

環境医薬品による 新たな水域汚染を考える

●文：征矢野 清（長崎大学海洋未来イノベーション機構教授）

海には陸上で私たちが発生させたいろいろな物質が流れ込んでいます。意図的に海に捨てられるものほど注目されませんが、知らず知らずのうちに海に蓄積していくものも少なくありません。今号では、私たちの生活排水から流出する医薬品が海の生き物たちを脅かすという看過できない事実について、長崎大学の征矢野清先生にご寄稿いただきました。



はじめに 一化学物質による水域汚染

私たち人間は、これまで暮らしを豊かにするために多くの化学物質を作り出し、利用してきました。しかし、その結果、化学物質による重大な環境汚染を何度となく引き起こしてきました。中でも公害と呼ばれ、人・野生生物・環境に重篤な影響を与えた化学物質汚染を経験し、多くの人々が苦しみを味わってきました。その後、我が国では化学物質による汚染を防ぐための取り組みと、汚染を除去する取り組みが進み、現在では、顕著な化学物質汚染はないと、多くの一般の方は感じています。しかし、2000年前後に起こった生き物の内分泌系をかく乱し、特に繁殖への影響が強く懸念される外因性内分泌かく乱化学物質、いわゆる「環境ホルモン」による汚染問題で、化学物質による新たな汚染が注目されました。この問題はマスメディアにも大々的に取り上げられ、環境保全のみならず、少子化問題や食の安全などへの影響についても論議の対象が広がりました。一方、この問題を否定する考えもあり、今でも環境ホルモン汚染を懐疑的に捉えている方もおられます。しかし、環境ホルモンの生物影響を魚類の繁殖の視点から研究する私たちは、これらの化学物質が確実に魚類の繁殖に負の影響を与えることを観察してきました。日本では下火と言われる環境ホルモン研究も、海外では、いまだホットな話題であり、環境の保全や人への影響軽減に向けた取り組みが積極的になされています。この問題は、今回の本題ではないので、その詳細は他に譲りますが、実は、環境ホルモンと同様に、「直接的かつ速やかに生物を死に至らしめるような物質ではないけれど、緩やかにまたは間接的に次世代生産や資源量の減少に影響を及ぼす汚染物質」があります。それ

が「環境医薬品」です。私たちの生活から排出された他の化学物質同様に、環境医薬品もまた、さまざまな経路を経て最終的には水界に集まり、水生生物そして水域生態系に影響を与えると考えられます(図1)。

環境医薬品とは？

私たちは、環境中に存在する化学物質のうち、日常的に使用する医薬品に由来する化学物質、あるいは医薬品の製造過程で放出された医薬品原材料の化学物質を、環境医薬品 (Environmental pharmaceuticals) と呼んでいます。医薬品の数は膨大であり、また、それらの使用量も急増しています。どの種類の医薬品が、どのくらい使われているのかを正確に把握することはできません。そのため、それらが環境中にどの程度放出されているのかを見積もることは困難です。そこで、日本における医薬品処方量(使用金額)(図2)を参考に、環境中の医薬品由来の化学物質の存在を推定してみます。最も多いのは、循環器官用薬です。このほか、中枢神経系用薬、消化器官用薬、アレルギー用

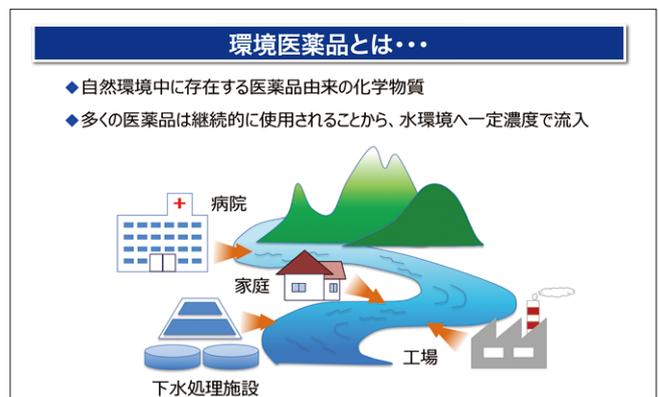


図1 環境医薬品はさまざまな経路で水域に流入する

日本における医薬品処方量(使用金額)とその特徴

Rank	薬効分類	薬剤料 (十億円)
1	循環器官用薬	827
2	中枢神経系用薬	799
3	その他の代謝性医薬品	744
4	腫瘍用薬	426
5	消化器官用薬	412
6	血液・体液用薬	353
7	アレルギー用薬	216
8	化学療法剤	190
9	泌尿生殖器官および肛門用薬	126
10	漢方製剤	125
11	ビタミン剤	102
12	ホルモン剤	82
13	抗生物質製剤	56
14	滋養強壮薬	53
15	呼吸器官用薬	40

2019年度医薬品使用金額ランキング
(厚生労働省HPより)

抗うつ薬/抗精神病薬を含む

細胞内の標的分子

- Gタンパク質連結型受容体 (GPCR)
- モノアミントランスポーター

- ◆ GPCR阻害薬/抗うつ薬は脳を中心とした中枢神経にも作用
- ◆ 医薬品の半分はGPCR阻害薬/抗うつ薬

図2 神経系に作用する医薬品が多い

薬など、神経系に作用する医薬品が多いことが分かります。これらは、神経細胞に存在し、細胞外の伝達物質の情報を細胞内に伝える機能を持つGタンパク質連結型受容体^{*1}(G protein-coupled receptor; GPCR)を標的とする物質です。また、もう一つ注目すべき点は、抗うつ薬の処方量が多いということです。抗うつ薬にはGPCRを標的とするものもありますが、細胞膜トランスポーターを標的とするものが多く存在します。トランスポーターとは、神経情報に必要な伝達物質を除去(回収)する役目を持っており、神経細胞の末端(シナプス)に存在します(図3)。GPCRが伝達を伝える側の制御因子だとすると、トランスポーターはそれを収束させる側の制御因子です。いずれにしろ、これらの医薬品は、神経伝達を制御することによって、生理応答を変化させる役割を持ちます。このように人の神経系に作用する医薬品は、同じ脊椎動物である魚類の神経系にも作用すると考えられます。もちろん、医薬品は人における神経系をモデルとして開発されていますから、魚類においてまったく同じ作用を示すかという、それは不明です。しかし、魚類の神経系に影響を及ぼすこと、つまり、魚類のGPCRやトランスポーターにも医薬品が作用することが、近年の研究で分かりつつあります(環境再生保全機構、環境研究総合推進費、課題番号【5-1952】および【5-2204】参照)。環境医薬品が魚類の神経系に作用するということは、魚類資源や水圏生態系をかく乱するリスク因子となる可能性があるのです。

魚類の行動異常の誘発

神経系に作用する環境医薬品の影響として、真っ先に頭に浮かぶのは、行動への影響です。行動は神経系に

*1 Gタンパク質共役受容体と呼ばれることもある。

*2 ミルタザピンは、うつ状態を改善する抗うつ薬として用いられている医薬品です。

環境医薬品の作用機序

- ◆ GPCR阻害薬/抗うつ薬は脳を中心とした中枢神経に作用

消化性潰瘍用剤
循環器官用薬
アレルギー用薬
抗うつ薬

細胞内の標的分子

- ✓ Gタンパク質連結型受容体 (GPCR)
- ✓ モノアミントランスポーター

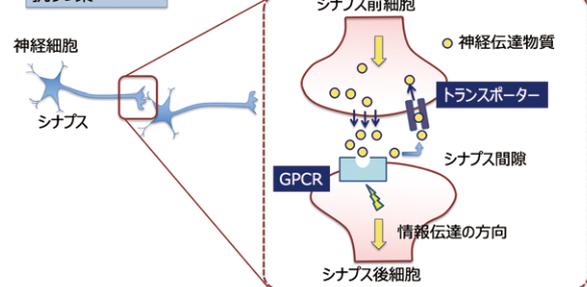
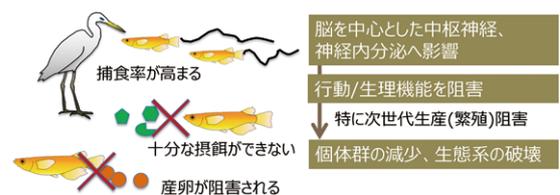


図3 Gタンパク質連結型受容体(GPCR)とモノアミントランスポーターを標的とする医薬品が多い

よって制御されています。天然環境において行動の異常は、それがどのような異常であっても確実に死につながると考えられます。逃避行動や危機回避行動に遅延や動作緩慢が起これば捕食されるリスクは高まります(図4)。また、正常な摂餌行動の阻害は、成長阻害や免疫機能低下を引き起こす可能性を秘めています。そればかりではなく、繁殖行動が阻害されれば、次世代の生産に影響が現れることは必至で、その結果として資源量の減少、生態系の破壊につながります。環境医薬品を魚類に曝露させ、行動異常の誘起の有無と、行動の特徴を観察した研究は決して多くはありませんが、いくつか報告されています。ファットヘッドミノー *Pimephales promelas*(北米に生息するコイ科の小型魚)に、抗うつ薬であるセルトラリンを曝露して飼育実験を行い、光のある環境と無い環境での行動の違いを観察した例を示します。光の多い条件下では通常、物陰に身を隠す行動をとる時間が多くなるのですが、この医薬品を曝露すると、その行動に変化が起こり身を隠す時間が減少します。昼間は捕食されるリスクが高くなることから、このような光に対する応答性とそれに伴う行動の変化は見逃せません。私たちもメダカ *Oryzias latipes*(ミナミメダカ、これまで単に「メダカ」と呼ばれていた種)を用い、ミルタザピン^{*2}曝露による行動への影響を調べてみました

環境医薬品の生物影響は・・・

- ◆ 異常な行動は、捕食されるリスクを高め、生残率の低下を引き起こす。



環境医薬品の汚染実態から個体・生態系影響へ運動した理解が必要



図4 環境医薬品の生物影響。次世代生産の影響、さらには生態系全体への影響が懸念されている

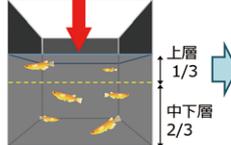
メダカの行動に及ぼす環境医薬品の影響解析-1

各種医薬品の行動影響（表層遊泳性）試験

行動ビデオ撮影

医薬品曝露

毎日2回（朝・夕）撮影



トラッキング解析

30秒間の各個体の
遊泳軌跡をたどる

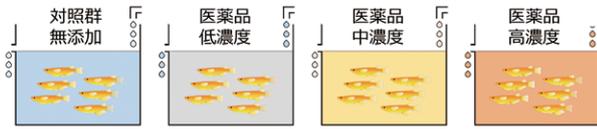


図5 メダカに医薬品を曝露し、行動を解析する実験をさまざまな医薬品を用いて実施した。ビデオで撮影した行動の軌跡をトラッキングソフトで解析し、行動のパターンを評価した

(図5)。飼育水槽を側面から見て3分割し、遊泳のパターンを行動軌跡として捉え、それぞれのエリアに滞在する時間を計測しました。メダカは通常、水槽全体を泳ぎ回ります。しかし、ミルタザピンを曝露されたメダカは、ほとんど上層1/3の範囲を遊泳（表層遊泳）しており、下層まで遊泳の範囲を広げることが稀でした(図6)。上層部に留まることは、やはり捕食リスクを高めます。しかも、このような行動は、ミルタザピン以外にもアミトリプチリンやデユロキセチンなどでも観察されました。行動異常を誘起する濃度は、医薬品によって異なりますが、下水処理水に含まれる医薬品の薬理活性^{※3}に近い濃度で異常が引き起こされます。これは、自然界に流出した医薬品が河川等に生息するメダカの行動に影響を与える可能性を強く示唆するものです。さらに興味深いことに、メダカの行動に影響を与える医薬品には共通した特徴がありました。それはいずれもトランスポーターに作用する医薬品だったのです^{※4}。同じように神経系に影響を与えると考えられるGPCR阻害薬とこのような行動異常との関係は明確にできませんでした。この理由については、まだわかりませんが、同じ医薬品でも魚類の行動に影響を与える物質とそうでない物質があり、その違いは化学物質の構造や作用機序に関係すると考えられます。

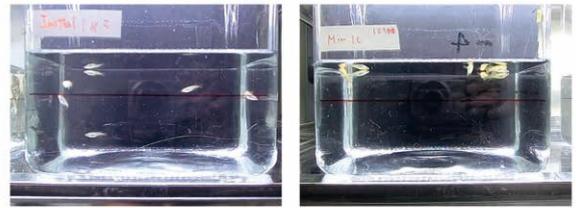
繁殖への影響

環境医薬品の影響を理解する上で注目すべき点は、これらの物質が繁殖現象に直接影響するか否かです。いまだこの問題に明確な答えを提供する研究はないことから、私たちは、繁殖行動と産卵への影響を、曝露試験によって調べ始めました。ここでは、アユ *Plecoglossus altivelis* を用いた最新の情報に沿って、環境医薬品が魚類の繁殖へ影響を与える可能性を説明します。

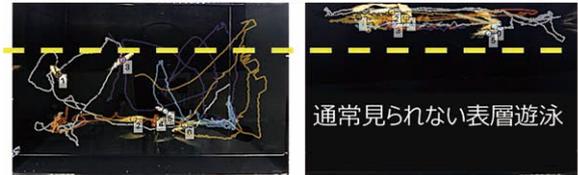
※3 実際の濃度ではなく、医薬品が標的とするGPCRあるいはトランスポーターの活性を阻害する能力。阻害する力が強ければ、生物に与える影響は大きい。

※4 医薬品には、ミルタザピンのようにGPCR標的薬として知られているものでも、同時にトランスポーターにも作用するものが沢山あり、それらもこれに含まれます。

メダカの行動に及ぼす環境医薬品の影響解析-2



遊泳軌跡をトラッキング



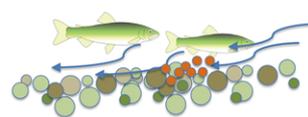
対照群の遊泳軌跡

ミルタザピン (536 µg/L)
曝露個体の遊泳軌跡

図6 医薬品(ミルタザピン)曝露によって、通常の遊泳とは異なる表層遊泳が誘導された

アユは、我が国の内水面漁業の主要な対象種であり、また、淡水生態系において鍵となる魚種です。秋に河川で生まれたアユは、海に降り河口域で稚魚期を過ごし、春になると再び河川に遡上します。やがて上流・中流において縄張りを形成して成長を続けますが、産卵の時期が近づくと、下流域に移動し産卵に好適な環境を探して産卵します。これは、河川と海を行き来する降海型と呼ばれる一般的なアユの一生ですが、琵琶湖などではこれと異なった生活史を持ちます。しかし、産卵に必要な環境は同じです。それはある程度強い流れがあり、流れによって小砂利が浮き石状態(カタカタと小砂利が動くような状態)となっている場所(好適産卵環境)です(図7)。産卵期を迎えたアユの雌雄は、流れに逆らって泳ぎながら、小砂利に卵を産み付けます。ここで大切なことは、流れに向かって泳ぐという行為、つまり産卵行動です。私たちは、アユにミルタザピンを曝露し、正常な産卵が起こるかを検証しました。まず水槽に小砂利を敷き詰め、そこにポンプで水流を起こし、好適産卵環境を再現しました。産卵の準備が整っている雌雄をこの水槽に入れ、夕方

アユの行動と繁殖に及ぼす環境医薬品の影響解析-1



アユの産卵の特徴

- 小砂利が浮き石状態の「瀬」
- 流れに逆らいながら、雌雄が寄り添って遊泳し、放卵・放精
- 小砂利に産卵

産卵場を再現し、医薬品を曝露



- ポンプで水流を作り、小砂利を浮かせる
- ビデオによる行動観察、産卵の確認

図7 アユの産卵場を水槽内で再現し、医薬品曝露による行動影響と繁殖(産卵)への影響を調べた

アユの行動と繁殖に及ぼす環境医薬品の影響解析-2

◆ミルタザピン（1000 μg/L）をアユに曝露すると、群れを作れない、流されるなどの遊泳行動異常が誘起された。

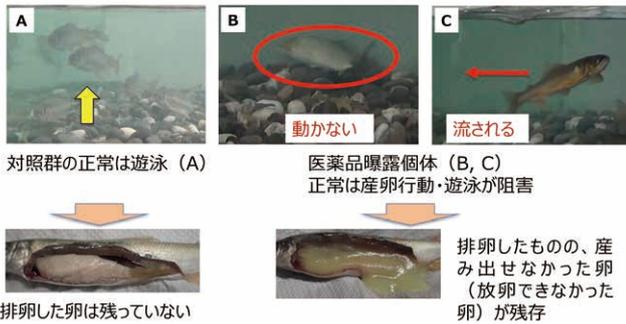


図8 医薬品曝露によって、正常な産卵行動が阻害され、その結果として産卵が阻害された

から始まる産卵行動を録画しました。その結果、ミルタザピンを曝露したアユは、流れに向かって泳ぐことができず、ペアで産卵行動を取ろうとしても流されて放卵・放精ができません(図8)。また、中には砂利の上に横たわってしまう個体も出現しました。その後、小砂利に産み付けられた卵の数と受精の有無を調べたところ、医薬品を曝露していない個体の群れでは、受精卵が小砂利にたくさん付着していたのに対して、ミルタザピン曝露群ではほとんど産卵が起きていませんでした。それらの個体を開腹したところ、腹部には排卵されたけれど放卵できなかった卵が大量に残っていました(図8)。これは、ミルタザピンが産卵行動を阻害したことによって起こった現象です。この実験は、医薬品の産卵行動の阻害による次世代生産への影響を明らかにしたのですが、医薬品が直接、卵子や精子の発達に影響を及ぼす可能性もあります。生殖腺における配偶子の発達は、神経系を含めたさまざまな制御のもとで進行します。したがって、配偶子形成に環境医薬品が直接影響する可能性も十分に考えられます。メダカでは環境医薬品曝露によって産卵数が減少することも分かっています。医薬品の配偶子形成への直接的影響については、まだ知見がほとんどないことから、今後の研究に期待が寄せられています。

健全な次世代生産が持続可能な環境を守ること

医薬品は、私たちの命を守り、健康を維持するために必要不可欠です。しかし、それが野生生物にも影響を与えることを、使用する側は理解する必要があります。私たちは、適切な処方量に沿って薬を飲みますし、問題が生じればその対処が可能です。一方、野生生物はどうでしょうか。特に、化学物質の行き着く場所である水界に暮らす魚類は、想像を超える環境医薬品に曝されている可能性があるのです。その結果として、次世代の誕生が阻害されれば、その種の存続ばかりでなく、生態系全体が大きく揺らぐこととなります。医薬

◆環境中の濃度と生物影響を結びつけて考えることが大切

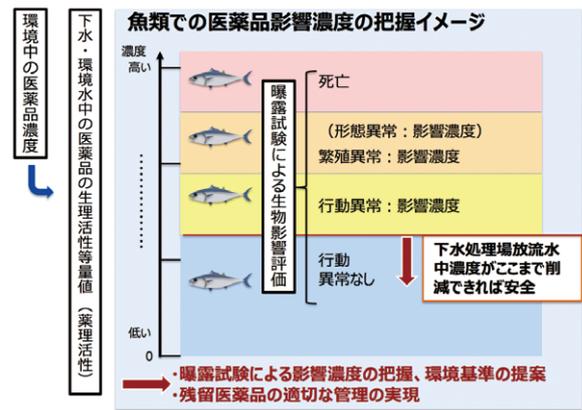


図9 環境医薬品影響の把握と評価基準。実環境中の化学物質の濃度と魚類への影響を結びつけて評価することが必要である。これらの結果を活用し、医薬品の適切管理を考えるべきである

品による環境汚染は、どうしても私たちの健康と関わる問題であることから、思い切った対策を打ちにくいといった現状がありますが、しかし、時代は環境と共生した社会の構築へと移っています。私たちの健康を守るための技術開発は大切ですが、それと同時に、地球の健康をも私たちは守らなければなりません。では、健全な環境とはなんなのでしょう。よく海がきれいになった、川や湖の水が澄んできた、といった話を聞きます。確かにそれは水域環境を測る一つの視点であることに違いありません。しかし、環境ホルモンや環境医薬品は、視覚的に評価できませんし、魚や貝が死ぬといった現象を急性的に引き起こすものでもありません。視覚的判断では環境医薬品による汚染の状況は分からないのです。また、化学分析によって得られた環境中に存在する化学物質の量を示されても、ピンとくる方はほとんどいません。今必要なのは、化学物質の存在量とその影響を関連づけて科学的に汚染の度合を評価することです(図9)。そして、安全とする最低の基準は、そこに暮らす生き物が健全に次の世代を残すことができるかどうかであると考えます。私たちがすべきことは、健全な次世代生産が持続可能な環境を守ることです。そのためには、環境医薬品が新たな環境汚染の原因となる可能性があることを理解し、それを防ぐために医薬品の適切な管理と使用を行うことが必要です。それには市民一人ひとりがこの問題を意識することも大切です。この特集を、環境問題をもう一度考える機会としていただければ幸いです。

ここで紹介した研究は、環境研究総合推進費[5-1952]環境医薬品が魚類次世代生産に及ぼす影響に関する研究として行われたものです。



征矢野 清 そやの・きよし

長崎大学海洋未来イノベーション機構教授。1962年山国信州の松本市生まれ。海に憧れ水産学部への進学を決める。北海道大学水産学部卒業。北海道大学博士後期課程終了、博士(水産学)。長崎大学水産学部助手として、ハタ科魚類の繁殖生理学・種苗生産研究を開始。その後、環境ホルモンの魚類の繁殖影響に関する研究を開始し、その発展形として2019年より、環境医薬品の魚類次世代生産に及ぼす影響に関する研究を開始。現在まで、魚類の繁殖現象を環境(水温・日長・化学物質など)と関連づけて理解する研究に取り組んでいる。