

## 海に生きる動物たち（全 12 回）

### 第 12 回 環境ホルモンとサケの稚魚

浦野明央（北海道大学名誉教授）

サケの仲間の多くは、稚魚期から幼魚期に河川にいたものが海に降り、餌の豊富な北洋を回遊して成長するが、成熟すると産まれた川（母川）に回帰して子孫を残す。川から海に降る時は、海水に進出することを予測して、体色が銀色になる銀化変態を示す。一方、母川に回帰する時には、河川に溯上する前から、淡水に適応することを予測した生理的な変化が起きている。いずれの場合も、サケは変化した環境水の塩濃度に受動的に順応する浸透圧調節ではなく、来るべき塩分環境の変化を予測して能動的に適応するプログラムされた現象であるとされている（第 10 回参照）。

サケが見せるこの海水や淡水に対する適応プログラムは、成長あるいは成熟にともなって進むが、その進行はしばしば環境要因の影響を受ける。前回、その実例として、沿岸の海水温が高いと、母川に回帰してきたサケの溯上が遅れること、また、そのため、淡水適応のプログラムが成熟とともに進んでいるのに、サケは海水中にとどまってしまうことを紹介した。それというのも、サケは、主に海洋の表層を生活の場に行っているためである。

ここで気になってくるのは、化学的な汚染物質の影響である。海は広い、と言っても、表層水と深海水の間での化学物質の移動は限られており、どうしても沿岸の表層における汚染物質の濃度は高くなる。幸い、これまで、私達が食用にしているサケの成体が汚染されているという報告はないが、稚魚や幼魚が汚染物質の影響、とくにいわゆる「環境ホルモン<sup>1)</sup>」に曝されて海水適応能が低下する、という報告がある。今回はこの問題について取り扱おう。

#### 問題の発端

1980 年代に入って、サケ類も含めた多くの魚種に、環境ホルモンによると考えられる孵化率の低下、胚や幼生の生存率の低下、幼生の発達の遅れ、といった症状が見られることが、ヨーロッパや北米の各地から報告されるようになってきた。1990 年代になって、北米の五大湖に生息するサケ科魚類、とくに

レイクトラウトに、さいのう水腫症 (blue-sac 病) とよばれる病気がしばしば発症することが問題になった。この病気にかかったサケの仔魚は成長できずに早死にし、わが国の孵化場でも発生したという報告例があるが、その原因は究明できていない。しかし、五大湖の場合は、PCB も含めた複数の汚染化学物質に曝されたことが原因であることが、実験的にも確かめられている。バルト海のタイセイヨウサケでも同様の症例が報告されている (Damstra 他, 2002)。

90年代末になって、サケ類の仔・稚魚の海水適応を、エストロゲン様の作用をもつ環境ホルモンが阻害している可能性が明らかになってきた。1970年代の中頃から1980年代の中頃にかけて、カナダ東部の森林では、トウヒの芽の害虫を駆除するために、メタシル 1.8D という殺虫剤が大量に空中散布された。メタシル 1.8D が散布された森林は、タイセイヨウサケが溯上し産卵する河川が分布する地域にあり、しかも散布の時期は、仔・稚魚が成長あるいは銀化する春先から初夏にかけてであった。このメタシル 1.8D の散布に対応するかのようになり、タイセイヨウサケの漁獲高が減少し、銀化した2年魚の死亡率が異常な値に達した (Fairchild 他, 1999)。

メタシル 1.8D の主成分はアミノカルブという殺虫剤であるが、その溶剤としてアミノカルブの3倍量の4-ノニルフェノール (4-nonylphenol, 以下4-NP と略す) が含まれている。4-NP はエストロゲン様の作用をもつ環境ホルモンである (図1)。タイセイヨウサケが生息する河川中の4-NP は、ホルモン様作用を現すのに十分な濃度であったと推定されている。なお、タイセイヨウサケの1年魚への4-NP の投与は、鰓のナトリウムポンプ (第10回参照) を構成するタンパク質の遺伝子発現の低下、ポンプ活性の低下、および塩類細胞の減少をもたらすため、海水適応能が低下する、すなわち銀化変態を妨げる。一方、同じ個体で、4-NP は、エストロゲンと同様、肝臓におけるビテロゲニン (卵黄タンパク質の一つ) の合成を高める。したがって、エストロゲンと同じ様に性成熟を促進する4-NP の働きが、逆に銀化や海に降る行動を抑制することになるのだろうという (Madsen 他, 1997)。

## 研究の進展

**エストロゲン受容体** 4-NP のような環境ホルモンがエストロゲン様の作用を示すためには、エストロゲン受容体 (ER) と結合することが必要である。そ

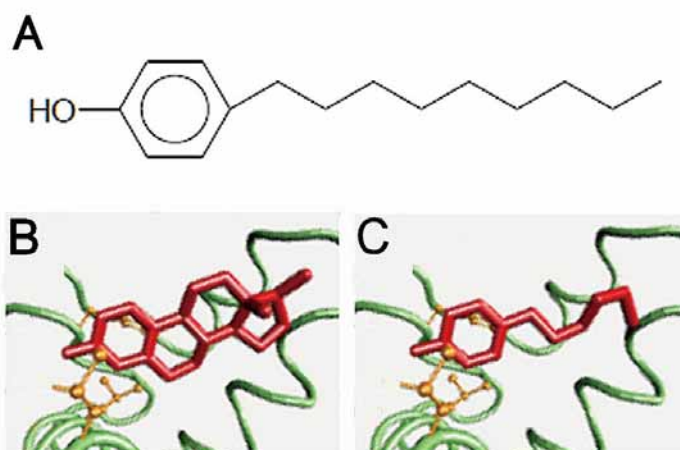


図1 4-ノニルフェノールの構造およびエストロゲン受容体への結合様式。

A：フェノール核と炭素の直鎖からなるノニルフェノール分子 ( $C_{15}H_{24}O$ )。

B：エストロゲン受容体に結合した  $17\beta$ -エストラジオール。C：エストロゲン受容体に結合したノニルフェノール。フェノール核と炭素鎖が作る立体的な構造が、受容体に結合している  $17\beta$ -エストラジオールの構造に似ていることに注目して欲しい。

ここで、筆者の研究室は米国・地質調査所の S.D. マコーミック博士および水産総合研究センターの伴真俊博士との共同研究により、サケ類の銀化にともなう ER 遺伝子の発現をベニザケの 1 年魚で解析したところ、銀化が始まる 4 月に、肝臓における ER 遺伝子の発現が、一過性に、銀化が始まる前の 3 月より 10 倍以上も高まっていた (図 2)。鰓の ER 遺伝子発現も、肝臓ほどではないが、2.5 倍あまり高まっていた。しかも、肝臓と鰓で見られたこの遺伝子発現の高まりが、エストロゲンより 4-NP の投与でより大きく抑制されたのである (Luo 他, 2005)。これらの結果は、上に述べた 4-NP の肝臓におけるビテロゲニン合成の促進および海水適応能の低下に、受容体遺伝子の働きが関係していること、また銀化が始まる時期に ER 遺伝子の 4-NP に対する感受性が高まっていることを示すものであろう。

**インスリン様成長因子と甲状腺ホルモン** 成長ホルモン、インスリン様成長因子 I (IGF-I)、甲状腺ホルモンなどが、サケ類の銀化、降海、海水適応という一連の、いわばプログラムされた現象の制御に関わっている。上にふれたマコーミック博士の研究室では、銀化しつつあるタイセイヨウサケの幼魚にエストロゲンあるいは 4-NP を投与し、7 日および 14 日後に採血して、血中のホルモン濃度を測定し、IGF-I および甲状腺ホルモンの濃度が低下していることを見いだした。血中のビテロゲニン濃度は上昇していたが、一方で海水適応能は

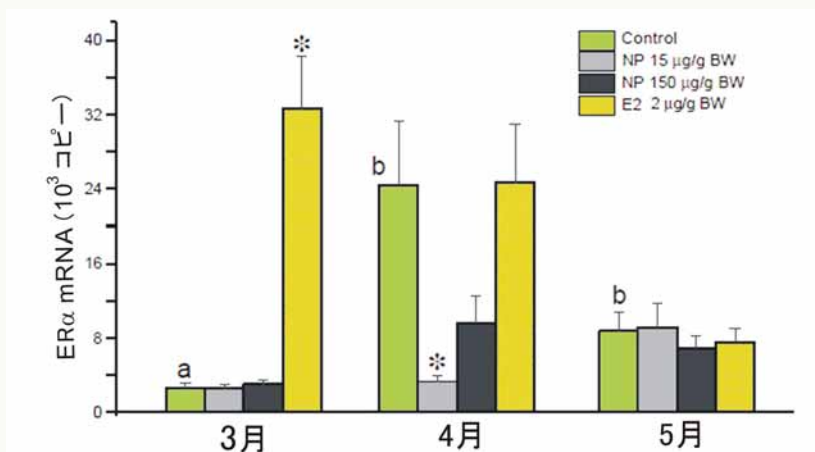


図2 銀化前後のベニザケ幼魚の肝臓における $\alpha$ -エストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) 遺伝子の発現。発現量を mRNA のコピー数で示した。対照群 (Control) の遺伝子発現が銀化変態期前半の4月に高まる。この時期にノニルフェノール (NP) が遺伝子発現を強く抑制している。なお、3月はまだ銀化の前、5月は銀化変態期の後半。E2, 17 $\beta$ -estradiol。

低下していた。成長ホルモンは海水適応ホルモン、と言われているが、血中の成長ホルモン濃度には、目立った影響が見られなかった (McCormick 他, 2005)。実際には成長ホルモンの作用を受けて、肝臓や鰓で合成される IGF-I が、鰓の細胞の機能を制御している。また、甲状腺ホルモンは、皮膚のグアニン色素の合成を促進して、体色を銀色にしている。したがって、エストロゲンや 4-NP は、銀化あるいは海水適応能の制御に直接関わるホルモンの働きを抑制していると言えるだろう。

**仔魚期の 4-NP に対する高い感受性** まだ卵黄嚢をもつタイセイヨウサケの仔魚を 4-NP に曝すと、50% という高率で死亡するだけでなく、生き残った個体も、1年後の銀化の時期に著しく海水適応能が低下していた。この海水適応能の低下は、血中 IGF-I 濃度や甲状腺ホルモン濃度の減少にともなったものであると考えられるという (Lerner 他, 2007)。従来のサケ類を用いた環境ホルモンの研究では、銀化した1年魚を用いることが多かったが、ここに述べた報告は、仔魚が 4-NP に対して高い感受性を持っており、しかも、まだ卵黄嚢をもっている時期の 4-NP の影響が1年後に深刻な影響をもたらすことを明らかにしている。このような実験的アプローチは、これまでのサケ類の環境ホルモンの研究にはなかったものであるが、サケ類への環境ホルモンの影響を明らかにしていくためにはたいへん重要であろう。

遺伝的にプログラムされている生物現象は、ランダムに生ずる現象にくらべて、環境ホルモンの影響を受けやすいとされている。サケ類の稚魚の海水適応能が、環境ホルモンの影響を受けやすいのはそのためもあるが、発生・成長のプログラムが進行している途上で、環境ホルモンが作用するためでもある。しかしながら、環境ホルモンが、どのような機構でプログラムの進行に影響を及ぼしているのかは、まだよく分かっていない。新たな環境ホルモンの被害を生みださないためにも、発生内分泌学な観点で、この分野の基礎研究を進めていくことが大切なのであろう。

註

- 1) 環境ホルモン：内分泌攪乱化学物質（endocrine disrupting chemicals, EDCs）の一般的な呼び方。「動物の内分泌系の機能を変化させ、その結果として健康に有害な影響を生ずる単一のあるいは混合した外因性化学物質」として定義されている（Damstra 他, 2002）が、その大半にエストロゲン（雌性ホルモン、人では女性ホルモン）に似た作用が確認されているという（高杉暹, 井口泰泉, 1998）。参考までに、2種類あるエストロゲン受容体（ER $\alpha$ とER $\beta$ ）へのステロイドおよび環境ホルモンの結合能を以下の表に示した。結合能は、主要なエストロゲンである17 $\beta$ -エストラジオールの受容体への親和性を100として比較してある。

化合物	ER $\alpha$ への結合能	ER $\beta$ への結合能
17 $\beta$ -エストラジオール	100	100
ジエチルステルベストール	236	221
プロゲステロン	<0.01	<0.01
テストステロン	<0.01	<0.01
タモキシフェン	4	3
DDT	0.01	0.02
OH-PCB-L	3.4	7.2
4-オクチルフェノール	0.02	0.07
ノニルフェノール	0.05	0.09
ビスフェノールA	0.01	0.01

日本比較内分泌学会編 ホルモンハンドブック(2007)より



## 参考文献

高杉暹, 井口泰泉 (編著) : 環境ホルモン, 丸善ライブラリー (1998)

Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., et al. (eds) : Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC (2002) この文献の日本語訳「内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価 (環境省)」が次の URL より入手可  
<http://www.env.go.jp/chemi/end/index4.html>

Fairchild, W.L., Swansburg, E.O., Arsenault, J.T., et al.: Does an association between pesticide use and subsequent declines in catch of Atlantic salmon (*Salmo salar*) represent a case of endocrine disruption? *Environ Health Perspect* 107: 349-358 (1999)

Lerner, D.L., Bjornsson, B.T., McCormick, S.D.: Larval exposure to 4-nonylphenol and 17 $\beta$ -estradiol affects physiological and behavioral development of seawater adaptation in Atlantic salmon smolts. *Environ. Sci. Technol.* 41: 4479-4485 (2007)

Luo, Q., Ban, M., Ando, H., et al.: Distinct effects of 4-nonylphenol and estrogen-17 $\beta$  on expression of expression of estrogen receptor a gene in smolting sockeye salmon. *Comp. Biochem. Physiol. C* 140: 123-130 (2005)

Madsen, S.S., Mathiesen, A.B., Korsgaard, B.: Effects of 17 $\beta$ -estradiol and 4-nonylphenol on smoltification and vitellogenesis in Atlantic salmon (*Salmo salar*) . *Fish Physiol. Biochem.* 17: 303-312 (1997)

McCormick, S.D., O' Dea, M.F., Moeckel, A.M., et al.: Endocrine disruption of parr-smolt transformation and seawater tolerance of Atlantic salmon by 4-nonylphenol and 17 $\beta$ -estradiol. *Gen. Comp. Endocrinol.* 145: 280-288 (2005)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。