

ニュース・レター

NEWS LETTER
Dec. 2014

vol.
90

国際市民セミナー特集



福岡秀興教授



ブルース・ブルームバーグ教授



アンデレアス・コルテンカンプ教授

2014年11月15日、16日に地球環境基金の助成を受けて、東京大学で化学物質管理等に関する国際市民セミナーが開催されました。

CONTENTS

- ② 福岡 秀興／国際市民セミナー報告1「小さく生んで大きく育てるのは間違い？」
- ⑤ ブルース・ブルームバーグ／国際市民セミナー報告2「胎児期の肥満促進物質 ばく露の影響は次世代まで」
- ⑧ アンデレアス・コルテンカンプ／国際市民セミナー報告3「内分泌かく乱作用 疾患の傾向と化学物質へのばく露」
- ⑪ 国際市民セミナー報告4「どうなる！どうする EUの環境ホルモン規制」
- ⑭ 橘高真佐美／第6回「化学物質と環境に関する政策対話」が開催されました

小さく生んで大きく育てるのは間違い？

早稲田大学総合研究機構研究院 福岡 秀興

日本では「小さく生んで大きく育てる」のが良いという考えが一部にある。「小さく生む」ということは子宮の中での発育を制限することであり、「大きく育てる」とは小さく生まれた後に十分な栄養を与えて大きく育てれば、元気で健康な子どもが育てられる、という意味を持つ言葉として理解されている風潮がある。果たしてこれは望ましい事なのか、良い事なのか否かを考えたい。

“小さく生んで大きく育てる”はなぜ問題？

まず、小さい子どもであると楽なお産になるのであろうか。答えは必ずしも正しくない。お産が安全であるとはいえないのである。具体的には、2500グラム未満の子どもの場合と2500～3500グラムの子どものお産を比べると、帝王切開の率は小さい子どもの方が約2倍高い。加えて、帝王切開で産まれた子どもは、その後、いろいろな合併症を起こすことが分かってきた。これらは小さく産まれる事が決して安全とはいえない事を示している。

加えて、小さく産まれた子どもは、栄養状態が悪い子宮内でも生き抜けるような体質になっている。しかし現代の社会では、エネルギーの多い食物があふれているので、ともすればエネルギーの過剰摂取を起こして、肥満になりやすい。子宮内と現実社会では全く異なる環境で生きていくことになる。体が適応できなくなって肥満その他の疾病が発症する。やがて肥満に伴いいろいろな病気が出てくるのである（ミスマッチ現象）。

小さく生むことには、このような多様な問題点があるけれども、本日は、その中でも肥満に関連する点について、詳しくみることにする。

出生後のBMI（体重kg／身長m²）は、出生後に一時上がりその後下がる。そして再び上昇していく。この再上昇を起こす年齢を脂肪リバウンド年齢と称している。

脂肪リバウンド年齢が1歳から4歳と早い場合は、その後のBMIはそのまま上昇していく。遅い場合はそれを追いつながら上昇していく。その結果ある年齢でみるとリバウンド年齢が早いほどBMI値は大きくなる、即ち肥満度が高くなるのである。一方で、脂肪リバウンド年齢が6歳から8歳と遅いと、その後のBMIの推移は肥満となる可能性は少なくな

る。そして、12歳以降でBMIを比較するとこの値が高いほど、将来の肥満・糖尿病の発症率が高くなる。小さく生んで大きく育てると、この脂肪リバウンド年齢がより若年化して、肥満・糖尿病リスクが高くなる事が良く理解できる現象といえる。

DOHaD説とは？

成人病胎児期発症起源説は、現在DOHaD説（Developmental Origins of Health and Disease）として、広く理解されつつある。これは、人生の早期の短い時期（Developmental stage）に健康・疾病の素因が決まるという考え方である。具体的には、生活習慣病や成人病の素因は、受精時、胎芽時、胎児期、乳児期の短い間に、遺伝子と環境の相互作用で形成され、出生後のマイナス生活習慣（過剰栄養・ストレス・運動不足等）のなかで生きていく事で疾病が発症する。それ故成人病はこの二段階を経て発症するという考え方である。1986年に、バーカー先生が提唱された考え方が現在の大きな学説に進展してきた。

この説を裏付ける資料を紹介する。

まず、イギリスの1901年から1910年の乳児死亡率の分布状況と、1968年から1978年の男性虚血性心疾患死亡率の分布状況を比較した図1を見てほしい。70年の時間の差があるものの、その分布状況が非常に類似していることが分かる。つまり、栄養状態が悪い妊婦さんから生まれた乳児は体が弱

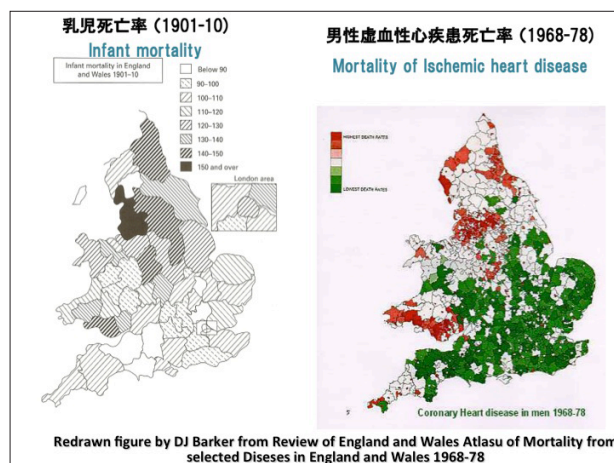


図 1

くて死亡する（乳児死亡）と考えられ、その死亡率が高い地域では母親の栄養状態が望ましくない状態にあると考えられる。しかし乳児死亡率の高い地域では、子が何とかこの時期を生き延びたとしても、将来的には心筋梗塞で死亡している可能性がある、と、バーカー先生は仮説を立てたのである。つまりこれは、子宮中の栄養状態が出生後も連続して疾病発症に影響を及ぼしている可能性があると考えたのである。

そこで彼らは、その仮説を証明するには、生まれた時の体重・身長データがあり、死亡原因として虚血性心疾患が死亡原因であるとする信頼できるデータがあれば、その関連性を実証できると考えた。そのようなデータがあるのではないかと考えて、大変な労力を投入して英国全体を探したのである。その結果ハートフォードシャーという地域に完璧なデータが残っていた（図2）。それは古い駅舎の物置に埃をかぶって残っていたのである。そこで虚血性心疾患と出生体重との関連性を詳細に検討した。その結果、出生時の体重が小さく

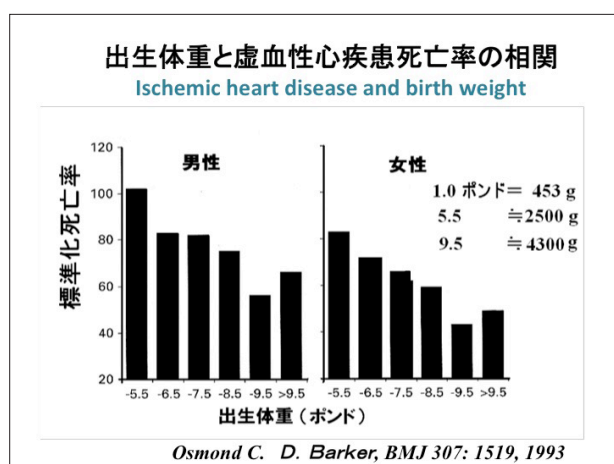


図2

なると共に、死亡率が高くなっている。一方で、出生時の体重が大きすぎた場合にも、その後の死亡率が高くなっているという、両者にはJ字型を示していることが明らかとなった。これは男女共に同じ傾向を示しており、この結果は、出生体重と疾病リスクが極めて高い相関性をもっていることを示した初めての報告であり、ここから成人病胎児期発症起源説が始まった。バーカー先生等が想定していた現象が現実証明されたのである。

DOH a D説の検証

この説の正しさが、その後の莫大な疫学調査によって証明されてきている。

アメリカでの低出生体重児の頻度分布、肥満・糖尿病・脳梗塞の頻度分布を比較すると、低出生体重児頻度の分布は東側の地域の方が高く、肥満の頻度分布図と極めて類似している。加えて、糖尿病の頻度分布、脳梗塞死亡の頻度分布とも類似している。小さく生まれる児の多い地域は、肥満、糖尿

病共に頻度が高いとの結果である。バーカー先生等が英国で検証して得た結果ときわめて類似しているといえる。

第二次大戦後のオランダ西部のある地域はナチスドイツに占領されて、11月末から約5カ月間、連合軍がこの地域を解放するまで非常に厳しい食糧状態で過ごすこととなり、2万人弱の人が餓死した。この時期に生まれた人、妊娠した人々を長期間調べた結果、子どもには虚血性心疾患・Ⅱ型糖尿病・本態性高血圧・メタボリック症候群・脳梗塞・脂質異常症・神経発達異常等が多発していたのである（オランダの冬の飢餓事件）。胎内低栄養の疾病発症に及ぼすことが見事に証明されている。

世界的にこれから糖尿病の急激な増加が生ずると予測されているが、それは特に発展途上国で、これから経済的に発展していくと予想される国での増加が著しいとされている。まさに小さく生まれ大きく育つ人々に糖尿病リスクが高いことを示している。

出生体重の低下と病気の関係性

本当に、出生体重の低下と病気は関係するのか？ 病気になる原因としては、遺伝子や社会経済的影響、ライフスタイルの影響の可能性のほうが重要でないかと考える人々が疑問を呈するのは当然である。その疑問に答えるには、一卵性双生児で出生体重が異なる兄弟姉妹で、代謝の差があるか否かを見るのがよい。遺伝子、ライフスタイルには両者に差はないので、この条件にあう一卵性双生児を検討すればよいといえる。実際出生体重の異なる一卵性双生児をみた研究がある。一卵性双生児の遺伝子や生活環境は同じであると考えられる。30～31歳を対象として調べたところ、中性脂肪、総コレステロール、空腹時血糖値、インスリン値、糖負荷試験でのインスリンのA U Iを比較すると、全てにおいて明らかな差が存在していたのである。出生体重の意義が改めて明確になったといえる。

日本における低体重児の出生状況

日本における低体重児の出生割合の推移を、1951年から2006年まで見たものが図3である。終戦後日本が貧しい状況から、経済の発展とともに妊婦の栄養状態が良くなっていった結果、低体重出生児の割合は減ってきていることが分かる。しかし1970年代後半からその頻度は増えていき、今は約10%にまで増加している。OECDの国を比較すると、日本は低出生体重児の頻度は常に第一位であり、著しく高い値であった。しかし最近トルコが加入したので、トルコに第一位の地位を譲っている。この低出生体重児の増加している状況に対して外国からは、日本の将来を危惧する声があがっている。

県別に見ると、低体重児の頻度が10%を超えている県は、平成7年は0であったが、わずか10年後の平成18年には既に8県と急激に増えている。女子については平成18年には、

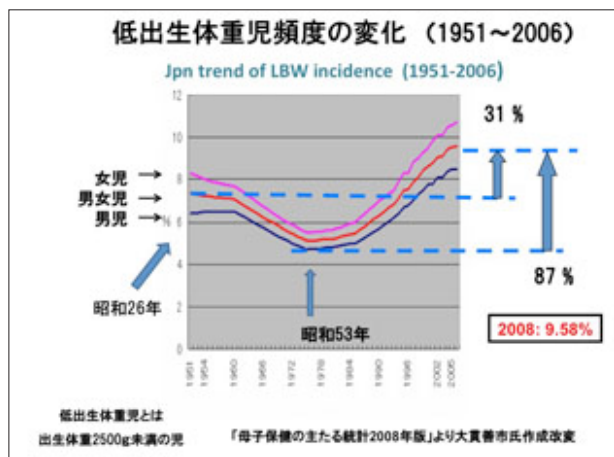


図3

42県が10%を超えている。このように日本では、生まれてくる子どもの状況が急激に大きく変わっていていることが分かる。

その原因には多様なものが考えられている。妊娠可能な年齢の女性の痩せがあり、20代女性のエネルギー摂取量は著しく減少している。例えば2010年の20代女性のエネルギー摂取量は、推定エネルギー摂取量（約1950カロリー）よりも約400キロカロリーも少ない1669キロカロリーとなっている。しかしこの値は平均値なので、中には1000カロリー以下の女性もあり、前述のオランダの飢餓状態と極めて似た栄養状態にある女性すら存在しているのである。

エネルギーの足りない体内では、何が起こっているのか

日本の多くの妊婦は、妊娠初期、中期、末期と妊娠が経過していてもエネルギー摂取量は増えないというのが特徴である。つまり、多くの妊婦は妊娠していない同年代の人と同じエネルギー量しか妊娠中に摂取しておらず、妊娠末期にはエネルギーの著しい不足が生じている妊婦が多い。

2004年の妊娠32週の妊婦のエネルギー摂取状況を見ると、一日の摂取エネルギーが1000カロリー以下の人が数%いる。前述の通り飢餓状態のオランダでは人々のエネルギー摂取量は一日あたり600～800カロリーだったと言われており、これに極めて似た栄養状態の妊婦がいる。

葉酸の働き

神経管閉鎖障害を予防するために、葉酸は妊婦にとって重要な栄養素と言われている。その予防のために葉酸の摂取を勧めており、アメリカ諸国は穀類に葉酸が添加されている。その結果、神経管閉塞障害の一つである二分脊椎症は世界的に減少している。ところが日本では少しずつであるが増えている。世界の流れとは逆行する傾向にある。これを防止するためにも葉酸を接種する必要がある。

葉酸が減るとホモシステインが高くなる。葉酸は多様な代謝経路を経てメチル基を作り、このメチル基がDNA、RNA、

ヒストンたんぱく質に結合して、遺伝子の働きを制御するという非常に重要な働きをする。そのため、葉酸摂取量が少なくなると、ホモシステインが高くなり、このメチル基を作りだす代謝系がうまく機能しないことになる。つまり、メチル基の供給状態が変化し、エピジェネティックな変化が起こることが分かる。しかし、葉酸のみが大事なのではない。エピジェネティクスの代謝を調節する栄養素が全て必要なのである。バランスの取れた必要十分な栄養が望ましいのである。

DOHaD説から望ましい育児を考える

このようなリスクを負って生まれた児にそのリスクを軽減する方法も、少しずつ明らかとなってきた。まず、母乳保育とスキンシップは有効である。スキンシップは脳の記憶中枢として機能する海馬という部位での、ステロイド受容体の変化を良い方向に変化させる。動物実験では寿命を延長し、糖尿病になりにくくする。

他に時計遺伝子を正常に働かせるためには、規則正しいライフスタイルを送ることも大事である（早寝早起き朝ごはん）。また、運動を嫌う傾向があるので、小さいころから運動習慣をつけることも必要である。小さく生まれたからといって急速に体重を増やすとリスクが高いので、母子手帳に掲載されている身体発育チャートを利用して、身体発育を見守ってほしい。

また、創薬の分野でも、エピジェネティックの変化を正常化するため薬剤を発見・創造する研究（創薬）が盛んに行われ始めている。

この考え方が生まれた故に、将来の疾病リスクの高い子どもについても如何に健康な生活を送ることが出来るか、具体的に分子レベルで解明できるようになってきた。将来の健康な次世代を確保する基盤となる研究が大きく展開されてきたといえる。

おわりに

妊娠前、妊娠中に将来のリスクを踏まえて対策をとることで、将来的な病気のリスクは大きくおさえられる。今の日本の次世代の健康状態が厳しくなりつつある現況からはまず、今の栄養状況を十分理解し、具体的に改善していくことが大事になってくる。それには「痩せが美しい」「小さく産んで大きく育てるのが良い」等という考え方が望ましくないとする考え方を共有できる社会を作っていくべきである。個人、社会全体で対応していく必要がある。（報告 荒谷）

胎児期の肥満促進物質* ばく露の影響は次世代まで

カリフォルニア大学アーバイン校
発生生物センター教授

ブルース・ブルームバーグ

増え続ける病気

白血病、脳腫瘍、喘息、不育症（受胎・妊娠維持障害）、自閉症、肥満などの伝染病でないさまざまな病気が増加している。米国では白血病、脳腫瘍は最近40年間に約20%増加、喘息は80年代から95年までに倍増し、今も増加し続けている。18歳～25歳までの女性の不妊症・不育症も増え、子どもの自閉症などの神経発達障害が最近30年間で10倍になった。これらの病気によって世界中で毎年3500万人が死亡しているが、このように短期間で激増する病気は、その原因が遺伝的要因だけではないことは明らかである。

エピジェネティクスとは？

遺伝による疾患の例としては、血友病やハンチントン病など数多くの病気が知られているが、ジェネティクス（遺伝の）に対してエピジェネティクスと



いう新しい学問の領域が注目されている。私たちは、遺伝だから親から受け継いだものは仕方ないとあきらめがちだが、じつは環境によって遺伝子の働きは常に変化しており、エピジェネティクスとは、環境

などの後天的な要因によって、DNAの構造が変化したり、配列変化によらない遺伝子発現が生じることを問題としている。ある時には遺伝子が働かないOFFの状態になったり、遺伝子の発現（ON状態）が過剰になったり、遺伝子レベルでさまざまな変化が起きる。

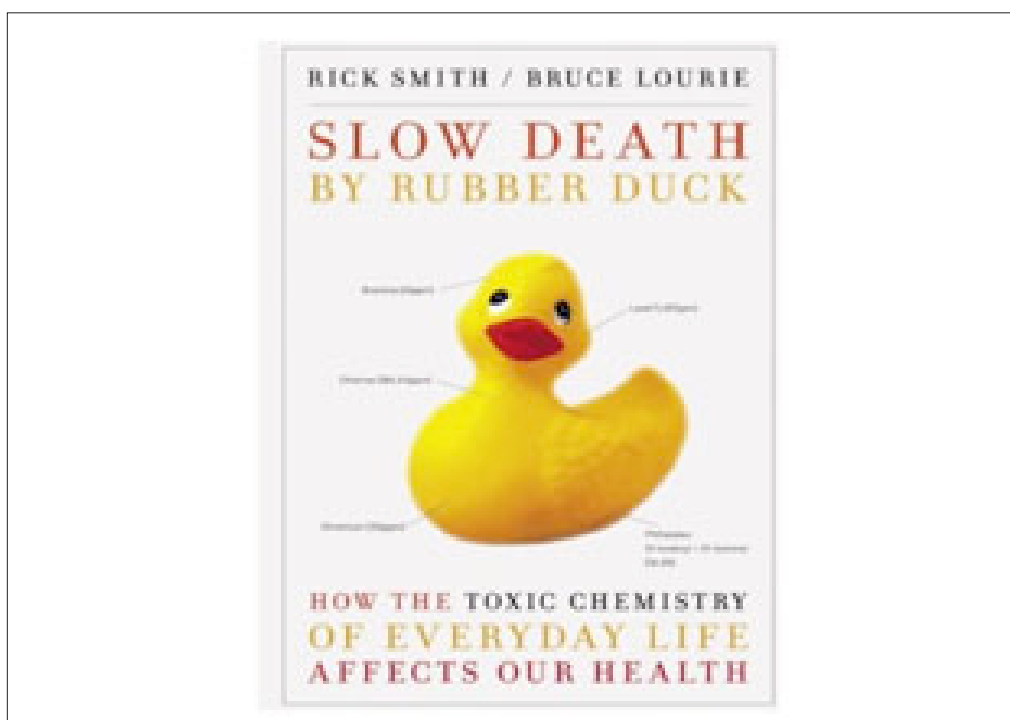
一卵性双生児の研究から、遺伝子が同じにもかかわらず双子の一方のみに発病するエピジェネティクスに関連する病気の例としては、がん（黒色腫など）、炎症性腸疾患、統合失調症、自閉症、強皮症、脆弱x症候群などがあげられている。

DOHaD仮説——疾患の発生学的基礎

前稿の福岡先生のDOHaD仮説でも明らかなように、ヒトの発生プログラミング（ひとつの受精卵から複雑な体ができるまでに、いつどのような遺伝子が、どこで、どう働くのかの予定）は、ほぼすべてがエピジェネティクスといえるほど、遺伝子の働きは環境因子の影響によって左右される。

この仮説によれば、妊娠中に母親が栄養不良だと胎児の成長が不良になり、儉約遺伝子表現型に影響を与えて、成人後さまざまな慢性疾患を発病する可能性がある。また、胎児期の感受性が高い時期に起きたこうした遺伝子のエピジェネティクスな変化は、その後の人生で永続的な変化をもたらすことが最近明らかになった。これまで数多くの動物実験の結果から、心血管疾患、肺疾患（ぜんそく）、神経疾患（ADHDや神経変性疾患）、免疫疾患（自己免疫疾患など）、内分泌疾患、生殖器疾患、がん、肥満、糖尿病などの病気の起源は、ヒトの発生の初期、胎児期にあることが示されている。また、胎児期の脂肪細胞の数のプログラミングの影響は、青年期、成人してからでも継続するといわれている。

*オビースorgen = obesogen 肥満に関与する内分泌攪乱物質



肥満の増加と環境ホルモン（内分泌かく乱化学物質＝E D C s）

世界的に肥満が増えているが、なかでも米国人の肥満の増加がきわだっている。現在35%が臨床上の肥満（BMIが30超）であり世界平均の2倍を超している。全国民の68%は体重過多（BMIが25超）で、推定によれば2020年までに86%となるという。そのために米国では肥満対策が医療費の非常に大きな負担となってきた。また、肥満はメタボリック症候群、心血管疾患、高血圧、脳卒中などの疾患と深く関連しているので、早急な対策が必要とされている。もちろん肥満の原因には、食べ過ぎや運動不足もあるが、ストレスや睡眠不足、ウイルス、腸内細菌なども関連している。そして最近注目されているのが、出生前、胎児期の影響と子宮内での人工化学物質へのばく露の影響である。肥満が広がり始めたのは、人工化学物質の使用量の増加とほぼ同時期に起きており、何らかの関連があるのではないかと考えられている。

環境ホルモンがどう影響する？

とくにE D C sは、私たちの体の中で正常なホルモン作用を阻害するので、生体内で間違ったシグナルを送ったり、不適切な場所とタイミングでシグナルを送ったりするとホルモン機能の誤作動の原因と

なる。またE D C sには、これ以下ならば安全とする値の域値が存在しない可能性もあり、ごく低濃度でも作用することが明らかになっている。私たちの体のホルモンシステムは、食欲や代謝、脂肪細胞の発生や脂質バランスも制御している。したがって、そのシステムが、やはり環境ホルモンなどの外因性のホルモンかく乱物質の悪影響を受けているのではないかと考えられる状況が広がっている。E D C sは脂肪生成と脂肪蓄積を不適切に刺激し、脂肪組織の恒常性を阻害し、あるいは、食欲、満腹感の制御を改変して体重増加や肥満を引き起こす。

私たちがE D C sに影響を受ける機会は日常的にたくさんあり、農作物の農薬、化粧品などのパーソナルケア製品や洗剤、食品包装容器、良く知られて



いるDDTなどの残留性有機汚染物質（POPs）もそうである。もちろん、EDCsのばく露が生殖機能に有害影響をもたらすことを示す証拠はすでにたくさん集まっているので、米国医師会（AMA）は、2009年1月、EDCsばく露を低減するために新たな指針が必要であるとする決議を採択した。しかし、産業界、業界関係者はまだEDCsのもたらす影響については否定的である。

すでにDES（流産防止剤）、ゲニステイン（抗酸化物質イソフラボンの一種）、ビスフェノールAなどの出生前後におけるばく露によって体重が増加することが分かっている。

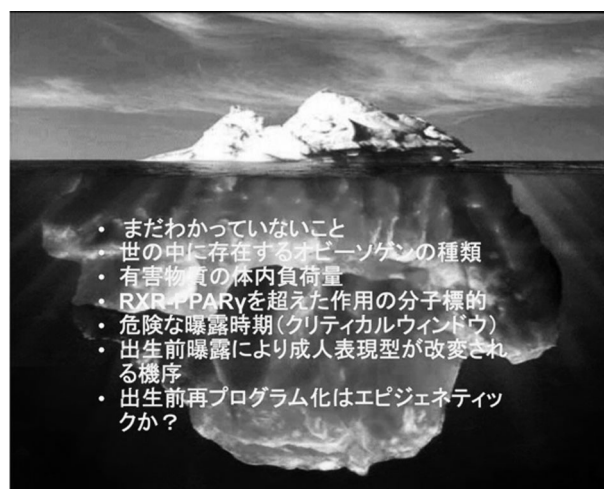
細胞実験では、フタル酸エステル類、BPA、アルキルフェノール、PFOA、有機スズなどの複数の人工化学物質によって脂肪細胞の分化が発生する。また脂肪生成と脂肪蓄積を不適切に刺激する物質としては、チアゾリジンジオン（抗糖尿病薬のアクトス、アバンディア）や抗うつ剤などがあり、オビソゲン（脂肪誘発・促進物質）が存在することの信ぴょう性は高い。

有機スズによる内分泌攪かく乱

有機スズ化合物の中でもTBT（トリブチルスズ）は船底等に使用され、貝類など海洋生物のメスのオス化に及ぼす影響が明らかになり、国際海事機関（IMO）で使用が禁止された。2000年当時、日本を取り囲む海岸のほぼ全域でイボニシのメスにペニスが見られた現象は、大きな環境ホルモン問題として注目された。その他に世界では、メスのカレイやヒラメ、ゼブラフィッシュがオス化した事例が報告されている。

有機スズ化合物の影響については、標的となるホルモン受容体が疑われているが、トリブチルスズは、脂質細胞の成長を促す遺伝子を刺激することもわかっている。マウスの実験では、TBTによって精巣脂肪体が増加し、出生前にTBTにばく露させると成長後に体重が増加するか、または脂肪蓄積量が増加することが判明した。

それでは、どうして体重増加が引き起こされるのだろうか。脂肪細胞や前脂肪細胞の数が増加し、脂肪細胞の脂質生成と蓄積能力が変化するからである。また、母胎のTBTばく露の影響は継代的に



孫の世代まで、脂肪細胞の肥大化、脂肪蓄積の増大として続く可能性がある。それでは、現在でも私たちは日々の生活で危険なレベルのTBTにまだばく露しているのだろうか。ポリ塩化ビニルは最大で3%の有機スズを含んでおり、有機スズに汚染された食物、貝類などがまだ生活に蔓延している状況である。また、防かび剤にも有機スズを使用しており、すでにヒトの血液中有機スズは検出されている。

おわりに

とくに低年齢層での肥満が蔓延している原因を、食習慣や運動不足だけで説明するのは不十分である。環境中の肥満促進物質のオビソゲンが、じつは脂肪生成と体内への蓄積を知らないうちに刺激している。すでにマウスなどの動物実験では、出生前の肥満促進物質へのばく露によるエピジェネティクスな変化によって、幹細胞の運命を変え、それによって前脂肪細胞が増加することがわかっている。われわれは、環境中の肥満促進物質へのばく露をできるかぎり減少させることによって、胎児期から子どもを守るという予防的パラダイムに転換してゆきたい。

（報告 水野）

内分泌かく乱作用 疾患の傾向と化学物質へのばく露

英・ブルネル大学環境研究所
人体毒性学教授

アンデレアス・コルテンカンブ

スカンジナビア 3 国で精巣がんが急増

内分泌かく乱の原理について、男性の生殖健康への影響と精巣がんを例にお話しします。

スカンジナビア半島諸国で精巣がんの発生率が急増しています。1970年代にはとても低い発生率でした。特にノルウェーでは突出した増加ですが、スウェーデン東部、また近年ではフィンランドでも増えてきています。

図 1 は、欧州各国での増加傾向を示したもので、スカンジナビア 3 国（デンマーク、ノルウェー、スウェーデン）に比べると、他の国は精巣がんの発生率は低いといえます。しかしその発生頻度の低い国で増加しています。日本は低い方の国に入りますが、日本も同様です。こうした増加は、他のホルモンが関与するがん（乳がんや前立腺がん）などにも当てはまります。

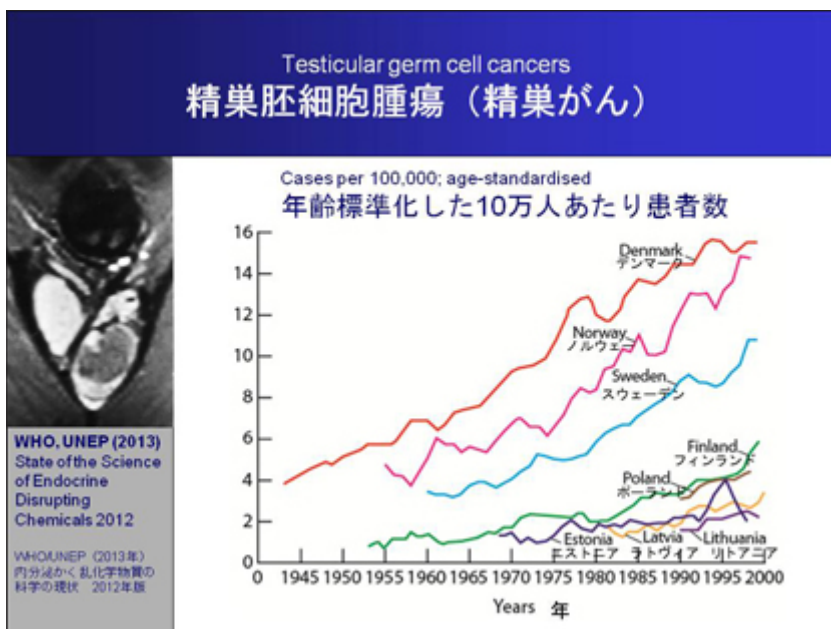
がん以外にも男の子の生殖器の異常、精巣の停滞やペニスの奇形なども増えています。また男性女性

両方で生殖の問題が起きており、男性では精子の質の低下、女性では不妊が増加しています。また肥満や 2 型糖尿病の増加も指摘されています。

原因は为什么呢？ まず遺伝的要因ではないでしょう。疾患の増加の速度は、通常遺伝的变化が起こるよりはるかに速いからです。また診断法の向上だけでも説明できません。

そうした要素を排除していくと、何らかの環境要因が原因ではないかということになります。それを示唆する研究として、スカンジナビアでの精巣がんの罹患パターンについて、他国へ移住した人たちを調べた調査があります。低リスク国（スウェーデン）から高リスク国（デンマーク）へ移住した人たちでは発生率が増加しました。逆もそうです。高リスク国から低リスク国へ移住した人たちでは発症率は下がりました。つまり移住先の生活環境や食品によってそうした変化が起こったと考えられます。しかし断定はまだできていません。

図 1



出生後の精巣やペニスの異常とも関連

原因究明のためのコンセプトも提唱されています。デンマークのスカケバック博士が、「精巣性発育不全症候群」というコンセプトを提唱しています。精巣がん、停留精巣、ペニスの奇形などの病態を別々の疾患ではなく、一つの症候群として捉えようというものです。というのも停留精巣やペニスの奇形の子どもは、成長後に精巣がんのリスクが上がるということが分かっています。



図2

ペニスの異常である尿道下裂（図2）の子どもは、立って排尿できません。手術で治療可能ですが、心理的苦痛は深刻です。自分は正常ではないという意識を持ってしまうからです。さらに成長後に精巣がんのリスクが増え、精子の質も低下します。

スカケベック博士は、すべての原因は胎児期にあると提唱します。それを理解するためには、子宮内での男性ホルモンの働きを理解する必要があります。子宮内で男性ホルモンが働かなければ、胎児は遺伝的には男性であっても、女性のような見た目の人間に育ってしまいます。妊娠中の特定の時期の適切なホルモンの働きが必須なのです。ヒトの場合、男性化のプログラミングの時期は、だいたい妊娠3カ月の1～2週間です。その時期に男性ホルモンが受容体タンパクと結合し、適切な発達への信号伝達となされます。信号伝達がうまくいかないと問題が発生します。受容体タンパクが変異して信号が伝達しないと、女性化が起こり、精巣もペニスもなくなってしまいます。

そこまで極端でなくても、その時期に男の子の胎児が、男性ホルモン受容体タンパクを阻害する化学物質にばく露された場合、男性性徴消失が起こります。

こうした現象は、男性ホルモン受容体を遮断したり、男性のホルモン生成を抑制する一部の化学物質のばく露によって起こることが動物実験で分かっています。

典型的な研究は、妊娠したメスのラットに対して、そうした化学物質を全妊娠期間投与します。ラットはオスメス合わせて大体6匹の仔を出産します。生まれたオスラットを調べるのですが、出生後第一日目で、肛門と生殖器の距離（AGD）を測定します。オスのラットはメスよりこの距離がかなり長くなります。AGDの距離を測って、ラットの性別を判定することができるのです。

2週間後には、オスのラットに乳首があるかチェックできるようになります。オスのラットには乳首は無いのですが、乳首や乳房が発達

するということは男性ホルモンの作用が不十分だったということになります。また生殖器の重量やペニスの形状などもチェックすることができます。

多くの農薬にも男性ホルモンかく乱作用 複合効果も確認

男性ホルモン受容体を阻害する3つの化学物質に関して用量反応関係を調べました。殺菌剤のビンクロゾリン、薬剤のフルタミド、殺菌剤のプロシミドンです。そのいずれでも投与量を増やしていくと、AGDが短くなる、つまりメス化しています。高用量では完全にメスになっています。

また複合効果も調べました。個々の物質の投与ではほとんど影響を起こさない用量でも、3つを混合して同時に投与すると、AGDの距離が短くなり、オスとメスの中間になります。個々の物質の摂取では無害でも、もしも類似作用を持つものと同時に摂取すると、影響が出るということです。

さまざまな農薬について男性ホルモン阻害作用があるかを細胞実験で調べました。次ページの図3は、EUでの使用量が多い農薬のグラフです。矢印がついている農薬が、男性ホルモン阻害作用が確認されたものです。予想以上に多くビックリしました。

農薬以外にも数多くの化学物質が、男性ホルモンを阻害する作用を持つことが分かりました。日本とデンマークの研究で、400種類の化学物質にそうした作用があることが分かっています。フタル酸など

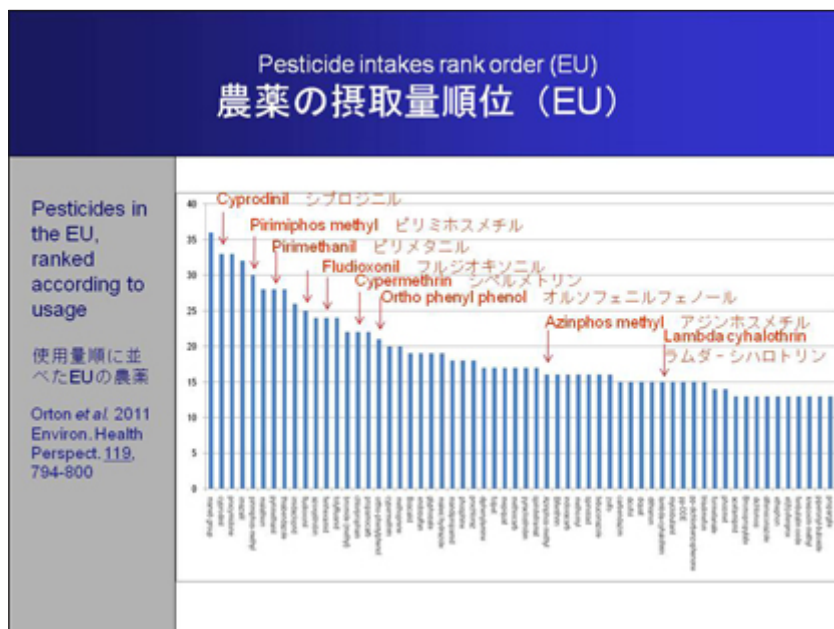


図 3

のプラスチック可塑剤、難燃剤、有名なビスフェノールAや、化粧品などに防腐剤として使われるパラベン、化粧品香料の合成ムスクなどです。

細胞実験で男性ホルモン阻害作用が分かっているそうした化学物質は、本当に人での精巣がんの増加の原因になっているのでしょうか？

人の健康影響の試験を実施するのは難しく、特に低用量で影響を示すという証拠を示すのはとても困難です。莫大な数の被験者を使えば、ある程度の影響を示すことはできるでしょうが。

内分泌かく乱化学物質は、原因を作ったのは胎児期のばく露なのですが、影響が出るのは生後や成長後です。ダイオキシン・PCB・DDTなどの難分解性の高蓄積性の化学物質の場合には、原因の時期の体内の細胞の濃度と、影響が出たときの濃度に差が無いということが起こりえます。しかし水溶性の高いフタル酸エステルやビルフェノールAのような化学物質の場合、胎児期のばく露量を推定するのは困難です。影響が出たときには化学物質は消失し、影響だけが残っているからです。

疫学調査・動物実験の限界で判明しているのは氷山の一角

精巣がんと化学物質ばく露との相関を調べた疫学調査を見てみると、相関があるという8つの研究があります。DDE/DDTで3件、ある種のPCB類では3件中2件で相関があるという結果でした。

臭素系の難燃剤（PBDEs）と、ある種の有機塩素系農薬でも3件あります。これらの研究でのばく露量の測定は成人後の男性の濃度を測ったものです。相関があった化学物質は、難分解性の高蓄積性で脂肪組織に蓄積するという共通点があります。だから精巣がんになった男性の組織から検出できて、精巣がんでない男性の体内濃度と比較できるわけです。

農薬やフタル酸エステル、ビスフェノールAなど、細胞実験や動物実験で男性ホルモンかく乱作用が確認されているが、比較的分解し

やすく体内に蓄積しないものでは、ヒトでの精巣がんとの関連を示す疫学研究はありません。相関を調べるには、妊娠中のサンプルが必要ですが、そうしたサンプルの入手はほぼ不可能です。

さらに問題なのは動物実験の限界もあります。男性ホルモンをかく乱するか、生殖器の異常を起こすかを調べる動物実験モデルはあるわけですが、精巣がんの動物実験モデルは無いのです。つまり適切なテスト法が開発されていないことが原因で、我々の体内にある化学物質の中の、どれが精巣がんリスクを上げるのかという十分な情報を得ていないわけです。

これは内分泌かく乱化学物質全般について我々が直面している問題です。ますます重大性を帯びながら、十分にはわかっていない。内分泌かく乱化学物質から我々を守るための調査研究が必要です。

（報告 植田）