

(Palmer ら、1997)。卵生生物種においても雌性生殖器官の解剖学的特徴には顕著な多様性が存在する (Palmer と Guillette、1988、1990、1992)。すべてののは虫類において出生個体は、幼生期をもたず、成熟個体の縮小形態をとる。ほとんどの卵生は虫類において卵が埋められるため、土壌を経由した胚曝露の経路となっている。胚は卵殻に覆われているが、溶存化学物質は容易に卵内部に浸透する。

は虫類は、TSD のような、遺伝的性決定と環境的性決定を含む多様な性決定メカニズムを示す。TSD は、すべてのワニ、ほとんどのカメ、多くのトカゲで起こる (Lance、1994)。TSD は虫類においては卵の孵卵温度によって、出生個体が雌になるか雄になるかが決定する。だが、は虫類においても TSD は、驚くほど多様な種類が存在する (Wibbels ら、1998)。この多様性のために、EDCs がは虫類の性決定に及ぼす潜在的影響への理解が複雑になっている。

ステロイドホルモン (エストロジェン、テストステロン) は、温度が TSD 生物種の性分化に及ぼす影響を打破すると認められている (Wibbels と Crews、1995)。例えば、外因性エストロジェンを投与すると、全個体が雄となる温度で孵卵したとしても、性決定は雌となる。同様に、いくつかの環境中化学物質 (PCBs、*trans*-ノナクロル、*cis*-ノナクロル、クロルデン、*p,p'*-DDE) によってカメの性決定が変化を受けることが示されている (Bergeron ら、1994、Crews ら、1995、Willingham ら、2001)。更に、PCBs 及びクロルデンによって孵化中のカメにおけるステロイドホルモン濃度も経時変化する (Willingham ら、2001)。ホルモンや内分泌攪乱作用が疑われる化学物質が性分化に及ぼす影響のメカニズムは、依然として不明である。テストステロンは、 E_2 と 5α -ジヒドロテストステロン両方の前駆体として作用するため、は虫類の TSD 現象の原因を 5α -レダクターゼとアロマターゼとの拮抗にもとめている仮説がある (Crews と Bergeron、1994、Jeyasuria と Place、1998)。ヨーロッパヌマガメ *Emys orbicularis* (Desvages と Pieau、1998)、オサガメ *Dermodochelys coriacea* (Desvages ら、1993)、カミツキガメ *Chelydra serpentina* (Rhen と Lang、1994)、ミシシッピーアカミミガメ *Trachemys scripta* (Crews と Bergeron、1994) において、カメのアロマターゼ活性と雌が孵化する温度とに相関性が認められる。アロマターゼ mRNA は、ダイヤモンドカメ *Malaclemys terrapin* の、卵巣と推定される器官内では上昇するが、精巣と推定される器官内では上昇はない (Jeyasuria と Place、1997、Jeyasuria と Place、1998)。ミシシッピーアカミミガメでは、副腎-腎臓-性腺軸における性差が認められなかったが、アロマターゼ活性が雌脳内で有意に上昇した。更にアロマターゼ阻害剤で処理したところ、アロマターゼが多くのは虫類の性分化に関与する重要な酵素であることが示された (Jeyasuria ら、1994、Richard-Mercier ら、1995、Rhen と Lang、1994、Crew

と Bergeron、1994)。E₂は、カメの性腺発生期におけるステロイド産生因子1の作用を調節する (Fleming と Crews、2001)。

温度以外の環境要因もは虫類の性決定に何らかの役割を果たしており、潜在的 EDCs と内分泌機能変化との因果関係を更にあいまいにしている。このような環境要因には、水環境 (Gytzke と Paukstis、1983)、CO₂濃度 (Jeyasuria と Place、1998)、卵内 pH を低下させる更なる高温などがある。5 α -レダクターゼ活性は強い pH 依存曲線を示すため、温度は、pH を変化させることによって間接的に性分化に影響を及ぼす可能性がある。そのような pH の変化は、更に、重要なステロイド代謝酵素の活性に影響を及ぼす (Etchberger ら、1992)。

は虫類の摂餌戦略が環境中毒物の生物濃縮能を強化する可能性がある。は虫類の摂餌形態は草食から肉食にまで及び、食物連鎖の頂点もしくは頂点付近に位置する肉食性は虫類も存在する。カメ類、ワニ類、大型ヘビ類など、は虫類の多くは、寿命は長く、野外で 30 年を超える平均余命をもつ (Bowler、1977、Gibbons と Semlitsch、1982、Congdon ら、1983)。このことが、は虫類の組織中に環境汚染化学物質が顕著に濃縮する時間を提供している。事実、鳥類及び哺乳類と同等以上の汚染化学物質を生物濃縮することが、は虫類について示されている (Olafsson ら、1983、Hall と Henry、1992、Cobb と Wood、1997)。

4.3.2 影響に基づいた応答と事例研究

4.3.2.1 アポプカ湖ミシシッピーワニの発達異常. 米国フロリダ州アポプカ湖のミシシッピーワニ (*Alligator mississippiensis*) は、EDC が野生生物個体群に及ぼす影響としては、最もよく知られた事例となっている。1980 年、化学物質流失事故による高濃度のジコホル (その代謝物である DDD、DDE、塩化-DDT を含む) 等の化学物質によってアポプカ湖流入河川の一つが汚染された。その後間もなく (1980~1984 年)、ミシシッピーワニの個体数が 90%減少した (Guillette ら、1994)。孵化率の低下が 1984 年以降認められた。アポプカ湖ミシシッピーワニの *p,p'*-DDE、ディルドリン、エンドリン、マイレックス、オキシクロルデン、DDT、PCBs 濃度は上昇した (Guillette ら、1999a)。孵化率の低下は今日も続いており、ミシシッピーワニ成熟個体数の減少をもたらしている。

アポプカ湖の未成熟ミシシッピーワニには種々の発達異常 (雄雌における性腺の形態異常、性腺ステロイド産生の変化、性ステロイド濃度の変化) が認められ、内分泌機

能を攪乱する汚染化学物質に原因が求められてきた。これらエンドポイントの再評価が比較的汚染のフロリダ州ウッドラフ湖のミシシッピーワニとの比較によって行われた。アポプカ湖の未成熟ミシシッピーワニだけに、雄血漿中テストステロン濃度の低値、雌血漿中 E_2 濃度の高値が認められた (Guillette ら、1994、1999a)。また、卵巣及び精巣組織の *in vitro* でのステロイド (すなわち E_2 とテストステロン) 生合成能力にも変化が認められた (Guillette ら、1995、Crain ら、1997)。生物の発達期におけるホルモン濃度は、生物の発達段階や体格に相関性を示す場合が普通である。ステロイドホルモンと甲状腺ホルモンの濃度は、ウッドラフ湖の未成熟ミシシッピーワニの体長とに予想通り相関性が認められたが、アポプカ湖の未成熟ミシシッピーワニでは相関性が認められなかった (Crain ら、1998a、1998b)。

アポプカ湖のミシシッピーワニは、血漿ステロイド異常濃度と相関性がある一連の性腺の奇形を示した (Guillette ら、1994、1996)。雌では、卵胞の一部に多卵性 (3 もしくは 4 個の卵母細胞から成る) が認められ、卵母細胞の一部が多核性 (2 もしくは 3 個の核を有する) であった (Guillette ら、1994)。雄ミシシッピーワニの精巣では、輸精管の構造が乱れ、その多くにおいて立方体型上皮が並列していた。しかも、精子細胞の変化が細く伸びた棒状核の存在によって識別可能であった (Guillette ら、1994)。雄ミシシッピーワニは陰茎サイズの有意な低値を示したが、その程度には、アポプカ湖内の汚染濃度が異なる各地点毎に変動が認められた (Guillette ら、1996、図 4.2. 参照)。このような性腺奇形を示す雄及び雌のミシシッピーワニが、はたして性的能力を有するかどうかは、不明である。ステロイドホルモン濃度及び陰茎サイズの変化がフロリダ州の湖沼に広がっていることを、その後の研究は示している (Guillette ら、1999b)。

アポプカ湖ミシシッピーワニの未成熟個体と卵における主要な汚染化学物質 (p,p' -DDE) は同定されているが (Vos ら、2000)、認められる影響に特異的な化学物質については不明である (Ankley と Giesy、1998)。汚染化学物質が引き起こす内分泌攪乱を説明するために、いくつかの仮説が提唱されている。例えば、複数の EDCs はミシシッピーワニのエストロジェン受容体と結合する可能性があり、 p,p' -DDE はミシシッピーワニの幼個体と未成熟個体においてアンドロジェン・アンタゴニストとして作用する可能性がある (Guillette ら、1996、Crain と Guillette、1998)。更に、汚染化学物質が引き起こす内分泌攪乱メカニズムは、アロマターゼ酵素活性変化と甲状腺-性腺軸攪乱による可能性がある (Crain ら、1977、1998)。

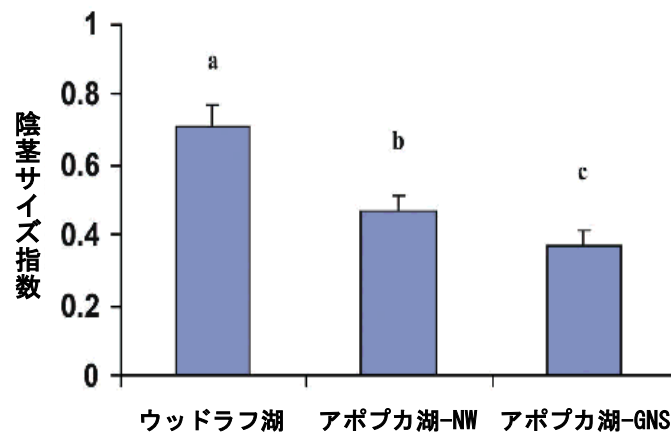


図 4.2. 対照湖沼（ウッドラフ湖、n=40）二地点と汚染湖沼（アポプカ湖）二地点のミシシッピーワニ (*Alligator mississippiensis*) の平均陰茎サイズ。アポプカ湖の試料は、Tower Chemical 社が排出する化学物質の流入地点であるゴードネックスプリング (Apopka-GNS、n=34)、流入地点から遠い湖水北西部 (Apopka-NW、n=20) とに区分した。陰茎サイズを指数（ペニス先端長×ペニス基部幅/尿道孔長）として表示した。a、b、c の文字は、湖沼区間の有意差を示す ($p>0.05$)。Guillette ら (1996) から引用。

4.3.2.2 五大湖のカミツキガメにおける発達異常. 五大湖からセントローレンス川流域のカミツキガメ (*Chelydra serpentina serpentina*) に認められる発達異常は、は虫類における EDCs 影響のもう一つの事例を提供している。Bishop ら (1991) の報告は、カミツキガメの孵化しない卵と孵化直後幼個体の奇形が 1986 年から 1988 年にかけて塩化炭化水素濃度が最も高い地点水域から発生していることを示している。Bishop ら (1998) は、同定された多数の化学物質のうち、1989 年から 1991 年にかけての卵中 PCBs、PCDDs、PCDFs 濃度とカメの発達異常の発生とに有意な相関性を発見した。孵化直後幼個体には、尾の欠落、尾の変形、甲羅の奇形（甲板の欠落や過多）、卵黄囊の残存、前肢奇形、後肢奇形などの異常が認められた。EDCs が成熟カミツキガメ形態における性的二形性に及ぼす影響も示唆されている。カメツキガメでは、PPR 比は性的二形性を示す。de Solla ら (1998) の報告では、OCs 汚染区域の成熟カミツキガメ (*C. serpentina serpentina*) の PPR が標準区域と比較して有意な低値を示すことを示した。同一個体に性ステロイド（すなわち E_2 とテストステロン）濃度の変化は認められなかった。ポリ塩化炭化水素がカメの内分泌生理学（及び生殖の健全性）に及ぼす影響の比較試験が、因果関係を明確にするために必要である。

4.3.3 結論

は虫類は、生態毒性学的見地からの関心がほとんど払われてこなかった。特に性決定、性腺発達、ステロイドホルモン合成、第二次成長の発達のような、は虫類の発達過程のいくつかは、明らかに内分泌攪乱による有害影響を受けやすい。は虫類には内分泌攪乱特性をもつ環境汚染化学物質の影響を受けてきた個体群もあるが、どの程度広範な現象であるかは不明である。水棲は虫類種が陸棲は虫類よりも内分泌攪乱リスクが大きいかどうかを評価するには、データを限定せねばならず、現時点では不十分なデータしか存在しない。

4.4 両生類

4.4.1 固有な特徴

変態は、両生類ではほぼ普遍的に起き、脊椎動物門の無顎亜門（ヤツメウナギ、メクラウナギ）の他、硬骨魚綱にも認められる。その他の脊椎動物（軟骨魚綱、は虫類、鳥類、哺乳類）では変態は認められない (Norris, 1983)。現存する両生類の生活史は多様であり、水中で自由遊泳するライフステージから陸生生活に至るような、複雑な変態を経る生物種もある。このような変態は、呼吸、浸透圧調節、(窒素) 排泄、運動などの過程において、無数の構造的、生化学的変化を伴う。従って、この綱の脊椎動物は、ライフサイクルの各段階で EDC 曝露する可能性があり、EDCs 影響のリスクが特に高い可能性がある (Vos ら、2000)。変態の内分泌調節は、特に甲状腺ホルモン（トリヨウ化サイロキシン/サイロキシン）、コルチコステロイド、プロラクチン、RA 誘導体など、EDCs 影響を被り得る発達のホルモンによって構成されている (Norris, 1996)。水溶性で非残留性の化学物質も変態に影響する可能性が示されている。このような潜在的 EDCs が、残留性で生物濃縮性の化学物質に特化した従来の生態毒性学的アッセイによって同定されるとは考えにくい。内分泌攪乱特性をもつ水溶性汚染化学物質の影響に対し、両生類の変態が特に感受性であるかどうかを識別するには、現時点ではデータが不十分である。

両生類は、半透性皮膚、卵及び鰓呼吸幼生の水中での発達、食物連鎖上の位置などの理由から、いくつかの異なった経路を経由して EDCs 曝露する可能性がある。両生類の食物連鎖の位置は、草食性のオタマジャクシから肉食性の成熟個体にまで変化する (Gutleb ら、1999)。冬眠は、多くの両生類にとって、もう一つの生活史上の特性で

ある。冬眠中の両生類は土中に潜伏しているため、有毒化学物質の有害影響を一層受け易い状態にある可能性がある。冬眠期間中の両生類は、環境汚染化学物質の影響に対し一層感受性であることが示されている (Russell ら、1995)。なぜなら、経口投与で成熟ユーロoppaアカガエル (*Rana temporaria* L.) に軽度の毒性しか示さない DDT 量であっても、食物欠乏状態では致死性を示すからである (Harri ら、1979)。

4.4.2 影響に基づいた応答と事例研究

4.4.2.1 両生類の個体数の変化. 両生類において個体群の段階における有害な影響が起きているという科学界での議論は、現時点では少ない (Pechmann ら、1991、Pechmann と Wilbur、1994)。個体数は、世界的に非汚染、汚染いずれの棲息地においても減少しており (Vos ら、2000)、最近の総説のいくつかにおいても両生類の個体数への影響が述べられている (Sharker、1996、Green、1997a、1997b、Lannoo、1998、Corn、1999)。種の絶滅、個体群の規模の低下、特定種の地理的分布の変化など、両生類の個体数には、多様な変化が認められている。取り組みは、主に北米、中米、オーストラリア、ヨーロッパにおける両生類の個体数変化に集中している (Corn、1999)。対象的に、アジア、アフリカにおける両生類の個体数の現状については、よく知られていない。

Cary と Bryant (1995) による調査研究は、両生類の幼若個体の成長と発達の攪乱によって個体数に影響を及ぼすような、環境汚染化学物質の潜在性を調べた。ほとんどの記録事例において不可欠なデータが欠落しており、個体数変化と化学物質曝露との相関性を引き出す妨げになっていると彼らは結論した。野外の両生類に認められる影響が EDCs によるものであるとする仮説を支持する科学的根拠は、現時点では、ほとんど存在しない。唯一の例外は Kirk (1988) による報告であり、DDT 散布とある一地方における western spotted frogs (*Rana pretiosa*) の個体数との強い相関性を示している。他報告のいくつかは、推論的要素が強い。例えば、Russell ら (1995) は、カナダのポイントペリー国立公園の spring peepers (*Pseudacris crucifer*) 個体数を調べ、カエル中に検知濃度以上の DDT、DDE、DDD、ディルドリンを検出された。この地域は、1967 年まで DDT が頻繁に撒布されていた。1972 年以降、コオロギガエル (*Acris crepitans*)、gray tree frog (*Hyla versicolor*)、ウシガエル (*R. catesbeiana*) は、この地域において絶滅した。研究者らは、両生類の個体数減少の原因を、はっきりとした環境要因 (すなわち、棲息環境は既に改善された。酸性雨はおきていない) に見出すまでには至っていない。著者らは、数十年前の殺虫剤散布が、この公園における両生類減少の重要要因である可能性を示唆している。これらの例では、推定される化学物質の作用メカニズムが不明であり、そのメカニズムが内分泌経路であるかどうか

も不明である。

既知の EDCs によって両生類が他脊椎動物と一致する影響を受けるという実験室的比較試験が、限定的な科学的根拠となっている (Hall と Henry, 1992)。例えば、*o, p*-DDT、ディルドリン、トキサフェン曝露によって、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のビテロジェニン産生が誘導される (Palmer と Palmer, 1995, Palmer ら, 1997)。Crey と Bryant (1995) が議論している通り、EDCs は直接的 (発達のホルモンの変化) または間接的 (免疫不全に伴う罹病性増加) に両生類に影響を及ぼす可能性がある。

4.4.2.2 両生類の奇形. 異常にまで多数の奇形カエルが北米全体で最近いくつか報告されている (Ouellet ら, 1997, Schmidt ら, 1997, Ankley と Giesy, 1998)。影響を受けたカエル種としては、northern leopard frog (*Rana pipiens*)、ブロンズガエル (*R. clamitans*)、mink frog (*R. septentironalis*) などのアカガエル科が最も多かった。顕著な奇形としては、四肢の欠損や過剰、骨質四肢状突起、指や筋肉組織の奇形、眼や中枢神経系の奇形などであった (Ankley と Giesy, 1998b)。両生類の個体数減少例が奇形によるものであるのか、個体数減少と奇形とが同一環境要因によるものなのかは、不明である。

EDCs と両生類の奇形との原因と影響とに因果関係が成立しないにもかかわらず、化学物質を両生類の奇形の病因とする説には、メカニズム上の強い根拠が存在する。野外において環境中のレチノイドや「レチノイド擬似化学物質」がアカガエル種の発達影響を誘導する方向に働いている可能性が示されている (Ankley と Giesy, 1998b)。甲状腺ホルモンに加え、両生類の初期胚発達は、活性レチノイド (すなわち、*all-trans*-RA、*9-cis*-RA 及び構造的関連性がある誘導体) と多くのレチノイド受容体から成る RA ホルモン系に強く依存している (Schena, 1989)。この RA 系は、パターン形成及び四肢発達などの種々発達過程を制御する (Wagner ら, 1990, Shimeld, 1996)。胚発生期における RA 処理は、アフリカツメガエル *X. laevis* 胚の事例 (Papalopula ら, 1991) で認められている通り発達異常、種々の他脊椎動物モデルにおいて報告されている通り四肢の奇形 (Maden, 1993, Rutledge ら, 1994, Scott ら, 1994) を引き起こす。Gutleb らの (1999) 最近の研究では、非オルト PCB 同族体 (PCB126) がアフリカツメガエル *X. laevis* 胚に用量依存性の奇形 (水腫、消化管回旋構造の消失、眼の奇形、尾の奇形) を引き起こし、PCB を投与された胚ではレチノイド濃度が有意に変化していることが報告された。環境汚染化学物質メトプレンの代謝物がトランスフェクションを受けた細胞系において RA 受容体を活性化することが示され (Harmon ら, 1995)、この農薬が無尾類固有種の四肢奇形発生に関与するという推測を支持している。だが、この仮説

の信頼性確認には、更に調査研究が必要である。環境汚染化学物質が両生類に認められる奇形の原因となっているのかどうか、もしそうであるなら影響に内分泌攪乱の作用メカニズムを経由しているのかどうかを解き明かすには、今後の調査研究が必要である。

両生類の奇形を引き起こす可能性がある要因としては、化学的ストレス因子以外の要因についても可能な限り考察しなければならない。両生類の四肢奇形は、吸虫類の囊子による肢芽の物理的破壊による可能性がある (Sessions と Ruth、1990)。両生類の幼生を二次的宿主としている、ある種の吸虫は、発達中の肢芽部位において比較的高濃度のセルカリアを発生させる場合がある。ある寄生吸虫セルカリアに曝された太平洋アマガエル (*Hyla regilla*) において重篤な四肢奇形が誘導されることが、最近の調査研究から示される (Johnson ら、1999)。このような奇形は、野外地点で観察された異常とよく一致している。更に、成層圏のオゾン層破壊に伴い、紫外線曝露の増加が、いくつかの両生類の奇形の原因となっている可能性が示されている (UNEP、1998)。紫外線と同様、野外の太陽光線も northern leopard frog の後肢奇形 (肢欠損と指欠損) を引き起こす可能性があることが、比較実験から示されている (Ankley ら、1998b)。

4.4.3 結論

現時点では、両生類の個体数減少の原因化学物質として EDCs を挙げるには、不十分なデータしかない。環境汚染化学物質が認められる奇形の原因となっていると断言するには、十分な決定的科学的根拠が存在しない。この可能性を評価するには、今後の調査研究が明らかに必要である。だが、益々多くの調査研究が EDCs の潜在的標的生物種として両生類に重点を置いている点は、注目に値する (Harris ら、1999a、1998b)。

4.5 魚類

4.5.1 固有な特徴

魚類は、脊椎動物門の中で最も調査研究が成功している亜門であり、生理学、解剖学、行動、生態学的な多様性が大きい。3,000 種を超える軟骨魚綱 (板鰓亜綱、全頭亜綱)、2,000 種を超える硬骨魚綱 (条鰭亜綱、総鰭亜綱、肺魚亜綱)、少数の古代的な無顎亜門 (ヤツメウナギ目、メクラウナギ目) が存在する。ごく一部の魚類種についてのみ徹底的な調査研究が行われており、コイ目とサケ目 (いずれも硬骨魚綱) を対象にしたデータが文献の大部分を占める。

魚類は、浸透性が違う広範な水環境（淡水、汽水、海水）に棲息すべく進化を遂げてきた。水中呼吸と浸透圧調整はいずれも、魚類の EDCs 曝露を増大させる方向に働いている可能性がある。ヒトよりも高い魚類の通気率は、魚類の鰓呼吸器表面からの水中汚染化学物質曝露を増大させる可能性がある（van der Kraak ら、2001）。魚類の鰓におけるその他の特性（血液と水流の向流系、薄い上皮膜、大きな表面積）も、化学物質の水中からの取り込みと血液への移行を増大させている可能性がある。海洋硬骨魚は低張性のために海水を飲むため、このことも水中化学物質曝露の原因となっている可能性がある。対照的に、低浸透圧性である（水を飲まない）淡水魚は、体内で水を移動させるため、水中汚染化学物質の曝露経路が生じる。

魚類の生殖戦略には、高い多様性が認められている（Kime、1998）。ほとんどの魚類は卵生だが、卵胎生や真の胎生を示す魚類種も広く存在している。卵生種の生殖戦略は、プランクトンとして放出される多数の小型卵（タラ 1 個体当たり 2,800 万個）から、巢内で産卵され保護される少数の大型卵にまで及ぶ。更には、極めて少数の卵黄性の卵を生む板鰓亜綱も存在する。ライフステージ初期の魚にとっては、母体の貯蔵脂肪中に取り込まれた疎水性生体異物の移行が主要な曝露経路となる。この曝露経路は、水層から直接取り込まれる程度よりも大きい可能性がある。また、ライフステージ初期のみで起こる物質代謝や酵素分泌は、極めて重要な発達期における曝露を大きくしている可能性がある（van der Kraak ら、2001）。

もう一つの生殖戦略としては、ある特定の魚類種における性の可変性である。魚類は、雌雄異体性（個々の性別）であることが普通だが（Chan と Yeung、1983）、脊椎動物としては珍しい機能上の雌雄同体も存在する（スズキ目ハナダイ亜科とスズキ目タイ科）。ある種の硬骨魚、特に珊瑚礁に棲息する魚類種において、個体が環境信号（温度）や群中信号（フェロモン）に応答し、機能上の性変換を起こす場合がある（Stahlschmidt-Allner と Reinboth、1991）。いくつかの魚類種で起きている性の可変性が、内分泌攪乱性をもつ環境汚染化学物質によって、どう影響されるかは、不明である。だが、このような天然の性変換が存在することから、不可逆的な性的刷り込み現象が、哺乳類胎児の脳内で起きるような様式では、魚類では起きないことを示唆している。

4.5.2 影響に基づいた応答と事例研究

4.5.2.1 未成熟魚や雄魚でのビテロジェニン産生誘導. 野外における未成熟魚や雄魚での VTG 産生誘導は、EDC（すなわち、エストロジェン様化学物質）曝露に連動した生物学的応答の中では、最も注目に値し、説得力あるものとなっている（Tyler と Routledge、1998、Kime ら、1999）。現在、魚類における VTG 誘導の多数の事例が、ヨーロッパ、日本、北米にまたがる多様な水域において存在する。VTG 濃度の劇的な増加は、英国に立地する STW の排水に曝露した魚類において認められる。淡水魚と海水魚の VTG 産生誘導応答が繁殖や生存にどのような意味をもつかは、不明である。

Purdom ら（1994）による研究では、英国の STG 排水中でケージ飼育された雄ニジマス（*Oncorhynchus mykiss*）において、成熟雌に見出される血漿 VTG 濃度以上の高値（147 mg/mL）が認められた。ケージ飼育された未成熟コイ（*Cyprinus carpio*）においても弱い VTG 濃度上昇が認められた。Harries ら（1996、1997）は更に、英国のいくつかの河川中、雄ニジマスのビテロジェニン産生を誘導するのに充分高濃度なエストロジェン化学物質濃度を認めた。排水下流で曝露した魚は、時として VTG 誘導以外にも肝臓肥大と精巣発達低下を示した。ビテロジェニン産生の程度は汚染源から遠ざかるにつれて通常急速に低下するが、このほとんどは活性化学物質の希釈によるものである。（Harries ら、1999）。都市部下流のフランス・モーゼル川においても、ウグイ（*Leuciscus cephalus*）の血漿中 VTG 誘導が認められている（Flammarion ら、2000）。

都市下水排水に曝露した淡水魚においては、更に多くの VTG 誘導例がある。米国内の異なった地点において、都市排水に曝露した雄コイ（Bevans ら、1996、Folmar ら、1996、Goodbred ら、1997）、ファットヘッドミノー（*Pimephates promelas* ; Nicholas ら、1999）に類似した応答が見出された。スウェーデンにおいては、STW 排水中で2週間ケージ飼育した幼若ニジマスの胆汁中に天然エストロジェンの E₂ とエストロン、合成エストロジェンの 17 α -エチニルエストラジオールが認められ、血漿中 VTG 濃度も高値（1.5 mg/mL）であった（Larsson ら、1999）。

これまで議論してきた VTG 誘導の報告事例は、合成もしくは天然の環境中エストロジェンを主な原因としている。例えば、エア川においては、既に大量の NP 及び NP エトキシレートが水中に排出されたが、魚 VTG 応答の原因物質と目されてきた。ニジマスを用いた実験室での比較試験において Jobling ら（1996）は、環境中濃度に近い NP（20 μ g/L ほどの低濃度）が、VTG 産生誘導と精巣発達遅延を引き起こす可能性を強く示した。天然（すなわち、E₂、エストロン）及び合成（エチニルエストラジオール）

のエストロジェンホルモンが、検出される応答の本質的な原因となっている可能性がある (Routledge ら、1998)。これらのホルモンは、不活性な抱合体として下水に流入するが、細菌酵素活性によって活性化学物質に加水分解される (Panter ら、1999)。魚胆汁中のエストロジェン様化学物質を多種類に渡って測定した結果、もう一つのエストロジェン様化学物質、ビスフェノール A も、疑わしい原因化学物質リストに追加された (Larsson ら、1999)。

VTG 誘導は、淡水魚のみに限定されない。英国タイン湾の STW 排水地付近で採取された雄ヨーロッパ産ヌマガレイ (*Platichthys flesus*) においても、VTG 誘導と精巣奇形が検出された (Lye ら、1997、1998)。その後の調査研究によって、いくつかのエストロジェン様アルキルフェノール類の曝露と生物濃縮に、これらの影響との部分的な相関関係が見出された (Lye ら、1999)。その後の英国での調査 (Matthiessen ら、1998、Allen ら、1999a、1999b) では、高度産業地域の河口 (すなわち、タイン湾、ティーズ湾、ウエア湾、マージー湾) で捕獲した雄ヌマガレイにおいて、高濃度の VTG (血漿中濃度 20 mg/mL 以上) が測定された (図 4.3.)。対照的に、州境部や産業活動が比較的低い都市部を流域とする河口で捕獲した雄ヌマガレイでは、VTG は低濃度もしくは検出不能であった。この英国産ヌマガレイの報告と類似した影響が、東京湾で採取したマコガレイ (*Pleuronectes yokohamae*) にも認められている (Hashimoto ら、2000)。その原因化学物質は完全には同定されていないが、天然及び合成エストロジェン様物質が、淡水と同様に湾内の水においても検出されている。だが、湾内のエストロジェン活性の大部分が固体層である底質に吸着されているようであり、活性のほとんどは、同定されていないままである (Thomas ら、2001)。

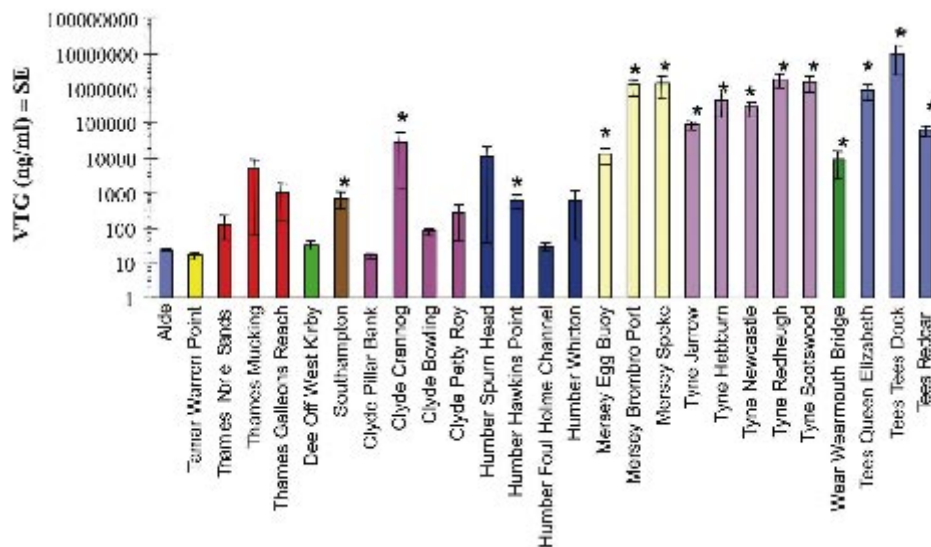


図 4.3. 多くの英国河口で 1997 年に採取された雄ヌマガレイ (*Platichthys flesus*) の血漿中 VTG 平均濃度。*は低汚染対照のアルデ湾（左端）との有意差を示す。英国の環境・水産・水生科学センター（CEFAS）の許可を得て再編集した。

パルプ・製紙工場排水も、曝露魚の VTG 産生を変化させるようなエストロゲン様化学物質を含有している。フィンランドで調査された製紙工場 3 件中 1 件では、排水中で 4 週間ケージ飼育したコクチマス類 (*Coregonus lavaretus L.*) において VTG 遺伝子発現が誘導された (Mellanen ら、1999)。この工場では他の 2 工場よりもはるかに多くの木材由来化学物質(ステロール、樹脂酸)排出が認められた。Pelissero ら (1991a、1991b) は、実験室内で雄及び幼若シベリアチョウザメ (*Acipenser baeri*) を種々の植物エストロゲンに曝露し、VTG が産生されることを実証した。更に、Tremblay と van der Kraak (1998、1999) の実験室的な比較実験では、BKME または β -シトステロール (排水中に見出される植物ステロールの一種) に未成熟ニジマス を 3 週間曝露すると、ピテロジェニン産生が起きることが強く示された。だが、カナダ水域における BKME 排水下流の野生ホワイトサッカー (*Catostomus commersoni*) を対象とした野外調査研究では、VTG 誘導が認められなかった (van der Kraak ら、1998b)。

4.5.2.2 生殖器官の奇形

4.5.2.2.1 STW 排水に誘導される性腺発達変化. 魚類での性腺発達異常が報告された最初の事例では、前項で議論された VTG 誘導を伴うものであった。本項においても、英国の STW 排水に曝露した魚を対象にした調査研究から大量のデータが得られている。

これらの魚類は、エストロゲン様作用をもつ汚染化学物質の影響を疑いなく明らかに受けている。エア川は、アルキルフェノールで汚染されているが、このようなエストロゲン様化学物質による高度汚染水中で飼育された成熟ニジマスにおいて、精巣発育阻害が認められている (Harries ら、1997)。実験室的な研究において環境濃度に近いアルキルフェノールに曝露したマスは、精巣発育に類似影響を示した (Jobling ら、1996)。また、いくつかの英国河川における STW 排水下流で採取された野生のローチ (*Rutilus rutilus*) やタイリクスナモグリ (*Gobio gobio*) の雄に、精巣卵出現が報告されている。精巣卵が認められる個体の比率には、いくつかの河川 (エア川及びネン川) の野生ローチの場合、ほんの数%から 100%までの範囲がある。

精巣卵の重篤度には、ほとんど正常な精巣組織中における卵母細胞の散在から、成熟卵巣組織が大部分を占める中に異常組織が混じった状態まで、範囲がある。この状態は、極めて重要な魚の性腺発生期におけるエストロゲン様化学物質曝露によって起こると推定される (Jobling ら、1998a、Tyler と Routledge、1998)。STW 排水曝露魚の一部に認められる他の精巣異常としては、輸精管の雌性化、輸精管の消失、精子産生の障害などがある (Jobling ら、1998b)。実験室内で 4-*tert*-ペンチルフェノール曝露した全雄コイ稚魚において、輸精管の雌性化が報告されている (Gimeno、1997、Gimeno ら、1996、1998a、1998b)。

高度産業地域の河口 (マージー川及びタイン川) と湾 (セイン) で採取された野生のヨーロッパ産ヌマガレイにおいて、精子形成に変化が起きていることが報告され、その 18%までに精巣卵が認められた (Matthiessen ら、1998、Allen ら、1999a、1999b、Minier ら、2000 ; 図 4.4. 参照)。だが、ほとんどの河口においては、精巣卵をもつヌマガレイは捕獲されなかった。湾内のヌマガレイに VTG 誘導が認められるにも係わらず精巣卵の高発生率が認められないのは、汚染が比較的小さい外洋において幼生が性腺発生を遂げたためであろうという仮説が、Matthiessen ら (1998) によって提唱されている。このような英国河口における影響については、原因が不明ではあるが、天然及び合成のエストロゲン様化学物質による内分泌攪乱を原因とする可能性が状況証拠から示唆される (Lye ら、1999、Thomas ら、2001)。ミズーリ州セントルイスのミシシッピ川下流域に棲息し、OC 汚染を受けたチョウザメ (*Scaphirhynchus platyorynchus*) においても精巣卵が認められている (Harshberger ら、2000)。最後に、Batty と Lim (1999) は、オーストラリアの下水処理場下流に棲息する雄カダヤシ (*Gambusia affinis*) において生殖肢サイズの低値を認めている。生殖肢は、性腺発達期間において尻鰭が変化した精子貯蔵器官であるが、サイズの低値が授精に悪影響するかどうかは不明である。

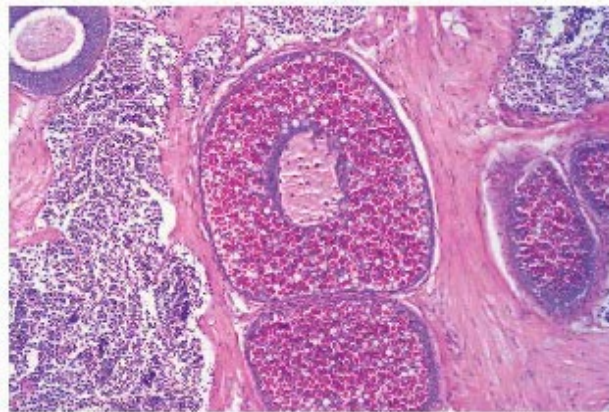


図 4.4. 英国マージー川の河口で 1996 年に採取された雄ヌマガレイ (*Platichthys flesus*) の精巣断面。異常精巣細胞組織の脇に大型二次卵母細胞が数個認められる(精巣卵)。英国環境・水産・水生科学センター (CEFAS) の許可を得て再編集した。

4.5.2.2.2 パルプ・製紙工場排水に誘導される生殖器官の奇形。パルプ・製紙工場の排水に曝露した魚類に生殖器官の奇形が報告されている。野外調査研究は、カナダ水域の魚類（ホワイトサッカー、ロングノーズ・サッカー *Catostomus catostomus*、ホワイトフィッシュ *Coregonus clupeaformis*）に重点が置かれているが（Munkittrick ら、1991、Gagnon ら、1995、van der Kraak ら、1998b、Munkittrick ら、1998）が、スκανジナビアの魚類（ユーラシアンパーチ *Perca fluviatilis*、コモチゲンゲ *Zoarces viviparus*）においても類似した影響が報告されている（Andersson ら、1988、Neuman と Karås、1988、Sandström ら、1988、Larsson ら、1997）。

カナダにおいては、スペリオル湖ジャックフィッシュ湾における排出口下流で採取されたホワイトサッカーでは、対照地点との比較において、性腺サイズの低値、性成熟の遅延、二次性徴発現（雄婚姻結節）の低下など、広範な生殖応答変化を示した（van der Kraak、ら、1998b；図 4.5. 参照）。このホワイトサッカーの卵、精子、発達期稚魚の生存率は、正常であるようだった（MacMaster ら、1992）。類似生殖影響は、BKME 曝露したファットヘッドミノーを用いた実験室的な調査研究においても認められた（Kovacs ら、1995）。また、ジャックフィッシュ湾で採取されたホワイトフィッシュも、生殖器官の奇形と性成熟の遅延を示した（Munkittrick ら、1992a、1992b）。パーチにも類似影響（性腺サイズの低値と性成熟の遅延）が認められ、稚魚の孵化障害、胚の小型化、稚魚の高死亡率、個体数減少も合わせて認められた（Larsson ら、1997）。パルプ・製紙工場の排水下流において認められる影響は、排水口からの距離に伴い減少傾向を示す。ほとんどの場合、排水が観察された影響の原因であると結論付けるだけの、十分な科学的根拠が存在している。

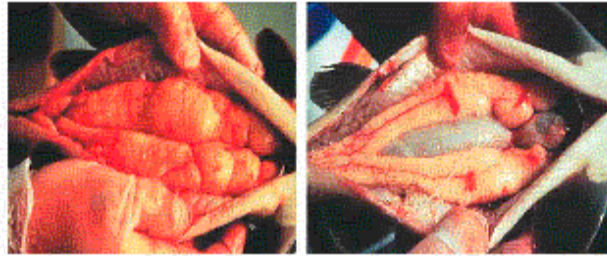


図 4.5 産卵回遊期に採取されたホワイトサッカー (*Catostomus commersoni*) の卵巣。左図の魚は、スペリオール湖の未開発遠隔地（マウンテン湖）に棲息する個体群から採取された。右図の魚は、カナダ・オンタリオ州ジャックフィッシュ湾に棲息する個体群から採取された。ジャックフィッシュ湾には、テラス湾に立地する一工場の BKME が流入している。BKME 曝露地点に回遊して来る魚の卵サイズは、有意な低値であった。写真は、M. McMaster 博士、K. Munkittrick 博士、G. van der Kraak 博士の提供による。

BKME 曝露魚における生殖異常の原因となるような活性化学物質は、同定されていない。だが、 β -シトステロール、他のステロール類、リグナン、スチルベン、樹脂酸は、微弱なエストロゲン活性をもち、これらを含むいくつかの化学物質が、影響の原因となっている可能性がある (Adlerkretz, 1988, Mellanen ら, 1996)。他の化学物質としては、アンドロジェン様作用をもつスチグマスタノール及び β -シトステロール分解産物が考えられる (Rosa-Molinar と Williams, 1984, Howell と Denton, 1989)。更に、パルプ・製紙工場排水には、*in vitro* で哺乳類細胞にエストロゲン活性と抗エストロゲン活性の双方を示す場合がある (Balaguer ら, 1996)。同様に、BKME 曝露したホワイトサッカーの肝臓に、エストロゲン受容体、アンドロジェン受容体、性ステロイド結合蛋白質に対するリガンドを急激に蓄積した (Hewitt ら, 2000)。状況は単純ではないが、生殖影響とホルモン変化は、パルプ・製紙工場排水中の混入化学物質が、曝露魚の内分泌機能を攪乱することを示している。

米国フロリダ州の製紙工場下流において、雌カダヤシの二次性徴に全く対照的な BKME 影響が認められている。これらの魚には、尻鰭に強度の雄性化が認められ、雄様の生殖肢が発達していた (Howell ら, 1980, Bortone と Cody, 1999)。雄においては、尻鰭から生殖肢への発達にはアンドロジェンによって制御されている。したがって、雌カダヤシが排水中に検出されるアンドロジェン様化学物質に曝露していることが示唆された。Parks ら (2001) の最近の調査研究は、フロリダ州のある工場排水が、アンドロジェン・アンタゴニスト活性をもつ化学物質を、雌カダヤシの雄性化を説明するだけの高濃度で含有していると判定した。魚に及ぼす BKME 影響がフロリダとカナダで異なるのは、魚種による感受性の差か、BKME