

No.80

November 16, 1998

Information

講 演

1998年9月7日（月）・第97回談話サロン（東京・弘済会館）

講師・演題

鈴木 継美：「いわゆる環境ホルモン問題について」

社団法人
日本工学アカデミー
THE ENGINEERING ACADEMY OF JAPAN

「いわゆる環境ホルモン問題について」



鈴木 継美 (すずき つぐよし)

1932年 2月生まれ
1955年 東京大学医学部医学科卒業
1968年 東京大学助教授 (医学部保健学科人類生態学教室)
1971年 東北大学教授 (医学部公衆衛生学教室)
1979年 東京大学教授 (医学部人類生態学教室)
1992年 国立環境研究所副所長
1994年 国立環境研究所所長
現 在 東京大学名誉教授、環境科学会副会長、日本内分泌攪乱化学物質学会会長

司 会 (石井吉徳会員) それでは、定刻となりましたので、第97回談話サロンを始めたいと思います。

きょうの講師の鈴木先生は同じ国立環境研究所の直属の上司でございましたので、そういう関係もございまして、私が司会をさせていただきます。タイトルは、「いわゆる環境ホルモン問題について」ということで、お話をさせていただきますが、その前に簡単に先生をご紹介申し上げたいと思います。

鈴木先生は、非常に難しいお名前で、鈴木継美 (つぐよし) 先生と読みます。旧制新潟高校のご出身で、55年に東京大学医学部医学科を卒業され、1968年から71年まで東京大学医学部保健学科の人類生態学教室、ここの助教授をされました。71年から79年までは東北大学医学部公衆衛生学教室の教授、79年から92年まで、東大医学部人類生態学教室の教授をなさっておられました。その後、92年から94年まで国立環境研究所の副所長、94年から96年までは、所長を務められました。平成8年に退官されましたが、私は鈴木先生が所長としておられたときの副所長ということで、直属の上司の先生でありました。ご存じだと思いますけれども、きょうの演題にありますように、「いわゆる環境ホルモン」ということで、今年の6月9日に学会ができております。通称「環境ホルモン学会」、この

環境ホルモンにはいろいろな話がございますが、正式には「日本内分泌攪乱化学物質学会」ということだそうできて、その初代の会長に先生が就任をされておられます。

今、伺ったところによりますと、8月27日に正式の名前にされたということであります。以上が先生の簡単な経歴でございますが、先生は、いわゆる公衆衛生関係の日本の権威でいらっしゃる同時に、人類生態学を研究なさっておられます。私が副所長のころに、「人類生態学とは一体何ですか」と、そうすると、「物理屋はこんなことがわからないのかな」といわれました。人類生態学という非常に幅広いご専門と同時に、いわゆる、化学のいろいろな物質、毒物学と言うんでしょうか、こういうことについても日本の権威でいらっしゃいます。環境ホルモン、これは私もなかなかわからないので、今でも環境研究所へ電話をかけて「環境ホルモンはわからないね」と、こんなような話を部長さん方しておりますけれども、きょうは、今話題の環境ホルモン、正確には「内分泌攪乱化学物質」、これについて日本の権威の鈴木先生にお話を伺えるということであります。

私もきょうのお話を非常に楽しみにしております。それでは、先生よろしくお願いいたします。
鈴 木 石井先生、どうもありがとうございます

た。ご丁寧にご紹介いただきました。今もご紹介がありましたように、今年になって通称「環境ホルモン学会」というのが始まって、初代の会長をやれというご命令が若い連中から参りました。そうになりました因縁は、実はその前にありまして、この問題に関して日本のお役所の中では、環境庁がわりに早く手をつけたものですから、環境庁が内分泌攪乱化学物質の研究班を組織して、そのまとめ役をやっていたというのが1つの理由だろうと思います。

それから、もう1つは、実は今年になって科技厅がかなり大きなお金をこの問題に投入するようになりまして研究班ができたわけです。その研究班の研究推進委員会というのがあって、ステアリングをしようという委員会の委員長も仰せつかってしまったものですから、あれやこれやで、私は自分自身、直接的な研究者として、この問題を扱ってこなかったわけですが、おまえがまとめ役だと、こういう話になりまして、そうなりましてから、あっという間に世の中がにぎやかになり、ほんとうにびっくりしております。いろいろなところにご関心と呼んだようございます。

ある意味では、それはもっともなのかもしれませんが、ここに「内分泌攪乱化学物質」という言葉の、比較的最近の定義がございます（表1）。アメリカのEPAが中心になりまして、スミソニアンでワークショップをやったときの定義でございます。環境ホルモンという言葉ではなく、内分泌攪乱化学物質と呼んでおりますのは、含んでいる意味がずっと広いためでありまして、そこの話をまず申し上げようと思います。

表1. 内分泌攪乱化学物質(EDCs: Endocrine Disrupting Chemicals), の定義

生体の恒常性、生殖、発生あるいは行動に参与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、体内輸送、結合、そしてそのホルモン作用そのもの、あるいはそのクリアランス、などの諸過程を阻害する性質をもつ外来性の物質

(スミソニアン・ワークショップ 1997)

「生体の恒常性、生殖、発生、あるいは行動の調節に参与する化学物質で生体の作るもの」、それがホルモンであります。ご承知のとおり、人間だけではなくて、哺乳類、ほかの動物もそうですけれども、神経系による調節と内分泌系による調節と、免疫系による防御機能と三本柱で体が調節されているわけですが、その中の1つ、化学物質によって調節を営んでいるのが内分泌系であります。それが生体の恒常性を保つため等に、いろいろなホルモンを体の中から出します。例えば、脳下垂体から出ている、副腎から出ている、あるいは膵臓から出ていく等々、「ホルモン」と呼ばれるものはものすごくたくさんあるわけですが、体の中でつくられて、つくられた場所からどこかへ動いて行って、そこで作用する、そういうのがホルモンの基本的な働きで、そうではなく、体の中でできたものではなくて、外側であって、食べたり飲んだりして入ってくる、入ってきたものが働きを示すというふうなことになりますと、「ビタミン」という言葉のほうが、それにはふさわしいわけであります。中でつくられて、体の中で動いて作用をもたらすというあたりのところにポイントを置いて「ホルモン」という言葉を使いますと、きょう問題にしようと思っているような表から入ってくるもので、ホルモン様の作用を持つものは、「ゼノ」とか「エンバイロンメンタル」とか、あるいは「エクスターナル」という外側を意味する言葉をつけて使われることになるわけであります。

まず最初に生体の恒常性調節の問題が出ていますが、現在もっとも問題になっているのは生殖系の働き、発生あるいは行動の問題であります。これは、受精卵が分化していく道筋の中で、器官形成が起こり、それがホルモンを出し、雄は雄に雌は雌にというふうに分化する、そういう仕組みがあるわけです。そういうものに関わったものもホルモンの扱う。何から何まで入れるとなると大変な数でございますけれども、それについてはここでは限定していません。ホルモンが合成され、蓄えられ、ある組織、細胞から分泌され、体の中を動いて行って、作用を受ける場所に行って、そこで「レセプター」と呼ばれているものと結合して作用を出すわけですが、それをホ

ルモン作用と呼びます。またここでは「クリアランス」と書いてございますけれども、一たん使われたホルモンは壊れないといけません。ホルモンがあり続ければ、そのままずっと作用が続いてしまうわけでありますから、ホルモンが必要なときに働いて壊れる。その壊れるプロセスを「クリアランス」と呼んでいるわけです。最後に「などの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」と、定義して終わっています。

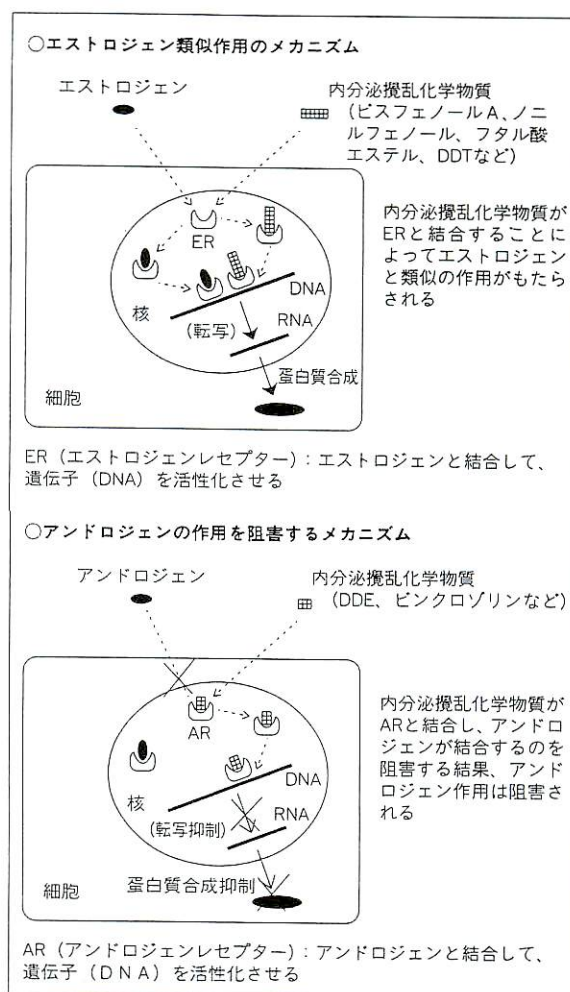
これは実はものすごく広い定義でありまして、そもそも、環境の中に、例えば、女性ホルモンと同じような働きをする化学物質があって、それが体の中に入ったときに、ホルモン様に働いてますよというときには、このホルモン作用と呼ばれる部分だけが問題となります。エンドクリン・ディスラプターという言葉が使われる以前には、ゼノエストロジェンとか、エンバイロンメンタル・エストロジェンという女性ホルモン様の化学物質の作用を問題にしていた段階では、ホルモン作用が問題だったんです。この定義のように、すべてにかかわった、すべての内分泌の系、しかも、そのホルモンの産生から実際の作用過程、そして分解に至るまですべてのプロセスを取り上げて問題にしますと、これは、総体をまとめて一言で言えば、内分泌系に対する毒性というのが一番正しいだろうと思います。ホルモン作用に対する影響だけではなくて、内分泌系総体に対して影響を与えるのが問題だという話になったわけであります。

ここで、もうちょっとホルモン作用の話をしたいと思います。ホルモンは体の中でどこかでつくられて作用部位まで運ばれてくる。かなり遠くから運ばれてくるというのが、古典的なホルモンの働き方についての考え方だったのですが、最近では、細胞の中で作られた化学物質が、その細胞のレセプターに結合して作用を示す場合と、すぐそばにある細胞に行って作用を示す場合、それから、神経系を通して働いて作用が出てくる場合というように、いろいろな働き方があることが分かってきました。それぞれオートクリンとかパラクリンとかニューロクリンという言葉が使われています。それらも含めた形で、ホルモンの問題は考えなければいけないという話になるわけでありますが、

ここでは、典型的な理解の方式を図1に示してございます。

図1. 内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムの例示

(環境庁 1998)



上半分はエストロジェンまたはエストロジェン様作用を示す攪乱物質の例です。化学物質が血流に乗って運ばれてきて細胞に入る。細胞に入ったものが、核でレセプターと呼ばれているものにくっつく。くっついたものが核のDNAに結びついて、そこから指令が出る。その出た指令に従ってたんぱく質が作られる。機能性のたんぱく質が作られています。できたたんぱく質が何らかの働きをしますと、それが自然の反応として起こるホルモン反応で、エストロジェン作用ということになります。

このレセプターなるものは、実は最近の分子生

物学の最もホットなトピックの1つでございまして、細胞(核)の中にいろいろな種類のレセプターがあるというのがわかってきておりまして、それが例えば、生物の進化のストーリーとも関わって考えられるようになり、動物によりどんなレセプターがどうつくられてくるのかというところまで話が広がりつつあります。図では「エストロジェン類似作用」と書きましたけれども、ERとして示したものが女性ホルモンのエストロジェンのレセプターです。ですから、そこへ行って、女性ホルモン様の作用を持つ物質というのが、エストロジェンのレセプターと結合し、女性ホルモンと同じように働いて核に指令を出して、エストロジェンと同じように働くという場合があります。こういう場合のことを「アゴニスト」と呼んでいます。

図の下段はホルモン(この場合は男性ホルモンについて例示)作用阻害の例です。これはホルモン様物質と同じようにレセプターにくつつくわけでありまして、くつついてしまうと、もうそれで働きがなくなる。ですから、ちょうど、かぎ穴をふさいでしまったような構造になるわけでありまして、それでホルモンの働きがなくなると、そういうときに「アンタゴニスト」という言い方をします。ここでは、抗アンドロジェン作用を出す物質が示してあります。ごく最近までエストロジェン・レセプターは1種類だと考えられていたのが、どうやら哺乳動物の場合、2種類ありそうだと。その2種類が少し違っているということがわかってきたようでございますけれども、いずれにせよ、女性ホルモンのレセプターがあれば、男性ホルモンのレセプターもある。それから、甲状腺ホルモンのレセプターもあるという形で、いろいろなホルモンに対するレセプターが細胞の中にあるわけです。

細胞の中ではなしに、細胞の壁にレセプターのあるタイプのあるホルモンもあるわけですが、それはここでは置いておきましょう。とりあえず、問題になる性ホルモンのレセプターにしても何通りかある。しかも、1つのホルモンに対して1種類ではなさそうだという話になります。そうになると、これらのレセプターに対する化学物質の影響というのは、ある1つの化学物質を取り上げたと

きに、それは、どれとどれにどうくつついて、いかなる影響を示すのだろうかというところが大いに問題になってきます。この図の場合は、細胞はピンピンしている。レセプターもちゃんとできている。このシステム全体としては無傷のまま働いているわけでありまして、そこでごく微量のホルモン様物質が、あるいはホルモン作用阻害物質が飛び込むことによって変化が起こることになります。そうなりますと、ちょうどホルモンが体の中で働くのと同じレベルの量の化学物質で影響が出てくることになります。これが、ごく微量の内分泌攪乱作用というものの中で、ホルモン様の影響を与えるところが一番微量で、多分作用を示すという理由であります。

ところが、こういった性ホルモンのレセプターなり甲状腺ホルモンのレセプターなり、ホルモンのレセプターを介して作用が起こっているのではない場合、それ以外のメカニズムで内分泌や生殖系の機能に影響が出る場合があります。これが話を面倒くさくいたします。その話を面倒くさくする張本人の1つがダイオキシンです。ダイオキシン類とまとめて書きますと、ダイオキシンとダイベンゾフランと一部のPCBがダイオキシン類の中に入りますが、それはみんな共通のメカニズムで影響を与えるというふうに今、理解されています。その共通のメカニズムというのは何かというと、細胞の中にAhレセプターというレセプターがあるわけです。これも先ほどの性ホルモンや甲状腺ホルモンのレセプターと同じような1群の中のレセプターの1つで、古くは、何のためにそんなのがあるかよくわかっていないものだったわけですが、今、ダイオキシン類の毒性は、すべてこのレセプターと結合することによって発揮されるというふうに理解されています。

そうすると、ホルモンレセプター媒介型の影響ではなしに、Ahレセプター媒介型の影響が出て、しかもそれが核に結びついて、いろいろなプロセスがあって、いろいろなたんぱく質が入り混じったりするわけですが、核に結びついて指令を出して、例えば、何か酵素をつくって、その酵素が何かを壊すというような話になるわけでありまして、実は、それが内分泌毒性としてどう絡んでくるか

という細かいメカニズムは、今、みんながやっきになって研究を始めているところなんです。まさに、そのダイオキシンの毒性の中で内分泌毒性を問題にするというときに、その毒性のメカニズムは何だと。性ホルモンレセプター媒介型の影響とどう違うのかというあたりが、極めてホットなトピックになるわけでありまして、このアリル炭化水素(Ah)レセプターと呼ばれているものも、どうやら1種類ではないようでありまして、最近、この辺については、遺伝子工学のテクニックが使われるようになりまして、Ahレセプターをつくらないような動物をつくっているんです。ノックアウトした動物をつくってやりますと、レセプターがない。それにダイオキシンを入れてやると、どの毒性が発現してくるか、またはこないかが分かります。発現してくるやつはレセプター媒介型ではないわけでありまして、ダイオキシンの主要な毒性というのは、レセプターをつぶしてやると見えなくなるというのがわかってきておりまして、これも最もホットな部分の1つと言えるでしょう。

このほかに、細胞や運搬系やたんぱくの合成系や、もろもろの機能は無傷であるけれども、変化が起こる場合が考えられるということを申し上げましたが、そうではなしに、組織に影響がでしまう場合もあるわけです。例えば、この手の影響としては、私どもの世界で非常に古典的に有名なのはカドミウムでありまして、カドミウムの化合物を動物にボンと注射してやりますと、睾丸がきれいに出血してきます。もうパーンと破裂してしまつてつぶれてしまうわけです。そうなれば、雄としてのファンクションはなくなるわけでありまして、広い意味では、これまたさっきの定義に従えば、内分泌攪乱作用に入ることになります。しかし、その場合には、内分泌攪乱というよりは、もっと直接的な器官に対する毒性という形で古典的な毒性学の扱う範疇のほうに入ります。

内分泌攪乱作用と呼ばれているものの特色は、ですから、非常に微量で、要するに、レセプター媒介型、あるいはダイオキシンのような違った形のレセプター媒介型のもので起こってくるような変化にあると言えますが、現実にはもうちょっとレベルの上の段階で起こる内分泌系総体の損傷も

含んだ形で定義されていることになります。

この内分泌の系統が体の中で働いている、その働いているところへ、ほんのちょっと上乘せされた形で何か影響が起こる。そうすると、時期によっては、非常にぐあいの悪い方向へパッと走ってしまうというようなメカニズムがあるわけでありまして、英語では、オーバーアーチング・メカニズムという言い方をしますが、ある何かシステムが動いている上に、オーバーアーチするような形で影響が出てくる。それは、非常に扱いにくい形の毒性であります。例えば、量が少しの段階では、悪い反応はあるレベルで起こる。量を増やしていけば、どんどんそれが増えていくという、ある種、線形の、右肩上がりの量と反応のカーブを想定していることが一般的ですが、オーバーアーチング・メカニズムの場合には、そのような量反応関係が見られない可能性があります。

これは、ホルモン治療の世界では昔からよくわかっていたことであります。ある病気に対してホルモンが効く、最初のうちはうまく効いていても、しばらくすると効かなくなってしまうというようなことが起こったり、量を上げていってかえって悪かったりするような出来事があるわけです。そうなっていくと、量反応関係と呼んでいる毒性学の基本的な概念の部分が非常に面倒くさいことになります。影響が全く見えない量を探し出すのは、毒性試験において非常に大切な仕事なわけでありまして。その量が分かれば、例えば、環境基準の土台に用いることができます。内分泌攪乱作用の場合にはこの量を見つけにくいことがしばしばございます。こういった問題が新しい学問的な、これは発がん作用とまた違った形での毒性学に対する刺激になっています。

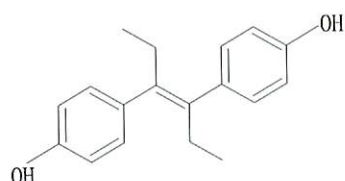
きょうの本題の、いわゆる環境ホルモン問題ですが、いわゆる環境ホルモンなるものが問題になりましたのには、3つの背景があると私は考えております。1つは、野生生物の異常の問題、もう1つは化学物質の環境蓄積が進行したという問題、3番目は、ジエチルスチルベストロール(DES)、これは合成女性ホルモンですが、それを医薬品として使ったことによって起こった極めて大規模な副作用の事例が欧米で報告されているわけであり

まして、それが引き金になっていろいろな研究者が手をつけ始めた生殖系・再生産異常についての研究成果があるわけですし、この医薬品としての副作用を、長いものですから「DES」と省略して申し上げますけれども、「DESトラジェディ」という言われ方をするような出来事が起こったわけです。

まず最初に、そのDESトラジェディにかかわった話をちょっと申し上げます。DESは、図2にお示しするような格好をしている合成物で、ステロイドが開環した形をしています。女性ホルモン、男性ホルモン、あるいは副腎皮質ホルモン等々、ステロイド型の構造の化学物質はいっぱいあるわけですが、ほんのちょっと変われば、女性ホルモンから男性ホルモンに化けたりするわけでありまして、原料がコレステロールであることもご承知のとおりであります。これは合成されたもので、後になってわかってきた女性ホルモン類似の作用を持つ化学物質と並べていきますと、何となく全部似たようなところがあります。例えばDDTとも似ていますがそれは置いておきます。

とにかく、これが開発されたときは大変な福音

図2. DES(ジエチル Stilbestrol)について



子宮内曝露 600万人

女児
膣ガン
子宮等の奇形
流・死産等増加

男児
精巣ガン
精巣等の奇形
発育異常
精子数減少

動物実験

膣ガン

前立腺疾患

精のうでのラクトフェリン
産生

本来なら子宮で作られる

だったようであります。用途は、最初に使われたのは流産の予防です。だから、妊娠したご婦人たちで、流産の心配のある人はみんなこれを使ったというぐらい使ったようであります。物の本に書いてあるのには、600万人の妊婦に投与されたというわけでありまして、非常に大規模な投与を受けた。それから、これがかなり広範に使われるようになってから、10年、20年たつて若いお嬢さんに膣のがんが出てきた。この膣のがんというのはわりに珍しいがんで、ほかの場合にはないものでありましてために、疫学研究がこの膣のがんを追いかけてつかまえました。それと同時に、動物実験も行われ、実験動物でも膣がんができることが証明されたわけです。だから、妊娠期間の、ある時期、クリティカルな時期にこの手のものが入っていくと、それが、その後、不可逆的な変化の引き金を引いてしまつて、かなりの年月がたつてからがんができてくるという問題が明らかになった。それだけではなしに、子宮などの奇形が起こったり、流死産が増えたりした。それから男の子にも変化がある。精巣のがんができる、精巣の奇形ができる、発育異常がある、精子数が減る、それから前立腺の病気が増える、動物実験でいろいろなことがその後、証明されました。

これは、合成された人工的な女性ホルモンなわけですが、実は、そもそも天然に存在している女性ホルモンを過剰に、ある時期、投与してやると、やはりいろいろな変化が起こってくる、これは日本の研究者で高杉先生という、もうリタイアされて、今、横浜市の教育長をなさっていますけれども、高杉先生がやった非常に見事な仕事があります。それがこの辺の先駆けになっています。ただ、高杉先生が今でも、「あのときもつとこいつの問題点というのに気がついて力説すべきだったんですよ」とおっしゃいますけれども、そのときには天然のホルモンの問題のほうが、これは、ある種、みんなぎょつとするわけです。みんながちゃんとつくって、自分の体の中で動かしているホルモンが、オーバードージングになると、ある時期に非常にぐあいの悪いことが不可逆的に起こってしまうというわけですから、その調節がほんのちょっと狂っただけでも、怖い、怖いと、

こんな話になるわけで、相当なインパクトがあったわけです。これが土台になっています。

このDESのトラジェディでいろいろなことが起こるぞというのが、この領域に関係する医学の人たちに随分刺激を与えているわけでありまして、そこから出てきた仕事が、実は精子の問題です。その中の1つでありますけれども、これが出てきたのが、最初、学会の報告が1992年にレポートがあって、私たちが気がついたのはこの辺からなんです。ちょうど東大をやめて国立環境研究所に着任したところから、実はこの問題は火を吹き始めたわけですが、その1つのきっかけがこれです(図3)。1992年のブリティッシュ・メディカル・ジャーナルというんですが、これはかなりポピュラリティが高く、しかも権威のある医学系のジャーナルだとお考えいただいて結構ですが、そこに出てきた論文なのです。カールセンとかスカケベックとかいう名前が印象に残っていますが、スカケベックというのはなかなか言いにくいんですが、デンマークの教授です。何をやったかと言いますと、それまでに発表されている人の精子数に関する論文を集めたんです。彼らがセレクトしながら集めたのは61あります。この○が大きい

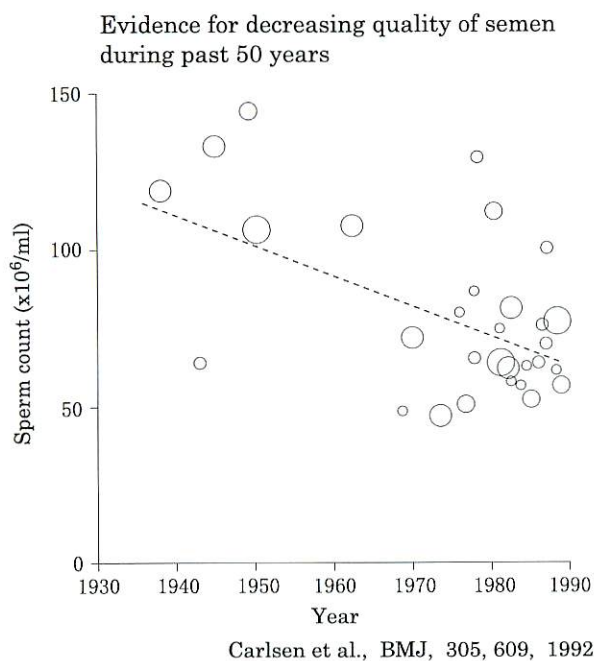
は対象の数が多いことを意味します。それを論文の発表年、あるいは調査の年次がわかっている場合には、その調査年に従って整理してやると、こういう直線的な減少が見える、そういうレポートです。

この手の仕事は、疫学の領域ではメタアナリシスと呼ばれます。論争になるような出来事に関して、この事例はこうだ、この事例はこうだというふうなものを集めてきて、それを束にして分析しようという手法の1つなわけですが、これのそれぞれの調査の対象になった人たちが、共通の基準で選ばれたものとして理解していいかどうかという問題がまず気になるわけですが、いずれにせよ、精子数は減少している、半減したという結論で、これは非常によく引用されております。そしてその後、大論争が沸き起こりました。

これをめぐっては、例えば、自分のところで不妊のクリニックをやっている。不妊のクリニックで長年にわたって患者さんがやってきた中で、男のほうの生殖能力の大丈夫な人だけを拾っていつて、何十年分か見てみるとどうであった、というようなレポートがその後たくさん出ました。例えば、アメリカの場合に増えたのがあったり、減ったのではなくて増えたのもあるんです。増えたのもあったり、減ったのもあったり、あるいはフィンランドではむしろ増えているとか、あるいはパリでは減っているとか、イギリスではどうだとか、たくさんの論文が出てきて、文献のファイルが非常に厚くなるぐらいレポートがございます。また、カールセン等と同じデータについて、後になっていろいろな統計的分析がなされています。直線的な減少という仮説だけでよろしいのか。そうではない、むしろ、カービリニアで、近年はむしろ上がっているとか、違った仮説を置いてもいいじゃないですかとか、あるいは、こういう形の2本の直線で説明させようとか、いろいろな統計的なことがやられています。確かに、図の1970年以降の部分だけ見ていただきますと、統計的にも確かに増えているということは言えるわけがあります。そこで、そんなに簡単に直線的に減っているなんて言えまいという議論がなされています。

ところでここに引用されている報告は、アメリ

図3. ヒト精子数についてのメタアナリシス



カ、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、アジア等、いろいろな国からのものが入っています。しかし古いところはアメリカしかないんです。そこでアメリカを取り出して眺めてみますと明らかに減っていると、これは統計的にも言えるでしょう。しかし、ほかの地域に関しては古いところがないので、必ずしもそうとばかりは言えないぞという意見もあるわけです。

もし精子数の減少が環境の化学物質によって起こったとして、それをどうやって証明したらいいか。何が原因で、どの時期にどう起こったかが問題になります。かつて、たくさんDDTをまいたゾーンが何十年かたって悪くなり、そうでない所は不変であるというようなことが見つければよいのですが、なかなかそういうことは見つかりません。最近になって日本でもこの種の仕事が進み始めておりますが、まだ、たかだか数十例ぐらいの数だったりします。日本の場合、いずれも過去に比べると下がっているというデータでありますけれども、その下がり方の程度は、今のところまだまちまちのようであります。

それに、過去にやられたというのが、例えば、第二次世界大戦後に北海道の自衛隊で働いている若い人たちについてやられたデータで、今、東京で暮らしている若い大学生と比べるということに相なったときに、それは比較可能な2つの集団と言えるかどうかという議論も残ります。この、人の精子の問題は、非常にセンセーショナルな話ですが、まだ議論が続いている段階で、議論の内容は、今申し上げましたように、リニアな変化と考えていいのかどうかということもありますが、過去のどの時期のどんな曝露（エクスポージャー）によるか、その量はどのようなものが全くわからないことにもよっています。それから、いろいろな議論の中には、射精の機会が文化によって違う。例えば、禁欲の期間の問題なんかも違いますし、測定の方法で、例えば、サンプルをもらうのにどうやってもらったか。これは、マスターベーションで採ってもらうのが普通のやり方でありませけれども、それも何日間、禁欲した後はどう採るかといった問題があったりするわけです。ほかの病気との関連はどうなるだろうか等々、いろい

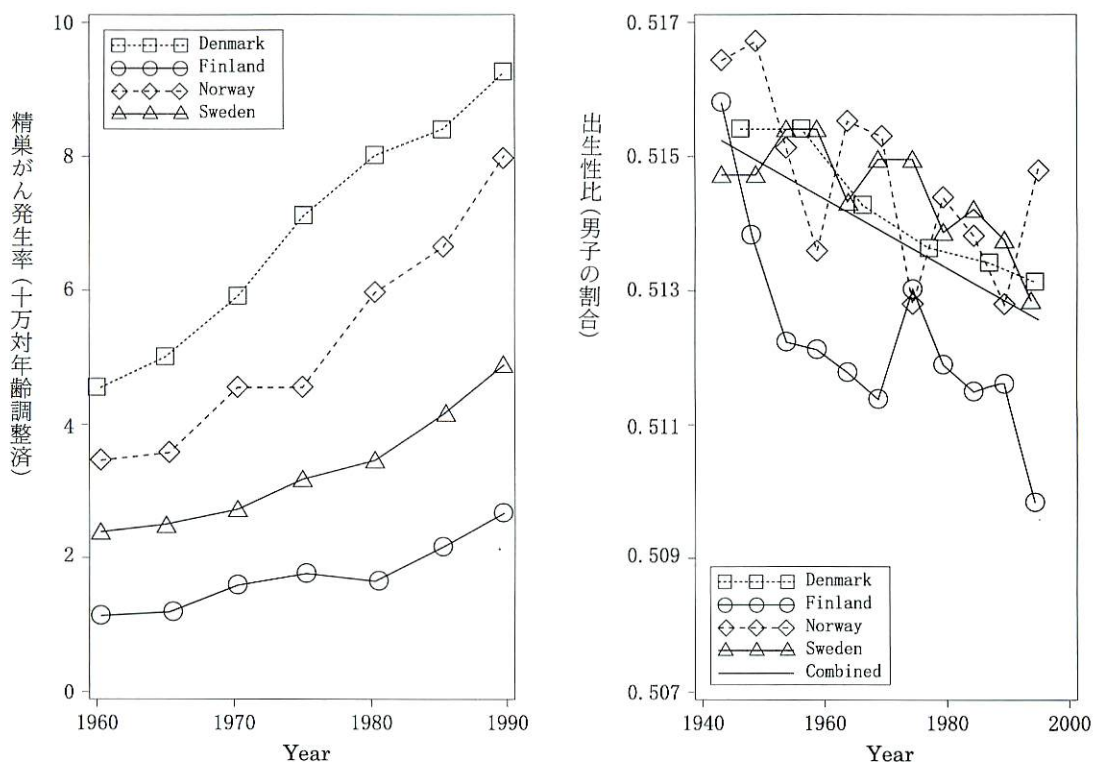
ろな問題、丁寧に詰めなければいけない問題はまだまだいっぱい残っている段階ではあります。提出された仮説としては、原因はわからないけれども、この何十年かの間に人の精子は減ったという仮説が提出されているわけです。そしてその原因として、環境化学物質によるものではないかという仮説がもう1つ提出されているわけです。この2つの仮説が提出されていて、前段のほうの、減ったのではないかということに関しては、どうも、世界中すべて同じように減ったとは言えないにしても、ある地域、ある場所、そういう限定をつけなければいけないのかもしれないけれども、何となく臭いぞという感じを持つ研究者が多いことも事実であります。

しかし、第2番目の仮説のほうの、何らかの環境汚染化学物質によってそれが起こったという仮説については、それを直接的に検証するための研究は進んでいません。あるいは、逆に言えば、そんな研究ができるか、どうやってそんなことがわかるのかという話になるぐらい難しい研究になるだろうと思います。これは、どうやっていくかはこれからの課題であります。人の精子数の問題は非常に大きな国際的な関心を呼んで、さっきのスカベックさんをリーダーとして、WHOが中心になって国際的な共同研究班が組織されて仕事が始まっている段階です。日本でも、聖マリアンナの岩本教授がその研究と一緒にやってもらえると思います。

実は、関連を疑われる人の健康状態で、時間とともに変化をしてきているのがほかにはないわけではありません。次にお示しするのはスキャンジナビアのレポートでありますけれども（図4）、これまたデンマークなんです。左側は精巣のがんです。精巣のがんが増えている。一番上がデンマーク、ノルウェーで、フィンランドが増えていませんが、あとのこの3つは増えています。日本でも精巣のがんに関する統計がありますが、今のところ発生数が非常に少なく、決定的なトレンドは見えてきていません。この手の問題に関心が向いて、お医者さんがきちんと診断をするようになると病気の数が増えてくるのはよくある出来事でございますから、これから変わるかもしれません。

図4. スカンジナビアにおける精巣がんと出生性比

Trends in sex-ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: Are they connected ?



Møller, APMIS, 106, 232, 1998

それから、前立腺のがんがやはり問題になっていまして、これは増えてきている。これは、日本でも一時期増えて、今、横ばいに近い状態で多分推移していると思いますけれども、そういう問題があります。右側のほうは、出生性比でありまして、生まれてくる子供を男の子か女の子かによって分けて、それで比をとるわけです。ご承知のとおり、男の子が余計に生まれてくるのがごく普通なわけでありまして、男の割合が下がってきているというのがスカンジナビアの幾つかの国で見えております。これと同じような出来事が、セベソで、例のダイオキシンの曝露が起こった事故がありますけれども、あの後、フォローアップしている仕事の中から、最近になって性比が落ちているというレポートが出てきております。

私がまだ若いころ、日本人の出生性比に関する統計をいじったことがあるわけですが、そのころの常識で言いますと、要するに、妊娠している母親に対するケアが行き渡るようになると、すなわ

ち、母子保健がよくなると胎児が死なくなる。胎児が死なくなると、雄の生き残る確率が上がってきて、母子保健の状態のいいところほど出生性比は男が高いというのが普通で、戦争中みたいにぐあいが悪いときには、むしろ出生性比が低くなるということがあったわけです。ですから、このデータは全出生を1とした時の男の割合で示されていますが、0.517から0.511という変動がみられます。しかしこの変動が、そう単純に環境汚染物質のみに由来していると言えるとは思えません。しかし気になる出来事であることは事実です。

あと、乳がんというのも女性ホルモン様物質が環境中に存在して何かが起こるときには気になる事でございますが、これまた原因が多岐に渡っているために、そう簡単に環境汚染とくっつけて議論することのできる段階には至っておりません。人の健康に関します出来事は、今のところ、確定的に原因と結果がつながった話は、さっきのDESの悲劇があるわけですが、それを別にとると、

あとは作業現場での事故で起こったり、ベトナム戦争に従事したアメリカ軍の兵隊さんの話があったり、あるいはセベソの出来事があったりといった事例ではある程度わかるわけですが、そのほかの場合には容易なことでは原因はわかってこないということになります。

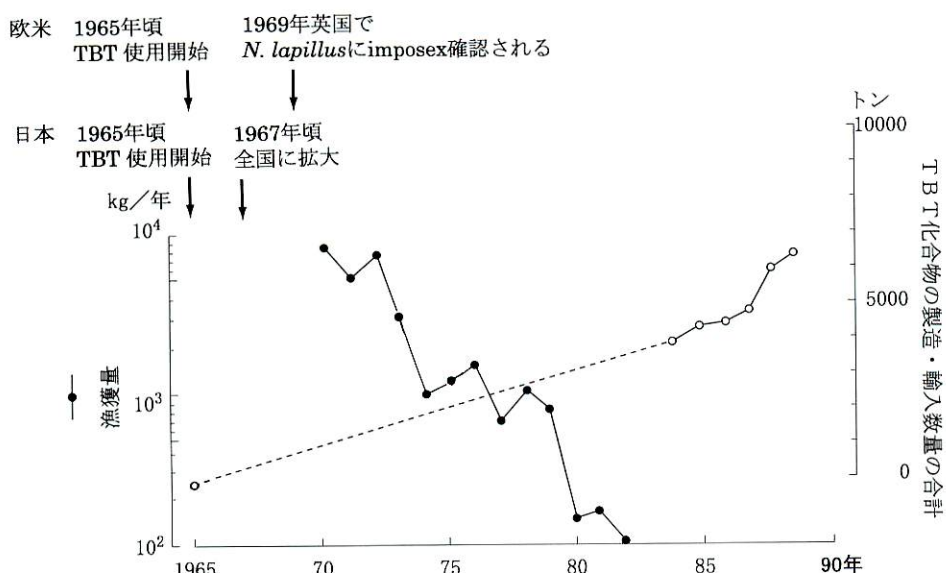
次に「野生生物の異常の話」がございます。野生生物の異常の中で、原因と結果がつながった形で我々の前に提供されておりますのは、巻貝に関する性的異常であります。これは、イボニシと呼ばれている巻貝についての研究を国立環境研究所の堀口君がこつこつやっております。その性的異常は何かと言いますと、インボセックスと英語で呼ばれておりますけれども、雌に輸精管ができてしまう、すなわち雌が雄化するんです。雌が雄化するために、今度は排卵がうまくいなくて、貝のポピュレーションが減少してきます。イボニシだけではなくて、ほかの貝にもあるようでして、例えば、バイ貝なんていうのは歴然と漁獲高が減ったりしております。

原因になったのが、船底塗料と漁網に使った有機スズであります。これに対しましては規制をかけて使わないようにした結果、貝のポピュレーションが復活し始めているのではないかと、いや、

まだだとか、そんな議論がやられている段階だと思います。図5は堀口君にもらったデータです。1969年にイギリスで、ある種の巻貝にインボセックスがまず確認されています。日本でトリブチルスズを使い始めたのは1965年ぐらいからで、欧米でもそのころから使い始めていて、1970年以降、この辺がトリブチルスズの使用の最盛期ですが、この軸はバイ貝の漁獲量です。バイというのはおいしい貝ですから、非常に貴重な資源ですが、それが歴然と減ってしまった。愛知県の豊浜漁協というところで、このデータが出ています。

あと、フロリダのワニの話がテレビに出ましたのでご存じかもしれません。あれも汚染物質が、ある程度同定されていて、農薬だとかPCBだとか、それぞれいろいろと疑われているものはあるわけです。それから、カエルがおかしいとか、スッポンがやられているとか、鳥がおかしいとか、アザラシとかイルカとかピューマとか、いろいろなものについて報告があります。レーチェル・カーソンが1960年代に『サイレント・スプリング』という本を書きました。ある日突然、鳥が鳴かなくなったと想像してごらんなさいという非常に有名な彼女の本がありますが、そのときにエストロゲン作用を持った化学物質としてターゲットになっ

図5. 愛知・豊浜漁協におけるバイ漁獲量の経年変化とTBT化合物の製造・輸入合計量の推移 (堀口氏による)



たのはDDTです。その後先進諸国ではDDTの使用が規制されましたが、DDTを使っている国がいまだに世界の中には残っていますし、PCBがその後出てきて、いろいろな農薬が出てきて、プラスチックの可塑剤が出てきて等々、いろいろの化学物質が登場しています。この中で原因物質がわかってきているという意味では、魚の研究が注目に値するかもしれません。魚の話は、日本でも多摩川のコイの調査をやっているのです、テレビに出ましたからご承知かもしれませんけれども、この場合には、雄が雌化することが問題になっております。ここではエストロジェニックな作用を持った化学物質が疑われているわけです。

これはイギリスでの話なんです、下水処理場のすぐ近くの下流の流れに住んでいる魚が、雌雄同体魚が出ると。ローチという魚なんです、写真を見ますと、コイの仲間みたいな感じですけども、要するに雄のローチが雌化しているというわけです。例えば、精巣の中に卵子ができていたようなことがあるわけですが、その問題が雌雄同体魚が見つかるということから調査が始まりました。ケージに雄のニジマスを入れまして、それを川のあちらこちらに置いておくわけです。それをやって下水処理場の下流とか、非常にたくさんのところでやりまして、最初に疑われていたのは、ヨークシャーのアイル川の例で言うと、繊維工場からのアルキルフェノールエトキシレート、これは洗剤です。日本でも川から出てきます。これが自然界の中に入りますと、エトキシレートが取れてアルキルフェノールになるわけで、ノニールフェノールとかオクチルフェノールが出てくるわけでありまして。犯人はこれではないかと、まず疑われていた。確かに、かなりの濃度で検出されていました。

それから、もう1つ疑われていたのが、後からお話しする婦人が避妊用に使ってありました合成のピルの女性ホルモン、合成女性ホルモン、エチニールエストラジオールが疑われたりしたんです。最初はノニールフェノールとかが疑われて、いまだにそれはかなり出てくるわけでありまして。最近になって、このイギリスの仕事が、あるところまで結着がつかしました。彼らがこの魚について

何を調べたかと言いますと、雄の精巣中に卵子がある。睪丸の発育が不良になる。それから、ビデロジェニンと呼ばれているたんぱく質が誘導されてくる。このビデロジェニンというのは卵黄たんぱくでございまして、これがどんな働きをするたんぱく質なのかというのは、この間、学会で魚のシンポジウムをやりましたときに、非常におもしろい仕事が出ておりましたけれども、とにかく、普通なら雄にできないビデロジェニンができてくるというのをつかまえる。そうすると、確かに下水の処理場の下流で、何カ所からもそういう排水が、エストロジェニックな女性ホルモン作用を示す場所があるというのが見つかったわけです。

そこからさらに洗い上げていって、スクリーニングをかけて、排水をいろいろなふうに分けていくというようなことをやった結果として、今年になって出てきたイギリスの環境庁のR&D (Research and Development) のレポートの中では、かなりショッキングなデータが示されています。

各地の下水処理場の放流水から天然の女性ホルモンであるエストロンと、17- β -エストラジオールが出てきた。これは、普通に生きている健康なご婦人だったら、みんな排泄するものでありまして、さらにそれに加えてピルに用いられた、エチニールエストラジオールを検出しましたと、こういうレポートです。下水処理場ができて、排泄物を処理してきれいに流した水の中に、天然の女性ホルモンが結構あって、それが魚の雌化する原因になった可能性があるというのがイギリスのレポートです。

このレポートが出ましてから、各地で、いわば合成のピルというだけではなくに、生き物が生きていて、例えば、妊娠するとたくさん排泄するわけでありまして、牛をたくさん飼っていて、その牛が妊娠しておしっこを出すときにも出てくるわけです。だから人間だけの問題ではないかもしれないのです。要するに、生き物の排泄物を集めて処理したというプロセスの中からこういう問題が出てきたというわけで、これは非常に大きな、これも思いもかけない出来事が見つかったことの1つだろうと、そう思っております。

野生生物の変化の中で、例えば、ワニのペニス
が小さくってしまった話とか、いろいろテレビが
やりますからご承知だろうと思いますが、そうい
う出来事をすべて集めてきて、それが何らかの環
境汚染物質によるのではあるまいかという発想に
集約されるようになって、環境の中に存在する内
分泌攪乱化学物質という問題、エンドクラインディ
スラプターというものを扱うという方向に転換し
てきたわけです。

実は1991年というのは、先ほどのスカケベック
の人の精子に関する研究が出たのが1991年と申し
上げましたけれども、論文は92年ですが、ちょう
どそのころに、ウィングスブレッドというところ
で、『アワ・ストールン・フューチャー』『奪わ
れし未来』という日本語になっていますけれども、
その『奪われし未来』を書いたセヤ・コルボーン
という女流の学者ですが、コルボーンたちが会議
を招集して、二十何人か、こういう問題に関して、
とりわけ野生生物の問題に関心のある方が多かつ
たわけですが、コンセンサス・レポートを出した
わけです。そこで集まった科学者が確実に起こつ
ていると考えたのは、環境に放出された多数の人
工化学物質と少数の天然物質は、動物（人を含む）
の内分泌系を壊す、ディスラプトするポテンシヤ
ルを持っている。いろいろな野生生物の個体群が
既にこれらの化学物質によって影響されている。
影響のパターンは種により化合物により異なるが
共通点がある。成人と胚・胎仔、周産期では影響
が異なる。親ではなく子に影響が出る。曝露時期
が問題である。胚のときの曝露の影響が成長して
から出てくる。これが野生生
物に関するコンセンサス・ス
テートメントだったのです。
しかし、そのときのコンセン
サス・ステートメントで、人
に関しては彼らはかなり慎重
でした。人において曝露の影響
の様態と程度はよくわかって
いない、汚染物質の体内蓄積、
特に胎児についての情報は少
ない。測定可能なエンドポ
イント、曝露と影響の目印

になるようなものがわからない。実際の環境濃度
のレベルでの実験がないという点で、話はわから
ないだけでありますというのをこのときに言っ
たわけです。これが1991年だったわけですが、人
の問題に関しましては、実は依然としてこのレベ
ルを超えていないと言いますか、我々はほとんど
進歩していないと、国際的に見ても、今、取り
上げたような問題が決着ついているとはとても思
えません。

ただ、研究がいろいろなふうに展開してくると
ともに、思いもかけないことがさらにいろいろな
ふうの問題になります。例えば、植物性エストロ
ジェン、英語でフィトエストロジェンがその例で
す。天然にいろいろな植物が、エストロジェン作
用を持つ物質、あるいは抗エストロジェン作用を
持つ物質を持っています。我々は、食べ物を介し
てそれを摂取している。この問題が、がんの疫学
の側から提起された問題でありまして、日本人と、
あるいは中国人でもいいですが、東洋の人々とヨー
ロッパの人々と比べたときに、例えば、乳がんの
起こり方が随分違います、前立腺がんも違うんじや
ありませんかと。あるいは、骨粗鬆症なんていう
病気の病状も違いますということがありまして、
それが、実は性ホルモン関連の、あるいは類似の
ものの影響として考えられないかということが提
起されているわけです。これもまだ仮説として提
出されていると言ったほうがいいと思います。一
括して「フィトエストロジェン」と呼ばれる化学
物質は、イソフラボンの仲間でございます。例え
ば、大豆の中に入っているダイゼイン、ゲニステ

表2. 日本人とフィンランド人の血中 Phytoestrogen 濃度比較

	(nmol/L)	
血中イソフラボン	日本人 (n=14)	フィンランド人 (n=14)
Daidzein	107(47.4-237)	6.2(3.9-10.1)
Genistein	276(116-652)	6.3(3.3-14.6)
o-Desmethylangolensin	3.3(0.9-11.6)	<0.1
Equol	5.5(1.4-22.0)	0.8(0.3-2.2)

出典：Adlercreutzら，Lancet 342，1209-1210，1993.

インとか、デスメチールアンゴロレンシンとかエクオールとか、まだたくさん長いリストがあるわけですが、最近になって、がんの疫学、食べ物とがんの関係を研究している人々は、一所懸命にこの辺を追いかけています。表2は日本とフィンランドの共同研究で、日本側のカウンターパートは東京農大の渡辺教授ですが、日本とフィンランドでは血中濃度の桁が違ってきます。

食べているもの、栄養面での明らかな違い、これは実はフィトエストロゲンだけではありません。そのほかのものにもあるわけです、ヨーロッパの人たちと日本人の違いは。菜食主義者と肉食主義者の違いなんていうのも当然出てくる部分でありますけれども、とにかくフィトエストロゲンを我々はたくさんとっている。これがエストロゲン作用を持っていたり、抗エストロゲン作用を持っていたりして、がんの場合には、わりあいにはいいほうに、がんを少なくさせている方向に働いていると考えているわけですが、決着はついていない。

ただ、このようにして、天然のフィトエストロゲンというものが、他の汚染物質と同時に環境中にある。それが同時に我々の体に入ってくるわけです。それをどう評価できるか。それぞれが、エストロゲン作用と抗エストロゲン作用と両方あるのだとすれば、そう簡単に1方向だけ話が進むというわけにはいかないだろうという議論が出てくるわけです。さらに、この辺の議論は、作用量という側面からもやられています。表3は、

表3. アメリカ成人の摂取する各種エストロゲン様物質の量

種類	1 日摂取量 EQ $\mu\text{g/day}$
避妊用ピル	16675
閉経期ホルモン補充療法	3350
食物中イソフラボノイド	102
有機塩素系化合物	0.0000025

EQは作用強度と摂取量の積和

出典：Safe, Environ. Health Perspectives, 103, 346-351, 1995.

セイフという学者が1995年に、実は、もし環境中にエストロゲン作用を持つものがあるとして、その強度はどんなものだろうかというのを試算したわけです。例えば、避妊用のピルを使っている、これは合成の女性ホルモン、その場合には、1日の摂取量をEQという単位に換算して1万六千何かがしである。それから、閉経期ホルモン補充療法というのがございまして、女性で閉経された方に、その後、いろいろな障害が起こるのを防ぐために、あるいは治療用に女性ホルモンを使うわけですが、その場合に入ってくるのが3,300、これはアメリカの成人の場合に、もし避妊をしているとすれば、これだけ、閉経用のホルモンを使っているとすれば、これだけ入るだろう。食事の中のイソフラボンの場合には、アメリカ人の場合には100しか入っていない。これが先ほどのフィンランド人に相当するとすれば、日本人の場合に、1桁か2桁上がるかもしれません。さらに、有機塩素系化合物によって起こるエストロジェニックの作用を持っている有機塩素化合物によって起こる作用を見積ってやると、ものすごく小さいのではないかな。0.0000025というとても小さい小さな数値になるとセイフは計算したんです。

私は、実は、この最後の塩素化合物の計算のところはあまり賛成できません。それはなぜかと言いますと、エストロジェニックな作用だけをとりあげているわけで、例えばダイオキシン類はそうすると含まれなくなってしまいます。そういった意味で保留つきですが、セイフが言いたかったこと、すなわち量の問題を抜きにして議論をしてもらっては困る、一体どれだけの量がいつどんな時期に曝露しているのか、もうちょっとはっきりさせましよう、そういうことを評価しないで、単に、環境中にホルモン様物質があって、何かそれは非常に困るんだぞみたいなことだけを言うのはおかしいというのは全く正しいわけです。

この最後の有機塩素系化合物云々の問題との絡みで、実はダイオキシンの問題があると今、申し上げました。そもそも私がこの問題にかかわりを持つようになりましたのはダイオキシンが出発点であったわけですが、これは、まだ環境研の所長をしておりましてころに、環境庁でダイオキシン

のリスク評価をやるとういうことになりました。ほとんど同時並行的に厚生省でもリスク評価をやるうううって滑り出したわけでありまう。ダイオキシンの話は、実はパーシスタント・オーガニック・ポリュータントの問題につながります。長期残留型の有機の汚染物質で、PCB、DDT、ドリソ剤、クロルデン、ヘブタクロール、ヘキサクロベンゼン、マイレックス、トキサフェン、ダイオキシン類、フラン類がこれに分類されます。全部有機塩素化合物です。これまでの化学物質対策は、残留性と生物濃縮の2つに力点を置いて評価をしてきました。それはPCBの問題、DDTの問題に対応するためにやってきた仕事なわけです。

やっているうちに、単に残留性と蓄積性で裁くだけでは不十分なことが分かってきました。使用量が大い場合には比較的壊れやすいものでも、環境中に結構残留するううことがわかってきたわけです。それがトリクロロエチレンのううな物質だったわけでありまう。そうなうてくると、うういうものに対応するために、今度は毒性試験をちゃんとやりましようとか、変異原性をチェックしましよううう方向に広がっていったわけです。広がっていつて、例えば、この手のものの評価をするときに、通常は発がん性に着目してまう。それが低い量で起こる影響であらうと考えてのことです。発がんのメカニズムから、どんな量でも影響が加算されるうう理解が土台になります。長期残留性のものは、困ったことに、一たん環境中に放出されるとなかなか消えません。依然として魚の中からPCBを見つめますし、底質中からDDTやその代謝産物が出てきたりしているわけでありまして、さらに、あちらこちらからダイオキシン類が出てきたりする状況にいるわけでありまう。

発がん性に力点があうて毒性の評価をする。そうすると、うういうことになるかと言いまうと、動物実験しか量と反応の関係をはつきりさせるものがないわけでありまうから、量を幾つかに変えたレベルで何年間か飼育して、どのぐらいがんができたかを追跡しまう。がんが増加しなかったレベルが見つれば、そのレベルを使うて、それに

さらにセーフティファクターをかける。例えば、動物の種が違うことを影響して10で割らうとか、影響の種類によって何を変えようとか、うういうふうに作業して、こまでならば大丈夫でしよううういうのを決めるわけです。それがTDIと呼ばれているものです。トレラブル・デイリー・インテイクです。1日耐容摂取量と言われます。ダイオキシンのリスク評価の場合にも同じううな作業が繰り返されたわけです。

日本で厚生省と環境庁が、ともにダイオキシンのリスク評価をやったわけでありまうけれども、日本だけではなくに、国際的にもこの手の仕事が進んでおります。ちょうど同じううな時期に、あちこちからいろいるな評価の結果が出てきているわけでありまうけれども、ダイオキシンの場合には、この発がん実験のしつかりしたのがありまして、その実験データを使うて、先ほど申し上げましたTDIを計算していきまうと、10ピコグラム／キロ／デイ、体重1キロ当たり1日10ピコグラムという数値が出てくるわけです。これは、大体世界中、どこでやうても、この実験結果を使う限り同じことになるわけです。論理の組み方もほとんど同じです。

ところが、ほかの動物、サルを使った実験とかマウスを使った実験があうて、生殖毒性をチェックしている仕事がありまして、例えば、その1つに、赤毛サルの子宮内膜症を見つけた仕事があるわけです。この赤毛ザルの子宮内膜症の実験結果というのは、実験のメンテナンスが非常に悪いという批判があうたんですけれども、この赤毛ザルのデータから行きますと、もっと低いんです、発がん性よりも。発がん性が見つかるレベルよりももう1桁ぐらい低いところに、実は子宮内膜症が増えてくるううな濃度があるううデータがあうたわけです。

そこで問題は、この実験結果をとりあげるかどうかというあたりのところで、厚生省の研究班と我々の研究班で見解が違ったところがありました。違ったところがあると言うても、おもしろいんですが、研究班のメンバーは、何人かは両方に入っているうう状況でありまうが、いろいるな議論をやりました。ただ、どうも量的な評価という点

ではサルの実験結果に依存できそうもないけれども、内分泌毒性について、我々は気にしないわけにいかんだろうという結論になりました。エンドクリン・ディスラプティング・イフェクトから生殖毒性につながった、この部分を気にしましょうという話になったわけです。じゃあ、気にしてどうするんだというところで正直に申し上げまして、山勘的ですが、半分にしておこうと。10ではいかんと。発がん性に基づいた判断だけではいかんと。それでは危ないよ、何かありそうだよというので5という数字を出したわけです。ただし、それはTDIとは言い切れない。だから、健康を保つためのリファレンスとして使ってくださいというただし書きをつけて出してあるのです。

そうしたら、今年になって、WHOヨーロッパが世界の人々をまた集めて、ダイオキシンのリスク評価のやり直しをやったわけです。そこで彼らは、内分泌毒性を非常に気にする方向を打ち出してきて作業をしている。ほかにも、実は、論理の組み方が少し変わったんですけれども、それはそれとして、結果として出てきたのは、1ないし4ピコグラム／キロ／デイ。日本の環境庁が出していた5よりももっと下げてきたわけです。

リスク評価においては、曝露評価がなされます。曝露評価というのは何かと言うと、この場合、日本人はどのぐらいダイオキシンを食べているか、体の中に取り込んでいるかという評価を同時にかけるわけですが、それも限られたデータからいろいろな仮説を置いて推定するわけがあります。リスク評価をやりましたときに、実は、魚をたくさん食べる、あるいは、焼却炉からの灰が落ちるような状況下に暮らしている、それが高いレベルになるような場合に、5を超えることも若干ではあるが、あり得るという判断が既にありました。いろいろなセーフティ・ファクターをかけて、実は数値を出していますから、例えば、5ピコなり1ないし4ピコなりであっても、そう簡単にそのまま直ちに皆さんの健康状態がどうのこうのということになるとは思いませんけれども、少なくとも、かなりこれはきわどいなと。我々の出した数値はダイオキシンに関して言えば、緊急の対策をやらざるを得ないではないか。とにかく今より

下げろと、今より下げなきゃ危ないぞというようなことを意味しているのだというふうに判断されているわけです。それは、ダイオキシンのリスク評価に関するドキュメントを見ていただくと、よく環境庁がここまで踏み込んで書きましたねと言われておりますけれども、現実には、この問題はそこまで来ていることは事実です。

それが、今、問題にしております内分泌攪乱作用というものと、どこでどうつながるのだと言われたら、私は今のところ何もわかりませんとしか言いようがありません。これは、今後、急速に蓄積されていくだろう情報の中で、我々は考えなければならないテーマではあると思っております。

いわゆる環境ホルモン問題なるものが3つの大きな流れの中から、それが同時にぶつかり合ったような形で生じているということを、まずお話しして、それが毒性学としていろいろ興味深い課題を我々に与えてくれていることも事実でありまして、これから何をどうやるかというあたりのいろいろな作戦が、国際機関でも日本でも立てられているわけではありますが、どうやら時間が来たようですから、ここでやめます。また後で、もしご質問のときにお答えできることがあればお答えしようと思います。どうもありがとうございました。司会 先生、どうもありがとうございました。非常に難しい問題であるということが私も改めてわかりました。食事の後、ご質問をいただくわけですが、お食事中にいろいろと整理をして、どうすれば我々のわからないことを質問できるかということも含めてお考えいただきたいと思います。

食事の準備に時間がかかるようですから、質問を受け付けたいと思いますが、何かお聞きになりたいことはございますか。

今、先生とお話をしていたのですが、私は物理屋だものですから、ますますわからなくなったなという感じでございまして、いかがでしょうか。簡単な質問、こういう機会はなかなかございませんので、どうぞ。

米田（東京大学名誉教授） 私も化学屋であったんですが、きょうの細かい話はわかりませんけれども、概括的に、大変乱暴な質問をさせていただきます。

いわゆる環境ホルモンというのは、今、新聞にぎわして、給食用の食器を取りかえとか、町の隅々まで大変問題を起こしています。一方、これまた大きな問題ですが、地球温暖化です。これはまたさらにいろいろな意味の問題を起こしています。両方共通していることは、サイエントフィックに言って、可能性は十分にある。しかし、ほんとうに可能かどうかと言われれば、どうも一般的に言うと、私は頭が古いのかもしれないが、今までの私の長い経験から言うと、まあ起こらないのではないかという感じがするわけです。

私が言いたいのは、例えば、環境ホルモンですが、検討でも、もっと急速に加速実験をやって、それこそアップ・ツー・デート・テストをして早く決着がつかないものか。いつまでもこういう話をやると、化学物質をつくる立場としては大変困ってしまう。もう1つの温暖化のほうはちょっと別にしましてね、環境ホルモンについて、何かもう少し早く、ここは安全だろうとか、安全じゃないだろうというところが出ないと、次から次へといろいろな物質がひっかかってくるような感じがするというので、大変乱暴でございますが、そういうことを伺いたいということです。

鈴木 温暖化の問題と内分泌攪乱物質問題とは、ある種、共通点を持っています。一番大きなポイントが、不確実な事柄に関して、予測を立てて対策を立てなければならない。対策を立てなければいけないところにポイントがあるわけです。わかっていないから何もしないでいいんだよというスタンスをとりますと、これは問題が、今おっしゃったように、先送りになる。そこで、化学物質のどんな性質について我々はテストをかければいいのかという問題になります。しかもそれは、コストイフェクティブなテストでなければいけませんし、また時間的な制約も乗り越えられるものでなければいけないでしょう。今までのところを言いますと、化学物質の内分泌毒性というのはほとんど調べられていないんです。二世代試験、三世代試験なんて生殖の試験まで行ってデータがあるのは非常に限られている。多分ご承知でいらっしゃるでしょう。そうではなしに、いろいろな

ものの内分泌毒性は非常に早い時期に、例えば性ホルモンレベルと甲状腺ホルモンレベルだけでもいいから、早くスクリーンアウトして判断しようじゃないかという、今そういうスタンスなんです。これは大至急やらなければと考えています。それは化学物質についての試験を内分泌毒性にも広げてくださいますと、それは、だから、お金がかからなくてできるやり方をみんなで工夫したらいいじゃないか。ただ、そのためには、メカニズムのところの本体がはっきりしてこないとな何のためにテストしたのかわからないようなことが起こるだろうと、そんなようなことを考えております。

今の化学物質自体の試験の問題からは離れますが、実は、野生生物に関して言いますと、野生生物に起こったいろいろな変化というのを、例えば、ちょうど人間の健康の場合に保健所が働いて早く見つけて、そいつに対して手を打つということができないといけないわけで、野生生物の場合にはそういうシステムがない。これはなるべく早くつくらなければいけない。言っていけばいろいろな問題が出てくるだろうと思います。化学のお立場の方には、ぜひ内分泌毒性を考慮した上で物をつくってくださいとお願いしたいと思います。

米田 どうもありがとうございました。

(休 憩)

司会 まだ先生もお食事中でございますが、これから神戸や大阪に帰られる方もいらっしゃると思いますので、ぽつぽつご質問をお受けしたいと思います。

先ほど申し上げましたように、私は国立環境研究所で一緒でしたので、鈴木先生のお話は何となくわかるのですが、ただ、医学系生物、分子生物学等々の話はなかなかすぐはわからないなという感じがします。実は、先ほど堀口君のイボニシ巻貝の話をしておられましたが、私が環境研にいたときにも、堀口君はこつこつと非常に地味な研究をしていました。巻貝のイボニシというのは海岸にある黒っぽい貝のことなんだそうですが、これが今の、いわゆる環境ホルモンのことで急に脚光を浴びたなという気がしております。非常に地味なしっかりした研究をしていると、これがやはりきちんとした成果につながるなというふうに

つくづく思っております。

ご質問されるのも、どこから切り込んでいいかわかりになりにくいかもしれませんが、どうぞ、ご遠慮なく、むしろ素朴な質問ほどよろしいのではないかと思います。

山 崎 ((株)横河総合研究所) 山崎でございます。きょうは大変おもしろい、私どもにとっては非常にためになるお話を伺い、勉強になりました。それで教えていただきたいことは、非常に素朴なことなのですが、不可逆な作用があるという話でしたが、不可逆という意味は、例えば、遺伝子に変化が起きていて、ずっとその子孫に影響が及ぶということでございますか。

鈴 木 この場合には必ずしもそうではないんです。発生の段階で分化が起こっていった、分化を誘導するプロセスのところで異常があって、その後、後戻りのきかない変化になるということのようです。遺伝子レベルでDNA障害性に何かが起こって、それが後に残ってというものではないみたいです。

山 崎 親が影響を受けても子供には影響しないこともあるんですか。

鈴 木 そういう場合もあると思います。

古 崎 (九州大学) 古崎と申します。3月まで東大におったのですが、定年になりまして、今、九州大学におります。ちょっと細かい話で恐縮ですけれども、お話の中にイギリスの例で、排水処理場の後の魚の雌雄の、雌が雄化をしたんでしょうか、変化の話がございました。その原因が天然に存在するホルモンが増えたというお話だったと思うんですが、その辺がちょっとわからないのです。どの排水処理場でもそういうことが、天然にあるホルモンが増えるのか、あるいは何かの原因で、いわゆる天然のホルモンが増えて、そういう影響があったのか、要するに、人工物でないというところがちょっとほかの話と違うような印象を受けましたので、その辺をお伺いいたします。

鈴 木 雌が雄化するのではなくて、雄が雌化するので、ポイントは女性ホルモンなわけです。つい最近、フルレポートが出たようなんですが、私はまだ読んでいないので、RDレポートで、イギリスの環境庁が出してきたレポートの中にそれが

何カ所から検出されていると。あの雄のニジマスの実験は結構たくさんところでやまして、随分何カ所からかそういうのがひっかかってきていると、そういうレポートだったと思います。

古 崎 そういたしますと、原因がまだわからない。要するに、人工のものがまだつくられて……。

鈴 木 多分、犯人は人間だろうと。

古 崎 それがやはり天然に存在するものをと、どうもありがとうございました。

司 会 どうぞほかにご質問はないでしょうか。

鳥 飼 (東京理科大学) 東京理科大機械工学科の鳥飼です。ホルミシスという話を聞くのですが、先生はご存じだと思いますが、量がある程度少ないと、かえってがんが発生しないでプラスであるというふうな、化学物質でも……。

鈴 木 ホルミシスというのはたしか放射線の話ですね。

鳥 飼 放射線に限らず、ほかにも化学物質でもそういうのがあるかと思って。ですから、今のエストロゲンとの話も、女性ホルモンがマイナスに左右する、何をマイナスと言うかそれが問題ですけども、作用するのだけれども、ある程度普通はプラスに作用しているわけです。それがマイナスになるわけです。要するに、人間がそういうのをみずからつくっているわけです。それが外から余分にたくさん来ると悪くなると、そういう限界とか、そういう量的な問題が何かあるでしょうか。

鈴 木 例えば、今、ジャーナリズムを賑わしています砒素の中毒なんていう話がございしますね。あれは、微量の砒素をずっと使っておくと、その砒素に対する、ある種の抵抗性ができてきて、その後、致死量の砒素が入っても死なないという出来事は昔からよく知られていたことです。微量のメタルの前投与によって、メタルの毒性に対し体の中でプロテクトするたんぱく質のレベルが上がっているというような話は、確かにあり得ることです。だから、ある種の、それは、何と言いますか、閾値みたいなものがどこかにあって、それを超えなければ何も起こさないとか、何かぐあいが悪いことが起こっているとか、あるいは、ほかの化学物質が何かプロテクションをかけているというようなことがあり得ると思いますけれども、ホルモ

ン場合には、微量のホルモンが何かをやっているかどうか、これはちょっと話が違ふんだろうと思います。要するに、反応が何の意味も持たない場合があったり、ちょっと増えただけでも、それはあるオーガンの分化の時期にぶつかって必要だったりしているような調節の部分があるものだから、ぐあいの悪い話は、例えば、どの量のレベルでどう起こるかということになると、まだよくわかっていない。そんな感じがしますけど。

司 会 では、私のほうから、環境ホルモンということは非常にわかりやすいんですけども、一般の国民に対して、何となくわかったような、わからないような、あるイメージが非常に浮かびやすいことがあったと思うんですが、それについてどういうふうに思われますか。ある意味ではパニックを起こしやすい、サイエンティフィックではないような感じがしますが。

鈴木 ある部分では、今、石井さんが言われたように、サイエンティフィックではないんです。非常にポピュラリティの高い用語として使われたんです。誤解されやすい部分が幾つかあるよというのは、きょう、実はちょっとお話ししたんですが、内分泌毒性という形で全部ひっくくったような形で化学物質の毒性を扱うという方向の中で、その中でホルモン作用にかかわった部分だけ取り上げているのを見ているというのが環境ホルモンという言葉の使い方だと思います。

だから、環境ホルモンというときには、表からそういうホルモン様の作用をしたり、ホルモンの働きを壊すようなものが入ってきたというふうな、そういう発想だったんです。最初には、環境エストロジェンだったわけです。女性ホルモン様の働きをする部分が一番最初だったんです。それを外来性のエストロジェン、環境エストロジェンという言葉を使っていました。それが、ずっと環境ホルモンという言葉になったと言えますが、この言葉はアメリカなんかでも、あまり使う人はいないようです。

司 会 アメリカではあんまり使われていないみたいですね。

鈴木 それは言葉の定義が狭くなるから。要するに、「環境ホルモン」と言ったほうが、むしろ狭

いんです、言葉の意味としては。それよりも「内分泌攪乱化学物質」と言ったほうがずっと広くなる。内分泌毒性全部をカバーしたような形で使われるから。だから、「環境ホルモン」と言うのは不正確だよというのはあるわけです。ただ、これだけ広がってしまいますと、私自身も抵抗があるんですけどね。専門家の中には比較的平気で使う人がいます。「環境ホルモン」という用語を。私はわりと抵抗して、「いわゆる」と言っているんですが。(笑)

司 会 どうぞ、まだ若干時間がございますので。
竹 内 ((株)竹内良夫事務所) 先ほどのいろいろな問題は、1992年、ついこの間問題が提起されて、ずっと問題になってきているという気がするんですけども、人類というのはもう随分長く生きておりますし、自然という、何十億年もの歴史があったと思うんです。こういう問題は、化学物質がつくってきているものなののでしょうか、あるいは、人口が増えてきた、あるいは、増加してかたまってきたというようなところに何か原因と言うんでしょうか、そういうものがあるのか、そこら辺の物の考え方みたいなものなんですけれども、どこら辺に焦点を置いて考えなければいけないのかなと思っているわけなんです。

先ほど、下水道の下流に、人々の、女性の排泄物が出てきて、ある環境の変化の原因になってきていることを言われましたが、これは自然現象みたいな形なののでしょうか、下水道をつくってきたということは、自然河川に比べれば非常に集約してきたわけなので、そこら辺にその原因があるのかなと。そういうことになれば、人間がつくってきた社会自体が1つの原因になってくるのかなという感じもするわけです。近ごろの問題なのであって歴史的な問題ではないという、そういうふうに解釈してよろしゅうございますか。あるいは、それは化学的な問題が非常に大きくなって、物理的な、あるいは普通の一般的な技術的な問題ではない、そういうところからのアプローチではないと考えていいのか、およその物の考え方をお聞かせいただきたい。

鈴木 文明論に関して、多分、先生と私とあまり違わないのだろうと思います。人口の増加と密

集と都市型の居住というのが、常に現在の環境問題の根っこにあることはもう間違いのないことだと思うんです。ただし、そこに使われている技術の種類が状況を変えることは事実で、例えば、日本型のごみの処理の仕方がヨーロッパ型のごみの処理の仕方と違って、焼却炉、燃やすのに頼る、小型の焼却炉に頼ったことによって、例えば、大気中のダイオキシン濃度はヨーロッパの都市と比べれば、日本はほぼ10倍になっているというような出来事が起こっているわけでありまして、それは、だから、どんな技術を都市型の密集居住に対して適用するか、したときに何が起こるかに関する読みみたいなのは、やはり甘いのだろーと思えます。だから、多分、下水道処理場の問題なんかも、この話をすると、かなり水屋さんたちが怒るわけです。「あんた、下水道処理場をやめろと言う気か」とか。「いや、そんなことは言っていない。ただし、我々が見落としていたというか、気がつかない、技術を社会的に適用することによって起こってくる出来事全部について我々はわかっているわけではないじゃないですか。そこは謙虚にやるしかないんじゃないですかね」と、そんなようなことを申し上げるわけです。

もう1つ怒られたのは、その合成のピルの話ですけれども、私の仲間に、昔からピル解禁運動を一生懸命にやっているのがいるんですけれども、おまえらのおかげでただだめになったと言って怒られております（笑）。だから、ある1つのポイントだけ見たのではだめな部分があって、総合的に暮らし総体の中での技術のアプリケーションがどうなるかの問題だろうと思います。文明論はあんまり先生と違わないんじゃないですか。

窪 田（財）高度自動化技術振興財団 水道管がさびるというので、いつごろからかプラスチックライニングをやってさびどめをやってるんです。ところが、プラスチックライニングは、これはやっぱり環境ホルモンも出すのではないかと、そういう点について問題になったことはないでしょうか。

鈴木 存じません、わかりません。日本の水道管はまだ鉛が残っていて、そこから鉛が入ってくる話は気にしてしまっていて、鉛管を順番に置きかえ

ていこうという話としてはほんの何年か前に問題になったことがありますけれども、今おっしゃった話は……。

窪 田 大体三十数年前の管は、もうさびてしょうがないんです。さびどめのためにプラスチックでライニングをして……。

鈴木 おっしゃっている状況はわかりますけれども。

窪 田 だから、さびる恐れはないんです。ただ、プラスチックが少しずつ溶け出て何か人間に害を及ぼすのではないかということが、ちょっと心配だったんですが、どうなんですか。

鈴木 いや、全然わかりません。何か、可塑剤か何かが出てきますか。

窪 田 よく、プラスチックの容器がね、食器なんかはよくないと言うんでしょう？どういのを使われたか知りませんが、プラスチックのことがいろいろあちこちで問題になっているので、水道管でそれが問題になると、これは大変なことになるので、どうなんでしょうか。

鈴木 いや、何にも知りません、そういうことが話題になったことがないものですから。

窪 田 ないですか、なりそうもないでしょうか。（笑）

鈴木 いや、今、先生がおっしゃったので、これは気にして少し調べなきゃいかんかなと。

司 会 子供たちの小学校の給食のプラスチックの容器が今、問題になっています。ああいうのは、今のご質問と関係があると思うんですが、それはどういうふうにお考えでしょうか。

鈴木 どこかで、普通の給食条件下でやったときにどこまで出てくるか、例えば、可塑剤が出てくるか、原料になったものが出てくるかみたいな仕事をやりましたよね。そのような条件下では問題にならないから使用を続けるという判断をされたと聞いていますけれども、テレビに出たんじゃないかな、この話は。

司 会 テレビに出ました、新聞にも出ましたしね。

鈴木 ということは、現実の使用条件下でというテストをどう評価するかの問題ですが、私は非常に健全な行き方だと思うんです。むやみやたら

にやめてしまうと、何も検討しないでやめてしまうよりは、きちんと検討して、それでやめるなり、使うなり判断するというほうがずっと筋がいいと思っていまして、そういうのがほんとうじゃないでしょうかね。今の水道管の話も、もしほんとうにライニングに何が使われていて、そこから出てくる可能性のある化学物質がいかなるものであるのかなんていうのは、やっぱりちゃんと調べ上げなきゃいけないんでしょうね。夢にも気にしていませんでした。

窪 田 もう1つ、これはつまらんことですがけれども、年寄りだから戦前のことをよく覚えているんですが、昔、ブルトーズという栄養剤がありましたね、栄養飲料、その中にアルゼンブルトーズというのがあったんです、砒素です。砒素が少し入っていると体にいいと。私たちは高等学校の教育講義で、少しだと健康にいいというような話がありますよということを授業中に聞いた覚えがあるんです。それがいつから、砒素が全くいけなくなったのかということになったのか、今でも少しならいいのか、その辺はどうなんですか。

鈴 木 いや、砒素は必須物質ではないと思いますけれども。

田 中（武蔵学園） 我々は新陳代謝を早める物質というふうに習ったですね、少量であればね。だけど、それは正しいかどうか、今はわかりませんけど。

鈴 木 さっきちょっと申し上げましたように、微量の砒素がずっとあっても、あとの毒性をむしろ、大量にボーンと行ったときの毒性を抑制するというようなことは中毒学では有名な話です。ただ、微量の砒素があるほうが健康状態が一般的によくなるかどうかということになると、これはご返事のしようがないんです。だから、その微量の程度が問題であるとは思いますがね。今、砒素はご承知のとおり、世界中で禁止されている物質なんです。深井戸を掘って水を深いところからくみ上げると下から砒素が上ってきて、そもそもの発端になったのは台湾ですが、黒足病と言って、足が黒くなって壊死ができてきて、がんができたりにして亡くなるような病気になる。これも井戸なんですけど、今、バングラデッシュあたりで深井

戸を掘ると砒素が出てくるというのが問題になってきています。水資源が足りなくなるにしたがって深いところから水をくみ上げてつかうと砒素が出てくるよというのは、相当気にしている話です。ですから、微量でも、いいよとは申し上げにくいんです。

窪 田 砒素を少しやると色が白くなって美人になるとか、そういう話を聞いたんですけど。（笑）

鈴 木 いやあ、どうかな、何とも申し上げられません。

田 中 いろいろおもしろいご質問があったわけですが、いわゆる環境的に、人工的に何か少し悪いことをして、それが内分泌攪乱をするという立場ですね、1つ。しかし、今まで内分泌攪乱として、例えば、自然的に、毒ヘビとかフグとか、ああいう毒物質がありますね。ああいうものは内分泌攪乱とは全然無関係だったわけですかね。その辺、どこが本質的に、内分泌攪乱として、そういう物質である、なしという、いわゆるアイデンティフィケーションと言いますか、それはどこにございますか、その辺、ちょっとはつきりしなくなっていました。

鈴 木 今、先生がおっしゃったフグ毒とか毒ヘビの毒とかは、ほとんど神経に対する毒素です。

田 中 ええ、カドミウム、マーキュリー、そういうものはまた……。

鈴 木 あれはまた違う毒性で、メチル水銀なんかは明らかに神経です。これまで内分泌毒性というのは見ていないのではないのでしょうか。この化学物質の内分泌毒性はと言われたときに、人工的につくった化学物質の内分泌毒性はほとんどチェックされていないと思います。

田 中 どうもありがとうございました。

司 会 ほかにございますでしょうか。

桜 井（専務理事） 今はまだ内分泌毒性の検討があまり進んでいないというお話だったんですけども、現在、エンドクリンディスラクターとして、70ですか、その化合物が一応リストアップされていますけれども、今、発表されている化学物質だけで1,800万あると。それから工業的に生産されているものだけでも何十万とある。そういうもののどれが内分泌に悪いのかというのを、構造式

なり何なりから見て、チェックするものはこれとこれというものを選ぶ基準みたいなものはあるんでしょうか。全部やるとしたら、もうほんとうに気が遠くなる話だと思いますが。

鈴木 おっしゃるとおりで、気の遠くなるような話なんですけど、構造活性相関を利用した形で、例えば、エストロジェニックな作用みたいなもので、ある程度、洗い上げるとか、アンドロジェニックなもので洗い上げようとか、そういうのはやられています、始まっています。昔よりは構造活性相関が有用ではないかという期待を込めておりますけれども、それは1つです。

それから、洗っていくのに、結局、環境中に放出されて、我々なり野生生物なりに曝露するレベルの多いものから内分泌毒性がありそうなもの、そこから攻めていくしかないから、プライオリティ・リストは、やはりそうなるんじゃないでしょうか。その辺は、アメリカのEPAが1万ぐらいスクリーニングかけようと、世界各国で一生涯懸命にいい方法でスクリーニングをかけてくれれば、その作業テストに入っていけると言うというふうな段階だと思います。

司 会 ほかに何かございますか。

柴田 (日本大学) 今、主として女性ホルモンに近い系統のお話があったと思いますけれども、例えば、免疫阻害とか、ホルモンの系統は、そういうものでもいろいろな種類がございます。そういうふうなもので、どのように分類されて扱われるようになっていくんでしょうか。今は大体、先ほどからのお話で、性ホルモンに近いお話だったと思うんですが、ホルモンはそれだけではないと思うので、その辺はいかがでしょうか。

鈴木 しょうがないから性ホルモンから始まる

んじゃないでしょうか、結局、すべてやりようがなく。要するに、ホルモン機能を持っているものは、ほんとうに長いリストがありますよね。

柴田 さっきの70という中には、そういうものがすべて、いろいろな分野のものが入っているんですか。

鈴木 いや、あれはやはり、どちらかというとエストロジェニックなものが多いですね。せいぜい、エストロジェニック、アンタイエストロジェニック、アンタイアンドロジェニック、その辺までで、ダイオキシンなんかは、そのいずれのカテゴリに入るかという、アンタイエストロジェニックではないかと言われているけれども、メカニズムは違いそうだということになりますね。

柴田 免疫なんかは非常に……。

鈴木 絡みがありそうな部分でありますけれども、今のところ、まだそこまで手を伸ばしている余裕がないということです。

柴田 そうすると、伸ばせばあるかもしれないと。

鈴木 はい、あるかもしれません。

柴田 どうもありがとうございました。

司 会 伺っていますと、いろいろな化学物質がございますけれども、みんな心配になってきて、これも大変お答えにくいことかもしれませんが、素人は何を注意すればいいかというようなコメントでもございましたら。

鈴木 いろいろなものを召し上がってくださいと言うしかないです (笑)。

司 会 それでは最後に、大変お忙しい中、有益なお話をして下さいました鈴木先生に盛大な拍手をして終わりたいと思います。ありがとうございました。

1998年11月16日

編集発行

(社)日本工学アカデミー

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1 - 5 - 1

新丸ビル 4 - 007

T E L : (03) 3211-2441

F A X : (03) 3211-2443