

模擬講義 050801

# 環境ホルモンの貝類への影響

-- 遺伝子から地球環境へ --



2004. 7 東京薬科大学伊豆セミナーハウスにて



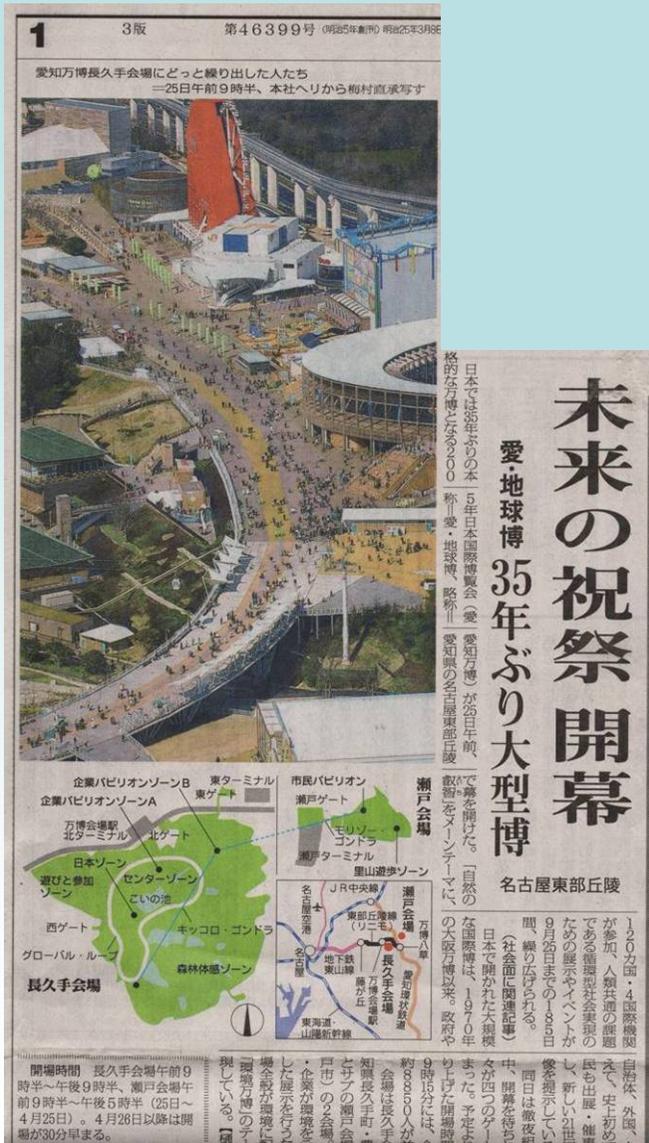
イボニシ

東京薬科大学・生命科学部  
環境生命科学科 高橋勇二

今日の講義ファイルのダウンロード先: <http://www.ls.toyaku.ac.jp/~yuji>

# 愛・地球博

# 愛知万国博覧会



生物・生命が  
キーワード

- 地球環境の保全
- 循環型社会の実現
- 持続可能な発展

# 地球環境問題

## 京都議定書が発効

# 温暖化を防げ!

地球温暖化を防ぐための京都議定書が16日、発効した。97年の採択から7年余り。この間、環境保護の道に進んだ人がいる。世論や政府に働きかけて議定書発効を後押しした非政府組織（NGO）や、温暖化研究の現場で活躍する若者も少なくない。同日、京都市で開かれた記念行事では、ノーベル平和賞を受けたワンガリ・マータイさんが、一人ひとりの行動の大切さを訴えた。

## ノーベル平和賞受賞者ワンガリ・マータイさん

朝日新聞 2005/2/19 朝刊

# もったいない Mottainai

### 小さな一歩でも行動を

ノーベル平和賞  
マータイさん来日

京都市の国立京都国際会館で16日に開かれた記念行事（環境省、京都府、京都市主催）には、アフリカの女性として初めてノーベル平和賞を受賞したケニア環境副大臣のワンガリ・マータイさん（64）の写真も招かれ、「小さなステップでもいい。私たちが行動を起こし、温暖化を減らす努力をしていきましょう」と話した。

マータイさんは、アフリカ各地で30年近

でも大きな存在になれる」と力を込めた。議定書を批准していない国については「フランス思考でいかないといけない。これらの国にいる、議定書に賛同する何百万人も市民と一緒に発効を祝い、各国の政府に働きかけましょう」と呼びかけた。

現代の生活について、「過剰消費を減らさないと、次世代にマイナスの影響を与えてしまう。現在の森を守っていかないといけない」と述べ、アフリカ・コンゴ川流域の保護を求めた。

スピーチは15分。最後に「私たちはまだ未来を変えることができる」と訴えた。

くわたって植林運動を続けてきた。04年にノーベル平和賞を受賞。土壌の浸食を防いだり、女性の社会参加を促したりしてきた。こうした植林運動は、温暖化防止にも結びついている。

シンポジウムでは基調講演に立ち、「市民一人ひとりの行動が、議定書が実り多いものになるかどうかを決定づける」と強調。「力を合わせれば、地域でも世界規模

京都で15分スピーチ

# 世界を舞台に活躍するワンガリ・マータイさん



ケニアでグリーンベルト運動を展開し、ケニアの環境副大臣となる。



2004年ノーベル平和賞を受賞

もったいない  
Mottainai

生物学を学んだ博士

京都議定書発効記念行事に参加するため来日  
2005/2/14

# 地球環境問題

- 1, 地球温暖化
- 2, 砂漠化
- 3, 熱帯林の減少
- 4, 人工有害化学物質による環境汚染  
環境ホルモン(内分泌かく乱化学物質)
- 5, 海洋汚染
- 6, オゾン層の破壊
- 7, 野生生物種の減少
- 8, 酸性雨
- 9, 開発途上国の公害

# 環境ホルモン(内分泌かく乱化学物質)の 影響の例

環境ホルモン(内分泌かく乱化学物質)の悪影響は  
野生動物に先ず現れた。

---

巻き貝の**インポセックス**(メスの貝に雄性性器が発生する。)

日本、ヨーロッパ

オスのマコガレイに**ビテロジェニン**(メス特有の蛋白質)が発現

日本 東京湾など

コイの精巣に、卵子が形成され、オスがメス化した。

日本 多摩川など

サケの甲状腺機能の亢進

米国 五大湖

雌雄同体魚の出現(ローチ)

イギリス

ワニのペニスの短小化、孵化率の低下、個体数の減少

米国 フロリダのアポプ湖の

メス同士で子育てをするカモメ

米国 五大湖

# 内分泌かく乱化学物質の例

## 種類

## 用途

トリブチルスズ、TBT  
ポリ塩化ビフェニール  
PCB

船底塗料、漁網防汚剤  
熱媒体、絶縁材として過去に使用

ダイオキシン  
ビスフェノールA、  
ノニフェノール

ごみ焼却場から主に発生  
ポリカーボネート原料  
プラスチックの可塑剤

DDT

殺虫剤として過去に使用

カドミウム

蓄電池(鋳山廃液)

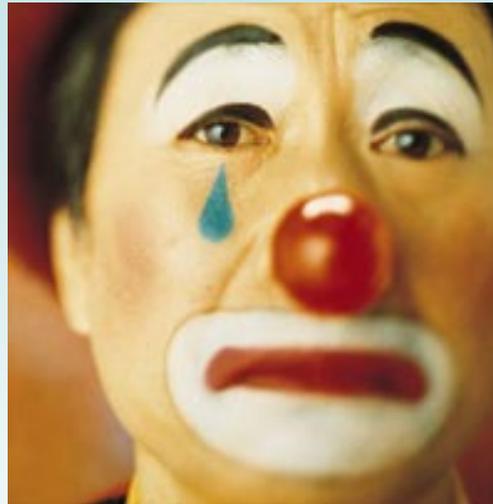
エストラジオール

女性ホルモン

エチニルエストラジオール

合成女性ホルモン(避妊薬)

# 環境ホルモン

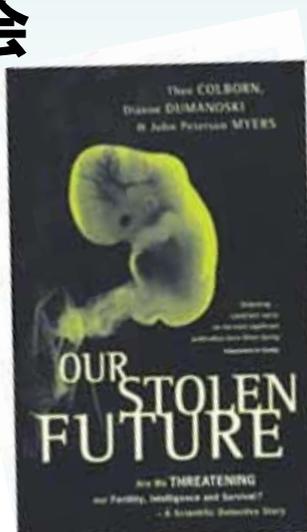


# 環境ホルモン問題の歴史

- 1962 レーチェル・カーソン 「沈黙の春」
- 1991 ウィングスプレッド会議（米国ウィスコンシン州）  
研究者11人による内分泌攪乱物質に関する会議
- 1995 ウィングスプレッド会議  
「化学物質による魚類の発生・生殖の変化」
- 1996.3 シーア・コルボーン 「奪われし未来」
- 1996 内分泌攪乱化学物質の健康と環境への影響に関する  
欧州ワークショップ
- 1997.1 内分泌攪乱化学物質に関するスミソニアンワークショップ
- 1996・1997 通産省、厚生省、環境庁内分泌攪乱化学物質に関する  
検討委員会



Theo Colborn



John McLachlan & Kaji  
'03 New Orleans

# 環境ホルモン(内分泌かく乱化学物質)の定義

定義:

「環境中に存在し、生体内ホルモンの正常な作用を阻害する物質」

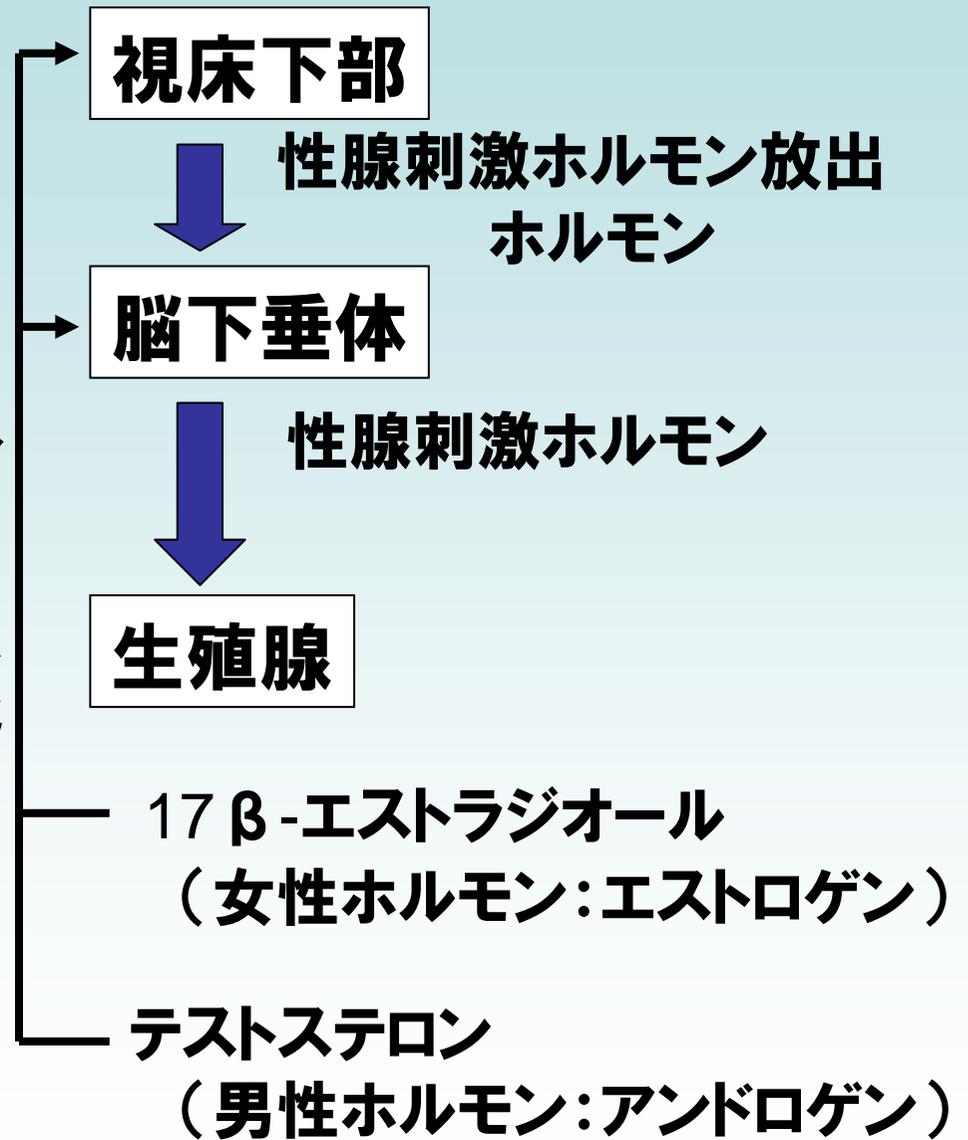
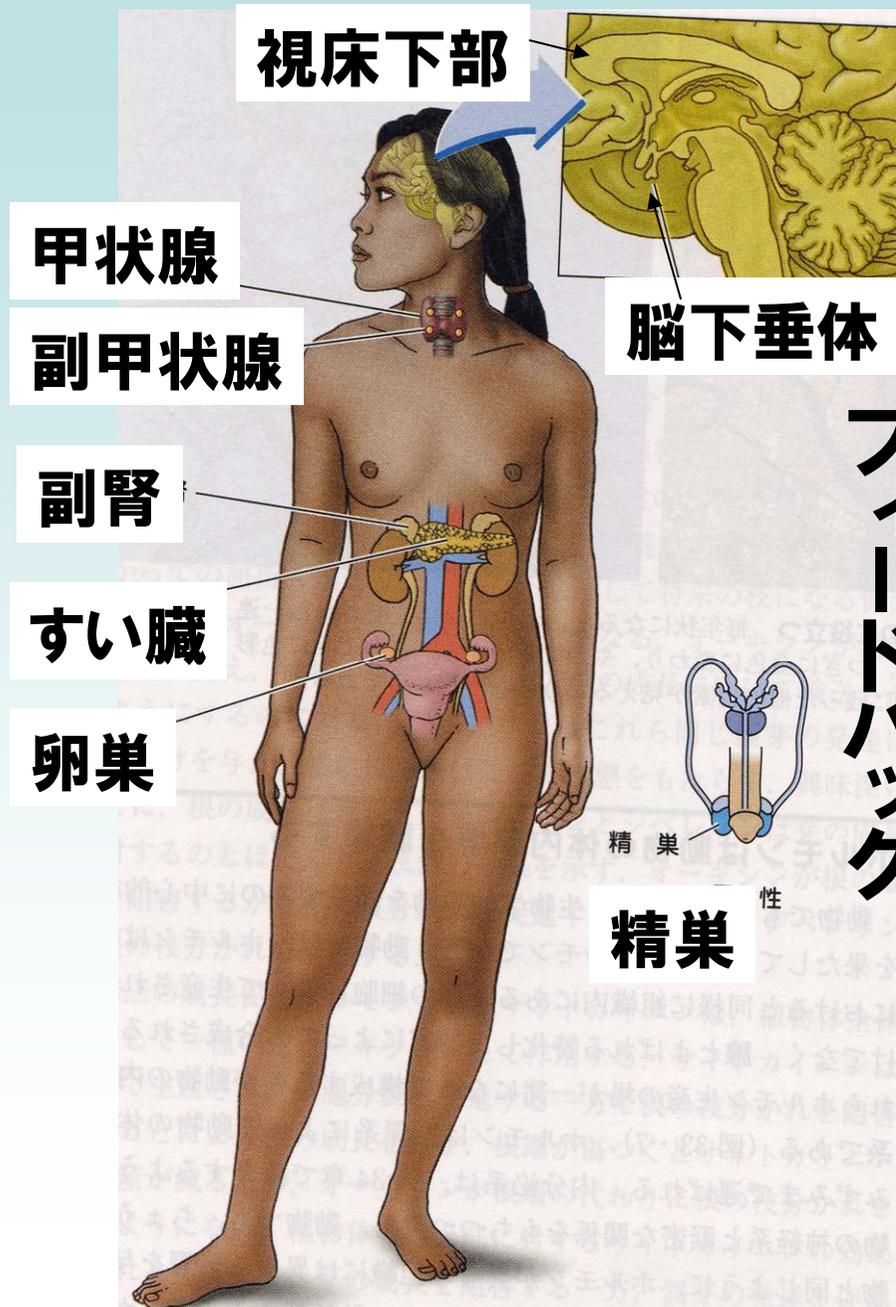
「成体の恒常性、生殖、発生、あるいは、行動に関与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、生体内輸送、結合、そしてそのホルモン作用そのもの、あるいはそのクリアランスなどの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」

# ホルモンとは

**多細胞生物が、生きていく上で必要な機能に整合性を持たせるために用いてる分子信号である。**

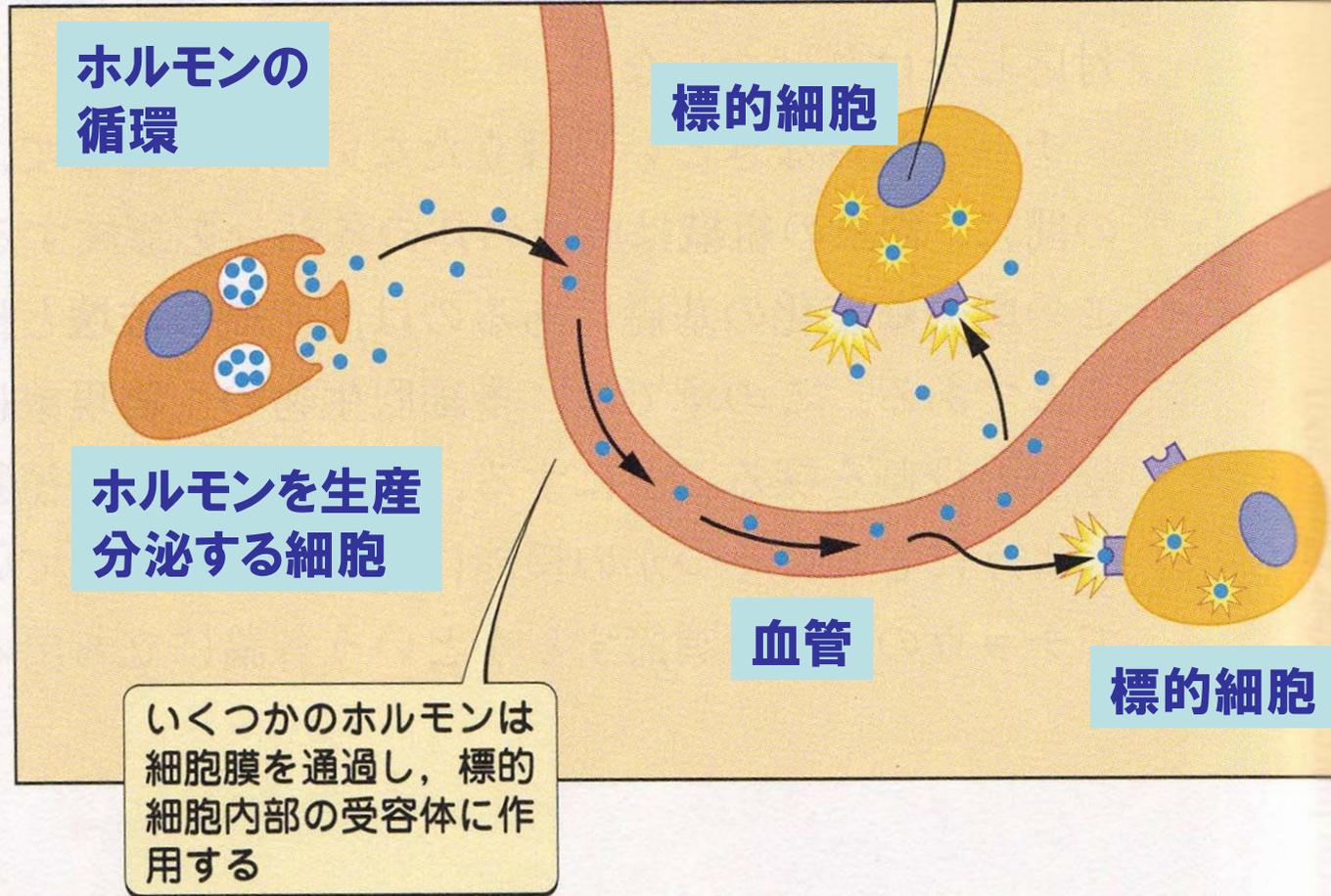
- **遠くの細胞同士が情報をやりとりをする。**
- **体内を運搬される。**
- **微量で働き、ホルモンを合成分泌する細胞とホルモンのシグナルを受容する細胞が存在する。**
- **ペプチドやステロイドに分類されるものが多い。**

# ヒトの内分泌腺と性ホルモン系



# ホルモン作用

いくつかのホルモンは、標的細胞の膜受容体に結合することで効果を発揮する



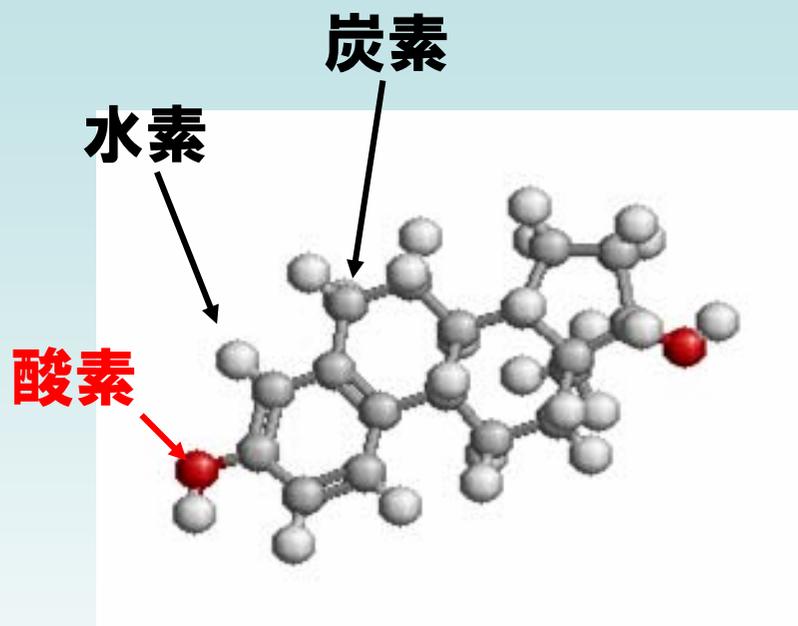
いくつかのホルモンは細胞膜を通過し、標的細胞内部の受容体に作用する

● ホルモン  
鍵



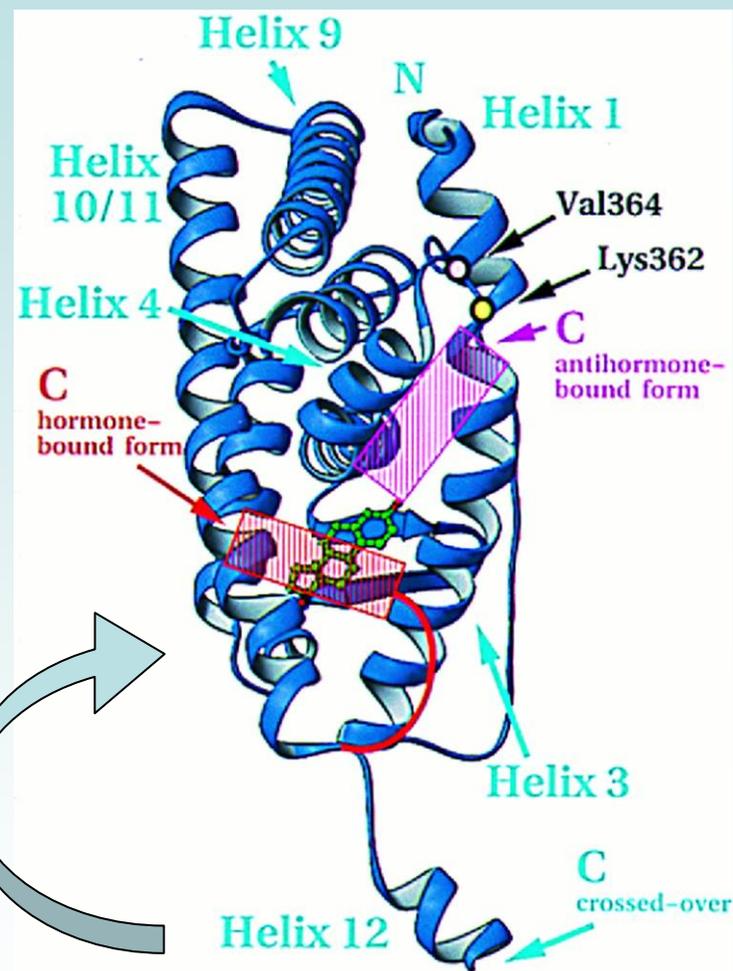
● ホルモン受容体  
鍵穴

# エストロゲンとエストロゲン受容体



17β-エストラジオール

リガンド結合



ヒトエストロゲン受容体の  
リボン図

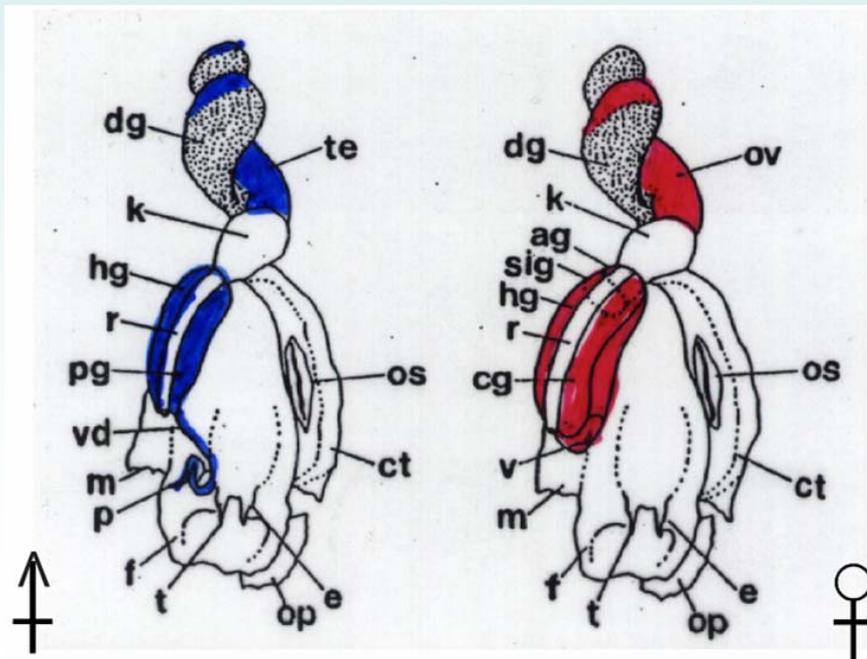
# 軟体動物に起きている環境ホルモン作用



1. 有機スズ化合物の汚染によって、インポセックスが起きている。
2. エストロゲン様の環境ホルモンによって、メスの特徴が増し、オスの特徴が抑制されている。

# 有機スズによるインポセックスの発症

- ・有機スズ：船底や漁網の防汚剤
- ・雌の巻き貝に、雄の生殖器ができる



male

imposex

# 有機スズによるインポセックスの発症

- 1980年代からイギリスの海岸でチジミボラ(巻き貝の一種)にインポセックスが起き、個体数が減少、あるいは、絶滅
- 日本の沿岸に住むイボニシにも観察される
- バイ貝の漁獲量が減少

## • インポセックス発生条件

海水濃度

1ナノグラム／リットル

1グラム／100万トン

縦500m、横200m、深さ2mのプールに1グラム

イボニシの濃度

20ナノグラム／グラム

2万倍濃縮される

# エストロゲン作用を持つ環境ホルモンが 軟体動物に及ぼす影響

ビスフェノールA, オクチルフェノールの暴露によって  
メスでは

産卵数の増加、産子数の増加、雌性付属生殖腺肥大

オスでは

精巢の萎縮



*Marisa cornuarietis*  
リンゴガイ



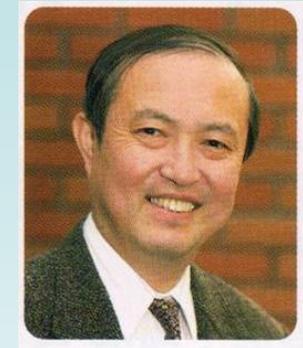
*Nucella lapillus*  
アケキガイ



*Nassarius reticulatus*  
ムシロガイ 18

# イボニシはヒトと同じ 性ステロイドホルモンを持っていた。

イボニシ卵巣から性ステロイドホルモンを抽出し、  
分析機器を用いて化学的性質から同定した。



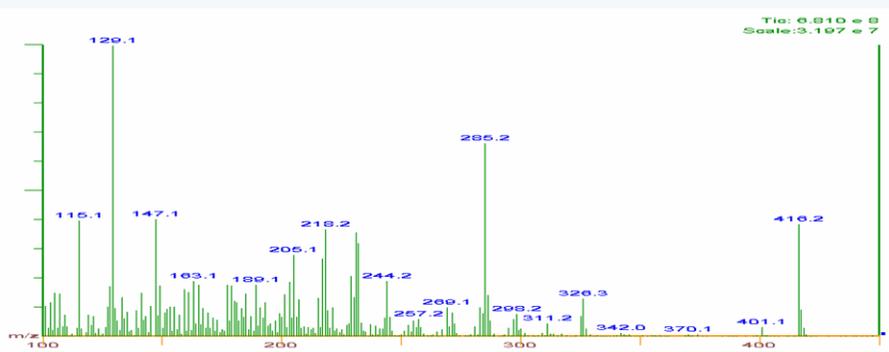
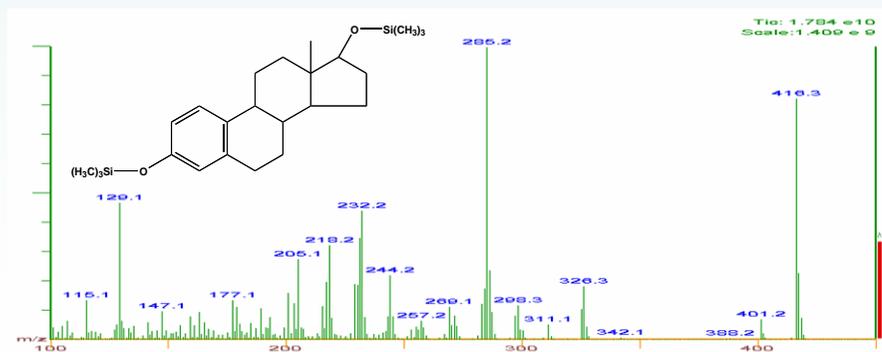
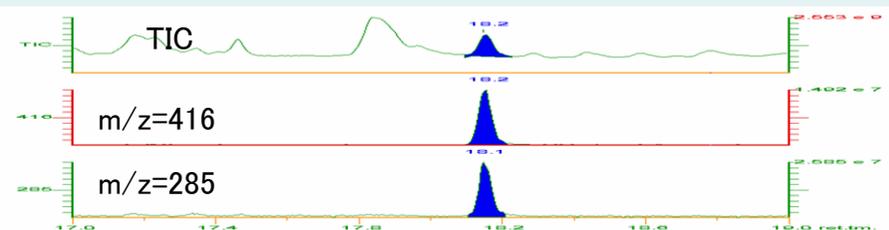
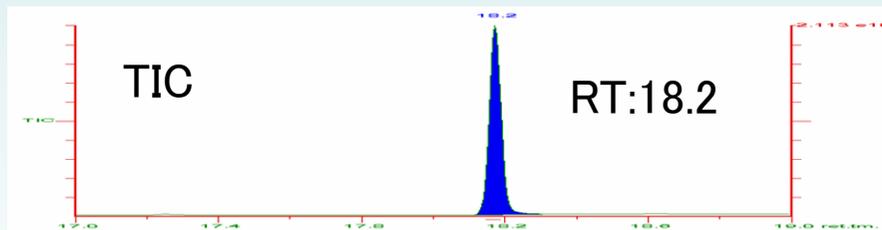
藤原教授

標準物質

イボニシ卵巣由来

(C) Standard ( $17\beta$ -estradiol)

(D) Female d.g./ovary ( $17\beta$ -estradiol)



# イボニシはヒトとよく似た エストロゲン受容体を持っていた。

遺伝子工学の技術を用いて、  
イボニシのエストロゲン受容体をコードする  
遺伝子(cDNA)の塩基配列を明らかにした。

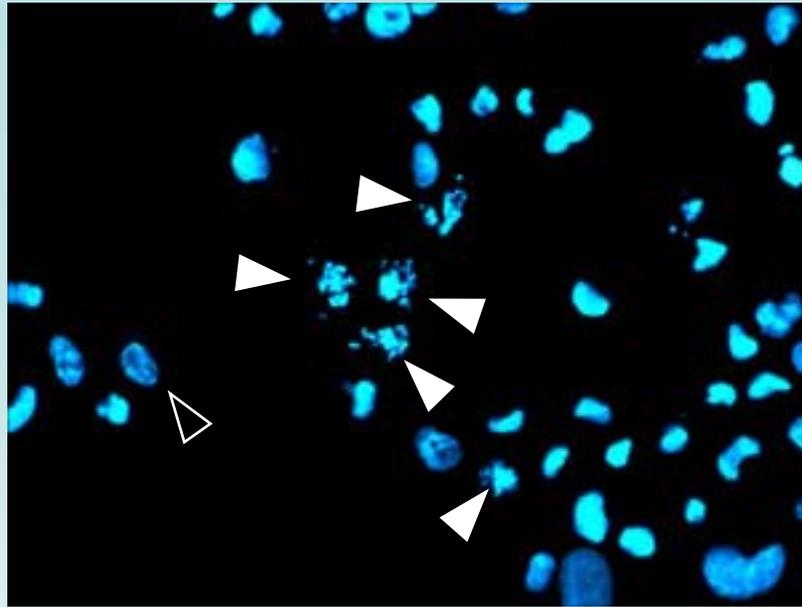


DNA塩基配列決定装置

# エストロゲン受容体遺伝子の アミノ酸配列の同一性

	DBD		LBD		
	A/B	C	D	E	F
tSHR13		100%		100%	
tSHR14		100%		82%	
Human ER $\alpha$		89%		36%	
Croker ER $\gamma$		83%		35%	

**イボニシのエストロゲン受容体は  
エストロゲンに反応する機能を持つ。**



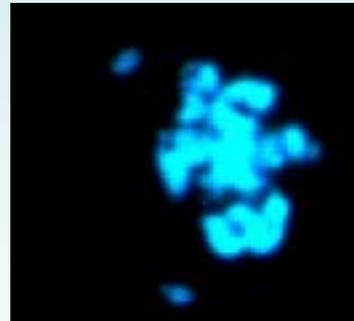
正常細胞

エトポシド



エストラジオール  
エストロゲン受容体

の効果確かめる。アポトーシス細胞

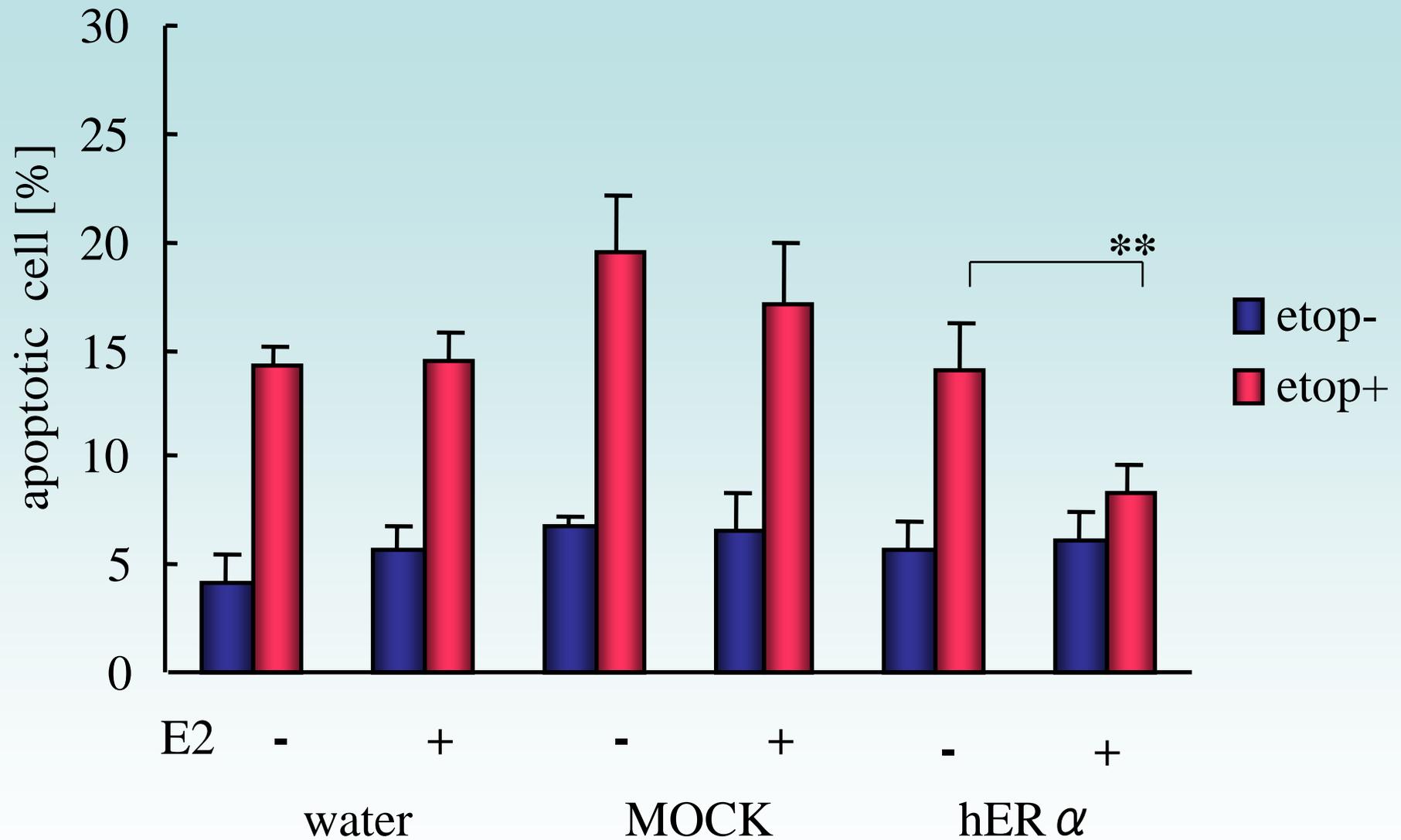


Hoechst33342染色

アポトーシス細胞の形態



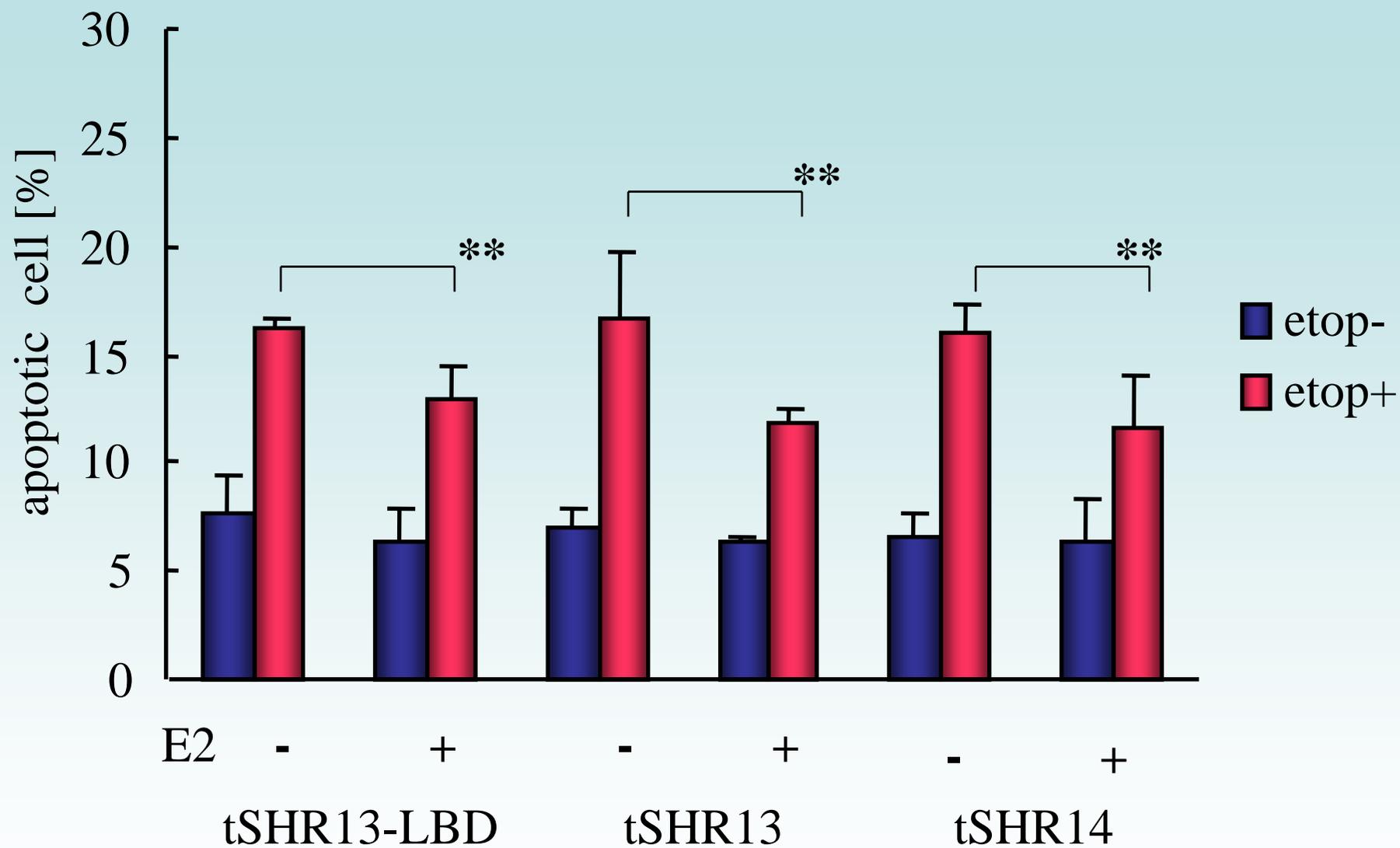
共焦点蛍光顕微鏡<sup>23</sup>



## ヒトエストロゲン受容体のアポトーシス抑制機能

E2;  $10^{-8}$ M, etoposide;  $30 \mu$  M

\*\*;  $P < 0.001$  (water;  $n=3$ , MOCK and hER;  $n=5$ , mean  $\pm$  SD)



## イボニシエストロゲン受容体のアポトーシス抑制機能

E2;  $10^{-8}$ M, etoposide;  $30 \mu$  M

\*\*;  $P < 0.01$  (n=5, mean  $\pm$  SD)

**なぜ、ヒトと軟体動物は内分泌系が似ているのか？**

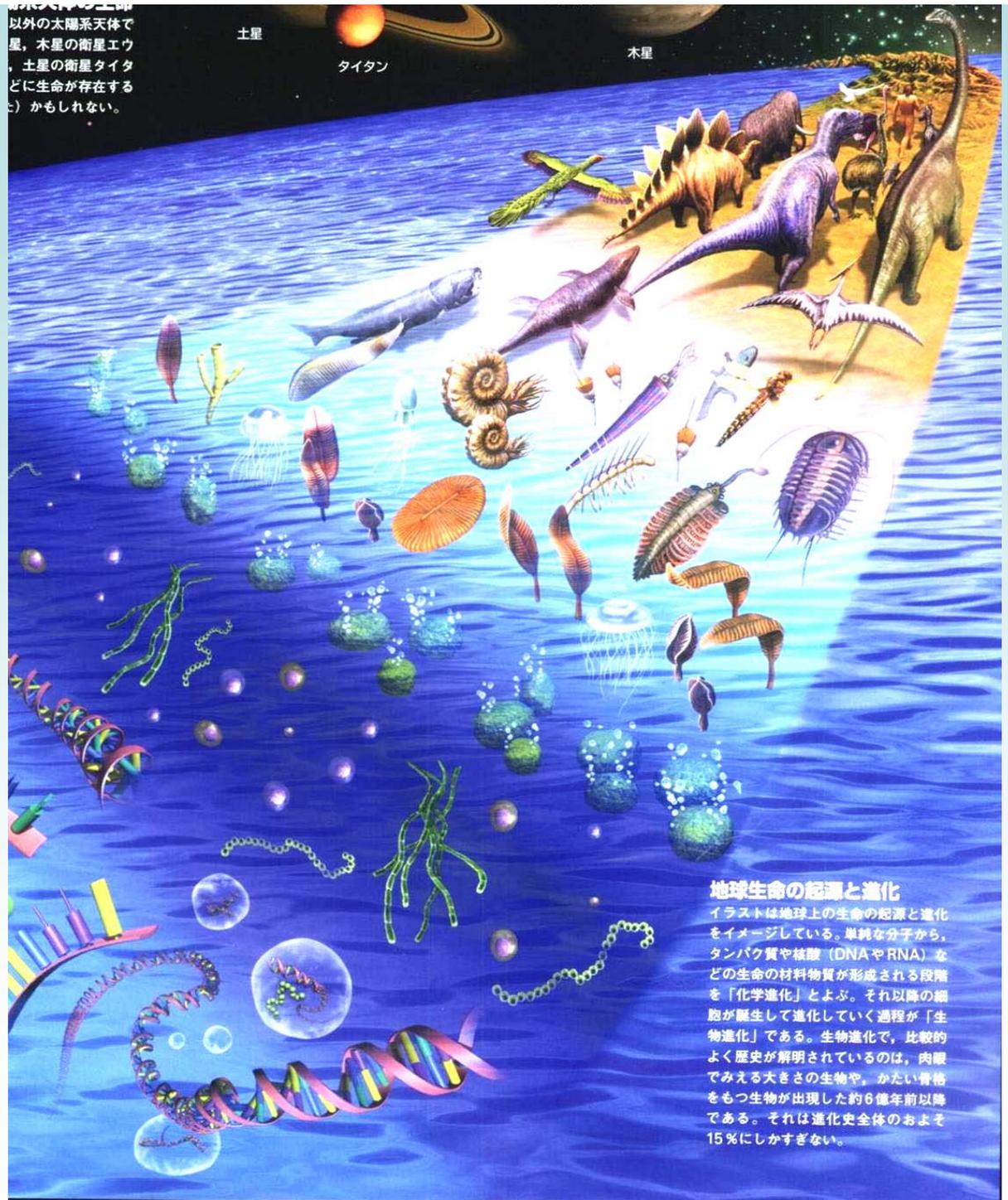
# 生物進化

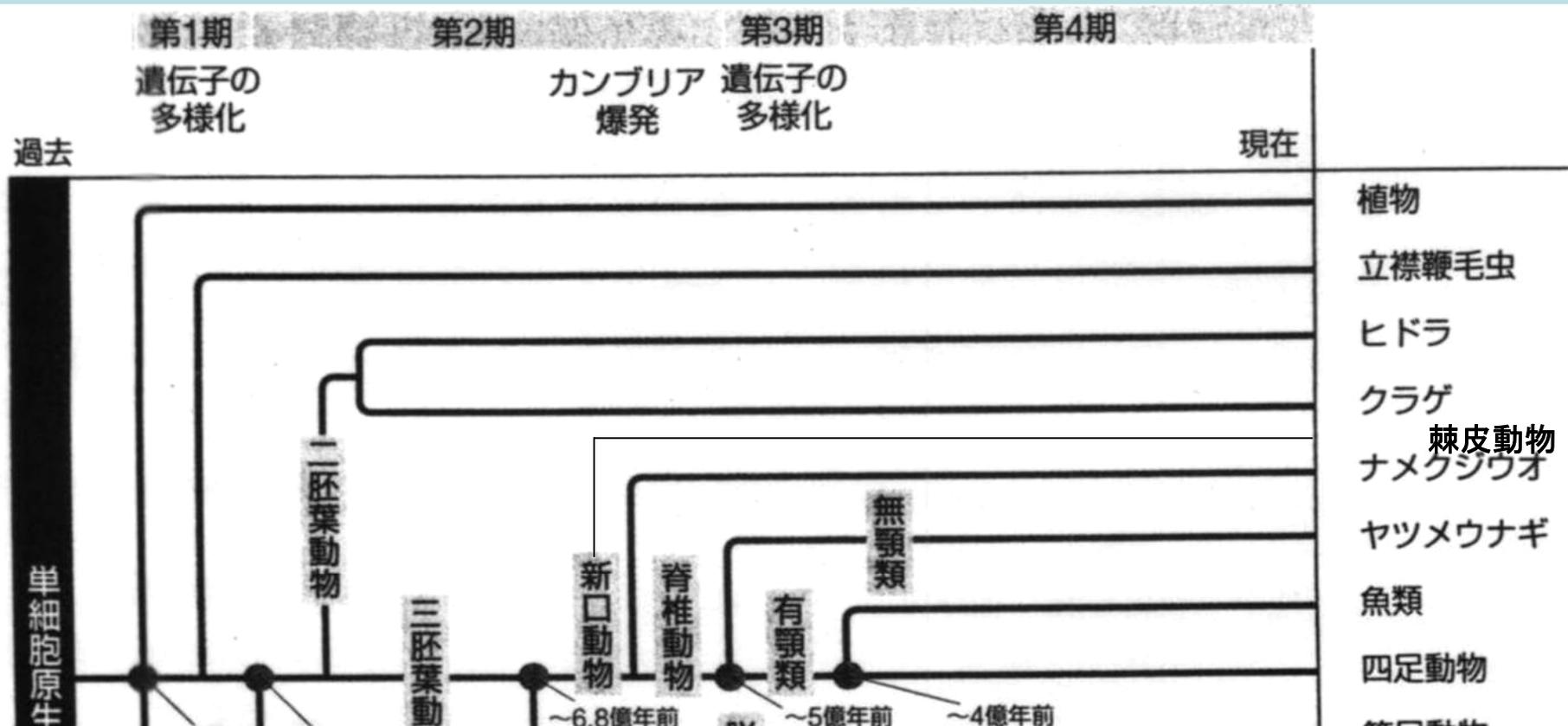
生命誕生後の進化を生物進化とよぶ。

生物進化の過程は、遺伝情報に刻まれている。

遺伝情報の解析から、進化の過程を考える分子進化学が誕生した。

ニュートンムック別冊 2004





・ヒトと軟体動物は進化的なつながりを持っている

・生命を保つために、共通のシステムを用いている。

# 皆さんにお伝えしたいこと

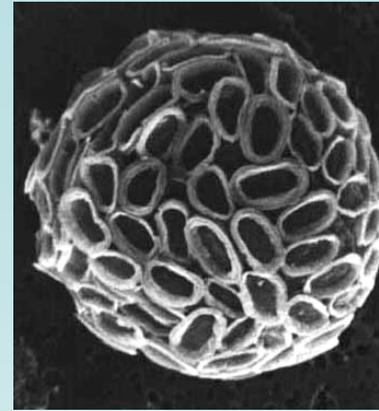
1. 生命科学者は、2つのノーベル賞(平和賞、医学生理学賞)を取れる。
2. 体の働きは、化学情報(ホルモン)によりコントロールされている。
3. 環境に存在する汚染化学物質が、体内でにせホルモン(環境ホルモン)として働くことがある。
4. 貝類とヒトは同じホルモンを合成している。また、形と働きが似た、受容体を持っている。
5. 貝類とヒトは、いわば、兄弟である。進化的なつながりがある。
6. 野生生物を守る研究は、人と地球の両方の健康を守ることに役立つ。



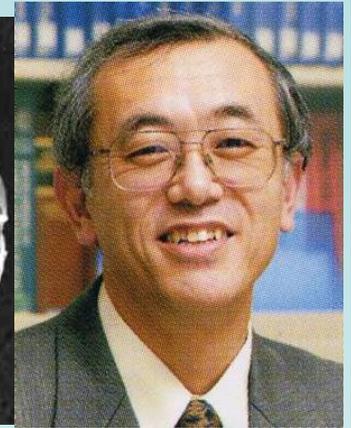
マイマイガの幼虫



命を守る



円石藻



生命  
科学は



地球を  
救う



オオタニシ

生態系  
を守る



ミジンコ

