

1 下記の文章を読んで設問A～Gに答えなさい。

ヒトの発生・発達過程でさまざまな「乱れ」が起こると、自然流産、先天異常や生殖異常、さらにはがん化が起こる。この発生・発達過程に乱れを起こす原因として、遺伝的因子や環境因子などがあげられる。環境因子はとくに最近重要視されており、4つの要因に分けられる。①的要因としては、熱ショックや発熱などの熱に関するもの、放射線に関するもの、さらに胎児が成長する子宮内空間の大きさや、羊水過多による圧力・圧迫に関するものがあげられる。②的要因としては、ウイルスや細菌感染が含まれる。③的要因としては、精神的不安などのさまざまなストレス、麻薬など薬物の常用やアルコール、タバコなど嗜好品の過度の摂取、さらに経済状態や宗教上の制約から生じる栄養状態があげられる。そして④的要因として、環境ホルモンなどがあげられる。

あまり知られていないが、実はヒトの自然流産率は非常に高い。ヒトの精子と卵子が受精しても、生まれてくるのは約3分の1強である。つまり、ヒト受精卵の約3分の2は、着床前胚子、胚子、胎児という分娩までの発生過程の途中で自然流産しているのである。細かくみると、受精卵(着床前胚子を含む)の約3分の1が子宮に着床する前に正常の発生過程から逸脱し流れてしまい、着床から分娩までの胚子と胎児の間にさらに3分の1が自然流産しているのである。ちなみに、実験でよく使われるネズミは、受精すると約9割はちゃんと生まれてくる。つまり、ヒトは他のほ乳動物と比べて、遺伝因子や環境因子によって流産しやすいといえる。当然、大量の化学物質に曝露されると、発生過程での乱れが大きくなり、自然流産の割合が増加する。微量化学物質汚染だと乱れが少なく、流産までは行かないものの、先天異常や生殖異常などの障害があらわれる可能性が高い。したがって大量曝露ではなく、微量の複合曝露だからこそ、次世代への障害、とくに次世代とその家族に対する悪影響が問題となるのである。

微量化学物質汚染のヒトへの影響で一番心配されるのは、胎児・乳幼児曝露による継代的障害である。そのため、化学物質問題が21世紀における重要な課題の一つであると考えられるようになった。2001年の春、北欧、米国の政府機

関は、胎児や子供に対する化学物質曝露に真剣に取り組まなければならないと声明を出している。

しかし、化学物質曝露による胎児への被害は、実は半世紀前から日本でもわかっていたことであった。また、胎児は大人と感受性が違うということは、われわれ研究者の間では常識であった。21世紀に入ってやっと、社会がそのことを認識するようになったといえる。

かつて胎盤は、胎児にとって有害なものから胎児を守る「関所」の役割をすると信じられていた。母体が有害なものを体内に取り込んでも、胎盤のブロック機能が働いて胎児は守られると考えられていたのである。しかし、母親が妊娠中に風疹などにかかると、生まれてくる子供の耳や心臓に先天異常の起こる可能性が高いと指摘され、ウイルスに対しては胎盤のブロック機能は働かないことが知られるようになった。また、タバコも、胎児の先天的な心臓疾患を引き起こすおそれがあることから、タバコに含まれるニコチンに対してもブロック機能は働かないことが知られていた。そして1956年、水俣病の発生で、有機水銀がそれを直接摂取した人々にはもちろん、母親の胎内にいた子供たちにも取り返しのつかない影響を与えることが明らかになった。環境化学物質が胎盤のブロック機能で防がれることなく胎児に到達し、脳神経の異常も含めた先天異常を引き起こす可能性のあることが不幸にも実証されてしまったのであった。

さらに、1960年代に入ると、つわり防止薬のサリドマイドが、妊娠中の母親には何の影響も及ぼさないにもかかわらず、強い催奇形性を持っていたため、子供たちに手足の短縮などを引き起こすことがわかった。このサリドマイド事件の教訓は、水俣病と違い、化学物質の胎児に対する影響が、母親には影響がみられなくても起こりうるということであった。それだけ、胎児は化学物質に対して過敏に反応してしまうということで、化学物質に対する胎児の感受性は成人とは比較にならないほど高いことがわかった。

そして、1970年代に入ると、さらに衝撃的な事件が明らかになった。妊娠中に治療のために合成女性ホルモンのDESを服用した母親から生まれた若い女性に、子宮頸がんや膣がんが誘発されていることが判明したのである。DES事件の教訓は、水俣病やサリドマイド事件の教訓よりさらに奥深いもので、母親には

害がなく、しかも生まれた子供に出生時なら影響が認められなかったにもかかわらず、十数年後になって悪影響が出てくることがあるというものだった。これら過去の化学物質事件から得られた貴重な教訓の延長上に、現在の環境ホルモン問題に対する危機感があるといえる。

ヒトの胎児は臍帯(へその緒)と胎盤を介して母親とつながっている。胎盤は、胎児側と母体側の両方の組織からつくられている。両者の間には隙間があり、そこは母親の血液で満たされている一方、胎児側の血液も毛細血管を流れてこの隙間に達する。しかし胎児側の血液は、毛細血管の内皮細胞などによって隔てられているので、母親の血液と直接混じり合うことはない。

胎盤の働きは主として3つある。1つ目は母親と胎児の間のガス交換と栄養補給である。胎児は母体から酸素や栄養を受け取り、逆に二酸化炭素や老廃物を母体へ渡す。またこのとき母親の持つ免疫を胎児に伝えるという役割も胎盤は担っている。2つ目は、胚子や胎児の発生・発達、つまり妊娠の継続に必要なホルモンを産生することである。

3つ目の働きは、前述した胎児の防御装置としての「胎盤関門」である。胎盤は、母親の血液中の物質をすべて通過させて胎児側に送り込むのではない。選択的にある物質を取り込むこともあれば、選択的に移行を防ぐこともある。自然の中にある毒物や大部分の病原菌などは通さないで、病気から胎児を守る働きをしているのである。これが「胎盤関門」と呼ばれる機能である。胎盤関門の働きは、胎児に悪影響を与えるものから守るために、長い進化の過程で徐々につくられてきたものと考えられている。しかし、この胎盤関門は、ウイルス、アルコール、ニコチン、麻薬、さらにはある種の薬や鉛、有機水銀などの化学物質を通してしまふ。胎盤を通ることのできるこれらの物質は、胎児にとっては毒物となることが多い。胎児は母親の子宮内にいる約10ヵ月間に劇的な成長を遂げている。とくに妊娠初期は細胞分裂が盛んに行なわれ、ほとんどの臓器や器官は、受精後第4～8週の「胚子(胎芽)期」と呼ばれる時期に形成される。そのため、この時期に障害を与える要因が作用すると、重篤な奇形が生じやすい。この時期はウィンドウ期(臨界期または感受期)と呼ばれ、有害な化学物質にさらされたり、母体が風疹などに感染したりすると、さまざまな障害や健康被害が出ることもある。この

ウィンドウ期にある種の化学物質(薬物)にさらされたことによって起きた不幸な例としては、前述のサリドマイドによるアザラシ肢症があまりにも有名である。四肢奇形に対する胎児の感受性がもっとも高いのは、ヒトの発生過程の受精後8週目(胎齡)までである。

このサリドマイドの悲劇は、化学物質の胎児移行に関する重要な教訓を含んでいる。胎盤の構造は、ほ乳類でも動物種によって違い、それによって化学物質の胎児移行も異なるということである。ヒトの胎盤構造はサルに近いが、ネズミとはいくぶん異なるのである。サリドマイドによる先天奇形アザラシ肢症は、通常の催奇形性を含めた生殖発生毒性に対する安全性試験で用いるネズミでは起こらなかったのに、ヒトでの被害が出た後に行なったサルでの試験では起こったのである。このことは、ヒト胎児に対する化学物質の影響を考えるうえで、曝露される時期と胎盤経由の胎児移行が非常に重大な事項であることを示す。サルを用いた安全性試験をすべての化学物質について行なうのは費用、倫理的面などから問題が多く、現在はどの国でもネズミを用いて催奇形性を含めた生殖発生毒性に対する安全性試験が行なわれている。微量化学物質曝露の影響が従来の安全性試験で検出できない現象を含むことを考えると、新しい試験法を開発することが、微量化学物質のヒト胎児への複合曝露予防への道である。

現在、日本で生まれる赤ちゃんのおよそ100人に1人は、外見的にすぐわかる先天異常を持って生まれてくることが報告されている。そして学童期までには、内臓の異常や知的障害などがわかるようになり、先天異常の定義に含まれる児童の割合が6～7%にもなる。2001年に報告された日本母性保護産婦人科医学会モニタリング・プログラムにおける先天異常児出生状況の結果について、平原史樹教授らは、最近、水頭症、ダウン症候群、二分脊椎、尿道下裂に増加傾向がみられると指摘している。尿道下裂は環境ホルモンとの関係が取りざたされている異常の一種で、この方面からのさらなる検討が必要である。また、カリフォルニアのごみ処理場から0.25マイル(400メートル)以内に住んでいた妊婦から生まれた赤ちゃんに、心奇形が対照群の4倍も多くみられたという報告がある。

先天異常の原因は多彩である。遺伝的なものもあれば環境因子によるものもある。先天異常全体の中で、原因のわかっているものは約3分の1で、原因不明の

ものは約3分の2もある。原因が単一のものとなっているケースにおけるそれぞれの原因の全体に占める割合は、単一変異遺伝子が約20%、染色体異常が5~10%、母体の疾病が2~3%、子宮内感染が2~3%、物理的要因が1~2%程度で、化学物質が単独で主たる原因となっているものは1%以下とされている。

^D
環境ホルモンがヒトに対してとくに大きな影響を与えると想定されるのは、胚子期を含めた胎児期である。胎児期にどれくらいの環境ホルモンに曝露されていたか調べる方法として、胎児の血中や組織に存在する化学物質を測定するのが理想的である。しかし、現実にはヒトの胎児から血液を採取することは不可能である。そこで、母児ともに負担のない方法として、臍帯(へその緒)および臍帯血中の化学物質を測定する方法が試みられている。筆者らもこの方法を用い、日本人の胎児における化学物質への曝露の調査を行なっている。臍帯は胎児組織の一部であり、しかも検体収集が簡便でもあるため、環境ホルモンの母体から胎児への移行や蓄積を検証するために用いた。現在までのところ、蓄積性の高いダイオキシン類、PCB類、DDT類、ヘキサクロロシクロヘキサン、クロルデン類、重金属が、調査対象となったすべての臍帯から検出されている。また、母体で代謝されやすいことから、胎児への移行はないと思われていたビスフェノールAも検出された。

この事実は、これらの化学物質によるヒトの胎児での複合汚染が現実起こっており、胎児は環境ホルモンから守られていないことを証明するものだ。ここで注意しなければならないのは、これらの化学物質が胎児を汚染している化学物質のすべてではないということである。このような微量化学物質を検出する場合、ある程度検出される可能性のある化学物質をターゲットにして、高性能の精密分析装置にかける。しかし、ある検体に存在する化学物質をすべて検出することはできない。つまり、ある妊婦から、ターゲットとしていた5種類の化学物質が検出されたとしても、その妊婦は5種類の化学物質にのみ汚染されているとは限らないのである。

さらに、第一子を産んだときの母親の年齢と、そのときの臍帯中の環境ホルモン濃度との関係を調査した結果、蓄積性が高いPCB類では、母親の年齢が高くなるにつれて、臍帯中から検出される濃度が高くなる傾向が認められた。これ

は、PCB類は以前から報告されているように、年齢にともなって人体(母親)中の蓄積量が増えているのみならず、第一子を産む母親の年齢が高くなるにつれて、胎児に移行する量も増えることを意味している。しかも、多数の蓄積性化学物質の胎児への移行が、同様の割合で、母親の年齢とともに増加していることも意味している。つまり、初産が高齢化している現在の日本では、胎児が蓄積性の高い環境ホルモンに曝露されることは、複合汚染の面も含めて深刻化していると思われる。

調査の結果、一部の人では蓄積性の高い物質の体内濃度は比較的高い濃度に達しており、PCBなどの1つの有機塩素系化学物質の濃度が高いと他の有機塩素系化学物質の濃度も高い、という相関関係がみられることもわかった。

それでは、複合曝露のリスクは単独物質の曝露によるリスクより高くなるのだろうか。これに対する明確な答えは現在のところ存在しない。しかし2001年、米国環境保護庁のアール・グレイ博士らは、ラットを使った実験で、アンドロゲンがレセプターにくっつくのを妨げる働きのあるプロシミドンと環境ホルモンの一種とされるフタル酸ジブチルとを使って、尿道下裂の出現率を調べた。その結果、それぞれ単独では尿道下裂の発生に影響を与えない濃度でも、2種類が同時に投与された場合、尿道下裂が50%近くに発症したと報告している。この結果から考えると、ヒトにおいても、一つ一つの物質は低濃度でも、複合的に存在することにより悪影響が出てくる可能性は否定できない。

各種環境ホルモンの胎児移行を考えると、ダイオキシン類、PCB類、DDT、DDEなどの蓄積性の高い物質と、ビスフェノールAなどの蓄積性の低い物質にわけて考える必要があると思われる。蓄積性の低い物質は母体内からの排泄が早いと考えられ、妊娠中の摂取を控えることにより、胎児への移行を予防することは可能であろう。しかし、蓄積性の高い物質は、妊娠前の母体への蓄積があるため、妊娠可能年齢^Fになってから胎児への移行を防ぐことは困難と考えられる。

では今後、日本人へのダイオキシンや環境ホルモンの悪影響の可能性^Gについてのどのように検討していくべきなのか。

(森千里『胎児の複合汚染』中公新書(2002)より一部改変)

設 問

A：空欄①～④にふさわしい語を以下の㉗～㉙の中から選び、答案用紙
1-1 のA欄にその記号を記入しなさい。

㉗ 生物 ㉘ 物理 ㉙ 化学 ㉚ 社会・文化

B：微量の化学物質曝露がヒトに悪影響を及ぼしますが、その及ぼし方の大きな特徴を3つあげて、答案用紙 1-1 のB欄にそれぞれ日本語25字以内ずつで記入しなさい。

C：下線部Cについて、「倫理的問題」とは何がどう問題なのか、あなたの考えを答案用紙 1-1 のC欄に日本語50字以内で記入しなさい。

D：下線部Dを読むかぎり、化学的要因は先天異常においてさほど大きな原因でないといえますか。あなたの考えとその理由を答案用紙 1-1 のD欄に日本語50字以内で記入しなさい。

E：環境ホルモンなどの微量化学物質汚染へ対策をたてることをむずかしくし、同時にまたその必要性を大きくしている要因は何でしょうか。科学的な面および現在の日本における社会的な面の両面から、答えを答案用紙 1-2 のE欄に日本語125字以内で記入しなさい。

F：下線部Fで、「胎児への移行を防ぐことは困難」とありますが、それではどのような対策をたてることが求められるでしょうか。あなたの考えを答案用紙 1-2 のF欄に日本語50字以内で記入しなさい。

G：下線部Gについて、日本人へのダイオキシンや環境ホルモンの影響についてははっきりさせるために、具体的にはどのような研究を行なうことが必要だと考えますか。答案用紙 1-2 のG欄に日本語で箇条書きしなさい。