

内分泌攪乱化学物質と農薬

埼玉県農業試験場 中村 幸二

はじめに

農薬は登場以来、農業の生産性の向上に大きく貢献してきた。特に、第2次世界大戦後における化学合成農薬導入後の効果は目ざましく、使用量も急激に増加した。このような中で、Rachel Carsonが1962年にSilent Spring（沈黙の春）を出版し、DDTやBHCなどの有機塩素系殺虫剤等による環境汚染あるいは食品中の残留問題が表面化した¹⁾。そして、我が国においては1971年に農薬制度の根幹を成す農薬取締法が改正され、当時問題となった農薬の使用は禁止あるいは制限された。その後登場した農薬は、低残留性あるいは選択性の高いものとなり、検査・研究体制の整備と共にいっそう安全性の高いものへと移行してきている。しかし、1996年にTheo Colbornらが、Our Stolen Future（奪われし未来）を出版し、農薬を含む化学物質の内分泌攪乱作用について、様々な事例を発表した²⁾。指摘された化学物質が真に内分泌攪乱作用をもつ物質、つまり内分泌攪乱化学物質であれば自然環境はもちろん、我々人間にも多大な影響を及ぼすことは明白であるが、それら物質と内分泌攪乱作用との因果関係には疑問も投げかけられ議論が多いところである。我が国でも環境庁が1998年に環境ホルモン戦略計画SPED'98を発表し、今後の対応方針と内分泌攪乱作用をもつと疑われる約70物質のリストを発表

した³⁾。この約70物質の内、約40物質は農薬であり、その約1/2は現在登録のある農薬である。したがって、これら農薬の今後の評価は非常に気になるところである。

1. 内分泌攪乱作用について

内分泌は直接、内分泌腺から血液の中にその生成物質を分泌することで、この物質がいわゆるホルモンである。ホルモンの作用は非常に多岐にわたっており、例えば脾臓から分泌されるインシュリンは血糖値の調節、甲状腺ホルモンや脳下垂体から分泌される成長ホルモンは成長や分化、代謝などに、卵巣や精巣から分泌される性ホルモンは性分化や生殖機能の発達などに重要な役割を果たしている。ホルモンはそれぞれの種類に応じて、異なった器官・組織に作用し、それぞれ特徴的な働きをしているが、常時分泌されているわけではなく、必要な時や場面に応じて内分泌器官から分泌され、血液等を介して作用すべき組織細胞に送られている。そして、役目を終えれば分解・消失する。

内分泌攪乱は、ホルモンの生成から作用、消失までのどの過程に作用しても生じることになる。つまり、内分泌腺そのものに作用してホルモンの生成を抑制しても起こりうるし、分解・消失を抑制して必要の無いときにホルモンが存在しても起こる。しかし、多くの内分泌攪乱化

学物質による作用は、それが、ホルモンが結合し、活性化させるレセプターに直接作用して生じるとされている。

内分泌攪乱化学物質の多くは女性ホルモン（エストロゲン）的な作用を示すといわれて

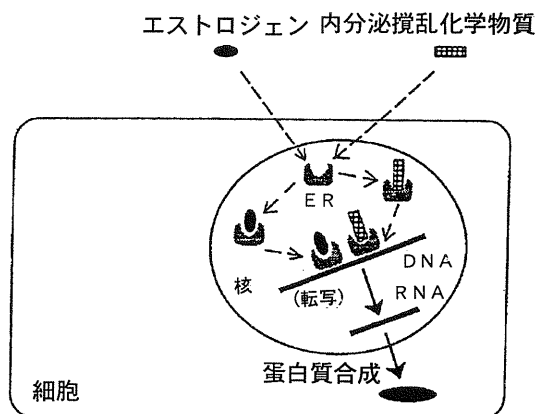


図-1 エストロゲン類似作用のメカニズム (SPEED'98から)

ER (エストロゲンレセプター) : エストロゲンと結合して遺伝子 (DNA) を活性化させる。内分泌攪乱化学物質がERと結合することによってエストロゲンと類似の作用がもたらされる。ビスフェノールA, ノニルフェノール, フタル酸エステル, DDTなどがこの作用を持つとされる。

いる。その作用は図-1 に示すメカニズムで発現すると考えられている³⁾。

ホルモンとレセプターは鍵と鍵穴の関係で説明されることが多いが、本来、女性ホルモンのレセプターは女性ホルモンのみ結合できるはずである。内分泌攪乱化学物質は、このレセプターをだまして結合し、本来関係の無いときに女性ホルモン作用を発現させてしまうというわけである。内分泌攪乱化学物質は、このような類似作用を現わすもの以外に、図-2 に示すような阻害作用を現わすものや単に生殖異常を示すものなど様々であるという。

2. 内分泌攪乱作用とされる現象例

野生生物における内分泌攪乱作用には表-1

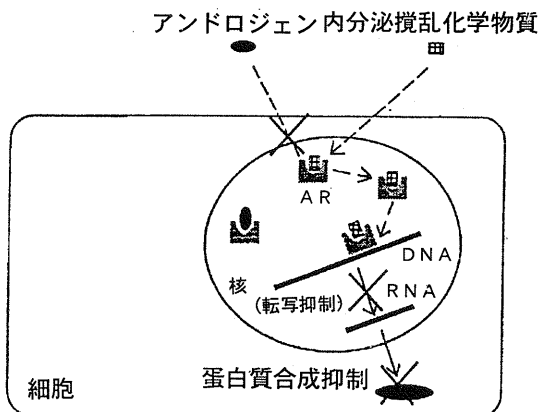


図-2 アンドロゲンの作用を阻害するメカニズム (SPEED'98から)

AR (アンドロゲンレセプター) : アンドロゲンと結合して遺伝子 (DNA) を活性化させる。内分泌攪乱化学物質がARと結合し、アンドロゲンが結合するのを阻害する結果、アンドロゲンの作用が阻害される。DDE, ビンクロゾリンなどがこの作用を持つとされる。

に示すような現象³⁾が指摘されている。表からも明らかなとおり、現象的には雌性化、雄性化といった性に関することや子孫に関することが主体を占め、原因物質についても、これであろうと指摘はされるものの、そのほとんどは断定する段階にいたっていないのが現状である。

イボニシの雄性化 (インボセックス)⁴⁾は、唯一、無脊椎動物に認められている例で、原因物質も有機スズ化合物のTBTやTPPに間違いが無いとされている。インボセックスとは、雌の腹足類 (巻貝類) に雄の生殖器官 (ペニスと輸精管) が形成されて発達する現象及びその個体を指し、症状の進行に伴って産卵不能や卵形成が阻害される場合もある。有機スズの使用は1990年から自粛され、最近では、生息数が増加しているという報告も出てきている。

脊椎動物ではエストロゲン類似作用やアンドロゲンの抑制作用による雌性化や雄の生殖機能の低下などが多い。例えば、アメリカのフロリダ州にあるアポプカ湖に生息するワニ⁴⁾に

表-1 野生生物への影響に関する報告例

	生 物	場 所	影 響	推定原因物質
貝類	イボニシ	日本の海岸	雄性化, 個体数の減少	有機スズ化合物
	ニジマス	英国の河川	雌性化, 個体数の減少	ノニルフェノール?
	ローチ(鯉の一種)	英国の河川	雌雄同体化	ノニルフェノール?
	サケ	米国の五大湖	甲状腺過形成, 個体数減少	不明
爬虫類	ワニ	米フロリダ州の湖	雄のペニスの矮小化, 卵の孵化率低下, 個体数減少	DDT等有機塩素系 農薬
鳥類	カモメ	米国の五大湖	雄性化, 甲状腺の腫瘍	DDT, PCB?
	メリケンアジサシ	米国ミシガン湖	卵の孵化率低下	DDT, PCB?
	アザラシ	オランダ	個体数の減少, 免疫機能の低下	PCB
	シロイルカ	カナダ	個体数の減少, 免疫機能の低下	PCB
哺乳類	ピューマ		精巣停留, 精子数減少	不明
	ヒツジ	オーストラリア (1940年代)	死産の多発, 奇形の発生	植物エストロジェン (クローバ由来)

SPEED'98より改表した。元表の報告研究者名は省略した。
植物エストロジェンはフォルモノネチンである。

つについては若いワニと幼体が極めて少なく、孵化個体には生殖腺の形態異常、血中性ホルモンレベルの異常などの発生異常が認められている。また、雄ではペニスが異常に小さいことも認められ、卵と組織には p,p' -DDEが高濃度に存在していた。イギリスのエアー川におけるニジマスやローチの場合⁴⁾、通常、雌でエストロジ

エンに反応して肝臓で作られ、卵巢で卵黄タンパクに変換されるビテロジェニンが雄の魚において汚染されていない場所の産卵雌と同じ濃度で検出され、精巣も小さいことが明らかとなった。この原因物質として界面活性剤の分解産物であるノニルフェノールが推定されている。また、ノニルフェノールだけではなくビルなどの

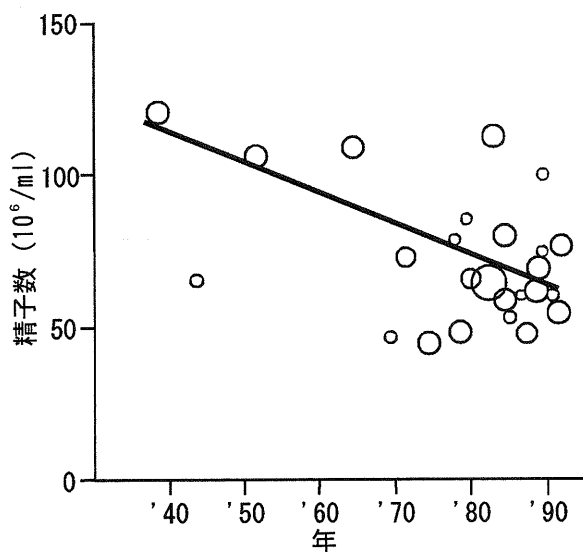


図-3 正常男子精子数の年次変化
(Skakkebaek, 1992)
○の大きさは集団の大きさを表す。

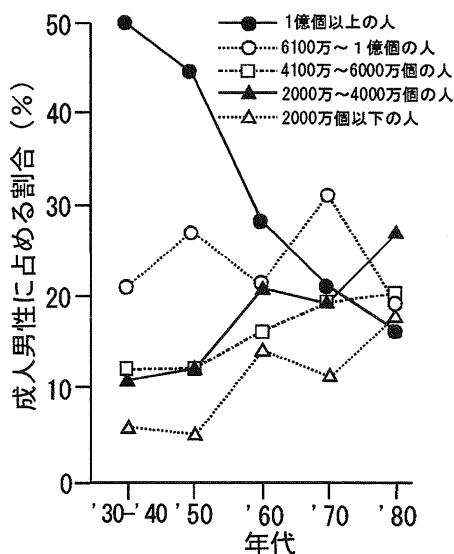


図-4 精液1ml中の精子密度変化
(Skakkebaek, 1992)

合成女性ホルモンの関与も指摘されている。

この他、原因物資は明らかでないが、アンドロジェン類似作用やダイオキシン類の抗エストロジェン作用や催奇形成等の作用などが知られている⁴⁾。

人における内分泌攪乱作用による結果とされる例は、精子数の減少、停留精巣、精巣癌、尿道下裂、乳癌、子宮内膜症、膣癌、IQの低下などがある。

人の精子数の減少を最初に論文として発表したのはコペンハーゲン大学のスカケベック^{5, 6)}である。スカケベックは欧米を中心とした、20ヵ国、61の文献をもとに14,947人の成人男性の精子数を調査した。その結果、1940年には、精液1ml中に約1億1300万個の精子が存在していたが、1990年では約45%減少し、精液1ml中に約6600万個検出されただけであった。更に、精子の密度も減少し、図-4に示すとおり、精液

1ml中に1億個以上の精子を持つ人の割合が減少し、2000万個以下の人の割合が約3倍に増加していることも明らかとなった。胎児期に女性ホルモンの影響を受けると精原細胞などが影響を受けることがわかっており、この減少要因に内分泌攪乱化学物質の存在が懸念されている。しかし、精子数については追試の結果、減ったというデータとともに減っていないというデータも多く存在しており、解明を必要とする明らかではない部分も多い。

性ホルモンは人も動物も同じであることから、野生動物に影響が出ることは当然人間に出ても不思議がないと危惧されているが、現状ではこれらの現象のうち、絶対的に内分泌攪乱化学物質の影響であると断定されたものはほとんどないといえる。

3. 内分泌攪乱化学物質と疑われている農薬

表-2 内分泌攪乱作用を有すると疑われている農薬

農 薬 名	用 途	登 録	農 薬 名	用 途	登 録
4. ヘキサクロロベンゼン	殺菌		26. ヘプタクロルエポキシド	代謝物	
5. ペンタクロロフェノール	除草・殺菌		27. マラチオン	殺虫	○
6. 2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸	除草		28. メソミル	殺虫	○
7. 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	除草	○	29. メトキシクロル	殺虫	
8. アミトロール	除草		30. マイレックス	殺虫	
9. アトラジン	除草	○	31. ニトロフェン	除草	
10. アラクトール	除草	○	32. エキサフェン	殺虫	
11. シマジン	除草	○	35. トリフルラリン	除草	○
12. ヘキサクロロシクロヘキサン・エチルパラチオン	殺虫		49. アルディカーブ	殺虫	
13. カルバリル	殺虫	○	50. ベノミル	殺菌	○
14. クロルデン	殺虫		51. キーボン	殺虫	
15. オキシクロルデン	代謝物		52. マンゼブ	殺菌	○
16. trans-ノナクロル	殺虫		53. マンネブ	殺菌	○
17. 1,2-ジプロモ-3-クロロプロパン	殺虫		54. メチラム	殺菌	
18. DDT	殺虫		55. メトリブジン	除草	○
19. DDE, DDD	代謝物		56. シベルメトリン	殺虫	○
20. ケルチン	殺ダニ	○	57. エスフェンバレレート	殺虫	○
21. アルドリン	殺虫		58. フェンバレレート	殺虫	○
22. エンドリン	殺虫		59. ベルメトリン	殺虫	○
23. ディルドリン	殺虫		60. ピンクロゾリン	殺菌	
24. エンドスルファン	殺虫	○	61. ジネブ	殺菌	○
25. ヘプタクロル	殺虫		62. ジラム	殺菌	○

農薬名の番号は元の一覧表の番号である。○印は現在登録のある農薬

「奪われし未来」ではダイオキシン、PCBを始め、農薬、プラスチック材料など実に多くの化学物質の影響について述べられている。前述のとおり、環境庁では1998年5月に「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98」を発表し、今後、環境庁が内分泌攪乱化学物質問題に取り組む対応方針を明らかにした³⁾。ここでいうSPEEDとは「Strategic Programs on Environmental Endocrine Disruptors」の頭文字を取ったものである。具体的な対応方針としては、(1)環境汚染の状況、野生動物等への影響にかかわる実態調査の推進、(2)試験研究及び技術開発の推進、(3)環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進、(4)国際的なネットワーク強化のための努力を上げている。

環境庁では1997年3月に、専門家からなる「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」を設置し、中間報告を同年7月に公表している。この中でこれまでの内外の文献において、内分

泌攪乱作用をもつと疑われるものが約70あるとしている。この約70の化学物質（群）がSPEED'98の公表とともに提示された。このうちの約40物質が農薬である。その内容を表-2に示す。

リストアップされた農薬のうち20農薬が現在でも登録のある農薬で、中にはかなり使用されているものも含まれている。

4. 農薬の環境中における挙動と特徴

農薬はその性格上、環境中に意図的に放出されてその役割を果たす。そして、水・土壌・大気に分配された後、水や空気などをキャリアーとして、拡散していく。また、一方で微生物や光などの影響を受け、分解消失していく。そのモデルを図-5に示す。

すでに使用禁止となったDDTなどの難分解性化合物は、水、大気をキャリアーとして地球規模で拡散し、環境に大きな影響を与えた。ま

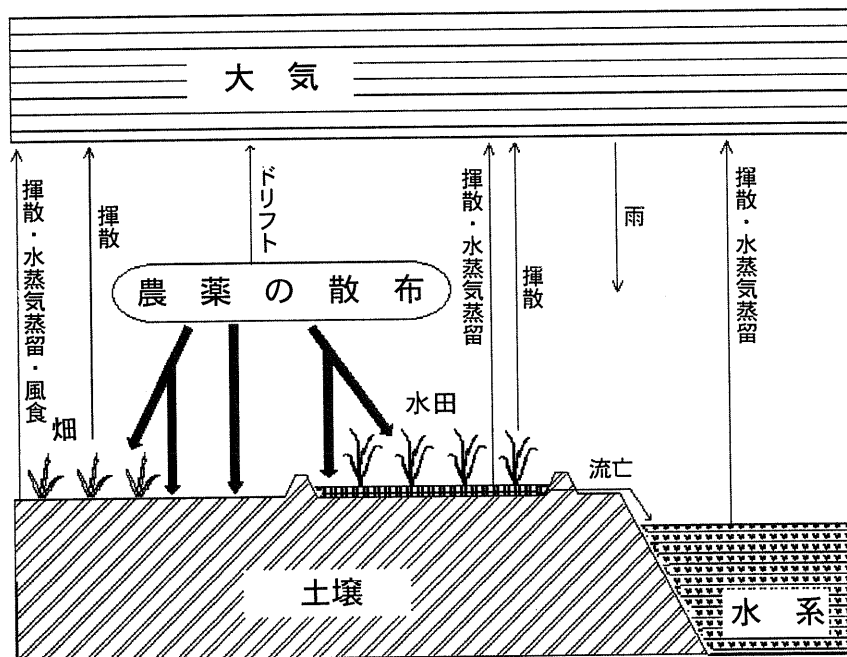


図-5 農薬の環境中における推定移動経路

た、DDTは脂溶性の化合物であったことから、生態系の中で食物連鎖によって上位の生物に高濃度に濃縮され、影響を与えたことが知られて

剤が6月中下旬、モリネート、ベンチオカーブなどの中期除草剤が6月下旬から7月上旬、代掻き時処理のオキシサジアゾンが6月中旬をピークとして検出

表-3 河川水・水道水の農薬残留実態調査結果（環境と農業科学研究会）

農 薬 名	調査年	河 川 水			水 道 水		
		調査数	検出数	MAX(ppb)	調査数	検出数	MAX(ppb)
EPN	'91~'92	96	0	<0.3	28	0	<0.3
殺MEP	'86~'89	332	18	1.2	110	0	<0.15
BPMC	'88~'92	256	0	<1	138	0	<1
虫ダイアシン	'89~'91	516	5	0.4	142	0	<0.25
クロルピリホス	'89~'93	22	0	<0.2	18	0	<0.2
剤DEP	'89~'92	40	0	<1.5	40	0	<1.5
イソキシサチオン	'90~'92	36	0	<0.4	34	0	<0.4
イソプロチオラン	'90~'92	121	2	3	104	0	<2
TPN	'84~'92	52	0	<2	443	0	<2
殺クロロネブ	'91~'92	32	0	<2.5	16	0	<2.5
フルトラニル	'90~'92	169	0	<10	139	0	<10
菌ベンシクロン	'87~'92	201	0	<2	79	0	<2
メプロニル	'89~'92	29	0	<5	79	0	<5
剤トルクロホスメチル	'90~'92	74	0	<4	44	0	<4
エクロメゾール	'90~'92	41	0	<0.2	35	0	<0.2
キャブタン	'85~'91	61	0	<15	86	0	<15
CAT	'90~'92	123	3	0.25	125	0	0.22
ベンチオカーブ	'84~'92	505	70	9.4	246	0	<1
除ナプロバミド	'89~'92	46	0	<1.5	37	0	<1.5
SAP	'89~'92	69	0	<5	42	0	<5
メチルダイムロン	'91~'92	57	6	4	42	0	<1.5
草MBOMC	'90~'92	38	0	<1	38	0	<1
アシュラム	'91~'92	15	0	<10	19	0	<10
ベスロジン	'90~'93	23	0	<4	23	0	<4
剤ペンティメタリン	'89~'93	42	0	<2.5	67	0	<2.5
ブタミホス	'90~'92	70	0	<0.2	42	0	<0.2

検出限界は基準値・指針値の1/20とした。植物防疫48巻3号の表を改めた。

いる。

表-3に農薬関係団体で構成する環境と農業科学研究会が全国の河川及びそれに関係する水道水で、農薬の残留実態を調査した結果⁷⁾を示す。26種類の農薬について総数5,245点に及ぶ調査を実施しているが、検出されたのは106点で、検出しても、1ヵ月後の調査では全て検出限界値以下となった。また、図-6に埼玉県坂戸市の水田団地排水路における除草剤の消長を調査した結果を示す⁸⁾。この調査は1986年~1989年にかけて行ったものである。この地域の田植は6月中旬頃をピークに行われている。除草剤はCNPやプレチラクロールなどの初期除草

のように、農薬の環境中への流出、拡散は一過性であることが特徴である。

5. 農薬の毒性及び影響評価

農薬は登録され、市場に出回るまで農業取締法によって多くの安全性の評価試験を義務づけられている⁹⁾。人に対する毒性の評価試験は急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発ガン性試験、繁殖性試験、催奇形性試験、変異性試験などである。特に、表-4に示す試験は内分泌攪乱化学物質の評価にも関連があると推定される。また、生体内における代謝・運命などについてもデータを求められる。

ークとして検出された。その後、各除草剤とも時間の経過と共に、速やかに減少した。田植時期の6月中旬を基準とすると、各除草剤の検出ピークはその使用時期とよく一致していることがわかる。農薬の流出実態調査は現在も種々の機関で行われているが、検出傾向に大きな違いは認められない。こ

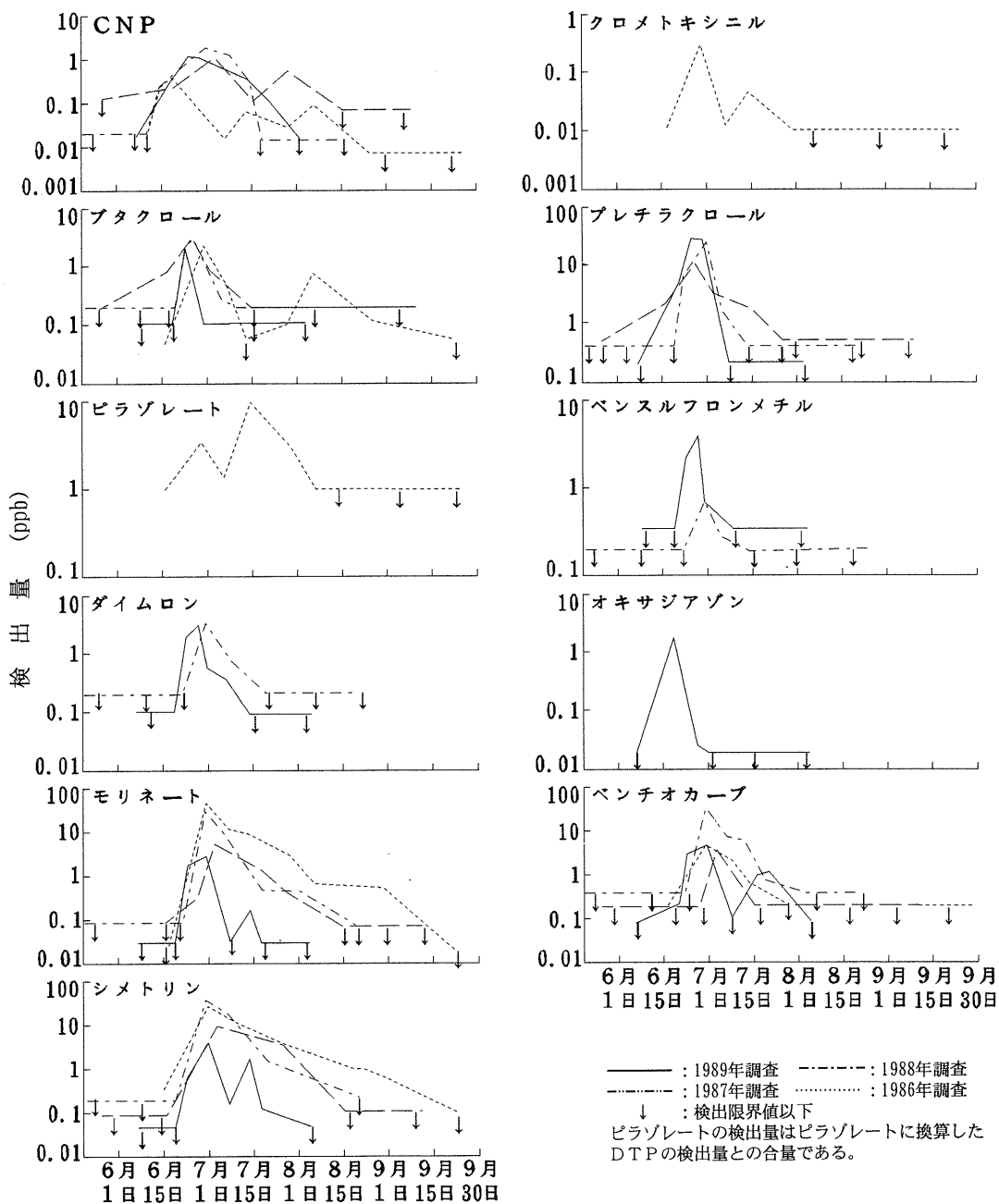


図-6 埼玉県坂戸市水田団地排水路における除草剤の消長

表-4 内分泌攪乱作用評価に関係ある登録時毒性試験

試験の種類	試験動物	試験期間	内 容
慢性毒性試験	ラット・イヌ	12~24ヶ月	実験動物に長期にわたり経口投与し、毒性の性質や中毒量、最大無作用量などを求める。
発ガン性試験	ラット・マウス	18~24ヶ月以上	生涯の大半にわたり連続経口投与し、腫瘍性病変の有無を観察し、発生頻度、部位、時期などを検討する。
繁殖毒性試験	ラット	2~3世代	2世代以上にわたって経口投与し、各世代の妊娠率・産仔数、新生仔の異常、生育異常について調べる
催奇形性試験	ラット・ウサギ	胎仔の期間形成期を含む期間	妊娠した実験動物を用い、胎仔の期間形成が行われる時期に経口投与し、母体への影響、胎仔の異常の有無を調べる。

ジンコを始めと
したいいくつかの
生物に対する影
響評価のテスト
ガイドラインを
提案している。
農薬はこの他に、
水、土壌、作物
における残留、
代謝試験も行わ
れており、現在、
市場に出回って

一方、野生生物については、コイ、ミジンコの LC_{50} 値の測定や場合によってはカイコ、ミツバチあるいは藻類のセリナストラムへの影響が試験されている。野生生物については各段階の生物で、感受性等に差が有りどれを選択し、どのような評価法を行ったらよいか検討の必要があり、まだ十分とは言えない。しかし、国際的に標準化された試験法で化学物質の評価を行おうとする働きもあり、OECDでは、魚、ミ

いる農薬の安全性は一応確保されているといっ
てよい。

化学物質の生物に対する毒性は、図-7に示す用量・反応曲線で表すことができる¹⁰⁾。病虫害や雑草などに対しては、 LD_{50} 以上の用量で用いなければ、効果が無いが、非標的生物、人間に対しては安全性を維持するためにNOEL（最大無作用量：Non Observed Effect Level）以下の量を確保しなければならない。この

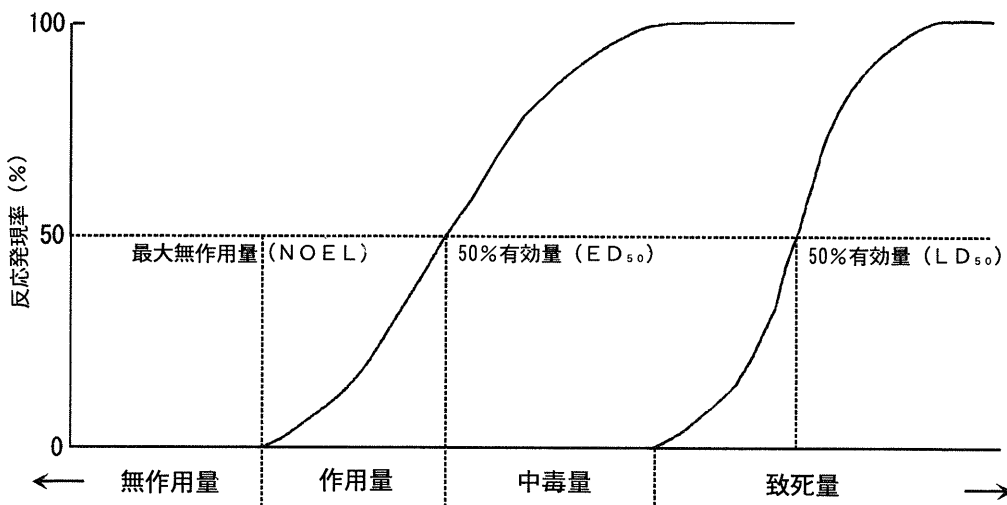


図-7 化学物質の用量・反応曲線（金沢 純，1992より改図）

様に、化学物質の安全性は量の概念を欠かして論ずることはできない。ところが、最近になって、ミズーリ大学のフォンサークルらが、今までNOELとされていた値よりはるかに低用量でホルモン様効果が出現し、高用量と低用量では反対の作用があらわれる（逆U字曲線）ということを発表した¹¹⁾。この結果には反論も多いが、もし事実だとすれば、従来の毒性の概念が成立しないことになり大きな問題となる。今のところ再現した実験例はない。

一方、USEPAはEDSTAC (Endocrine Screening and Testing Advisory Committee) を設置し、評価法を検討してきたが、図-8に示すような評価フローが提案され、評価が始まろうとしている¹²⁾。また、日本の環境庁でも調査検討を開始した。今後、これらの中で、結果が明らかにされると思われる。

農薬について言えば、毒性評価（慢性毒性試験、累代繁殖生試験、催奇形性試験など）が詳細に行われていること、環境中での残留性が低

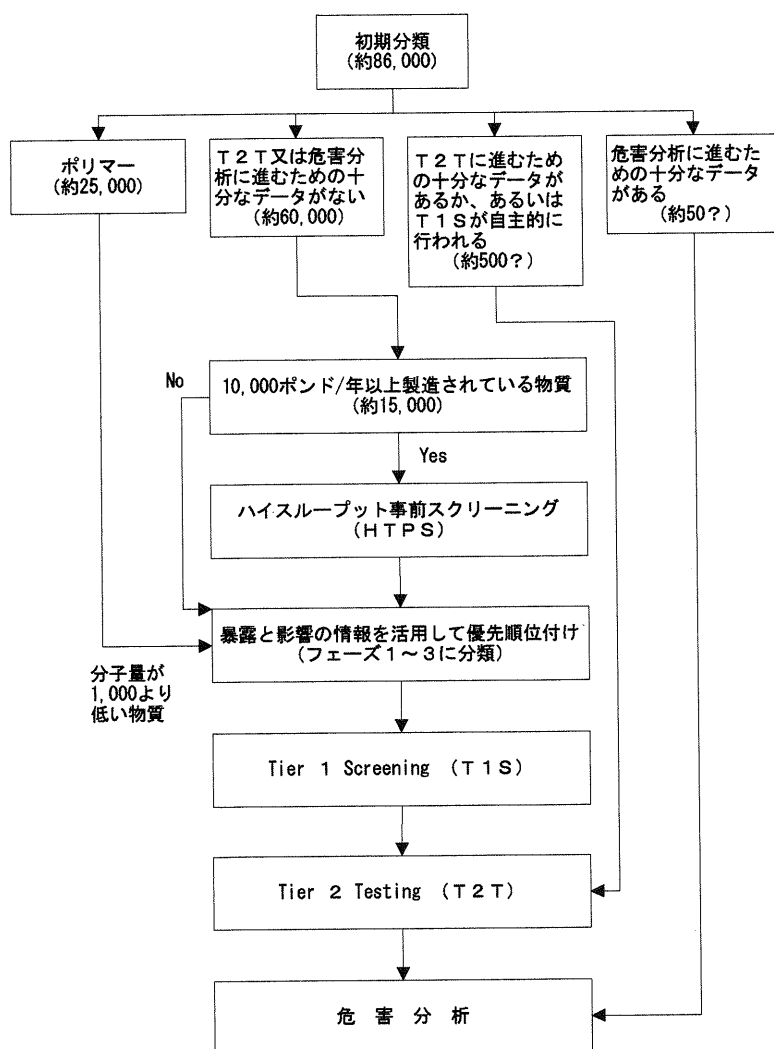


図-8 EDSTACにおけるスクリーニング及び検査計画案

くなっていること、環境への流出拡散が一過性であることなどから、実際の影響はないと思われるが、これについても、今後の検証で明らかにされると思う。農薬の環境中への流出は一過性であり、現在使用されている農薬がDDTのような生物濃縮、環境影響を引き起こすということは考えがたいが、内分泌攪乱化学物質については、その影響レベルが不明であるため、今後の検討が必要である。

おわりに

環境庁によってSPEED'98が発表されて以来、内分泌攪乱化学物質に対する関心が一挙に高まった感がある。これに関連して出てきた「環境ホルモン」という言葉は、横浜市立大学の井口泰泉教授がNHKの「サイエンス・アイ」で取り上げる際に作り出したものであるが、この言葉も市民権を得て、いまでは、こちらの方が一般的になっているほどである。SPEED'98で発表された内分泌攪乱化学物質は農薬が半分以上を占め、また、「疑われる」というコメントがあるにもかかわらず、リストに上がったものは内分泌攪乱化学物質であると一般的にはみられており、冷静に対処する必要があると思われる。

参考文献

- 1) レイチェル・カーソン：沈黙の春，新潮社，1987
- 2) シーア・コルボーンら：奪われし未来，翔泳社，1997
- 3) 環境庁：外因性内分泌攪乱物質問題への環境庁の対応方針について，1998.5
- 4) 環境ホルモン影響調査検討会：環境ホルモン（内分泌攪乱化学物質）影響調査検討会における検討状況について，1998.7
- 5) 中原英臣・二木昇平：環境ホルモン汚染，かんき出版，1998
- 6) Carlsen E, Skakkebaek NE et al.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, BMJ, 305, 609-613, 1992
- 7) 環境と農薬科学研究会：水系での農薬の残留実態及びその影響評価について，植物防疫，48(3)，127-133，1994
- 8) 中村幸二：農耕地の土壤水圏環境における農薬の動態に関する研究，埼玉農試研報，46，1993
- 9) 農薬工業会：農薬の役割と安全性，1993.12
- 10) 金沢 純：農薬の環境科学，合同出版，1992
- 11) 環境庁：内分泌攪乱科学物質に関する国際シンポジウム・プログラム・アブストラクト集，1998.12，京都
- 12) 内分泌攪乱科学物質と農業に関するシンポジウム：関係資料，1998.9