

シャナ・H・スワン博士講演

環境ホルモンによる生殖能力の低下

【報告者】 理事 水野玲子

1990年代末に環境ホルモン（内分泌かく乱物質）がはじめて提起されて以降、精子数減少の問題については長らく論争が続いていましたが、証拠の裏付けが不十分とされ20年が経過しました。2017年、そこに風穴を開けたのがマウントサイナイ医科大学教授で生殖疫学者のスワン博士とハガイ・レヴィン博士らです。過去の研究を徹底的に精査し、精子数に関する総合的評価と題する論文を発表しました。欧米の男性の精子数が1970年代初頭から2011年までの40年間に半数以下になったことは確実となりました。10月4日のスワン博士のオンライン講演を著書『Count Down』（翻訳書『生殖危機』）の内容を加えてご報告します。



シャナ・H・スワン博士
米国ニューヨーク州マウントサイナイ医科大学の環境医学・公衆衛生学教授。専門は環境・生殖疫学。20年以上にわたり世界的な精子数の減少および生殖器系の発生と神経発達に対する化学物質の内分泌かく乱作用の影響を研究してきた。

1. 問題はどこに

本日は、私が20年以上研究してきた私たちにとって重要な問題のお話をします。それは生殖能力の低下の問題です。1992年に世界で初めてデンマーク（Carlsen）から、精子数が過去50年間で半減したとの劇的な報告がありました。それは西側諸国に焦点を当てたもので、この論文と66の研究で1938年には約1億1300万あった精子数が、米国やヨーロッパでは1991年には半減したとの報告でした。当初はその結果の信ぴょう性について疑問を持つ懐疑派が多く、自分もその一人でした。その後2017年に、ハガイ・レヴィンと私たちが、この38年間に行われた185の研究を精査しました。それは男性4万人以上の検査結果です。その結果、1973年から2011年の間に欧米男性の精子

濃度（1mlあたりの精子数）は52%以上低下したことが明らかになりました。

それは欧米だけの問題ではないことが分かりました。南米、アジア、アフリカ男性の精子数は、欧米と比べてはるかに少なくなっており、世界中で同じような現象が同時に並行して起きています。図1の左のグラフはアフリカについてで、2017年に私たちが発表したデータです。

近年のリプロダクティブ・ヘルス（性と生殖に関する健康）の悪化は男性と精子だけの問題ではありません。男性は精子数低下、短いAGD^{*1}、性器の矮小化、停留精巣、テストステロン低下などの問題があります。一方女性にも不妊の原因はあり、その他にも月経の異常、思春期早発症、流産、卵子の早期枯渇、子宮内膜症などの問題があります。生殖能力の低下は男性にも女性にも起きているのです。

“1%効果”——同時並行のリプロダクティブ・ヘルスの悪化

精子数減少と並行して起きているのが、さまざまな生殖関連の異常の増加です。欧米男性の精子数は50年間で52%減少し1年に約1%の割合です。世界の出生率も同じように年約1%低下しています（参照：世界銀行 fertility data）。1960年代に平均5人だった世界の合計特殊出生率が2018年には2.4人になりました。

主要な男性ホルモンであるテストステロン（男性ホルモンはアンドロゲンと呼ばれるステロイドホルモンで、その主なものがテストステロン）も1982年以降、年約1%の割合で減少しています。女性については、米国女性の流産率はこの数十年間、年約1%の割合で増加しています。色々な生殖関連の異常が年約1%の割合で悪化していることを、私たちは“1%効果”とっています。精子数減少やテストステロン値の低下などは、その他のリプロダクティブ・ヘルスの問題と密接に関連しており、根っこには共通の原因があります。

東アジア諸国の例を見てみましょう。合計特殊出生率と

は女性1人が一生に産む子どもの数ですが、その値が2.1以上であれば人口を維持できますが、それを下回ると危機的状況に陥り人口が減少します。日本は、1975年に2前後でしたが、現在では1.5を下回っています。社会要因としては1945年に日本では女性に参政権が認められ、女性の権利や経済的状況の変化も出生率の傾向に影響を与えている可能性があります。

韓国も合計特殊出生率が1を下回り危機的状況です。未婚率も上昇しています。日本では若い世代の未婚率は2010年、たとえば30～34歳の男性は47.3%、女性34.5%となっています。

2. その原因は？

もちろん原因には、遺伝的要因と環境的要因が考えられま

す、しかし、わずか数世代でこのような大きな変化があったということは、環境要因が疑われます。ライフスタイルの変化もありますが、人工化学物質の影響は大きいと考えられます。人工化学物質については、環境ホルモンとそれ以外の化学物質に大きく分けることができます。環境ホルモンとしてとくに注意を要する化学物質は、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、PFAS（有機フッ素化合物）、農薬、難燃剤です。フタル酸エステル類は、男性生殖器や生殖機能にさまざまな影響を及ぼします。

(1) 男性生殖器の発達はテストステロンに依存

ここで生殖に関連するホルモンで最も大切なのが男性ホルモンのテストステロンです。テストステロンを低下させる化学物質を「抗アンドロゲン」物質と呼びます。そのひとつがフタル酸エステル類です。

図1 | 精子数の減少

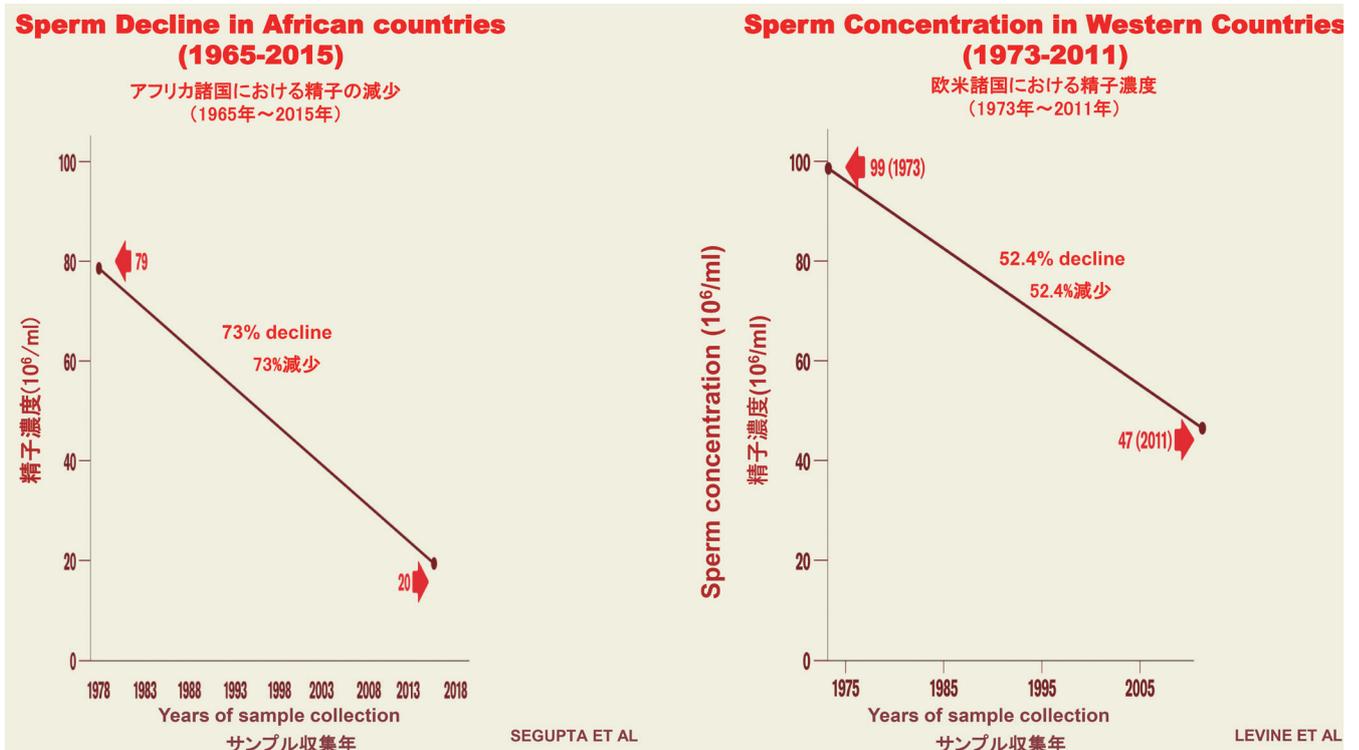
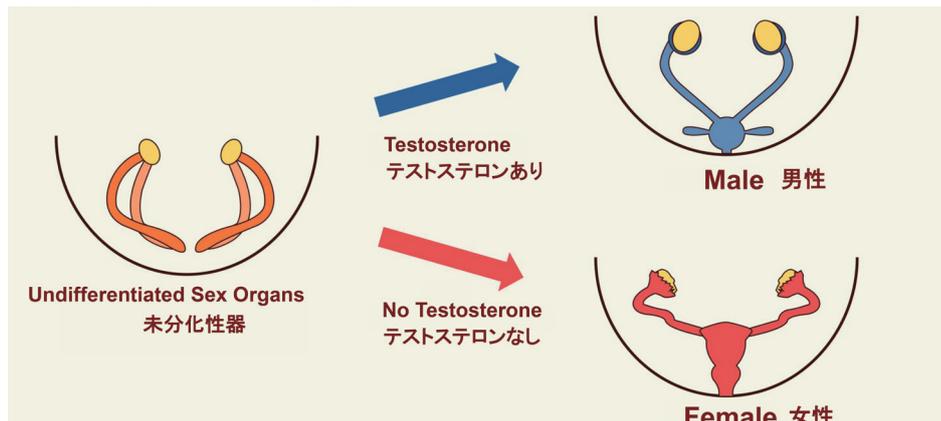


図2 | 性の分化はホルモンに依存する



受精後の性分化はホルモンに依存しており（図2）、妊娠初期は、胎児の生殖器は男女同じですが、受胎後の約8週後にテストステロンが作用し男性生殖器が発達し、妊娠2カ月後以降の男の胎児のテストステロンの量が、生殖器の大きさを決定します。その特定の時期にテストステロンが低下すれば、大切なプロセスが阻害されるのです。

(2) フタル酸エステル症候群

テストステロンがフタル酸エステル類によって抑制されると、さまざまな異常が現れます。フタル酸エステル症候群（図3）とは、抗アンドロゲン作用がある物質のばく露によって、男児の陰茎が小さくなったり、停留精巣になったり、AGDが短くなるなどいくつかの症候の総体です。テストステロンは、マウスのオスのペニス形成を引き起こすと同時に、AGDの距離を伸ばします。

(3) ふたつの研究成果——マウスで起きたことはヒトにも

マウスで起きたフタル酸エステル類によるAGDの短縮化が、ヒトでも起こるのか、これまで確証はありませんでした。私たちは2005年の論文（*Environ Health Perspect*）と2015年の研究（*Human Reproduction*）によってそれを証明しました。2005年の私たちの研究では、妊娠初期の母親の尿中のフタル酸エステル代謝物の濃度を調査しました。その結果、人間についても重要な時期に十分なテストステロンが存在しなければ、男児は短いAGD、小さなペニス、停留精巣を持って生まれてくることがわかりました。研究で明らかになったことは以下です。

- ① フタル酸エステル類が環境ホルモンであることが示された。
- ② フタル酸エステル症候群がマウスだけでなく、人間の男性でも実証された。
- ③ AGDは、胎児のテストステロンばく露の指標である

ことが示された。

AGDは両性の間で長さが最も異なる身体の部分です。男児のAGDの長さはその子どもの生殖能力についての大切な指標であり、将来の生殖健康や内分泌かく乱にかかわる情報をもたらすことが明らかになりました。AGDの長さから、その子が胎児の時に子宮内でどのような化学物質に影響されたのか、その後の生殖能力がある程度推定できます。

3. ばく露のタイミングがもっとも重要

化学物質が子宮内でダメージを与えるタイミング、すなわち時間の幅は比較的狭く、ばく露のタイミングが非常に重要です。ラットでは、妊娠中の母体は交尾18日から21日後にフタル酸にばく露した場合には、オスの仔ラットのテストステロン値が低下し、オスの生殖器は正常に発達しません。人間についても同じように感受性が特に高いタイミングがあります。ばく露のタイミングこそがもっとも重要なのです。

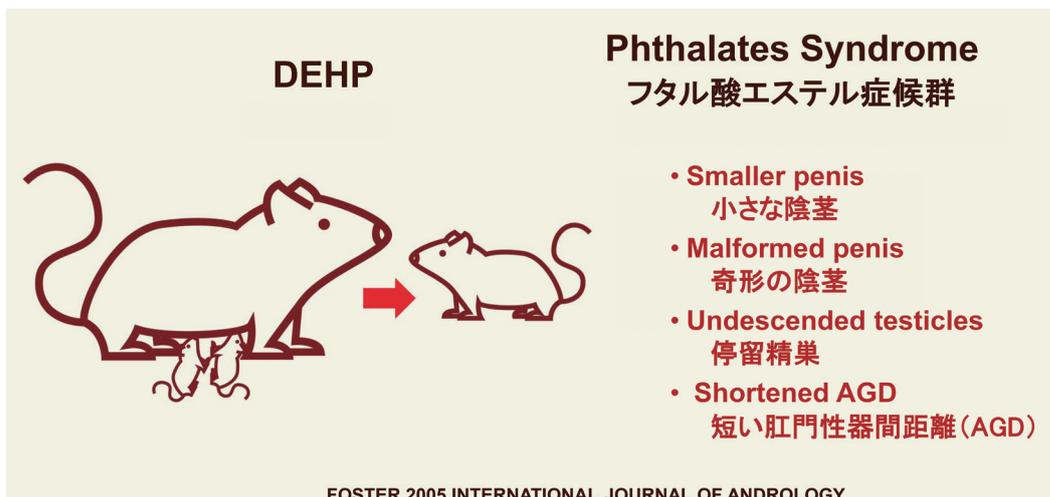
出生前のばく露は重要——喫煙について

人工化学物質は、ばく露の時期によって健康への影響が大きく異なります。たとえば父親の喫煙が子供の受胎時期であるとする、生まれてくる子の精子数は最大で40%減少する可能性があります。一方、母親がその時期に喫煙すると、男の胎児の精子数はやはり最大で40%減少します。しかし、生まれた子が成長後に喫煙する場合は、精子数は最大で20%減少しますが、喫煙をやめれば復元可能です。化学物質はばく露のタイミングが非常に重要なのです。

4. 結論

私たちの一連の研究によってわかったことは、リプロダ

図3 | フタル酸エステル症候群



クティブ・ヘルスの状態が悪いとその人の人生全体に影響するということです。精子濃度やテストステロン値の低下などのリプロダクティブ・ヘルスの障害は、男性の一般的な健康の悪化と関連しています。精子濃度が低い男性は子供のいる男性と比べて、糖尿病を発症するリスクが上昇し、あらゆる病気による入院リスクが高くなります。

- ① 短いAGDは少ない精子数と関連する。AGDが長いほど、大人になって子どもができる可能性が高い。
- ② 子どもがいない男性は早く死亡する*2リスクが高い。精子数と寿命は関連する。
- ③ リプロダクティブ・ヘルスの悪化は生涯にわたり影響する。
- ④ 環境ホルモンによる影響は、直接ばく露を受けていない孫世代にも及ぶ。祖父母が化学物質にばく露すると、その影響は孫世代まで続く可能性がある。

5. 解決に向けて

現在、私たちの生活環境に排出されている人工化学物質は6万種類以上に及びます。ところが、市場に出される前に直接毒性試験が行われている物質は、わずか250種類の物質しかありません。氷山の一角に過ぎないのです。この場合の毒性試験には、動物実験やヒトへの試験も含まれますが、今後もっと効率的なヒトへの試験方法の構築が必要です。

私たちは大規模な化学物質による人体実験のモルモット

になっているのです。

以下は、今後の解決に向けてのステップです。

1. 取り除く

- ◇ 次のような化学物質を取り除く
- ◇ ホルモン活性のある物質
- ◇ 低用量で影響がある物質
- ◇ 環境に残留性がある物質
- ◇ 毒性試験が行われていない物質

2. 代替する

- ◇ 次のような化学物質に置き換える
- ◇ 内分泌かく乱作用のない物質
- ◇ 低用量での有害影響がない物質
- ◇ 環境への残留が最低限に抑えられる物質
- ◇ 上市される前に安全性が確認されている物質

3. 規制する

- ◇ 上市される化学物質の以下の評価が必要
- ◇ 低用量影響
- ◇ 複合影響
- ◇ 環境への残留性

*1 AGDとは、肛門生殖器間距離 (Anogenital Distance) で、肛門と生殖器間の長さ。AGDはげっ歯類やヒトでは性的二形 (雌雄差がある) であり、オスはメスより50%から100%長い。AGDはアンドロゲン (男性ホルモン) ばく露の指標であり、男児のAGDは、抗アンドロゲン物質のばく露で短くなる。

*2 『生殖の危機』には「精液の質が正常であった男性に比べて、不妊の男性 (精子の数、運動性、または精液量が低値) は、その後10年間の追跡期間中の死亡リスクが2.3倍高かった」(146頁) とある。

本記事内の図版はスワン博士の講演のスライドから転載しています。

環境ホルモンは、なぜ日本で空騒ぎになったのか

(JEPAパンフ『環境ホルモン最新事情——赤ちゃんが危ない』6頁より)

日本では、1997年に『奪われし未来』が翻訳出版されたのを機に環境ホルモン問題が大きな社会的関心を集めました。環境省も翌1998年5月に研究計画を発表し、これに対して産業界よりの学者やジャーナリストを中心とする「環境ホルモン空騒ぎ」論が新聞・雑誌などに相次いで掲載されたのです。その後、環境省が「一部の物質は魚類への影響が認められたが、人間への明らかな影響は認められなかった」との試験結果を報告すると、これが空騒ぎ論を助長しました。このため2005年には環境省も環境ホルモンリストを廃止するとともに、研究計画を大幅に縮小せざるをえなくなったのです。

そうした流れの中で、環境ホルモン問題の社会的関心の高まりは「根拠のない騒動 (空騒ぎ)」と総括され、

問題がなかったかのような印象を与えました。しかし、それが誤りであったことは、その後の世界の研究結果からも明らかです。今や、WHOも環境ホルモンは人間・野生生物に対する「世界的脅威」であると指摘しています。

ではなぜ環境省の試験では人間への有害影響がでなかったのでしょうか。実は、環境ホルモンは新しい毒性なので、その試験には、新しい試験法の開発が不可決でした。環境省の試験は一つのトライアルに過ぎず、試験法そのものに問題があつて結果が出なかったのかもしれない。たった一つの試験法で影響が出ないからといって安全だとはいえません。

それにもかかわらず「環境ホルモンは大した問題ではない」と結論づけたことに問題があつたのです。