

=講演会抄録=

化学物質の環境内運命と生態毒性

Ecotoxicity and Fate of Chemicals in the Environment



北野 大
Masaru Kitano

明治大学
理工学部
応用化学科
教授



藤原尚美*
Naomi Fujiwara

化学物質は、私たちの生活を便利で豊かなものに行っている一方で、利用方法を間違えると、ヒトの健康や自然環境に悪影響を及ぼす可能性があることも事実である。今回、北野大先生を当社にお迎えし、有害化学物質の歴史や化学物質の環境へのリスクおよび毒性試験方法などについてご講演頂いた。

Chemical substances make our life convenient and abundant. On the other hand, it is fact that human health and the environment are affected by inappropriate utilization of the chemicals. We invited Dr. Kitano of Meiji University and he lectured us on the history of the harmful chemicals, and the environmental risk or the toxicity test method.

まえがき

明治大学 理工学部 応用化学科の教授であられる北野大先生をお迎えし、ご講演頂いた。北野先生は、経済産業省の化学物質審議会委員 産業構造審議会委員、環境省の中央環境審議会委員、国連環境計画 残留有機汚染物質レビュー委員会委員も兼任されている。また、きれいな水を地球に戻そうと WET**研究懇話会 会長としても、ご尽力されている。今回は「化学物質の環境内運命と生態毒性」という題目でご講演を頂いた。本稿はそのご講演内容の抄録である。

1. 有害化学物質の歴史

・ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) は、1874年に独の化学者により合成されたが、殺虫効力を発見したスイスのバウル・ヘルマン・ミューラーが1948年にノーベル賞を受賞した。当時、DDTはダニなどの農業用殺虫剤に活用され、奇跡の薬品と呼ばれた。しかし、散布した殺虫剤は分解されず、ダニ以外の生物に対しても強い毒性があり、生態に影響をあたえることが後に判明した(図1, 2)。

1962年にはレイチェル・カーソンによる Silent Spring が出版され、DDTの難分解性、高濃縮の環境内運命の問題が警鐘された。

・ポリ塩化ビフェニル (PCB) は、絶縁性、不燃性に優れており、電気絶縁油、感熱紙、熱媒体に幅広く使用されていた。PCBは1929年に米国で工業化されたが、国内においては1954年に製造が

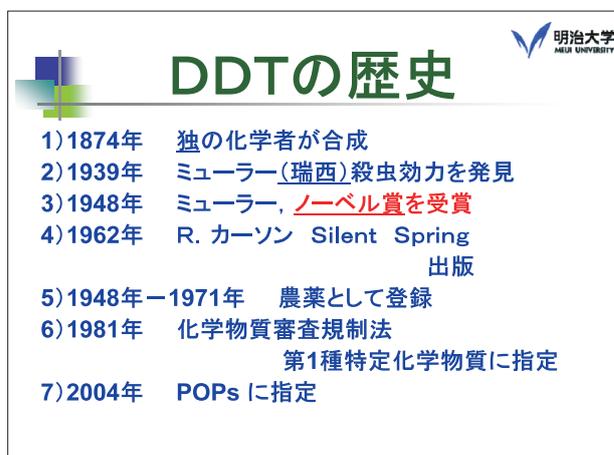


図1 DDTの歴史

DDTの用途及び毒性等

(用途)
ダニ、蚤、虱などの防疫および農業用殺虫剤

(毒性)
1) LD-50 113 mg/Kg 体重(ラット, 経口)
2) 48 LC-50 **0.11 ppm(コイ)**
3) ADI 0.005 mg/Kg/day
4) ACGIH 1 mg/m³

(環境内運命)
難分解性, 高濃縮性

(問題点)
対象生物以外への強い毒性

図2 DDTの用途および毒性等

PCBの歴史

- 1) 1929年 米で工業化
- 2) 1954年 国内製造開始
- 3) 1966年 鳥類や魚類の中に検出
- 4) 1968年 **油症事件**
- 5) 1978年 化学物質審査規制法
 第1種特定化学物質に指定
- 6) 2004年 POPsに指定

(1954年～1972年の国内製造量 59 000トン)

図3 PCBの歴史

PCBの用途及び毒性等

(用途)
電気絶縁油, 感圧紙, 熱媒体

(毒性)
LD-50 1 000～3 000 mg/Kg 体重
IARC 2A(人に対しておそらく発ガン性あり)

(環境内運命)
難分解性, 高濃縮性

(問題点)
環境残留性

図4 PCBの用途および毒性等

ダイオキシン類とは

PCDDs
塩化ジベンゾ-p-ジオキシン
(Polychlorinated dibenzo-p-dioxin)

PCDFs
塩化ジベンゾフラン
(Polychlorinated dibenzofuran)

$X+Y \leq 8$

PCBs
ポリ塩化ビフェニル
(Polychlorinated Biphenyls)

$X+Y \leq 10$

図5 ダイオキシン類とは

開始され、カネクロールと呼ばれた。当時は、PCBのおかげで新幹線が走行するともいわれた。しかし、1968年にカネミ油症事件があり、初めてPCBが人体に影響を及ぼすことが判明した(図3, 4)。

- ・ダイオキシンは塩素含有物質が燃焼する際に発生する、非意図的な生成物である。ダイオキシンもDDTやPCBと同じく、難分解、高濃縮の環境内運命のため環境への残留性が問題視されている。ダイオキシンとダイオキシン類は区別されており、ポリ塩化ジベンゾ-p-ジオキシン(PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、コプラナーポリ塩化ビフェニル(PCBs)をまとめてダイオキシン類と表現する(図5)。
- ・クロロフルオロカーボン(CFC)は、炭素、フッ素および塩素からなる物質である。冷媒、洗浄剤、発泡剤、噴射剤などとして広く使用されていたが、難分解性、低濃縮性の環境内運命により、大気中に放出されると対流圏ではほとんど分解さ

CFCの用途及び性状等

(用途)
冷媒, 洗浄剤, 発泡剤, 噴射剤

(性状)
無味, 無臭, 無毒, 不燃, 熱伝導率小
表面張力小, 低い沸点

(環境内運命)
難分解性, 低濃縮性

(問題点)
成層圏オゾンの破壊

図6 CFCの用途および性状等

れずに成層圏に達する。成層圏において太陽からの強い紫外線で分解され、塩素原子を放出する。この塩素原子が連鎖反応によりオゾン層を分解し、オゾン層が破壊された(図6)。

- ・これら難分解性物質は環境に排出されてから数十年の長時間を経て、人体や環境への悪影響が明らか

かとなった。問題が起こった後にこれらの物質を規制するため、農薬取締法、化学物質審査規制法（化審法）等の法律改正が行われた（図7）。

2. 環境リスク

- ・環境リスクとは、人の活動によって環境に加えらるる影響への負荷が環境中の経路を通じ、ある条件の下で人の健康や生態系に影響を及ぼす可能性を示す概念である。この対象は、人の健康への望ましくない影響の「健康に関するリスク」と、生態系への望ましくない影響の「生態系に関するリスク」である（図8）。
- ・これらのリスクはリスクの特定、暴露アセスメント、ハザードアセスメント、リスクの判定の4ステップで評価される（図9）。
- ・暴露アセスメントは、人や水生生物が化学物質をどのような経路でどのくらい摂取するかを毒の種類ではなく量で評価する。また、人が化学物質に暴露される経路としては、吸入暴露、経口暴露（飲料水+食物）および経皮暴露を主要な経路と

考え、環境中の環境内運命データ（分解性、濃縮性）と、暴露シナリオに必要な摂取データ、生活パターンデータなどにに基づき暴露量を推定する（図10）。

- ・暴露に関するデータはいろいろあるが、環境内での分解性や濃縮性を予測するには対象物質の物理化学的性状を把握することが重要である。ラボレベルで物質の構造的な特徴や生態に対する毒性、生分解性を、化学物質の同定、純度および環境分布、引続き実施される安全試験、スクリーニング試験、定量的構造活性相関（QSAR）の5つの視点から予測することができる（図11）。
- ・環境中に放出された化学物質は、主に微生物による生物学的な反応による分解を受け、二酸化炭素や水などの無機化合物に変換されるが、生分解性が低いと環境中に蓄積されるおそれがある。このため、易生分解試験、本格的生分解試験、シミュレーション試験の生分解性試験を組立て、生物学的な化学物質の分解性を調べる（図12, 13, 14,

取られた対策

- 1) 農薬取締法の改正
- 2) 化学物質審査規制法の制定
- 3) ダイオキシン類対策特別措置法の制定
- 4) オゾン層保護法の制定

図7 取られた対策

環境リスク

人の活動によって環境に加えらるる影響への負荷が環境中の経路を通じ、ある条件の下で人の健康や生態系に影響を及ぼす可能性を示す概念

- 1) 健康に関する環境リスク
人の健康への望ましくない影響
- 2) 生態系に関する環境リスク
生態系への望ましくない影響

図8 環境リスク

リスクアセスメントの4ステップ

- 1) リスクの特定
対象の化学物質とその報告されたハザード。環境中での存在状態と影響を受ける人や環境生物
- 2) 暴露アセスメント
各種媒体(大気、水質、土壌、食物)中での存在形態と存在量
Estimated human exposure, predicted environmental concentration
- 3) ハザードアセスメント
用量-----作用関係の確立
物質の量(体内への取り込み量、環境中の濃度)と影響の大きさ
- 4) リスクの判定
上記2)と3)からの判定。

図9 リスクアセスメントの4ステップ

暴露に関するデータ

- 1) 環境中への排出評価に必要なデータ
製造・使用・消費データ(製造量、輸出量、輸入量、用途ごとの使用量)
排出データ(排出源と排出量)
- 2) 環境中濃度の評価に必要なデータ
物化データ(環境分布)、環境内運命データ(分解性、濃縮性)
気象データ(降水量、風速など)、地理データ(標高など)
社会データ(人口、工業統計)
- 3) 暴露シナリオ設定に必要なデータ
摂取量データ(摂取量、生物学的利用性)
生活パターンデータ

図10 暴露に関するデータ

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

化学物質の物理化学的性状の安全性における役割

1. 化学物質の同定及び純度の指標
融点, 沸点, スペクトル (IR, NMR, MS)
2. 化学物質の環境分布についての指標
水への溶解度 (ws), 蒸気圧 (vp)
3. 引き続き実施される安全性試験のための指針
ws, vp
4. スクリーニング試験としての役割
Pow(1-octanol/water の分配係数), ws
5. 定量的構造活性相関 (QSAR)
Pow, ws

図11 化学物質の物理化学的性状の安全性における役割

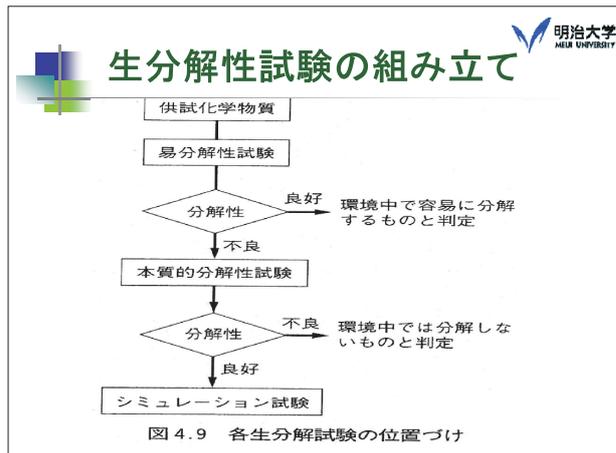


図12 生分解性試験の組み立て

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

CERI

易生分解性試験

化学物質が「環境中で容易に完全生分解(無機化)する性質を有するか」を確認するため好気的条件下で実施する試験

- ✓ 試験物質に対する微生物の割合を環境中に比べ低く設定する
- ✓ 事前に微生物を試験物質で順化する
- ✓ 試験物質が唯一の有機炭素源である

生分解されにくい条件

この試験において生分解性が認められた化学物質は、「易生分解性(良分解性)」に分類される

該当する試験法
OECDテストガイドライン(OECD TG301)シリーズ(301A~F)、310、
化審法分解度試験(OECD TG301C相当)等
OECD:経済協力開発機構

17
CERI

図13 易生分解性試験

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

CERI

本質的生分解性試験

化学物質が「生分解に適した条件下において完全生分解(無機化)する性質を有するか」を確認するため、好気的条件下で実施する試験であり、試験方法は易生分解性試験とほぼ同様であるが、以下の点が異なる

- ✓ 易生分解性試験に比べて試験物質に対する微生物の割合が多い
- ✓ 事前に微生物を試験物質で順化する
- ✓ 試験期間を延長する

いずれかもしくは複数を適用した条件に設定

この試験において生分解性が認められた化学物質は、「本質的生分解性」に分類される
環境中に永久的には存在しないと考えられるが、速やかに生分解される保証は無い

24
CERI

図14 本質的生分解性試験

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

CERI

シミュレーション試験

模擬する環境条件下での化学物質の生分解の程度(半減期、一次生分解速度、完全生分解速度等)を確認するための試験

- ✓ 模擬する環境と同様な試験液
- ✓ 模擬する環境と同様な試験物質濃度及び微生物濃度
- ✓ 試験期間は生分解の程度を把握するのに十分な期間(物質により試験期間の変更が可能)
- ✓ 必要に応じて事前に微生物を試験物質で順化する(新規物質だが継続的な排出が予想される試験物質の場合等)

試験で得られた結果は、環境リスク評価の詳細化や特定環境条件における化学物質の正確な運命予測等に用いる

26
CERI

図15 シミュレーション試験

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

結果の判定(化学物質審査規制法)

良分解性(次の2つを満足すること)

- 1) 3つの試験容器のうち2つ以上でBODによる分解度が60%以上で、かつ3つの平均値が60%以上。
- 2) 分解生成物が存在していないこと。

図16 結果の判定(化学物質審査規制法)

15)。化審法における試験結果判定基準では、BODの分解度が60%以上、かつ分解生成物が存在しないことを良分解性としている(図16)。

・生物濃縮とは、水を媒体とする暴露により、生物

体内へ物質をとりこみ・生物体内に蓄積および排泄からなる相対的な結果を意味する。この生物濃縮は、Bioconcentration, Biomagnification, Bioaccumulationの3つの定義からなり、化学物質は

生態系での食物連鎖等を経て生物体内に濃縮される(図17)。

・生物濃縮係数(BCF)は、一定の期間水生生物が化学物質の暴露を受けたときの生物体内の濃度を水中の濃度で除した値であり、この数値が大きいくほど生物体内に濃縮され易い。生物濃縮係数は化

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

Definition of bioaccumulation (生物濃縮の定義)

- 1) Bioconcentration
 ---direct bioaccumulation from the ambient medium
 ---the increase in concentration of a test compound in or on a test organism relative to the concentration of test compound in the ambient water
- 2) Biomagnification
 ---indirect bioaccumulation via the food chain
- 3) Bioaccumulation

図17 生物濃縮の定義

学物質の生体への取込み速度と排泄速度の比としてもあらわされる。この結果の評価と判定では、高濃縮の場合はBCFが5000倍以上、高濃縮ではない場合はBCFが1000倍未満である。また、BCFが1000倍以上5000倍未満の間については、排泄性、部位別濃縮性データなどから判断する。化学物質の濃縮性の評価指標にはBCF以外に化学物質の脂溶性を表すlog Powがある。log Powを求める試験では特性が脂質と類似している1-オクタノールが使用される。log Powの実測値0~6の間で、log PowとBCFは高い相関性がある(図18, 19, 20, 21)。

3. 毒性試験

・毒性とは、化学物質が有している作用のうち、生態を致死させるような作用、器官・組織の形態または機能に異常をきたすような作用をいう。毒性試験の目的は、人の健康への影響および環境生物への影響を評価することにあるが、この毒性が、構造と機能によって特徴づけられる生態系におい

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

Bioconcentration factor(BCF) (2) accelerated approach

$$dCf/dt = k1Cw - k2Cf$$

if Cw is constant
 $Cf = k1/k2 \times Cw(1 - e^{-k2t})$
 when steady-state is approached,
 t is ∞ ,
 $Cf = k1/k2 \times Cw$ $BCF = Cf/Cw = k1/k2$
 $k1 =$ uptake rate constant (取り込み速度定数)
 $k2 =$ depuration rate constant (排泄速度定数)

図18 生物濃縮係数(BCF)

明治大学
MEIJI UNIVERSITY

結果の評価と判定 (化学物質審査規制法)

- 1) 高濃縮性である
 BCFが5000倍以上
- 2) 高濃縮性ではない
 BCFが1000倍未満 または
 logPowが3.5未満。(QSAR参照)
- 3) BCFが1000倍以上5000倍未満
 排泄性、部位別濃縮性データなどから判断

図19 結果の判定と評価法

明治大学
CERI

3.2 化学物質の脂溶性(log Pow)

化学物質の濃縮性を評価するためのスクリーニング試験
 振とう法(OECD-TG107)、HPLC法(OECD-TG117)

log Pow: 1-オクタノール/水分配係数(化学物質の生体との親和性を表す指標)
 $\log Pow = \log(Co/Cw)$
 Co : オクタノール層中の化学物質濃度 Cw : 水層中の化学物質濃度
 基準値: $\log Pow = 3.5$

図20 化学物質の脂溶性(log Pow)

明治大学
CERI

3.2 化学物質の脂溶性(log Pow)

log Pow 実測値は0~6の間でBCFと高い相関性を示す

log Pow 3.5未満の場合 濃縮倍率が1000倍以上の物質はない

図21 log PowとBOFの相関

毒性試験の目的

- 1) 人の健康への影響の評価
 - 哺乳類動物を用いた毒性試験
 - 微生物や培養細胞を用いた試験
- 2) 環境生物への影響評価
 - 環境生物を用いる生態毒性試験
 - 個体への影響よりも生物群への影響を見る

図22 毒性試験の目的

生態毒性試験 --- OECDでの考え方

- I) 基礎レベル(食物連鎖上異なるレベルの3生物)
 - ミジンコ遊泳阻害試験, 繁殖試験
 - 魚類急性毒性試験
 - 藻類成長阻害試験
- II) 発展レベル
 - 基礎レベルの生物での試験期間の延長
 - 基礎レベルの生物での異なった成長段階での試験 (例 early life stage)
 - 基礎レベル以外の生物(鳥, ミミズなど)での試験

図23 生物毒性試験 (OECD での考え方)

急性及び長期毒性試験の比較

	急性毒性試験	長期毒性試験
試験コスト	低	高
試験系の規模	小	大(連数多い, 占有場所大)
試験濃度	急性毒性試験 > 長期毒性試験 (濃度分析の難易度大)	
エンドポイント	LC50, EC50 (EC-r50, EC50) 無影響濃度 (NOEC)	最小影響濃度 (LOEC) 無影響濃度 (NOEC)
影響指標	死亡, 遊泳阻害, 生長阻害	死亡, 毒性症状, 遊泳阻害, 成長, ふ化率, 羽化率, 産仔数
化学物質のリスク評価への利用	得られる結果は主にLC50, EC50であり, 化学物質の有害性に関するスクリーニング試験の意味合いが強い	長期間暴露からの無影響濃度 (NOEC) は, 化学物質の有害性を評価する上で重要であり, 高次段階のリスク評価に用いられる

図24 急性および長期毒性試験の比較

生態毒性試験における4つのエンドポイント

生死 (death)
 成長 (growth)
 繁殖 (reproduction)
 挙動 (behavior)

(なぜ, 挙動がエンドポイントに含まれるのか)

図25 生体毒性試験における4つのエンドポイント

用語の解説

略 称	意 味	日本での呼称	主な算出方法
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration	最小影響濃度	各影響指標に関し, 多重検定等の統計手法を用い, 対照群のデータと比較し, 有意な影響が認められた濃度区
NOEC	No Observed Effect Concentration	無影響濃度	多重検定等の統計手法により決定した LOECのすぐ下の濃度
LC50	50 % Lethal Concentration	半数致死濃度	得られた濃度と反応数の関係から, 作図, あるいは以下の手法により算出
EC50	50 % Effect Concentration	半数影響濃度	<ul style="list-style-type: none"> • Probit 法 • Binomial 法 • Moving average 法 • 面積法, 速度法(藻類)

日本環境毒性学会 編, 「生態影響試験ハンドブック」, 朝倉書店(2003), 301~313ページより抜粋

図26 毒性試験の用語の解説

試験結果の判定 (化学物質審査規制法)

- 1) 生態毒性あり(第3種監視化学物質の指定)
 - 前記3種の生態毒性試験の結果から得られる半数致死(LC50)又は半数影響(EC50)濃度の最小値が1 mg/l 以下である場合
- 2) 生態毒性なし
 - 上記の値の最小値が10 mg/l 超のときは第3種監視化学物質とはしない

図27 試験結果の判定 (化学物質審査規制法)

て, どのような影響をあたえるのかを, ラボ実験にて生物を用いて調べることが毒性試験である(図22)。

・生態毒性試験としては, 藻類生長阻害試験, ミジンコ遊泳阻害試験, 繁殖試験, 魚類急性毒性などが挙げられる。毒性試験では生死, 成長, 繁殖, 挙動の4つのエンドポイントがあるが, 魚類急性

毒性試験は生死を, 藻類生長阻害試験は成長を, ミジンコ遊泳阻害試験, 繁殖試験は挙動と繁殖のエンドポイントを見る。生態系生物への状態を把握するために挙動を見ることも試験において重要である。生態環境への影響は, 3種類の生態毒性試験で得られた毒性の結果にて判定する(図23, 24, 25, 26, 27)。

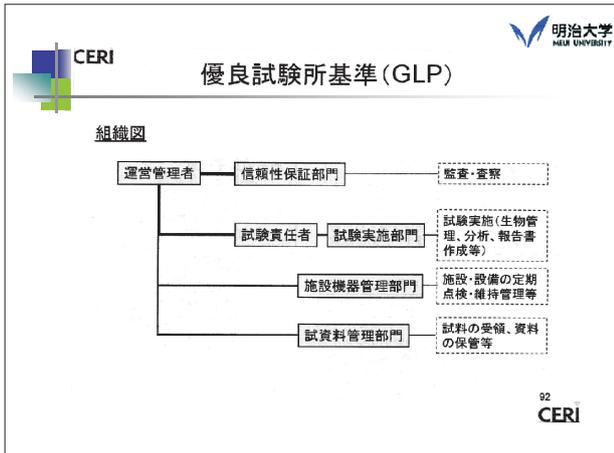


図28 優良試験所基準 (GLP)

・試験結果等に関する基準への適合性確認、試験成績の信頼性確保などを目的とした優良試験所基準 (GLP) 制度がある。GLP 組織は、信頼性保証部門、試験実施部門、施設機器管理部門、試資料管理部門で構成され、運営管理者が試験の流れの全体を確認する。これは、人は間違いを起こすものであることを念頭においているためである (図28)。

謝辞

本資料の作成に当たっては
 (財)化学物質評価研究機構専務理事、高月峰夫博士、同機構安全性評価技術研究所山崎寛治博士、野坂俊樹博士、同機構化学物質安全センター吉田智彦博士、井上義之博士から提供していただいた資料を、一部そのまま使用させていただきました。
 ここに心から感謝の意を表し、お礼を申し上げます。

図29 謝辞

・謝辞 (図29)

むすび

化学物質が環境内でどのように変化し生態に影響をあたえるのか、また、毒性を調べる必要性と、試験方法の信頼性確保について、有害物質の歴史をもとに紹介して頂いた。

*商品市場・技術開発センター 水・汚泥技術開発部 水処理室 **全排水毒性 Whole Effluent Toxicity