

## 第4章 野生生物

これまでの伝統的な実験動物モデルやヒトと比較して、EDC暴露リスクを増大させる野生生物固有の生活史特性の解明はかなり進んできている。実際、野生生物が特定のEDCsの影響を受けやすいという考えは、いくつかの理由で支持されている。実験動物モデルの結果からEDCsと確認されなかった化学物質が、全く異なる種の内分泌系に影響を及ぼす可能性も考えられる。さらに、生物種の生活史の特定部分では、特にEDCsの影響を受けやすい場合もある(発生の臨界期)。他の動物と質的あるいは量的に異なる生活史の他の特徴が、ある種における化学物質暴露汚染の危険を増大させる(食料源および生息地の汚染レベル)かもしれない。

脊椎動物の内分泌学からの視点では、生殖および発生に関与するホルモン制御の重要な現象については、野生生物と動物モデルあるいはヒトの間にほとんど差がみられない(Norris, 1996; Ankley et al., 1998a; Van Der Kraak et al., 1998a)。おそらく驚くまでもないが、野生の脊椎動物は、実験動物モデルやヒトよりもEDCsに対して本質的に感受性が高いという見解を裏付ける決定的な検証はこれまでの研究努力にもかかわらずまだ示されていない。最近ではある種の野生生物における内分泌系の解明が進んでいるが、これら野生生物の多くは生体反応の理解が不足しているためこの点に関する結論はまだでない。

野生の脊椎動物の種だけがEDCsによって有害な影響を受けるわけではない。無脊椎動物へのEDCsの潜在的なリスクを評価するとき、脊椎動物とは著しく異なるそれら動物種の中で高度に多様に進化した内分泌系の特性を特別に考慮しなければならない。例えば、無脊椎動物の内分泌系は無脊椎特有のホルモンの他に、テルペノイドやエクジステロイド(エクジソン、20-ヒドロキシエクジソン)などのタンパク質で制御されている。他の脊椎動物にはないホルモンの例としては、エゴキシホモセスキテルペノイド、およびメチルファルネソエイトがあり、それぞれ昆虫および甲殻類の幼若ホルモンとして作用する(Cymborowski, 1992; Laufer et al., 1993)。このような顕著な違いを考えると、従来の実験動物モデルやヒトの内分泌作用に基づいて無脊椎動物のEDCsに対する応答を予測できないことは明らかである。

幅広い野生生物の種に共通で、一般の動物モデルには

ない生活史の1つが卵生である。卵生の種における発生初期の暴露については、特別な視点からの考察が必要になる。卵生種へのEDCs暴露の影響の特徴に関してはKleinowら(1999)による詳細な解説がある(1999)。ここでは彼らの分析結果について特に重要な点のみをとりあげた。まず、卵生種の発生初期における化学物質への暴露は胎生の種と違って、栄養素が成熟卵母細胞へ移送されるため主に母方からの受け渡しにより生じるものである。したがって、卵は外部環境の汚染物質からある程度保護されているが、潜在的に感受性の高い発生初期の胚は、濃縮された母体由来の化学物質に暴露されることになる。卵生の胚における初期暴露の一次近似は、母体の汚染物質濃度を卵と母体の脂質の割合で補正して得られる(Russell et al., 1999)。しかし、この関係は比較的安定した非イオン性の有機化学物質のみに適用しうる。さらに卵の閉じた環境(すなわち、排出機能が無いと幼生胚の最小限の生体内変換能力では、発生過程で予想外の(毒物動態学的に)暴露の変動を起こす。汚染物質は、貯蔵された栄養が発生組織へ運ばれる経路を遮断することもある。卵生がどの程度EDCの影響の予測に重要でかつ固有の変数としての意味をもつかは、懸念される汚染物質の物理化学的特性および予想される作用機序に依存するであろう。

すべての種におけるEDCsの重大な影響を一般化しようとする試みも、野生生物種での生活史の相違を考えるとかえって複雑になるであろう。例えば、両生類、ヒラメ、無顎綱(ヤツメウナギ)の変態や、サケ科におけるスモルト化など脊椎動物の特定の種や綱における特有の発育現象がある。さらに、ある種の無脊椎動物に特有なプロセス(脱皮、四肢再生、休眠、フェロモン生成、色素形成、変態など)も内分泌の制御下にある。一般に、野生生物研究では、このような生殖や発生の重大な局面に関係したEDCsへの暴露時期の影響についての考察がなかった。

本章では、主たる作用機序が内分泌かく乱である環境化学物質が、脊椎動物および無脊椎動物両者の野生生物に与える影響について評価を行っている。この中ではEDCsの影響を受けやすいと思われる様々な種特有の様相についても考察している。したがって、野外観察やそれを支持する実験データの検証には、EDCsとして機能する物質への暴露が本当にその結果につながるかどうかについて厳密に評価した。ここでは、化学物質の暴

### 第4章 略語表

11-KT	11-ケトテストステロン	EMS	早期死亡症候群	PPR	腹甲後部に対するペニスの長さ
17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -P	17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン	HPI	視床下部-脳下垂体-腎間	RA	レチノイン酸
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン	NP	ノニルフェノール	STW	下水処理場
AHR	芳香族炭化水素受容体	NRC	米国学術研究協議会	TBT	トリブチルスズ
BKME	漂白クラフト工場排水	OCs	有機塩素系化合物	TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン
DDD	テトラクロロジフェニルエタン	PAH	多環芳香族炭化水素	TSD	温度による性決定
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレ	PCBs	ポリ塩化ジフェニル	UNEP	国連環境計画
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン	PCDDs	ポリ塩化ジベンゾジオキシ	USA	米国
E <sub>2</sub>	17 $\beta$ -エストラジオール	PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン	VTG	ビテロゲニン
EDCs	内分泌かく乱化学物質				

露による生殖および発生に関わる変異の全ての例を詳細に検討することが目的ではない。むしろ、ここでは、最終的には証拠の重み付けにより評価できるような十分に検証されたいくつかの事例に絞った (Hill, 1965; Fox, 1991; Ankley and Giesy, 1998a)。最後に、野生生物種が今までどの程度EDCsの暴露で影響を受け、また今後も影響を受けるかについて、我々の理解を困難とさせる不確定部分や欠損データを検討しなければならない。

#### 4.1 哺乳類

##### 4.1.1 特異事象

現在、哺乳類は4,500以上の種が存在しており、したがって、それぞれが多様な生活史をもつことは驚くべきことではない (Vaughan et al., 2000)。アヒルのような嘴のカモノハシやハリモグラのみに代表される単孔類では、雌が皮のような殻を持つカメの卵に似た卵を産む。カンガルー、ウォンバット、オポッサムなどの有袋類では、胎児は自力で動ける力や機能が十分発達するまで子宮の中で発育する。子供はやがて子宮を離れ、這って母親の小袋へ入り、母親の乳腺にしがみついて発育を続ける。しかしながら、大多数の哺乳類の子供は胎盤を持つ子宮の中で成長する。哺乳類は全て授乳により子供を育てるため、このことが発育の重要な期間における化学汚染物質の暴露経路となるのである。

魚を食べる哺乳類は、以下の理由によりEDCsの被害を受けやすい可能性がある。(1) 食物連鎖の中での位置 (2) 地上よりも水生/海洋性の食物に依存する (3) 工業、農業の影響を受けた地域に生息する (4) それぞれがもつ特定の生殖生理学的様相。高次栄養段階に位置するこれらの種では、汚染された餌からの化合物を生物濃縮して様々な潜在的EDCsを含む多くの残留汚染物質を摂取している (Tanabe et al., 1988)。ひれ足類とクジラ類は、身を保護するために比較的大量の脂肪を持つため、容易に残留性の高い有機塩素系殺虫剤、ポリ塩化ビフェニル (PCBs) および他の脂溶性化合物などを生体内に蓄積する。実際に、河岸あるいは沿岸地区は一般に外洋や外海よりも汚染の程度が高いために、そこに生息する多くの魚食の哺乳類に生殖毒性または非生殖毒性がともに認められる。有機塩素系化合物 (OCs) と生殖毒性の関連についての明白な証明は、アザラシ (Bergman and Olsson, 1985; Reijnders, 1986)、およびイタチ (Wren, 1991; Kihlström et al., 1992; Leonards, 1997) の野外調査からいくつか得られている。これらの種では、胚の休眠 (着床遅延) の現象がみられ、この時期は生殖周期において汚染物質によるかく乱を受けやすい重要な段階である可能性がある (Reijnders and Brasseur, 1992)。

食物摂取の様式は、EDCへの暴露に直接影響をもつであろう。例えば、げっ歯類の汚染物質への負荷を比較した Talmage と Walton (1991) の研究では、食虫性 (トガリネズミ) が最も高い負荷をもち、続いて雑食性 (キヌゲネズミ)、最後に草食性 (ハタネズミ) の順であった。しかし、草食性のものは、また別に内分泌系に影響する植物由来の化合物に暴露される可能性がある。例えば、

ステロイドアルカロイド植物毒 (jervine、11-deoxyjervine および 3-O-glucosyl 11-deoxyjervine) は、北米西部の放牧地でスカンクキャベツ (*Veratrum Californicum* という牧草) を食べる羊に催奇性を生じさせる (Omnell et al., 1990; Cooper et al., 1998)。その他にも発生の様々な局面を変化させる植物由来の化合物の例が数多くある (Keeler and Panter, 1989; Bunch et al., 1992)。しかし、これらの化合物が内分泌機能に実際に影響するかどうか、また影響するならばその影響が野生生物に現れるのかについての検証にはさらに調査が必要である。

##### 4.1.2 作用に基づく応答とケーススタディ

4.1.2.1 イタチ科における生殖機能障害 五大湖周辺地域におけるミンク (*Mustela vison*) やカナダカワウソ (*Lutra canadensis*) を含むイタチ科は、魚を主体とした食餌を摂取しているが、その数が減少した (Wren, 1991)。五大湖の魚類は、殺虫剤やPCBsなどの多くの合成OCsが高濃度に含まれているため、汚染物質を原因と仮定することには妥当性がある。いくつかの調査では、五大湖のサケを主体とした魚類を餌にして飼育したミンクに生殖への有害な影響がみられたことが示された (Ankley et al., 1997)。五大湖のミンクが暴露された全汚染物質の中でも、PCBs およびそれより多少少ないが TCDD が最も大きな影響を与えていた (Giesy et al., 1994a)。しかし、これらの化合物が野生のミンク集団の変動に影響するという決定的な証拠はまだ十分ではない。特に、PCBs、PCDFs、PCDDs などの残留OCsに暴露された野生のミンクと個体数の変動、あるいは内分泌機能障害とを結びつけるデータが不足している。これらの影響のなかだちとなる基本的なメカニズムについての理解がなければ、これらの化合物と内分泌機能の関連性は仮定にすぎないものとなる。

ミンクにおける最近の研究では、2回の繁殖期を含む18カ月間、低用量のPCBsに暴露した結果、生殖系に損傷を与えることが示された (Brunstrom et al., 2001)。観察された結果では、胎児死亡、奇形、仔ミンクの生存率および成長率の低下がみられた。この実験者は、投与したクロフェンA50 (工業用PCB製剤) の用量は、汚染地域での野生生物の食餌によるPCB暴露量に匹敵すると述べている。さらに、生殖機能障害にはAhRアゴニストであるPCB同族体が関係していることが見出された (Brunstrom et al., 2001)。

イタチが環境化学物質に対して感受性が高いという証拠が、米国北西部のコロンビア川のカワウソに関する研究から得られた。この研究では、ペニスの骨 (baculum) の長さおよび重量の減少がみられ、また、8~10カ月齢の個体での精子形成が認められなかったことが報告された (Hennyet al., 1996)。これらの影響は、成体まで持続しないため、発育遅延による一過性の現象であると考えられる。このような反応は、多くのOC殺虫剤、PCBs、ダイオキシン、フランと関連付けられた。さらに、ヨーロッパにおけるユーラシアカワウソ (*Lutra lutra*) の数

は、1960年代から1980年代の間に激減したが、生殖系の損傷を引き起こすPCBsへの暴露がこの激減の主な原因であると考えられている(Kihlström et al., 1992; Leonards, 1997; Brunstrom et al., 1998; Roos et al., 2001)。Roosら(2001)による最近の研究では、スウェーデンのカワウソの個体数が1990年代に増加したという結果が得られた。この回復は、スウェーデンの環境中のPCB濃度の減少に合致している。すなわち、過去数十年間にユーラシアカワウソの個体数の減少を引き起こした主たる原因は、PCB汚染であったことを支持するものである(Roos et al., 2001)。しかしながら現時点では、暴露と生殖系への影響の相関性を裏付ける適切な個体数データがなく、また他の環境ストレスの影響に関する知識も不十分である。

4.1.2.2 海洋哺乳類における生殖機能障害 オランダのWadden Seaにおけるゼニガタアザラシ(*Phoca vitulina*)で、PCBsの影響により繁殖成功率の低下および個体数の減少が認められた(Reijnders, 1980)。個体数の比較研究から、この個体数の減少(66%)は、まさに観察された生殖能の低下が原因である可能性が示唆された。他の調査では、汚染されたWadden Seaからの魚を与えた雌のゼニガタアザラシが、汚染度がより低い大西洋からの魚を与えたものに比べて低い繁殖成功率(50%)を示したことが報告された。同じ研究で、着床障害がE<sub>2</sub>濃度の低下に関係していることが明らかになった(Reijnders, 1986; Reijnders, 1990)。OCへの暴露との強い相関性にもかかわらず、病理学的影響の原因となる化合物やその作用機序についてはまだ完全に解明されていない(Troisi and Mason, 1998; Reijnders, 1999)。PCBによるE<sub>2</sub>の減少は、酵素代謝の変化が原因であると考えるのが妥当であろう(Reijnders, 1999)。この仮説は、PCBに暴露されたゼニガタアザラシでP450アイソザイムのCYP1A(2)の有意な誘導が引き起こされるという結果とCYP1A(2)の誘導によってE<sub>2</sub>のヒドロキシル化が増加するという観察に基づくものである(Boon et al., 1987)。さらに詳細な調査がこの仮説を実証するために必要である。

DeLongら(1973)は、カリフォルニアアシカ(*Zalophus californianus*)において、高濃度のPCBおよびDDEに伴う死産および早産を発見した。さらなる研究では、アシカに疾病(レプトスピラ症とカルシウィルスの伝染病)が流行し、それが流産、内分泌障害、早産の原因にもなることが明らかになった(Gilmartin et al., 1976)。EDCsと疾病が共に同じ結果をもたらす可能性があるため、生殖における汚染物質濃度と影響の因果関係を識別することはできない。裏付けとなる基本的なメカニズムを明確にする詳細な研究がさらに要求される。

バルチックアザラシ(*Phoca hispida botnica*)およびハイロアザラシ(*Halichoerus grypus*)の個体数が、過去100年にわたって著しく減少したことについては十分な証拠がある(Helle, 1983; Bergman and Olsson 1985; ICES, 1992)。乱獲および生息地破壊が要因となっているかもしれないが、一般的には、雌の生殖機能に有害な

影響を及ぼす残留汚染物質がアザラシの数の減少を引き起こしたと考えられる。暴露により、妊娠初期における流産、子宮の狭窄および閉塞、不完全または完全不妊などの障害がバルチックアザラシ(70%)およびハイロアザラシ(30%)で観察された。Roos et al. (1998) による時系列研究では、1969年と1997年の間にスウェーデンのバルト海沿岸で集めた177頭の幼ハイロアザラシのPCBおよびDDT濃度を調べた。その結果、このハイロアザラシで観察された生殖機能障害の主な原因がPCBsであることが示唆された。バルト海のアザラシが、高濃度のPCBおよびDDE/DDTによる内分泌系の障害を受けていることは明白であるが、生殖機能障害につながる作用機序を解明するためにさらに研究を進めることが必要である。

4.1.2.3 野生げっ歯類における生殖機能障害 PCBとカドミウムに汚染された地域に生息する雄の成獣シロアシマウス(*Peromyscus leucopus*)は、汚染されていない地域のマウスに比べて精巢の相対重量が著しく低かった(Batty et al., 1990)。両地域のマウスの精巣重量には大きな差がみられなかったが、汚染された地域のマウスにはかなりのばらつきがあった。汚染物質に暴露された個体の影響は、集団の個体数に反映される。なぜなら、PCBとカドミウム汚染地域では夏の間の幼および亜成体の個体数の割合が増加せず、暴露していない対照群では増加したからである(Batty et al., 1990)。これらの影響がPCBsやカドミウムに起因するものであるか、また観察された生殖への影響メカニズムが内分泌かく乱によるものかどうかを決定するには詳細な研究が必要である。

小型げっ歯類の野生個体群における汚染物質による生殖への影響を示唆する報告がいくつかある。低濃度のPCB汚染地域の森に生息するシロアシマウスは汚染されていない地域のマウスと比較して、個体群密度は高いが、年による一時的変動が大きく、また一時的に棲息する個体の数が多かった(Linzey and Grant, 1994)。ナイアガラ市で化学廃棄物処理場周辺に生息するハタネズミ(*Microtus pennsylvanicus*)は、対照地域のネズミと比較して肝臓、副腎および精巣の重量の減少と共に、著しい集団密度の減少と平均寿命の低下がみられた。廃棄物処理場からのハタネズミの体内組織にはヘキサクロシクロヘキサンおよび他の塩素化炭化水素が含まれていた。これらの物質は、比較地域のハタネズミの体内組織には認められなかった(Rowley et al., 1983)。広域野外調査では、PomeroyとBarrett (1975)が、カーバメート系殺虫剤セヴィンの使用がコットンラット(*Sigmodon hispidus*)の生殖系の発育遅延および仔数の減少に関係していることを報告した。これらの研究では、小型げっ歯類の個体群は環境化学物質への暴露による生殖系への有害な影響を受けている可能性が示唆されたが、毒性のメカニズムを解明するにはさらに詳細な研究が必要である。

4.1.2.4 調査の進んでいないケーススタディ これま

でに論じた種に加えて、内分泌かく乱作用をもつ物質に暴露された結果、内分泌かく乱や他の生理学的に有害な影響の徴候が示された種が数多く知られている。しかし、こうした事例では、決定的なデータがないことやあるいは状況証拠しかないため、これらの動物におけるEDC暴露がその健康影響の原因かどうかは明確ではない。次の例では、生殖系および非生殖系の両者における機能障害(病理学的な障害および免疫変性など)を含む広範囲にわたる影響の可能性について取り上げている。

**4.1.2.4.1 生殖への影響** 絶滅の危機にさらされているフロリダパンサー(*Felix concolor coryi*)は、生殖系、内分泌系、免疫系に様々な障害が現れた顕著な例である(Facemire et al., 1995)。この例では、精子異常、精子密度の低下、甲状腺機能障害、不妊、停留精巢などの発生が高い割合(雄の数の90%)で認められた。

カナダのアルバータでは、ツキノワグマとヒグマに雄性化(つまり偽雌雄同体現象)が認められたが、その原因は不明である(Cattet, 1988)。偽雌雄同体現象は、雌クマの幼体(6か月)および高齢体(14年)の両者で観察された。発生率からみて、この結果は外因性のものであることが示唆されている(Cattet, 1988)。ツキノワグマとヒグマはその草食の習性により、アンドロゲン作用をもつ催奇性の除草剤あるいは植物由来アルカロイドに暴露される可能性がある。また、偽雌雄同体現象が内因性の要因(すなわち母方のアンドロゲン過剰)の結果であることも考えられる(Benirschke, 1981)。同様に、Wiigら(1998)によって、ノルウェーのスピッツベルゲン島のスバルバルの雌のホッキョクグマ(269頭中の4頭)に偽雌雄同体が認められたことが報告された。この判定は、2頭のクマに陰莖骨を含む20mmのペニス認められ、また他の2頭では生殖器の形態異常および高度の陰核の異常発達が生じたことに基づいている。また、スバルバルのホッキョクグマのPCB濃度が高いことが知られているが(Bernhoft et al., 1997)、汚染物質と内分泌機能の関係は明らかではない。

OC殺虫剤およびPCBsへの暴露が海洋哺乳類の内分泌機能と生殖に影響を与えることが、その他多数の例で示唆されている。例えば、北太平洋ミンククジラ(*Balaenoptera acutorostrata*)では精巢上体と精巢の組織変性が観察された(Fujise et al., 1998)。雌雄同体現象は事例数が限られているが、セントローレンス川のシロイルカ(*Delphinapterus leucas*)で観察された(De Guise et al., 1994)。これは、妊娠初期段階においてPCB/DDTが関与したホルモン阻害に起因するものであり、それによって雄と雌の器官の正常な分化がかく乱されたのである。Subramanianら(1987)は、北西太平洋のシロイルカの血漿テストステロン濃度と脂肪中のDDE(PCBでは認められなかった)濃度が逆相関にあることを報告した。

**4.1.2.4.2 非生殖系への影響** 病理学的病変は、既知の内分泌かく乱作用をもつ汚染物質に暴露された野生生物のいくつかの種で報告されている。例えば、重度の副腎皮質過形成、骨粗鬆症、腸潰瘍、爪奇形、動脈硬化症、

子宮がん、および上皮の厚みの減少が、バルチックアザラシとハイイロアザラシで報告された(Bergman and Olsson, 1985; Bergman, 1999a, 1999b)。これらの影響は、PCBsとDDTおよびそれらの代謝物、特にPCBメチルスルホン、DDEメチルスルホンおよびDDDが原因であり(Lund, 1994)、視床下部-下垂体-性腺軸と視床下部-下垂体-副腎皮質軸の機能に影響を及ぼしている。副腎過形成や腫瘍の高い発生率などの病変は、セントローレンス川のシロイルカ(*Delphinapterus leucas*)で報告された(De Guise et al., 1994; Martineau et al., 1994)。これらの影響は、ポリハロゲン化芳香族炭化水素およびPCBsへの暴露が関係しているが、汚染物質が病変の原因かどうかは不明である。

内分泌かく乱作用をもつ汚染物質が、野生の哺乳類の免疫機能に及ぼす影響に関して、間接的証拠及び背景となる実験的証拠がある。汚染物質が引き起こす免疫機能障害が内分泌かく乱作用の結果であるかどうかを識別する上で、2つの系の複雑に絡み合った特性が混乱の要因となっている。したがって、この仮説を支持する確固たる証拠はほとんど得られていない(Reijnders, 1999)。このメカニズムが関与すると考えられる1つの例は、ゼニガタアザラシ、バイカルアザラシ(*Phoca sibirica*)、スジイルカ(*Stenella coeruleoalba*)、バンドウイルカ(*Tursiops truncatus*)などの海洋哺乳類の大量死の原因と指摘された汚染物質が引き起こす免疫機能の抑制である(Dietz et al., 1989)。比較実験では、汚染されたワッデ海の魚を与えた雌のゼニガタアザラシは大西洋の汚染の少ない魚を与えたアザラシと比較して、遅延型過敏症(Ross et al., 1995)とともにナチュラルキラー細胞の活性およびTリンパ球の機能の低下が引き起こされた(de Swart et al., 1994)。魚に含まれる汚染物質が免疫毒性をもつことがこの研究で示されたが、野生生物の生存への影響という点ではこの結果の重要性はよくわかっていない。

#### 4.1.3 結論

現在の科学では、野生の哺乳類が環境汚染物質によって有害な影響を受けたという十分な証拠が提示されている。しかし、これらの結果が内分泌系に依存したメカニズムによって起こるという仮定を裏付けるには、検証が不十分である。内分泌学/生殖生物学に関する知識、また、他の環境上のストレスがどのような影響を与えるかについて一般的に不足しているため、野生の哺乳類に対する環境化学物質の作用機序を評価することは困難である。

## 4.2 鳥類

### 4.2.1 特異事象

潜在的EDCsに特別に影響を受けやすくなるような鳥類の生物学上の特徴がいくつかある。鳥類は代謝率が高く、同サイズの有胎盤哺乳類よりも体重あたりの代謝および食物消費が高い。これらの要因と、生体異物の生体内代謝率の増加とが環境汚染物質への暴露を増強させている可能性がある。渡り、求愛、繁殖、餌を与える

親鳥の世話行動は高いエネルギー消費が要求され、また、しばしば飢餓期間を伴う。鳥は貯蔵された脂肪を使ってこれらの状況に対応し、そのために、次々と放出される脂溶性の汚染物質への暴露の可能性が増大する。

鳥類は種によって孵化時のヒナの発育の度合いが異なる。発育の進んだ状態で孵化する鳥を早成性と呼び、一方、発育初期の段階で孵化する鳥は晩成性と呼ばれる。成鳥のサイズに比べて、晩成性の種の卵は、早成性のものより小さく卵黄の含有量が少ない。

晩成性の種では孵化と同時に体温調節せねばならないため、早成性の種に比べて発育により多くの摂取エネルギーを使用する。一方、晩成性の種では養育行動の制限が比較的少ないため、親鳥への要求が大きい(Kleinow et al., 1999)。この2つの発生特性が、毒性学のおよび毒性力学的に重大な意味を持つ。

鳥類の性分化の特徴には、エストロゲン活性をもつEDCsの影響に感受性が高くなる可能性がある。鳥類の胚は発生の重要な時期に外因性のエストロゲンに暴露されると、同じ時期の哺乳類の胎児の場合よりも有害な影響がもたらされる可能性がある。このことは、鳥類と哺乳類におけるエストロゲンの役割の差異によって説明できる。エストロゲンは、鳥類では生殖腺および行動の両者の分化に関与するホルモンであるが、哺乳類の生殖腺分化には関与しない。E<sub>2</sub>は、他の内分泌およびパラクリン因子と共に、左卵巣の片側性の発達と右卵巣の退縮に関わっている。さらにE<sub>2</sub>は、卵管および卵殻腺部に分化する胚の組織が発達あるいは退縮するかどうかに影響する(NRC, 1999)。ニホンウズラ(*Coturnix coturnix japonica*)の雄において、早期にエストロゲン処理をすると劇的な性行動面での転換が認められるが、これは18日間の孵卵期間中の12日以前に投与した場合にのみ起こる(Adkins, 1979)。一方、雌のキンカチョウ(*Taeniopygia guttata*)におけるE<sub>2</sub>による雄化は、孵化後の処理でのみ起こる(Adkins-Regan et al., 1994)。ニホンウズラは早成性であり、キンカチョウは典型的な晩成性の鳴鳥である。これら2つの種で行動の性分化が起きるタイミングの違いは、早成性と晩成性の鳥が同じように発育するが全体の発育過程の中の異なる段階で孵化するという観察に一致している(Adkins-Regan et al., 1994)。

肉食性、特に魚食性の鳥類は、採餌行動の結果、多くの残留性で生体内蓄積性の高い有機化合物にさらされることになる。それらの多くはハロゲン化物である(Giesy et al. 1994b)。特に、残留性塩素化炭化水素の蓄積濃度が最も高く、胎児奇形や胎児死亡(Gilbertson, 1983; Giesy et al., 1994a, 1994b)などの鳥類の生殖機能に対して最も深刻な有害影響を与えるとされた(Kubiak et al. 1989)。これらの影響が個体数の減少に関与したのである(Peakall, 1986, 1988)。

#### 4.2.2 作用に基づく応答とケーススタディ

4.2.2.1 行動における変化 野外および実験の両調査から、五大湖周辺の環境汚染物質が群生する水鳥の行動お

よび繁殖に影響を及ぼすという証拠が得られた。オンタリオ湖のセグロカモメ(*Larus argentatus*)で、抱卵や巣を守ることをしないという養育行動の異常が観察され(Fox et al., 1978)、これらの鳥に蓄積された高濃度の化学汚染物質が異常な行動の原因物質であることが示唆された。

比較研究ではOCsによる鳥類の生殖行動の変化が認められた。DDE、PCBs、マイレックス、フォトマイレックス(オンタリオ湖のサケおよびカモメで見つかった汚染物質)の混合物を餌として与えられたキジバト(*Streptopelia risoria*)で、成鳥でのホルモン濃度および生殖行動に変化がみられた(McArthur et al., 1983)。汚染された餌を食べたことにより、行動誘発性ホルモンが増加が減少あるいは遅延し、また、汚染された雌は雄の求愛行動に対する正常な応答ができなくなった。最大用量を投与されたつがいでは、ヒナへの給餌時間が短くなった。OC処理した鳥の巣立ち成功率の減少は投与量と著しい相関関係にあり、また繁殖周期は乱れていた。養育中の成鳥ハトにPCB混合物を投与すると、孵卵(Peakall and Peakall, 1973)および求愛行動(Tori and Peterle, 1983)の異常が引き起こされた。PCB投与の雌では後者の実験において特に影響がみられ、求愛行動はごくわずかしら認められず、これが繁殖率の深刻な低下をもたらした。有機リン殺虫剤パラチオンへの暴露も鳥類の孵卵行動や繁殖率に影響を及ぼす可能性がある(Bennett et al., 1991)。

ニホンウズラとキンカチョウの研究では、鳥類の性行動の分化がアンドロゲンおよびエストロゲンに感受性があり、またホルモンの阻害が両性の生殖行動に重大かつ永久的な変化をもたらす可能性があるという重要な証拠が得られた(Adkins, 1979; Simpson and Vicario, 1991; Adkins-Regan et al., 1994; NRC, 1999)。これにより環境汚染物質が行動を変化させる可能性を裏付ける根拠が示されたが、野生の鳥類の個体群における生殖行動の変化に関わる原因物質や内在するメカニズムは解明されていない。

4.2.2.2 生殖系における形態の異常 野生の鳥類集団での生殖腺の発達が高濃度のOCs暴露により影響される可能性がある。1975年と1976年にカナダのスコッチボネット島(Scotch Bonnet Island)で集められた雄のセグロカモメ(*Larus argentatus*)の胚の57%に精巣の雌性化が認められた(Fox, 1992)。この地域の卵は、ダイオキシン、PCBs、マイレックスに汚染されていた(Gilman et al., 1979; Fox, 1992)。同様に、メリケンアジサシ(*Sterna forsteri*)のコロニーでは、高い発生率で精巣異常がみられたが(Nisbet et al., 1996)、これらの影響の原因となる汚染物質は同定されていない。また、鳥類における生殖腺の形態変化については、これが年齢とともに消失する正常な現象である可能性もあるため明確に解釈することができない。さらに、広範囲に及ぶ雌性化が集団レベルの影響に関係しているという証拠もほとんどない。

カモメの卵にE<sub>2</sub>、ジエチルスチルベストロール、および環境汚染物質のメトキシクロルやDDTなどを注入す

る実験で、雄の胚の卵精巣形成および雌の胚の右卵管の残存が観察された(NRC, 1999)。アメリカオオセグロカモメ(*Larus occidentalis*)およびカリフォルニアカモメ(*Larus californicus*)の孵卵1日目の卵に $o,p'$ -DDTまたはメトキシクロルを注入すると、生殖腺の発達に変化がみられた(Fry and Toone, 1981; Fry et al., 1987)。このメトキシクロルと $o,p'$ -DDTの注入により、雄の胚の生殖腺に雌性化が起こり、また生存した雌の胚では右卵管の残存が認められた。変化の程度は対照群と $E_2$ 注入の卵の胚における結果の中間を示していた。これらの結果の機能的な重要性を判断することは難しい。雌性化の判断基準は組織学的な小さな変化(左精巣表面の肥厚した皮質における始原生殖細胞の有無など)であり、また、この変化が成鳥の繁殖に影響を与えるかどうかは明白でない。これらの研究は内分泌系の関与の可能性を指摘しているが、決定的な証拠に欠けるのである。

プージェット湾のシロカモメ(*Larus hyperboreus*)集団での生殖腺の雌性化とOC汚染とを関連づける調査は決定的なものではなかった(Fry et al., 1987)。様々な汚染度のいくつかのコロニーから計31羽の雌の成鳥を、巣に仕掛けたわなで捕え生殖腺検査を行った。興味深いことに、右卵管の長さや予測された化学汚染度の間には相関性があった。しかしながら、全ての鳥が一巣のヒナの孵化に成功していたため、これらのデータの重要性は不明である。さらに、最も重度と分類された群(>10 mm)は、セグロカモメの正常な退化右卵管の長さ(9~10 mm)と同様であった(Boss and Witschi, 1947)ため、このエンドポイント自体の妥当性に疑問がもたれる。

**4.2.2.3 カモメ個体群における性比の歪度と雌同士のつがい** 北米のカモメの個体群の中で、いくつかの繁殖コロニーの雌の数が異常に多いという性比への影響が明らかにされた。性比の変化に関連して、DDTに汚染された地域では雌同士のつがいの発生率が増加した(Fry et al., 1987; Fox, 1992)。顕著な例は、1972~1978年にカリフォルニアのサンタバーバラ島のアメリカオオセグロカモメ個体群(Hunt et al., 1980)に生じた。コロニーにおける雌同士のつがいの発生率は通常、異常に多くの卵がある巣の数つまり“過剰抱卵”を記録することにより評価される。過剰抱卵の一部は雌同士のつがいから生じるが、その他には2羽の雌と1羽の雄の3羽の組み合わせによるものがある(Conover, 1984a)。基本的に1羽の雌は1~3個の卵を生むので、通常、5個以上の卵をもつ巣は複数の雌が関与した結果である(Conover et al., 1979)。過剰抱卵の発生率の増加は、1978~1981年の間にミシガン湖北東に生息するセグロカモメで観察された(Shugart, 1980; Fitch and Shugart, 1983)。カリフォルニアと五大湖のカモメの両個体群は、1950年代から1970年代までの間、比較的高濃度のDDTを含むOCsに暴露されていた(Fry and Toone, 1981; Fry et al., 1987; Fox, 1992)。

いくつかの歴史的研究において、カモメ科の過剰抱卵の発生率がDDT使用時代の前後において実際に変化したかを判断するために、文献の引用や博物館の標本を

用いて調査が行われた。米国全体のアジサシの多くの種において、この過剰抱卵の現象が、実際には著しく減少したことが発見された(Conover, 1984b)。1950年以降、過剰抱卵の発生率はカモメ科の3種のみにおいて著しく増加した。この種は、五大湖で巣を作るアメリカオオセグロカモメとセグロカモメ、および米国で子育てをするオニアジサシ(*Hydroprogne caspia*)である。DDT時代以前でもクロワカモメ(*Larus delawarensis*)およびカリフォルニアカモメでは過剰抱卵が通常でも起こっており、その現象は時間が経ても変化がない(Conover and Hunt, 1984a)。対照的に、1950年以前には、アメリカオオセグロカモメあるいはセグロカモメでの過剰抱卵は観察されていなかったが、その後それらの個体群全体としての性比は、両種ともに急激に変化して雌の数が過剰になっている。これらの結果は、繁殖コロニーでの雄の数の不足は、成鳥数における雄/雌の比率の低下に起因しており、雌性化した雄の繁殖不能のためではないという説を支持する。

アメリカオオセグロカモメとセグロカモメの雌に対する雄の比率の減少は、この2種の雌雄間での死亡率の差によるものと考えられる。この差異について詳細な研究はされていない。雄のカモメの方が残留OC汚染物質に汚染されやすいという可能性もある。雄のオオセグロカモメの体重は、平均して雌よりも約25%重く、摂食においては食物連鎖の高い位置にある(Pierotti, 1981)。さらに、雄のカモメは、卵を産むことによって脂溶性汚染物質を排泄する能力をもたない。これらの理由により、雌と比較して、雄はこのような毒性物質をより多く体内蓄積しているかもしれないことが予測される。カリフォルニアと五大湖のカモメで観察された性比の崩れについての別の解釈では、環境中のエストロゲン様汚染物質の暴露によって雄の死亡率の差あるいは雄の胚の雌性化が引き起こされ、それによって化学物質による不妊となり、繁殖

できなかつたとされる(Fry et al., 1987)。この仮説には妥当性があるが、この説あるいは内分泌かく乱に関与するメカニズムについて立証する直接的な証拠はない。

**4.2.2.4 DDEによる卵殻薄化** DDE(DDTの代謝物)を主とした有害物質による卵殻薄化は、ひびあるいは破損卵を生じたり、また他の生殖に関わる有害な影響をもたらしている(Struger and Weseloh, 1985; Struger et al., 1985; Elliott et al., 1988)。卵殻薄化は、卵殻腺部へのDDEの直接的な作用によって引き起こされるものである(第3章の可能なメカニズムについての議論を参照)。また、北米でDDTが殺虫剤として使用された期間に発生したこの現象で、数種の鳥類が絶滅寸前になった。カナダおよびロシアのハヤブサ(*Falco peregrinus*)の研究では、卵に含まれる高濃度のDDTによる卵殻薄化が現在も引き続き問題になっていると報告している(Johnstone et al., 1996)。

卵殻薄化の度合いは種の感受性によって異なる。例えば、カッシュクペリカン(*Pelecanus occidentalis*)の卵殻の厚みは、DDEの影響で30%以上薄化しているが、ニ



ホンウズラでは5%~15%の範囲であった。種によっては(ニワトリ、*Gallus domesticus*)、DDEは、卵殻薄化を引き起こさない。ウミガラス(*Uria aalge*)およびミミヒメウ(*Phalacrocorax auritus*)などの卵殻薄化に敏感な種の多くでは、DDTが使用禁止になってから著しく個体数が増加し卵殻厚も増加(図4.1参照)した(Ludwig, 1984; Price and Weseloh, 1986; Bignert et al., 1994; Weseloh and Ewins, 1994)。しかし、生殖能の局所的損傷(Tillitt et al., 1992)、解剖学的に見られる障害(Giesy et al., 1994b)などの他の有害影響は持続している。

**4.2.2.5 奇形** 魚食性のある種の鳥類で、汚染物質への暴露と直接関係する胚の異常を、特異な症候群 GLEMEDS(五大湖胚芽大量死、水腫、奇形症候群)と定義した(Gilbertson and Fox, 1977; Gilbertson et al., 1991)。GLEMEDSとは、皮下浮腫、嘴の奇形、心臓浮腫、骨の奇形(Fox et al., 1991; Ludwig et al., 1993; Gilbertson et al., 1991)など一定パターンの奇形、特に外胚葉由来の異常(Rogan et al., 1988)などを含む。鶺鴒(crossed-bill症候群)において明らかになった異常は、卵に含まれる様々なポリ塩素化ハロゲンの濃度に関係していた(Fox et al., 1991)。この症候群の発現は、魚を主食とする餌中に存在する化合物が母体で生物濃縮されることにより、卵にコプラナーPCBが蓄積された結果引き起こされたものである(Gilbertson et al., 1991)。

五大湖におけるDDT、PCBsおよびPCDDs/PCDFsの濃度の低下は、魚食性の他の鳥類とともに、セグロカモメとミミヒメウの個体数の増加にもつながった。さらに、生殖機能障害やGLEMEDS症候群の発生率の減少も認められた(Gilbertson et al., 1991; Grasman et al., 1998)。しかしながら、オンタリオ湖および他の五大湖に生息する全てのコロニーをつくる魚食性水鳥の種では、残留OCの暴露に関連した生化学的影響が持続している(Fox et al., 1991; Fox, 1993)。ポリ塩素化ハロゲンは、血中および肝中ビタミンA濃度にも影響を及ぼしている。ビタミンAは正常な胚発生に必須であるため(Twal and Zile, 1997)、ビタミンAの濃度変化が鳥類の先天性欠損症の一因となっている可能性もある。

#### 4.2.3 結論

鳥類では、卵生の生殖様式および特定の生活史の特性による暴露のため、EDCsへの感受性が従来の動物モデルあるいはヒトに比べて高くなっている可能性がある。環境汚染物質への暴露は、内分泌制御過程(生殖)および個体群の総合的な適応度に著しい影響(卵殻薄化など)をもたらす可能性があるが、そのメカニズムは必ずしも内分泌かく乱によるものであるとは言えない。同様に、このような個体が内分泌かく乱を受けても、生殖や個体群の適応度への影響に結びつく場合もあれば、そうでない場合もある。

### 4.3 爬虫類

#### 4.3.1 特異事象

爬虫類には、有鱗目(トカゲ、ヘビ)、ウミガメおよびカメ、ワニ目(クロコダイル、アリゲーター)、ムカシト

カゲ目(ムカシトカゲ)などの広範囲にわたる様々なグループがある。その進化の歴史において、これらの種は、環境中のEDCsの潜在的な影響を評価する時には考慮しなければならない系統発生的、解剖学的、生理学的そして生態学的に特異な性質を獲得してきた(Lamb et al., 1995; Palmer et al., 1997; Crain and Guillette, 1998)。さらに、爬虫類は内分泌系が多様であるため、種に共通な生理学的反応を予測することは困難である。

こうした系統発生の背景から、生殖系および発生の特徴が多様化した。例えば、ムカシトカゲ、カメ類、ワニ類は全てが卵生であるが、有鱗目では卵生および胎生の両様式がある(Palmer et al., 1997)。卵生の種の中でも、雌の生殖管は解剖学的にかなり多様である(Palmer and Guillette, 1988, 1990, 1992)。爬虫類の全ての種において、生まれる幼体は幼生の段階がなく、親のミニチュアの姿で産まれる。大部分の卵生の爬虫類は卵を埋めるため、周囲の土を通して胚への暴露経路がつくられる。胚は卵殻に取り囲まれているものの溶解した化学物質は容易に卵の中に入りこんでいくのである。

爬虫類は、様々な性決定のメカニズムを有しており、それには遺伝的な性決定、あるいは、全てのワニ、大部

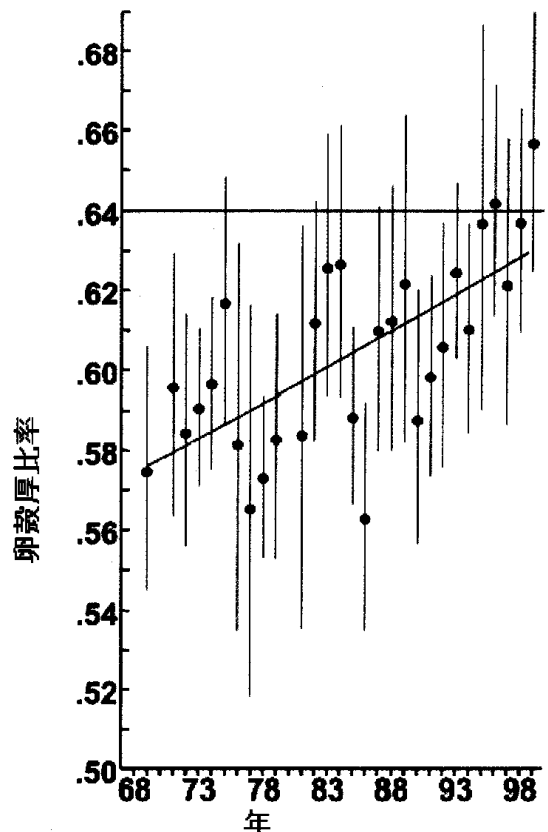


図4.1 1968年~1998年におけるバルト海のウミガラス(*Uria aalge*)の卵の卵殻厚指数 [卵殻重量/(卵殻長×卵殻幅×卵殻厚)](青線)。赤線は、1946年以前の同じひなの群れからのウミガラスの卵の卵殻厚指数を示す(Bignert et al., 1994のデータを修正)。