

マレーシアにおける内分泌攪乱化学物質の調査

ムスタファ アリ モハマド

マレーシア マラヤ大学医学部 Shimadzu-UMMC 生体異物研究センター (SUCXeS)

マレーシアにおける内分泌攪乱化学物質の調査はまだ新しく、精力的になされるようになったのはようやく1999年以降のことです。我々が研究を始めてからまだ数年しか経っていませんので、我々の研究チームはそれほど大きくありません。マレーシアにおける内分泌攪乱化学物質の調査は、大学などいくつかの機関で実施されています。我が国における主な活動は、我々の研究センターが指揮しました。この研究センターは島津製作所とマレーシア大学とが共同して設置したもので、Shimadzu-UMMC 生体異物研究センター(SUCXeS)と言います。このセンターは、東南アジアにおいてもっとも活発な内分泌攪乱化学物質調査センターであると言えるでしょう。

マレーシアにおいて関与している組織は、当然ながら他にもいくつかあります。例えば、マレーシアの保健省は内分泌攪乱化学物質の存在に以前から注目しており、我が国の内分泌攪乱化学物質調査に対して資金援助をいろいろ行っています。農業省は内分泌攪乱化学物質問題の研究を開始したところです。

国連大学は島津製作所とともにプロジェクトを開始し、過去5年間、上手く展開してきました。この3年間には、内分泌攪乱化学物質に関して調査が行われました。この調査は、中国、日本、ベトナム、フィリピン、韓国、タイ、インドネシア、マレーシア、シンガポールといった東アジア地域の複数の国々によって国際的に実施されました。

2000年には、国連大学が間に入ったことで内分泌攪乱化学物質調査が大きく進展しました。我々の研究センターは、クアラルンプールで行われた内分泌攪乱化学物質国際シンポジウムのホスト役を務めました。我々はその他にも、水圏の内分泌攪乱化学物質の分析に関するワークショップの主催も務めました。このシンポジウムとワークショップがきっかけとなって、我々の研究室では内分泌攪乱化学物質の仕事が盛んになりました。

我が国における我々の調査活動の主な目的は、これら有害化学物質の国内における汚染の程度を評価することです。我々が知りたかったのは、汚染がどの程度深刻であるのか、少なくともマレーシアにおいてどの程度なのか、ということです。また、これら化学物質が人々に与える可能性のある影響についても調べる必要がありました。我々は、一般公衆に向けて情報を公開してきましたが、それらは一般公衆に警告を与えるものではなく、そうした化学物質が存在することと、それら化学物質に対する詳しい調査が行われていることを告知するだけのものでした。

我々がマレーシアにおいて計画し、展開したこれらの調査が必要だったのは、別の地域で実施された調査と同質のものになるとは限らないと我々が考えていたからです。特に、生活習慣、経済状況、気温、気象条件などによって、いろいろな相違が生じる可能性があります。何らかの相違があることを示すデータを我々は持っています。つまり、我々の調査は、別の地域で調査されたものに比肩しうるものであります。内分泌攪乱化学物質の分布とそれら物質の運命に関する調査は、地球上の低緯度地域でさらに実施される必要があります。

我々が現在展開している調査活動には、何種類かの分析作業とモニタリングとが含まれます。我々の作業の大部分は、分析目的で開発された手法に基づいています。我々は日本のNIESとともに、利用可能な手法を用い、それぞれ自分たちの地域に合うような手法を採用し、またその改変を行うために、お互いに緊密に協力して作業を行いました。

我々がマレーシアで実施した調査の重要なもののひとつが、マレーシア国民における血中フィトエストロゲン類のモニタリングです。国民におけるフィトエストロゲン類の分布を調べ、その量の程度を明らかにすることが目的でした。この調査は、日本化学工業協会(JCIA)から一部援助を受けました。この調査は現在も継続中で、血液の収集は既に終り、分析の段階にあります。

マレーシアの河川におけるフタル酸類の分析はすでに終了しました。このプロジェクトは島津製作所と国連大学の資金提供を受けました。我々は、国産の植物や野菜に含まれるフィトエストロゲン類の分布についても調べました。というのも、国産の植物に関してさほどデータが採られていないと我々は考えているからです。この調査からある程度のデータが得られました。また、農業地区における魚類、水、血液の中の農薬についても分析しました。つまり、その地域の主な活動が農業である特定地域に居住する住民を詳細に調査したわけです。我々は、住民が摂取する水や魚類、血中濃度など、あらゆる側面を調べました。これは、小人口に対する徹底的な調査です。

また、国内で生産される家庭用プラスチック製品、例えば、哺乳瓶、缶入り飲料、ミネラルウォーターなどにおける DINP、ビスフェノール A、フェノール類の分布も調べました。この調査は、マレーシア保健省の食品品質管理部が関わっています。彼らは、食品はもちろん、家庭用品に含まれるこれら化学物質について調べることを我々に課しました。保健省のこうした関与は、マレーシア政府の内分泌攪乱化学物質に対する関心の強さと、政府機関がこの調査に関与することの重要性を認識していることを示しています。これらの調査はすでに始まっており、その一部は我々の研究所で現在継続中です。

我々が行ったもう一つのモニタリングは、水圏環境におけるビスフェノール A の分布です。マレーシアの河川をいくつか選び出し、農薬、ビスフェノール A、フタル酸類の濃度を調べました。哺乳瓶からのビスフェノール A 溶出についての調査も行いました。この調査は、国内で生産された哺乳瓶、プラスチック容器、玩具などからのフタル酸ジイソノニルの溶出を調べたものです。学童の血中の農薬濃度を調べる全国規模の調査を行いました。この調査は、全国の学童から血液を集め、特定の種類の農薬について濃度を調べるものです。

最初の調査は、河川におけるビスフェノール A の分布を調べたものです。我々は NIES と日本が開発した GCMS を用いた手法を採用しました。この調査の結果を見てみると、この物質の分布と濃度が、時期や月ごとで変動していることが分かりました。これは、河川の水量によるものです。なぜなら、我々の国では河川の水量が大きく変動する季節があるためです。雨季と乾季は一貫しておらず、河川の水量を除いては大きく変化するものではありません。分布は時期と場所によって変動することが明らかになりました。この種の変動は、我が国の気象や環境においてきわめて特徴的なものと言えるでしょう。

次の調査は、学童の血中にある農薬について調べたものです。我が国全体から学校を選び、その学童から、総数で 645 個の血液サンプルを収集しました。学童の年齢は 13 歳から 15 歳で、田園部と都市部の学校から選ばれました。

我々が調べた農薬は、現在も使用されているものもあれば、すでに禁止されているものもあります。全血を用いて GCMS により分析し、サンプル作成は液 - 液抽出で行いました。

分析の結果、調べた農薬のうち存在しているものもあれば存在しないものもありました。多数のサンプルで検出されたものもあれば、少数のサンプルからしか検出されなかったものもありました。645 個のサンプルのうち、農薬が存在していたサンプルは 79 個のみ、すなわち 12%のみでした。

現在使用されている OC 類が検出されました。アルドリントと p,p'-DDT も、すでに禁止されているにもかかわらず血中から検出されました。これはこの 2 種の農薬の性質によるものですが、我々としては、その汚染が大

気中にも広がっている可能性があり、農業活動それ自体に起因するのではないかもしれないとの疑いも持ちました。というのも、これら 2 種の農薬は、水域を調査した際、農業活動地域のはるか上流にあたる河川水からも検出されたからです。ダイアジノンとクロルピリフォスが検出されましたが、特にクロルピリフォスは、都市部の方で多くの量が検出されました。これは、住宅地域で用いられるシロアリ駆除スプレーなどによる可能性があります。

次の調査は、哺乳瓶からのビスフェノール A 溶出についてです。全国から使い古しの哺乳瓶を収集しました。今日までに、約 1000 個の哺乳瓶を調査しました。この調査で用いた手法は、NIES と日本の GCMS を用いる手法を改変したものです。

結果は、サンプルの大多数から、検出レベル程度の溶出がありましたが、ビスフェノール A が顕著に多量に溶出したサンプルが少数ありました。これら哺乳瓶の大部分は、それぞれ異なる工場で製造されたものであり、使用年数もばらばらでした。哺乳瓶はすべて使用済みのものです。お湯を使うと、溶出量が増大しました。つまり哺乳瓶は、お湯を用いたときには、より大量のビスフェノール A が溶出する可能性があることです。この現象は哺乳瓶のほとんどにおいて共通して見られましたが、お湯を用いても溶出量が増大しない哺乳瓶が少数ありました。我々は、新品の哺乳瓶との間で溶出量を比較してみました。すると、使用済み哺乳瓶の方が溶出量が多く、新品に比べて約 10 倍のビスフェノール A が溶出しました。

次の調査は、国産の植物エキスやフルーツジュースに曝露した後における *in vivo* でのチトクローム酵素への影響に関するものです。この調査は、これらジュース類がチトクローム酵素に対して及ぼす影響を明らかにすることを目的にしています。チトクローム酵素は複数のステロイド類、ホルモン、それらの前駆物質や代謝産物の代謝に関与しているので、これは重要な調査です。

マレーシア国民の中には、そうした植物を JAMU と称する栄養飲料として摂取する人がいます。その人達が毎日これらの植物を摂取した場合には、血中濃度が恒久的に高くなるのではないかと想定されます。血液中にこれらの植物成分が存在していることが、チトクローム系に有害であるのか、あるいはひょっとして有益であるのかどうかを知ることは重要です。また、この酵素が存在することでチトクローム酵素が増加するのか、または減少するのかどうかを知ることも重要です。

この調査では、ジュース類や植物エキスを動物に 4 日間投与し、第 4 日において動物にフェノバルビタールを注射して眠らせます。フェノバルビタールは酵素によって分解されます。もし酵素の産生が抑制されているならば、酵素の濃度は低下し、薬物濃度が高くなることから催眠時間が延長するはずですが、もし酵素の産生が誘導されたならば、酵素の濃度が上昇し、ほとんどの薬物が迅速に代謝されることから催眠時間が短縮するはずですが。

この調査において、植物成分の中には酵素を抑制するものもあれば、酵素を顕著に誘導するものもあるということが分かりました。強い作用を持つ植物が少数ありましたが、その他の植物の作用はそれほど顕著ではありませんでした。

ここで注目しておきたい興味深い点が、植物エキスの 1 種による抑制が相反的なものであったことです。つまり、濃度が低くなるにつれ、作用が強くなるのです。これは逆向きの対数用量反応であるようです。逆向きの対数用量反応を説明するなんらかの指標が存在するのか否かを慎重に見極めることが必要です。

ソルビン酸、グリホサート、パラコート、安息香酸ナトリウム、フタル酸類などの、内分泌攪乱化学物質であることが疑われている物質を数種類、動物に摂食させる動物試験もいくつか行いました。2 週間後と 6 週間後に、摂食動物について、体重、肝重量、精巣重量、テストステロン濃度といった複数のパラメータを調べま

した。その結果の重要なものをここに示します。グリホサート、パラコート、リンデンは、6週間後に精巣重量を若干減少させました。テストステロン濃度は、6週間後に若干の影響が見られましたが、リンデン摂食動物では2週間後で若干の影響が見られました。

フタル酸への曝露では、肝重量の増加、精巣重量の減少、テストステロン濃度の減少が見られました。精巣の形態についても比較したところ、精巣の形態に顕著な差が見られました。

エンドスルファンの毒性作用についての試験を行いました。動物をエンドスルファンに曝露させ、いろいろな経過時間後の血中のエンドスルファン濃度を調べました。体重、肝重量、腎重量も調べました。体重の増加はそれほど大きくなく、体重に有意な変化はありませんでした。エンドスルファンの α -および β -アイソマーの組織分布と、血清中のテストステロン、T3、インシュリンの濃度への影響について調べました。動物を2群に分け、1群は30日後に調べ、もう1群は50日後に調べました。エンドスルファン処置した動物のテストステロン濃度は顕著に減少しました。何種類かの薬理学試験を行い、その暫定的結果によると、用量10 mg/kgだと第16日に精巣の精細管の直径にある程度有意な差が現われることが示されています。

結論です。我々は、マレーシアで始まった、国内環境における内分泌攪乱化学物質の監視調査を完結させたいと思っています。内分泌攪乱化学物質であることが疑われる物質の国内における発生源に関するいくつかの基礎調査は完了しました。基礎調査の能力、特に内分泌攪乱化学物質の監視と分析の能力はすでに備わっており、日本や国連大学とのいくつかの共同作業も大いに進捗しています。

政府は、内分泌攪乱化学物質の調査に力を注ぐ必要性を認識しています。マレーシアにおいては内分泌攪乱化学物質の監視にすでに政府が関与しており、マレーシアの科学者陣は、国外の組織や機関とのさらなる共同を望んでいます。

最後に、ひとかどならない助力をいただいた国連大学、島津製作所(日本)、NIES(日本)、日本化学工業協会、日本環境省、マレーシア政府、マレーシア内分泌攪乱化学物質調査グループの皆様、さらに、この会議に貴重なお時間を割いていただいた組織委員会と聴衆の皆様にお礼を申し上げます。ありがとうございました。