

よび産卵量の低下)は、一部のPCBsおよびPAHsの抗エストロゲン作用、あるいはPAHsまたはダイオキシンのAhRへの相互作用が原因である可能性がある。Stein et al. (1991)は、ピージェット湾の底質からの抽出物をイギリスガレイに注入した結果、血漿E₂濃度が低下することを示した。様々なOCsのエストロゲン作用は、イギリスガレイで観察された雌の早期性成熟に関与している可能性がある(Collier et al., 1998; Johnson et al., 1997)。しかしながら、ピージェット湾には極めて大量の汚染物質が存在するため、非内分泌系の作用機序についても考慮する必要がある。

4.5.2.2.4 解明の進んでいないケーススタディ 詳細に調査されていないいくつかの事例の中にも、EDCsと疑われている物質への暴露が魚類の繁殖能力に影響を与えていることを示唆する研究がある。例えば、スウェーデンにおいて内分泌かく乱を起こすBKMEの排水がパーチ(*Perca fluviatilis*)の稚魚産生の減少に関係するとされた(Neuman and Karás, 1988; Sandström et al., 1988)。さらに、孵化成功率の低下、胚および仔魚の生存率の低下、および稚魚の発育の遅れなどが、バルト海のタイセイヨウニシン(*Clupea harengus*; Hansen et al., 1985)、タイセイヨウマダラ(*Gadus morhua*; Petersen et al. 1997)、およびカレイ(Von Westernhagen et al., 1981)、五大湖のレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*) (Mac and Edsall, 1991; Mac et al., 1993)、およびジュネーブ湖のホッキョクイワナ(*Salvelinus alpinus*) (Monod, 1985)において報告された。

潜在的EDCsが生殖腺の発育に対して内分泌かく乱に関係した影響を与えている可能性があるが確認はされていない例は多数ある。例えば、ブルターニュにおけるアモコ・カディス号の原油流出事故後に検出されたカレイにおける卵巣発育の低下と遅延(Stott et al., 1983)、米国東部の汚染された港のカレイの卵重量の減少および卵閉塞の増加(Johnson et al., 1992)、北海南部(Rijnsdorp and Vethaak, 1997)とピージェット湾(Collier et al., 1998; Johnson et al., 1997)のカレイの早期成熟などが報告されている。このような例は内分泌系を介する様々なメカニズム(受容体を介する作用、脳下垂体-性腺伝達経路への影響、あるいはステロイド代謝に対する相互作用などを含む)によって引き起こされる可能性があるが非内分泌系の毒性や他の環境要因による可能性を除外することはできない。

4.5.2.3 性ステロイド濃度変化 上述の作用に加えて、植物エストロゲンおよびBKME暴露した雄、雌の両性の魚類で、性ステロイド濃度が低下したという報告がいくつかある。例えば、スペリオル湖のジャックフィッシュ湾では、卵黄形成期(生殖腺の発達時期)にBKMEに暴露した雌のホワイトサッカーで、対照地域の雌のホワイトサッカーのステロイド濃度と比較して、血中E₂およびテストステロン濃度の低下(Munkittrick et al., 1991, 1994; McMaster et al., 1991)、および産卵前から産卵期におけるテストステロンおよび17 α ,20 β -P濃度の低下が

示された。雄のホワイトサッカーでも同じように11-KT、テストステロン、17 α ,20 β -Pの低下がみられた。そして、ジャックフィッシュ湾付近で捕獲されたロングノーズサッカーとレイクホワイトフィッシュ(Munkittrick et al., 1992a, 1992b)、北米の別のBKME暴露地域からの他種の魚類(Hodson et al., 1992; Gagnon et al., 1994; Adams et al., 1992)、スウェーデンとフィンランドのバルブ工場排水に暴露したパーチおよびローチにおいても、ホルモン濃度が低下していたことが報告された(Larsson et al., 1997; Van Der Kraak et al., 1997; Karels et al., 1999)。同様の現象は、BKMEに暴露したマミチヨグ(*Fundulus heteroclitus*; Dubé and MacLatchy, 2000)でもみられた。実験室では、ファットヘッドミノーの生活環でBKME暴露により、血中ステロイド濃度に生殖系エンドポイントと平行した影響が現れることが示された(Robinson, 1994; Kovacs et al., 1995)。これらの結果を合わせると、生殖系への応答は、排水の暴露によるもので、生息地の変化などの他の環境要因によるものではないことが実証された。

視床下部-脳下垂体-性腺軸の複数の部位が内分泌かく乱の特性をもつBKMEの含有成分により影響を受けるようである。ジャックフィッシュ湾での産卵回遊期のホワイトサッカーでは、脳下垂体の機能に変化があったことが示された。血漿中の性腺刺激ホルモン(GtH-II)濃度が雌雄ともに対照地域の魚で検出された濃度の約30~50分の1程度であることが測定されたためである(Van Der Kraak et al., 1992)。さらに、暴露した魚では、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似物質への応答(GtH濃度により決定される)が低下し、また*in vitro*の研究では、卵巣のステロイド合成能力が低下していた(テストステロン、17 α ,20 β -P)。そして、BKME暴露の魚ではグルクロン酸抱合型テストステロンの濃度が低下しており、これは末梢でのステロイド代謝が変化したことを示唆している。生殖腺でのステロイド生合成経路におけるBKMEの主な影響は、プレグネロン(コレステロールからの直接の代謝物)の下流で現れており(McMaster et al., 1995)、ステロイド産成酵素17 α -水酸化酵素/C₁₇-20リアーゼを阻害する可能性がある。

BKME暴露した魚で観察された内分泌かく乱の原因となる、あるいは作用を助長するBKME成分は最終的には同定されていない。弱いエストロゲン作用をもつ植物ステロールの β -シトステロールは、BKME中に含まれる既知の化合物の1つであり、EDCの疑いのある物質として調べられた。実験室の研究では、BKMEに暴露した野生の魚の個体群で観察されたテストステロン、11-KTおよびE₂濃度低下などの生殖への多くの影響が、 β -シトステロール暴露した金魚において示された(MacLatchy et al., 1997)。他の研究では、 β -シトステロールがエストロゲン受容体の段階では作用を示さないことが報告された。むしろ、コレステロールおよびプレグネロンの働きを妨害し(おそらくcAMP合成に影響することによる)、生殖腺でのステロイド生合成能を低下させる(MacLatchy and Van Der Kraak, 1995;

Tremblay and Van Der Kraak, 1999)。BKME中の潜在的EDCsを同定し、またそれらが魚類の生殖過程に対してどのように影響を及ぼすかを解明する詳細な研究が必要であることは明らかである。

他にも自然環境下における魚類での血中性ステロイド濃度の変化の事例はいくつか報告されている。例えば、Folmarら(1996)は、米国においてエストロゲン作用をもつSTW排水の近辺で捕獲された雄のコイ(*Cyprinus carpio*)のテストステロン濃度の低下が示されたが、 E_2 では認められなかったことを発見した。 $E_2/11-KT$ の比率の上昇が、通常の濃度を超える殺虫剤の残留物が含まれた野生のコイで報告された(Goodbred et al., 1997)。南カリフォルニア湾の雌のケルブバス(*Paralabrax clathratus*)で、血漿GtHおよび E_2 濃度が低下し卵巣のテストステロン合成が増加したのは、OCs生体内蓄積量の増加に関係があった(Spies and Thomas, 1997)。主にPCBsとPAHsに汚染された港の堆積物に3年間おかれた雌のカレイは、テストステロンおよび E_2 の増加が検出されたが、これはCYP450系によるステロイド除去が低下した結果である可能性がある(Janssen et al., 1997)。さらに、エストロゲンに汚染された英国の河口の雄のカレイには、高濃度の E_2 が含まれていた(Scott et al., 2000)。野外調査で得られた魚類における性ステロイド濃度変化の全事例のうち、BKMEについての説明が最も進んでいる。

4.5.2.4 副腎の生理学的変化 他の動物と同様に、魚類におけるストレスはHPI軸を活性化し、最終的に血漿コルチゾール濃度を上昇させる。環境汚染物質が魚類に対して持続的なストレスとなり、HPIの応答を弱める可能性があることが野外調査により明らかにされた。例えば、Hontela et al. (1992, 1995) は、カナダのPAHs、PCBsおよび重金属に汚染された地域のイエローパーチ(*Perca flavescens*)およびノーザンパイク(*Esox lucius*)が急性の取扱いに伴うストレスに対応してコルチゾール生成ができなくなったことを示した。また、それらのACTH(副腎皮質刺激ホルモン)産生細胞(つまり脳下垂体の副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞)は萎縮していた。この萎縮は細胞が長期にわたり過剰に活性化された結果であると推測された。この結果には、魚類のエネルギー代謝の調節不全が関係するかもしれない。また、汚染物質に誘導されるCYP450混合機能オキシダーゼ

(MAO) システムによって、コルチゾールの除去率が増加した可能性も示唆された。イエローパーチの雌雄どちらでも生殖腺サイズおよびチロキシン濃度が減少した。Hontela et al. (1997) は、別の実験で、BKMEの作用がPCBs、PAHsおよび重金属の作用に似ていることを示した。同研究では、副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞および間腎腺のステロイド産生細胞がともに萎縮していた。

Norris et al. (1997b, 1999)による最近の研究で、米国の金属に汚染された水域に生息するブラントラウト(*Salmo trutta*)のコルチゾール濃度は、対照地域の魚と比較して大差なかったことが示された(両群ともに電気

ショックによるストレスを与えた)。しかし、金属に暴露された魚は、コルチゾールの基礎濃度を維持するためにACTHおよび副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンを過剰に分泌していることが判明した。同様の研究において、慢性的に金属汚染物質に暴露した魚は対照群と比較して、急性ストレスを与えた場合にACTHおよびコルチゾール濃度を維持することができないことが実証された(Norris et al., 1999)。Girard et al. (1998) による別の報告では、汚染された地域からのイエローパーチは、対照地域の魚に比べてACTHの注入に反応したコルチゾール生成量が少ないことが示された。このことは、ACTHがコルチゾール応答不全を修正できなかったことから、間腎組織の障害による影響であることが示唆された。魚類におけるECD誘発性のストレス反応不全やその集団における健康への影響についての詳細な研究が必要である。

4.5.2.5 初期の発育段階における早期死亡 五大湖のサケ科におけるブルーサック症候群(卵黄嚢の青変)は、汚染物質による内分泌かく乱が原因である可能性があり、これは卵黄嚢浮腫、局所脳虚血、出血、頭部異常および幼魚生育期における早期死亡などの特徴を呈する疾病である(Symula et al., 1990; Cook et al., 1997; Ankley and Giesy, 1998; 図4.6参照)。おそらく最も重度の症状はレイクトラウトに現れていたが、同様の症状がイワナ属、サケ属、タイセイヨウサケ属の中の数種で報告された。この状態は実験室においてTCDD (および

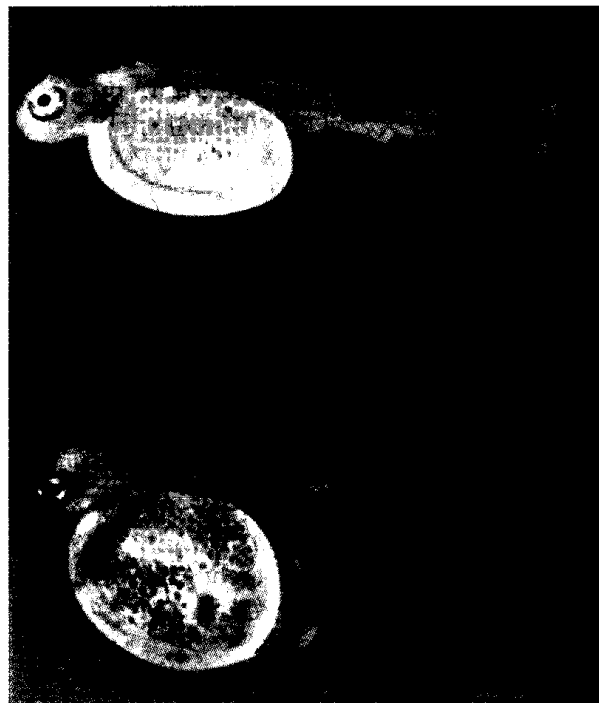


図4.6 受精卵のときに、対照物質(上)またはTCDD(下)に暴露されたレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)の孵化稚魚。下の稚魚は、卵黄嚢および心嚢の浮腫、皮下出血、頭蓋顔面奇形などのブルーサック症の徴候を示している。Cookら(1997)の報告から転載。

その関連物質)を用いて再現され、同様に、PCDDs、PCDFsおよびPCBの同族体などを含むミシガン湖のレイクトラウト成魚からの抽出物によっても再現された(Giesy and Snyder, 1998)。ブルーサック症候群の発生率とこれらの汚染物質への暴露に関する後ろ向き解析(Giesy and Snyder, 1998)の結果、オンタリオ湖のレイクトラウトの繁殖について観察された傾向との汚染との間に相関が示された。この報告まではこの系においてAhRアゴニストが個体群への有害な影響の主な原因であると結論づけている。しかしながら、AhRアゴニストと内分泌かく乱作用をつなげるメカニズムはほとんどわかっていない。

1968年から現在にわたって五大湖の魚類で報告されている別の現象に早期致死症候群(EMS)がある(Marcquenski and Brown, 1997)。この症候群は稚魚に影響を及ぼし、平衡感覚の消失、螺旋状の遊泳、不活発、出血および死亡などの特徴を示すものである。これに似た症状が、バルト海のタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)に発生しており、M74と呼ばれている(Börjeson and Norrgren, 1997; Bengtsson et al., 1999)。野生の魚類に発生するEMSおよびM74の正確な原因は不明であるが、食餌がその役割を果たしていることが考えられる。実験室では、EMSとM74の両者がチアミン欠乏によって引き起こされることが示され、餌となる生物のチアミンあるいはチアミナーゼ含量の違いが関係すると推察されている。

汚染物質がEMSとM74の病因として作用することを示唆するデータがある。例えば、Tillitt et al. (1996)は、チアミンが、魚類の胚発生に対するダイオキシンの有害影響保護作用があることを示した。したがって、自然下におけるチアミン欠乏がOC汚染の影響を悪化させる可能性がある。さらに、M74の発生率と、PCDFsおよびコプラナーPCBsの生体内蓄積量の増加とは相関していると考えられる(Vuorinen et al., 1997a; Vuorinen and Keinänen, 1999)。また別のメカニズムとして有害物質による甲状腺ホルモンおよびレチノール濃度変化の結果M74が生じる可能性が提案されたが、その証拠は不十分である(Vuorinen et al., 1997b)。両症候群ともEDCsの暴露の関与とは結びつけられておらず、また内分泌系に基づくメカニズムも実証されていない。

殺虫剤マタシル1.8Dに暴露されたカナダの河川流域で幼魚のサケが死んだのは、野生の魚類における内分泌かく乱の可能性を示す別の事例である。マタシル1.8DはNPで安定化されている。Fairchild et al. (1999)は、タイセイヨウサケの捕獲量の激減およびサケの2年子(スモルト)の死亡率の割合が、トウヒを食い荒らすトウヒシントメハマキの幼虫駆除に使用されたマタシル1.8Dの散布に一致していることを指摘した。NPを使わず安定化させた類似製品(マタシル1.8F)ではこのような影響が認められなかった。さらにニシン科のブルーバックシャッド(*Alosa aestivalis*)の捕獲量の減少も、マタシル1.8Dの散布に一致して発生していた。Fairchild et al. (1999)は、殺虫剤の散布によって川の水の中で魚類

にエストロゲン作用を引き起こすのに十分な濃度のNPが溶け込んだのであろうと推測した。さらにMadsen et al. (1997)は実験により、NPがサケのスモルト化を抑制し、低浸透圧調節機能に障害を与えることを実証した。性ステロイドおよび性成熟の全過程は、スモルト化および海水適応のための生理学的プロセスと拮抗関係にあることが知られている。しかしながら、このプロセスの詳細な機構とNPの作用についてはよくわかっていない。

4.5.2.6 甲状腺機能障害 五大湖のサケ科の種が、異常に高い発生率で甲状腺機能障害(甲状腺腫)にかかっていることがわかった。脊椎動物の甲状腺肥大は食事における天然ヨードの欠乏によるものと考えられるが、これらのサケの場合には原因としてのヨード欠乏は除外された(Leatherland, 1994)。甲状腺ホルモン濃度の低下は、五大湖、特にミシガン湖およびエリー湖の多くのサケ科の種で観察されている(Leatherland and Sonstegard, 1980, 1984; Leatherland et al., 1989)。当初は、OCsが環境中の甲状腺腫誘発物質として機能することが原因であると疑われていた。PCBsあるいはパークロルデコンを慢性的に暴露させたサケでの実験研究では、たしかに甲状腺ホルモン濃度の低下が示された(Leatherland and Sonstegard, 1978)。しかし、混餌投与試験において、ニジマスおよびギンザケ(*Oncorhynchus kisutch*)に五大湖からのOC汚染魚を与えたところ、同様な結果は認められなかった(Leatherland, 1992, 1993; Leatherland and Sonstegard, 1982)。一方、甲状腺腫の発生および血清甲状腺ホルモン濃度の減少は、汚染魚を与えただけで歯類で認められ(Leatherland, 1992, 1993)、これにより未確認の甲状腺腫誘発物質の存在が示唆されたのである。どの化合物が五大湖の魚類の甲状腺ホルモン減少に影響しているかはまだ明らかになっていないが、EDCs以外の環境要因がこの障害の原因である可能性を示す証拠が最近になって得られた(Leatherland, 1993, 1994)。

4.5.3 結論

この概説では、北米、アジア、オーストラリアおよびヨーロッパの野生の魚類の個体群に確実に起こっている内分泌かく乱は、ホルモン受容体の相互作用、性ステロイド生合成の阻害、および生殖系と副腎系に対する脳下垂体でのホルモン制御の乱れなどの様々なメカニズムを介していることが示された。しかし、ほとんどの現象についての正確な作用機序はまだ解明されておらず、また、大部分のデータは雌雄異体の種に限られている。観察された障害の原因となる化合物は、合成および天然両方の可能性がある。現状では、既存の内分泌かく乱作用によってどの程度個体群の適応度が影響されるかについてはあまり解明されていない。

4.6 無脊椎動物

4.6.1 特異事象

現存の大部分の主要な無脊椎動物の分類群は、脊椎動物とは異なる系統から進化してきた。したがって、ほとんどの無脊椎動物群の内分泌系は、脊椎動物とは共通点

が少なく、EDCsに対する特有な感受性を有している。さらに無脊椎動物は脊椎動物にはみられないような内分泌系に制御された様々な解剖学的および生理学的な特性をもつ。例えば、多くの無脊椎動物は複雑な生活史をもち、様々な型の雌雄同体現象を発現する。一部の種では性的二型性が明確でない。生殖周期には光強度、温度、乾燥、食餌などの環境上の刺激が関与しており非常に複雑な様相をもつことがある。さらに、ある種では性決定の様式が特有なため考慮が必要である。個々の性別は、必ずしも受精前あるいは受精時に決定されるとは限らず、胚発生または幼体の発達の間に受けた環境条件に影響されることもある(Stahl et al., 1999)。例えば、ボネリムシ(*Bonellia viridis*)は、雌が発育中の幼生を雄性化するための物質を分泌する。この物質が存在しないと幼生は雌へと成長する。EDCsの影響の可能性と多様な環境上の刺激の影響を区別することは、多くの無脊椎動物の種にとって大きな問題となるであろう。関与するホルモンは脊椎動物のものとは異なっているが、無脊椎動物では、通常ホルモンによる性分化および生殖腺発生の制御も行われている。内分泌かく乱作用をもつ環境中の化合物は、野生の脊椎動物と同様に、ホルモン制御機構に影響を及ぼす可能性がある。

脊椎動物の内分泌系の機能と同じように、無脊椎動物の内分泌系も必要な応答を誘導するために環境からの信号あるいは内因性の信号を適切な標的器官に伝達する機能をもっている(LeBlanc et al., 1999)。このような信号伝達経路は、目的の反応を直接刺激する神経ペプチドから始まることが多いが、ステロイドホルモンや幼若ホルモンなどの非ペプチドホルモンも含むホルモンカスケードの一部となることもある。脊椎動物と同様に外因性化学物質はこれらの非ペプチドホルモン受容体に結合しやすい傾向があるため、これらのホルモンは内分泌に有毒な物質の影響をより受けやすい可能性がある。

節足動物(甲殻類、昆虫類、その他の分類群)の2つの主要なホルモンに、エクジステロイドと幼若ホルモンがある。これらのホルモンは、脊椎動物の性ステロイドおよびレチノイドと構造的および機能的に類似する。エクジステロイドは、主に脱皮、胚発生、休眠、クチクラ合成、そしてVTG生成、排卵、精子形成などの様々な生殖系に関わるホルモンとして知られている(Hagedorn, 1985; Koolman, 1989)。また、テルペノイド(特に幼若ホルモン)は、始めは昆虫の幼体に変態して成体へと成長する上で役割を果たすホルモンとして発見された(LeBlanc et al., 1999)。現在では、テルペノイドはエクジステロイドと共に、また場合によっては単独で生殖、性別の決定、行動、休眠、代謝などの様々な機能を調節することが知られている(Nijhout, 1998)。エクジステロイドおよびレチノイドの両ホルモンの作用は、EDCsの標的となりうる特異的な受容体を介して行われる。

多くの無脊椎動物の特有な発育様式や生息地の選び方は、EDCsの暴露の程度を決定する上での有力な要因となる。食餌を濾過して食べる生物では、水相(あるいは水中の微粒子含有物)からEDCsに暴露され、また、沈

着物を餌とする生物は堆積物の粒子に吸着したEDCsにさらされることになる(Depledge and Billingham, 1999)。例えば、多毛類の*Dinophilus gyrociliatus*のような沈着物を餌とする生物は、微粒子に蓄積したNPにより影響を受けるおそれがある。比較実験では、環境中と同じ濃度のNPを*D.gyrociliatus*へ暴露すると、卵生成が増加したが卵の生存率は減少することが示された(Price and Depledge, 1998)。草食性の種は、広範囲の天然の植物エストロゲンおよびマイコエストロゲンを摂取する可能性がある。興味深いことに、一部の植物エストロゲンは非常に水に溶けやすく、エクジステロイド(節足動物の脱皮ホルモン)に構造的に類似している(ブランチステロイド)(Luu and Werner, 1995)。実際に、Subramanian & Varadaraj (1993)は、高濃度の植物ステロイドを含む製紙・パルプ工場の排水に暴露させた何種かの水生昆虫において、脱皮が阻止されることを発見した。同様に、肉食性の無脊椎動物は、汚染された餌からかなりの量のホルモン類似物質を摂取している可能性がある。

4.6.2 作用に基づく応答とケーススタディ

4.6.2.1 腹足類と二枚貝類に対するトリブチルスズ

(TBT)の影響 環境汚染物質による内分泌かく乱の最も顕著な例は、船体の船底防汚塗料に含まれる化合物であるTBTに暴露された軟体動物で報告されている。1980年代に、TBTに暴露した海洋性の腹足類において、インボセックス(雌にペニスおよび精管などの雄の生殖器官が形成される)の発生率が増加していることが観察された(Bryan et al., 1986; Smith and McVeagh, 1991; 図4.7参照)。実験では、雌のヨーロッパチヂミボラ(*Nucella lapillus*)にTBTを注入することにより、ペニス形成が引き起こされることが示された(Lee, 1991; Spooner et al., 1991)。インボセックスの発生率およびペニス形成の度合いは、TBT暴露の程度に相関する(Bryan et al., 1986)。ヨーロッパチヂミボラにおけるインボセックスがおこった結果、性比の不均衡、幼生の減少、そして個体数の減少などが生じた(Matthiessen et al., 1999)。前鰓亜綱の腹足類の約150の異なる種が、世界中で有機スズ類(TBTおよびトリフェニルスズ)による影響を被っている(Matthiessen et al., 1999)。TBTは、タマキビ(*Littorina littorea*)において、さらに別の雄性化現象、すなわち半陰陽(インターセックス)を引き起こす(Oehlmann, 1998)。この場合、雌の外殻器官が雄の形態的構造へと変化し、前立腺が形成されることがある。インボセックスおよび半陰陽はともに雌の不妊の原因となりうる。

テストステロンおよびペプチドの1種のAPGWアミド(Ala-Pro-Gly-Trp-NH₂)は、雌の腹足類において雄の生殖器官の発生を促すことが示された(Bettin et al., 1996; Oberdorster and McClellan-Green, 2001)。これらのホルモンは雄の生殖器官の発達を促進させる機能をもつ可能性がある。現時点では、TBTがAPGWアミドの活性に影響を及ぼすかどうかについてはわかって

いない。しかしながら、TBTは、雌の腹足類のテストステロン濃度を上昇させる(Spooner et al., 1991; Bettin et al., 1996; Matthiessen and Gibbs, 1998)。TBTがテストステロン濃度を上昇させるメカニズムとして、テストステロンの芳香族化あるいは極性を持つ排泄可能なテストステロン誘導体への変換を阻害する可能性が示された(Spooner et al., 1991; Stroben et al., 1991)。コジキムシロガイ(*Ilyanassa obsoleta*)を用いた最近の研究は、テストステロンが主にこの貝が保持する脂肪酸と結合していることを明らかにした(Gooding and LeBlanc, 2001)。これはテストステロンを不活性化する方法としては特殊な形式であり、このエステル化を触媒する酵素であるアシル補酵素A：テストステロンアシルトランスフェラーゼのTBTによる阻害が、腹足類がTBTの内分秘かく乱作用に特別感受性が高い理由といえよう。

腹足類に加えて、TBTは、ヨーロッパカキ(*Ostrea edulis*)、ムラサキガイ(*Mytilus edulis*)およびインタータイダル・クラム(*Scrobicularia plana*)など二枚貝の種の生殖系にも様々な影響を及ぼすことが明らかになった(Matthiessen et al., 1999)。マガキ(*Crassostrea gigas*)は、TBT暴露により、殻の厚み、内腔の増加などの殻の形態の異常が起こり、フランスのアルカションや英国では、港から遠いほど殻の変形の度合いが低下することが発見された(Alzieu, 1991)。高濃度では、雌のカキの生殖系に変化が生じ、精子形成が起こることがある。二枚貝におけるTBTの生殖への影響は、内分泌機能の変化によると考えられるが、マガキの殻厚の増加が内分秘かく乱の結果であるかどうかは不明である(Matthiessen et al., 1999)。

4.6.2.2 甲殻類の内分秘かく乱

4.6.2.2.1 エクジステロイド調節機構のかく乱 エクジステロイドはエクジソン受容体との相互作用により生理学的応答を引き起こす。環境化学物質は、エクジソン受容体に結合し、それを活性化することでエクジソンアゴニストとして機能する可能性がある。多くの植物性化合物がエクジソン受容体のアゴニストとして作用することが知られており(Dinan et al., 2001a, 2001b)、またある種の殺虫剤はエクジステロイドとして作用することで機能している(Sundaram et al., 1998)。エクジステロイドアゴニストは脱皮を加速させ、その結果、不完全な脱皮を引き起こしたり、脱皮途中で死亡させることが示された(Clare et al., 1992; Baldwin et al., 2001)。

環境化学物質は、さらにアンタゴニストとしてエクジソン受容体に結合することもできる。エクジソン受容体アンタゴニストとしての機能を示す化学物質には、ビスフェノールA、リンデン、フタル酸ジエチルなどがある(Dinan et al., 2001a, 2001b)。殺菌剤フェナリモルは、甲殻類の内因性エクジソン濃度を低下させることにより、抗エクジステロイドとして機能することが示された(Mu and LeBlanc, 2001)。甲殻類に抗エクジステロイドを暴露すると、脱皮の遅延および発生異常が引き起こされる(Mu and LeBlanc, 2001)。テストステロンとアンドロステンジオンなどのステロイド系のアンドロゲンは、

抗エクジステロイド様作用をすることが示され、この特性が、これらの化学物質の甲殻類に対する発生毒性の原因であると考えられる。

4.6.2.2.2 幼若ホルモン調節機構のかく乱 昆虫における幼若ホルモンの構造および機能について、その特性は明らかになっている。これらのホルモンは、エクジソン受容体や他の受容体とヘテロ2量体を形成するレチノイドX様受容体と結合して機能すると考えられる(Yao et al., 1993; Jones and Sharp, 1997)。甲殻類では、メチルファルネソエイト(methyl farnesoate)が昆虫の幼若ホルモンと相同な機能をもっている(LeBlanc et al., 1999)。メトプレンは幼若ホルモンの類似物質であり、甲殻類において内分秘かく乱と思われる様々な影響を誘発する。メトプレンは、生殖能力の低下(Templeton and Laufer, 1983; McKenney and Celestial, 1996; Chu et al., 1997; Olmstead and LeBlanc, 2001a)、幼生の発達阻害(Templeton and Laufer, 1983; Celestial and McKenney, 1994)、成長速度および脱皮回数の減少(Olmstead and LeBlanc, 2001a)、性成熟遅延(Olmstead and LeBlanc, 2001a)を引き起こすことが報告されている。さらにメトプレンは、オオミジンコ(*Daphnia magna*)で雄の過剰発生を促すことも指摘さ

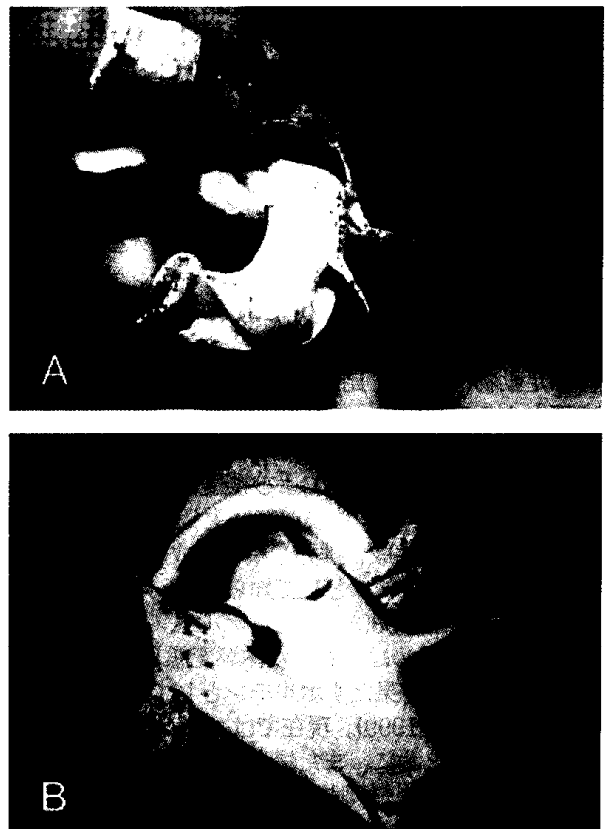


図4.7 一般的なバイガイ(*Buccinum undatum* L.)におけるインボセックス。A) インボセックスでない雌のバイガイ: 頭部、触手(右側)、胴体は滑らかである(写真の左下方は伸びた足) B) インボセックスの雌: 皮膚の突出は体の右側、右の触手の下に伸びている。これはインボセックスの表れである。写真は、オランダ王立海洋研究所のC.C. ten Hallers-Tjabbes, H. Kraai, J.P. Boon博士らによる提供。

れた(Olmstead and LeBlanc, 2001b)。これらの結果の多くは、環境中で測定されたメトプレン濃度よりもかなり低い濃度で起こっていた(Knuth, 1989)。また、アトラジンおよび4-NPのような環境化学物質は、ミジンコ類の雄の発生を刺激することが示されたが(Dodson et al., 1999a)、反対にディルドリンの暴露では、ミジンコから産まれる雄の数が減少した(Dodson et al., 1999b)。これらの観察により、環境化学物質が甲殻類の幼若ホルモン調節機構に作用して有害な影響を及ぼす可能性が示された。

4.6.2.3 昆虫における脱皮阻害および奇形 内分泌機能の変化を目的とする殺虫剤の開発により、ある種の化学物質が昆虫の内分泌系に及ぼす影響に関する報告が数多く公表されている。標的ではない昆虫への殺虫剤による内分泌かく乱作用についても報告がされている。例えば、果樹園へのフェノキシカルブ(幼若ホルモン類似物質)散布は、ミツバチの幼虫の発達に有害な影響を与えることが示されている(LeBlanc et al., 1999)。

エクジステロイド受容体アゴニストであるテブフェノジドは、ある種の昆虫でエクジソン分泌過剰を引き起こす(Wing, 1988)。これらの影響では、コナガ (*Plutella xylostella*) およびニクバエの仲間(*Neobellieria bullata* Parker)の後胚発生の遅れなどが認められた。テブフェノジドはまた、コロラドハムシ(*Leptinotarsa decemlineata*) およびオオモンシロチョウ(*Pieris brassicae* Hubner)の脱皮を阻害し、ニクバエの最初の脱皮を早め、トウムシの仲間(*Oncopeltus fasciatus* Dallas)で幼虫-成虫の中間型の発現を引き起こす。この種では暴露の結果不妊が生じた(Darvas et al., 1992)。Darvasは、さらにテブフェノジドの暴露による昆虫の翼と下顎の奇形を発見した。

植物性外因性ステロイドは水生昆虫においてホルモン作用を示すことが報告された(Adler and Grebenok, 1995)。製紙・パルプ工場の排水は植物性外因性ステロイドを含んでおり、トンボの幼虫の脱皮に影響を及ぼすことが明らかになった(Subramanian and Varadaraj, 1993)。製革工場の排水に暴露した同種のトンボは、1回目の脱皮までの時間が短縮された。著者らは、排水の含有物がエクジステロイドの代謝を阻害した可能性を示唆している。

ユスリカ科の幼虫では、DDE、重金属および製紙・パルプ工場の排水で汚染された堆積物への暴露によって、口吻やその他の頭殻の部位における奇形の発生率が増加した(Matthiessen et al., 1999)。比較実験では、自然環境下と同様の濃度の重金属に暴露させることにより、ユスリカ科の幼虫の奇形が誘導された(Dickman and Rygiel, 1996)。これらの結果の原因となる基本的メカニズムはわからないが、誘起された発生学的異常から、内分泌系に基づくメカニズムが関与しているという仮説が提示された。

4.6.3 結論

無脊椎動物門は、その多様性からこれらの動物の健康

へのEDCsの潜在的な危険性を決定するには数多くの問題が存在する。大部分の無脊椎動物の内分泌学についての知識の不足がこれらの問題を複雑にしており、また無脊椎動物の中では節足動物の内分泌学の理解が最も進んでいるにもかかわらず、我々の理解はまだ十分ではない。脊椎動物でのEDCsの影響は、無脊椎動物において観察された結果に必ずしも類似しないことは明らかである。反対に、無脊椎動物は、脊椎動物において問題にならない化合物の内分泌かく乱作用に対して感受性をもっている。水生および陸生の両無脊椎動物の種が、環境中のEDCsの暴露により影響を受けた度合いを評価するためには、さらに多くの野外を中心とした研究が必要である。

4.7 不確実性および研究の必要性

本章の中で報告されたケーススタディは、野生生物において観察された影響が、EDCsとして機能する物質に起因する可能性があるという確固たる証拠を提示している。一方、内分泌かく乱との因果関係を示す証拠が不明瞭あるいは存在しない場合が数多くある。EDCsに起因する野生生物の多様な応答は、大規模な化学物質の汚染を受けた地域に生息する種において最も顕著に現れていることは明白である。比較的低濃度の化合物に汚染された地域(つまり背景レベル)でも野生生物に重大な危険をもたらすのか、あるいは影響を及ぼす範囲がこれまで調査された野生生物に限られるのかどうかについての疑問には答えが出ていない。

こうしたケーススタディは、多様な種における化学物質の暴露と生理学的な機能障害の因果関係を立証する上で遭遇する問題の一部を明示している。全ての環境毒性学的な調査は、成長、生殖および生存に影響を及ぼす様々な要因が存在するために、複雑を極める。例えば、食物の有効性、疾病の状態、競争および生息地の消失が野生生物への深刻なストレスとなり、野生生物にもたらされるEDCsの危険性を評価する上で測定されるエンドポイントに影響を与えている。その他の混乱をまねく要因としては、多くの野生生物の種についての内分泌、生殖、発生生物学的な知識の不足が関係している。EDCsの影響を特に受けるおそれのある胚発生の重要な時期が存在することが認識されているが、この問題についての研究はほとんどされていない。野生生物はこのような多様性をもつが、調査研究はごく少数の種に焦点をあてているため、反応がEDCや他のストレスによるものと推定するには不適切であるかもしれない。現時点では定常的な環境毒性評価は、数種の野生生物にのみ着目する傾向にある。このような調査法では環境に対する人為的影響の生態学的関連性を評価することは十分にできない。例として、研究の少ない鳥類の種の1つにスズメがあげられる。何種類かの鳴き鳥の個体数が広範囲で減少したことが明らかになっているにもかかわらず、このようなこと(スズメの研究がない)があるのである。同様に、無脊椎動物が生態系の構造および機能の解明の鍵であると認知されているにもかかわらず、無

脊椎動物を考慮にいれた研究はほとんどなかった。

大部分の野生生物の生態リスク評価は、群落や個体群に焦点を置く。しかし、野生生物への EDC の影響を考察する場合、その焦点は各個体にあてられる向きがある。このことは、生理学的変化がどのように各個体に影響するか、あるいは、個々の応答の結果がどのように群落と個体群に影響するかについて、限定的にしか理解されていないため問題がある。成長阻害、生殖への影響、子孫の生存率、性比率の変化、そして世代を超えた影響の生態学的な重要性を定量化することは難しい。考慮に値する調査分野は、EDCs の多世代暴露の結果、人工的な選択が行われた可能性についてである。

一般の実験モデルと比較して、多くの野生生物種は、その生活様式のために系統的な方法で試料を採取することは難しい。野生生物の一部の種において、EDC による影響(個体数の減少、奇形)の度合いを決定するためには、個体群の状態についての基礎データを得るために長期モニタリングが必要である。EDCs の相対的危険性を他のストレス要因から描出しようと試みる場合、また環境中での新たな化学物質の放出にともなう動向分析をする上で、このような研究が基本となる。

現在までの野生生物における多様な応答の結果を踏まえて、今後も EDCs によって野生生物にもたらされる危険の及ぶ範囲について調査研究を続けることが重要である。しかし、生態リスク評価に関する限り、「内分泌かく乱化学物質仮説」の議論は、やや恣意的である。重要な問題は、成長、生殖および生存に対する影響の可能性という視点から野生生物の個体群の状況を評価することである。このためには、危険にさらされている個体群を識別し、重大な知識の不足を補うための資源を提供し、また野生生物に対する影響を評価する上で内分泌学、生理学、生態学および疫学における最新の方法が確実に採用されるべく、国際的な規模での共同作業および協力が必要であろう。最後に、EDCs による真のリスクが理解され、政策の決定および規制の実施が最適な科学的知識に基づくように、我々は研究の結果を広く効果的に伝えていく必要がある。