

環境ホルモン問題は終わってない！ 細胞や組織をかく乱する 「シグナル毒性」とは

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部長 菅野 純先生

〈報告〉会員 小椋 和子

2015年7月26日、国民会議の総会后、中央大学駿河台記念館において開催された記念講演会では、国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部（以下、毒性部）の菅野先生が「シグナル毒性」について話されました。

化学物質による健康影響については国民会議の全ての人に関心を持っていることでしょう。筆者の周囲にも化学物質による被害で苦しんでいる人が大勢おり、筆者も少なからず関心を寄せてきました。

以前にも菅野先生の講演を聴いたこともあってうかつにも講演内容の報告を引き受けましたが、実際にレジメを拝見しそれが軽率だったことを思い知りました。大学に在職中、地球化学の研究をしていた筆者は、分子生物学については門外漢です。したがって今回の菅野先生のお話を完全に理解できたわけではありません。

菅野先生は、毒性試験が従来のLD₅₀（半数致死量）から遺伝子レベルの評価へ様変わりしていることを話されました。最新の研究結果に基づく非常にエキサイティングな内容でした。しかし筆者の能力を超えるので、理解した範囲でレジメにしたがって講演内容を要約しご報告します。

毒性学の基本

毒性学は、物質が引き起こすヒトへの毒性（有害性）を予測して被害を未然に防ぐことが目的です。有害影響として第一に挙げられるのが、致死性あるいは「死に至る毒性」です。

〈死に至る毒性〉

1. 発がん
2. 中毒死

次に「死には至らないが健康な生活に障害となる毒性」として以下のような症状があげられます。

〈死には至らないが健康な生活に障害となる毒性〉

1. 記憶が悪くなる
2. 目が見えなくなる
3. 耳が聞こえなくなる

4. 貧血になる
5. 感染しやすくなる
6. 皮膚がただれる
7. 疲れやすくなる
8. 心臓・循環が悪くなる
9. 肝臓や腎臓が悪くなる
10. 早く老化する ほか

さらに未来への影響として、以下のような「子孫に影響を与える毒性」が考えられます。

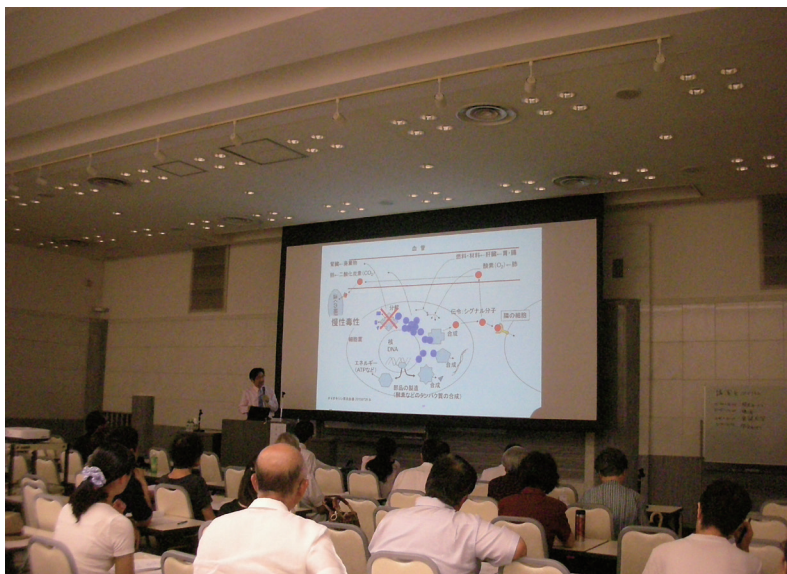
〈子孫に影響を与える毒性〉

1. 子どもができなくなる
2. 子どもの行動が異常になる
3. 先天的な障害がある子どもが産まれる ほか

毒性学の役割は、身の回りの物質を私たちが身体に取り込んだ際にこうした健康影響をもたらすことがないか否かを未然に検討することです。これまでに毒性部に関わった物質には、食品（水銀やカドミウムなど）、サプリメント、食品添加物、飲料水（ヒ素など）、香料、化粧品原料、医療機材、歯科材料、医薬品、農薬、殺虫剤、防虫・消臭剤、難燃剤、接着剤、塗料、洗浄剤、燃料、新素材（ナノテク素材など）、化学合成品、可塑剤、電池・コンデンサー、自動車排ガス、ごみ焼却ガス、たばこの煙、アスベスト、シックハウスなどがあります。

細胞や組織を破壊する毒性

私たちの体は、細胞からできています。細胞が一定のパターンで集まった構造を組織と言います。毒性があると、細胞や組織が破壊されます。毒性には、急性毒と慢性毒性があります。急性毒性があると、細胞に酸素欠乏、エネルギー欠乏などが起きてすぐに死んでしまうことがあります。慢性毒性があ



ると、細胞の活動に必要な部品の供給が低下したり、老廃物が蓄積したり、線維化や線維症をもたらすような組織の異常な修復、腫瘍など細胞の異常な増殖などが起こり、直ちに死ぬわけではありませんが身体にさまざまな不調をもたらします。

従来型の毒性では、ある物質が生体分子に直接的に作用してその機能を障害します。例えば、フグ毒。フグ中毒は運動神経と筋肉の間のシグナル遮断によって起こります。したがって意識があっても筋肉が動かないことで死に至ります。

他方、シグナル毒性（受容体原性毒性）は、化学物質が受容体に結合することにより、受容体からのシグナルをかく乱することで障害作用を現します。神経のシグナルのかく乱の例としてはサリンや農薬があります。神経細胞間のシグナルのかく乱や、脳の機能のかく乱（過剰刺激と麻痺）が障害をもたらします。

シグナル遮断と子どもの発達への影響

化学物質による影響ではありませんが、シグナルの遮断による障害の例として、形態覚遮断弱視があります。2歳以下の子どもの2日以上眼帯を使用すると弱視が起きるというものです。大人が2日以上眼帯を使用してもこのような問題は起こりません。これは、目からのシグナルがある時期に遮断されると、大脳の視覚野が変化することを意味しています。子ども（胎児・新生児を含む）の脳では、視覚野に限らず、ある特定の時期に、特定の場所で、

シグナルの変調があることで、こうした障害が引き起こされる可能性が十分にあると考えられます。

化学物質によるシグナルかく乱の影響

シグナルが遮断されたときだけでなく、神経伝達物質のまねをする化学物質による間違った信号が流れることなどにより、シグナルがかく乱されたときにも、脳や神経の働きに異常が生じると考えることができます。

例えば、エストロゲン（女性ホルモン）受容体が胎児、新生児の脳内のある部分の神経細胞にあります。そこに女性ホルモン作用を有するビスフェノールA（BPA）が飲食を通して体に入るとエストロゲンに比べると弱い女性ホルモン作用（エストラジオールの5000分の1）にもかかわらず受容体に結合します。

BPAは大人のラットには50mg/kgまで食べさせても何も起こらないことが調査されています。しかし、後で紹介しますが、子どもや胎児が（母親経由で）シグナルが伝わる20μg/kgを食べたことにより何らかの影響（毒性）が見られ、今まで知られていたよりもずっと低い用量で影響が見られる、ということがわかってきました。なぜ、母親には影響がない低用量でも、子どもには影響が出るのでしょうか。

子どもの発達とシグナル毒性の特徴

子ども（胎児・新生児を含む）の脳は、DNAの

設計図どおりに部品（神経細胞など）が組み上がっていきます。それはコンピューターの部品と配線が設計図通りに組み上がっていく過程に似ています。異なるのは、コンピューターは電源オフの状態を組み上げていくのに対し、子どもの脳は電源をオンにしたまま、脳の部品が組み上がると同時に、信号を流しながら神経回路を調整していることです。つまり、休まずシナプス（回路）を結合させ、シグナルを送って情報を伝達しつづけているわけです。

また、DNA の設計図には必要以上にたくさんのシナプスをつくるように指示が書かれています。そして発達の段階で、適切なシグナルが来るシナプスは残り、来ない（使われない）シナプスは消えていきます（シナプス競合説）。こうした脳の形成過程で特定の時期に、特定の場所でシグナルのかく乱があると、後に脳や神経の働きに異常が生じます。

ヒトには外からのいろいろな影響に打ち勝って体の調子を一定に保つ恒常性維持機構（ホメオスタシス）が備わっています。この機能は神経系、内分泌系（ホルモン）系、免疫系からなり、この3つの系がホルモンや神経伝達物質、その他の「シグナル」物質で常に連携を取り合って環境の変化に対応しています。

どの系も胎児・新生児・小児期に段階的に構築されますが、子どもでも同様に外からの色々な影響を打ち消す力を持っています。しかし、子どもは成長しているために受容体を直撃するタイプの影響を受けると、その影響がシグナル回路の異常として残ってしまう場合があります（受容体原生毒性、あるいはシグナル毒性）。

シグナル毒性の特徴は神経系、免疫系、内分泌系に共通の特徴である記憶する系を対象としており、「積み上げ」の途中でのかく乱の影響は完全には修復されない場合があるという点にあります。かく乱のレベルが強ければ明らかな障害が生まれた直後から見られます。弱いレベルで積み上げがかく乱されると、一見正常に見えても高度な機能の異常が成長後に顕在化する場合があります（遅発性毒性）。これは積み上げ途中の異常の修復が完全に行われず、積み上がった後で直せない部分が残ってしまうことがあるからです。

内分泌かく乱化学物質問題

内分泌かく乱化学物質問題が浮上したのは“DES daughter” がきっかけです。流産予防のジエチルスチルベストロール（DES）を大量摂取した妊婦から産まれた女の子が成長して膣癌を発症し、早期の暴露による影響の結果が後で生じること（early exposure late effect）が知られるようになり、内分泌かく乱との関連が示唆されるようになりました。

内分泌かく乱は、シグナル毒性が標的部位に作用しタンパク発現異常が生じる結果、機能障害などの有害作用が起きると現在は考えられています。その作用は物質だけでは決まらず、暴露を受ける宿主の状態との「ペア」で決まります（標的ごとの臨界期）。したがって用量作用関係は、標的となったシグナル受容体系の性質に依存しています。毒性調査対象の受容体が敏感な標的なら「低用量」、鈍感なら「高用量」で反応し、用量作用関係は非単調の関係になる場合もあります。ヒトでも、子どもは小さな大人ではないので、大人にとっては低用量では何の問題がなくても、子どもには低用量でも影響が出ることもあり得るのです。

内分泌かく乱化学物質のひとつであるビスフェノール A（BPA）の影響検証に、ネズミを使用した性周期の変化があります。BPA をネズミに毎日体重 1 kg あたり 0.05mg と 0.005mg を与えた場合を比較すると、0.005mg を与えたほうが性周期の乱れが激しく、単純に投与量が増えるほど反応が大きくなるというものではありませんでした。

化学物質過敏症

菅野先生の研究部ではシックハウス症候群の研究として揮発性物質をマウスに吸引させ、肺、肝臓、海馬への遺伝子発現影響を検討しています。マイクロアレイを使用し、4 万 5000 の遺伝子の発現情報を調査した結果、厚労省で指針値のあるホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼンでは、海馬が同じような反応をすることがわかったそうです。大脳皮質などについては研究中とのこと。マイクロアレイを利用した遺伝子発現解析は近年急速に発展して旧来の毒性試験を強力に補強し、長期的には次世代シーケンサなどの力も借りて、従来のものに取って代わろうとしています。また講演では実

表1 厚生労働省シックハウス問題に関する検討会
「室内空气中化学物質の室内濃度指針値」

揮発性有機化合物	CAS. No	室内濃度指針値
ホルムアルデヒド	50-00-0	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08ppm)
アセトアルデヒド	75-07-0	48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03ppm)
トルエン	108-88-3	260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppm)
キシレン	1330-20-7	870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.20ppm)
エチルベンゼン	100-41-4	3800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.88ppm)
スチレン	100-42-5	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)
パラジクロロベンゼン	106-46-7	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)
テトラデカン	629-69-4	330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)
クロルピリホス	2921-88-2	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppb) 小児の場合0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007ppb)
フェノブカルブ	3766-81-2	33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.8ppb)
ダイアジノン	333-41-5	0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02ppb)
フタル酸ジ-n-ブチル	84-74-2	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02ppm)
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	117-81-7	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (7.6ppb)

験動物の行動テストが紹介されました。例えば、ネズミの実験で、指針値と同程度のレベルに暴露させると記憶低下が見られ、大人のネズミでは3日程度で回復しますが、子どものネズミの場合は同じようには回復しませんでした。

ちなみに厚生労働省は現在、表1に示すように13種類の化学物質の室内空気濃度の指針値を提示しています。

シグナル毒性をネオンスワンにしないために

菅野先生は最後に、共同研究者である北野宏明先生がウォールストリートジャーナルからの引用として日本毒性学会で発表した「ネオンスワン」を紹介しました。「ブラックスワン」は「考えられないほどまれにしか起こらないが、起こった際には重大な影響が出る出来事であるが、事前に対応を予測するのは難しいもの」で、それに対してネオンスワンは「誰もが予測できる明白なリスクだけれども単に目を閉じて見えないことにしているリスク」だと。菅野先生は、ネオンスワンに目をつぶらず、問題点を明らかにして研究を進める重要性を示唆していました。

菅野先生の講演をお聞きして、いくつかの感想を述べます。

まず、化学物質過敏症の研究が発展し、患者を苦しめている、周囲の無理解（行政、医者、化学物質製造業界、建築業界、一般市民）が改善されることを祈っています。

蛇足ですが、化学物質過敏症の患者が長年希望していた病名登録が2009年10月1日に行われました。環境省では平成12年（2000年）から「本態性多種化学物質過敏状態の調査研究」を立ち上げておりましたが、平成17年度（2005年）の報告以降あらたな報告がありません。某医学者によると、そもそも「本態性」という言葉は原因不明を意味するので化学物質過敏症にあてはめるのは明らかに誤りということです。最終報告書ではマイクロアレイや遺伝子多型についても触れています。すでに専門家の間では「化学物質過敏症」が「気のせい」ではなく、遺伝子レベルでの検討が必要であることが理解されていたようです。

次に、内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）による被害はホルモン受容体を介したシグナル毒性の典型であり、神経毒性や免疫毒性と連係してさまざまな影響を与えることが予測されます。したがって毒性の発現は単純ではなく、生体への暴露の時期（タイミング）、量によって異なります。当然のことながら従来の毒性検査の手法は有効ではないようです。タンパク発現異常、あるいは遺伝子発現の変化のさらなる検討によって受容体を介した有害作用の内容（エンドポイント）が予測されることが期待されます。

最後に、私には、原子力発電所だけではなく、環境ホルモンや化学物質過敏症を引き起こす化学物質を「ネオンスワン」だと考えることは単に人間の能力が追いついていないだけのような気がします。大量生産され、撒き散らされている化学物質がどのような経路で子孫に伝わり、どのような乱をもたらすか、いまだ解明途中のようです。解明できる日が果たして来るのでしょうか。