

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (2003.12) 52巻13号:2275～2280.

【環境ホルモンとヒトの生殖機能】
環境ホルモンと子宮内膜症

山下剛、石川睦男

環境ホルモンと子宮内膜症

山下 剛* 石川 睦男*

環境ホルモンは、ひろく環境中に産業廃棄物などとして存在しわれわれの体内に取り込まれていると考えられている。近年これらの物質がホルモン様作用を持っていることが判明し、健康に対する大きな懸念となっている。子宮内膜症はホルモン依存性疾患と考えられており、主として女性ホルモンであるエストロゲンが促進的に作用する。ダイオキシン類などの物質がこのようなホルモン作用をとおして子宮内膜症になんらかの作用を及ぼしている可能性が近年指摘されている。われわれの検討では現時点で両者の関係は明らかにされなかったが、今後の研究の成果が待たれるところである。

はじめに

レイチェル・カーソンらの『沈黙の春』が刊行されて以来30年、シア・コルボンの『奪われし未来』(1996)、デボラ・キャドバリーらの『メス化する自然』(1997)が相次いで発表され環境ホルモン(内分泌攪乱物質 endocrine disruptors, 以下 ECDs)の生物に与える影響の深刻さが懸念されている。これらの物質がヒトに与える影響については、近年やっとその研究が始まった感があり厳密な科学的評価に耐える成績が報告されるのはこれからであろう。とりわけ現時点ではヒト以外の哺乳類への実験的投与によるデータや、化学物質の測定コストの問題などのため比較的規模の小さい後方視的な疫学的データがその報告のほとんどであり、また現在懸念されている化学物質の影響とは実際

には微量で長期にわたるもので、大量短期間投与でのデータとは解釈の異なる可能性も指摘されており、これらのデータからヒトに対する影響を断定できるほどの証拠はそろっていない。しかしながら、ヒトにおいては生殖への影響、胎児奇形の問題、さらに女性生殖器疾患への影響に対する懸念が無視できない状況にある。本稿ではECDsがヒトに与える影響について、現在報告されているデータについて紹介し、女性生殖器疾患としての子宮内膜症の発症進展に関する知見を当科での研究データと併せて紹介する。

I. 環境ホルモンとは

1996年の内分泌障害性化学物質の健康と環境への影響に関するワークショップでは「外来性物質であり、無処置の生物の内分泌系に対して、その個体もしくはその子孫の世代のいずれかの段階で、健康障害性の変化を起こさせる物質」、また1997年の内分泌障害性化学物質に関するスミソニアンワークショップでは「生体の

*Tsuayoshi YAMASHITA, Mutsuo ISHIKAWA

旭川医科大学産婦人科

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1

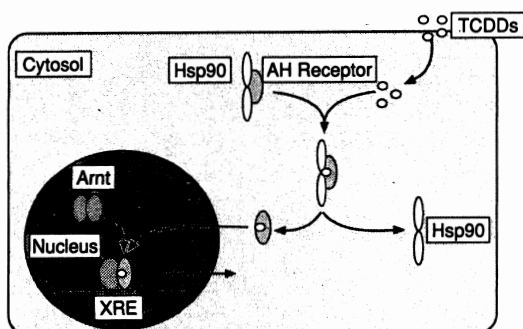


図 1 Model for the Induction of Xenobiotic Responsive Genes via Ah Receptor by TCDDs

TCDD 類 (ダイオキシン類) は細胞質内でレセプターと結合し核内に移動した後、標的遺伝子の XRE 領域に結合しその遺伝子を活性化することで作用を示す。

恒常性、生殖、発生あるいは行動に關与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、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もつ外来性の物質」, 1998 年の国連国際化学物質安全性会議では「内分泌攪乱物質は外因性の物質であり、無処置の生物の個体、子孫あるいは生物群に内分泌機能の変化を起こしたり、悪い健康影響を与える物質留および混合物」と定義されている。ECDs としてはプラスチックや合成洗剤などの産業化学物質やダイオキシン類などの廃棄物、農薬、医薬品などの人工合成ホルモン剤、植物性エストロゲンに代表される天然物質等に分類されている。そのホルモン作用とは現在エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン攪乱作用、副腎皮質ホルモン攪乱作用などが確認されている。当初これらの物質のうち生物に与える影響は野生生物 (魚類、鳥類) の観察により明らかとなり、次第に食物連鎖の頂点に位置する哺乳類に対する影響へと懸念への対象が移動した。しかしながら生体とこれらの物質の厳密な因果関係はその証明がきわめて困難である。また当初考

えられたような単純な女性ホルモン類似作用だけではなく、内分泌、免疫系、神経系への複雑な影響を示すことが判明するにいたり、現在は内分泌攪乱物質として認識されている。このような物質はどのように生体内で作用するのであろうか。

ホルモン作用は作動物質がレセプターに結合することでその作用を発揮する。したがって、このような物質はホルモンのレセプターへの結合を阻害することでシグナルの伝達を阻害したり、あるいは自らレセプターに結合し誤ったシグナル伝達を起こすことで作用することが考えられる。ダイオキシン取り込みでの例を図 1 に示した。また、1930 年代に主として米国で流産防止目的に使用された人工エストロゲン製剤 Diethylstilbesterol (DES) はステロイド骨格をもたないが、その構造上の類似性により強力なエストロゲン作用を発揮し母体摂取による子供への生殖器の奇形やまれな腔癌の発生を起こしたことはよく知られている¹⁾²⁾。現在ではむしろ環境中に存在している化学物質の影響が重要視されており、とりわけビスフェノール (詳細は他稿に譲る) およびダイオキシン類の人体に対する影響が懸念されている。なかでもダイオキシン類 (TCDDs) は Rier らにより赤毛ザルへの TCDD の添加実験で、その濃度に依存して子宮内膜症を有する赤毛ザルの頻度が有意に増加するとともに、アメリカ不妊学会の rAFS スコアに基づいて評価した子宮内膜症の重篤性も有意に増大することを発端として、近年の子宮内膜症患者数の増大とともに注目された³⁾。

II. ダイオキシンとヒトの子宮内膜症

Rier らはダイオキシンを投与した赤毛ザルに子宮内膜症の増加を認める報告をしているが、ヒトについては現時点ではその関連は明らかとはいえない。子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患と考えられているが、ダイオキシン類自体は抗エストロゲン作用を示す。しかしなが

表 1 子宮内膜症と Dioxin

	年齢 (years)	N	Dioxin 陽性例
対照群	34.4±5.8	35	1
子宮内膜症候群	33.6±6.7	44	8

p<0.04

表 2 Dioxin 陽性者の血中 Dioxin 濃度

	臨床進行期	Dioxin 濃度(PPT)
対照陽性者	1	0.4
子宮内膜症陽性者	1 I-II	0.7
	1 I-II	0.8
	2 I-II	1.2
	3 III-IV	0.6
	4 III-IV	0.8
	5 III-IV	1.0
	6 III-IV	1.1
7 III-IV	1.2	

らラットやマウスを用いたダイオキシン類投与実験ではエストロゲン受容体を介さない作用の可能性も示されている⁴⁾。最近, Konnix らはベルギーにおける子宮内膜症の発症とダイオキシン類汚染との関連性につき報告⁵⁾している。WHO の報告によると, ベルギーの母乳中のダイオキシンの濃度は世界最高であり, またベルギーにおいては不妊症の患者または下腹痛を有する患者における子宮内膜症頻度が 60~80% であると報告されている。したがって以下のようなことも疫学的な事実として考慮すべき可能性がある。すなわち子宮内膜症の患者に血中の PCB 濃度が高いこと, また子宮内膜症は発展途上国よりも先進国に頻度が多く, いわゆるキャリアウーマン病といわれ先進国の都市生活者の子供を産むことが遅れる婦人に多く発生しているということ, さらに重症の子宮内膜症の頻度は先進国に多く, またこれらの国においては PCB やダイオキシン類の汚染が進んでいることなどである。また Mayani らは, イスラエルの不妊婦人における子宮内膜症と血中ダイオキシンの濃度の関連につき報告⁶⁾している。

報告によれば子宮内膜症群は対照群に比して有意にダイオキシン陽性例が増加しているが, 子宮内膜症の臨床進行期とダイオキシンとの濃度に相関は認められなかった (表 1, 2)。一方これに関しては否定的な報告⁷⁾もあり, ダイオキシン類のエストロゲン作用の 2 面性を示している。また実際には血中のみならず, ダイオキシン類が蓄積する脂肪中のダイオキシン類濃度と疾患との関係や, 体内に取り込まれたダイオキシン類の代謝による影響も考慮しなくてはならないと考えられる。

III. ダイオキシン類の脂肪中濃度と子宮内膜症

ダイオキシン類の血中濃度は食事などにより容易にその濃度に変化することが知られており, 血中濃度の解析だけではダイオキシン類の蓄積と代謝の面からみて不十分といえる。当科ではこの問題を解決するために脂肪中でのダイオキシン類の測定を試みた。また測定費用に相当のコストがかかるため, (株) 日吉の協力を経て, 安価なバイオアッセイを利用した CALUX 法を用いてこれを測定した。表 3 に結果を示す。手術によって組織学的に確認された子宮内膜症 (チョコレート嚢胞) 15 名および対照としての婦人科良性疾患患者 6 名を比較した。バイオアッセイを用いたため変換のための指標が 2 種類 (定量下限値未満の値にはゼロを用いたもの, および 1/2 を用いたもの) あるが, 子宮内膜症ではそれぞれ 22.46, 30.95 pgTEQ/gfat であり, 対照群でのそれらは 31.07, 38.0295 pgTEQ/gfat と子宮内膜症での脂肪中ダイオキシン濃度のほうが低い値を示した (統計学的有意差はない)。症例数はまだ少ないが, このデータからは正常対照に比較して子宮内膜症患者における脂肪中ダイオキシン濃度が高いということは証明されず, またこの事実はダイオキシンの取り込みを制限しても子宮内膜症患者の総数が減少しない可能性を示唆している。

表 3 CALUX assay を用いた皮下脂肪中ダイオキシン類濃度の比較

子宮内膜症

Sample No.	Sample	Volume	Fat	補正前	補正後	補正前	補正後	補正前	補正後 1	補正前	補正後 2
				PCDDs/Fs	PCDDs/Fs	Co-PCBs	Co-PCBs	DXNs	DXNs		
		(g)	(%)	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ
				(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)
af 3	AS-3	1.05	83.67	14.75	11.59	2.22	7.43	16.97	19.02	16.97	19.02
af 4	AS-4	0.62	82.44	23.25	18.27	1.54*	5.15*	23.25	18.27	24.79	23.42
af 5	AS-5	0.29	80.29	7.54	5.93	3.40*	11.38*	7.54	5.93	10.94	17.31
af 6	AS-6	1.09	83.13	45.29	35.59	2.42	8.11	47.71	43.69	47.71	43.69
af 7	AS-7	0.96	64.74	14.81	10.15	3.15	21.81	17.97	31.96	17.97	31.96
af 10	AS-10	0.36	66.91	23.39	16.03	3.23*	22.31*	23.39	16.03	26.62	38.34
af 11	AS-11	0.88	75.28	25.70	17.61	1.19*	8.20*	25.70	17.61	26.89	25.81
af 12	AS-12	1.09	83.23	11.46	7.85	0.79*	5.45*	11.46	7.85	12.24	13.30
af 13	GF1	0.91	90.71	42.91	38.79	3.51	33.69	46.42	72.48	46.42	72.48
af 15	AS-14	0.38	81.56	33.43	30.22	2.51*	24.11*	33.43	30.22	35.94	54.33
af 16	AS-15	0.38	84.93	14.42	13.04	2.44*	23.44*	14.42	13.04	16.86	36.48
af 19	1 KS	1.16	77.08	15.89	13.64	1.18	8.96	17.07	22.61	17.07	22.61
af 20	2 KS-1	1.12	46.87	15.67	13.45	1.50*	11.40*	15.67	13.45	17.16	24.85
af 21	3 KT	1.02	72.35	15.26	13.10	1.19*	9.07*	15.26	13.10	16.45	22.18
af 22	4 KT	1.26	70.21	13.65	11.70	0.89*	6.79*	13.63	11.70	14.52	18.49
									平均	22.46	30.95

正常対照

Sample No.	Sample	Volume	Fat	補正前	補正後	補正前	補正後	補正前	補正後 1	補正前	補正後 2
				PCDDs/Fs	PCDDs/Fs	Co-PCBs	Co-PCBs	DXNs	DXNs		
		(g)	(%)	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ	TEQ
				(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)	(pgTEQ/gfat)
af 1	AS-1	1.05	86.64	11.98	9.41	0.86*	2.88*	11.98	9.41	12.84	12.29
af 2	AS-2	0.69	84.52	5.38	4.23	1.35*	4.52*	5.38	4.23	6.73	8.74
af 8	AS-8	0.66	78.19	10.22	7.00	3.89	26.89	14.11	33.89	14.11	33.89
af 14	AS-13	0.26	83.40	17.05	15.42	3.57*	34.30*	17.05	15.42	20.62	49.72
af 17	AS-16	0.56	72.61	28.10	25.41	5.81	55.80	33.91	81.21	33.91	81.21
af 18	AS-17	1.07	80.91	16.87	15.25	2.81	27.03	19.68	42.28	19.68	42.28
									平均	31.07	38.02

補正 1 とは、定量下限値未満の値には、ゼロを用いたもの

補正 2 とは、定量下限未満については、試料における定量下限値の 1/2 を用いたもの

IV. ダイオキシンとその代謝

体内に取り込まれたダイオキシン類は主に肝臓をはじめとした組織内での代謝酵素のはたらきにより解毒され体外に排出される。したがって、たとえ取り込み量が同じであっても個人の酵素機能の差異によっては、レセプターを介し

た遺伝子発現に寄与しているダイオキシン類量が異なっている可能性がある。当科ではダイオキシン代謝酵素である CYP1A1, GSTM1 の遺伝子配列の違い (polymorphism) による代謝機能の差異が子宮内膜症患者の発症数に影響を与えているかを検討した。CYP1A1 では 2 カ所の遺伝子配列の個人差について、また

表 4 Distribution of genomic status of CYP1A1 and GSTM1

	CYP1A1 codon 462		CYP1A1 M2		GSTM1	
Control	Val/Val	13 (11.4%)	UC/UC	52 (45.6%)	Positive	59 (51.8%)
	Val/Ile	31 (27.2%)	UC/C	40 (35.1%)	Negative	59 (51.8%)
	Ile/Ile	70 (61.4%)	C/C	22 (19.3%)		
	Total	114	Total	114	Total	114
Patient with endometriotic lesion	Val/Val	7 (5.8%)	UC/UC	56 (46.3%)	Positive	64 (52.9%)
	Val/Ile	36 (29.8%)	UC/C	48 (41.3%)	Negative	57 (47.1%)
	Ile/Ile	78 (64.5%)	C/C	17 (14.0%)		
	Total	121	Total	121	Positive	121
	Control vs Patient in Val/Val genotype		Control vs Patient in UC/UC genotype		Control vs Patient in GST null genotype	
OR	0.48		1.03		0.96	
95%CI	0.28~0.82		0.78~1.35		0.93~1.24	
p value	0.09		0.98		0.96	

OR: Odds Ratio CI: Confidence intervals

GSTM1 においてはその遺伝子が存在するかどうかは差異を与えるかどうかで検討した。その結果を表4に示す。CYP1A1 GSTM1ともにその分布に2つのグループで有意差は認めなかったが、CYP1A1 遺伝子において codon462 の遺伝子がバリン (Val) をホモにもつタイプ、すなわちダイオキシン類をより強力に代謝する遺伝子型を持つ個体が子宮内膜症になりにくい傾向を示した。このことから少なくとも遺伝子型の違いによるダイオキシン類代謝機能の差はむしろ子宮内膜症のなりにくさの指標となる可能性があることが示唆された⁹⁾。

おわりに

内分泌攪乱物質の子宮内膜症への影響は始まったばかりであり、評価に耐えるようなエビデンスは今後蓄積されていくと考えられる。実際には子宮内膜症自体がどのようなプロセスで発症進展していくかがまだ十分に理解されているとは言い難く、この点を考えても環境化学物質の微量長期間の暴露が与える影響を正確に評価することは困難さがつきまとう。また従来のような動物実験で得られた結果をヒトに適応してよいかどうかは問題の性格上不確かなところが

あり、どのような研究方法がもっとも適切かを確立したうえで環境化学物質の吸収、代謝およびその作用メカニズムを考える必要があろう。現在各国で基礎的な研究が進行しており、またイタリアのゼベゾでのダイオキシン暴露事故などの詳細な経過報告⁹⁾¹⁰⁾がこれらの諸問題を正確に理解する助けとなるであろう。

文 献

- 1) Herbst A, Scully R: Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer*, **25**: 745-757, 1970.
- 2) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*, **284**(15): 878-881, 1971.
- 3) Rier SE, Martin D, Bowman RE, et al: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8. -terachlorodibenzo- p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*, **21**: 433-441, 1993.
- 4) Cummings AM, et al: Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of en-

- ometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci*, **52**: 45-49, 1999.
- 5) Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al: Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Human Reproduction*, **9**:1001-1002, 1994.
- 6) Mayani A, Barel S, Soback S, et al: Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human Reproduction*, **12**: 373-375, 1997.
- 7) Lebel G, Dodin S, Ayotte P, et al: Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril*, **69**: 221-228, 1998.
- 8) 石川睦男, 他: 厚生科学研究生活安全総合事業
- 「ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症など健康調査に関する研究」平成11年度-13年度.
- 9) Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, et al: Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*, **110**(7): 625-628, 2002.
- 10) Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al: Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect*, **110**(7): 629-634, 2002.

* * * *

* * *