

## プラスチックと“ホルモン作用攪乱効果”仮説 “エストロゲン様合成化合物”の微量被曝をどう考えるか

最近、“ホルモン作用攪乱効果”をもつ合成化合物を“環境ホルモン”と通称するようになったが、本稿ではホルモン作用攪乱物質(以下、攪乱物質)、その人間や生物に与える影響を攪乱効果と呼ぶこととする。

プラスチックに関連する物質で、現在、攪乱物質の候補者とされているのは、主として合成女性ホルモンのジエチルstilbestrol(DES)に関連するエストロゲン様合成化合物である。したがって、ここでは女性ホルモンに関連する攪乱効果ということになる。1992年に、Skakkebaekらが「過去50年間で精子の質の低下の証拠」があることを報告し<sup>(1)</sup>、その原因の解明の過程で、1993年に、SharpeとSkakkebaekが「精子数減少や男性器障害は女性ホルモンの関与か？」という仮説を提唱した<sup>(2)</sup>。妊娠中にDESを服用被曝した女性の息子に類似の障害が発生し<sup>(3)</sup>、またこの異常障害は、妊娠中にDESを投与した実験動物にも誘発されたことを根拠とした。そこで、この説を「合成化合物による攪乱効果仮説」とする。たとえば、この仮説に従えば、合成女性ホルモンのエチニルエストラジオール(ピル)は、妊娠中には不要な投薬だから避妊薬として用いる限り、攪乱効果を示さないことになる。

次に、DESが与える発情作用を攪乱効果として考えてみる。DESは、一連の合成化合物の中で、エストロゲン活性の最も大きな化合物として、1938年に、Doddsらによって合成された<sup>(4)</sup>。攪乱効果のメカニズムは、まだ解明されていない。しかし、DESが明らかに攪乱効果を誘因する能力(攪乱能)をもっているとすれば、DESに対して測られたエストロゲン活性度を攪乱能の尺度として数量化するのには妥当である。

1930年代当初にDoddsらが開発した発情を誘起するホルモンの標準化法に基づくと、DESの効果は1g当たり推定単位として、3,000,000とした(天然のエストロゲンの一種であるエストロンは700,000推定単位。現在、エストロンの発情作用は0.1 $\mu$ g/国際単位で、エストラジオールは0.05~0.06 $\mu$ g/国際単位である<sup>(5)</sup>)。その効果は、0.0004mgのDESの投与で、100%の実験動物(Wistar系ラット)が発情状態になる。

DESのこの効果を攪乱能とすると、Doddsらが調べた約60種類の合成化合物の攪乱能を数量化できる。ここでは、Doddsの実験動物に、100%発情効果が誘発されるDESとの投与量で比較する。すなわち、仮想攪乱能比=(合成化合物の発情誘発投与量/DESの投与量)<sup>-1</sup>を定義する。たとえば、プラスチックに関連する化合物として、ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料であるビスフェノールAは100mgで、またポリスチレン(PS)およびPS混合型樹脂の原料関連物質であるスチレン2量体は25mgで、それぞれ実験動物に発情効果が100%誘発される。ただし、この2量体がスチレンから生成されるか否かは不明である。したがって、ビスフェノールAのDESに対する攪乱能比は25万分の1となり、スチレン2量体の攪乱能比は6万分の1となる。そこで、DES以外のこれらの合成化合物の被曝を、攪乱能の微量被曝と呼ぶことにする。Doddsの実験にはないが、現在候補にあげられているプラスチック関連物質に、アルキルスズ(トリブチルスズ)、アルキルフェノール(オクチルフェノール)、フタル酸エステルやアジピン酸エステルなどがある。これらについては後述する。

プラスチックには潜在的に溶出する化合物が含まれている。攪乱物質に関連して、1984年頃、酵母細胞ホルモンを追跡していた米国スタンフォード大学のフェルドマンらは、女性ホルモンが含まれていないにもかかわらず細胞増殖反応が起こることに気づき、その原因が実験に用いたポリカーボネート製フラスコから溶出していたビスフェノールAであったことを突き止めた<sup>(6)</sup>。また、1991年頃、米国タフツ大学のソトはポリスチレン製試験管から溶出したノニルフェノールも、女性ホルモンがあるときだけ感応するヒト乳癌細胞(MCF-7)を増殖させることに気づいた<sup>(7)</sup>。いずれも、プラスチックから化合物が溶出することを示している。

これらの溶出物は、プラスチックの本体であるポリマー合成過程で残留したモノマーおよび関連物質(たとえば、ビスフェノールA)と、製品に目的をもって加えられる添加剤(たとえば、ノニルフェノール)である。ポリカーボネートにはビスフェノールAが300~600ppm残

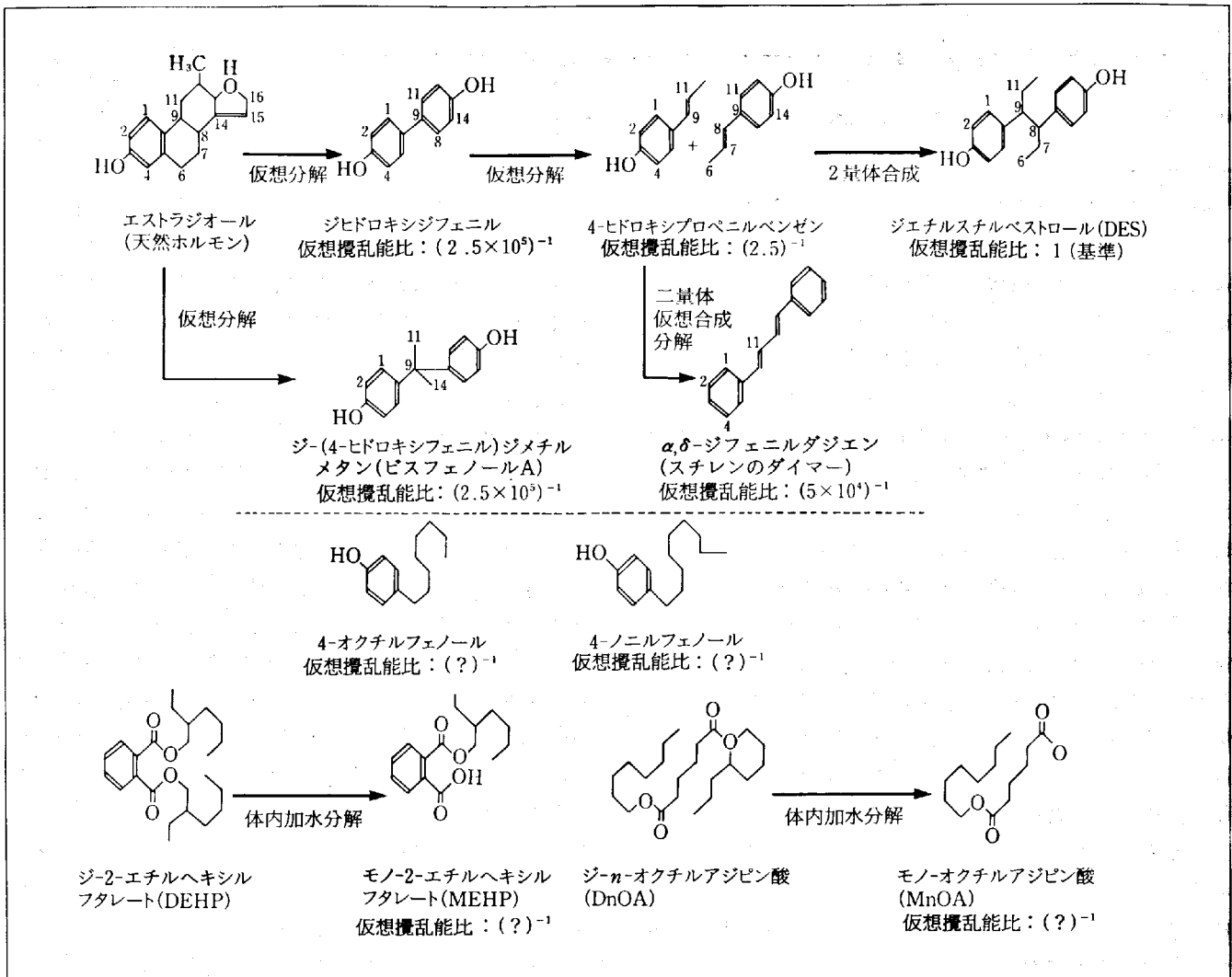


図 1 ■ 合成化合物の攪乱能と原因を推定する化学構造式<sup>(9)</sup>

留していることもある(食品衛生法の規格基準で 500 ppm 以下)。また、ポリスチレンの場合、通常スチレンモノマー(400~1,000 ppm)、2量体(400~1,000 ppm)および3量体(2,500~8,000 ppm)が本体に残留している(食品衛生法の規格基準で材料あたり残留物を 5,000 ppm 以下)。添加剤の場合、典型的なのが可塑剤である。たとえば、フタル酸エステルやアジピン酸エステルなどは本体の 30% 近く添加される。ノニルフェノールは酸化防止や透明性をよくする目的で加えられる。我々はこれらの化合物を身近にある食品食器、容器・ラップ・缶詰、哺乳瓶、子供のおもちゃ、文具・雑貨・住宅建材、洗剤と医薬品・農薬を通して微量被曝している<sup>(8)</sup>。食品用プラスチックに対しては、日本では法的に食品添加物の扱いをしていないので、使用は製造業者に任ざられてい

るが、推定でも最低約 600 種以上の化合物について微量攪乱能の可能性の有無の検査が急がれる。

なぜ合成化合物に攪乱効果が生ずるのであろうか? 解明の研究は始まったばかりである。しかし、攪乱能のあることがわかっている DES の化学構造式から推測できることはないだろうか。発情効果と発癌性との相関は悪性腫瘍の発生の点で重要である。明らかな発情効果のある発癌物質 1,2-ベンツピレンを除いて、フェナンスレン、クリセン、アントラセンなどの多くの縮合環芳香族炭化水素類自身に発情効果はない。しかし、これらに酸素が導入されたり、これらの分解物にエチレン性二重結合、芳香環や側鎖に C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> のアルキル基が導入されると、発情効果は増大する傾向がある。これらの経験則を得て DES が合成されたと思われる<sup>(4)</sup>。

Doddsによって検討されたDESなどとプラスチックに関連する合成化合物について、攪乱能を意識して作図した化学構造式と仮想攪乱能比を図1の上部に、また微量攪乱能をもつとされるプラスチック化合物を下部に示す。このように考えると、微量攪乱能はフタル酸エステルやアジピン酸エステルのアルコール炭素数に関連していること、さらに、ジエステル類よりモノエステル類に、より攪乱能がありそうなことが予想される<sup>(9)</sup>。生体内に摂取されたジエステル類は実際に容易にモノエステルに加水分解される。

天然のエストロンやエストラジオールと同等の強さの発情効果を求めて合成されたDESには、その効果以外に攪乱効果のあることがその服用によって実証された。人類は1828年、初めて生体外の有機物尿素の合成に成功して以来、この170年間で、身近な化合物だけでも約10万種を合成した。微量の攪乱能をもつ合成化合物をどのように考えるかは、今後の研究成果を待つことになる。約80年前から始められたエストロゲンホルモン

に対する化学研究者の化学構造との相関に関する興味は、今、攪乱効果の解明へと変わってきている。そのためには、生物学研究者との協力が強く求められる。

- 1) E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding & N.E. Skakkebaek: *Brit. Med. J.*, **305**, 609 (1992).
- 2) R.M. Sharpe & N.E. Skakkebaek: *Lancet*, **341**, 1392 (1993).
- 3) R.J. Stillman: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **142**, 905 (1982).
- 4) E.C. Dodds, L. Goldberg, W. Lawson & R. Robinson: *Nature*, **141**, 247 (1938).
- 5) 塩田三千夫, 高木敬次郎: “化学大辞典 第1巻”, 共立出版, 1960, p. 877.
- 6) A.V. Krishnan *et al.*: *Endocrinology*, **132**, 2279 (1993).
- 7) A.M. Soto *et al.*: *Environ. Health Perspect.*, **92**, 167 (1991).
- 8) 片瀬隆雄: 食べもの文化, No. 252, 46 (1998); 環境ホルモン問題研究会, 点検環境ホルモン⑬, ⑭, 日本経済新聞7月1, 2日, 1998.
- 9) 片瀬隆雄: 別冊化学 “環境ホルモン&ダイオキシン”, 化学同人, 1998, p. 70; 片瀬隆雄, 金倫 碩: 日本分析化学会, 第47回年会 (1998).

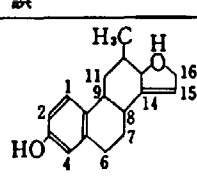
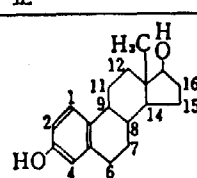
(片瀬隆雄, 日本大学生物資源科学部)

## プロフィール

訂正

本誌36巻12月号「今日の話題」欄掲載の「プラスチックと“ホルモン作用攪乱効果”仮説」(片瀬隆雄先生御執筆)の図1(769頁)に誤りがございましたので、訂正させていただきます。(編集部)

### 正誤表

説明	誤	正
エストラジオール構造式中の5員環構造部および隣接6員環のメチル基の位置		
4-ヒドロキシプロベニルベンゼンの接頭数字と仮想攪乱能比の数字	4-ヒドロキシプロベニルベンゼン 仮想攪乱能比: $(2.5)^{-1}$	ヒドロキシプロベニルベンゼン(4-を削除) 仮想攪乱能比: $(2.5 \times 10^8)^{-1}$
ジエチルステルベストールのアルキル構造部分	C <sub>8</sub> -C <sub>8</sub> (単結合)	C <sub>8</sub> =C <sub>8</sub> (二重結合)
α,δ-ジフェニルブタジエンの名称	α,δ-ジフェニルダジエン	α,δ-ジフェニルブタジエン

青野 力三 (Rikizo Aono) 昭和23年6月22日生<略歴>1972年東京大学農学部農芸化学科卒業/1977年同大学大学院農学系研究科博士課程修了/同年理化学研究所特別研究生/1979年山梨大学工学部発酵化学研究施設助手,その後,講師,助教授/1988年東京工業大学工学部生物工学科助教授/1990年同大学生命理工学部生物工学科助教授,現在にいたる<研究テーマと抱負>好アルカリ性細菌,有機溶媒耐性菌

片瀬 隆雄 (Takao Katase) 昭和17年10月30日生<略歴>1974年東京都立大学大学院理学研究科化学専攻修了後,神奈川県立衛生短期大学助手,講師,助教授/1989年日本大学生物資源科学部教授,現在にいたる。この間,1985~86年米国ペンシルバニア州立大学客員教授<研究テーマと抱負>①古環境復元地球化学,②病因物質の有機物地球化学,③プラスチックの分析化学<趣味>園芸・旅行

年東京大学大学院理学系研究科相関理化学専攻博士課程修了/同年日本学術振興会特別研究員/5年東京大学大学院総合文化研究科生命環境専攻助手,現在にいたる<研究テーマと抱負>ミヤコグサの分子遺伝学的解析の系の確立,分枝形成,特にそれを負に制御する因子の実体の解明<趣味>ミニシアターに出かけること