

化学物質の野生生物への影響

渡邊 泉

東京農工大学(環境毒性学)

お話し

- 繰り返される大量死
- 化学物質による生物への影響

毒性発現の基本

環境ホルモン

=核内レセプターを介した生体影響

eg. 神経系・甲状腺機能(免疫系)

生殖器系への影響

2012年 ペルーの大量死



2月 イルカの漂着 → >900頭

現時点で原因は不明



4月 ペリカンなど(カツオドリ etc.)海鳥類の大量死

→ >5,000羽

5月 隣国チリ:ペリカン

→ 2,300羽

水温上昇→餌の移動→餓死

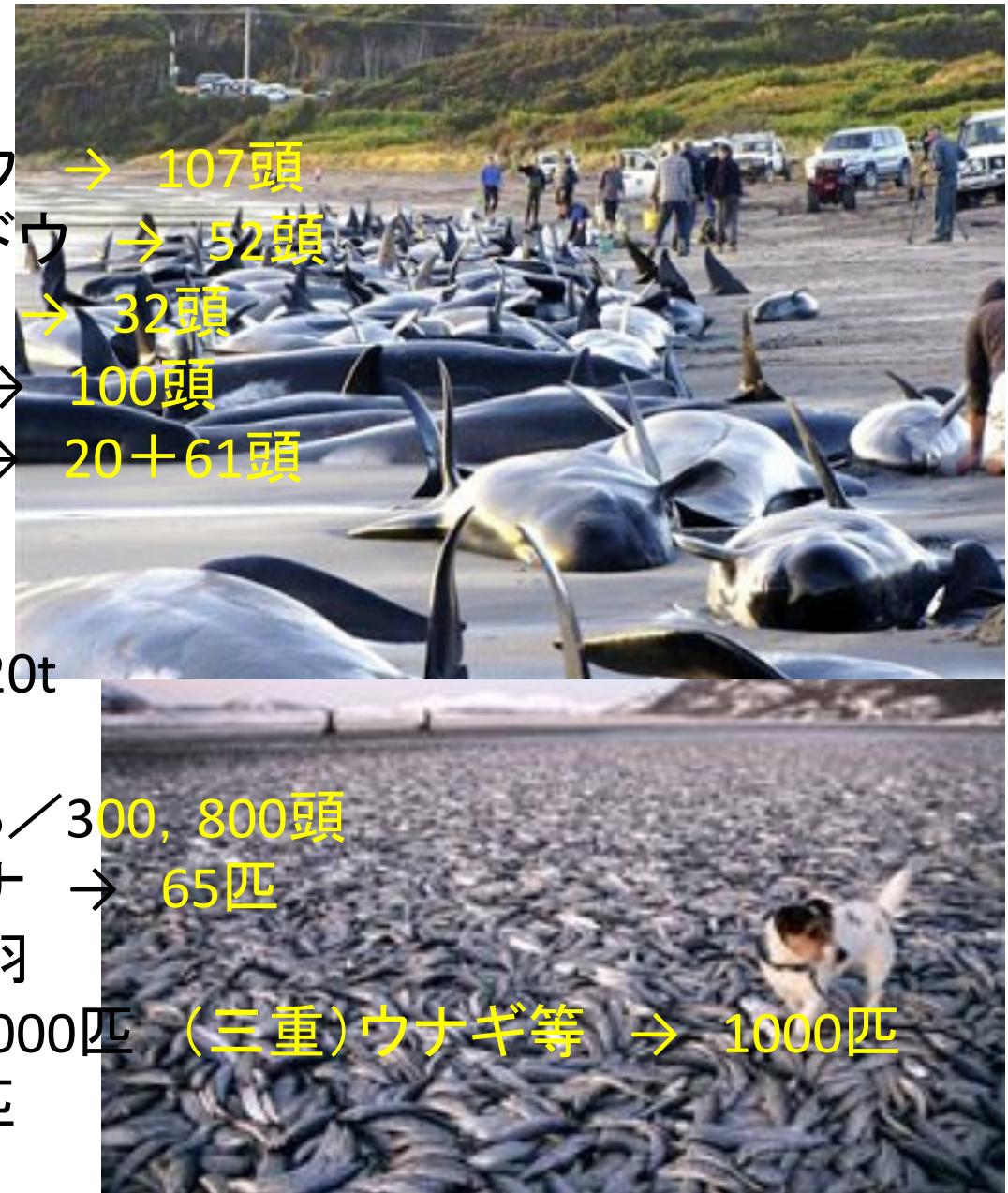
2011年～(最近)だけでも

2011

- 2月 ニュージーランド:ゴンドウ → 107頭
3月 日本(茨城):カズハゴンドウ → 52頭
豪(タスマニア):ゴンドウ → 32頭
5月 スコットランド:ゴンドウ → 100頭
11月 豪:マッコウ・ゴンドウ → 20+61頭

2012

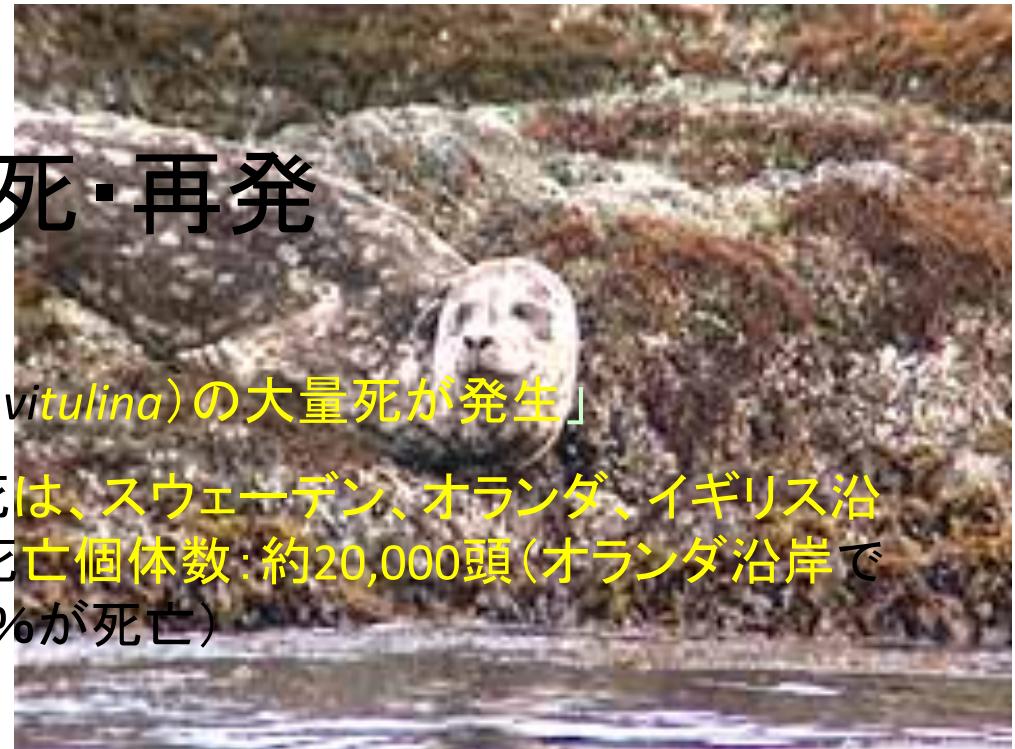
- 冬 日本(佐賀):タイラギ
1月 ノルウェー:海産魚 → 20t
アメリカ:鳥類 → 数百羽
4月 中国:スナメリ → 20+15/300, 800頭
日本(和歌山)ウナギ・フナ → 65匹
タイ:コウノトリ → 数千羽
5月 日本(鳥取):フナ → 2,000匹 (三重)ウナギ等 → 1000匹
ドイツ:淡水魚 → 500匹



北海のアザラシ大量死・再発

2002年5月「ゼニガタアザラシ(*Phoca vitulina*)の大量死が発生」

デンマーク東部から始まった大量死は、スウェーデン、オランダ、イギリス沿岸を含む北部ヨーロッパ全域に。総死亡個体数：約20,000頭（オランダ沿岸では約2,000頭）と推定（個体群の約50%が死亡）



1988年4月 デンマークの大学生が、アザラシの胎児死体発見

それから3週間ほどの間に、40頭もの胎児・子どもの死体
→スウェーデン(5月)→オランダ(6月)→西ドイツ→イギリス(9月)
1988年10月末までに、死体として回収(17,936頭)
(1989年までに約18,000頭)



バルト海からボスニア海、アイリッシュ海まで

海鳥類の大量死

海鳥類の大量死

ミズナギドリ類、ウミスズメ類など→周期的？

1922年 オオミズナギドリ(日本海)

1993年 ウミガラス～10万(アラスカ)

1996年 ペリカン:9667羽(カリフォルニア)・ハシボソミズナギドリ(日)

1997年 ハシボソミズナギドリ(アラスカ～カリフォルニア)

海鳥類:1300羽(日本海←ナホトカ号)

1999年 ウトウ～10,000羽(北海道)・**カワウ(埼玉)**

2000年 ハイイロミズナギドリ(北海道)

2001年 オオミズナギドリ(日本海南岸)・ウミガラス類(青森)

2005年 アオノドヒメウ(北米西岸地域)・マガモ215羽(チリ)

2006年 ハシブトウミガラス、エトロフウミスズメ:>5,000羽(知床)



オオミズナギドリ



(写真提供:斜里町立知床博物館)



ウミガラス



ハシボソミズナギドリ

「海は全ての化学物質のシンク(最終到達地)として機能する」

魚介類の大量死

2002年 日本(アユ・フナ)

2003年 **日本(コイヘルペス大流行)**

2004年 日本(カンパチ)

2005年 日本(コイ・フナ)

2006年 中国・日本(フナなど)

2007年 タイ・日本(フナ)

.....

中国



2005年:吉林省、08年:山東省、09年:河南省、11年:福建省、
12年:山東省 etc. ←化学工場の事故・漏出・汚染



・大規模「海鳥」型

・小規模「陸鳥」型



キレンジャク



アカエリヒレアシシギ

鳥類の大量死の原因



気象条件(直接・間接)

餌生物の枯渇

細菌(毒素による汚染)

感染症

自然現象

汚染(有害化学物質)

事故(油)

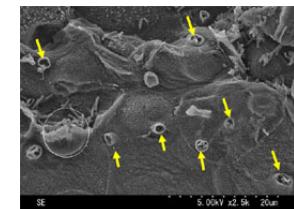
漁網の遺棄

犯罪(農薬・界面活性剤)

人為影響

魚介類の大量死の原因

1. 汚染物質の流出(有害物質、排水など)
2. 魚の感染症(コイヘルペスウイルスなど)
3. 気象条件や水温変化、酸素不足など



大量死の3大原因

- ・感染症
- ・気象条件
- ・化学物質





危機の前兆として

- ・足尾銅山 → アユなど淡水魚
- ・イタイイタイ病 → アユなど淡水魚
- ・水俣病 → 激烈(魚介類→カラス→ネコ)
- ・力ネミ油症 → 「ダーク油」事件
- ・中国メラミン汚染 → ペット



化学物質の生体影響

- 基本的な化学物質の体内動態
- 基本的な毒性発現機序
- 環境ホルモン(核内レセプターを介した生体影響)



動物における毒性発現にいたる道筋

ステップ4: 修復と修復障害

修復不全

致死へ

分子の修復

細胞修復

組織修復

修復異常から生じる毒性

ステップ3: 細胞の機能障害と毒性

毒物誘発性の細胞調節障害

細胞保守の毒性的な変化

ステップ2: 毒物と標的分子の反応

標的分子に対する作用

標的分子との反応によらない毒性

標的分子の特性

反応様式

ステップ1: 配送(曝露部位から標的部位へ)

全身分布

標的部位

摄取・吸収

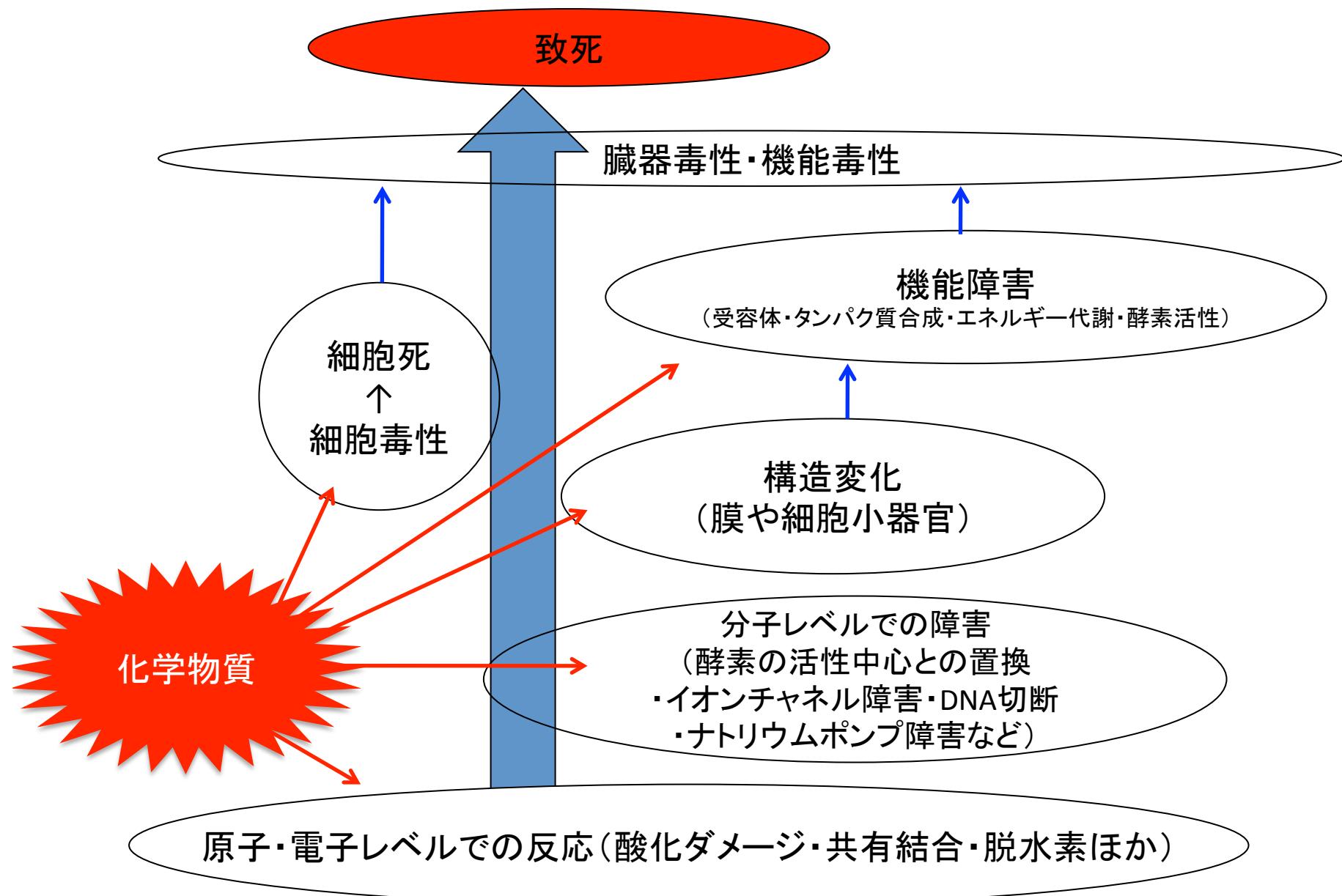
→消失

→消失

中毒・解毒

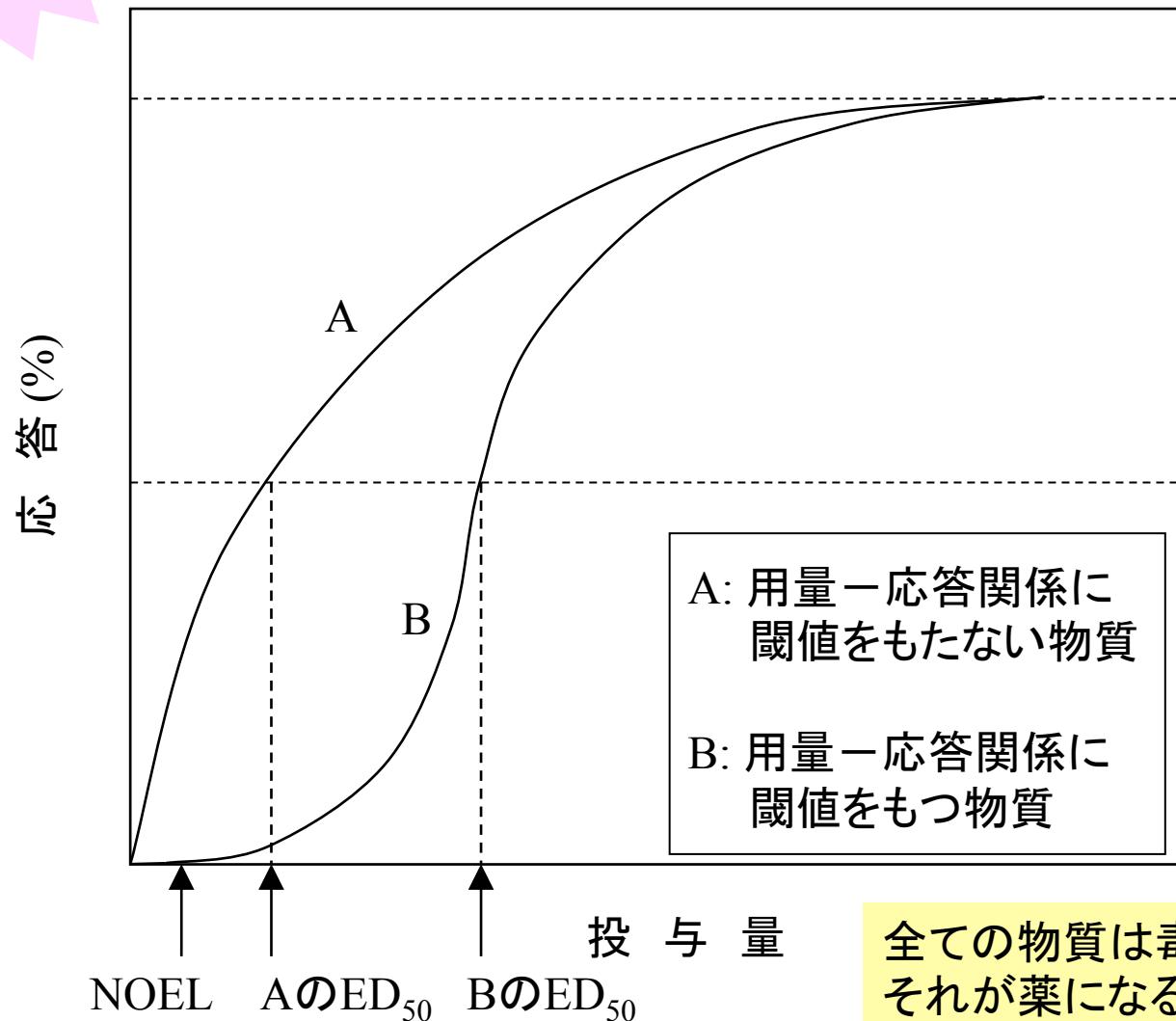
排泄・再吸収

動物における現象(階層)としての毒性発現メカニズムの概念図



毒性学の 物質A,Bの用量-応答関係 基本！

(Bでは閾値以下の用量で応答がみられない
NOEL: 無影響量が存在する)



「毒性学の父」
1493～1541
スイスの医者
鉱山・冶金
鍊金術

全ての物質は毒である。
それが薬になるかどうかは、
量に依存する。By パラケルスス

内分泌かく乱物質の定義

- 生物の恒常性、生殖・発生、もしくは行動を司っている生体内の天然ホルモンの合成、分泌、輸送、結合、作用あるいは除去に干渉する外因性物質(EPA, 1997)
- 動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性物質(SPEED'98)
- ホルモン様作用物質HAA: Hormonally Active Agents(NAS, 米国研究協議会NRC, 1999)

そもそもホルモンとは？

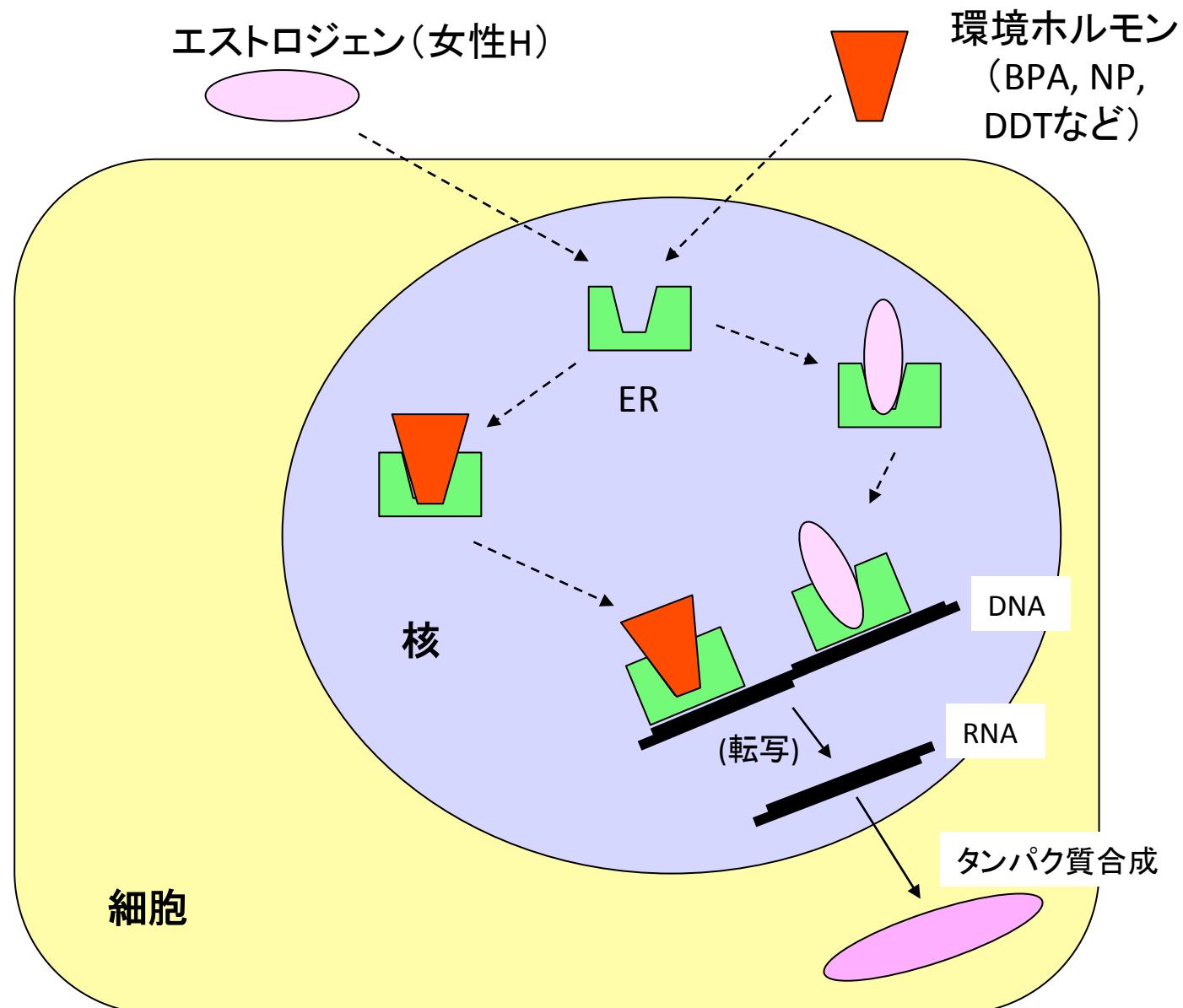
- 語源：ギリシア語Hormon「刺激する」
- 種類：（化学的構造などで）ステロイドH、アミノ酸誘導体H、ペプチドH等に分類
- 内分泌腺（副腎皮質や生殖腺）から、管を経ずに直接血液に分泌（非常に低濃度：n～pg/ml：ppb～t）
- 働き：組織の分化・成長、生殖機能の発達、恒常性などを調整（DNAに指令→機能タンパクの合成→分解・消滅）
- 組織特異性（標的器官）、レセプター特異性（鍵と鍵穴の関係）

エストロジエン類似作用のメカニズム

EEDsがERと結合し、エストロジエンと類似の作用をもたらす

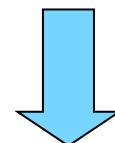
↓
エストロゲン
・アゴニスト
↓
より、メス化へ

ER(エストロジエン・レセプター): エストロジエンと結合してDNAを活性化



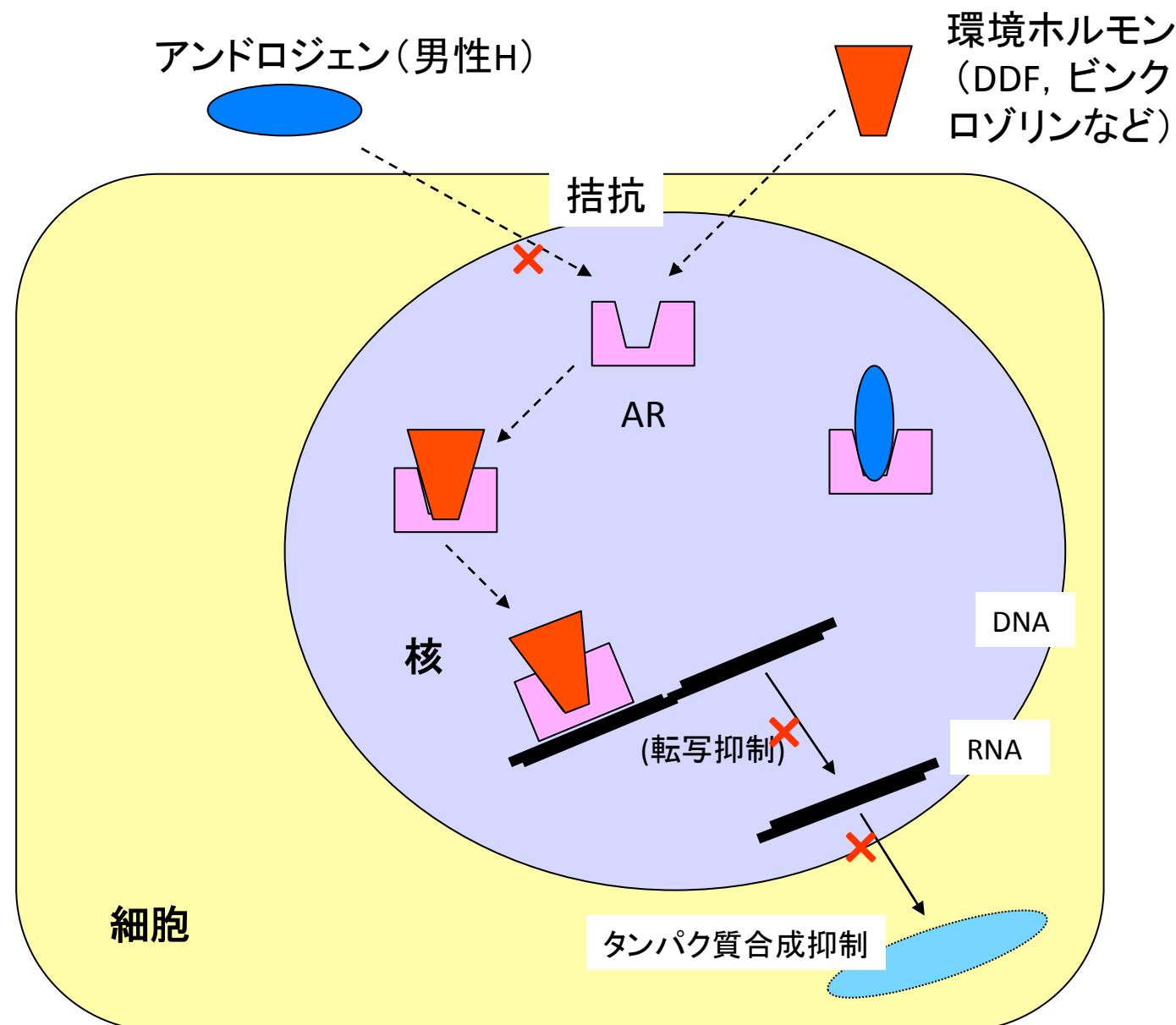
アンドロジエンの作用を阻害するメカニズム

EEDsがARと結合し、アンドロジエンが結合するのを阻害。結果として、アンドロジエン作用が阻害される

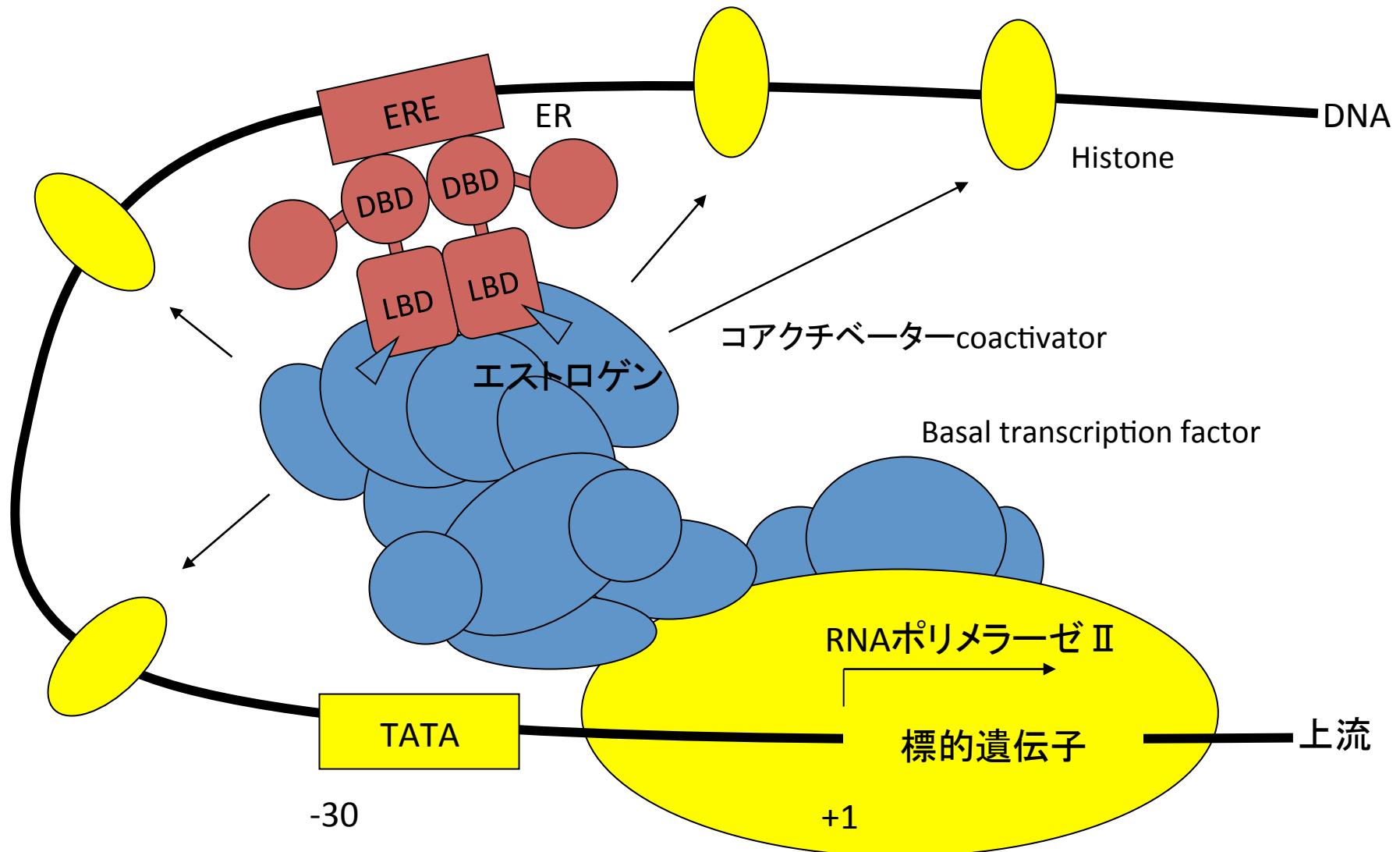


アンドロジエン
・アンタゴニスト
↓
メス化へ

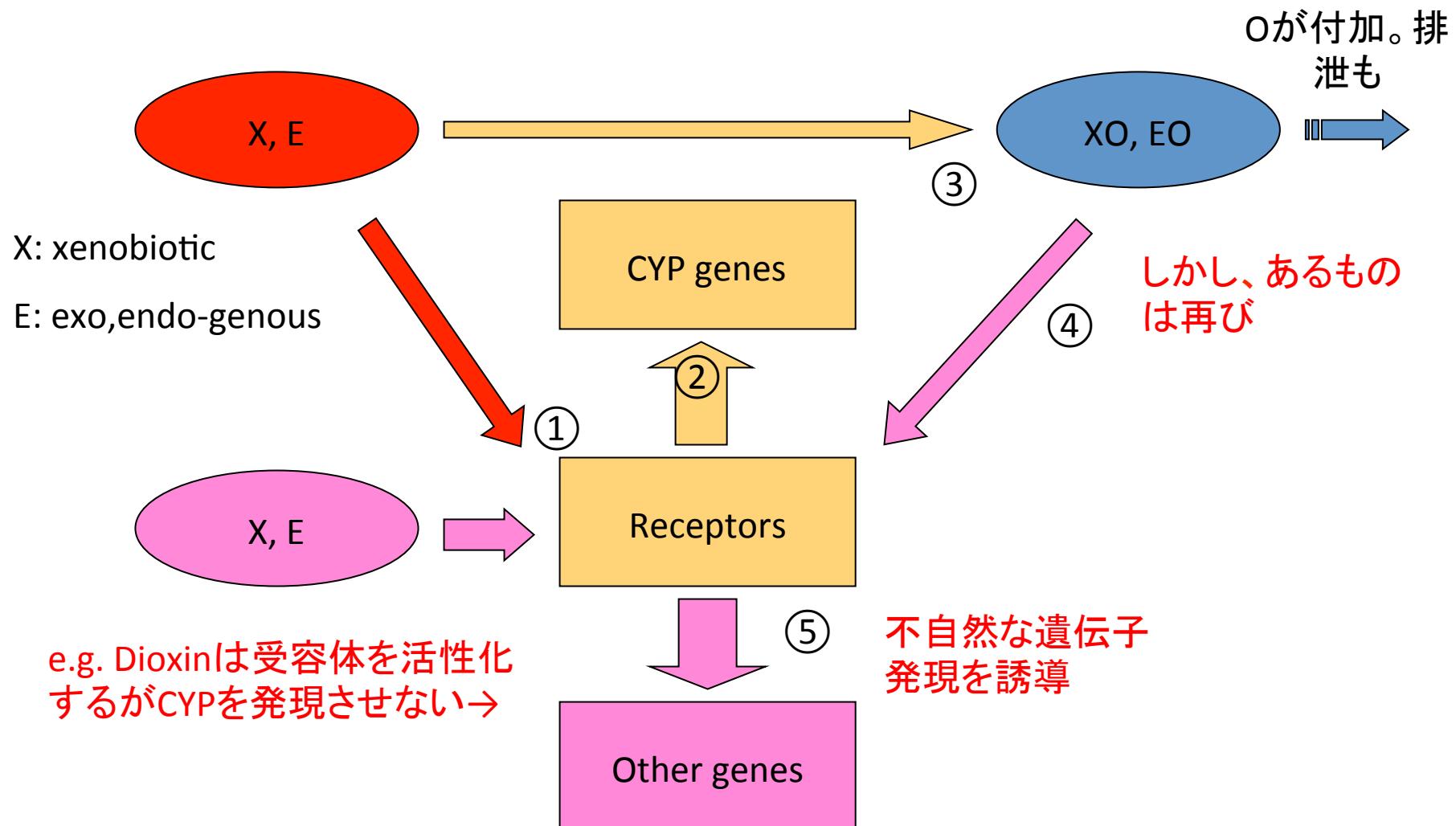
AR(アンドロジエン・レセプター):アンドロジエンと結合してDNAを活性化



エストロゲン活性、レセプターを介した標的遺伝子

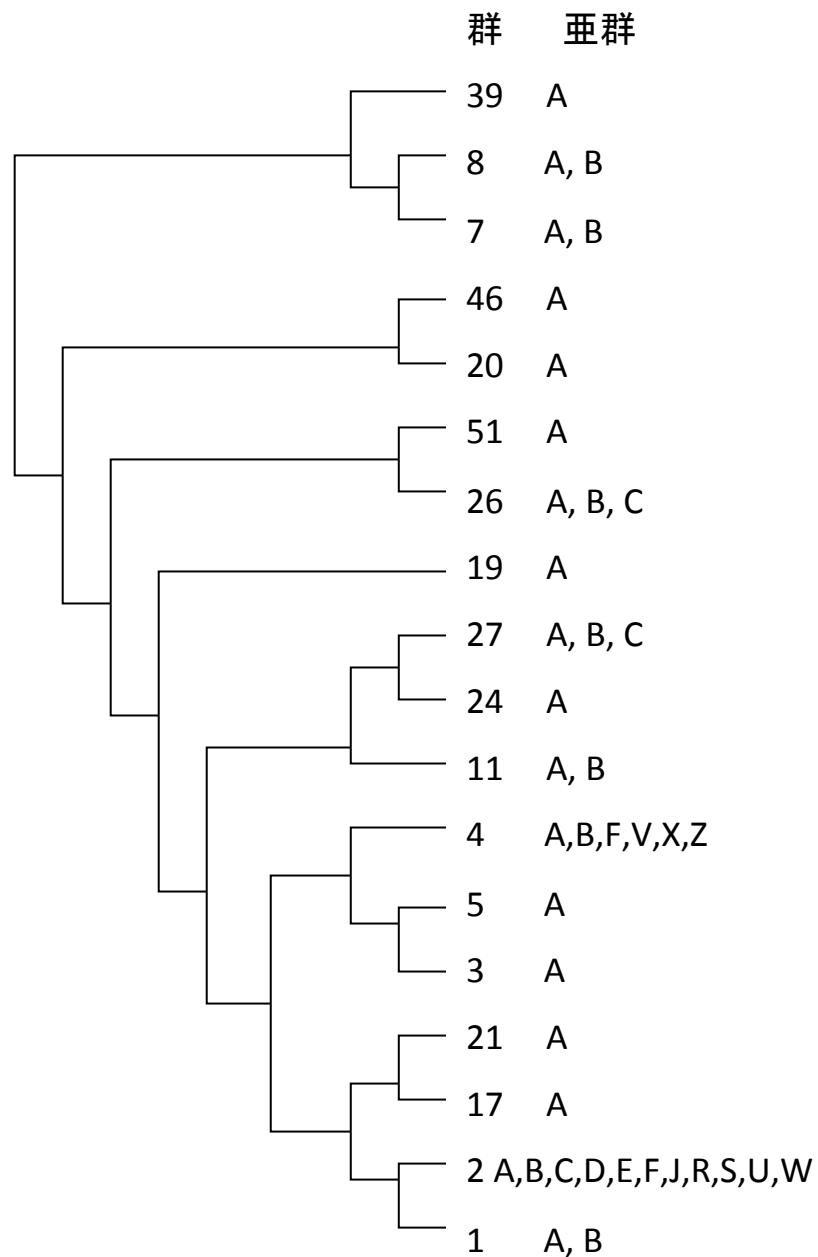


リガンド-レセプター-CYPs



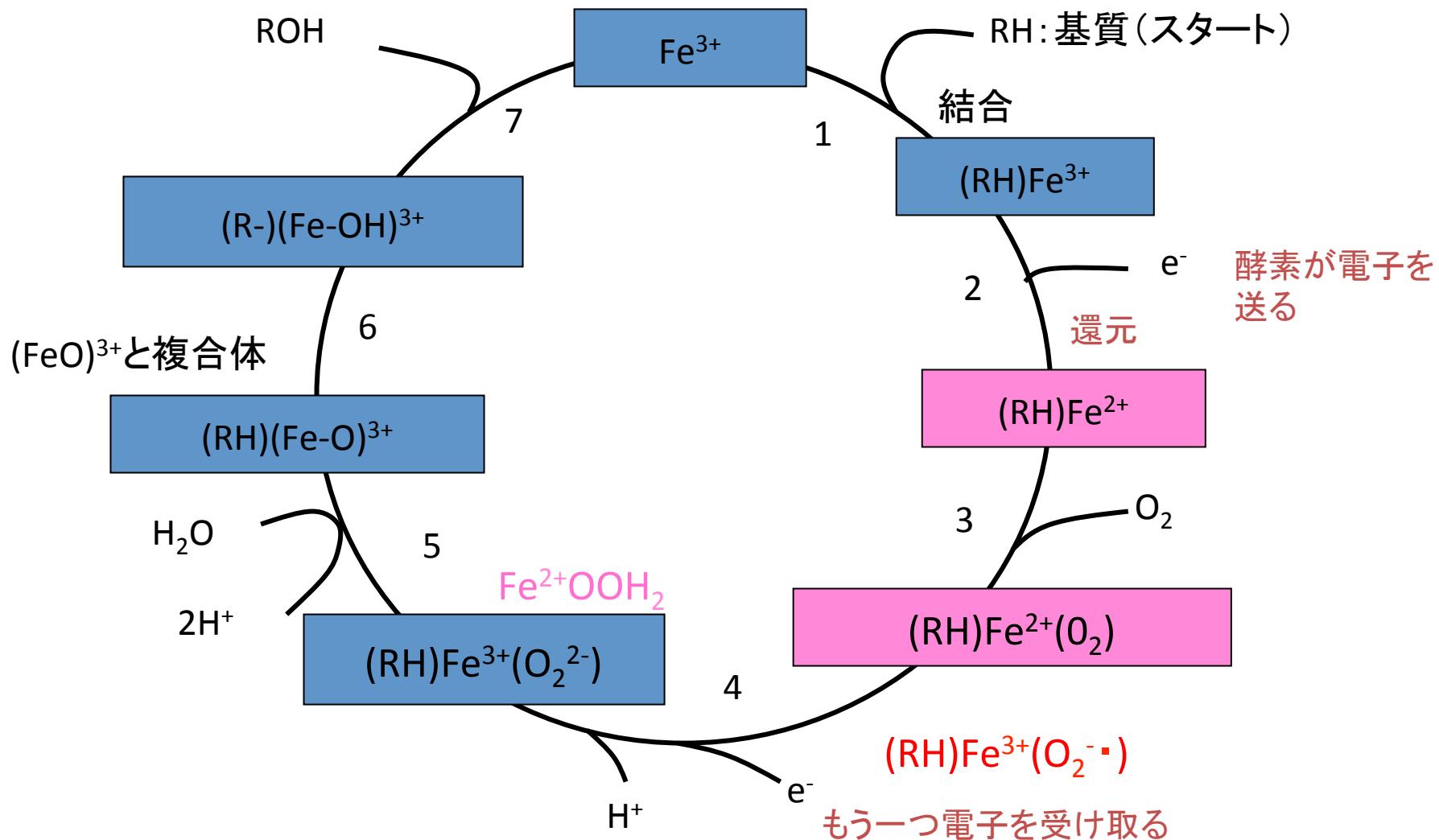
CYP superfamily

- ・モノオキシゲナーゼ
- ・薬物、汚染物質、発癌性物質を代謝
- ・内因性ステロイドホルモン、ビタミン類、脂肪酸誘導体の合成・分解
- ・遺伝子発現の変化に起因した、内因性および外因性シグナルに反応
- ・CYPを介した代謝で、新たなシグナル分子を生成
- ・リガンド依存的核内レセプター(受容体)を介して転写調節



CYPの触媒回路

(ゴール) Oを一つ基質が受け取った形: 水酸基付加→極性↑

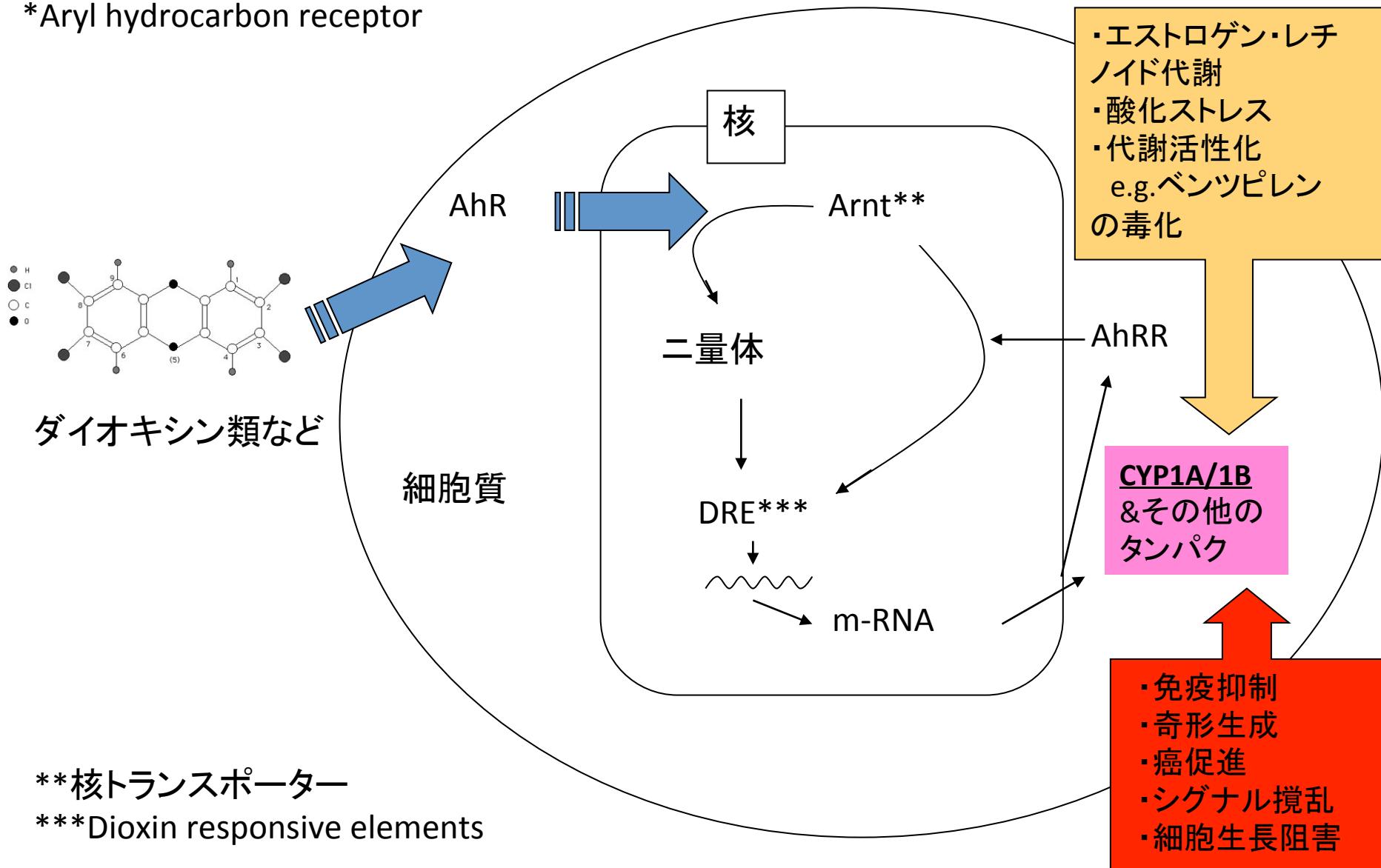


CYPと関係したリガンド、レセプター、物質

CYP	受容体	外因性リガンド	内因性リガンド	内因性物質
1A	AhR	Dioxin コプラナPCB PAH	?	エストロゲン レチノイド
2B	CAR	非コプラナPCB DDT フェノバルビタール TCPOBOP	アンドロジェン エストロゲン プロゲステロン	アンドロゲン エストロゲン
3A	PXR (SXR:ヒト)	デキサメタゾン リファンピシン	プロゲステロン カロチノイド	アンドロゲン コルチコイド
4A	PPAR	フタル酸エステル	脂肪酸 エイコサノイド	脂肪酸

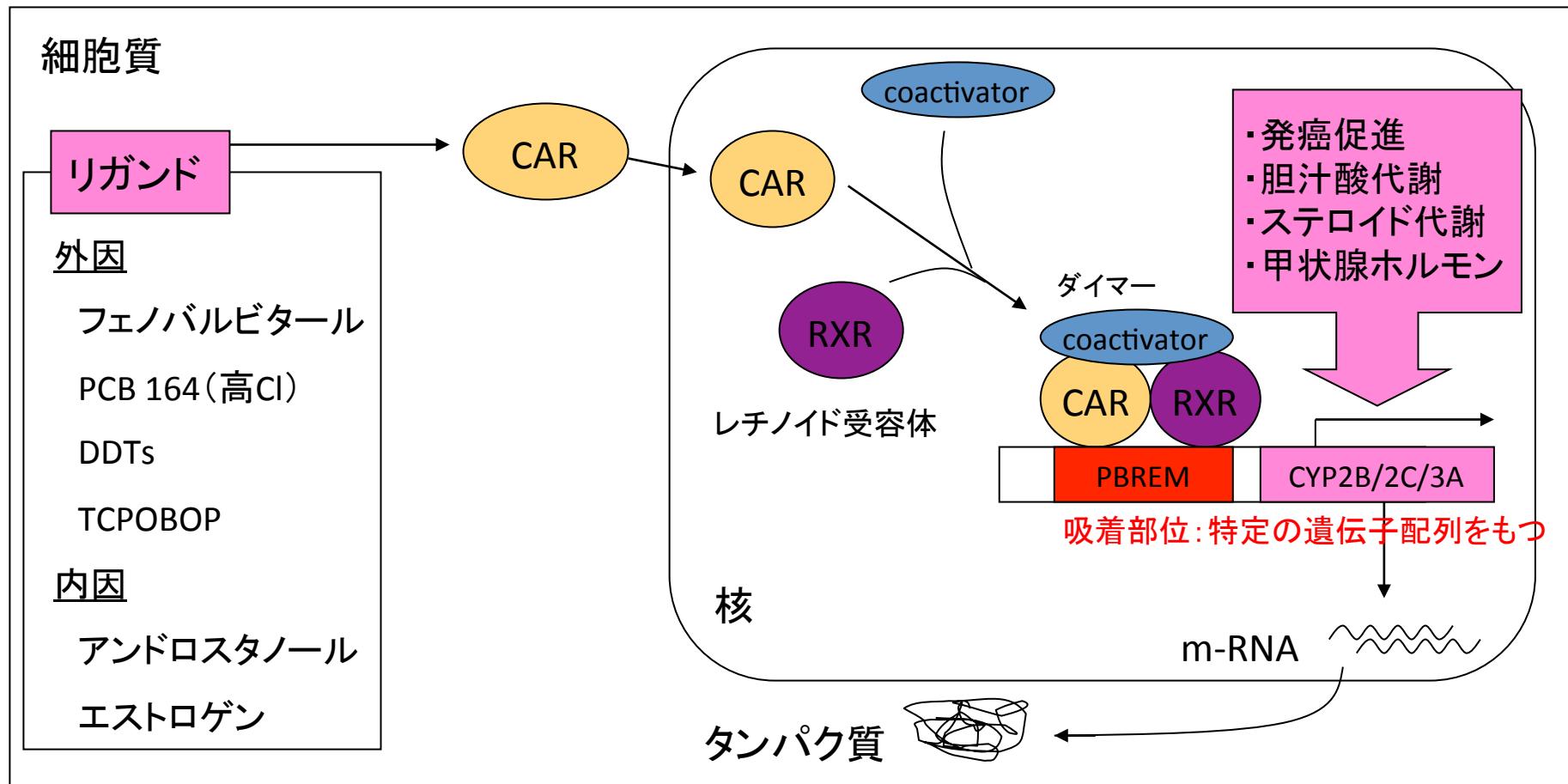
AhR*を介した誘導→毒性

*Aryl hydrocarbon receptor



CAR*を介したメカニズム

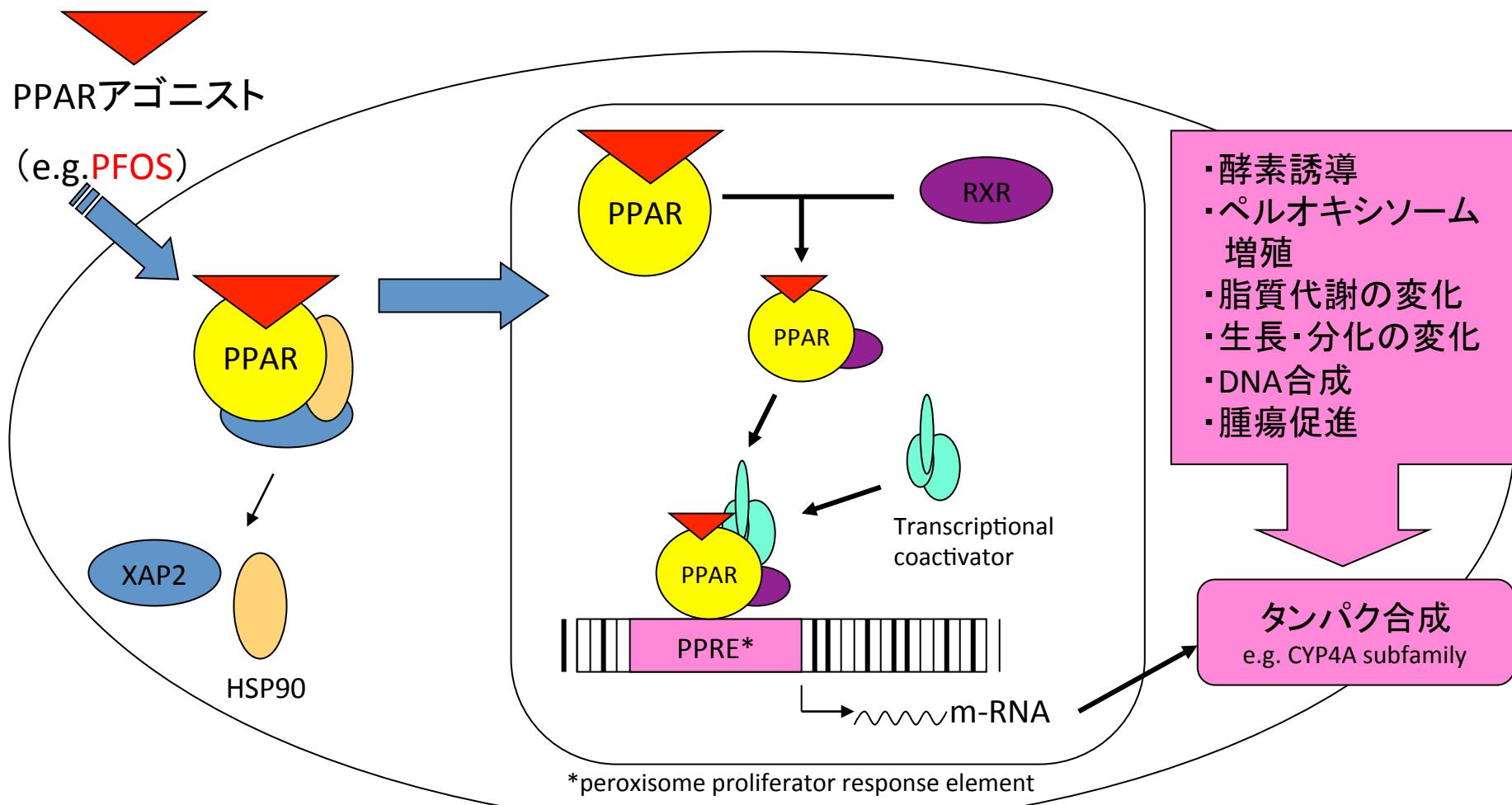
*Constitutive Androstane /Active Receptor
CYP2B, 2C, 3Aと関係(DDTやコプラナPCB)



PPARを介したメカニズム

Peroxisome proliferator-activated receptor ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体:リガンド誘導性転写制御因子の核内受容体

- ・脂質代謝関連遺伝子の発現を制御→高脂血症治療薬



まとめ

- ・ 野生生物に環境中の化学物質による毒性影響が発現している可能性が疑われている
- ・ 生化学的な搅乱を介した様々な障害が発現している可能性がある
- ・ 環境中の化学物質をモニターし、野生生物から脅威を取り除くことが求められる

