

第6章 ヒトと野生生物におけるいくつかの潜在的 EDCs の暴露

6.1 緒言

信頼性のある暴露データが存在するか否かは、EDCs 暴露と健康影響の因果関係を評価するための極めて重要な構成要素となる。前章においては、野生生物とヒトに対する EDCs の影響について、現状の科学水準による検討を行った。本章では、野生生物とヒトに関する事例研究を通して、EDCs に関連する暴露問題と分析手法と方法論に焦点を置いて述べる。ただしここでは、潜在的 EDCs への暴露について、公表されているすべてのデータを評価するつもりはない。ヒトと野生生物の EDCs への暴露の程度やパターンに関する知見には限りがある。現在入手できる暴露情報は、主として、ヨーロッパと北米における残留性有機汚染物質(POPs)の濃度に関する情報に限られている。発展途上国における暴露や残留性のより低い EDCs に関する情報はもっと少ない。POPs は世界中に運ばれ、これまでそうした化合物を使用したことのない地域にまで運ばれている。温暖な気候の地域から寒冷な気候の地域にまで POPs がかなり再分布している(de March et al., 1998)。多数の POPs が生産中止となっても、それらは何十年にもわたり環境中に残存し、またある種の製造過程から非意図的に生産され続けるであろう。本章では、大量のデータを収集し評価を行った。これらのデータは付録 I に要約した。しかしながらこれらのデータの大部分は、EDCs の暴露と健康への悪影響の間の関連性を評価するという目的で作成されたものではない。こうした関係が明らかに実証されたケースはごくわずかである(第4、5および7章参照)。

暴露研究では、様々な条件下での化学物質との接触の特性と程度を決定することを目的とし、外部環境の測定(大気、水、食品中のレベルなど)と内部環境の測定(血液、尿、母乳中のレベルなど)の2つを含んでいる。一般的に言って、この課題へのアプローチには、直接的あるいは間接的な手法、環境や組織中の濃度の測定、質問表によ

る調査、個人に装着するモニタリング装置、生物指標、数学的モデル(Paustenbach, 2000; IPCS 2000)などが含まれる。また、化学物質の発生源、挙動、移動、ある特異的な媒体中あるいは生物種の中での変換や分解に関する何らかの知識が必要とされる。主として問題になるのは、暴露の大きさ、持続期間、頻度を評価することと、関与するそれぞれ化学物質の数を推定することである。暴露についての包括的な研究は、極めて高いコストを必要とし、予算や倫理面に配慮しなければならないことからしばしば制約される。したがって、優先順位を設定し、目的を明確に定義しなければならない。暴露評価を実施する理由として、疫学ないし野外調査、実態と方向性の決定、リスク評価分析とリスク管理の目的などが含まれる。

本文書では、EDCs とは「内分泌系の機能を変化させることにより、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団(またはその一部)の健康に有害な影響を及ぼす外因性化学物質」と定義されている。化学物質の範囲は多様であり、天然および合成ホルモン、植物エストロゲン、農薬、多種類の工業用化学物質とその副産物などが含まれる。こうした著しい多様性があるため、「典型的な」EDC を定義することは不可能であり、個々のケースは、どの化学物質を測定しているか、何の媒体や生物組織中の化学物質を対象としているかについて考慮しつつ、慎重に評価されるべきである。さらに、構造上の多様性に加えて、EDCs の物理化学的性質には大きな違いがある。EDCs のいくつかは残留性で親油性であり、脂肪組織中に蓄積され、乳汁に分泌される。一方、その他のものは親水性で速やかに分解され短期間しか存在しないが、発生の重要な時期に存在する。複合混合物(例えば、下水処理物、工業排水)の中には「ホルモン様活性」成分が含まれるものもあるが、特定の化学物質の存在は十分に解明されているわけではない。天然ホルモンや植物エストロゲンは広く存在するが、これら天然の EDCs は環境中の EDCs よりずっと強力である可能性があり、分析上困難な問題がある。

第6章 略語表

AMAP	北極地域監視評価計画	HCB	ヘキサクロロベンゼン	POPs	残留性有機汚染物質
APs	アルキルフェノール	IARC	国際がん研究機関	QA/QC	品質保証/品質管理
APEs	アルキルフェノールエトキシラート	IPCS	国際化学物質安全性計画	SARs	構造活性相関
APEOs	アルキルフェノールポリエトキシラート	NHANES	全米健康栄養調査	SCOOP	食品関連問題科学協カプログラム
BAF	生物蓄積係数	NP	ノニルフェノール	SEPA	スウェーデン環境保護庁
CALUX	化学物質によって誘導されるルシフェラーゼ遺伝子発現	NPEs	ノニルフェノールエトキシラート	TBT	トリブチルスズ
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン	NPECs	ノニルフェノールポリエトキシカルボキシラート	TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
DES	ジエチルステルベストロール	NRC	米国学術研究協議会	TEFs	毒性等価係数
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン	OCs	有機塩素系化学物質	TEQs	毒性等量
d.w.	乾燥重量	OH-PCBs	水酸化ポリ塩化ビフェニル	TIE	毒性同定評価方式
E2	17β-エストラジオール	PBDEs	ポリ臭化ジフェニルエーテル	UNEP	国連環境計画
EDCs	内分泌かく乱化学物質	PCBs	ポリ塩化ビフェニル	USA	米国
ELISA	酵素免疫測定法	PCDDs	ポリ塩化ジベンゾジオキシン	US EPA	米国環境保護庁
EO	エトキシ単位	PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン	WHO	世界保健機関
ER	エストロゲン受容体(α, β異性体)				

一般的に、EDCs に対する暴露研究は、他の毒性化学物質に対する研究と類似している。しかし、ホルモン活性があると報告された化学物質の多様性、暴露の時期と期間、EDCs の暴露について現在入手可能な情報が一般的に不足していることなどは、特に重視する必要がある。

EDCs の野生生物とヒトにおける暴露評価を複雑にしている最も重要な事柄のひとつは、その生物の発生段階に関わる暴露の濃度、時期および期間である(第2章参照)。内分泌系のプログラムが機能している発生途上の一定期間の暴露は、持続的な変化をもたらす可能性がある。これに対して「プログラムが機能していない」時期の暴露では、何ら重要な影響や、検出可能な影響を発生させることはない(第3章参照)。野生生物の場合、発生に対して決定的な影響を持つ時期として、子宮内ないし卵内への暴露、すなわち、ライフサイクルにおける異なる段階での暴露、あるいは強い季節性のある生殖サイクルにおける異なる段階での暴露がある。ライフステージが異なれば環境も異なり(例えば、ある種の昆虫の卵は水環境中で生育するが、成虫は陸で生息する)、結果として異なる暴露を受けることにもなる。ある種の野生生物では、哺乳仔は、脂肪に富んだ母乳(アザラシにおいては、脂肪分は70%を越えることがある)中に含まれる生物濃縮されたEDCsにより、後のライフステージで受けるよりも、キログラム体重当たりずっと高い濃度の汚染物質を授乳期間中に摂取する可能性がある。哺乳類や鳥類や魚類の胎生期あるいはそれに相当する発生段階におけるEDCs暴露が最も重要であることは明らかである(第4章と第5章参照)。例えば、PCDDs/PCDFs とダイオキシン様PCBsの暴露は、五大湖の魚食性鳥類のコロニーに見られる生殖障害や催奇性作用(Bowerman et al., 1995; Helander et al., 1999; Tillitt et al., 1989, 1992)や、バルト海アザラシの生殖や免疫系の機能障害(Bergman, 1999a)との関連が示されている。タイセイヨウサケの銀化変態中のNP暴露(Fairchild et al., 1999)は、有害影響を発生させることがある。魚類において被害を受けやすいのは、ヒレの形成期であり、この時期にレチノイン酸の暴露により大きな影響を受ける(Vandersea et al., 1998)。レチノイン酸は、脊椎動物に対して催奇性があることが知られており(La Clair et al., 1998)、カエルの変態に重要な役割を果たしていることも示されている。PCBsは、レチノイン酸活性を阻害することが報告されており(Burkhart et al., 1998)、このメカニズムを介して生物に影響を与えている可能性がある(Vandersea et al., 1998)。

ヒトでは、暴露を受けた年齢(すなわち、特定の発育段階)も、EDCsの影響を評価するのに重要である(第5章参照)。胎生期、新生児期、小児期および思春期は、EDCsによる干渉に対して潜在的に感受性の高い発育時期と思われる。例えば、脳の発達期にEDCsに暴露された場合、脳に対し不可逆的な影響を引き起こす可能性があるが、一方で、十分に分化が終わった脳では、同様の暴露であっても検出可能な影響を起こすことはない。小児期におけるPCBs暴露の神経行動学的な機能への影響は、暴露が出生前か出生後かで違ってくることを示されている

(Jacobson and Jacobson, 2001)。観察される影響の重篤度とタイプは、PCBへの暴露の用量と期間とによって異なってくる。最近、Longneckerら(2001)は、子宮内でのDDT暴露は出生時のSGA(妊娠齢に比較して出生時体重が少ない)児と関連性があり、出生後の暴露では幼児の発育上観察できるような影響が見られないことを示している。したがって、EDCsのヒトや野生生物への影響を適切に評価するためには、発育の重要な段階における暴露データを収集すべきである。これは難しいが本質的に重要な課題であり、将来のEDCのモニタリングや暴露評価研究をデザインする上で大きな意味をもっている。

POPsの地球規模での暴露の程度と時間的な推移に関するデータの一部は入手できるが、異なる方法で収集、解析、報告されたものが多いため、データの比較や新規データの評価は困難である。一般的には、ある種の塩素化されたPOPs(例えば、PCBs)の環境と生体組織中の濃度は、いくつかの国ではこれらの化学物質の禁止あるいは段階的中止などの規制に対応して減少している(UNEP, 2001)。しかし、多くの国々では、まだ懸念事項のままであり、将来の方向については、まだ不確定な部分が残されている。塩素化化合物とは対照的に、特定のポリ臭素化化合物(例えば、PBDEs)は増大しているように見える(Meironyte et al., 1999)。POPsに関する国際協定の一部として、UNEPは潜在的EDCsに対する追加的地域監視計画を開始した(UNEP, 2001)。

EDCに関する暴露データのほとんどは、比較的高濃度に暴露された成人集団を含んでいる。異なる発育段階における低濃度の暴露データは殆ど入手できていないが、一部の国々では小児と妊婦に対する暴露監視計画を開始している(Needham and Sexton, 2000; Nören and Meironyté, 2000)。低残留性のEDCs(例えば、フタル酸エステル、APs)についての情報は、負荷と暴露がより詳しく評価されているTBTを除いて殆ど入手できない。そこで、次のような疑問が残る。世界の様々な地域で起こるEDCs暴露は、どこで、いつ、どのように、そして誰に起きうるのか。ヒトや野生生物への暴露は、開発途上国と先進国の間でどのような類似性を持っているのか。どのような集団や群が最も影響を受けやすいのか。こうした疑問に適切に応えるために、EDC暴露と反応関係についての地球規模の、統合的かつ協力的なモニタリングと研究計画が緊急に必要とされている。

6.2 暴露に関する全般的な問題

すでに述べたように、EDCsに関する暴露をめぐる問題と方法論は、他の化学物質と類似している。この節においては、暴露源、環境中での挙動と移動、様々な媒体中における暴露経路、生物学的利用率、生体内蓄積、薬物動態学、体内用量といった、一般的な暴露問題を簡潔に要約する(図6.1参照)。

6.2.1 暴露源

ホルモン様の働きを示す広範囲の化学物質があることは以前より報告されている。一部のEDCs(例えば、農薬)は意図的に環境に放出されるが、大部分の環境汚染物質

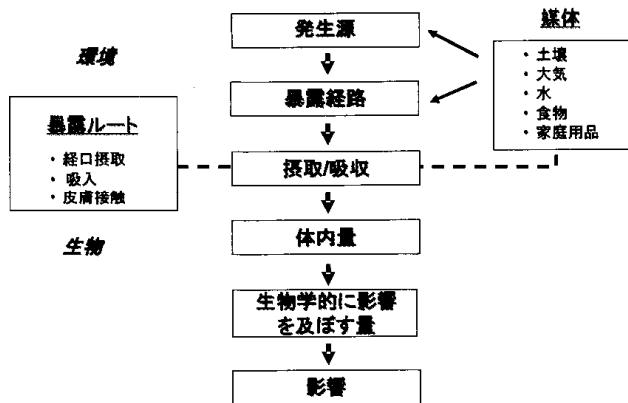


図 6.1 曝露および影響の経路

の放出は非意図的である。化学物質の非意図的な放出は、その化学物質の(例えば、生産、消費、廃棄という)ライフサイクルの一部あるいは全部で起きる可能性がある。「ダイオキシン様」化学物質(例えば、PCDDs/PCDFs)は、多様な製造過程や燃焼過程における副産物として、非意図的に生成される(Fara, 1999; Tobin, 1986)。また、ごみ埋め立て地域からの漏出や下水処理汚泥による拡散も曝露源である(Daughton et al., 1999)。一部のヒトや野生生物の食餌として重要な成分である植物や菌由来のエストロゲンなど、天然に存在する EDCs 曝露は世界中で起きている。植物エストロゲンであるイソフラボノイドは、大豆や他のマメ科の植物に、またリグナンは穀類や多くの果物や野菜に、クメスタン(別名クメストロール; 内分泌かく乱作用があると疑われるフラボノイドの一種)はクローバーやアルファルファに含まれている。これらはすべて、ヒト体内での半減期は比較的短く、その代謝産物は尿や糞便に検出されている。また、植物エストロゲンはパルプ工場の排水中からも検出され、特定の魚類の生殖機能に影響を与えている(第4章参照)。天然の EDCs 曝露の程度は、生物種や個体や地域によって大幅に変動する。

6.2.2 曝露経路

EDCs の物理化学的特性の範囲は多様であることから、これらの化学物質は、環境中で様々な形で分解や作用をし、ヒトおよび野生生物双方の曝露経路に影響を及ぼす。これらの化学物質の分解を促進する非生物学的な要因には、温度の上昇、太陽光の増大、好氣的な条件などがあり、その分解速度は、世界の温暖で日射の多い地方で、より速やかに進行すると考えられる。その他の過程(例えば、加水分解、酸化作用、ラジカルや光化学的な反応など)も環境中で化学物質を変換させる。これに対して、EDCs の疑いがある物質の一部(例えば、POPs)は、環境中で容易に分解せず、一部のコンパートメント(例えば、堆積物)に蓄積されるか、発生源から遠距離を移動する。

曝露は、大気、水、土壌、堆積物、食品、消費者向け製品を介して起こる。化学物質はその後、摂取、吸入、皮膚接触(エラ経由を含む)によって体内に入り、細胞膜を通過し、血流中に吸収される(Crosby, 1998)。様々な曝露経路のうちどの曝露経路がどの程度寄与するのは、生

物の種やライフステージにより異なる。これらについて、以下に要約する。

6.2.2.1 大気 いくつもの化学物質であれ、その大気中濃度は、水、植物あるいは土壌と接触した時の固有のあるいは相対的な揮発性に依存している。気象条件(例えば、温度、風速、湿度など)は大気中の濃度に影響を与えるため、地域的あるいは地球規模で曝露を評価する際には考慮に入れておかねばならない。また、揮発性の低い化学物質は大気中の粒子状物質としても存在している。既知の EDCs の大多数を含む半揮発性の化合物も大気中の粒子状物質とある程度結合しているため、血流中への吸収と消化器管を介しての摂取に影響を及ぼす。大気中のその他の EDCs は、植物の葉や棘、草、土壌などの陸生システム(Jones et al., 1994)に付着して蓄えられるか、あるいは水生システムに至り食物連鎖に取り込まれる(Stapleton et al., 2001)。EDCs の大気中濃度と、粒子状物質と気相との間での分布は、EDCs の長距離移動の能力に影響し、その結果、間接的に、海洋、陸水系、または陸生環境からの曝露に影響を与える。大気を媒体とした曝露で潜在的に重要な EDCs は、残留性のあるハロゲン化化合物(例えば、リンデン)や非ハロゲン化単環、二環、多環芳香族炭化水素、フェノール、フタル酸エステルなど質量の低い化学物質から成る。大気由来の EDC 吸収量の算出には、実験データないしモデルからの推定値が必要である。大気中の濃度、呼吸数、吸収効率が既知の場合には、ヒトの吸入量を測定したり、計算することも可能である(Paustenbach, 2000)。国の大気モニタリング計画の一環として、多くの潜在的 EDCs が定期的にモニターされているが、これらのデータが特に野生生物やヒトへの EDCs 曝露を評価するために収集されることはほとんどない。

6.2.2.2 水 水は、多くの水呼吸生物種(例えば、魚類、水生の無脊椎動物)を取り巻く環境媒体であると同時に、ヒトや陸上生物によって消費される。表層水からは、多様な農薬、工業用化学物質、天然ホルモンが検出されてきた。化学物質は、水中で溶解するかあるいは粒子状物質に結合する。水生生物種において化学物質の摂取は、エラを介した直接の接触か、あるいは食餌を介して起こる。半残留性あるいは残留性有機化合物の生物濃縮は、生物体の脂質と周囲の水との間での平衡分配関係に依存し、エラの表面が重要な役割を果たしている(MacKay and Fraser, 2000)。魚類やイガイは、周囲の水から NPs (Larsson et al., 1999; Lye et al., 1999; Wahlberg et al., 1990)、ハロゲン化フェノール(Asplund et al., 1999)、エチニルエストラジオール(Larsson et al., 1999)などを蓄積することが示されている。

飲料水は、EDCs のヒトへの潜在的曝露源の一つであるが、異常な汚染が起こらない限り主要な曝露経路にはならない。先進国においては、飲料水は通常、混入微生物、浮遊粒子状物質、いくつかの有害化学物質(例えば、農薬、芳香族炭化水素など)の除去処理が行われている。一部の例では、水処理の過程で別な化学物質汚染が起き

ることがある(IPCS, 1999)。開発途上国では、普通飲料水は浄化処理されないため、しばしば工業由来や天然に存在する化学物質で汚染されている。水からの汚染物質の吸収量を計算するモデルも利用可能である(IPCS, 2000)。飲料水は、残留性親油性化学物質の主要な暴露源とは見なされていない(Liem et al., 2000)。

6.2.2.3 土壌 多数の潜在的EDCs(例えば、PCBs、ダイオキシン、PBDEs)は、世界各地の土壌中や下水処理汚泥から検出されている(Lega et al., 1997; Hale, 2001; Kocan et al., 2001; Stevens et al., 2001)。土壌と密着して生息しているある種の野生生物種(例えば、線虫類、カタツムリ、昆虫)にとっては、これが主要な暴露ルートである。これらの生物は、ある種の鳥類や陸生動物にとって、食物連鎖の一部になっている。農場の家畜類は、放牧を通して汚染土壌に暴露され、結果として、この食物連鎖経路を介してヒトの暴露に寄与している可能性がある。

6.2.2.4 堆積物 堆積物は、それと密着してあるいはその中で、一生あるいは一時期、生息しているある種の野生生物にとっては、暴露経路となる。ある種の化学物質は水中に懸濁している粒子状物質に分配されるが、その懸濁粒子状物質は堆積物に付着して蓄積される。親油性物質と結合した大気中の粒子状物質の持続的な降下と再堆積も、この経路を介した暴露を増大させている。ヨーロッパの河口域における堆積物中のPCDDs/PCDFs、PCBs、およびある種の臭素化難燃剤に関するデータは入手可能である(Sellström et al., 1999a; van Zeil 1997; Olsson et al., 2000c)。アルキルエトキシラートやNPのよう残留性の低い化学物質(Bennett et al., 1998; Lye et al., 1999)もまた、エストロゲンやアンドロゲンステロイド(Thomas et al., 2001)と同じように堆積物中に存在することが報告されている。このルートを介したヒトへの暴露は少なく、海底に生息している生物の摂取の場合に限られている。

6.2.2.5 食物 一般に、食品を介したEDCsおよび潜在的EDCsの摂取は、ヒトおよび大多数の野生生物にとって主要な暴露ルートであり、生物蓄積や生物濃縮が起きていると考えられている。食事由来の暴露による寄与の程度は、食事の好み、食物連鎖に占める位置、摂取する食品の種類と量により変動する。残留性で親油性の有機汚染物は、しばしば食物連鎖の頂点にいる生物種に蓄積することが多い。魚類を餌とする鳥類や海洋哺乳類は、餌にする魚類や周辺の海水中において見出されるよりも、ずっと高濃度にPOPsが蓄積していることが確認されている。場合によっては、その濃度は数百倍から数百万倍も高くなることもある(SEPA, 2001)。例えば、バルト海のハイイロアザランにおいては、脂肪組織におけるDDTやPCBの総濃度は、主な餌としているニシンよりも平均100倍高い値を示した(Bignert et al., 1998c)。北極の海洋生物食物連鎖の頂点に位置するホッキョクグマの総PCBは、スカンジナビアの女性より100倍高い濃度を示

した(Henriksen et al., 2001a)。これら最強の肉食動物に見られる高濃度のPCBは、極めて特異的なPCB同族体の生物蓄積に由来した結果である。

一般に、海洋哺乳類、肉食性でありかつ魚食性の鳥類、および肉食性の魚類のPOPs濃度は、陸上の野生生物や、食物連鎖上のレベルがより下位に位置する野生生物より高い(Jansson et al., 1993)。生殖機能不全、催奇性、卵殻薄化などの影響が観察されるのは、こうした動物たちの仲間である(第4章参照)。ある種の野生生物種においては、母乳の脂肪中に含まれたEDCsに暴露されている胎児は、授乳期においては、その後のライフステージに較べてキログラム体重当たり、より高レベルの汚染物を摂取している。ヒトは植物と動物の双方を摂る傾向があり、食物の選択は集団の文化や地理的な特性によって異なるので、潜在的EDCsへの暴露はヒトごとに大きく異なる。生存のために必要な食物を汚染された生物種に依存しているヒトでは、より高濃度のPOPsが蓄積されることが示されている(Borrell et al., 1993; Hansen et al., 1998; Lindström et al., 1999)。最もPOPs濃度が高い集団の一つとして観察されたのは、カナダ北部とグリーンランドのイヌイット族(Ayotte et al., 1997; Hansen et al., 1998)とフェロー諸島の女性(Fängström et al., 2002)である。同様に、汚染された脂肪分の豊富な魚類を大量に摂取している集団では、残留性親油性化学物質の高い残留が見出されている(Jacobson et al., 1996; Svensson et al., 1991, 1995)。幼児にとって、母乳はEDCsの主要な暴露源であると思われる。授乳期は生長や発育の上で感受性の高い時期となっている。哺乳ビン中のミルクやベビーフード中のEDC濃度に関してはほとんど知られていない。

食物を介してのヒトの化学物質への暴露は、陰膳法による食物群の化学的な分析をすることで直接評価することが可能である。また、マーケットバスケット方式あるいは一日摂取量調査(例えば、食事日誌、食事の頻度に関するアンケートなど)を通して間接的に評価が可能である。一日摂取量調査は、国が供給する食料の安全を確保するために、長年にわたり多くの国々で実施されてきた(FAO/WHO, 1995)。食事は、国により、また国内での亜集団により大きく異なることがあるため、食物を介したEDCs暴露の推定方法は、それぞれの状況に応じて検討する必要がある。

ヒトにおける食物を介した残留性親油性化学物質の暴露は比較的よく研究されている。最近、10カ国によるPCDDs/PCDFsとダイオキシン様PCBsの食事摂取に関する大規模評価が、EUから出版された(SCOOP, 2000)。その他の研究(Darnerud et al., 2000)では、乳製品、肉類、魚類、魚加工品が先進国におけるEDCsの主な暴露源であり、その汚染の割合は、その食物の原産地(例えば、バルト海産の魚類)あるいは暴露状況(例えば、オランダ産の牛乳)に依存することを示している(Liem et al., 2000)。

6.2.2.6 消費者製品 ヒトにおいては、多種多様な消費者製品(例えば、洗濯用品、個人用品、化粧品、園芸用化学

物質などが、吸入、喫食、皮膚接触などの暴露経路を生み出す。特に懸念が持たれているのは、小児が玩具や輪形おしゃぶりをしゃぶったり噛んだりすることによるフタル酸エステルの暴露の可能性である(Steiner et al., 1999)。

6.2.3 摂取と吸収

摂取(intake)は暴露における吸入や(経口)摂取の経路に関連するのに対して、吸収(uptake)は皮膚接触と関連している。もし細胞膜を隔てた能動輸送がなければ、吸収(absorption)は化学物質の濃度勾配と細胞膜の透過能に依存する。分子量が約 1000 Da までの化学物質は、生物学的利用率があり、生物膜を通過して移動することが報告されている(El Dareer et al., 1987)。環境中の潜在的 EDCs の大半は 200~600 Da の分子量の範囲にある。もしも生物学的に利用可能である場合には、体内用量は吸収または取込部位近辺の媒体(通常は血液)中の濃度とほぼ同じになる。ある特定の細胞の型あるいは組織中においては、EDCs やそれらの代謝産物の特異的な結合性により局所的に大幅に高い値を示す。なぜなら、一部の EDCs はホルモン輸送タンパク質や細胞の受容体に結合しうるからである(Lans et al., 1993; Lund et al., 1988; Brouwer et al., 1998; Poellinger, 2000)。また、能動輸送のメカニズムも EDCs の吸収に一役買っているようである(Tsuji and Tomai, 1996)。

6.2.4 体内用量と薬物動態

体内用量とは吸収された化学物質の量であり、代謝、輸送、蓄積、排泄による作用を受ける。体内用量の決定において重要となる媒体は、血液、母乳、脂肪組織/脂肪、筋肉組織である。これらすべての試料を野生生物から得ることは可能であるが、母乳を除いては、侵襲を伴う採取が必要になり、このことは試料採取を実施する上で特に問題となる。ヒトの場合は、血液や母乳の試料入手は比較的容易であるが、倫理的、社会的な問題に配慮しなければならない。半減期の短い物質に関して体内暴露データを得ることは、それらが恒常状態の濃度で組織中に存在している場合でない限り困難である。容易に代謝され、特異的な代謝産物がはっきりしている化学物質の場合は、排泄物中の代謝産物の濃度から暴露を推定することができる。ある化学物質の暴露の特性と、代謝、輸送、蓄積および排泄の時間的経過は、いつ試料を採取すべきかということと重要な関係がある。体内用量の測定は、暴露発生の実証、すべての暴露経路の統合、体内由来の用量の包括(例えば、脂溶性 EDCs の再代謝)を含む多くの利点がある。欠点としては、暴露の起源と経路についての情報の欠如、上で述べたタイミングの問題、比較に必要なバックグラウンド情報が一般に欠落していることである。

化学物質の薬物動態は、暴露決定に大きな役割を果たしている(van Birgelen and Van den Berg, 2000)。EDCs は、本来の働きとしてホルモン作用を及ぼすかあるいは代謝産物によってそうした作用を及ぼす(第 4 章、第 5 章参照)。PCBs のような残留性のある親油性化学物質は、

残留性の代謝産物と残留性のより低いフェノール型代謝産物の双方を生成する(Letcher et al., 2000)。いくつかの芳香族化合物は、ホルモン様の活性代謝産物を生成することで知られている。例えば、DDT からは DDE が(Metcalf, 1973)、DDE からはメチルスルホニル-DDE が(Lund et al., 1988)、PCBs からは水酸化ポリ塩化ビフェニル(OH-PCBs) (Letcher et al., 2000, Sundström et al., 1976)が生成される。多くの PBDEs は OH-PBDEs に(Öran and Klasson Wehler, 1998)、アルケニルフェノール・エトキシラートは APs に(Sharpe et al., 1995; Nimrod and Benson, 1996)生体内で変換される。EDCs とそれらの代謝産物は、生体には異物であるすべての化学物質と同様に、同一の経路とメカニズムによって生物体内を移動する。胎盤を通過し血液脳関門を介した化学物質の取込は極めて重要であり、その化学物質の構造と極性に依存する。例えば、フェノール性化合物は中性化合物よりも容易に胎児に運ばれる(Sauer, 2000; Meironyté Guvenius, 2002)。脂質以外の組織中における一部の EDCs の特異的な停留の例としては、肝臓(PCDD/PCDF や他のダイオキシン様化学物質)(Birnbbaum and Tuomisto, 2000)、肺(PCBs、メチルスルホン)(Brndt et al., 1985; Lund et al., 1985)、フェノール性化合物の血液中の停留(Bergman et al., 1994; Sandau et al., 2000; Sjödin et al., 2000)、DDE メチルスルホンの副腎皮質への結合(Lund et al., 1988) などがある。

6.3 ケーススタディ

この節では、世界の異なる地域から入手した、特定の潜在的 EDCs に関する暴露情報の範囲とタイプを説明するために、野生生物とヒト双方についての数種類のケーススタディを要約する。ここでは、一般的な結論のみを述べ、これらの結論の裏づけとなるデータは付録 I にまとめた。

6.3.1 野生生物への暴露

以下のケーススタディは、暴露経路の多様性と影響を受ける生物種、および食物連鎖を介した残留性 EDCs の生物濃縮の重要性を示すために選定された。暴露情報は、環境中と生物相中の濃度に関してまとめ、入手可能な場合には時間的な推移についても付記した。

6.3.1.1 残留性親油性 EDCs 上述したように、入手可能な最も包括的なデータセットは、DDT や PCBs のような一部の POPs に集中している。世界の異なる生態系を代表する 3 カ所の地域から選ばれた暴露データをここで要約する、1)閉鎖的な海域であるバルト海、2)淡水湖沼系である米国の五大湖、そして、3)遠隔の比較的過酷な環境の北極圏である。表 6.1 は、これらの地域に影響を与える残留性 EDCs の例と、影響を受け、あるいは研究されている生物種を一覧にしたものである。

6.3.1.1.1 バルト海

環境：バルト海は、DDT と PCBs の最も深刻な汚染を被った海洋地域であり、その原因は排水領域に高度に工

業化された生活圏が存在するためである。この生態系は世界の温帯に位置し、明確な四季の変化がある。北部では、表面は通常1年のうち数ヶ月も氷に覆われるが、南部地域では氷に被われることは稀である。海水は汽水であり、潮位の変動は南部で数センチ、北部では感知できないほどである。バルト海は閉鎖された海であるため、北大西洋からの清浄な海水との交換による希釈の効果は小さい。その上、下層水の塩分濃度が高く表層水では低いというように塩分勾配が大きいために、バルト海内部での海水の循環は抑制されている。表層水温の季節的変動は、その他の大半の海域よりも大きい。そのため、バルト海に生息している生物種は比較的少ない。その生物群集は、海洋性生物種(ニシン、タラ、アザラシなど)と淡水性生物種(スズキ、カワカマスなど)が混ざった構成となっている。頂点の消費者にとって、脂肪分に富んだニシンは重要な食料であり、それが海洋性の海鳥や哺乳類(ヒトを含む)において生物蓄積されるため、バルト海生態系にある種の有害影響がみられる。

内分泌系が介在する有害影響は、バルト海の多くの生物種で観察されている。その例としては、生存率の低い稚魚を産むメスサケの増加 (Johansson and Ahlberg, 1994; Ojroワシ(Stjernberg et al., 1990; Helander et al., 1998, 1999b; Odsjö et al., 1977)、オオハシウミガラス(Andersson et al., 1988)、ウミガラス(Bignert et al., 1995)に見られる生殖機能低下と卵殻薄化、海洋哺乳類における免疫系および生殖機能系の障害 (Bergman et al., 1985; Simms and Ross, 2001) などが挙げられる。

濃度データ：バルト海の代表的生物種をいくつかの群に分類し、それらの群ごとの種々のEDC化合物の濃度を付録I(表1-10)にまとめた。ニシンとサケは、ヒトを含む食物連鎖の上位に位置する捕食者にとって重要な食物であるため、膨大なデータが示されている。これらの集計表は、異なる研究を比較する際の困難さを表している。例えば、年間の異なる時期に試料採取が行われ、生物はライフサイクルの異なる時期に採取され、試料は異なる方法により収集し分析され、結果は異なる様式を用いて

分析と報告が行われている。表中データは、ある程度比較可能にするために、 $\mu\text{g/g}$ を単位とする脂質重量で表示されているが、そのためには、いくつかの生物群や生物種中の脂肪含量を推定する必要があった。DDTとPCBsの濃度は、1960年代と1970年代に採取されたオジロワシの卵において最も高かった。これらの濃度は1980年代と1990年代には低下したが、食物連鎖の下位に位置する生物種と比較すると高濃度であった。図6.2と6.3には、1969年～1972年および1988年～1998年における、食物連鎖の異なる段階に位置する生物種における総PCBとDDT濃度データがまとめられている。

経時的な傾向：バルト海での環境モニタリング研究は、陸上、淡水中、および海洋性の生物相を含む多数の生物種を対象としている (Bignert et al., 1998a)。興味深いことに、測定した化学物質の年次的な変化は、測定対象生物が陸上、淡水、海洋環境のいずれから採取されたものであっても、非常に類似していた(Bignert et al., 1998b, 1998c; Olsson et al., 1997, 1998)。しかし、バルト海で過去10年間に、ウミガラスの卵やニシンにおけるDDEとHCHの濃度は減少し続けている (Olsson et al., 2002)ものの、ダイオキシン類には有意な減少は認められていない。

経時的な傾向については付録I(図1-7)に要約した。ウミガラスの卵の総PCB濃度は、1969年の約 $300\mu\text{g/g}$ 脂肪から1999年には約 $30\mu\text{g/g}$ 脂肪へと減少した。ウミガラスの卵のDDTs、HCBs、およびPCDDs/PCDFsのTEQs(毒性等価指数)についても同様な傾向が示された(付録I参照)。PBDEsとクロルデンを除いて、濃度は1970年代の初めから減少している(Bignert et al., 1998a; de Wit et al., 1994; Odsjö et al., 1997)。ニシンで測定された α -HCHと γ -HCH(リンデン)の経時的な傾向も同様な低下を示している。1974～1989年における環境中のトキサフェン濃度の減少も報告されている (Wideqvist et al., 1993)。PBDEsに関しては、経時的傾向は異なったパターンを示している。ウミガラスの卵中のPBDEs濃度は、1970年代の後半から1980年代の後半まで増加し、その後

表6.1 世界の3地域の野生生物における残留性EDCsの例

	バルト海	五大湖	北極
環境	封鎖海域、浄水希釈は殆ど行われな い、強い塩分勾配、温暖な気候	連結した淡水湖、温暖な気候	季節の大きな差、北極海と湖沼は年 間の大部分氷で覆われる
化学物質	DDT, PCBs, HCB, PCDDs, PCDFs, PBDEs, HCHs	DDT, PCBs, PCDDs, PCDFs, PBDEs	DDT, PCBs(OH-PCBsを含む)、 PCDDs, PCDFs
発生源	高度工業化社会が排水区域内に存 在している	沿岸の一部は高度に工業化してい る	周辺地域は高度に工業化している。 一部の汚染物質は長距離移動する
影響を受ける生物種の例			
魚類	サケ	レイクトラウト(マス)、キングサーモ ン	アルプスイワナ
鳥類	オジロワシ、ウミガラス、ウミスズメ	セグロカモメ、フォスターテムス、ミミ ヒメウ	シロカモメ、ハシブトウミガラス、ヒメツ ノドリ、オジロワシ
哺乳類	ハイイロアザラシ、カワウソ、ミンク	ミンク	ミンク、カワウソ、ホッキョクグマ、ワモン アザラシ

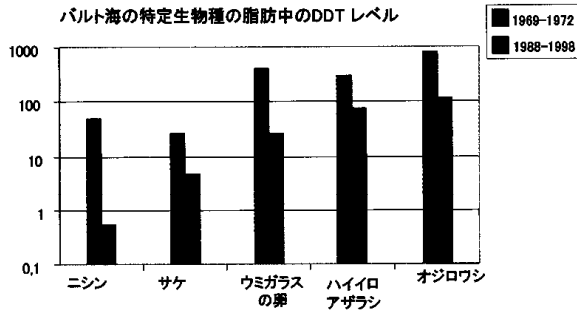


図 6.2 1969-1972年および1988-1998年に採取されたサンプル中のバルト海の特定生物種における総DDT (μg/g 脂肪重量)の代表的濃度。(詳細は 付録1-表 1参照)。全ての濃度は対数に換算されている。

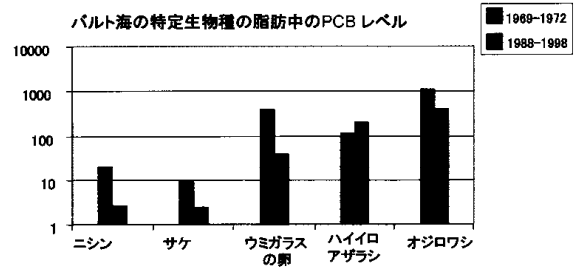


図 6.3 1969-1972年と 1988-1998年に採取されたサンプル中のバルト海の特定生物種における総PCB (μg/g lipid 脂肪重量)の代表的濃度。(詳細は 付録1-表 2参照)。全ての濃度は対数に換算されている。

減少している(Kierkegaard et al., 1999; Moilanen et al., 1982; Sellström et al., 1999b)。

上述のOCs濃度の減少を受けて、オジロワシの生殖機能(Helander et al., 1999)、ウミガラスの卵殻薄化(Bignert et al., 1995)に改善が見られ、また同時に、カワウソ(Roos et al., 2001)、ミンク(Bergman et al., 1992)、ハイロアザラン(Helander et al., 1999)、ゼニガタアザラシharbor seal (Helander et al., 1992)、ワモンアザラシ(Härkönen et al., 1999)などの個体数の増加が起きている。生殖機能はアザラシでは改善されたものの、ハイロアザラシ(Bergman, 1999a)やワモンアザラシ(Mattson et al., 1995) (第4章参照)では、まだいくつかの問題が残っている。

6.3.1.1.2 五大湖

環境：五大湖は、主として米国とカナダの国境に沿って連結された淡水湖によって構成される、ひとつの大きな系である。水の流れは北西にあるスペリオール湖(栄養分のかなり乏しい水)から、そのすぐ南のミシガン湖(重工業化地帯のある)を経て、ヒューロン湖、エリー湖、オンタリオ湖(これら3つの湖は非常に富栄養化され、市民生活、農業、工業排水により汚染されている)に入り、セントローレンス川に到る。これらの湖の湖岸沿いには数多くの大都市があり、それらの多くが重工業施設をもち、その中には農薬やOC化合物を生産しているものもある。その結果、大気、流域、及び沿岸に位置する工場地帯や都市地域からのそのような物質による汚染の拡大をもたらした。スペリオール湖は、他の湖に較べて汚染が少なく地域の工業の影響も少ないと考えられている。しかし、ほとんどの湖は、PCBs、DDT、PCDDs/PCDFs (特に、TCDD)、多数のOC農薬によって高度に汚染されてきた。

内分泌系を介した有害影響が五大湖地域の生物種の間で観察されている(第4章参照)。その中には、キングサーモン(*Oncorhynchus tshawytscha*) やレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)などの魚類や、セグロカモメ(*Larus argentatus*) (Fox et al., 1998)、メリケンアジサシ(*Sterna forsteri*)、ミミヒメウ、オニアジサシ(*Sterna caspia*) (Gilbertson, 1989)、そしてハクトウワシ(*Haliaeetus leucocephalus* Best et al., 1994)などの鳥類における繁殖能の低下が含まれる。

濃度データ：五大湖の代表的な生物種におけるDDT、

PCBsおよびPCDDs/PCDFsの濃度を付録1(表11と12、図8と9)にまとめた。これらのデータは、1980年代と1990年代に行なわれた、十分にQA/QC(信頼性保証/信頼性確保)を備えた調査研究から得られた。PCB濃度は、総PCBあるいはPCB同族体の総和として報告されている。TCDDのTEQsは、報告されたPCDDs/PCDFsの濃度から算出された。バルト海で観察された結果と同様、DDT/DDE、PCBsそしてPCDD/PCDFsの濃度は、1970年代初めに採集されたセグロカモメの卵において最も高値を示した。その濃度は1980年代と1990年代に減少したものの、セグロカモメが食物連鎖の頂点に位置することを反映し、依然濃度は高いままである。

経時的な傾向：カナダ野生生物局は毎年、五大湖のすべてをカバーする16地点においてセグロカモメの卵のDDT、PCBs、ダイオキシン類のモニタリングを実施している(付録1、図10-13参照)。1974年から1995年間のPCBsとDDEの経時的な傾向を分析した結果、これらの濃度が五大湖の全てにおいて全体的に減少していることが示された(Pekarik et al., 1998)。しかし、経時的な傾向は、それぞれの採取地点により異なっている。例えば、ミシガン、ヒューロン、エリー、オンタリオ湖でのPCB濃度は1974~1975年の間では同じ割合で減少し続けていたが、これに対して、オンタリオ湖の西側のPCB濃度の減少率は1987年から1995年の間で鈍くなり、スペリオール湖では1980年代の中頃以後減少は止まっている。ミシガン湖(グリーンベイ水域)では、1976年以降、PCB濃度の時間的推移には目立った変化は認められなかった。OC濃度もミミヒメウの卵では、1970年から1995年にかけて、オンタリオ、スペリオール、ヒューロンの各湖では有意な減少を示したが、エリー湖では認められなかった(Ryckman et al., 1998)。1970年代から1990年代にかけて、ミシガン、オンタリオ、ヒューロン、スペリオールの各湖のレイクトラウトのPCBとDDTの濃度のモニタリングが行われた。オンタリオ湖ではダイオキシン様化学物質のデータも存在している。これらすべての化学物質濃度は、1970年代から1990年代にかけて概ね減少している(Borgmann et al., 1991; De Vault et al., 1986; Huestis et al., 1996, 1997)。これとは反対に、ヒューロン湖(チャンネル/シェルター島)、ミシガン湖(ガル島)、そしてオンタリオ湖(スネーク島)のセグロカモメの卵の

PBDE濃度は、1981年から1999年にかけて、20～60倍に持続的に増加し続けている。PBDE濃度の持続的増加は、1978～1998年の間に捕獲されたオンタリオ湖のレイクトラウトでも観察されている(付録I、図13を参照)(Luross et al., 2000)。低濃度のPBDEsが、ミシガン湖のレイクトラウトにおいて報告されている(Manchester-Neesvig et al., 2001)。

6.3.1.1.3 北極地方

環境：北極地方は、日照と生産性の点で極端な季節性を有する特異的な寒冷気候地域である。湖水と広大な海域は、年間を通じてほとんど氷に覆われている。生物種の多様性に乏しく、食物連鎖網も比較的単純であるが、第三レベルの肉食動物(ホッキョクグマ)が含まれている。一次生産は陸上の生態系よりも水生の生態系のほうが高い。北極の生態系は、一般に貧栄養型である。脂質は、北極地方の食物連鎖網の中でエネルギー源として重要な役割を果たし、食物連鎖網のより高いレベルに位置する動物において、親油性内分泌かく乱化学物質の高い生体蓄積と生物濃縮をもたらす。また、北極地方の極端な季節性は、多くの生物の脂肪蓄積に大きな変動が見られる原因となる。なぜなら、生産性のある短い季節の間に脂肪を蓄え、食物が乏しくなった時期に蓄えた脂肪を消費するためである。このことは、血液中のEDCs濃度にも大きな変動を招き、それに伴って組織中の再分布が起こり、ある生物種においては用量-反応関係の推定を難しくしている。

1981年以降、AMAPは、特定の環境汚染物質の濃度をモニタリングしてきた(de March et al., 1998)。DDT、PCB、HCH、HCBsおよびPCDD/PCDFsの濃度は、北極地方の代表的生物種について付録I(表13-15; 図14-18)

に要約されている。AMAPの調査研究(de March et al., 1998)から抜粋されたこれらのデータは、北極地方で測定されたこれら化学物質濃度の測定箇所全体での最高および最低値を反映している。PCB濃度は、総PCBあるいはPCB同族体の濃度の総和として表わされている。TEQsは報告された値に基づいている。データは、1990年代に実施された調査研究のうち十分なQA/QCが備わっている研究結果を代表している。数種の研究では、北極地方の一部(例えば、ロシア)においてPCBやDDTの濃度が高いことが示されているが、データベースは不完全であり、さらなる調査データが必要である。

北極地方の生物種におけるPOPs濃度は、食物連鎖網におけるその生物の位置を反映している。例えば、オジロワシのような捕食性生物の頂点に位置する猛禽の卵は、食物連鎖網の下位の生物種より高い濃度を持っている。カナダの海鳥に関する研究では、汚染された海水中で越冬するケワタガモは、清浄な海水中で越冬する鳥よりも高い濃度の汚染物質を持っていることを示している。哺乳類においては海洋種の汚染が陸上種よりも高く、長い食物連鎖の頂点に位置する肉食動物(例えば、ホッキョクグマ)は最も高い濃度である(de March et al., 1998)。ホッキョクグマの血液中ではOH-PCBの濃度がPCB濃度より高いことが見出されている(Sandau, 2000)。

経時的な傾向：カナダ、グリーンランド、ノルウェー、フィンランドにおける北極地方の調査は、小規模で回数も少ない(25年間で2～4回)ため、経時的な傾向を判定すること難しい。さらに、採集場所間でのばらつきの高さと分析手法の変化が、時期間の比較を一層難しくしている。限られた経時的データであるが、全体として北極地方におけるPCBとDDT濃度の減少が示されている。

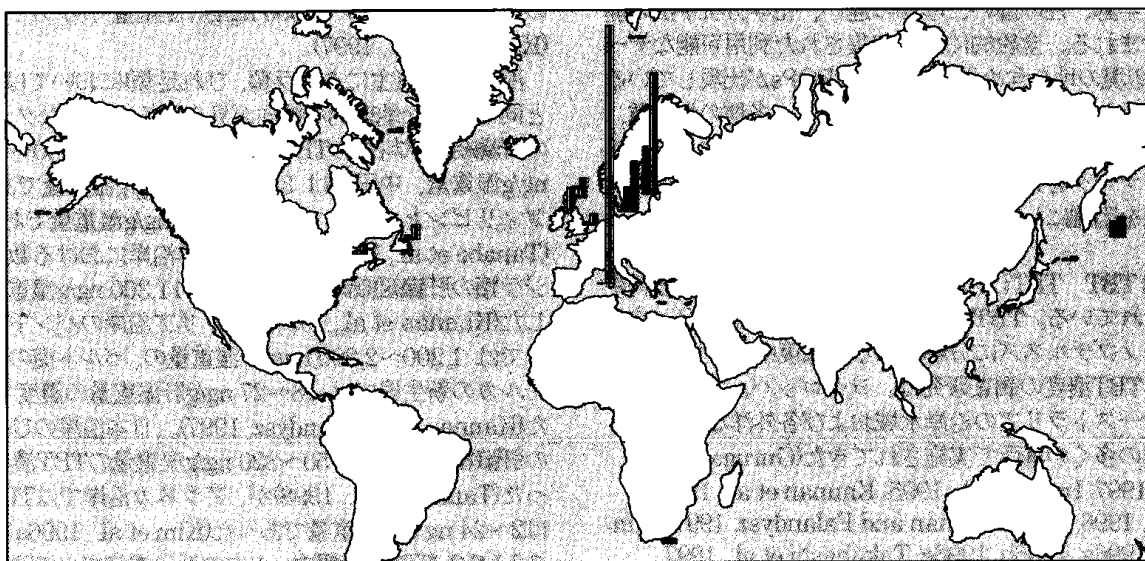


図 6.4

世界各地の魚食性海洋哺乳類の総DDT(青棒)と総PCB(赤棒)の濃度値域棒の最高値 = 300 µg/g 脂肪重量(詳細は付録I-表16参照)。