

存在していたらしい。1日 100 g の肉を食べるとすると、エストラジオール 0.5–10ng/日とることになり、それにエストロゲン活性をもつ代謝産物が加わる。経口摂取されたうち、どれだけが体内に取り込まれるかが問題である。エストラジオール、エストロンは 10%程度と低いが、硫酸エストロン、エチニル・エストラジオールは 60%と高い。以上のことから、思春期前の少年にとって食肉由来のエストラジオールは1日に産生する量の1%以上となる可能性が十分ある。

性ステロイドホルモンが成長や成熟、生殖機能に果たす役割は昔から知られていたが、それは大人や思春期のレベルであって、思春期前のテストステロンやエストラジオールの役割については良く知られていない。

低エストラジオールの作用はターナー症候群の臨床試験から得られた。骨端線の成長に関して2相性の作用を示し、高濃度ではかえって成長を阻害した。エチニル・エストラジオールを 100ng/kg/日 5週間与えたところ成長速度が増加したが、それ以上の高用量では成長率は増えなかった。

この 100ng/kg/日は 40 kg の子供では一日 4 μg/日になり、これは思春期の子供の再計算されたPRを上回るし、食肉から摂取されるであろう量より多い。エストラジオールの吸収率は 10%程度、エチニル・エストラジオールのは 60%位であるが、25–50ng/kg/日という低濃度のエチニル・エストラジオールでもターナー症候群の少女の成長を促進した。3–5週という短い処置でもこの効果はみられる。

低濃度長期の量・反応関係はほとんどわかっていない。クラインらの超高感度の測定法によると、5.5–10.5歳の思春期前の少女は 0.6±0.6pg/ml、4.5–13歳の少年は 0.08±0.2pg/mlであった。この値は極めて低いが少女のほうが8倍高く、なぜ少女の方が発育が良いのかを説明できる。エストロゲンの骨の成長と成熟に対する2相性の作用により、高濃度のエストロゲンは成熟をもたらす、骨端を癒合させ、直線的成長を停止させる。このようにエストラジオールが少女時代に高濃度であることは、早熟と早い骨端の成熟をもたらす。思春期前の大変低濃度の範囲内での血清エストラジオールの小さな変化ですら意味ある生物学的変化をもつ。

低濃度のエストロゲン治療の研究から臓器が異なるとエストロゲン感受性も異なることが示された。ターナー症候群の少女では低濃度エストロゲンによる成長は顕著であるが、高濃度エストロゲン投与にみられるような膣や乳腺の発育、月経の開始、SHBGの変化等はおきない。

健康な閉経後の婦人でもエストロゲン刺激の徴候はいくつかの臓器にみられるのみである。これら婦人の血中濃度は平均 8pg/ml であるが、膣、子宮内膜、子宮筋の濃度はそれぞれ 198、655、149pg/g であり、非常に効率的なエストラジオールの蓄積がおきる。乳腺腫瘍組織もエストラジオールの濃度が血清中より高い。

血液中のエストラジオールはこれら組織のエストラジオールの唯一

の源ではない。硫酸エストロン、エストロン、エストラジオールは容易に転換する。子宮内膜、膣、乳腺腫瘍組織におけるエストロゲン代謝の研究からこれら組織は効率的に硫酸エストロンやエストロンからエストラジオールをつくることがわかった。したがってエストラジオールのみでなく、これら代謝物の評価も必要である。

エストロゲンの発がん性や催奇形性は動物実験やDESを与えられた女性で示された。しかし、この際のエストロゲン濃度は生理的濃度を著しく上回る。低濃度ではこの作用は可逆的、つまり閾値があるのであろうか？ターナー症候群の場合、組織は異なった感受性をもっているため異なった組織に特別の閾値を適用できた。膣や内膜の変化は形態学的なものであるが、シグナル伝達系や細胞増殖に関連した遺伝子変化も形態と同様に重要な変化である。形態学的変化には生化学的変化が先行している。生化学的変化は複雑で、量・反応関係に関する知識は乏しい。乳癌由来のMCF7細胞に 10^{-14} 乗(10fg/ml)という低濃度のエストロゲンをくわえることにより特別な遺伝子を活性化した。この濃度は細胞1個あたり10-100分子のエストロゲンがある濃度で、このような少数個の分子でも遺伝子変化を起こすことを示した。また、エストラジオール欠乏状態にしておく 10^{-14} 乗から 10^{-15} 乗モル濃度でMCF7細胞の増殖を刺激する。

最近シーハン等は内因性のホルモンと同じ作用をもつ外因性のホルモン投与はNOAELをきめる基礎となっている閾値の概念がもてないのではないかと指摘した。エストラジオール誘導の亀胚の性可逆性は、エストロゲン作用の閾値を内因性のものがこえている場合、外因性エストロゲンの閾値は存在しない。

以上のことから低濃度ではあるが過剰の曝露のある集団にどのような変化が起こりうるであろうか？初経がわずかに早くなる。最高身長に達する年齢がわずかに若くなる。エストロゲン関連がん(主として乳癌)が増える。等である。生化学的変化ははっきりとした副作用が現れねば認められないだろう。

ここ数年乳癌は西欧諸国で増加している。がんの原因はほとんど分かっていないが、遺伝的素因と環境要因の両方がある。今世紀に入って西欧諸国での初経年齢も低下している。現在、この傾向は栄養状態が改善されたからと考えられている。エストロゲン刺激作用による乳房や恥毛の発達は米国の少女で7歳で黒人が27.2%、白人で6.7%である。以前の比較しうる信頼できるデータはない。野生動物やヒトの生殖の問題がおきているが集団のデータから証明するのも困難である。少数の例は事故によりかなり多量の曝露がおきた場合である。

もう一つ関連した重要な現象にホルモン・インプリンテイング(ホルモンによる刷り込み)がある。これは成熟中のクリティカルな時期にホルモンレセプターに作用する影響は、後になって成長や反応性に決定的な役割を果たすという説である。ラット周産期に一回のDESやアリルエストレノール投与により、終生子宮のエストロゲンレセプターの数が

減り、肝ミクロゾームの酵素活性の変化によりテストステロンへの反応性が変わる。

また、雌幼ラットに一回のテストステロン注射が、終生続くエストロゲン反応性を変化させる。決定的な時期に一回でも生理的濃度を上回るホルモンあるいはその類似体を与えられると発達する臓器への影響やホルモンへの反応性が変わってしまうのである。

生理的濃度内での微妙な変化でも、後に働くであろう臓器のホルモン感受性を微妙に変えるという可能性も考えられる。

4 内因性ステロイドホルモンと合成ステロイドホルモンの違い

いままで述べてきたことは内因性のステロイドホルモンの話であって、家畜に使用されている合成ステロイドホルモンは以下のとおりのいくつかの異なった部分がある。

- 1) 多くの合成ステロイドホルモンはSHBGへの結合能が低く、血漿中ではフリーの形で生物活性が高い。内因性ステロイドホルモンは98-99%がSHBGに結合している。であるから、血漿中の合成ステロイドホルモンが内因性のものと同濃度あるいは低いとしても、その生物活性ははるかに強い。
- 2) 合成ステロイドホルモンは代謝経路が異なるので半減期もさまざまとなる。
- 3) 合成ステロイドホルモンは内因性ステロイドホルモンと共通の作用をもつが、すべての面で同じと言うわけではない。

合成ステロイドホルモンのゼラノール、酢酸メレンゲステロール、酢酸トレンボロンとそれらの代謝産物は動物やヒト体内に自然では存在しない。

これらは医薬品としてヒトへ使用されていないので動物のデータしかない。これらホルモンによる異なった効果や曝露の結果を検討せねばならない。

2. Subgroup of the Veterinary Products Committee の反論

1999年4月30日に Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health (SCVPH)のレポートが出された。このレポートはカナダの Minister of Agriculture, Fisheries and Food のサブグループがおこなった EU の SCVPH レポートに対する反論である。

以下の点を強調している。

- 1) 食肉からのエストラジオール-17 β 、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、トレンボロン摂取量は JEFCA の決定した ADI に比べて非常に低い。
- 2) 体内で産生されるホルモン量に比べて非常に低濃度である。
- 3) 食肉中の濃度では変異原性、遺伝毒性にならない。

- 4) 新しい鋭敏な分析法としている組み換え酵母によるホルモン力価の方法は評価が未定
- 5) 引用文献が不適切、とくに量-反応関係が無視されている。さまざまデータにより変化を起こす量より食肉よりの摂取量ははるかに低い。
- 6) 発がん性に関して、疫学的には肉と脂肪摂取とがんの関係を述べているのみであって、その中のホルモンには言及していない。
- 7) 発生障害に関して低濃度のデータはない。外来性ホルモンには閾値がないとする考えも根拠はない。外来性ホルモンの研究は多いがレポートで取り上げられたような問題があるというデータはない。

以上のことから SCVPH の出した結論には重大な疑義がある。

ADI : European Committee の Committee of Veterinary Medicinal Product(CVMP)は 1994 年の会議で以下のような ADI を決めている。これは NOEL に不確定要因で除したものである。

表 1.

ADI	ADI(mg/kg bw)	ADI(μ g/60kg 人)
エストラジオール-17 β	0.00005	3
プロゲステロン*	0.03	1800
テストステロン**	0.002	120
ゼラノール***	0.0005	30
酢酸トレンボロン	0.00002	1.2
酢酸メレノゲストロール	no ADI set	—

*52 回 JECFA は危険はないので MRL (maximum residue limit)も不要といていた。CVMP は治療に使用した場合の安全性について評価中である。

**不確定要因 1000 を採用。フランスは家畜に使用。

***EU では使用禁止であるが、たまに牧草のかびからマイコトキシンとして摂取。

JECFA の一日推定量 (μ g/kg) は以下のようなものであった。子どもは摂取量が少ないことからこの 6 分の 1 の値をしめしている。

表 2. J E C F A の計算した摂取量

	標準摂取量	E2	プロゲステロン	テストステロン	ゼラノール	トレンボロン
肉	300g	10	6000	400	100	4
肝	100g	30	18000	1200	300	12
腎	50g	60	36000	2400	600	24
脂肪	50g	60	36000	2400	600	24
魚	300g	10	6000	400	100	4

乳製品	1500g	2	1200	80	20	0.8
卵	100g	30	18000	1200	300	12
蜂蜜	20g	150	90000	6000	1500	60

しかし、JECFA の標準摂取量は仮定に過ぎず、英国の 1 週間の秤量法をもとに計算すると JECFA の値は蜂蜜を除き、すべて 97.5 パーセントより上であった。300g の赤み肉を食べる者は 0.2%、50g の動物脂肪をとるものは 1.4%、100g の卵は 0.5%、20g の蜂蜜は 4.6%であった。1.5L の乳製品、100g の肝、50g の腎をとるものは一人もいなかった。97.5 パーセントにある者の摂取する可能性のある量を下に示す。

表 3. イギリスの栄養調査から V P C が計算した摂取量

	標準摂取量	E2	プロゲステロン	テストステロン	ゼラノール	トロンボロン
肉	192.2g	16	9730	624	156	6.2
肝	35.4g	85	50800	3390	847	34
腎	22.5g	133	80000	5330	1333	53
脂肪	44.4g	68	40500	2700	676	27
魚	?	-	-	-	-	-
乳製品	728.8g	4.1	2470	165	41	1.7
卵	71.7g	42	25100	1670	418	17
蜂蜜	26.1g	115	69000	4600	1150	46

肝臓は 97.5 パーセントの人は 35.4g であるが、時に女性で 288g、男性で 418g もたべる人がいるので、このような場合には残留ホルモンの影響を考える必要があるかも知れない。

表 4 にいままでに報告された、主とし Hartmann1998 とドイツのデータによる食品中のホルモン残量を示す。

表 4. 食品中のホルモン残量(μ g/kg)と ADI をとるに必要な量(kg)

	E2	プロゲステロン	テストステロン	E2	プロゲステロン	テストステロン
肉	2.45	27.4	2.8	1.2	66	43
肝	1.027	1.85	1.16	2.9	973	103
腎	0.274	-	-	10.9	-	-
脂肪	0.73	43.4	20.34	4.1	41	5.9
魚	<0.03	0.51	0.07	>100	3530	1700
ミルク	0.06	12.5	0.15	50	144	800
バター	<0.03	300	<0.05	>100	6	>2400
卵	0.22	43.6	0.49	14	41	245
ポテト	0.03	5.07	<0.02	>100	355	>6000

表5. トレクロール (E2 40mg+プロゲステロン 200mg)を使用した去勢牛の残留ホルモン(μ g/kg)

	7 α -E2	E2 抱合体	E1
肉	0.017	0.011	-
肝	0.041	0.271	0.046
腎	0.037	0.076	-
脂肪	0.112	0.014	0.071

表6. 内因性ホルモン量との比較(μ g/t/d)

	内因性	食事	家畜由来(E1+E2+抱合体)
男性	140	0.1	0.0517
女性	630	0.08	0.0517
少年	100	0.08	0.0086
少女	54	0.07	0.0086

男性の場合、食事および食肉からくるエストラジオールはADIの3.3%、1.7%にしか相当しない。

表7.

	プロゲステロン			テストステロン		
	内因性	食事	家畜由来	内因性	食事	家畜由来
男性	420	10.6	0.169	6480	0.07	0.0553
女性	19600	9.0	0.169	240	0.05	0.0553
少年	150	8.9	0.024	65	0.05	0.0092
少女	250	8.1	0.024	32	0.04	0.0092

インプラントが食肉に混じってしまった場合は多量のホルモンをとる可能性がある。

表8.

	インプラント一個の最大量	ADI/人	ADI比
E2	40mg	0.003 mg	13333
プロゲステロン	200mg	1.8 mg	111
テストステロン	200mg	0.12 mg	1667
ゼラノール	36mg	0.03 mg	1200
酢酸トレンボロン	300mg	0.0012mg	250000

結論：内因性のホルモン産生量にくらべ食肉残留ホルモン量はきわめて少ない。英国の食事調査から計算した量では生体に害を及ぼす量ではない。

3 両報告書の問題点

米国では 50 年ほど前から家畜の飼育に性ステロイドホルモンを使用してきた。更に 3 種のより強い作用をもつ合成ホルモン、ゼラノール（エストロゲン作用）、メレンゲステロール、酢酸トレンボロン（アンドロゲン作用）が広く使われるようになってきている。前 2 者はペレットとして皮下に埋め込まれ、屠殺時に切り取られる。メレンゲステロールは子牛の餌に混ぜられる。もっとも広く使用されているのはエストロゲンでエストラジオール-17 β 、エストロジオールベンゾエイト、合成ゼラノール等である。その他のホルモン剤はエストロゲンとの組み合わせで使われることが多い。

合成ステロイドホルモンのゼラノール、メレンゲステロール、酢酸トレンボロンとそれらの代謝産物は動物やヒト体内に自然では存在しない。これらはヒトへ医薬品として使用されていないので動物のデータしかない。

これらホルモンによる異なった効果や曝露の結果を検討せねばならない。

両報告書の論点を明らかにするためには、以下の事項について検討する事が必要であると思われる。

- (1) 自然の状態で飼育された動物にくらべて、性ホルモンを使用した動物組織に代謝物も含めて残留ホルモン量が有意に高いか。
- (2) 残留性ホルモンおよび代謝物は人の生理的レベルを上回って意味あるものか？
- (3) 食肉から摂取される残留ホルモンによるヒトの生物学的影響について何を知っているだろうか？

上記の問題に関連する両報告書の見解は以下のとおりである。

EU の報告書において指摘している問題点は以下のとおりである。

1) 残留ホルモン量について

1988 年の JECFA 報告では RIA 法による値であり、多くの検体で検出限界すれすれの値であった。しかも方法により値のばらつきが大きく、信頼性にかける。JECFA の結論でもエストラジオール、エストロン、プロゲステロン、テストステロンの残留量はすべて高かった。しかし、これらレベルは妊娠 heifer よりは低かった。参考値としてしめされた値はテストステロンでは雄牛の値が、エストラジオールやプロゲステロンは妊娠中の heifer の値が使われた。

妊娠していない動物でエストロゲン値があがる意味は——妊娠が遅い雌牛はもっともホルモンレベルが高くなる。

家畜にホルモンを使用することは食肉中にホルモンとして残るのみでなく、尿尿から排出されるホルモンによって環境が汚染され、水源にも入る可能性がある。

2) ヒトとくに思春期の子どもの性ホルモン産生について

ガイドラインでは少年の場合、エストラジオールが $6 \mu\text{g}/\text{日}$ 、プロゲステロン $150 \mu\text{g}/\text{日}$ 、少女のテストステロンは $32 \mu\text{g}/\text{日}$ とされている。1日 100g の肉を食べるとすると、エストラジオール $0.5-10\text{ng}/\text{日}$ とることになり、それにエストロゲン活性をもつ代謝産物が加わる。経口摂取されたうち、どれだけが体内に取り込まれるかが問題である。エストラジオール、エストロンは 10% 程度と低いが、硫酸エストロン、エチニル・エストラジオールは 60% と高い。以上のことから、思春期前の少年にとって食肉由来のエストラジオールは1日に産生する量の 1% 以上となる可能性が十分ある。

生理的濃度内での微妙な変化でも、後に働くであろう臓器のホルモン感受性を微妙に変えるという可能性も考えられる。合成ステロイドホルモンに関しても未知の問題がある。

3) ホルモン剤と生体内のホルモンとの関係について

- ① 多くの合成ステロイドホルモンはSHBGへの結合能が低く、血漿中ではフリーの形で生物活性が高い。内因性ステロイドホルモンは $98-99\%$ がSHBGに結合している。であるから、血漿中の合成ステロイドホルモンが内因性のものと同濃度あるいは低いとしても、その生物活性ははるかに強い。
- ② 合成ステロイドホルモンは代謝経路が異なるので半減期もさまざまとなる。
- ③ 合成ステロイドホルモンは内因性ステロイドホルモンと共通の作用をもつが、すべての面で同じと言うわけではない。

以下のJECFAの指摘している点は食肉による残留ホルモンの危険性はほとんどないとする論拠になっている。

- 4) 食肉からのエストラジオール- 17β 、プロゲステロン、テストステロン、ゼラノール、トレンボロン摂取量はJECFAの決定したADIに比べて非常に低い。
- 5) 体内で産生されるホルモン量に比べて非常に低濃度である。
- 6) 食肉中の濃度では変異原性、遺伝毒性にならない。
- 7) 新しい鋭敏な分析法としている組み換え酵母によるホルモン力価の方法は評価が未定である。
- 8) 引用文献が不適切、とくに量-反応関係が無視されている。さまざまないわれている変化を起こす量より食肉よりの摂取量ははるかに低い。

- 9) EUの指摘している発がん性については、疫学的には肉・脂肪摂取とがんの関係を指摘しているのみであって、その中のホルモンとの関係には言及していない。
- 10) 発生障害に関して低濃度のデータはない。外来性ホルモンには閾値がないとする考えも根拠はない。外来性ホルモンの研究は多いがレポートで取り上げられたような問題がある。

4 最後に

天然型ホルモン3種類と合成型ホルモン2種類のADIは1994年にCODEXで決定された。

EUの報告書のように、外来性のホルモンには閾値がないとするとADIそのものも無意味となるが、これらの検討には、低濃度長期曝露の影響について更に検討されねばならないであろう。

特に成長期の小児に関する研究が乏しいため、牛乳からの摂取も含めて検討する課題である。

日本人の食生活と健康—とくに肉と牛乳をめぐる（仮説）

佐藤 章夫（山梨医科大学第一保健学教室）

はじめに

日本人の食生活は、古来「一日ニ玄米四合ト味噌ト少シノ野菜ヲ食べ」（宮澤賢治）であった。換言すれば、日本人の食生活の基本は「穀類＋（大豆）＋（野菜）＋（魚介類）」であり、日本人は、過去 2000 年にわたって、コメをはじめとするでん粉が主成分の穀物に支えられてきた。この食生活は明治維新によって西洋文化が導入されても基本的に変わることはなかった。しかし、大平洋戦争後、日本人の食生活は一変した。

戦後の日本で進行した食生活の変化（食生活の欧米化と称されている）は日本人の疾病構造に大きな影響（脳血管疾患・胃がんの減少と大腸がん・前立腺がん・乳がん・糖尿病の増加）を与えた。

食生活の欧米化は、動物性食品（肉類とミルク・ミルク製品など）の摂取量の増加と穀類（とくにコメ）の消費量の減少によって特徴づけられる（図 1）。白いコメのメシ（銀シャリ）は 2000 年来の日本人の強い憧れであった。しかし、この憧れが現実になった時から、日本人はコメをあまり食べなくなった。糖質の摂取量は 1955 年には 411 g で総摂取エネルギーの 78.1% を占めていたが、1995 年には 280 g（総摂取エネルギーの 54.8%）へと減少している。コメの消費量も 1959 年（昭和 34 年）の 364.4 g を最高にしてそれ以降は減り続け、1995 年にはとうとう 167.9 g に減ってしまった。この 40 年間に日本人が食するコメの量は半分以下になったのである（最近の日本人がコメから得るエネルギーは総エネルギーの 30% に過ぎない）。これに対して、動物性食品の消費量が著しく増大した。1955 年に比べて、肉類は約 7 倍、卵類は約 4 倍、ミルク・ミルク製品は約 10 倍に増えた。日本人は本来、肉食あるいはミルクを飲用する民族ではない。肉とミルクを栄養豊かな食品として認識するようになったのは明治維新（欧米の生活様式を見倣うことが文明開花といわれた）後のことである。しかし、日本人が本格的に肉とミルクを摂取するようになったのは 1965 年（昭和 40 年）以降のことに過ぎない。

肉とミルクの消費は日本人の生殖能力と性行動に影響を与えるか

最近、「環境ホルモン」あるいは「外因性内分泌攪乱化学物質（environmental endocrine disruptor）」と呼ばれる環境汚染物質が話題を集めている。環境ホルモンは、最初、野生動物にたまたま発見された生殖行動あるいは生殖器官の異常の原因ではないかという仮説によってメディアを賑わせた。さらに、1992 年、デンマークの Carlsen ら（1）がヒトの精子が 1940-1990 年の 50 年間に精子数がほぼ半減した（ $113 \times 10^6 \rightarrow 66 \times 10^6/\text{ml}$ ）という報告を行ってから、環境ホルモン

のヒト精子に与える影響が大きな関心を集めた。その後も、同様の精子減少がフランス (2)、スコットランド (3)、アメリカ (4) の研究者からあいついで報告された。これらの研究はいずれも、男性の胎児期からの環境ホルモン曝露が精子数の減少を引き起こした可能性を暗に指摘している。その一方で、精子数は減少していないという調査報告もある。たとえ精子数の減少が事実としても精子数の減少が直ちに男性不妊に結びつくわけではない。しかし、日本の未来に暗い影を投げかけている少子化現象をすべて女性の経済的自立などの文化・経済的変化に求めることもできない。ヒトの動物としての生殖能力の低下あるいは性行動の変化（内分泌攪乱作用という）にも注目すべきである。この点で、最近の環境ホルモンに対する関心の高まりは重要である。

ヒトの精子が本当に減少しているかという事実関係が明らかではない現在、環境ホルモンがヒト精子数減少の原因であると決めつけることはできない。現在、ヒトが体内に取り込んでいる環境ホルモンに精子数を減少させるほどの力があるだろうか。Safe (5) によると、estradiol-17 β 等量で表わした環境ホルモンの 1 日当たりの摂取量は 0.0025 ng であるという。

戦後、日本で消費量が増大した肉類とミルク・ミルク製品には内因性の性ホルモンが含まれている。それに加えて、アメリカおよびカナダ産の牛肉には飼料効率を高めるために与えられた 6 種類の性ホルモン (estradiol-17 β 、testosterone、progesterone、trenbolone、zeranol、melengesterol) が残留している（このために EU はアメリカとカナダ産の牛肉の輸入を禁止しているが、日本は輸入している）。肉食・ミルク飲用民族である欧米人に前立腺がん・乳がん・子宮体部がん（類内膜型腺がん）が多いのはその肉・ミルク食に関係があるのかも知れない。

穀類あるいは豆類（とくに大豆）などの食品には daidzein、genistein などの植物ホルモン (phytoestrogen) が大量に含まれている。ラットあるいはマウスを daidzein あるいは genistein の多い食餌で飼育すると、自然発生あるいは発がん物質で誘発した乳がんと前立腺がんの発生が抑えられ、潜伏期間が延長することが確かめられている (6-11)。日本人に前立腺がんと乳がんが少ないのは日本人の穀類と大豆を中心にした食生活によるものである可能性がある。

現在、日本史上はじめて子どものときからミルクを飲み肉を食べるようになった日本人が大挙して 40 代の後半（いわゆるがん年令）に突入している。戦後の日本で進行した食生活の変化によって、今後、乳がん・前立腺がん・子宮内膜がんなどのホルモン依存性のがん発生が著増する可能性がある。

日本人の身体は、長い摂取の歴史の中で植物エストロゲンには適応しているが、40 年という短期間の間に急激に摂取量の増えた肉あるいはミルク中の動物由来のエストロゲン (estradiol-17 β 、estrone、estriol) には適応していないだろう。動物由来のエストロゲンが日本人の疾病構造のみならず、生殖機能、性的発育、性行動（脳の性的分化）に影響（すなわち、内分泌攪乱作用）を与える可能性がある。欧米とは異なり、日本ではとくに肉あるいはミルクの内分泌攪乱作用に注目する必要がある。

仮説「前思春期のミルク飲用が日本人に生殖能力の低下と性行動の変容をもたらす」の提案

女性ホルモンは卵、肉、ミルクに含まれている (12)。このうち、日本ではとくにミルクに含まれる女性ホルモンが問題と思われる。第一に、女性ホルモンは妊娠動物の体内に多く含まれている。妊娠した動物を食肉用に屠殺することは稀であるが、現在のミルクは妊娠牛から搾乳されている。しかも、女性ホルモン濃度が上昇する妊娠後半の乳牛 (13-15) から搾乳されている。第二に、日本では、前思春期 (7-14 歳) のミルク消費量が突出している (学校給食でミルクが供されるためと思われる) (図 2)。前思春期はヒトの精巣発育にとって重要な時期であり (16)、内分泌攪乱作用を最も受けやすい (17)。わたくし達の測定によると、市販ミルクの乳漿 (ホエイ) 中に estrone = 21.8-26.0 pg/ml, estradiol-17 β = 25.1-33.6 pg/ml, estriol = 31.4-98.6 pg/ml が含まれていた (遊離型の数値) (18)。子供の 1 日のミルク摂取量を 300 ml と仮定すると、最も強力な女性ホルモンである遊離型の estradiol-17 β だけで 1 日に 10 ng 程度を摂取していることになる。この量は環境ホルモン摂取量 (0.0025 ng) の実に 4000 倍である。以上のことから「前思春期のミルク飲用が日本人に生殖能力の低下と性行動の変容をもたらす」という仮説を提案するにいたった。

現代のミルクと伝統的ミルク

ヒトは、離乳後にもミルクを飲用する唯一の哺乳動物である。わたくし達の仮説に対して、地球上には欧米人のように数 1000 年以上にわたってミルクを飲用して繁栄している民族がいるのではないかという反論があろう (19)。しかし、現在われわれが飲用しているミルクは 100 年前のミルクとは大きく異なっている。かつて放牧によって牧草で飼育している乳牛は妊娠後半にはミルクを産生しなかった。たとえば、モンゴルで放牧されている古来の乳牛は 7-8 月に自然交配によって妊娠し、4-5 月に出産する。モンゴルで子牛用のミルクを横取りする (搾乳する) のは 6-10 月の 5 ヶ月である (搾乳期間 150 日) (未発表のモンゴル調査による)。妊娠前半のミルクしか人間用に用いていない。しかも、搾乳量はよくて 5 L、通常は 1-3 L である。ある遊牧民は語った。「ミルクは子牛のものだ。われわれが妊娠中の乳牛からあまり沢山のミルクを横取りしてしまうと、よい子牛が生まれない。ミルクを搾ろうにも妊娠の後半にはミルクが出ない」。

200 年ほど前には欧米も同様な状態にあったらしい。R. D. Hurt (20) はその著書「American Agriculture: A Brief History」において、18 世紀中頃のアメリカのミルク生産量が非常に少なかったことを「1 日に 1 ガロン (約 3.8 L) のミルクを搾れる牛はよくミルクを出す牛と考えられていた。しかし、1 日 1 クォート (約 1 L) が一般的であった」と述べている。しかし、品種が改良され、穀物と蛋白質からなる配合飼料で濃厚飼育されている現在の乳牛 (たとえばホルスタイン) は分娩 3 ヶ月後に人工授精で妊娠し、妊娠後半にも産乳する。搾乳しないのは分娩前の 2 ヶ月のみである (したがって搾乳期間は 305 日)。平均 1 日当たりの搾乳量は 24 L に達している (21)。

このような搾乳量の増大はいつ頃から可能になったのだろうか。1908年に F. Haber が空気中の窒素からアンモニアを合成する方法を開発し、1914年に K. Bosch がその大量生産に成功した(22)。この新技術が農民に安価な窒素肥料の入手を可能にし、余剰穀物を家畜に与えられるほどに穀物生産量が増大した。さらに、1940年代に始まり、1960年代から1970年代にかけて世界的規模で進行した「緑の革命」が一層の余剰農産物を生み出すことになった(23)。この余剰穀物によってミルクの通年生産(自然条件に左右されることなく、人工授精によっていつでも乳牛を妊娠させ、妊娠後半にも搾乳できる)が可能になった。したがって、先進国のミルク生産量は第一次および第二次世界大戦の間(1920年頃から)に増大し、1940年代にその増大は飛躍的になった。Sharpe と Skakkebaek (24)は1993年に Lancet 誌上に発表した有名な論文「Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?」において「先進国ではミルク食品の消費量が多過ぎる。その傾向は1940年代から1950年代に始まった」と述べている。

したがって、近年のミルク飲用民族(たとえばデンマーク人)は100年前に比べると、女性ホルモンの多いミルクを飲んでいることになる。このことがデンマークにおける停留睾丸、尿道下裂、睾丸腫瘍の多発(25-27)の一因になっている可能性がある。

ミルクおよびミルク製品中の女性ホルモン

妊娠していない牛から搾乳したミルクの乳漿(ホエイ)には約 30 pg/mL の estrone sulfate (estrone の硫酸抱合体)が存在する(15)。牛が妊娠するとその濃度が高くなり、妊娠 41-60 日には 151 pg/mL となり、妊娠 220-240 日には 1000 pg/mL に達する。Gyawu と Pope (14)によれば、妊娠後期の乳牛のエストロゲンの血中濃度は非妊娠牛の排卵期の血中濃度に比べて数百倍高いという。これらの事実は、妊娠後期の牛が産生するミルクには妊娠前半あるいは非妊娠牛からのミルクに比べて著しく高濃度のエストロゲンが存在することを示している。

経口的に与えられた遊離(未抱合体)の estradiol や estrone の生物活性は比較的低い。しかし、口から入った estrone sulfate の生物活性は高く、体内に入ると容易に estrone と estradiol に変換される(17)。

エストロゲンに加えて、ミルクにはもう一つの女性ホルモンであるプロゲステロンが存在する。その濃度はミルクで 10000 pg/mL、スキムミルクで 1400 pg/mL、バターで 300000 pg/g である(12)。

Batra ら(28)は Murrah バッファローにおいて estradiol の血中濃度とミルク中濃度を比較したところ、両濃度は密接に関連しており、ミルク中濃度は血中濃度のほぼ 2 倍であった。エストロゲンのミルク中濃度が血中濃度より高いのは乳腺でエストロゲンが生合成されるからではないかと考えられている(13)。ミルク中のエストロゲンとプロゲステロンの測定は牛の妊娠診断に応用されている(15,29)。

エストロゲンと男性生殖機能

女性の卵巣から分泌される estradiol は視床下部-下垂体系に作用して下垂体前葉からの性腺刺激ホルモン (FSH) や黄体形成ホルモンの分泌に対して負のフィードバックをかける (24,30-32)。FSH は一連の精子形成に重要な役割を演じている Sertoli 細胞の増殖を制御している。過剰のエストロゲンは男性生殖器官の発達を生理的過程を通じて障害すると同時に、Sertoli 細胞の増殖を抑制することによって精子形成を阻害する。動物実験によると、胎仔期の Sertoli 細胞の数によって成長してからの精巣の大きさや精子数が決まるが (33)、ヒトでは胎児期のみならず思春期を通じて Sertoli 細胞の質的および量的成長が起こる (16)。

経口的に与えた場合にはラットに不妊を起こすのに要する estradiol は比較的大量である (34)。経口的に与えた estradiol の吸収効率が低いからである。しかし、雄性ラットの腹腔内に 10 ng の estradiol を与えると、性腺刺激ホルモンの分泌に影響を与えることなく精子が形成されなくなる (35)。このことは、estradiol が発育中の精子細胞を直接障害する可能性を示している。

ラット (0.1 kg) に対する 10 ng の estradiol をヒトに当てはめてみる。エストロゲンの作用は体表面積に比例すると仮定する。体表面積は体重 (kg) の 0.7 乗に比例する (36)。0.1 kg のラットに対する 10 ng は、20 kg と 30 kg の児童に外挿すると、それぞれ 410 ng と 540 ng に相当する。この外挿をミルク中のエストロゲンにそのまま当てはめることは正しくない。腹腔内に与えられた estradiol は経口的に与えられたものとは生物活性が異なるからである。しかし、ラットとヒトではエストロゲンに対する感受性が異なるだろうし、幼児の感受性には大きな固体差が存在する。また、ミルク中のエストロゲンは生物活性の高い estrone sulfate として存在する。したがって、数百 ng のエストロゲンが特に感受性の高い幼児の精子形成に対して悪影響をもたらす可能性を否定できない。

ミルクの男性生殖器官に対する悪影響

ミルクが男性の生殖器官に与える影響に関する疫学報告は少ない。その理由の一つは、ミルクおよびミルク製品 (全乳、加工乳、発酵乳、粉ミルク、チーズ、バター) が、その姿を変えて、多数の料理と食品 (ケーキ、キャンデー、アイスクリーム、チョコレートなど) に使われているために、個人のミルク消費量を正確に把握することが難しいためと思われる。

Davies ら (37) は、ミルクとミルク製品が精巣がんのリスク・ファクターであるという仮説を検証するために、イギリスの East Anglia において患者-対照研究を行った。患者群は精巣がん罹患した 200 名の男性で、1 名の患者に対して 4 名の対照群を設けた。患者群と対照群のそれぞれに対して食品摂取調査を行い、調査時および思春期のミルク、ミルク製品、果物、野菜の摂取量を調べた。思春期の摂取量に関しては母親からも情報を得ている。患者群は対照群に比べて思春期のミルク摂取量が有意に多かった。

北イタリアで行われた患者-対照研究においてミルクは前立腺がんのリスク・

ファクターであるという結果が報告されている (38)。この研究は、組織学的に確認された 96 例の前立腺がん患者を患者群とし、急性の非腫瘍性生殖器疾患の 292 例を対照群として行われた。ミルク消費量が増えるにしたがって前立腺がんのリスクが有意に上昇するという結果が得られた。ミルクを飲まない者あるいは時々しか飲まない者に比べて、1 日に 2 杯以上のミルクを飲む者の相対危険度は 5.0 (95% 信頼区間 1.5-16.6) であった。この他にも、ミルクあるいはミルク製品と前立腺がんとの関係を指摘する報告がある (39-41)。

ミルク中のエストロゲンと前思春期の少年

前思春期の少年では体内のエストロゲン濃度が極めて低いので、14 歳以下の少年の性的成熟に対するエストロゲンの影響が大きい (17)。Hartmann ら (12) の試算によると、ドイツ少年の食品からの 1 日のエストロゲン (estradiol と estrone) 摂取量は 80 ng で、その 60-70% はミルクあるいはミルク製品に由来するという。しかしながら、Hartmann らは、この 80 ng という数値は前思春期の少年のエストロゲン産生量に比べてはるかに小さいので、食品由来のエストロゲンの生体影響は起こらないだろうと結論している。Andersson と Skakkebaek (17) によると、JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) が計算した少年の 1 日当たりのエストロゲン産生量 6500 ng (42) はかなりの過大評価であるという。エストロゲン産生量はエストロゲンの代謝クリアランスと血中濃度から計算されるが、JECFA が採用した代謝クリアランスは成人女性から得られた数値であること、実際の少年の血中濃度より高い数値を計算に用いたことがこの過大評価の原因である。したがって、食品由来のエストロゲン 80 ng は必ずしも無視できる数値ではない。

輸入牛肉について

ホルモン処理した牛からの牛肉 (輸入牛肉) の性ホルモン濃度は処理しない牛からの牛肉に比べて高い [42]。日本人は 1960 年頃から (肉の消費量が現在の水準に達したのは 1975 年以降) 肉を食べ始めた。しかも、1985 年から輸入されているホルモン処理された牛肉が日本人の牛肉消費量に占める割合は、現在、60% に達している (厚生省資料)。この牛肉が日本人の健康に与える影響は、長い年月に亘って肉を食に取り入れてきた欧米人に対する影響とは異なる可能性がある。

FAO/WHO [44] が定めた Estradiol-17 β 、progesterone、testosterone に対する許容摂取量は欧米人のデータに基づいたものであり、日本人にそのまま適用できない。輸入牛肉が日本人に与える影響を評価するには資料があまりにも少ない。もし輸入牛肉が日本人に何らかの影響 (内分泌攪乱作用) を与えていると仮定すると、その影響が顕在化するのはいずれのことであろう (日本人が輸入牛肉に曝されてから 15 年しか経っていない)。輸入牛肉の日本人に対する影響の調査・研究は緊急の課題である。

おわりに

過去 50 年間に精子数が半減し、男性生殖器官の異常が増えたという報告が大きな関心を集めている。しかし、世間の関心はいわゆる環境ホルモン

(environmental endocrine disruptors) に集中しており、食品由来のエストロゲンの生体影響はほとんど注目されていない。現代人はエストロゲン濃度が著増する妊娠後半のミルクを食品として用いている。欧米においても、これは過去 70 年という短期間に実現したことである。1930 年生まれの者と 1970 年生まれの者ではミルク由来のエストロゲン摂取量が大きく異なると考えられる。Estradiol-17 β はいわゆる環境ホルモンに比べて 10000 倍のホルモン作用を発揮する

(5,17)。欧米人に比べて日本人のミルク飲用の歴史ははるかに短い。もしミルクに悪影響があるとすればその影響は日本人により強く現われるであろう。実際、アジア人は欧米人に比べて精巣が小さく、精巣当たりの Sertoli 細胞が少なく、その機能も低く、外来のホルモンにによって障害を受けやすいという報告がある (43)。現在の女性ホルモンを含むミルクは中・高年女性の骨粗鬆症の予防には有用であっても、14 歳以下の精巣発育期の児童には有害である可能性がある。学童用ミルクの脱エストロゲン化が必要であろう。

参考文献

- 1 Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305: 609-613, 1992.
- 2 Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332: 281-285, 1995.
- 3 Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ*. 312: 467-471, 1996.
- 4 Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 105: 1228-1232, 1997.
- 5 Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? *Environ Health Perspect* 103: 346-351, 1995.
- 6 Barnes S, Grubbs C, Setchell KD, Carlson J. Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 347: 239-253, 1990.
- 7 Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 103 (Suppl 7): 103-112, 1995.
- 8 Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 16: 2833-2840, 1995.
- 9 Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer.

- J Nutr 125 (3 Suppl): 777S-783S, 1995.
- 10 Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 28: 236-247, 1997.
 - 11 Pollard M, Luckert PH. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats. *Nutr Cancer* 28: 41-45, 1997.
 12. Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem* 62: 7-20, 1998.
 13. Erb RE, Chew BP, Keller HF. Relative concentrations of estrogen and progesterone in milk and blood, and excretion of estrogen in urine. *J Animal Sci* 45: 617-626, 1977.
 14. Gyawu P, Pope GS. Oestrogens in milk. *J Steroid Biochem* 19: 877-882, 1983.
 15. Heap RB, Hamon M. Oestrone sulphate in milk as an indicator of a viable conceptus in cows. *Br VeterJ* 135: 355-363, 1979.
 16. Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl* 10: 589-596, 1987.
 17. Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 140: 477-485, 1999.
 18. 王 培玉、王 原、大村 実、金子 誉、佐藤章夫. 前思春期の牛乳飲用によってヒトの生殖能力が低下する? 第 70 回日本衛生学会、2000 年 3 月、大阪.
 19. Gurr MI. Male sexual development in "a sea of oestrogen". *Lancet* 342: 125-126, 1993.
 20. Hurt RD. *American Agriculture: A Brief History*. p 53, Ames, Iowa State University Press, 1994.
 21. Japan Dairy Farming. <http://jdc.lin.go.jp/dairy/farm13.htm>, 2000.
 22. Frink CR, Waggoner PE, Ausubel JH. Nitrogen fertilizer: retrospect and prospect. *Proc Nat Acad Sci USA* 96 1175-1180, 1999.
 23. Brown LR. *Seeds of Change. The Green Revolution and Development in the 1970's*. pp 3-12, New York · Washington · London, Praeger Publishers, 1970.
 24. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-1395, 1993.
 25. Giwercman A, Skakkebaek NE. The human testis - an organ at risk? *Int J Androl* 15: 373-375, 1992.
 26. Osterlind A. Diverging trends in incidence and mortality of testicular

- cancer in Denmark, 1943-1982. *Br J Cancer* 53: 501-505, 1986.
27. Jackson MB. The epidemiology of cryptorchidism. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Research Group. *Horm Res* 30: 153-156, 1988.
 27. Batra SK, Arora RC, Bachlaus NK, Pahwa GS, Pandey RS. Quantitative relationships between oestradiol-17beta in the milk and blood of lactating buffaloes. *J Endocrinol* 84: 205-209, 1980.
 28. Hamon M, Fleet IR, Holdsworth RJ, Heap RB. The time of detection of oestrone sulphate in milk and the diagnosis of pregnancy in cows. *Br Veter J* 137: 71-77, 1981.
 30. Bellido C, Pinilla L, Aguilar R, Gaytan F, Aguilar E. Possible role of changes in post-natal gonadotrophin concentrations on permanent impairment of the reproductive system in neonatally oestrogenized male rats. *J Reprod Fertil* 90: 369-374, 1990.
 31. Gaytan F, Pinilla L, Aguilar R, Lucena MC, Paniagua R. Effects of neonatal estrogen administration on rat testis development with particular reference to Sertoli cells. *J Androl* 7: 112-121, 1986.
 32. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, Kerr JB, Groome NP, Macpherson S, Millar MR, Saunders PT. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod* 59: 1084-1094, 1998.
 33. Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology* 122: 787-794, 1988.
 34. Biegel LB, Flaws JA, Hirshfield AN, O'Connor JC, Elliott GS, Ladics GS, Silbergeld EK, Van Pelt CS, Hurtt ME, Cook JC, Frame SR. 90-Day feeding and one-generation reproduction study in Crl:CD BR rats with 17 β -estradiol. *Toxicol Sci* 44: 116-142, 1998.
 35. Seegers JC, van Aswegen CH, Nieuwoudt BL, Joubert WS. Morphological effects of the catecholestrogens on cells of the seminiferous tubules of Sprague-Dawley rats. *Andrologia* 23: 339-345, 1991.
 36. Adolph EE. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science* 109: 579-585, 1949.
 37. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, Lipscombe JM. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 657-660.
 38. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Boyle P. Dairy products and the risk of prostatic cancer. *Oncology* 48: 406-410, 1991.

39. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 80:1107-1113, 1999.
40. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 9: 559-566, 1998.
41. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev.* 4: 162-169, 1999.
42. JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)-WHO. Evaluation of certain veterinary drugs residues in food. Thirty-second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 763, WHO, Geneva, 1988.
43. Johnson L, Barnard JJ, Rodriguez L, Smith EC, Swerdloff RS, Wang XH, Wang C. Ethnic differences in testicular structure and spermatogenic potential may predispose testes of Asian men to a heightened sensitivity to steroidal contraceptives. *J Androl* 19: 348-357, 1998.
44. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Fifty-second Meeting, Summary and Conclusions, Rome, 2-11 February 1999.

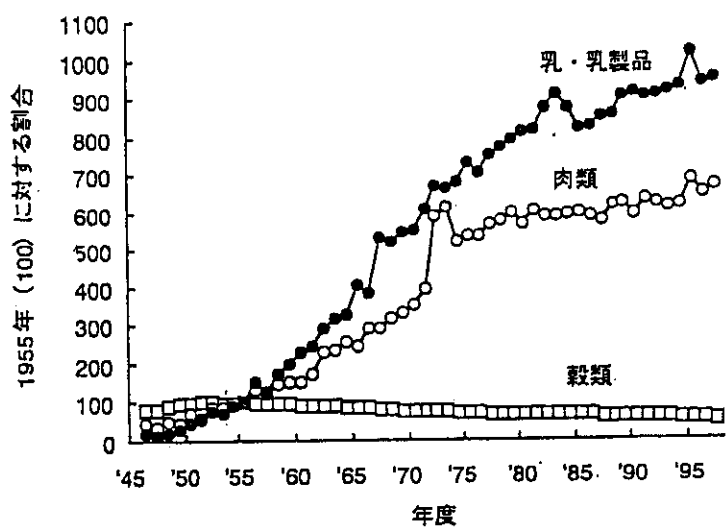


図1 乳・乳製品、肉類、穀類の摂取量の年次推移

1955(昭和30)年の一人当たりの1日平均摂取量を100として表す。(厚生
の指標臨時増刊「国民栄養の年次推移」1995による)

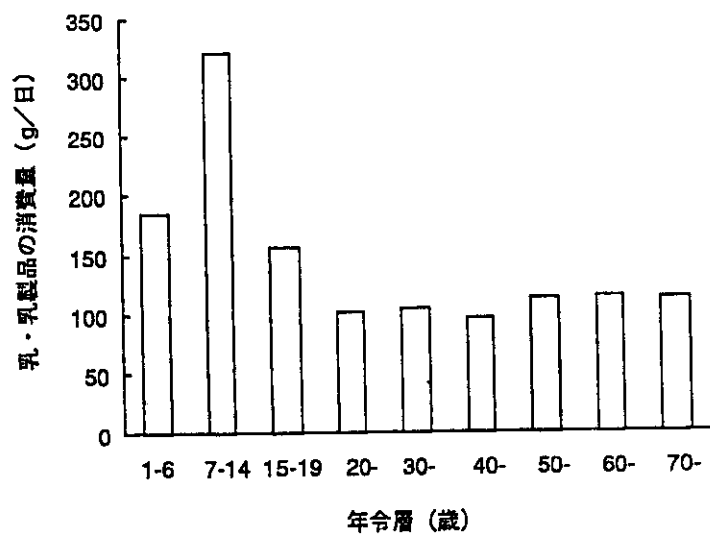


図2 年齢別の乳・乳製品の摂取量

一人当たりの1日平均摂取量(グラム)。(厚生
の指標臨時増刊「国民衛生の
動向」1999による)