

中に排出される物質の違いかは、不明である。

BKME が二次性徴に及ぼす影響の根底にあるメカニズムは、十分に解明されていない。だが、ジャックフィッシュ湾の BKME が野生魚に及ぼす脱雄性化影響は、付随する血漿アンドロジェン (11-KT) 濃度低下による可能性が高い (Munkittrick ら、1991)。排水の雄性化影響には、植物ステロールの作用が関与している可能性がある。Denton ら (1985) 及び Howell と Denton (1989) は、植物ステロール (β -シトステロール、カンペステロール、スチグマスタノール) の部分分解混合物が成熟雌カダヤシの尻鰭に不可逆的雄性化を引き起こすが、非分解ステロールは不活性であることを示した。これらステロール分解産物の厳密な作用メカニズムは充分には判っていない。しかし、アンドロステン様化学物質が生成し、脳下垂体-性腺軸内の部位を妨害するか、アンドロジェン受容体にアゴニスト的に作用する可能性がある。この後者の作用様式は、成熟雌キンギョ (*Carassius auratus*) において認められており、11-KT を体内埋設曝露すると雄第二次性徴結節が発達する (Kobayashi ら、1991)。

4.5.2.2.3 繁殖低下が考えられる事例. EDCs 曝露によって個体群の次元で影響を受けている野生生物の事例は、極めて少ない。魚類では、EDCs が野外で繁殖に及ぼす影響の最もよい事例は、米国西海岸ピュージェットサウンド湾の PAH 及び PCB 汚染区域である (Collier ら、1998)。Rock sole (*Pleuronectes bilineatus*; Johnson ら、1998)、winter flounder (*Pleuronectes americanus*; Johnson ら、1992)、English sole (*Parophrys vetulus*; Johnson ら、1988、1997、Casillas ら、1991、Landahl ら、1997) などのカレイ種の個体数を対象とした一連の的確な調査研究から、雌の早熟、卵巣発達の阻害、卵重量の低値、産卵の低下、幼生生存率の低値など、広範な繁殖影響が強く示された。このような影響の根底にある厳密なメカニズムは十分に解明されていないが、PAHs、DDT/DDE、PCBs 濃度の高値との相関性が示されている。影響の大部分 (特に受精と産卵の低下) は、数種の PCBs 及び PAHs の抗エストロジェン影響、あるいは PAHs やダイオキシン類の AhR への結合に由来する可能性がある。Stein ら (1991) は、ピュージェットサウンド湾の底質抽出物を注射した English sole において、血漿 E_2 濃度の低下を、強く示した。種々 OCs のエストロジェン影響は、雌 English sole に認められる早熟を促進する方向に働いている可能性がある (Collier ら、1998、Johnson ら、1997)。だが、ピュージェットサウンド区域には、極めて多数の汚染化学物質が存在することから、非内分泌作用様式も考察対象とすることが必要である。

4.5.2.2.4 発達不全の事例研究. EDCs 曝露が魚類の繁殖に影響していることを示唆するような、いくつかの発達不全の事例が存在する。例えば、パーチ (*Perca fluviatilis*) 幼生数の低値に、スウェーデンの内分泌攪乱性 BKME 排水との相関性が認められている

(Neuman と Karås、1988、Sandström ら、1985)。更に、孵化の低下、胚・幼生の生存率低下、幼生の発達遅延が、バルト海で捕獲した大西洋産ニシン (*Clupea herengus*; Hansen ら、1985)、大西洋産ニシマダラ (*Gadus morhua*; Petersen ら、1997)、ヨーロッパ産ヌマガレイ (von Westernhagen ら、1981)、五大湖で捕獲したイワナ (*Salvelinus namaycush*; Mac と Edsall、1991、Mac ら、1993)、ジュネヴァ湖で捕獲したヨーロッパイワナ (*Salvelinus alpinus*; Monod、1985) に報告されている。

潜在的 EDCs が性腺発達に及ぼす負荷のうち、内分泌攪乱の可能性はあるか確定されていない事例は多く、ブルターニュ半島の Amoco Cadiz 石油流出事故後におけるカレイの卵巣発達遅延 (Stott ら、1983)、米国東部の汚染港湾におけるカレイの卵重量減少と閉鎖症増加 (Johnson ら、1992)、北海南部 (Rijnsdorp と Vethaak、1997) 及びピュージェットサウンド湾 (Collier ら、1998、Johnson ら、1997) におけるカレイの早熟などがある。これらの事例には、内分泌系を経由するメカニズム (受容体媒介の影響、脳下垂体性腺経路への影響、ステロイド代謝による阻害などを含む) の広範な可能性が考えられる。しかし、非内分泌の毒性影響の他、潜在的 EDCs 以外の環境因子も排除できない。

4.5.2.3 性ステロイド濃度の変化. 前述の影響の他にも、植物エストロジェンと BKME に曝露した魚類の雄雌における性ステロイド濃度の低値が数件報告されている。例えば、スペリオル湖ジャックフィッシュ湾において、ビテロジェニン産生期 (性腺発達期) に BMKE に曝露した雌ホワイトサッカーは、対照地点で採取された雌ホワイトサッカーのステロイド濃度と比較して、血中 E_2 及びテストステロン濃度の低値 (Munkittrick ら、1991、1994、McMaster ら、1991)、産卵前期と産卵期におけるテストステロンと 17α 、 20β -P の低値 (McMaster ら、1991、van der Kraak ら、1992) を示した。雄ホワイトサッカーにおいても、 11 -KT、テストステロン、 17α 、 20β -P の低値が認められた。また、ジャックフィッシュ湾周辺で採取されたロングノーズサッカーとホワイトフィッシュ (Munkittrick ら、1992a、1992b)、BKME に曝露された北米の他地点で採取された他の魚種 (Hodson ら、1992、Gagnon ら、1994、Adams ら、1992)、パルプ工場排水に曝露されたスウェーデン及びフィンランドのパーチとローチ (Larsson ら、1997、van der Kraak ら、1997、Karels ら、1999) においてホルモン濃度の低下が起きていることが報告されている。類似の症候群は、BMKE に曝露したマミチヨグ (*Fundulus heteroclitus*) においても認められている (Dubé と MacLatchy、2000)。室内実験において全ライフサイクルを通して BMKE 曝露したファットヘッドミノーは、血行ステロイドと生殖エンドポイントとに同時進行的な影響を示した (Robinson、1994、Kovacs ら、1995)。これらの調査研究は、生殖影響は、排水曝露と直接的相関性を示し、棲息地の変化等の環境要因によるものではないという科学的根拠をいづれも提供している。

視床下部－脳下垂体－性腺軸上の複数の部位は、内分泌攪乱性をもつような BMKE 構成成分によって影響を受けるように見受けられる。ジャックフィッシュ湾を産卵回遊中のホワイトサッカーにおいては、対照地点標準魚での検出値の 30～50 倍も低い血漿ゴナドトロピンホルモン (GtH-II) 濃度が雌雄において測定されるなど、下垂体機能変化が認められた (van der Kraak ら、1992)。更に、曝露魚では、ゴナドトロピン放出ホルモン類縁体に対する応答 (GtH 濃度による測定) が低下し、更に *in vitro* 試験では卵巣ステロイド生合成能 (すなわち、テストステロン、 17α 、 20β -P) の低下が認められた。そして、BKME 曝露魚は、グルクロニド誘導体化テストステロン濃度が低値となり、末梢ステロイド代謝の変化を示した。性腺ステロイド生合成経路において、BKME による顕著な影響は、プレグネノロン (コレステロールの直接的代謝物) の下流に起き (McMaster ら、1995)、ステロイド生成酵素の 17α -ヒドロキシラーゼ/ C_{17-20} リアーゼが阻害される可能性がある。

BKME 曝露魚に認められる内分泌攪乱の原因となる成分、あるいは促進的に作用する成分は、まだ同定が果たされていない。微弱なエストロゲン作用をもつ植物ステロールの β -シトステロールは、BKME に存在することが知られている一成分であり、EDC の可能性のある物質の一つとして検討されてきた。室内実験で β -シトステロール曝露したキンギョは、テストステロン、11-KT、 E_2 濃度低下のような、BKME 曝露した野生個体群において認められる多くの生殖影響を示した (MacLachy ら、1997)。他の調査研究は、 β -シトステロールはエストロゲン受容体の段階には作用しておらず、むしろコレステロール及びプレグネノロンの供給を阻害し (おそらく cAMP への影響を介して)、その結果として性腺のステロイド生合成能を阻害すると報告している (MacLachy と van der Kraak、1995、Tremblay と van der Kraak、1999)。BKME 中に存在する潜在的 EDCs を同定し、どのように魚類の生殖過程に影響を引き出すのかを識別するためには、更なる取り組みが明らかに必要である。

魚類における血中性ステロイド濃度変化については、他にもいくつかの例が野外において認められている。例えば、Folmer ら (1996) は、米国のエストロゲン含有 STW 排水口付近で採取された雄コイ (*Cyprinus carpio*) が E_2 テストステロン濃度の低値を示すが E_2 濃度には変化を示さないことを見出した。通常の高濃度値を越す残留農薬濃度をもつ野生のコイでは、 E_2 /11-KT 比の高値が報告された (Goodbred ら、1997)。南カリフォルニア湾の雌ケルプバス (*Paralabrax clathratus*) において、血漿中 GtH 及び E_2 濃度の低値及び卵巣内テストステロン産生の高値は、OCs 体内残留量の高値との関連性を示した (Spies と Thomas、1997)。PCBs と PAHs によって顕著に汚染された港湾底質上に 3 年間棲息した雌ヨーロッパ産ヌマガレイは、テストステロン濃度と E_2 濃度の高値を示したが、CYP450 系を経由したステロイドクリアランスが低下した結果である可能性があった (Janssen ら、1997)。更に、

エストロジェンに汚染された英国河口の雄ヨーロッパ産ヌマガレイには、E₂力価の高値が認められた (Scott ら、2000)。野外調査研究における魚類性ステロイド濃度変化例のうち、最も解明が進んでいるのは BMKE の事例である。

4.5.2.4 副腎の生理学的変化. 他の動物と同様に魚類では、ストレスが HPI 軸を活性化させ、血漿コルチゾール濃度を大きく増大させる。、野外調査研究には、環境汚染化学物質が魚類に慢性的ストレスを与え HPI 応答不全を引き起こし得るといふ科学的根拠が存在する。例えば、Hontela ら (1992、1995) は、PAHs、PCBs、重金属に汚染されたカナダ地点から捕獲したイエローパーチ (*Perca flavescens*) 及びノーザンパイク (*Esox lucius*) が、急激なハンドリング・ストレスに応答してコルチゾールを産生することが出来ず、ACTH 産生細胞 (すなわち下垂体の副腎皮質ホルモン産生細胞) が萎縮していることを強く示した。この萎縮は、ACTH 産生細胞の長期にわたる機能亢進の結果であると推測された。このような結果には、魚類におけるエネルギー代謝調節障害が関与している可能性がある。汚染化学物質が誘導する CYP450 混合機能オキシダーゼ系が、コルチゾールのクリアランス速度を高めていることも示唆された。雌雄イエローパーチにおいては、性腺サイズとサイロキシン濃度の低値が認められた。その他、Hontela ら (1997) による調査研究では、BKME 影響が、PCBs、PAHs、重金属による影響と類似していることが示した。これらの研究において、副腎皮質刺激ホルモン産生細胞と腎臓ステロイド産生細胞が萎縮した。

Norris ら (1997b、1999) による最近の研究では、米国における金属に汚染された水に棲息するブラウントラウト (*Salmo trutta*) は、対照群と同程度のコルチゾール濃度を示した (各群とも電気ショックでストレス化された)。だが、金属曝露魚はコルチゾールの基底濃度維持のため、ACTH とコルチコトロピン放出ホルモンの分泌亢進が認められた。同様の調査研究においては、汚染金属に慢性曝露した魚が、急性ストレスを受けた対照群と比較して ACTH とコルチゾール濃度を維持できないことを強く示した (Norris ら、1999)。Girard ら (1998) による他の報告は、汚染地点のイエローパーチでは、対照地点で採集した魚と比較して、ACTH 注射に応答したコルチゾール産生が低値であることを示した。このことは、腎臓組織の損傷が認められる影響を増大させる方向に働いていることを示している。なぜなら、ACTH は、損傷したコルチゾール応答を回復できないからである。EDC によって引き起こされる魚類の損傷的ストレス応答の程度、そのストレス応答が個体群の健康に及ぼす潜在的負荷の程度を決定するには、更に調査研究が必要である。

4.5.2.5 幼若期における死亡. 五大湖サケ目魚類の blue-sac 病は、卵黄嚢水腫、局所的虚血、出血、頭蓋顔面奇形、幼生発達期の早死などに特徴付けられる症状をもつが、汚染化学物質によって誘導される内分泌攪乱が、blue-sac 病の原因である可能性がある。

(Symula ら、1990、Cook ら、1997、Ankley と Giesy、1998 ; 図 4.6. 参照)。おそらくレイクトラウトにおいて最もよく症状が進行するが、類似した症状は、イワナ属、サケ属、ニジマス属などのいくつかの魚類種においても報告されている。この症状は、TCDD（及び関連化学物質）のほか PCDDs、PCDFs、PCB 同族体を含む成熟ミシガン湖レイクトラウト抽出物を用いた室内実験においても再現された (Giesy と Snyder、1998)。Blue-sac 発病率とこれら汚染化学物質曝露との逆及的分析において、成熟オンタリオ湖レイクトラウトに認められる繁殖傾向に相関性が見出された。過去においては AhR アゴニストが、この系の個体数の段階における有害負荷の主要原因であると結論付けられた。だが、AhR アゴニストと内分泌攪乱とに存在する可能性があるメカニズム的関連は、十分に解明されていない。



図 4.6. 受精卵の段階で溶媒のみ（上）及び溶媒に溶かした TCDD（下）に曝露したレイクトラウト (*Salvelinus namaycush*) 囊内幼生。下の幼生は、卵黄嚢、心臓周辺の水腫、皮下出血、頭蓋顔面奇形などの blue-sac 病徴候を示している。Cook ら (1997) から転載。

五大湖魚に 1968 年から今日まで記録されている症状は、EMS である (Marcquenski と Brown、1997)。この症候群は、幼生に影響を及ぼし、平衡感覚喪失、らせん状遊泳、不活発、出血、死亡などが特徴である。これに類似した症状は、バルト海に棲息する大西洋産サケ (*Salmo salar*) にも発生しており、M74 と命名されている (Börjeson と Norrgren、1997、Bengtsson

ら、1999)。自然界における EMS あるいは M74 の真因は不明だが、餌が何らかの役割を果たしている可能性がある。室内実験では、EMS も M74 もチアミン欠乏によって発症し、餌生物種中のチアミンあるいはサイアミナーゼ含有量の差に相関する可能性があった。

汚染化学物質が EMS と M74 の何らかの病因となっている可能性を示唆するデータが存在する。例えば、Tillitt ら (1996) は、ダイオキシンが魚胚発達に及ぼす有害影響に対し、チアミンが防止的に作用するため、天然チアミン欠乏が OC 汚染影響を悪化させることを示した。M74 発生率と PCDFs 及びコプラナーPCBs 体内残留量とも関連性が見受けられる (Vuorinen ら、1997a、Vuorinen と Keinänen、1999)。他にも示唆されているメカニズムとして、毒性物質によって誘導される甲状腺ホルモンとレチノール濃度変化の結果、M74 が発生する可能性が示唆されているが、科学的根拠は弱い (Vuorinen ら、1997b)。いずれの症候群とも EDCs 曝露との決定的な関連性は認められず、内分泌作用に基づくメカニズムも強く示されてはいない。

殺虫剤マタシル 1.8D に曝露したカナダ河川における幼若サケの死亡は、野生魚類における内分泌攪乱の可能性を提示している、もう一つの例である。マタシル 1.8D には NP が配合されている。Fairchild ら (1999) は、大西洋産サケの漁獲高激減と 2 年産サケの大量死とが有意な頻度で、トウヒの芽の害虫駆除目的でマタシル 1.8D の撒布と同時発生することを示した。NP を含有しない類似製品 (マタシル 1.8F) では、このような影響は起きなかった。blueback herring (*Alosa aestivalis*) の漁獲高減少も、マタシル 1.8D 撒布と同時発生した。Fairchild ら (1999) は、殺虫剤撒布が魚類にエストロゲン様作用を引き起こすのに十分な NP 濃度を河川中にもたらしたと推定した。更に、Madsen ら (1997) は、室内実験において、NP がサケの銀化を阻害し、低浸透圧調節作用に障害を及ぼすことを強く示した。性ステロイド及び性成熟の全過程は、銀化及び海水順応の生理的過程に拮抗することが知られている。だが、厳密な関与メカニズムと、これらの過程に NP 及ぼす作用は、十分に理解されていない。

4.5.2.6 甲状腺機能低下. 五大湖のサケ目魚種には、異常に高率の甲状腺機能低下 (すなわち、甲状腺腫) が認められてきた。脊椎動物の甲状腺肥大は、自然な食餌中ヨウ素不足による可能性があるが、これらサケ科魚種の事例においては原因としては除外されてきた (Leatherland、1994)。五大湖、特にミシガン湖とエリー湖のサケ目生物種の多くに、甲状腺ホルモン濃度の低下が観察されている (Leatherland と Sonstegard、1980、1984、Leatherland ら、1989)。環境中で抗甲状腺物質として機能している OCs が原因ではないかと、当初は疑われた。サケに PCBs とパークロロデコンを慢性投与する室内実験では、甲状腺ホルモン濃度低下が確かに認められた (Leathrland と Sonstegard、1978)。だが、ニジマ

ストコホーサケ (*Oncorhynchus kisutch*) に五大湖産の OC 汚染魚を与える飼育実験では、同じ影響を再現することは出来なかった (Leatherland、1992、1993、Leatherland と Sonstegard、1982)。にもかかわらず、汚染魚を与えられた齧歯動物において甲状腺腫瘍と血漿中甲状腺ホルモン低濃度が再現され (Leatherland、1992、1993)、未同定の抗甲状腺物質の存在が示唆された。五大湖魚の甲状腺ホルモンの秩序に影響を及ぼす化学物質は未だ知られていないが、EDCs 以外の環境要因が影響の原因となっているという科学的根拠が最近存在する (Leatherland、1993、1994)。

4.5.3 結論

北米、アジア、オーストラリア、ヨーロッパの広い野生魚類個体群で、内分泌攪乱が疑いなく発生しており、ホルモン受容体への結合、性ステロイド生合成の阻害、生殖及び副腎過程の下垂体によるホルモン制御攪乱などによる多様なメカニズムを経由して発生していることを、本総説では簡潔に示している。だが、ほとんどの事例において、厳密な作用様式は、ほとんど判っていない。また、データは、主に雌雄異体種に限定されている。認められる影響の原因となる化学物質は、合成化学物質と天然化学物質の双方の可能性がある。どのように既存内分泌攪乱物質が個体群の健全な状態に影響を及ぼしているかについての理解は、現在のところ限定されている。

4.6 無脊椎動物類

4.6.1 固有な特徴

現存する無脊椎動物類の大半は、脊椎動物とは別個の進化的連鎖によって生みだれた生物種である。従って、ほとんどの脊椎動物に存在する内分泌系は無脊椎動物には存在しておらず、無脊椎動物は固有の EDCs 感受性を示す。無脊椎動物は、脊椎動物に存在しない内分泌調節下にある多様な解剖学的、生理学的特徴も示す。例えば、無脊椎動物の多くは複雑な生活史を持っており、多様な雌雄同体性を示す。ほとんど区別できないような性的二形性を示す生物種も存在する。生殖サイクルは、光強度、気温、乾燥、餌などの環境的刺激を含んだ極めて複雑なものとなり得る。ある特定生物種において考慮せねばならない性決定上の固有な特徴もある。各個体の性別が受精以前に決定されることはないが、胚や幼生の発達期間に被る環境条件によって影響を受ける可能性がある (Stahl ら、1999)。例えば、ユムシ類 *Bonellia viridis* の雌は、発達中の幼生を雄性化する物質を放出する。この物質が存在しない場合には、雌の幼生が産生される。潜在的 EDCs 影響から多様な環境上の刺激を区別することは、多くの無脊椎動物種にとって深刻な問題となる可能性がある。いくつ

かの無脊椎動物種では、関与するホルモンが脊椎動物のものとは異なるものの、より一般的なホルモン調節による性分化と性腺発達も起きている。野生脊椎動物におけるのと同様、内分泌攪乱性をもつ環境中化学物質は、これらのホルモンの調節される過程に影響を及ぼす可能性がある。

脊椎動物の内分泌系と同様、無脊椎動物の内分泌系は、必要な応答を誘起するために適切な標的部位に環境的信号や内因性信号を変換する機能を果たす (LeBlanc ら、1999)。ホルモン・カスケードには、ステロイドホルモンや若齢ホルモンのような非ペプチドホルモンが含まれるが、この信号伝達経路は、標的応答を直接刺激するか、あるいはホルモン・カスケードの一部であるような神経ペプチドによって開始されることが多い。脊椎動物と同様、これら非ペプチドホルモンは、内分泌有害化学物質への感受性が高い可能性がある。外因性化学物質は、これら非ペプチドホルモンの受容体に結合する可能性がより高いからである。

節足動物（すなわち、甲殻類、昆虫類、一部の小分類動物）における主要二種類のホルモンは、エクジステロイドと幼若ステロイドである。これらのホルモンは、脊椎動物の性ステロイドやレチノイドと顕著な構造、機能上の相同性を共有している。エクジステロイドには、主として、脱皮、胚発達、休眠、クチクラ形成、更には、ビテロジェニン産生、排卵、精子形成など、種々の生殖上の局面における調節が、主に知られている (Hagedorn、1985、Koolman、1989)。テルペノイド（特に幼若ステロイド）には、主として昆虫において、幼虫から成虫への変態を促進する役割が知られている (LeBlanc ら、1999)。テルペノイドは、エクジステロイドと協奏的ではあってもおそらく非依存的に機能しながら、生殖、階級決定、行動、休眠、代謝などの多様な機能を調節していることが、今日認められている (Nijhout、1998)。エクジステロイドとレチノイドの作用はいずれも、EDCs の結合が起き易い特異的受容体を經由する。

多くの無脊椎動物において固有な生活様式と棲息環境の嗜好性は、EDCs 曝露度を判断する上での影響要因となっている。濾過によって摂食する生物は水相（及び水中の粒子状物質）を通して EDCs 曝露し、堆積物を摂食する生物は底質粒子に吸着した EDCs に遭遇する (Depledge と Billinghamurst、1999)。例えば、多毛類原環虫類のゴカイ類 (*Dinophilus gyrociliatus*) は、粒子状物質中に蓄積している NP の影響を受ける可能性がある。比較試験において実環境中濃度の NP に曝露した *D. gyrociliatus* が、産卵数の増加・孵化率の低下と相関性を示すことが強く示された (Price と Depledge、1998)。草食動物は、広範囲の天然植物エストロジェンとマイコエストロジェンを摂取する可能性がある。興味深いことに、いくつかの植物ステロイド（ブラシノステロイド）は、水溶性が高く、エクジステロ

イド（節足動物脱皮ホルモン）に構造的に類似している（Luu と Werner、1995）。事実、Subramanian と Varadaraj（1993）は、高濃度の植物ステロイドを含有する紙パルプ工場排水に曝露した水生昆虫において、脱皮が阻害されることを見出した。また、肉食無脊椎動物も、汚染された餌から顕著な量のホルモン類似物質を摂取する可能性がある。

4.6.2 影響に基づいた応答と事例研究

4.6.2.1 TBT の腹足類動物と二枚貝への影響. 環境汚染化学物質による内分泌攪乱作用について、最も完全な例が、船体を使用する防汚塗料中の TBT に曝露した軟体動物において報告されている。1980 年代において、インポセックス症状（ペニスや輸精管などの雄性生殖器官が、雌において強制的に発現する現象）が TBT 曝露した海産腹足綱において高頻度で認められた（Bryan ら、1986、Smith と McVeagh、1991；図 4.7. 参照）。これを支持する研究として、ヨーロッパチジミボラ (*Nucella lapillus*) 雌に TBT 注射するとペニス形成が誘導されることが強く示された（Lee、1991、Spooner ら、1991）。インポセックス発現頻度とペニス発達の程度とは、TBT 曝露濃度と相関性を示した（Bryan ら、1986）。このヨーロッパチジミボラ *N. lapillus* におけるインポセックス影響には、性比の不均衡、幼若個体数の低下、個体数低下などが認められた（Matthiessen ら、1999）。約 150 種の腹足綱前鰓亜綱が、有機スズ（TBT、トリフェニルスズ）によって、これまで世界的に影響を受けている。TBT は、タマキビ *Littorina littorea* において二次的雄性化現象であるインターセックスも誘導する（Oehlmann、1998）。この事例では、雌の外套器官は、前立腺になり得るような雄形態に近い構造に変形する。インポセックスもインターセックスも雌の不妊を引き起こすば場合がある。

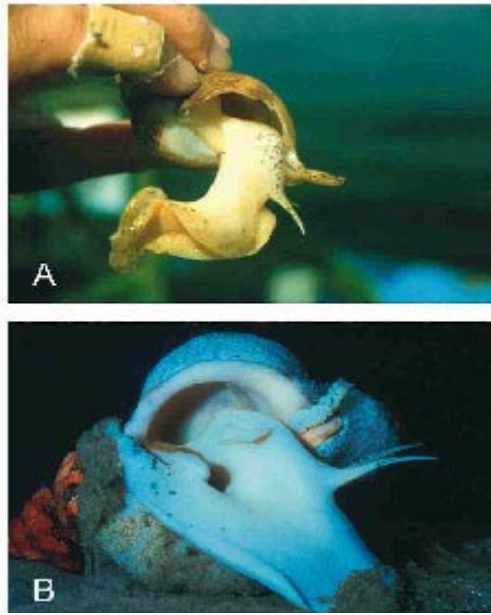


図 4.7. ヨーロッパバイ (*Buccinum undatum* L) におけるインポセックス。A) は、インポセックスでない雌：頭部、触角（右側）、胴体は平滑である（伸びた足は写真下部左側に示されている）。B) は、インポセックスを有する雌：皮膚の突起が体の右側、触角の下に発達しており、これがインポセックスの特徴である。本写真は、オランダ王立海洋研究所の C. C. ten Hallers - Tjabbes 博士と H. Kralt, J. P. Boon 博士の提供による。

テストステロンとペプチド APGW アミドが、雌の腹足綱において、雄性生殖器官の発達を促進することが示されてきた (Bettin ら、1996、Oberdorster と McClellan-Green、2001)。これらのホルモンは、雄性生殖器官発達を刺激する機能をもつ可能性がある。現在、TBT の APGW アミドの活性への影響は知られていないが、TBT は雌の腹足綱のテストステロン濃度を上昇させる (Spooner ら、1991、Bettin ら、1996、Matthiessen と Gibbs、1998)。テストステロンの芳香族化、高極性かつ高排出性なテストステロン誘導体への変換、これらの反応に対する阻害は、TBT がテストステロン濃度を上昇させ得るメカニズムとして提唱されてきた (Spooner ら、1991、Stroben ら、1991)。コジキムシロガイ (*Ilyanassa obsoleta*) を対象にした最近の研究から、テストステロンが主に snail が含有する脂肪酸と結合することが明らかになった (Gooding と LeBlanc、2001)。これは、テストステロン不活性化のむしろ固有な様式であり、このエステル化を担っている acyl coenzyme A:testosterone アシルトランスフェラーゼが TBT によって抑制されることは、腹足綱が TBT 内分泌攪乱活性による悪影響を固有に受けやすい理由の提示となっているかもしれない。

腹足綱以外にも、TBT がヨーロッパヒラガキ (*Ostrea edulis*)、ムラサキイガイ (*Mytilus edulis*)、サギガイモドキ (*Scrobicularia plana*) 等、いくつかの二枚貝生物種に多様な

生殖影響を及ぼすことが知られている (Matthiessen ら、1999)。太平洋産マガキ (*Crassostrea gigas*) は、TBT 曝露に応答して、肥厚弁と内部空間を伴う外殻の異常形態を発達させる。フランス Arcachon と英国における外殻奇形の重篤度は、船着場から遠いほど軽微であった (Alzieu、1991)。高濃度において雌カキは、生殖系の変化を示す場合があり、精子形成も起こり得る。二枚貝に対する TBT の生殖影響は、内分泌機能の変化に関連してはいるが、太平洋産マガキにおける外殻肥厚化が内分泌攪乱の結果であるかどうかは明らかでない (Matthiessen ら、1999)。

4.6.2.2 甲殻類における内分泌攪乱作用.

4.6.2.2.1 エクジステロイド調節プロセスの攪乱. エクジステロイドは、エクジソン受容体との結合を經由して生理学的応答を誘起する。環境中化学物質は、エクジソン受容体との結合あるいは活性化により、エクジソン・アゴニストとして機能する可能性をもつ。多くの植物由来化学物質は、エクジソン受容体アゴニストとして機能することが知られており (Dinan ら、2001a、2001b)、農薬のいくつかもエクジステロイドとして作用することによって機能する (Sundaram ら、1998)。エクジステロイド・アゴニストは、脱皮を促進し、不完全な脱皮を生じさせ、脱皮中の死亡を引き起こすことが知られている (Clare ら、1992、Baldwin ら、2001)。

環境化学物質もまた、アンタゴニスト的機構によってエクジソン受容体と結合できる。エクジソン受容体アンタゴニストとして機能することが知られている化学物質には、ビスフェノール A、リンデン、フタル酸ジエチルなどがある (Dinan ら、2001a、2002b)。殺菌剤のフェナリモルは、内因性エクジソン濃度を低下させることにより、甲殻類において抗エクジステロイドとして機能することが示されている (Mu と LeBlanc、2001)。甲殻類に対する抗エクジステロイド曝露の影響には、脱皮の遅延、発達異常などがある (Mu と LeBlanc、2001)。このステロイド型アンドロジェンであるテストステロンとアンドロステンジオンが抗エクジステロイド活性を誘起することが示されており、この特性が、これら化学物質が甲殻類に及ぼす発達毒性の原因となっているかもしれない (LeBlanc ら、2000、Dinan ら、2001a)。

4.6.2.2.2 幼若ステロイド調節プロセスの攪乱. 幼若ホルモンの構造と機能は、昆虫においては徹底的に解明されている。これらのホルモンは、エクジソンと結合するレチノイド X 様受容体 (すなわち、超球状の) 及びおそらく他の受容体との結合を經由して機能しているように見える。(Yao ら、1993、Jones と Sharp、1997)。甲殻類においては、メチルフェルネソエートが昆虫の幼若ホルモンと機能的同一性をもつ (LeBlanc ら、1999)。メト

プレンは、甲殻類において内分泌攪乱を示唆するような、多様な影響を誘起する幼若ホルモン類縁化合物である。メトプレンについては、生殖能力を低下させ(Templeton と Laufer、1983、McKenney と Celestial、1996、Chu ら、1997、Olmstead と LeBlanc、2001a)、幼若個体発達を阻害し (Templeton と Laufer、1983、Celestial と McKenney、1994)、成長速度と脱皮頻度を低下させ (Olmstead と LeBlanc、2001a)、性成熟を遅延させる (Olmstead と LeBlanc、2001a) ことが報告されている。メトプレンがオオミジンコ (*Daphnia magna*) の雄過剰発生を促進することも示されている (Olmstead と LeBlanc、2001b)。これら影響の多くは、メトプレン散布時に測定した環境中濃度よりも顕著に低濃度においても発生した (Knuth、1989)。アトラジン及び4-NPなどの環境中化学物質についても、ミジンコの雄発生を促進することが示されているが (Dodson ら、1999a)、ディルドリン曝露は、ミジンコの雄発生数を低下させた (Dodson ら、1999b)。これらの観察は、環境化学物質が有害影響によって、甲殻類の幼若ホルモンによる調節過程が阻害される可能性を示唆している。

4.6.2.3 昆虫の脱皮阻害と奇形。 内分泌機能変化を意図とした殺虫剤の開発に伴い、特定化学物質が昆虫の内分泌系に及ぼす影響については、多くの文献が存在する。殺虫剤が標的外昆虫に及ぼす内分泌攪乱作用についても報告されている。例えば、フェノキシカルブ (幼若ホルモン類似物質) を果樹園に散布すると、ミツバチ幼虫の発達に有害影響が及ぶことが示されている (LeBlanc ら、1999)。

エクジステロイド受容体アゴニストであるテブフノザイドは、特定昆虫種に高エクジソン亢進状態を引き起こす (Wing、1988)。これらの影響には、コナガ類 (*Plutella xylostella* L.)、gray feshfly (*Neobellieria bullata* Parker) の胚発生後の発達遅延がある。また、テブフノザイドは、コロラドハムシ (*Leptinotarsa decemlineata*) 及びオオモンシロチョウ (*Pieris brassicae* Hubner) の脱皮阻害を引き起こし、コナガ類 *P. xylostella* の初回脱皮の早期化と milkweed bug (*Oncopeltus fasciatus* Dallas) の幼虫—成虫中間体を引き起こす。milkweed bug は、曝露によって不妊となった (Darvas ら、1992)。Darvas は、テブフノザイド曝露後に羽と大顎の奇形も見出している。

植物エクトセトロイドには、水生昆虫に対するホルモン活性が報告されている (Adler と Grebenok、1995)。植物エクトセトロイドを含有する紙パルプ工場排水に、トンボ幼虫の脱皮に及ぼす影響が認められている (Subramanian と Varadaraj、1993)。同種のトンボ幼虫を皮革工場排水に曝露すると、初回脱皮までの所要時間が短縮した。この著者は、排水成分がエクジステロイド代謝を阻害した可能性を示唆している。

ユスリカ幼生では、口器その他の頭部における奇形発生増加は、DDE、重金属、紙パルプ工

場排水によって汚染された底質に曝露したために起きた可能性がある (Matthiessen ら、1999)。室内での比較試験においては、野外で検出される程度の濃度の重金属曝露によって、ユスリカ幼生の奇形が誘導された (Dickman と Rygiel、1996)。これらの影響の根底にあるメカニズムは不明だが、発生した発達変化から、何らかの内分泌に基づいたメカニズムが関与するとの仮説が導かれる。

4.6.3 結論

無脊椎動物門の多様性は、EDCs が無脊椎動物の健康に及ぼす潜在的リスクを判定する上で、多く困難を生み出している。ほとんどの無脊椎動物において内分泌学的な知見が乏しいため、この困難を更に難しくしている。無脊椎動物の中では節足動物の内分泌学が最もよく解明されてはいるが、我々の知識には格差は依然として存在している。脊椎動物での EDCs 影響が、無脊椎動物において認められる影響と必ずしも類似していないことは、明らかである。逆に、無脊椎動物においては、脊椎動物では問題が起きない化学物質から内分泌攪乱性の悪影響を受けている。水棲、陸棲の無脊椎動物種が、環境中 EDCs 曝露によってどの程度の負荷を受けてきたかを判定するには、より多くの野外調査に基づく研究が必要である。

4.7 懸案事項と調査研究の必要性

本章で報告された事例研究は、EDCs として機能する化学物質が原因となり得るような、野生生物において認められる影響が確かに存在するという、強い科学的根拠を提示している。だが、内分泌攪乱との因果関係の科学的根拠が弱い状況、存在しない状況が多数ある。EDCs に起因し得る野生生物における多様な応答が、強度に化学物質汚染された地域に棲息する生物種において最も顕著なことが明らかとなっている。しかし、低濃度（すなわち、バックグラウンド濃度）の化学物質に汚染された地域も野生生物に重大なリスクを与えるかどうか、これまで調査研究されてきた野生生物のみに影響範囲がとどまるかどうかに関しては、回答が得られていない。

事例研究は、広範な生物における化学物質曝露と生理学的機能障害との因果関係を確定しようとする際にぶつかる難点のいくつかを例示している。あらゆる生態毒性学調査は、成長、生殖、生存に負荷を与え得る多様な要因によって複雑化されている。例えば、餌の獲得、病気の状態、競争、棲息場所の喪失は、野生生物にとって大きなストレス因子であり、EDCs が野生生物に及ぼすリスクを評価する研究において、測定される多くのエンドポイントに影響を及ぼす。その他の交絡因子は、多くの野生生物種における内分泌、生殖、発生

生物学的知識の欠落によるものである。胚発達期において EDCs 負荷を特に受けやすい、極めて重要な段階が存在することは認識されているが、この問題を検討している調査研究は少ない。野生生物の多様性を考えると、EDCs その他のストレス因子に対する応答を他生物種に外挿することは不適切であるかもしれない。研究が数少ない生物種に圧倒的重点を置いているためである。現在、一般的に行われている生態毒性学的な評価は、極めて少数の野生動物種のみ重点を置く傾向がある。この手法では、人工的影響が環境に及ぼす生態学的関連性を評価する能力も限定される。例えば、スズメ目を十分に代表するとはいえないような、ある種の鳥類に限定される。いくつかの鳴禽鳥類種の広範な個体数減少が起きているという科学的根拠が存在するにもかかわらず、このような手法がなされてきた。同様に、無脊椎動物が生態系の構造と機能の鍵となっていることが知られているにもかかわらず、無脊椎動物を考察した調査研究は少ない。

野生生物の生態学的リスク評価のほとんどは、個体群と集団に重点を置いている。しかし、EDCs が野生生物に及ぼす潜在的影響を考察する場合、各個体に重点が置かれる傾向がある。これは問題であるかもしれない。なぜなら、生理学的変化が個体にどのように影響するか、個体の応答が個体群と集団の結果にどのように影響するかには、理解が限られているからである。成長、繁殖、子孫の生存力、性比の変化、潜在的世代間影響が攪乱された場合の生態学的重要性は、定量が困難である。考察に値する調査の一分野は、多世代に渡る EDCs 曝露の結果として、自然にはない淘汰が働いている可能性である。

よく用いられる実験室的モデルと比較して、野生生物種の多くは、生活様式が多様であるため、体系的に個体採取することが難しい。野生生物種のいくつかにおいて、EDC が及ぼす影響（個体数減少、奇形発生）の範囲を判定するには、個体群の状態についてのベースラインを与えるような長期的監視が必要とされる。EDCs の相対危険度を他のストレス因子から区別する場合や、新規化学物質の環境放出に関連した将来分析を行う場合には、この種の調査は有益な手段となるであろう。

生態学的リスクアセスメントに関する限り「内分泌攪乱物質仮説」はいくぶん人為的な分類ではあるが、今日まで野生生物において見出された応答が広範であることを考えれば、研究を継続し EDCs が野生生物に及ぼすリスクの範囲を明らかにしていくことは急務である。極めて重要な課題は、成長、生殖、生存に及ぼし得る影響の見地から、野生生物個体群の状態を評価することである。このためには、リスク下にある個体群を特定するために、深刻な知識格差を補充するための資金を提供するために、野生生物に及ぼす影響を評価する際に内分泌学、生理学、生態学、疫学の最先端の手法を確保するために、国際規模での共同作業、協力作業が必要となるであろう。最後になるが、EDCs が及ぼす真のリスクが理

解され、政策の決定と規制措置とが最善の科学知識に基づくべく、我々は、調査研究結果を広く効率的に情報交換する必要がある。

