の段階に影響があるわけですから。母親が少し高用量のダイオキシンに曝露されていると、男の子にそういう影響は有意に出る可能性がある？

米元 それはありますが、一概には決めつけられませんが。人とラットの感受性が違うからです。今のところいろいろな事例、実験結果、人の曝露、事故を考えると人の感受性は高くない。ほ乳類の中ではどちらかといえば鈍い方です。たとえばイタリアのセブソでは爆発事故の後に野生生物とか家畜はバタバタ死んでしまった。ところが人での死亡例はありません。工場の事故例でも、ダイオキシンが直接の原因で人が死んだという事例は今までありません。ですから今回の実験結果だけで影響が出ると断言はできないのです。

●ダイオキシンの母体から子への移行

—ダイオキシンの母体から子への移行で、妊娠期より授乳期に多く移行しているという観察がみられています。胎児期の問題もさることながら、授乳期の影響が子供に出るのは大きな問題ですね。

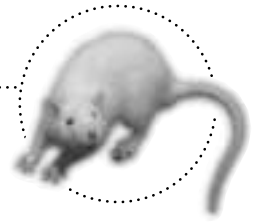
米元 生殖器への影響は胎児期の曝露の方が大きいと考えています。一方、甲状腺ホルモンへの影響は、子がその時持っているダイオキシン量に大きく関係しています。つまり授乳による量が非常に大きな影響を及ぼしていると考えられます。幼児の甲状腺機能障害や発育不良、とくに甲状腺ホルモンの影響によるのかも知れませんが、脳の発達の遅れですとか、場合によっては聴力に障害が生じるという報告もあります。

—実験では妊娠期のたった1回の曝露で子の甲状腺機能に不可逆的な影響を及ぼしたとありますね。

米元 人では胎児期から生後2年ぐらいまで脳が発達します。脳・神経系の発達に甲状腺ホルモンは重要な役割を果たすといわれています。そこで甲状腺ホルモンが減少するとその発達に影響を及ぼす可能性があります。母乳中のダイオキシン類、PCB類が高いと血中の甲状腺ホルモンのT4濃度が低いという疫学的な調査もいくつかあります。オランダの調査では、3歳半ぐらいの子供の母親の母乳中のダイオキシン類の高いグループでは認知学習の能力が低いという報告があります。

今回の研究ではダイオキシンの投与量が多いと甲状腺ホルモンが下がるという結果が得られています。それによって足りない甲状腺ホルモンを補うために甲状腺細胞形成の促進つまり甲状腺の過形成が起きています。そして甲状腺ホルモンの分泌が通常に戻ってもさらに過形成が続くといった現象が見られました。

しかし、母乳中のダイオキシン濃度もだんだん減ってきていますので、それほど人へのリスクという面からは、



あまり心配しなくてもいいのかも知れません。通常の食生活をしている場合には、今のところはそれほど大きな影響が起きるとは考えにくいです。

—確か研究報告書の中では、授乳期の方が胎児期に比べてダイオキシンの移行量が高いというように書いてありますけど、内分泌攪乱作用というのは用量だけでは把握できない部分があります。一定用量以下になってほとんど影響が現われなくなって、さらに低い用量でまた影響が現われることがある。それが内分泌攪乱物質の低用量効果として注目されていますが、そういう意味でいうと、母乳中のダイオキシン類の濃度が20年前の半分になったから影響はなくなる、心配は減るといえるのでしょうか。

米元 低用量効果という概念から行くと、どこまで行っても安心はできません。濃度が減っているから影響がないとはいえないわけですね。それに対するリスク評価をどうしたらよいかというところについては、今のところ何も用意されていません。そういった意味では、曝露量を極力減らす、というのは一つの対応であると考えられます。

●エピソード、苦労談

—ダイオキシンを使った研究というところだけでアレルギー反応を起こす人もいますが、さすがに研究所では問題なかったでしょうね？

米元 ダイオキシンを使った動物実験は初めてだったんです。周りの研究者の反応については、やはり研究者のレベルでも、ダイオキシンという言葉が特別の響き

をもって受け止められているのがよくわかりました。かなり皆さん神経質というか……

—ナーバスになる。

米元 ええ。使っているダイオキシンの量は実験レベルで、しかも非常に少ない量です。投与量で $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下です。TCDDを投与した母ラットから実際に生まれてきた子ラットに入っている量は、自分たち人間の体に吸収されている量よりもむしろ少ないにもかかわらずです。

猛毒を扱っているには違いないのですが、「非常に危険なことをしている」「何かあったらどうするんだろう」というような非常に防御的な対応がありました。

—実際のところどうなんですか。

米元 実際は、実験室は化学物質管理施設として全体が陰圧になっていて中の空気は外には出ません。また管理施設の中に焼却施設も持っています。それが施設の特徴なんですけど、管理施設の中で出たダイオキシンを始めとする有害化学物質は、すべてその区域の中で完全に処分しています。また焼却後の排気は活性炭フィルターを通して外に出ます。排水も地下のプールに貯められて、そこから少しずつポンプで活性炭フィルターを通して研究所の排水溝に流して、それがまた研究所全体の排水処理施設に行って処理されており、二重に処理されています。つまり安全面ではとくに気を使っているわけです。

—ありがとうございました。今回の研究でなにが特徴的だったかを知ることができました。

「TCDDの生殖・発生に及ぼす影響に関する研究」 概要とその成果

ダイオキシン(TCDD)が生殖・発生に及ぼす影響について検討するため、妊娠15日のラットに、12.5, 50, 200, 800, 1600ng/kg体重のTCDDを1回投与して、出生後の子への影響を調べた。

1. 胎盤機能への影響

環境中に存在するTCDDを含む極微量の有害物質は、胎盤のバリア機能でまず防御されるため、その影響は多くの場合、胎児に影響する前に胎盤機能の変化という形で起こると考えられています。しかし、これまでTCDDによる胎盤機能への影響についてはほとんど知られていません。

そこで今回は、妊娠ラットにTCDDを投与し、胎盤の組織を観察し、胎児の発育異常との関連性について考察しました。その結果、

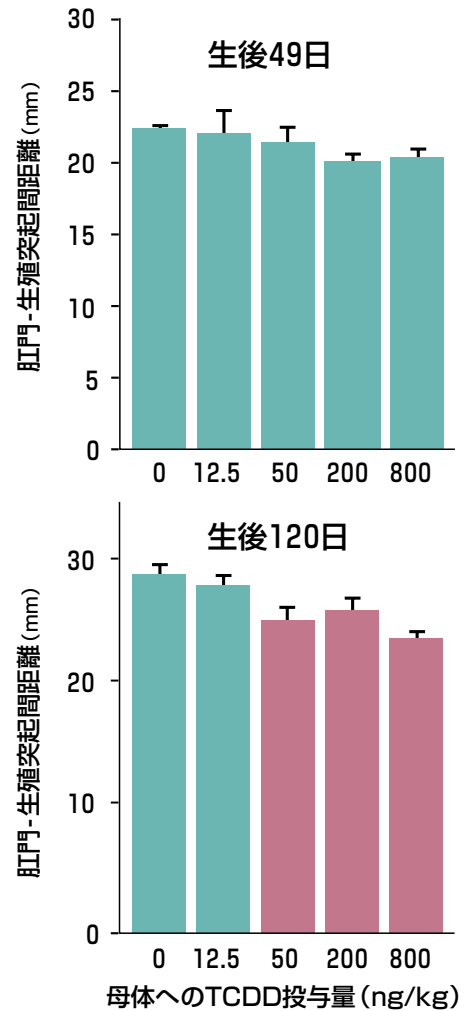
- ① 対照群と比較して胎盤・胎児の重量の差はなかった。
- ② 妊娠20日(妊娠後期)の胎児の死亡が対照群, 800ng/kg, 1600ng/kg投与群でそれぞれ0, 2, 12%みられた。
- ③ 妊娠20日のラットではTCDD(800, 1600ng/kg)投与で胎盤グリコーゲン量に増加傾向が見られた。

妊娠20日の正常なラットの胎盤にはわずかしがグリコーゲン細胞は見られません。胎盤におけるグリコーゲン細胞の役割は不明ですが、糖尿病ラットなどの例では胎児の栄養物質輸送と密接に関連し、異常をきたした場合には組織レベルの変化が引き起こされることが推測されています。今回TCDDと胎盤のグリコーゲン量の変化についての直接的な因果関係はつかめませんでしたが、TCDDがグリコーゲンの代謝に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられました。

2. 雄性生殖機能への影響

TCDDによる雄の生殖器官への影響はこれまでも報告されています。TCDDの影響の中で、もっとも低い

図1 妊娠期TCDD曝露による雄の子の肛門-生殖突起間距離(ペニスの長さ)の変化



■ は対照(0ng/kg)に比べ統計的に有意な差が認められる

● ラットの一生

ラットの寿命はおよそ2年です。このうち生後49日は性的に成熟する前の思春期。生後120日は成熟期であり、そろそろ老化に向かう時期に当たります。成熟雌ラットの体重は300g程度です。

なおラットの妊娠期間は3週間程度です。TCDDを投与した妊娠15日は、胎児にとって体の形はできあがって、引き続き脳の発達や性腺の

発達が続く時期です。

下の模式図はラットの胎児の成長を示したものです。



用量で変化の現われるものとして注目されています。

- ①精巣重量,1日精子産生量,精巣上体(精巣から出た精子をいったん蓄えるところで,受精に必要な変化が精子に起きるといわれている)重量については,これまでの報告と異なり,変化は見られなかった。
- ②前立腺重量は,生後49日では800ng/kg 投与群,同120日では200,800ng/kg投与群で減少が認められた。
- ③肛門-生殖突起間距離(ペニスの長さ)は,生後120日で50ng/kgという低用量でも影響が見られた。この50ng/kgという低値での影響は今回が初めての報告である。(図1)

デヒドロテストステロン(男性ホルモンの一種)により組織がつくられる前立腺やペニスは,これまでの報告どおり低用量域でも影響を受けることが証明されました。しかし,デヒドロテストステロンの量を決めているテストステロンからデヒドロテストステロンに変換する酵素のmRNAは,TCDDの投与により増加傾向が見られました。したがって,前立腺やペニスの発達を妨げたのはデヒドロテストステロンの量の減少ではないようです。では,何か他の原因があるのでしょうか?生後49日でアンドロジェンレセプター(アンドロジェンの受容体)のmRNAには減少が認められました。このことは,男性ホルモンであるアンドロジェンがいくら大量に作られても,それを認知し実際にアンドロジェンの役割を遺伝子に伝えるレセプターがないため,ホルモンの役割を果たせないということになります。つまり前立腺の発達抑制について

のTCDDの作用は,アンドロジェンそのものの抑制ではなく,そのレセプター側の抑制を通して影響を及ぼしていることが推測されました。

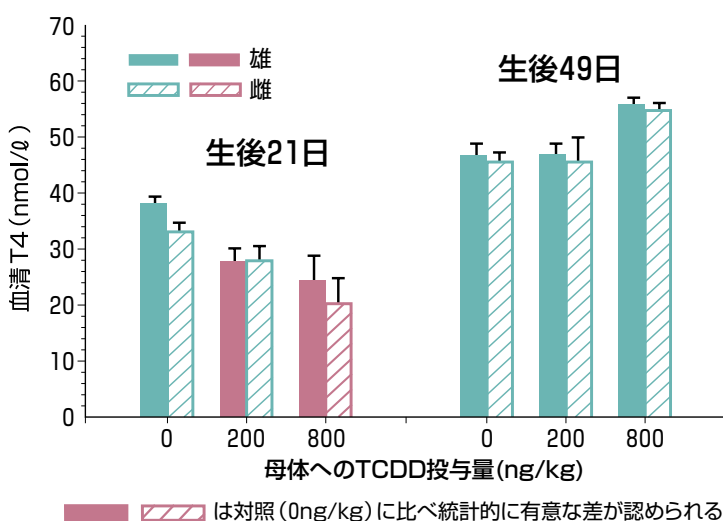
3.甲状腺機能への影響

PCBやダイオキシンは甲状腺ホルモンと構造が似ているので,低用量で影響を及ぼします。しかし,甲状腺に関してはPCBとダイオキシンでは違いがあります。PCBは甲状腺ホルモンを運搬するタンパク質と結合して,甲状腺ホルモンのT4濃度の低下を引き起こします。TCDDによっても血中T4濃度が低下しますが,これは肝臓の薬物代謝酵素の誘導により,T4の胆汁への排せつが促進されるからです。

このような背景を踏まえ,ラットを用い妊娠中の低用量TCDD曝露が胎児の甲状腺機能に及ぼす影響を調べました。その結果,

- ①生後21日の200,800ng/kg投与群ラットの血清中のT4濃度は,対照群と比べ低下が認められた。しかし生後49日では対照群のレベルに回復した(図2)。
- ②生後21,49日で200ng/kg投与群において,TCDDによって発現が誘導される薬物代謝酵素であるCYP1A1は顕著な誘導が認められた。
- ③生後21日で200ng/kg以上の投与群において,甲状腺ホルモンの分解に重要な役割を果たす酵素(UGT-1)の発現誘導が見られたが,49日では対照群のレベルに回復した。
- ④血清と臓器中のTCDD濃度は,生後21日で最高値を示したが,生後49日では著しく減少した。

図2 TCDDの血清中T4濃度への影響



メモ

●甲状腺ホルモン

成長や分化を促進し,基礎代謝の維持に働きます。周産期において脳の発生・分化に重要な役割を果たしており,このホルモンの欠如や過剰が発生段階で起きると,不可逆的な中枢神経系への影響が起きます。とくに発生過程での欠乏は,子の知能の発育遅延,運動の硬直や聴力に影響を及ぼします。

「TCDDの生殖・発生に及ぼす影響に関する研究」 概要とその成果

生後21日のラットの血中T4濃度の低下は、TCDDによる肝臓のUGT-1の誘導とそれによるT4の胆汁への排せつ促進によることが推測されました。

なお組織病理所見で、生後49日の800ng/kg投与群で甲状腺の過形成(細胞数の増加)が観察され、甲状腺ろ胞細胞の著しい増加が認められました。T4が対照群と同じレベルに戻っても、組織学的には不可逆的な影響が残っていることが示されました。これは、妊娠期の低濃度TCDDの1回の投与により、子の甲状腺の過形成が示された初めての報告です。

4.免疫機能への影響

免疫系は内分泌系と相互に密接な関連を持ち、発生過程や生殖機能にも関係しています。そこで低用量のTCDDを投与した妊娠ラットから胎盤を経た、あるいは授乳による曝露が、子の免疫系に及ぼす影響を調べるため、T細胞(Tリンパ球)の分化の場である胸腺および主な免疫反応の場の一つである脾臓への影響を検討しました。

- ①生後21,49,120日の胸腺および脾臓重量は、対照群と差はなかった。
- ②胸腺の組織重量当たりの細胞数は、生後21,49日で差はなかった。しかし生後120日では、TCDDの投与量に従って組織重量当たりの細胞数の減少が認められた。一方脾臓では、生後49日でTCDDの投与量に従って組織重量当たりの細胞数の減少が見られ、800ng/kg投与の子においてはそれが明確に認められた。
- ③胸腺におけるCYP1A1 mRNAの誘導は、生後5日の50ng/kg以上投与の子で明らかに認められたが、生後21,49日と経時的に減少していった。これに対して脾臓ではCYP1A1 mRNAの誘導は非常に弱かった。

妊娠期投与のTCDDは免疫器官、とくに思春期のラットの脾臓に影響を及ぼしていることがわかりました。またTCDDは、細胞内レセプターであるアリルハイドロカーボンレセプター(AhR)と結合した後、CYP1A1やUGT-1を誘導し、毒性を現わします。今回の研究では上の結果が示すように、TCDDがAhRと結合したことにより発現した遺伝子による直接的な影響というよりは、内分泌系などを通じた間接的な影響であることが推測されました。

脾臓細胞数の減少は、免疫機能の低下につながるこ

とが予想されますが、実際にどのような免疫機能に変化が起こるかについては、今後の検討が必要です。

5.TCDDの母体から子への移行

近年、われわれを含めいくつかの研究グループが、妊娠動物へのTCDDの投与実験を行い、発生・分化段階の胎児や新生児は、成体よりもはるかに感受性が高いことを明らかにしています。しかし障害が生じた出生子に対し、母親の妊娠期間中あるいは授乳期間中にどの程度ダイオキシン類が移行しているのかは、あまり知られていません。そこで妊娠ラットにTCDDを投与し、胎児、出生児への影響と、妊娠期間だけでなく授乳期の母体、胎児および出生児体内のTCDD濃度を調べました。その結果は、

- ①800ng/kg投与群の母体から胎児の移行量は、一腹当たり0.7~2.0ngで、これは投与したTCDDの0.2~0.6%に相当した。
- ②生後2日のTCDD濃度は、どの投与量のラットにおいても出産直前の妊娠20日の胎児と比べ約4倍高かった(表1)。

これは出生直前の急激な成長に伴い、血液を通じあるいは出生後の授乳によって急激にTCDDが母親から子へ移行したためと考えられました。TCDDは妊娠期間よりも授乳期間に多く親から子へ移行することが明らかになりました。

表1 母親からのTCDD移行量
(妊娠16,20日と生後2日)

| 妊娠 | 対照 | TCDD投与量 (ng/kg-体重) | | |
|-------|----|--------------------|------|-----------------|
| | | 50 | 200 | 800 |
| 妊娠16日 | — | 7.2 | 31.6 | 95.9 (pg/wet-g) |
| 一腹当たり | — | 40 | 155 | 711 (pg) |
| 妊娠20日 | — | 5.4 | 16.6 | 47.6 (pg/wet-g) |
| 一腹当たり | — | 310 | 702 | 1990 (pg) |
| 生後2日 | — | 22.1 | 64.3 | 207 (pg/wet-g) |

「環境中の『ホルモン様化学物質』の 生殖・発生影響に関する研究」の全体構成

本研究は以下の2課題に沿って実施されました。環境ホルモンとしてダイオキシンを取り上げ、もっとも毒性の強い2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)を実験に用い、平成9年度から11年度にかけて実施しました。

(P4-P10では課題1①について取り上げています)

●研究の全体構成

課題1 定量的リスク評価のための環境中のホルモン様化学物質の生殖・発生影響に関する実験的研究

① TCDDの生殖・発生に及ぼす影響

ラットを用いてTCDDの妊娠期曝露による、(a)胎盤機能への影響(b)子の雄性生殖機能への影響(c)甲状腺ホルモンへの影響(d)免疫系への影響一を検

討しました。さらに(e)用量-反応関係、母親から子への移行動態を明らかにするためにTCDD投与動物、出生子のダイオキシン濃度を測定しました。

② TCDDの作用の機作に関する研究

(a)TCDDの毒性発現機序におけるプロテインキナーゼの関与(b)妊娠期TCDD投与ラットの子の脳におけるホルモン、ホルモンレセプター、ホルモン代謝酵

素への影響(c)卵巣摘出ラットにおけるTCDDとエストロジェンの相互作用(d)ダイオキシンの毒性と分子構造・電子状態の相関に関する研究を行いました。

課題2 環境中のホルモン様化学物質のスクリーニング手法及び曝露量の推定に関する研究

① スクリーニング手法の検討

生殖器官由来の細胞株におけるTCDDと性ホルモンとの相互作用を検討しました。

② ダイオキシンの曝露とそれによる健康影響

大学病院の産婦人科と協力し、子宮内膜症患者の脂肪組織、乏精子症患者の血中のダイオキシン濃度

を測定し、症状の程度との関連を検討しました。

この研究は平成9年度から11年度にかけて以下の組織・スタッフにより実施されました。

<研究担当者>

・地域環境研究グループ

米元 純三、曾根 秀子、高木 博夫、NR.JANA、S.SARKAR、兜 真徳、森田 昌敏

・環境健康部

大迫誠一郎、石村 隆太、宮原 裕一、青木 康展、松本 理、野原 恵子、藤巻 秀和、九十九伸一、西村 典子、石塚真由美、坂上 元栄、黒沢 修一、遠山 千春

・化学環境部 藤井 敏博

・客員研究員

堤 治(東京大学医学部)
塩田 邦郎(東京大学農学部)
後藤佐多良(東邦大学薬学部)
常磐 広明(立教大学理学部)

環境ホルモン研究の今後

今回の「環境儀」ではダイオキシンを題材に、“環境中の「ホルモン様化学物質」の生殖・発生影響に関する研究”を取り上げました。ダイオキシンを含む環境ホルモンは、人や生態系に影響を及ぼす恐れがあることが指摘されていますが、科学的にはまだ未解明な点が多いのも事実です。このため日本を始め世界各国もこれらに対する研究を進めています。

世界では

世界中でいろいろな研究が行われています。米国では14の関係省庁・研究機関で構成される内分泌攪乱化学物質関係省庁ワーキンググループ

{座長、環境保護庁(EPA)}を設置し、施策の調整・情報交換などを図りつつ、この問題に取り組んでいます。英国では1995年レスターにおいて開催されたワークショップの勧告、国民からの意見などを踏まえて、環境省の外庁である環境庁が2000年3月に、環境中に存在する環境ホルモンを低減する新たな戦略を発表しています。

また経済協力開発機構(OECD)が1997年、加盟国の活動を調整し、環境ホルモンの試験方法を開発するために、ワーキンググループ(EDTA)を設置し、以後毎年、会合を開いています。欧州委員会(EU)の科学委員会(CSTEE)が今後の研究の必要性、国際協力、国民への情報開示などについて議論し、報告書を発表しています。EUではこれを受け、短期的、中期的、長期的にとるべき戦略を1999年に発表しています。

国内では

国内の動きとしては環境省がこれらの物質について、優先してその内分泌攪乱作用の有無、強弱、メカニズムなどを解明するための調査研究を推進することを、1998年5月に発表された「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」で提言しています。2000年度からは政府のミレニアムプロジェクトにも取り上げられ、試験研究を進め、内分泌攪乱作用が疑われている約70の物質のうち、優先順位の高いものから有害性評価を行うことを決めました。

そして2000年度においては12物質を優先してリスク評価を実施することとなりました。一方、文献調査、信頼性評価およびエストロゲン様作用を検証するための試験を実施した結果、スチレン2量体・3量体およびn-ブチルベンゼンの2物質については、現時点においてリスクを評価する必要はないとしています。また、環境中でのこれらの物質の検出状況や、野生動物などへの影響に関する実態調査をより進め、環境ホルモンに関する調査研究の内容を情報公開しています。さらに正しい理解を促進するため、地方公共団体、大学の研究会や関係学会、環境NGOなどとネットワークを組み、パンフレットの刊行、講演会やシンポジウムの開催を行っています。

さらに環境省以外でもこの問題に取り組んでいます。厚生労働省ではとくに食品、飲料水などの安全性の確保、経済産業省では、化学品の安全性評価など、国土交通省では全国の一級河川や港岸における魚のメス化や汚染物質の検出状況、農林水産省では農林や水産の場に対する環境ホルモンの分布や農薬の評価、文部科学省では環境ホルモンの作用メカニズム等、広範囲の調査研究が行われています。各分野の行政を担当する省は、連携を密にし、これらの問題への対策や各種施策に取り組んでいます。

また、環境ホルモンについて、世界で初めてそれを専門に取り扱う学会(環境ホルモン学会)が生まれ、2000名を越す会員による活動が行われています。





国立環境研究所では

●環境ホルモン総合研究棟が活動開始

2001年3月、国立環境研究所に環境ホルモン総合研究棟が竣工しました。これは内分泌攪乱作用に関して、質の高い調査研究を進めて行くための拠点として設置されたもので、今後の環境ホルモン問題解明に向けて、一層取り組みを強化していきます。

●施設の概要

環境ホルモン研究棟は4階建てで、1階は主として水生生物への影響を研究するエリアで、淡水魚(とくにメダカ)、カエル、無脊椎動物や海産の巻貝等への影響の研究を行います。2階は化学部門で、環境ホルモンの正確

な微量分析法、生物試験法、効率のよい環境ホルモンの評価方法、さらには環境中での汚染状況の解明、分解処理技術の開発等を行います。3階には、試験管理室と会議室があり、4階は健康影響に関する動物実験を行うエリアと情報センター機能を持つエリアがあります。

付属する大型計測機器としては、MRI(磁気共鳴イメージング)、高分解能NMR(800MHz)、LC/MS/MS(液体クロマトグラフ質量分析計)が整備されます。MRIはヒト観測用としては最大磁場強度(4.7テスラ)のものであり、高い分解能をもって人間の精巣や脳を直接観察できます。

●研究内容

国立環境研究所は環境ホルモン総合研究棟を始め、研究本館Ⅲ棟(ダイオキシン関連)等の諸施設を活用し、環境ホルモンに関する以下の研究を進めていきます。

- 内分泌攪乱化学物質の新たな高感度分析法の開発、受容体結合性や培養細胞等を用いた生物検定法の確立、またダイオキシンについては簡易な迅速分析法等の開発
- 内分泌攪乱化学物質の環境中の分布、生物蓄積等の環境動態の解明
- 巻貝、メダカ、鳥類等の野生生物の繁殖への影響の解明
- 内分泌攪乱化学物質やダイオキシンのリスク評価と、リスク評価のための動物と人との種差の検討
- ダイオキシンのような難分解性の内分泌攪乱化学物質の分解処理技術の開発
- 内分泌攪乱化学物質の環境リスクの管理のための情報システムの開発、地理情報を含む総合データベースおよび対策決定プロセスの検討

コラム「環境ホルモンとダイオキシン」その②

●環境ホルモンをめぐって

1960年代頃から、ペニスのきわめて小さな雄ワニや、卵巣に似た組織を持つ雄の魚など、これまでの医学、生物学では説明が困難な現象が見られるようになってきました。さまざまな検討の結果、ある種の化学物質が性ホルモンに似た作用を起こすことが分かりました。これが環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)です。科学的には未解明な点が多く残されていますが、ごく微量で人や野生生物に悪影響を及ぼす可能性が指摘されています。

環境ホルモン物質に関して日本では、1998年に環境庁が公表した環境ホルモン戦略計画SPEED'98で「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」と定義しています。

環境ホルモンは、ホルモン作用を妨害したり類似の作用を行うなど、ホルモン本来の働きを乱し、その結果、生殖機能の障害などを引き起こす可能性がある物質です。ただし内分泌攪乱化学物質をどのように定義するかは、必ずしも定まっていないため、国際的にも科学的な議論が続けられています。

●内分泌系の働き

私たちの体内にあるホルモンは、時と場面に応じて内分泌器官から血液を通して目的の組織の細胞に

達します。あるものは活性化され、細胞核の中にある遺伝子を構成するDNAに直接・間接に指令を送って、体内に必要なタンパク質を必要な量だけ生成させ、役目を終えれば分解・消滅します。

●環境中におけるダイオキシン

ダイオキシンは除草剤、殺菌剤などの有機塩素化合物の製造過程やごみの焼却で副生成物として生ずるほか、自動車の排ガスやタバコの煙の中にも存在しています。とくに日本では、ごみ処理のほとんどを焼却に依存しており、大気中へのダイオキシンの放出量が多かったため、環境を汚染し魚介類、乳製品、牛肉などへ濃縮・蓄積しています。

ダイオキシンと一言でいっても多くの種類があり、その中でも一番毒性の強い2,3,7,8-TCDDに換算した値として毒性等価量(TEQ)で表わします。日本ではダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)を当面4pgTEQ/kg体重/日以下としています。これは体重1kg当たり、1日に1兆分の4グラムを摂取し続けても健康に悪影響を及ぼさないということです。

日本における平均的な環境中での濃度は、大気中では約0.23pg/m³、土壌中では約6.5pg/gです。また私たちは食事や呼吸を通じて、毎日平均して約2.1pgTEQ/kg体重のダイオキシンを摂取しています。

角砂糖
1個(1g)

ちなみに1pgをイメージで表わすと、水を一杯に満たした東京ドーム相当の器に角砂糖1個を溶かし、その水1cm³に含まれる砂糖の量ということになります。まず甘さは感じられないでしょう。

東京ドーム相当の器に溶かす

1cm³に含まれる砂糖の量

●微量物質のための重さの単位

重さを測る単位

kg(キログラム) = 10³g(1000グラム)

g(グラム)

mg(ミリグラム) = 10⁻³g(1000分の1グラム)

μg(マイクログラム) = 10⁻⁶g(100万分の1グラム)

ng(ナノグラム) = 10⁻⁹g(10億分の1グラム)

pg(ピコグラム) = 10⁻¹²g(1兆分の1グラム)

発刊に当たって

国立環境研究所は昭和49年3月に、国立公害研究所(当時)としてつくばの地に産声をあげて以来、わが国唯一の公害研究の専門機関として、光化学スモッグを始めとする大気汚染の問題、霞ヶ浦の水質問題など、多くの公害問題の実態の把握、発生機構の解明、影響評価などの研究に取り組んできました。さらに、公害問題から環境問題へ、また地域的な環境問題から地球規模の環境問題へとその研究対象を拡大させ、平成2年、国立環境研究所に改組改称し再出発いたしました。そして、平成13年4月には行政改革の一環として、独立行政法人国立環境研究所として自由な運営方式で新しい道を歩み始めることになりました。

この間、多くの研究成果を専門の学術雑誌に研究論文として発表し、また学術団体の主催する学会等で報告をしてまいりました。これらの研究成果はそれぞれの研究分野で高く評価され、環境科学分野での学術の振興に寄与してきたと自負しております。また、研究所の出版する特別研究報告、研究報告、資料集、年報などの刊行物を通して関連研究者、環境行政担当者などへ成果の広報普及を図ってきたところです。

しかしながらひるがえって考えてみるに、私ども国立環境研究所における研究活動について、国民の皆様にご理解をいただくための努力をどれほど払ってきたかという点においては、いささか不十分であったとのそりを免れるものではありません。いまや環境問題は、研究者や環境行政担当者だけが理解すればよいものではなく、多くの国民の皆様の関心事であり、私ども研究を専門とする機関には、正確なそして最先端の情報をだれにでもわかる形で提供することが求められていると認識しております。そういう意味では、従前の刊行物は必ずしも、多くの国民の皆様の要請にお応えできるものではありませんでした。

このような認識のもとに、国立環境研究所ではよりわかりやすい出版物の刊行をめざし、このたび「国立環境研究所の研究情報誌『環境儀』」を発刊することにいたしました。この『環境儀』は、当研究所が実施している多くの研究の中から重要かつ大いに興味ある研究を選び出し、その背景や成果について最新の情報をお知らせしようとするものです。とりわけ、その研究を担当した生身の研究者の姿を知っていただくことに重点を置いています。研究所に勤務する研究者の一人ひとりが、研究の推進にとってかけがえのない存在であることを知っていただきたいからです。

地球儀が地球上の自分の位置を知るための道具であるように、『環境儀』という命名には、われわれを取り巻く多様な環境問題の中で、われわれは今どこに位置するのか、どこに向かおうとしているのか、それを明確に指し示すべしとしたいという意図が込められています。『環境儀』に正確な地図・航路を書き込んでいくことが、環境研究に携わる者の任務であると考えています。

国立環境研究所の研究活動の一端をご理解いただく上で、本誌が有効であることを願っております。

2001年7月 理事長 合 志 陽 一

環 境 儀 No.1

— 国立環境研究所の研究情報誌 —

2001年7月16日 発行

編 集 国立環境研究所編集委員会
(担当WG:植弘崇嗣,笹野泰弘,清水英幸,持立克身,米元純三)

発 行 独立行政法人 国立環境研究所
〒305-8506 茨城県つくば市小野川16-2

問合せ先 (出版物の入手)国立環境研究所研究情報室 0298(50)2343
(出版物の内容) // 企画・広報室 0298(50)2310

編集協力 (社)国際環境研究協会
〒105-0011 東京都港区芝公園3-1-13



このロゴマークは国立環境研究所の環境を学ぶことによりで構成されています。
Nは緑(大気)が、Iは黒(土壌)、Eは白(水)で構成されることで地球(世界)を表現しています。
ロゴマーク全体の輪を切った空間に流しこむと水の流れは、研究の循環性、産学-民上-環境を表現しています。