

魚の性から環境ホルモンを考える

平井俊朗

20世紀、化学の発展によりわれわれ人類はさまざまな化学物質を手にし、生活を豊かにしてきました。これらの化学物質の中には発明当初には意図していなかった強い毒性を持つ物が見出され、その度に行政、化学者、業界の努力によってより良い物質への転換が図られてきました。しかし近年従来言われていた毒性の概念には当てはまらない新たな問題が提唱される様になりました。これまでの環境汚染問題で想定されていたその場に生息する生き物の直接的な死をともしなう毒性（急性毒性）以外に、それらよりもはるかに低い濃度で生殖、免疫、脳機能といった生命の存続に欠くことのできない機能に支障が生じる事例が報告されています。これらの機能はホルモンと呼ばれる生体内で微量に作られる物質によって制御されています。通常は必要なタイミングで作られたホルモンが血中に放出され、体の中を巡りながらその刺激を必要とする場所（標的細胞）に到達し、受容体とよばれる蛋白質と特異的に結合します。その結果、標的細胞の中で様々な遺伝子の働きを促進したり、抑制したりすることで生体の機能が正常に維持されます（これをホメオスタシスと言います）。ところが人類の活動によって環境中に排出された様々な化学物質の中には環境中から生体内へと取り込まれ、本来必要とされないタイミングで受容体に結合し、不必要な遺伝子を動かしたり、必要な遺伝子を止めてしまったりするものがあることがわかりました。つまり化学物質が正常なホルモンの働きをかき乱してしまっているのです。これらの化学物質は内分泌攪乱化学物質または環境ホルモンと呼ばれ新たな環境問題として国内外を問わず様々な取り組みが始まっています。

環境ホルモンの問題は水中や水辺の生き物の繁殖に起こっている異変から注目されるようになり、日本でも多摩川におけるコイや沿岸域に生息する巻き貝での調査を発端として全国的な調査が行われました。魚類を対象とした調査の多くでは本来雌でしか作られないビテロジェニンという蛋白質が雄の血中に検出されるかどうか調べられました。ビテロジェニンは本来は卵黄になる蛋白質で、女性ホルモンの作用により肝臓で合成され、血液によって卵巣に運ばれ卵に蓄積されます。雄では女性ホルモンはほとんど作られませんから、この蛋白質が雄の魚の血中に出現するということはその雄が環境中で女性ホルモン様

の働きをする物質にさらされている事を示しているというわけです。しかし、この蛋白質が雄の生殖機能に対して直接的に悪影響を及ぼすということは証明されていません。実際捕獲調査された成魚では血中ビテロジェニン濃度が高値を示しているにもかかわらず、正常に精子を作っている場合がよくあります。

一般に体の雌雄は受精後間もない体の各臓器が形成される時期に決まります。近年の研究で魚の場合はこの時期（性分化期）にあらかじめ決められた遺伝子のプログラムによって極微量の女性ホルモンが作られると雌（卵巢）になり、作られないと雄（精巢）になることがわかってきました。性分化期に作用する女性ホルモンの量は成魚雌において成熟を誘起する時の濃度よりはるかに低いことがわかっており、この時期に環境中で女性ホルモンと同じ働きをする汚染物質にさらされることにより、遺伝的には雄である魚で卵ができたり、正常な精巢ができなくなったりすると考えられています。つまり調査捕獲された野生成魚で見られた生殖異常は捕獲されたその時点ではなく、その魚が稚魚期に受けた環境インパクトによる可能性が高いのです。しかし捕獲した成魚から稚魚期に受けた影響を調べることは不可能で、野生の稚魚を捕まえて調査をすることも困難です。

そこで私たちは孵化直後の稚魚からの飼育実験を行い、環境ホルモンとして疑われている物質によって確かに雄の魚で卵や不妊化が起こっていることを確かめました（図）。これまで研究では普通の両親から生まれた稚魚を使われてきましたが、これでは遺伝的な雄（XY）と雌（XX）が半数ずつ含まれているため、卵が出現しても雄に起こった異常かどうかを判断できません。そこで私たちは染色体工学的手法を用いて自然界にはいない超雄（YY）の魚を作出し、これと正常雌（XX）との交配で生まれる遺伝的に全て雄（XY）からなる稚魚集団（全雄群）を用いて研究を進めています。現在、直接的に精子や卵の形成（配偶子形成）に関わっている遺伝子をいくつかの方法で網羅的に単離し、環境ホルモンの影響によりどのような受けるかを調べる試みを開始しています。この中から環境ホルモンによる配偶子形成異常に関与する物を選び出し、遺伝子工学的手法を駆使してこれらの働きを生体外で再現するシステムを構築することで、手間のかかる飼育実験を行わずに環境ホルモンの生殖への影響をモニタリングしたいと考えています。今回はこれまでの研究経過と今後の研究戦略についてご報告したいと思います。

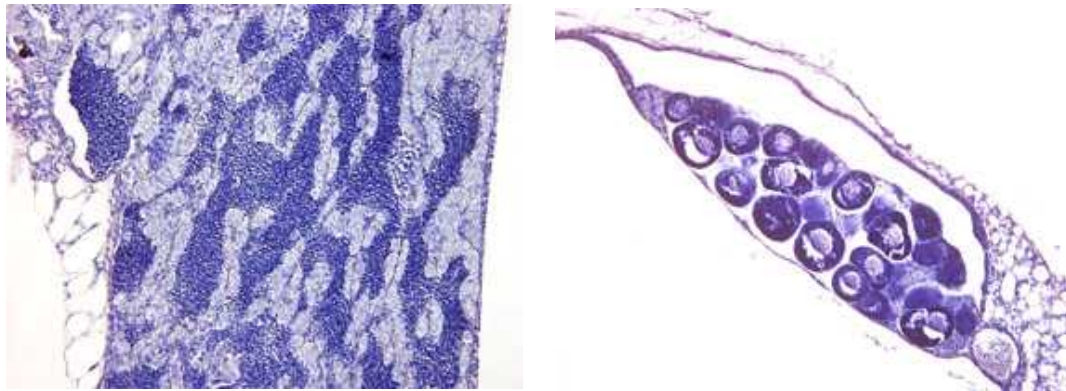


図 ホルモン投与によるコイ遺伝的雄の雌化

コイ遺伝的全雄群に孵化後1ヶ月目よりホルモン非添加（左）と添加（右：エストラジオール1mg/g）を4ヶ月間給餌した。孵化後1年目における両者の生殖腺組織像を示す。非添加群では正常な精子（濃く染まっている部分）が形成されているのに対して添加群では精子は見られず卵母細胞が出現している。