

小特集●内分泌かく乱化学物質って何? ②

「内分泌かく乱化学物質」研究・調査の現在

—プラスチック等からの微量被曝をどのように考えるか

日本大学生物資源科学部教授 片瀬隆雄

厚生省生活総合安全事業として生活環境中の内分泌かく乱化学物質による健康影響および安全性の確保等に関する研究を進めている片瀬隆雄先生に、現在までにわかっていることと、今後の研究課題について解説をお願いしました。

エストロゲン（女性ホルモン）が存在すると乳がん細胞は増殖します。ところが、ポリカーボネート製プラスチックやポリスチレン製試験管などのプラスチック器具を使用して実験すると、女性ホルモンがないのに乳がん細胞が増殖することがあります。それは、プラスチックからビスフェノールAやノニルフェノールが溶出していること、およびそれらの化合物が女性ホルモン作用のあることを示したことになります。

しかし、すでに約60年前に、英国のDoddsらによって少なくとも65種類の合成化合物の女性ホルモン作用が調べられ、ビスフェノールAを含めて45種類の

化合物にこの作用のあることはわかっていました。また、プラスチックから化合物が溶出することも考えてみれば至極当然のことです。重要なことは、女性ホルモン作用が同時に内分泌かく乱作用を与えるかもしれないことに人類が気づいたことです。したがって、ほかにも女性ホルモン作用をもつ化合物がプラスチックに使用されていないか調べることが重要な課題となります。

●現在までにわかっていること

①内分泌かく乱作用とは

筆者は1970年ころから、プラスチ

ックから溶出する化学物質のフタル酸エステル（PAE）に関心を寄せていました。たとえば、PAEの一種のフタル酸ジブチル（DBP）は、当時から、睾丸など雄性的生殖障害を起こすことはわかっていました。その生殖障害を起こす原因となる機構（メカニズム）を説明する仮説として提唱されているのが、本稿の目的である内分泌かく乱作用です。

たとえば、デンマークや英国の研究者が観察するヒトの精子数減少や停留精巢（cryptorchidism）、尿道下裂（hypospadias）または精巣がん（testicular cancer）などの生殖器障害の増加は、妊娠6週目前後胎児の性分化する時期の女性ホルモンの過

内 小特集●内分泌かく乱化学物質って何?

表1 Doddsらが測定した合成化合物数とエストラス効果(かく乱能) (片瀬,1998)

エストラス効果 (かく乱能) unit/g	10	40	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	2.5×10 ⁶
投与量 (mg ⁻¹)	>10 ²	10 ²	25	10	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³
化合物数 (合計65種)	20 ^{*2}	18	2	9	4	6	2	2
今日のプラス チックおよび 医薬品の使用例	ビスフェノールA スチレンダイマー アルキルフェノール ^{*3}		ヘキサエストロール ^{*4}	キセストロール ^{*5}	DES ジェネストロール ^{*6}			

例として、現在使用されている医薬品およびプラスチック関連物質などで、すでに当時検討されていたものを挙げた。

- *1 投与mgによってラット数の100%がエストラス状態となる。
- *2 100%以下でエストラス効果の起こる化合物 (6)、および100%起こらない化合物 (14)。
- *3 プロビルまたはプロベニルフェノール。
- *4 ポリスチレン合成過程で生成するかは現在不明。
- *5 ジヒドロジェチルステルベストロール
- *6 ジヒドロキシフェニルヘキサジエン

表2 Doddsらによるとエストラス効果と内分泌かく乱効果の比較 (片瀬,1998)

	医薬品ヒト投与	Doddsのエストラス効果実験		SPI実験 ^{*1}
		ビスフェノールA (BPA)	ビスフェノールA (BPA)	
実験動物(体重)	ヒト(例:50kg)	ラット(140g)	ラット(140g)	マウス(?g)
投与量 投与量/体重kg	0.1~(0.5)mg/ヒト ^{*2} 2~10×10 ⁻³ mg/体重kg	4×10 ⁻⁴ mg/ラット 2.86×10 ⁻³ mg/体重kg	100mg/ラット 714mg/体重kg	? 14mg/体重kg
効果	仮想内分泌かく乱効果:有	エストラス効果:有	エストラス効果:有	仮想内分泌かく乱効果:無
仮想同効果 誘発予想投与量	2~10×10 ⁻³ mg/体重kg	2.86×10 ⁻³ mg/体重kg	714mg/体重kg	500mg/体重kg ^{*3}

- *1 米国プラスチック工業協会等の委託による実験結果(1998):実験予算90万ドル(1億3000万円)、ほかに継代実験予算約130万ドル(2001年判明)
- *2 化学大辞典④, ジェチルステルベストロールの項, p.89(共立出版)(1960)
- *3 未発表データ(US.SPIビスフェノールA Task Force,1995, vom Saal実験の25000倍濃度で、ラットおよびマウスに生殖毒, 英国保健省公表文書, August 1997, <http://www.doh.gov.uk/hef/bisphena.htm>):その他の関連論文:160~640mg/kg体重ラット(妊娠6日~15日胃投与で、妊娠中の母体体重増加抑制)および500~1250mg/kg体重マウス(妊娠6日~15日胃投与で、最大投与量で死亡率18%および母体体重増加の抑制大、妊娠した子宮や平均胎児重量増加減少, 器官形成時の投与は胎児毒性). Fundam. Appl. Toxicol. 8:571, 1987.

刺被曝が原因ではないかと考えられています。その証拠として、米国で使用された合成女性ホルモンのジェチルステルベストロール(DESと略記)の投薬による類似の悪影響が発生したことが挙げられます。

つまり、一般的な生殖障害の増加の原因を、女性ホルモン類似の作用をもつ環境汚染物質や食生活の変化などに伴う、女性ホルモン様物質の体内滞留などによる過剰被曝と考えるわけです。

② 内分泌かく乱効果の数量化の試み

DESは38年に英国のDoddsらによって女性ホルモンとして人工的に合成されました。彼らは、天然の女性ホルモンの化学構造式と関連性のある65種の化合物を検討しました。その結果、DESが最も大きいエストラス効果(女性ホルモン作用)をもつ合成化合物のひとつであることがわかり、その効果の大きさは天然の女性ホルモン(エストラジオール)とほぼ同じであることを見出しました。検討されたエストラス効果の程度とその能力をもつ化合物数を表1に示します。

DESのエストラス効果がかく乱作用(生殖障害)を引き起こしたとすれば、DESのエストラス効果度をかく乱効果を引き起こす尺度とすることは理にかなったことです。表1をみると、わが国で

内●小特集 分泌かく乱化学物質って何？

表3 低濃度ビスフェノールA (BPA) 内分泌かく乱効果実験*1

	ミズリー大学 マウス実験*2	米国プラスチック工業会 マウス実験*1	従来のヒト1日 安全摂取判断*3
BPA投与量 暴露期間 投与総量(最大量) 投与妊娠マウスの量 新生マウスの検索数	2および20 μ g/kg体重/日 7日間 0.14mg/体重kg 14匹 14匹	0.2~200 μ g/kg体重/日 7日間 1.4mg/体重kg 112匹 400匹	50 μ g/kg体重/日
検索項目 (endpoints)	前立腺重, 他生殖組織重, 精子数等,	前立腺重, 他生殖組織重, 精子数等, その他	
所見	前立腺肥大(30-35%増) 精子数減,	なし	

*1 Endocrine/Estrogen Letter 14: (20) 2 (1998)
 *2 Nagel, SC. et al.: Environ. Health Perspect., 105:70-76 (1997)
 *3 Commission of European Communities. Report of Scientific Committee for Food (1986), 17th Series Report. EUR 10778 EN. (WFCN 97-6-17,p10)

話題となつていいるプラスチック関連物質として、ビスフェノールAやアルキルフェノールおよびスチレンダイマーの一種などが、当時すでに調べられていることがわかります。ビスフェノールAとアルキルフェノールはDESに比べて最も弱いかく乱効果をもつ一群の合成化合物

で、その強さはDESの25万分の1となつています。
③ ビスフェノールAのかく乱効果の試算
 DESがヒトの妊娠中の投与で悪影響を与えたことが確かであることを前提に考え、それをかく乱効果と仮定します。この仮定が正しければ、DESと同じ評価法で検索されたビスフェノールAも同様の効果をもつていなることになり(表2)。
 いま、DESが起こしたかく乱作用の投与量を通常の医薬品効果量と仮定し、経口0.1~0.5mg/日とすれば、たとえば体重50kgのヒトは2 $\times 10^{-3}$ mg/体重kg投与されたことになり(表2)。この投与量はDogs実験のラットのエストラス効果量(約3 $\times 10^{-3}$ mg/体重kg)とほぼ同じになります。同様にビスフェノールAの効果量は、ラットに約700mg/体重kgの投与が必要となることを示しています。これは最近の米国プラスチック協会の実験で、低量では異常を認めないが、ラッ

トやマウスへの約500mg/体重kg投与で異常が起きるとしていなることと符合します(表3)。
 500mg以上投与で異常が起こることは、これまでのほかの実験でも示されていますから、DogsらのビスフェノールAに対するエストラス効果(約700mg)をかく乱効果の尺度と考えることは理にかなつていいます。DESと同様に考えると、ヒトもビスフェノールAを約700mg/体重kg摂取すると、かく乱効果が生じることになります。これは50kgのヒトなら35gのビスフェノールAを摂取することに相当します。
④ ビスフェノールAの食器等からの被曝量
 ビスフェノールAを原料(モノマー)とするプラスチック(ポリマー)にポリカーボネートやエポキシ樹脂があり(表2)。化学反応は100%進行することはありませんから、必ず生成物のポリマーに原料のモノマーや小量体(ダイマーやトリマー)が残留していいます。原料がビ

スフエノールAやスチレンのような室温で液体の場合、気体のエチレンや塩化ビニールと異なり除去するのが容易ではありませんから、ポリマーに残留する割合が多くなります。

これらの残留原料は化学的結合をしていませんので、潜在的に溶出することになります。たとえば、ポリカーボネート製品にはビスフェノールAが300〜600ppm残留していることもあります（食品衛生法の規格基準で500ppm以下）。これに加えて、日常生活でプラスチックを使いやすくなるために、添加剤（たとえば、本体の30%近く添加されるフタル酸エステルなどの可塑剤や、酸化防止や透明性をよくする目的で加えられるアルキルフェノールなど）もあります。ビスフェノールAの添加剤としての使用目的は酸化防止です。このように食品容器等について、まずその材質が何であるかを理解する必要があるでしょう。

もし、ポリカーボネート製ならビスフェノールAが溶出します。これはサラダ

ボール、箸、ほ乳瓶、給食用食器にも使用されます。学校給食の場合の使用状況が本誌にも紹介されています（98年11月号P109）。溶出試験の例として、油性食品の疑似溶剤のn-ヘプタンに20℃、60分接触していると、約29〜39ppb溶出する例があります。ポリカーボネート製容器を調べた検討結果で、未使用品で6ppb（水、95℃で30分後）、15回の洗浄品で7ppb（4%酢酸、95℃で30分後、以下同様）、容器の白化がみられる50回洗浄で最大64ppb、さらに100回洗浄品で180ppbの溶出例があります。最近の横浜市の調査でも、学校給食食器からn-ヘプタンへ最大1・0ppbのビスフェノールAの溶出が確認されています。今、容器から食品衛生法で定められた上限値の2・5ppm（横浜市で検出された2万5000倍の濃度）のビスフェノールAで汚染された食品を摂取したとしましょう。体重20kg体重の学童なら、ある場合に0・025mg/体重kg/日の摂取量となります。

現在、ヒトに対する一日安全摂取量を0・050mg/体重kgとするひとつの基準があります。この場合、基準以下の摂取量であり安全といえます。ところが、最近になって、この安全基準の約半分の投与量でマウスにかく乱効果の現れた報告があります。しかし、その後の確認実験で、その約10倍量でも現れないとする報告もあります（表3）。前項の検討で、約500mg/体重kg以上（安全基準の1万倍量）の投与でかく乱効果が現れると考えてよいでしょう。

●まだわかっていないこと

ビスフェノールAの摂取は学校給食のポリカーボネート容器だけからではありません。また、ポリカーボネートは国内で、年間13万t販売され、そのうち4000tが食品用途に使われています。食品以外でも、コンパクトディスク、車のランプカバー、OA機器等に使われています。缶詰にコーティングするエポキシ

●小特集●
内分泌かく乱化学物質って何？

表4 かく乱物質の候補として挙げられているプラスチック関連物質*1

物質名	使用目的	添加目的
トリブチルスズ	添加剤	安定剤
トリフェニルスズ	添加剤	安定剤
アルキルフェノール	添加剤	安定剤
ビスフェノールA	原料/添加剤	安定剤
フタル酸ジエチルヘキシル	添加剤	可塑剤
フタル酸ベンジルブチル	添加剤	可塑剤
フタル酸ジブチル	添加剤	可塑剤
フタル酸シクロヘキシル	添加剤	可塑剤
フタル酸ジエチル	添加剤	可塑剤
アジピン酸ジエチルヘキシル	添加剤	可塑剤
フタル酸ジペンチル	添加剤	可塑剤
フタル酸ジヘキシル	添加剤	可塑剤
フタル酸ジプロピル	添加剤	可塑剤
スチレン二〜三量体	原料関連残留物	

樹脂からも、ビスフェノールAが食品に溶出します。たとえば、缶詰の食品から37ppbのビスフェノールAの溶出が確認されています。ビスフェノールAを添加剤に用いたプラスチック（塩化ビニールの場合、3000ppm以下の添加）からの溶出の程度は大きいと予想されま

*1 環境庁中間報告書(1997)：このほかに、PCB、PBB(かつて、難燃剤として使用)、カドミウム、鉛、水銀(それぞれ顔料)に、かく乱作用物質の可能性があるとされている。

内分泌かく乱物質は、かく乱効果をもつ物質の総称ですから、特定の化合物だけでその効果を評価できません。たとえば、現在、候補となっているプラスチック関連のかく乱物質を表4に示します。このなかの物質、たとえば、ポリスチレンの場合、通常スチレンモノマー(400~1000ppm)、二量体(400~1000ppm)、および三量体(2500~8000ppm)が本体に残留しています(食品衛生法の規格基準でそれらの残留物を材料当たり0.5%すなわち5000ppm)。

そこで、内分泌かく乱効果の程度(かく乱能とする)の総和を(1)式で表わしてみます。

かく乱作用は発がん作用と同様に化合物の一般的特性です。がんは体の部位によつて作用が異なりますが、本稿で述べたかく乱効果仮説は胎児期の特定の部位に起こることですから、化合物の種類によらず、かく乱能の大きさとその化合物の存在量だけ考えればよいことになりま

内分泌攪乱効果の程度の総和を表す式

$$\text{総攪乱能 } S_n = f_s \cdot \sum_{n=1}^n (E_n \cdot A_n) \text{ ----- (1)}$$

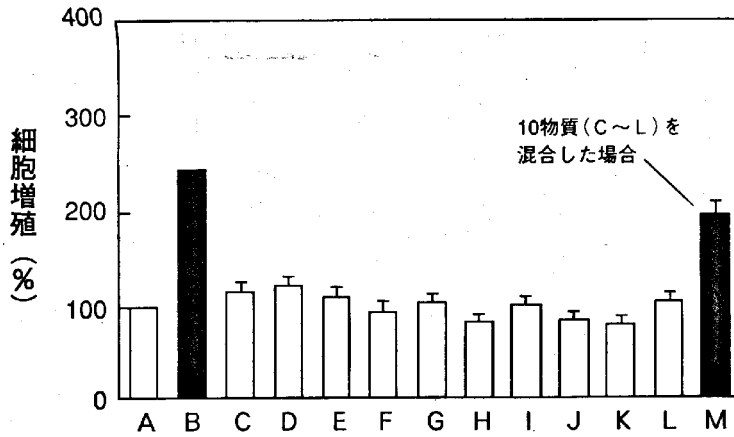
An : An化合物の被曝総量,
 En : An化合物のかく乱能,
 fs : 安全係数

これが、内分泌かく乱能の微量被曝の問題です。これまでに明らかなのは、DESの投与でかく乱効果が現れるとしたことですから、表1より、 $E_{DES} = 2.5 \times 10^{-6}$ および $A_{DES} = 4 \times 10^{-7}g$ となります。この値はかく乱効果が生じる値ですから、これ以下の値になることが必要で、起こらないための安全係数 fs の決定も必要となります。

す。(1)式の微量被曝の考え方が必要であることの例を図1(P92)に示しましょう。10μM濃度で細胞増殖が起こること(図1のB)、またそれぞれ10種類の化合物を10分の1濃度の1μMで単独添加しても乳がん細胞は増殖しないことも確認しておきます(図1のC~L)。そ

可塑剤：硬質の物質を軟質の製品にするための添加剤

図1 女性ホルモン様物質（かく乱物質）の低濃度の相加性



A) ホルモン無添加, B) 10 μ Mの β -エンドスルファン, C) 1 μ Mの β -エンドスルファン, D) 1 μ Mの α -エンドスルファン, E) 1 μ Mのトキサフェン, F) 1 μ Mのデイルドリン, G) 1 μ Mの2,3,4,5-テトラクロロビフェニール, H) 1 μ Mのp,p'-DDT, I) 2,2',3,3',6,6'-ヘキサクロロビフェニール, J) 1 μ Mのp,p'-DDD, K) 1 μ Mのp,p'-DDE, L) 1 μ Mのメトキシクロル, M) 10物質(C~L)の混合(1 μ M)

A.Sato,C.sonnenshein「現代化学」1998年12月号

ここで、各化合物の濃度で1 μ M相当量の10種を混合して総量で10 μ M濃度にする、図1のMで細胞が増殖することがわかります。

表3に示したNagaiらの結果は、ほかの研究者によって再現することができませんでした。しかし、この結果からvom

Saaiは新しい考えを提唱しています。「従来の毒性は投与量とその効果が相心(S字対応)するが、内分泌作用は低濃度で急に効果が増大する」という逆U字対応説です。また、身体*のなかに自分自身で産出するホルモンがある限り外来性のホルモンの安全摂取量は無限にゼロに近くすべきだとする考えもあります。後者の考えは放射能被曝の問題と類似しています。

発がん作用をもつ化合物の場合は、米国ではデラニー条項があり、(1)式で示されるような限界値はなく一律禁止となります。たとえば、塩化ビニルモノマーは日本の食品衛生法でも材質当たり、1ppm以下と規制され、その量以下では材質のなかに塩ビモノマーが存在しないと考えます。もし、ビスフェノールAも同様の扱いを受けることになれば、現在の材料当たりの規制値500ppmの再検討が必要になるでしょう。

また、この仮説が実証されれば、女性ホルモン以外の内分泌系や、体内で内分泌系以外の情報の伝達機能をなす神経

系や免疫系まで解明することが必要になります。事実、最近1・025mg/体重kgの低濃度ビスフェノールAを妊娠中に与えて、生まれた子ラットに脳神経損傷を与える結果が発表されています。

●今後の研究・調査の課題

Dattaらの検討結果の実用として、女性ホルモン剤として使用されているものはDES以外にも、ジエネストロールやヘキセストロールがあります。これらの服用はDES同様に女性ホルモンの大量被曝の課題となるでしょう。筆者の関心は前項で示した微量被曝の問題です。プラスチックには多数の化合物が使用されています。業界では592種を主として食品用プラスチックに使用する化合物として推奨しています(表5)。このなかでビスフェノールAはプラスチック安定剤として4,4'-ジヒドロキシジフェニルプロパン-2,2'の名称で掲載されています。界面活性剤としてアルキルフェ

系や免疫系まで解明することが必要になります。事実、最近1・025mg/体重kgの低濃度ビスフェノールAを妊娠中に与えて、生まれた子ラットに脳神経損傷を与える結果が発表されています。

内 分泌かく乱化学物質って何?

表5 日本で食品用に使用されていることが予想されるプラスチック添加剤^{*1}

添加目的	化合物数	化合物の例
可塑剤	61	フタル酸系、アジピン酸系、セバチン酸系、アゼライン酸系、リン酸ジフェニルエチルヘキシルなど
安定剤 (含酸化防止剤、紫外線吸収剤)	216	アルキルフェノール系、フェニルフェノール、ビスフェノールA、ブチル化ヒドロキシアニソール、スチレン化クレゾール、ベンゾフェノン系、有機スズ系、ジフェニル系、スチルベン系
界面活性剤	85	ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルなど
滑剤	94	エチルヘキシルジフェニルホスフェートなど
充填剤	64	酸化クロムなど
発泡剤および助剤	17	トリクロロフルオロメタン、ヘキサプロモシクロデカン
シーリングガスケット助剤	31	トリス (ノニルフェニル) ホスファイトなど
合計	592	

*1 食品用プラスチック衛生学：厚生省食品化学課編（講談社サイエンティフィック, 1980）

ノール関連物質も掲載されています。そこで私たちは、Doddsらの検討した化学構造との関連を考察して、表5のなかから可能な限り多くの化合物の女性ホルモン作用の有無を検索し、前項の(1)式のか

く乱能の微量被曝を明らかにすべく努力をしたと考えています。

* * *

前項で述べたようにまだわからないことが多くあり、それらは今後の検討課題です。現段階でわかっていることを整理して、たとえば学校給食に使用されている食器から溶出するビスフェノールAについてだけ考えれば安全の範囲にあるといえるでしょう。

現在、筆者らは前項で述べたプラスチックの潜在溶出化合物の女性ホルモン様作用を調べています。日本の食品衛生法では食品用プラスチックを食品添加物として扱っていません。それは、プラスチックから化合物が溶出しないことを前提に考えているからです。欧米では、溶出することを前提に使用しています。たとえば、米国では1958年に、当時の食品・医薬品・化粧品法を改正し、食品添加物と同等の扱いをしています。日本でも、75年（昭和50年）、当時の行政管理庁は厚生省に対する行政監察で、このこ

との検討を勧告しています。もし、それに従っていれば米国プラスチック工業会のように多額の経費をかけて、表2のようなビスフェノールAの安全性を証明しようとしていたことでしょうか。

今回の内分泌かく乱作用のような、これまでの想像を超えた提案がなされる余地のあることに直面し、プラスチックから溶出する化合物の対策を立てるとき、日本の食品衛生法がこの部分について十分に機能するかどうか、米国の例などを参考にし、もう一度検討することも今後の必要課題と考えます。

〈文献〉

- *1 片瀬隆雄：たとえば「化学工業」49:913, 1998 / 「化学と生物」36: (12) 768, 1998
- *2 片瀬隆雄：たとえば「医学のあゆみ」83:17 1972 / 科学42:349, 1972
- *3 池本庸、小寺重行、桂井清人、稲葉善雄、町田豊平、田中彰：日本不妊学会雑誌28:159, 1983
- *4 Sharpe, R. M., Skakkebaek, N. S.: Lancet 341:1392, 1993
- *5 片瀬隆雄：たとえば「食べもの文化」No.135, 20 1989, No.252, 46, 1998
- *6 内分泌攪乱化学物質に関する国際シンポジウム：p60 (F), Sフォンサル、p66 (J), アシユビ1、p83 (D), Mシーハンら
- *7 金岡英ら：日本内分泌攪乱化学物質学会第1回研究発表会要旨（京都）p71, 1998