

をもつことから、「植物エストロゲン」類を含む植物を摂取した動物に対し、重要な生物学的役割を果たすと考えられる。ヒトの健康と疾患に対する植物エストロゲンの潜在的な重要性は、ステロイドエストロゲンと類似しているが、その作用が厳密には違うことにあるのは確かである。慢性疾患に対する植物エストロゲンの影響は 14 章に譲り、13 章では生殖生理そのものに対する植物エストロゲンの作用、さらに生体外の天然の物質または生体異物である、いわゆる環境エストロゲンに哺乳類が暴露した場合の影響評価に関連する概念に注目する。

哺乳類のステロイドエストロゲン活性を持つ生殖ホルモンに類似した環境化学物質が、生態系とヒトの健康に与える潜在的影響に関して、現在は科学的にも社会的にも関心が高まっている。エストロゲン活性を持つその他の物質への暴露による生物学的影響を比較対照すると、当然ながら論争が発生することが多い。少なくとも社会全般に科学的根拠があるとして容認されるためには、先入観を持たないで、さまざまな原因によるあらゆるタイプの環境エストロゲンの影響を（有害性、利便性、無影響にかかわらず）考察する必要がある。

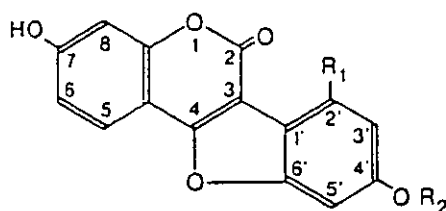
ヒトの食餌には（元である天然の）原型エストロゲン(archiestrogens)と（人工的で新しい）異種エストロゲン(xenoestrogens)が共に含まれる。このようなエストロゲンへの暴露によって、リスクあるいは便益を受ける可能性について矛盾する諸説があるので、明確な考え方を示す必要がある。動植物の共進化、動物の食餌中の植物性化学物質による自然淘汰などの生物学的概念をもってすれば、新旧両エストロゲンが哺乳類に与える影響を明確に分析できるという期待を抱かせるものである。

植物エストロゲンの構造と出現

食餌性の植物エストロゲンは、動物の単独または複数の標的組織にエストラジオールに類似した作用を誘起する植物の天然成分である。数種の植物が動物を発情させることがあることは、およそ 70 年前に分かっていた(Bradbury and White, 1954)。その後、いわゆるエストロゲンの膈と子宮に対する影響評価に生物学的検定法を採用したところ、300 を超える植物に一定のエストロゲン類似作用が認められた(Bradbury and White, 1954; Farnsworth et al., 1975)。これらの植物エストロゲンは主に 2 種類の物質（クメスタンとイソフラボン）とその代謝産物であるエクオール (equol) などによるものである。イソフラボンとクメスタンは、17-炭素構造のエストラジオール-17 β に類似した 15-炭素構造をもつ (図 1)。その他の天然エストロゲンは真菌由来であり、共進化の仮説を考えると、マイコエストロゲン(mycoestrogen)と植物エストロゲンをまとめて原型エストロゲン(archiestrogen)と考えることができる。

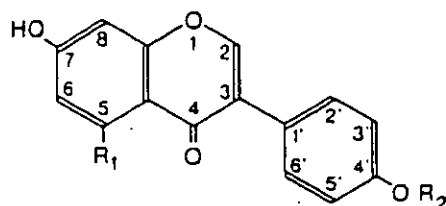
図1 植物エストロゲン類の構造 (Adams, 1989)

(a) coumestans



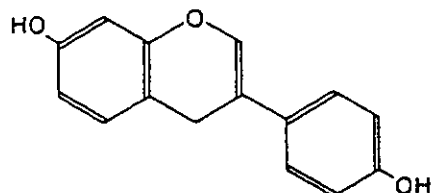
	R ₁	R ₂
coumestrol	H	H
4'-methoxycoumestrol	H	CH ₃
repensol	OH	H
trifoliol	OH	CH ₃

(b) isoflavones



	R ₁	R ₂
daidzein	H	H
formononetin	H	CH ₃
genistein	OH	H
biochanin A	OH	CH ₃

(c) isoflavan



equol

表1に植物エストロゲンを含む主な植物を示した。量的にはイソフラボンが非常に重要である。食糧では豆果類と穀類が最も豊富にイソフラボンを含み、大豆タンパクには1グラムあたりおよそ0.5~3mgのisoflavones genistein (イソフラボンゲニステイン)、daidzein(ダイゼイン)とその抱合体が含まれる。大豆と大豆製品の消費が増えているという事実は、大豆に含まれるイソフラボンが健康志向の人々の注目を集めていることを実証しているが (Messina and Messina, 1991)、ヒトの食糧ではおもに大豆にゲニステインとダイゼインが含まれている (Franke et al., 1994)。含有量は栽培の品種と場所によって異なり、気候、雨量、収穫時期、土壌の肥沃度、病害虫の被害など栽培条件の影響を受ける。実例として、食糧用大豆を取り上げる。大豆には数百種類の変種や品種が存在し、植物エストロゲン含有量は大豆100gあたり50~100mgと幅がある (Eldridge and Kwolek, 1983)。食糧用大豆の作用に限ってみても大きな違いがあり、摂取量、摂取方法、大豆製品中の相対的エストロゲン含有量によって明らかに異なる。

ヒトの体内で植物エストロゲンは容易に吸収され、血漿中を循環、尿中に排泄される (Adlercreutz et al., 1993a; Morton et al., 1994; Xu et al., 1995)。ヒトがイソフラボンに富む食品を消化すると、血漿中濃度は1リットルあたり数百ナノモル(nmol)に達する。 (Adlercreutz et al., 1993b)。哺乳類では、食餌性植物エストロゲンの相対的な生物学的

表 1 植物に含まれる植物エストロゲンと含有量

Family 科 Chenopodiaceae アカザ科 Compositae キク科 Cruciferae アブラナ科
 Euphorbiaceae トウダイグサ科 Gramineae イネ科 Labiatae シソ科
 Leguminosae マメ科 Liliaceae ユリ科 Malvaceae アオイ科 Palmaceae ヤシ科
 Polygonaceae タデ科 Rosaceae バラ科 Rubiaceae アカネ科 Salicaceae ヤナギ科
 Solanaceae ナス科 Umbelliferae セリ科

Family	Examples	Phytoestrogens	Estimates of content
Chenopodiaceae	Beet	Unidentified	+
Compositae	Sunflower	Coumestans ^a	+
Cruciferae	Rape	Unidentified	+
Euphorbiaceae	Castor oil plant	Unidentified	+
Gramineae	Barley	Isoflavonoids ^b	+ to +++
	Bluegrass	coumestans,	
	Oats	and resorcylic	
	Orchardgrass	acid lactones	
	Rye		
	Ryegrass		
	Rice		
	Wheat		
Labiatae	Sage	Unidentified	++
Leguminosae	Alfalfa	Isoflavonoids	++
	Clovers (red, strawberry, subterranean, and others)	and coumestans	
	Soybean		
Liliaceae	Garlic	Unidentified	+++
Malvaceae	Hollyhock	Unidentified	+
Palmaceae	Date palm	Unidentified	+
Polygonaceae	Rhubarb	Unidentified	+
Rosaceae	Apple	Unidentified	+
	Cherry		
	Plum		
Rubiaceae	Coffee	Unidentified	+
Salicaceae	Willow	Unidentified	++
Solanaceae	Potato	Unidentified	+
Umbelliferae	Parsley	Unidentified	+

+ = weakly estrogenic; ++ = moderately estrogenic; +++ = strongly estrogenic.

^aCoumestans include coumestrol and related compounds.

^bIsoflavonoids include genistein, daidzein, formononetin, Biochanin A, their conjugates, and related compounds.

効力は腸内代謝の影響を受ける(Adlercreutz et al., 1986; Xu et al., 1995)。エストロゲン類似作用は、腸内微生物の働きによって分解すると低下し、作用の弱い物質から強い物質へ変化すると上昇する。複胃であるか単胃であるかという消化器系の特徴によって、食餌性植物エストロゲンの腸内代謝の違いを簡単に説明できる。作用の弱いイソフラボンから equol が生成する場合、少なくとも霊長類では「equol を生成する」ものとししないものというほど個体差が大きい。微生物叢の違いからこのような個体差が生まれるが、抗生物質の経口摂取が原因で起こる体質変化などはその証拠である。与えられた食餌によって発情原性に相対的な差異が出るのは、抗微生物薬の投薬状況や免疫系の調節が腸内菌叢の構成に個体差を生むためである。

要約するに、食餌由来の植物エストロゲンへの暴露を個別に正確に捉えるためには、食餌の構成、生産地、摂取法、介入疾患の一般的治療法、腸内代謝の個体差などを多方面から評価する必要があるということである。

作用のメカニズム

これらの植物性物質は発情を誘起しないが、その他のエストラジオール類似作用を具えている可能性はある。哺乳類の生殖の生理作用に対して、植物エストロゲンにみられるその他のエストラジオール類似作用の影響は顕著であり(Cheng et al., 1953,1955; Biggers and Curnow, 1954)、約 50 年前にオーストラリアの producer 羊生産者の間で、繁殖力への甚大な被害が問題となったとき、その原因ではないかとして科学的関心を惹いた(Bennetts et al., 1946)。植物エストロゲンのエストラジオール類似作用については、部分的に不完全な理解が得られているに過ぎない。植物エストロゲンは、エストラジオールに単に類似した働きでエストロゲン受容体と結合し、哺乳類の生殖の生理作用に影響を与えるのではないかと考えられる。しかし、(植物エストロゲンにはある程度エストロゲン類似作用が認められるが)哺乳類の繁殖力への影響が全てエストロゲン受容体を介したものであり、観察された作用が全てステロイドエストロゲンの影響下のメカニズムであると決めてしまう演繹的説明はできない。したがって、植物エストロゲンには、生体内の性ホルモンの生成と分泌に対する潜在的薬物動態作用と代謝作用に加え、以下の 5 つの作用がある。

1. エストロゲン受容体作用物質の(最も簡単な)作用
2. エストロゲン受容体拮抗物質の(または作用物質/拮抗物質の混合)作用
3. エストロゲン受容体が介入しないエストラジオール類似作用(作用物質または拮抗物質として)
4. 特定の標的組織や作用に対しては作用しない
5. 発情性メカニズム以外の特定の標的組織や作用に対する作用。イソフラボンとして存在する可能性が多い。

エストロゲン受容体結合

多数の植物エストロゲンが、エストロゲン受容体 (ER) と結合し核移行を起こすことが証明されている (Martin et al., 1978)。植物エストロゲンは ER 結合の親和性が低いことから、エストロゲン作用物質と拮抗物質が混在すると考えられる (Verdeal et al., 1980)。しかし、植物エストロゲンの全ての作用を ER 誘導と考えることはできない。明らかに ER 結合と関係のない作用もある。さらに、冒頭で述べたように植物エストロゲンのエストロゲン類似作用は組織依存性が高い。ER 結合の親和性や植物エストロゲンの薬物動態から推定して、相対的なエストロゲン類似作用に関する一般論 (Bickoff et al., 1962) を簡単に引き出すことはできない。組織依存性の相対的なエストロゲン類似作用とは、例えばゲニステインとエストラジオールの親和性を比較すると、子宮サイトゾル受容体で genistein はエストラジオールの 1/100~1/1000 であり、視床下部および下垂体ではおよそ 1/10 であるということの意味する (Hughes, 1987/88; Faber and Hughes, 1991)。また、GnRH 誘導黄体形成ホルモン (LH) 分泌へのエストラジオールとゲニステインの 2 種類の応答様式は、一部位または複数部位、あるいは作用メカニズムによって異なる特異反応と考えられる (Hughes, 1987/88; Faber and Hughes, 1991)。

エストロゲン受容体 (ER) に競合的に結合する物質は、この典型的な作用メカニズムでエストラジオールに類似した働きをする。植物エストロゲンは、ER 結合の親和性が低いことが分かっている。植物エストロゲンは明らかにエストロゲン作用物質活性を示し、これは特に生体内エストロゲン・レベルが比較的低い動物ではっきり現れる。植物エストロゲンを併用すると、活性の強いエストロゲンの作用が鈍化した例があり、エストロゲンの受容体依存の拮抗作用が考えられるが実証はされていない。

その他の受容体結合

植物エストロゲンの作用の発現には、ER に代わる受容体が介在するメカニズムをいくつか考えることができる。植物エストロゲンの作用と従来の ER 作用物質の作用との現象上の違いが、ER に代わる特定のメカニズムによって調整されている可能性がある。さらに、植物エストロゲンはそれ自体が動物の生体内リガンドではないため、唯一のメカニズムに従って作用するとは限らない。

エストロゲンまたは植物エストロゲン作用の非典型的な作用メカニズムとして理解または推定されているのは、膜の活性、ミクロソームの抗エストロゲン結合部位、抗酸化性、チロシンキナーゼなどいくつかの酵素活性の阻害、DNA トポイソメラーゼおよびアロマターゼ、ERII 型受容体などである。

erb-B2 タンパクへの膜結合

標的組織に対するエストロゲンの (秒単位の) 超急速反応について述べた研究は数例ある。上皮細胞成長因子 (EGF) 受容体と関連の深い *erb-B2* タンパクについて、エストラ

ジオールの膜結合作用が証明されているが (Matsuda et al., 1993)、その他のいわゆるエストロゲンも同じような作用で標的組織の成長と分化に影響を与えると考えられる。

「抗エストロゲン結合部位」

10年以上にわたるマイクロソームの研究で捉えられた(Watts and Sutherland, 1986)タモキシフェンおよび関連化合物に特異的に親和性の高い結合部位は、核の ER とは異なる部位であった (Sutherland et al., 1980; Murphy and Sutherland, 1981, 1983; Gross et al., 1993)。AEBS (抗エストロゲン結合部位) とタモキシフェンの標的細胞増殖の阻害は、一貫した関係にないことが証拠によって示されると (Sheen et al., 1985)、AEBS の役割およびリガンド結合と細胞増殖の重要性について疑問が生じた。しかし、その他の最近の研究には、AEBS と ER は共に抗エストロゲン耐性標的細胞の発達に関連があることを示唆するものがある (Pavlik et al., 1992)。エストロゲンと抗エストロゲンに感受性のある哺乳類の MCF-7 がん細胞株 (ER+) では、抗エストロゲンに感受性のない LY-2 細胞 (ER+) より AEBS : ER 比が低かった。AEBS の作用が過剰な場合、抗エストロゲンは AEBS で隔離され ER と結合できない。コレステロールの酸化的誘導体であるステロールは AEBS と結合することが分かっている (Lin and Hwang, 1991)、実際のリガンドがイソフラボンのような未検定の物質である場合、タモキシフェン類似物質がこのメカニズムを通じて明らかに生物学的作用を誘起できなくても驚くにあたらない。

II 型エストロゲン結合部位

II 型エストロゲン結合部位 (ERII 型) は、エストロゲン反応標的組織の増殖など生物学的に重要なプロセスに関係があるという考え方は、10年以上にわたる研究の結果より確かなものとなった (Markaverich and Clark, 1979; Markaverich et al., 1987; Markaverich and Gregory, 1991)。子宮エオシン好性細胞のエストロゲン依存性 (Perez et al., 1996) と好酸性に関連したペルオキシダーゼ活性の研究では、この細胞内物質の役割という単純な概念に混乱がみられる。動物由来組織で非常に注意深く確認した II 型 ER に対する「生体内の」リガンドが、食餌由来の植物エストロゲン誘導体であったことは、食餌の植物エストロゲン暴露の見地から注目すべき事柄である (Markaverich et al., 1988a)。実際、II 型 ER に最大の親和性をもつリガンドは、フラボノイド類の luteolin (ルテオリン) と quercetin (クエルセチン) である (Markaverich et al., 1988b)。これらの植物エストロゲンは食餌の一般的な成分であり、主な植物エストロゲンと構造上の関連は強いが明らかに異なる物質である。矛盾したデータも存在するが、植物エストロゲンは II 型 ER と結合しないと考えられる (Markaverich et al., 1988b)。逆に、フラボノイド類の典型的 ER 活性は強くない (Markaverich et al., 1988b)。

イソフラボン「孤児」受容体

植物エストロゲンおよび関連する食餌由来ジフェノール化合物の(おそらく全てではないが)多数の作用の原因である、特定の「イソフラボン受容体」を証明する分析的考察を行なう。レチノイン酸受容体ファミリーにならって、ER とは明確に異なるが配列相同性をもつ DNA 配列を確認した (Giguere et al., 1988)。この 2 つのエストロゲン関連受容体 (ERR1 and ERR2) は、ステロイドホルモン・スーパーファミリー/甲状腺ホルモン超族である核受容体スーパーファミリー/超族のサブファミリーに属する。このファミリーに属するものは、ラクトフェリンなどエストロゲン反応性遺伝子の発現を調節する (Liu et al., 1993)。最近の研究によると、ERR1 は ERE から上流に結合し、ERR1 結合部位で発生する突然変異は ER が介入する反応を低下させる (Shi et al., 1996)。生体外のリガンドが存在しない場合、ERR1 と ERR2 が構成作用を示すようにみられることは関心に値するが (Lydon et al., 1992)、この 2 種類の「孤児」受容体の正体はいまだに十分に捉えられず、いわゆる特異のリガンドについては全く確認されていない。植物エストロゲンなどエストラジオール類似物質は、イソフラボン「孤児」受容体またはその他の「孤児」受容体のリガンドである可能性がある。

「孤児」受容体は、一般的な種間の情報伝達メカニズムの例であり、動物はこの受容体を利用して生存と繁殖に重要な植物性物質からの特異的なシグナルを感知する。種間の情報伝達に関わる植物エストロゲンを「interacoids」という。このような非栄養、非ビタミン植物性物質は環境からの信号と考えられ、動物は特異的に反応することができるが、厳密にいうと、動物の生体内リガンド (ホルモン) ではない(?)。動物に強い影響を及ぼす植物性物質は、あへん抽出モルヒネ様物質/脳内モルヒネ様物質で証明されたように、生体内の (厳密には生理学的シグナルとして動物の生体内で合成された) リガンド類似物質に違いない。食餌の季節性、有効性、品質に合わせて成長と繁殖を行ったり、一生のうちで危険有害性の低い時期まで成長と繁殖を延ばすことの必要な動物にとって、食餌とする植物の状態を感知することは非常に有用であると想像される (Whitten, 1992)。この一般的仮説が本当なら、植物エストロゲン特にイソフラボンは interacid であり、特異的だが未確認の (「孤児」) 受容体介入メカニズムに従って主に作用すると考えられる。

アリール炭化水素受容体

アリール炭化水素受容体 (AhR) が介入する事象において、イソフラボン類に重要な作用があるとする証拠は増えている。徹底的な研究の結果、イソフラボン類は熱ショックタンパク質 90 (HSP90) のリン酸エステル化を阻害すると考えられている (Gradin et al., 1994; Poellinger et al., 1995)。HSP90 は、次にあげる 3 種類のメカニズムの何れかによって AhR 作用を調節する。(1) リガンド結合ドメイン/領域の正確な折りたたみを (シャペロンのように付き添い) 可能にする、(2) Arnt ヘテロ二量体化を妨げる、(3) DNA 結合ドメインの中に受容体を折りたたむのを助けて転写を制御する (Antonsson et al.,

1995)。受容体介入 AhR 反応遺伝子転写には HSP90 の放出が必要条件である。HSP90 は、ステロイド受容体シグナル経路の要素として絶対必要であることが証明されている (Nathan and Lindquist, 1995)。したがって、イソフラボンは HSP90 の機能に直接影響を与えることはないが、キナーゼ・セカンドメッセンジャーの経路を妨げることで間接的に作用することはありうる。すでに分かっているイソフラボンの抗増殖または発達作用は、拮抗作用を含むこの AhR の作用によって起こると考えるのは妥当である。おそらく AhR の生物学的役割は、食餌由来の植物性化学物質の情報伝達を阻害または刺激 (Poellinger et al., 1995) する作用と最終的に定義される。

非受容体型作用

チロシンキナーゼ

イソフラボンゲニステインは、シグナル伝達プロセスの中心となるチロシンキナーゼの阻害物質としてよく知られている (Akiyama et al., 1987)。標的組織に特異的な用量が十分であれば、ほとんどの組織もこの普遍的メカニズムに従って働く物質の影響を受けると考えられる。ステロイドエストロゲン作用に対してイソフラボンの拮抗作用の証拠があり (Folman and Pope, 1966)、エストラジオールによるタンパク質チロシンリン酸エステル化を行なうため、ヒトの乳がん細胞 (MC-7) に 10 秒以内の超急速導入を試みたが、報告 (Migliaccio et al., 1993) によるとイソフラボン類の拮抗作用は、典型的な ER 介入転写メカニズムとは別のものであった。食餌摂取後、標的組織を対象とするイソフラボンの投与量が、重要な酵素であるチロシンキナーゼ阻害のために十分であるかどうかは未だに明確でない。

その他の酵素

酵素活性に対するイソフラボン類の作用については、その他にも報告されている。ゲニステインの作用を次に挙げる。

DNA トポイソメラーゼ I 型と II 型の阻害 (Okura et al., 1988)

アロマトラーゼの阻害 (Gangrade et al., 1991)

プロスタグランジン H シンターゼの刺激 (Degen, 1990)

17 β -ヒドロキシステロイド酸化還元酵素/オキシドレダクターゼの阻害 (Makela et al., 1995a)

リボソーム S6 キナーゼの阻害 (Linassier et al., 1990)

非常に重要な酵素であるゲニステイン阻害による生理学的、標的的特異的影響として、特異的反応が次々に起こる場合がある。

成長段階に応じた標的細胞への作用

生体外エストロゲン暴露によって受ける影響は、暴露したものの内分泌の状態に応じて異なると考えられる。性ホルモン放出のレベルと型の相違は、性別、年齢、(生殖に関する)成長段階、それ以前の発達、栄養、毒性学からみた経過、妊娠歴、遺伝的性質(特別な感受性、耐性を持つものまたは集団)などに起因する。このような要因の一部またはそれ以上に違いがあれば、食餌由来の植物エストロゲンに違う反応を示すという証拠がある。暴露したものの、または集団の性別(雌雄)を除く、いくつかの要因について検討した。植物エストロゲンの作用が有害、無影響、有益の何れであるかは、成長段階に応じて判断するのが論理的である。これまでの報告から数件を取り上げ、異なる成長段階においてみられる植物エストロゲン作用の類似点と相違点の比較検討を試みる。ヒトの生殖に関する成長段階は最も単純に、発達期間、性成熟期、性成熟期後に区分される。したがって、植物エストロゲンが潜在的リスクであるか有益であるかは、用量、作用程度、暴露期間、暴露の種類ばかりではない。リスク-便益分析では、暴露時に成長段階のどの時期にあるかを併せて考慮する必要がある。植物エストロゲンには、(前述のように)エストロゲン活性、抗エストロゲン活性、非エストロゲン活性があると思われ、対象となる哺乳類の一生を通じて、器官または標的組織に対する各植物エストロゲン(または各物質)の作用を注意深く検討する必要がある。

植物エストロゲンの哺乳類に対する生殖生理作用に関するこれまでの研究から数例を選び、食餌由来の植物エストロゲンによるリスクと便益の可能性を成長段階に応じた問題や機会という観点で検討した。明らかに年齢や成長段階とは関係のない作用が存在する。(図2)。

発達期間

胎児/新生児期

発達期の植物エストロゲン暴露による生殖路と排卵への影響について、ヒツジについてはすでに報告があるが(Adams, 1978, 1995)、ここではげっ歯類の変化を観察した。新生児期の植物エストロゲン暴露によって(新生児)マウスに膣の持続性角化、子宮の増殖性病変、膣-頸管の異常が発生する(Burroughs, 1995)。Burroughs(1995)は、coumestrolによる妊娠マウスの子宮肥大、排卵率の低下、胚子退化の増加を認めた。

胎児または新生児期に生体外のエストロゲンに暴露すると、性分化に有害反応が現れることは、多数の研究によって証明されている(Mori and Nagasawa, 1988; Kincl, 1990)。天然および人工の環境エストロゲンの発生が広がり、暴露は避けられない問題であり、毒性を総合的にとらえるためには神経内分泌的、神経学的特徴を理解する必要がある。

新生児期のホルモン環境は、性分化した行動パターン、生殖生理学、中枢神経系(CNS)の解剖学および神経化学的所見に強い影響を与える。CNSの性分化は、性腺ステロイドホルモン暴露の影響を受ける(Gorski, 1986; Beyer and Feder, 1987; McEwen, 1987)。

光学顕微鏡レベルと超微細構造レベルでは、CNSの複数の核領域において性別による生態学的相違が証明されている (Walsh et al., 1982)。

図2 エストロゲン過剰による疾患のリスク

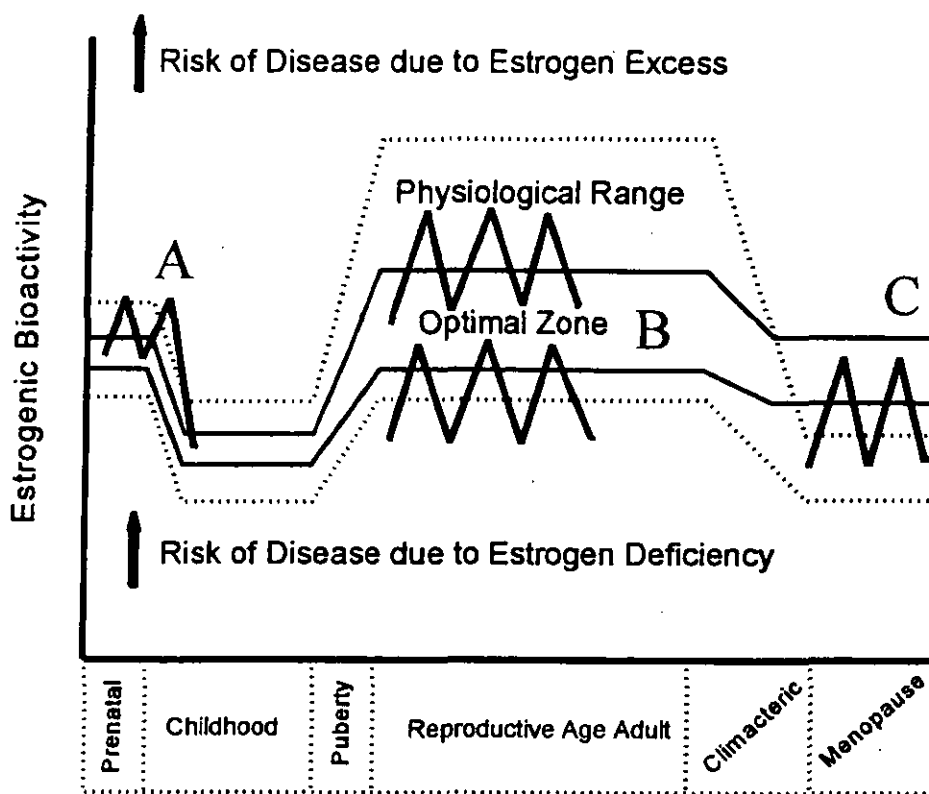


図2 解説 女性の一生にわたるエストロゲン生物活性と疾患リスクの関係を示す略図。最適領域では、総エストロゲン生物活性の年齢-特異的（内因性および外因性）レベルの過剰と不足に関連性があり、疾患のリスクが最低に抑えられる。外因性エストロゲン暴露または明白な内因性内分泌腺疾患がない場合、閉経期以後を除いて最適領域は生理学的領域内にある。年齢-特異的生理学的領域の外側は、明らかな内分泌腺疾患レベルでありその他の疾患のリスクも高い。生理学的領域内で最適領域外の場合、エストロゲン-依存性疾患のリスクを伴うが生理学的領域外よりリスクは低い。最も単純に植物エストロゲンは非常に弱い非蓄積性エストロゲン作用物質であると仮定して、食餌由来の暴露を繰り返した例が (A、B、C) である。A：胎児/新生児期に暴露すると、生理学的領域の上限に容易に到達または超過を繰り返す。B：性成熟期の成人では、卵巣機能の状態に応じて調節されると考えられる。C：性成熟期以後に暴露すると、エストロゲン生物活性レベルが「好ましい」方向に持続的に上昇する。(Clarkson et al., 1995 の承諾に基づき修正)

新生児期に雌が芳香化アンドロゲンまたはエストロゲンに暴露すると、性的二形視束前核 (SDN - POA) 量が増加する (Walsh et al., 1982; Tarttelin and Gorski, 1988)。アロマターゼ酵素は脳に存在し、テストステロンは脳でエストラジオールに容易に変化するという基本的なメカニズムが考えられる (Gorski, 1986)。新生児期の雌ラットにみられる男性化では、オスの特徴である LH 分泌の減少がおこる (Mennin et al., 1974)。一般的に、男性化した雌が成長すると、青春期の遅発、卵巣周期の規則性減少、若年での卵巣周期の停止がみられる (Gellert, 1978a,b; Gellert and Wilson, 1979)。

同じく植物エストロゲン暴露によって、子孫の代の神経内分泌学的発達に変化が現れる。妊娠母ラットにクメストロールを注入すると、子孫の雌の卵巣周期停止が早まった

(Whitten et al., 1993)。妊娠後期の母ラットにゲニステインを注入すると、雌雄の子孫の肛門性器間距離縮小、子宮腔部の開口遅延がみられた (Levy et al., 1995) 新生児期の子ラットをクメストロールに暴露すると、子宮の発育、腺の形成、エストロゲン受容体の発現に変化がみられた。

新生児期のマウス (生後 1~5 日) にクメストロール 100 μ g を与えると、生後 60 日で発情周期の延長および膣角化の持続がみられた (Burroughs et al., 1990)。クメストロールの用量をさまざまに変えると、出血、多卵性卵胞、黄体の不足など卵巣に変化が現れた

(Burroughs et al., 1990)。クメストロールを投与すると子宮のプロゲステン受容体レベルは上昇した (Whitten and Naftolin, 1992)。さらに、早期に子宮腔部開口と発情周期開始がみられたが、クメストロール投与雌マウスは成長後の発情周期の停止が早かった (生殖老化期)。授乳期/乳汁分泌期にクメストロールに暴露した雌にこの影響が強く現れた

(Whitten et al., 1995)。既報のように (Faber and Hughes, 1991, 1993)、新生児期にゲニステインに暴露すると、下垂体の LH 分泌量に変化し、雌ラットの SDN-POA が肥大 (男性化) する。対照的に、新生児期に暴露した雄ラットは反応性が増大し、SDN 量は変化がなかった (Register et al., 1995)。クメストロールと β -シトステロールを投与すると DES の場合と同じく基礎 LH 分泌が減少した (Register et al., 1995)。

ヒト男女胎児の生殖器の発育に対して、ジエチルstilbestロール (DES) が催奇形作用を持つことはよく知られ (Kincl, 1990)、その他のエストロゲン活性を持つ物質の潜在的有害作用を認識させるための警告となっている。植物エストロゲンを豊富に含む大豆製品を大量に摂取するグループで、生殖路の発達への植物エストロゲンの潜在的影響を疫学的に証明する根拠は存在しないが、食餌とするエストロゲン活性を持つクローバによるヒツジの子宮頸部および子宮体部への有害作用には明らかに蓄積性がある (Adams, 1989)。

植物エストロゲンの発達に対する既知の、または潜在的な作用を明確にする必要がある。

1. 植物エストロゲンは発達期に作用することが証明されている。主に研究はラットで行なわれ、データによるとエストロゲン活性、抗エストロゲン活性または非エストロゲン活性が混在する。

2. 妊娠または授乳期の母動物が食餌由来クメストロールに暴露すると、子孫の雌に卵巣周期の早期停止が起こる。これは発達期にクメストロールに暴露すると神経内分泌系の老化が早まるためと考えられる。
3. 新生児期に子動物に genistein またはクメストロールを注射すると、青春期後の時期に雌雄動物の基礎または誘発 LH 分泌または CNS の解剖学的所見に物質と量に応じて影響が現れる (性的二形内側視束前核の肥大)。これは新生児期に子動物に投与すると、下垂体の生理作用と CNS の性的発達に影響を与えることを意味する。
4. 妊娠後期の母動物にゲニステインを数回投与すると、雌雄の子孫に肛門性器間距離の縮小がみられ、雌の膣開口が遅れた。青春期後の SDN・POA 量および誘導 LH 分泌への作用はみられなかった。胎児期にゲニステイン暴露すると、生殖路の生殖ホルモン標的組織の発達と青春期の開始に影響を与えると考えられる。
5. 新生児期の仔動物にクメストロールまたはエクオールを注射すると、子宮の発育、腺の形成、子宮エストロゲン受容体の発現などに変化が現れるが、投与時期に応じて作用は異なる。新生児期の仔動物に投与すると雌の生殖路の発達に影響が現れるということである。
6. 新生児期の仔動物にゲニステインを注射して、生後 50 日目に DMBA を投与し、観察すると潜伏性乳がんが増加、DMBA による乳がんの発症と発生数が減少した (Lamartinere et al., 1995)。これは新生児期の仔動物への投与が化学物質のよって誘発される乳がん防止に役立つということである。
7. げっ歯類によるデータがほとんどなので、発達に与える影響について種間の比較は困難である。植物エストロゲンによるげっ歯類への作用は一般に、その他のステロイドエストロゲンやスチルベンエストロゲンによる過去の所見に匹敵する。しかし、用量依存関係は、部分的に法則性を逸脱しており、単なるエストラジオール類似作用で植物エストロゲンの全ての作用を説明できない。げっ歯類と霊長類の胎児期と新生児期の発達段階を厳密に対応させることはできないが、離乳前のラットをクメストロールに暴露すると発達に深刻な影響があるという発見があり (Whitten et al., 1993, 1995)、大豆系調合乳を与えた乳児が大量の植物エストロゲンとその代謝産物を尿中に排泄することから (Cruz et al., 1994)、神経内分泌系の発達時期にあるヒトの新生児に対するクメストロールの影響に関心が集まっている。

青春期周辺期

青春期の周辺に大量の植物エストロゲンを摂取したか否かが、青春期の開始時期に影響を与える可能性については、結論が出ていない。Whitten ら(1993, 1995)は、(大豆を除くムラサキツメクサ、アルファルファの芽/もやし、その他に含まれる植物エストロゲンである)クメストロールが雌ラットの青春期開始時期に与える影響を詳細に検討した。クメストロールを与えたラットは、体重が軽い状態で膣の開口が起こり、直ちに第 1 期、第 2

期発情期を迎えた。大豆食品のようなイソフラボンの大量摂取による、雌の青春期早発あるいは雄の青春期遅発を示すデータは見当たらない。当センターの予備データ (Hughes et al., 1996) をみると、ヒト以外の青春期の霊長類に大豆の植物エストロゲンを含む食餌を与えると、細胞学的に膣の成熟度指数はいくらか上昇する (発情する)。しかし、この実験では青春期の開始時期そのものの変化を確認できなかった。青春期周辺のホルモン変化がヒトと類似している若年サルのようなモデルを使用して、この研究を継続することが期待される。

性成熟期

雌

植物エストロゲンの生殖作用を示す典型的な例として、地下で結実するクローバを食べたヒツジに発生した、西オーストラリア州のクローバ病がある (Bennetts, 1946; Schinckel, 1948)。クローバ病は、エストロゲン活性をもつ牧草に長期間暴露すると雌ヒツジが永続的に不妊になるという疾患である。暴露した雌ヒツジの生殖系組織に形態学的変化が発生する (Adams によるレビュー, 1989)。雌ヒツジ (と去勢した雄ヒツジ) に共通して乳腺と乳頭の肥大が見られた。子宮への作用/影響とともに、頸部に顕著な形態学的変化がみられる。暴露の強さはヒツジの排卵に深い障害を与える程でなく、生殖路の他の部分が影響を受けるようである (Adams, 1989)。雌ヒツジの下垂体、副腎、甲状腺などその他の部位にもエストロゲンの作用がみられ、ヒツジの生殖能力のホルモン調整にも植物エストロゲンの影響があることを示唆している (Adams, 1989)。その他の動物でも、生殖能力または生殖ホルモン分泌の型に対して植物エストロゲンの作用が認められる。数種類の動物で、ある種の食餌由来の植物エストロゲンが生殖の過程を妨害することが立証されている

(Moule et al., 1963; Hughes, 1988; Kaldas and Hughes, 1989; Adams, 1989)。雄への影響はわずかだが、雌への影響としては生殖路の構造と機能の変化、中枢による排卵の内分泌調整破綻などが挙げられる。伝統的に植物エストロゲンを豊富に含む大豆食品を大量摂取する民族の生殖機能に異常はみられないが、一方で大豆の摂取は女性の月経周期と LH サージに影響を与えるという研究もある (Cassidy et al., 1994)。家畜 (Adler and Trainin, 1960)、チータ (Setchell et al., 1987)、モルモット (East., 1952)、マウス (Leavitt and Wright, 1963; Fredricks et al., 1981)、ウズラ (Leopold et al., 1976)、ウサギ (Wright, 1960)、ヒツジ (Bennetts, 1946; Schinckel, 1948) で調査したところ食餌由来の植物エストロゲンがこれを摂取した性成熟期の動物に与える作用には適度な持続性があり、生殖機能の低下を伴うことが認められた (Hughes によるレビュー, 1988)。一般に植物エストロゲンの作用は雄よりも雌に顕著に現れるが、さらに反芻動物以外の調査が必要と思われる。植物エストロゲンは、必然的に避妊薬と考えられる。避妊薬として植物エストロゲンの作用と思われる部位は、雌の生殖路、卵巣、下垂体、脳である。

生殖路

ラットとマウスで多数の調査をしたが、調査計画によってエストロゲン活性または抗エストロゲン活性を持つ子宮栄養作用が認められた。さらにヒツジで調査したところ、子宮頸部 (Adams, 1995) と子宮(体部) Tang and Adams, 1981, 1982) に形態学的、生化学的変化など、雌の生殖路の一時的あるいは永続的な変化が認められ、これが繁殖力の可逆的、不可逆的喪失の明らかな原因である。ヒトの女性 (Wilcox et al., 1990; Baird et al., 1995) やサル (Hughes et al., 1995; Cline et al., 1996) を対象とした調査は数少ないが、植物エストロゲンのエストロゲン活性は膺上皮の成熟を誘起し、膺へのステロイドエストロゲン活性と拮抗しないという結果がみられた。一方、食餌由来のステロイドエストロゲンによる子宮のエストロゲン依存性組織化学的、組織形態学的測定マーカーへの刺激は、同じく食餌に含まれる大豆の植物エストロゲンの作用によって減少する (Tansey et al., 1996)。したがって、女性の生殖路が植物エストロゲン作用の標的であることは明白である。作用パターンから単なる弱いエストロゲン作用物質とは考えられない。

卵巣

ゲニステインは卵母細胞の成熟と顆粒膜細胞の機能に影響を与えるという証拠は、少ないが存在する。in vitro でブタの卵母細胞の成熟をゲニステインが可逆的に阻害することを証明した報告が 1 件ある (Jung et al., 1993)。この作用は、タンパク質リン酸化反応とタンパク質合成作用に変化が起こることに起因すると考えられる。報告ではそれに代わる全てのメカニズムを取り上げていないが、データから判断するとタンパク質リン酸化酵素阻害である可能性が高い。

Kaplanski ら(1981)によって、植物エストロゲンは in vitro ウシ顆粒膜細胞でプロゲステロン産生を阻害することが証明された。in vitro ラット顆粒膜細胞で TGF- α 刺激性アロマターゼ活性の阻害 (Tilly et al., 1992) および in vitro ヒト黄体化顆粒膜細胞の絨毛性性腺刺激ホルモン誘導プロゲステロン分泌阻害 (Gassman et al., 1995) を取り上げた研究の結果、どちらもゲニステインのタンパク質リン酸化酵素阻害作用であると考えられている。その他の植物エストロゲンの作用メカニズムが関与しているか否かはさておき、これらの予備的研究は植物エストロゲンが卵巣に直接作用し生殖過程の変化をもたらすことを強く示唆している。

下垂体と脳

ヒツジの食餌に由来した暴露 (Moule et al., 1963; Chamley et al., 1985; Montgomery et al., 1985)、ラットへの短時間注射 (Hughes, 1988)、女性の食餌による暴露 (Cruz et al., 1994; Nicholls et al., 1995; Cassidy et al., 1996) では、下垂体からの LH ホルモン分泌に変化がみられた。これは性腺刺激ホルモン放出ホルモンの刺激作用に対する下垂体の反応低下に沿って作用が起こるようで、性腺刺激ホルモンの「基本的」分泌の抑制による作用ではないと考えられる。最新の研究では (Cassidy et al., 1996)、(おそらく白人の) 若年成人女性が抱合体イソフラボン 1 日 45mg を摂取して排卵期(midcycle surge of LH) が有意に抑制された例と同じく 1 日 25mg を摂取して排卵期に有意な変化がみられなかった例に

用量 - 反応関係があることが報告されている。これは、植物エストロゲンへの暴露が性腺刺激ホルモン放出ホルモンの刺激作用に対する下垂体の反応を可逆的に低下させることを示している。植物エストロゲンを豊富に含む食餌を摂取している閉経期の女性に血管運動の不安定症状減少がみられるというデータがあり (Haines et al., 1994; Murkies et al., 1995)、LH 分泌に対する作用として観察されたものの内少なくとも数例は、視床下部の機能によると考えられる。「はじめに」で述べたように植物エストロゲンが発情行動を誘起することはなく、したがって成熟した雌の中樞神経系に有効なエストロゲンでないと認められる。実際に、抗エストロゲン作用が原因である可能性が高い雌ヒツジのクローバ病の研究で、性行動の徹底的な研究が行なわれた。クローバ病の雌ヒツジは、エストラジオールの1日1回または数回の投与に対する反応として、発情行動の発現と雄ヒツジのマウンティング/背乗りの受け入れが正常な雌ヒツジより遅い (Adams, 1978; Adams, 1981; Adams, 1983)。テストステロンを投与したクローバ病の雌ヒツジは、正常な雌ヒツジと比較して、雄ヒツジやその他の雌ヒツジの挑戦行動や角突きなどの攻撃的行動が増加した (Adams, 1981)。正常な雌ヒツジと比較して、クローバ病の雌ヒツジには相対的な男性化がみられた。

雄

植物エストロゲンが雄の生殖に影響を与えるという証拠は少ないようだが、弱い生物活性のエストロゲンを生体外から投与することへの期待は一貫して存在するようである。例えば、エストロゲン活性を持つクローバを食餌とする雄ヒツジの精子数は減少していたが (Setchell らによるレビュー, 1984)、繁殖力への影響は不明である。その後の研究と観察によって得られた証拠は、植物エストロゲンの前立腺がん予防作用を示唆している。予防作用の作用メカニズムとして推測されるのは、(1) 前立腺に対する直接の抗増殖作用、(2) (脳や下垂体の作用による) テストステロン刺激の抑制、または肝臓によるアンドロゲン代謝クリアランスの上昇によって (Adlercreutz, 1990)、(アンドロゲン生物活性減少などの) 男性化状態を改善する間接作用などである。in vitro の動物実験で大豆の植物エストロゲンには、DES 誘発前立腺形成不全マウスに対する抗エストロゲン活性 (Makela et al., 1995b) およびエストロゲン受容体をもたない細胞株での抗増殖性が認められた (Messina et al., 1994)。

性成熟期後の期間 (女性)

前述の閉経期女性の血管運動症状については、植物エストロゲンの作用は性成熟期後に現れるという情報があるにすぎない。人口統計学的データによれば、西欧諸国では植物エストロゲンに慢性疾患のリスクを減少させる非常に重要な作用があることを認めているようである。伝統的な東洋風の食餌のアジア系と現代的西欧風の食餌を摂る人々の間では、乳がん、子宮内膜がん、前立腺がん、結腸がん、冠動脈じやく状硬化症の発生率が明らか

に異なるため、このような期待が生まれたようである。アジア系の食餌の特徴は、上記の疾患からの「防御」となる植物エストロゲンを含む大豆食品が多いことである。人口統計学的比較以外では、性成熟期後、閉経期、老齢期に関する報告は僅かしかなく、がんと冠動脈じゃく状硬化症の予防に植物エストロゲンの有効性を探る研究が進行中である。食餌性植物エストロゲンの健康効果という重要課題は 14 章で検討するので、ここでは詳述を避ける。現在までの調査では、大豆食品の植物エストロゲンに性成熟期後の有効作用を期待できることが証明されたに過ぎない。内分泌由来のがんと冠動脈じゃく状硬化症のリスク減少に有効であると考えられる。このような慢性疾患の発症には長い経過があり、おそらく青少年や小児期後期から大豆の植物エストロゲンを摂取することが後の人生でこのような疾患リスクを減らすことになる。

生殖毒としての植物エストロゲン

植物-動物関係

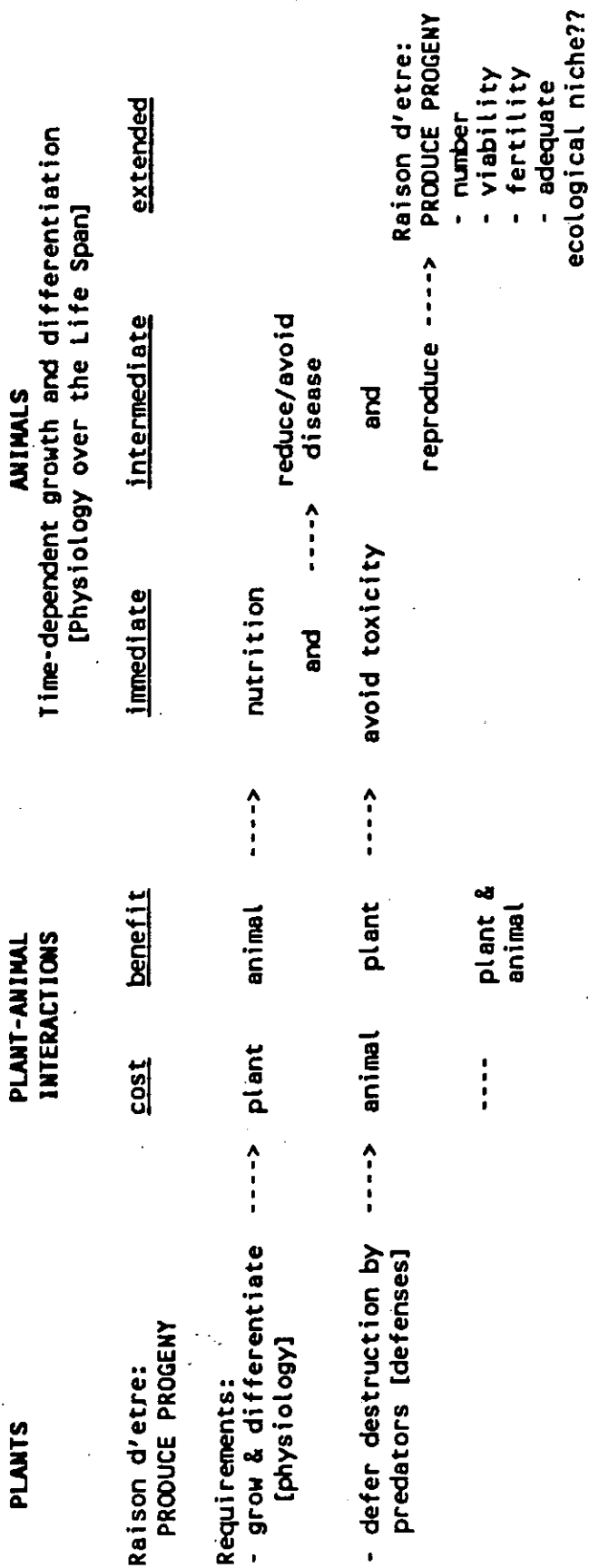
多数の植物性化学物質が植物-動物の相互関係に組み込まれていることはすでに分かっている (表 2)。植物は限度を越えた/過剰な二次代謝産物を合成し (extravagant biosynthetic secondary metabolism)、その投資の「報酬」として、捕食者からの防御という便益を得る。植物と昆虫の組み合わせに見られる微妙で精密な共存関係は、植物と動物の共存にもそのまま存在する。この緊張関係をわずかに緩めると脊椎動物に当てはめることができる (図 3)。植物と動物の共進化は、植物の二次代謝の「独創性」対哺乳類の自然淘汰による適応という化学的「軍拡競争」に例えることができる。

表 2. 植物-動物相互関係に関連する植物性化学物質

Class	Number of compounds	Types of Effects
Alkaloids	5500	Toxic Bitter-tasting
Other nitrogen compounds	600	Toxic Bitter-tasting Foul-smelling Poisonous Hallucinogenic
Terpenoids	4000	Toxic Bitter-tasting Pleasant-smelling Hemolytic Allergenic
Phenolics	1700	Colors Antifeedants Metabolic reproductive disturbances
Polyacetylenes	650	Toxic

Source: Chapin et al., 1996.

図3. 植物-動物相互作用の特徴である植物エストロゲンの毒性および合図の根拠となる相互依存性の略図



植物エストロゲンに応用して考えれば、植物性化学物質が哺乳類の生殖ホルモンを装うことは、哺乳類の避妊を狙う植物の防御「戦略」である。イソフラボノイドなどの植物エストロゲン活性を持つ化学物質は、植物にとって防御物質として機能すると思われる

(Hughes, 1988)。(早魃、放牧など)植物にとっての危機を迎えると植物エストロゲンレベルは上昇する。植物の不毛など植物の危機を示す指標は、ある種の動物に対する早期警告であり、植物と同じように危機が訪れることを報せる(Whitten, 1992)。カンムリウズラの食餌に含まれるイソフラボノイド濃度が良い例である。早魃の危機が植物エストロゲン濃度を上昇させ、反対にウズラの繁殖力が抑制される(Leopold et al., 1976)。将来収穫量が少ない時期にウズラが繁殖期を迎えないようにという環境からの合図(signal)と捉えることができる。数週間という短い期間を単位として繁殖する動物にとっては特に、このような合図が有益である。対照的に、妊娠期間の長い大きな動物にとっては「有益」でなく、少なくともその年の繁殖の成功か失敗を斯けて、全てか無かという状態に直面することになる。妊娠期間の長い動物は、植物エストロゲンに対して違った反応パターンを持っていると考えられる(Whitten, 1992)。

哺乳類は、食餌由来の植物性化学物質であるホルモン類似物質に対して(1)より効果的な解毒/代謝/排出メカニズム、(2)(最高でなくとも)繁殖の成功に重要な生理学的過程における冗長性(redundancies)、(3)適応行動などの特質を選択することで反応する。食餌由来の植物性化学物質ホルモン類似物質に対処する適応行動とは、(1)交配の行動それ自体であるが、さらに、(2)あちこちに餌を探すことによってもたらされる食餌の多様性、(記憶や外見、色彩、においなどによる)選択、空腹か満腹か、どれだけ1度に飲食できるかといったことが反映された食餌の好み、さらにいつどこで食べるかも反映される、それらすべてを含んだ摂食行動(3)「ばらばらの/寄せ集めの」または均一の食糧源によって起こる集団の構成と分布、(4)食餌の「量」を確保するための季節的行動(天候による移動)との相互作用などである。動物の摂食行動は、食餌の質と量/獲得の可能性という相互作用であり、(栄養にならない植物性化学物質など)量的に少ない成分も検討要因としないと不完全である。さらに、適応行動は、少なくとも一部の動物にとって、地理的には、繁殖の季節性あるいは非季節性に依存している。

動物に対する植物エストロゲンの作用の強さ

植物と動物の共進化説は、哺乳類の繁殖に対する植物エストロゲンの明白な作用は、強いよりむしろ強制的作用であるとする。根本的に繁殖を妨害された先祖の動物は、後の世代に子孫を残さず、影響を受けやすい遺伝子型は減少または消失した。現存する動物は、植物性化学物質ホルモン類似物質にある程度暴露しても繁殖を維持できた動物の子孫である。

特異的選択

一定の動物種が食餌由来の植物エストロゲン暴露で特異的に選択されたとするなら、人間中心の視点からは興味深い疑問が生まれる。ヒトは、(昔のあるいは現在も持続する)伝統的な食餌内容の違いによって、集団ごとに違うパターンの自然淘汰を受けたのだろうか。共進化説にそって予測すると、歴史的に食餌内容が全く異なるヒトのグループが、発達期と性成熟期に植物エストロゲンの有害作用を受けた場合、抵抗力や耐性に差がみられるはずである。エストロゲン活性または非エストロゲン活性の何れかをもつ牧草で飼育されたメリノ種のヒツジに、まさにこの実験的「自然淘汰」作用が観察された (Croker et al., 1979)。エストロゲン活性を持つ牧草を食餌としながら繁殖を維持したヒツジの第3世代は、食餌による選択のプレッシャーを受けないヒツジの群と生殖能力に差がなかった。特に一定の食餌に多量に使われる特異な食品に植物エストロゲンが含まれるため、ヒトもまたこのような所見と無関係といえない。そのような食品を摂取したヒトの尿サンプル中に、大量の植物エストロゲンとその代謝産物が確認されたことは (Barnes et al., 1994)、かなりの暴露があった証拠である。この暴露レベルがヒトの発達と生殖機能に与える影響は、今後確認すべき問題である。ヒトを除く霊長類および異なる民族の生殖能力と生殖系内分泌作用に対する食餌由来植物エストロゲンの作用を検討し、ヒツジでの詳しいデータと比較検討する必要がある。

ヒトの集団内または集団相互で、食餌の構成に基づく選択がある、またはあったなら、次に重要なのは、選択が一生の全ての時期に関わるのかという疑問であり、答えは確実に「否」である。性成熟期後の作用は、事実上進化論的には関係がないので、老齢期の作用または主に性成熟期後に発現する疾患や症状について、ヒトの集団相互の相違を予測しても意味はない。

環境エストロゲンとしての植物エストロゲン

次に、生殖および発育に対する植物エストロゲンと異種エストロゲン作用の比較という試みに関心が集まる。「原型エストロゲン」(およびその他の植物性化学物質)を介した植物-動物関係とは対照的に、進化論的には新しいといえる化学物質に何らかの疑いをかけることになる。生体異物であるホルモン類似物質による生殖への有害作用に抵抗力をもつ現存の動物種が、すでに淘汰を経ていると考える理由はない。したがって、選ばれたわけでないかなりの種類の動物が、新しい物質に感受性を示し、その結果生殖と発達に何らかの変更が現れる可能性がある。

結論

食餌由来の植物エストロゲンは、哺乳類の生理学的プロセスに大きな影響を与える。エストロゲン活性を持つイソフラボンは、ヒトの健康問題に深く関わる。現状は、胎児/新生児期の神経系と生殖系の発達および成人女性の生殖系内分泌機能への有害作用のリスクが疑われ、同時に(乳がん、前立腺がん、冠動脈疾患など)「西欧型」慢性疾患リスクへの

潜在的有効性に対して過大な期待も存在する平衡状態である。

植物性化学物質である生殖ホルモン類似物質とわれわれは、異質でありながら親密で古い共進化の歴史を共有している。植物エストロゲンの潜在的リスクと得られる便益とは、生物学的歴史の派生物と考えることができる。さらに、原型エストロゲンと異種エストロゲンの相違らしきものは、理論的裏づけにより適切に把握することができる。食餌性エストロゲンの潜在的リスクと得られる便益の関係は、生物学的歴史の結果と考えられる。