

胎児期のPCBsダイオキシン類による出生体重とアレルギー感染症に与える影響

北海道大学 環境健康科学研究教育センター 宮下ちひろ、岸玲子

1.はじめに

ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (PCDD) 7種, ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) 10種, コプラナー-PCB 12種の合計29種類の化合物は, 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ダイオキシン(TCDD) と分子構造および毒性メカニズムが類似しており, ダイオキシン類としてまとめて呼ばれている。ダイオキシン類は妊婦の胎盤を通過して胎児の組織に移行する。胎児期から生後早期の児は発達途中で未熟であるために環境要因に影響を受けやすく, この時期に受けた影響は生まれた後に生涯にわたって継続する可能性が示されている。

2. 高濃度曝露による影響

1960年代の中毒事故である台湾油症で, 高濃度のダイオキシン類に母親が曝露され, その児は出生後の感染症の増加および血中IgA レベルなどの低下が報告された。その後, 上記の台湾油症で, PCBsよりむしろPCDFが免疫毒性に関係する可能性が示された。PCBsダイオキシン類に汚染された海洋哺乳類 (アザラシやクジラ等) を摂取する習慣があるイヌイトやフェロー諸島の住民を対象にした1990年代のからの研究では, 母体血や母乳中のPCBsダイオキシン類濃度が高いほど, 児の出生体重が低下し, 感染症の有病率が有意に高く, ワクチン抗体反応が減少することが報告された。このように高濃度曝露を対象にした研究では, PCBsダイオキシン類の胎児期曝露が児の出生体重を低下させ免疫機能を抑制させると報告された。

3. 日常生活での低濃度曝露による影響

2000年代のオランダ・ロッテルダム研究では, 母体血や母乳中PCBsダイオキシン類の濃度 (母乳中35.8 TEQ pg/lipid) は, 喘鳴有訴の低下, および感染症の罹患率増加に関連した。さらに, 生後42か月でのリンパ球CD4/CD8, T細胞, 予防接種への抗体産生の減少などが報告された。一方で, オランダ・アムステルダム研究では, 母乳中のダイオキシン類濃度は8歳のアレルギー減少と関係が認められた。日本では, 母親の母乳中ダイオキシン類と生後10か月の末梢血中のリンパ球サブセット比の増加が関連したが, 別の集団を対象にした研究では認められなかった。以上のように, 欧州を中心に日常生活でのダイオキシン類への胎児期曝露について若干の報告があったが, 食生活や生活習慣の違いにより曝露状況が諸外国で異なるために, 各地域, 特に日本国内やアジアでの検討が必要であった。

4. 日本の妊婦の曝露レベルと児の免疫系への影響(北海道スタディの研究成果)

2001年より「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」で, 世界で初めて高精度の GC/MS分析(ガスクロマトグラフィー質量分析)を用いて, 特にカネミ・ライスオイル事件で問題となったダイオキシン類の異性体濃度を測定し, またWHOが設定した毒性等価係数 (TEF)を用いてダイオキシン類の毒性等価量 (TEQ)で評価した。①曝露レベルについては, 札幌コーホートの母体血中総dioxin濃度は16.5 TEQ pg/g lipid (中央値)で, 出産可能年齢の女性で比較した場合, 国内(福岡: 22.1 TEQ pg/g lipid), およびオランダ(35.8 TEQ pg/lipid)やアメリカ(NY) (39.1 TEQ pg/lipid)などの諸外国より低かった。②出生時体重については, 母体血中の総PCDFs濃度, 総PCDFs TEQ濃度が高いほど出生体重を有意に約300g低下させ, 男児では総

PCDDs濃度, 総dioxin TEQレベルが高いほど体重を下げた(図1)¹⁾。異性体別では, 2,3,4,7,8-PeCDFにより出生時体重が低下した。しかし, 女児では影響は認められなかった。③免疫アレルギーについては, 母のダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血IgEレベルが低下し²⁾, 生後18か月までの中耳炎と関連が認められた。PCDFs TEQレベルが最も濃度が低い第1四分位に対して, 最も濃度が高い第4四分位では中耳炎オッズ比が2.5倍に増加した。男児のみ母体血中ダイオキシンレベル増加に伴い中耳炎オッズ比が増加した(図2)³⁾。なおPCBとは有意の関連は認められなかった。上記は, 油症などの高濃度な曝露で報告された結果と一致し, 日常生活の低濃度曝露において, 児の免疫への影響を世界で初めて報告した。

5. 謝辞

本研究は, 厚生労働科学研究, および文部科学省科学研究の研究助成を受けて実施しています。また, 参加者, 協力医療機関関係者, 多くの共同研究者などに厚く感謝申し上げます。

6.参考文献

- 1) Konishi K., et al. Environ. Res. 109, 906-913, 2009.
- 2) Washino N., et al. Dioxin 2007.
- 3) Miyashita C., et al. Environ Res. 111 (4):551-558, 2011.

図1 母体血中のダイオキシン類(PCDFs)と児の出生体重(男女別)

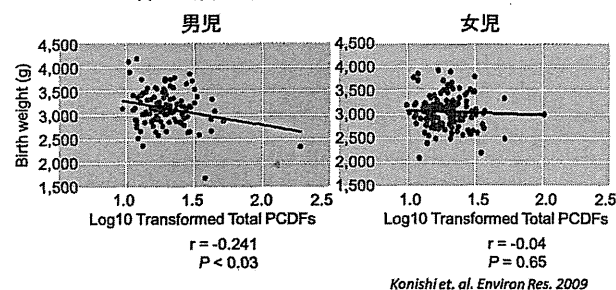
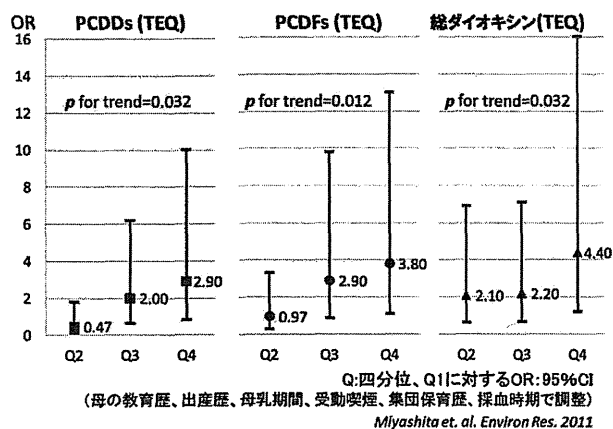


図2 母体血中のダイオキシン濃度と男児の生後18か月中耳炎リスク



胎児期の有機フッ素化合物曝露による児の健康への影響

北海道大学 環境健康科学研究教育センター 荒木敦子、宮下ちひろ、岸玲子

1. はじめに

有機フッ素化合物PFAA (Perfluoroalkyl acids) は、絶縁性や撥水性・発油性などのすぐれた表面特性を有することから、撥水撥油剤、界面活性剤、消火剤として世界的に使用されてきた。しかし、残留性や生物蓄積性が問題となり、2009年にはPFOS (perfluorooctanesulfonate) は残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants) により使用が制限され、PFOA (perfluorooctanesulfonic acid) は米国環境保護庁等により自主的な削減がなされている。

2. PFAAs曝露による影響

PFOS/PFOAは血液胎盤関門を通過して母体から胎児へ移行することから¹⁾、児への健康影響が危惧されている。これまでに、高濃度のPFOS/PFOA胎児期曝露による出生体重低下が報告された一方で、デンマークの研究では胎児期のPFOA曝露と20歳時の肥満増加との関連が示された。これはPFAAs曝露により胎児期から生後早期に発育抑制を受けると、後に追いつき (キャッチアップ) による急激な成長を引き起こし、むしろ肥満になる可能性を示唆している。免疫機能については、アメリカの横断研究でPFOA濃度とIgE量の負の相関が示された。フェロー諸島の研究では、母体PFOS濃度と5歳児のジフテリア抗体価、および5歳時のPFAAs濃度と5歳・7歳児の破傷風およびジフテリア抗体価が負の相関を示した。ノルウェーの研究では、母体血中PFOS/PFOA濃度が高いほど3歳児の麻疹抗体価が減少した。これらの先行研究は、PFAAs曝露が体液性免疫機能を抑制する動物実験の結果と一致している。しかし、胎児期曝露による臍帯血IgE量や、児のアレルギー疾患・感染症の発症や、性差については検討が不足していた。

3. 北海道スタディの結果

1) 低濃度のPFOS/PFOA曝露による影響

北海道スタディ札幌コーホートの母体血中PFAA濃度は、PFOS 5.2ng/mL、PFOA 1.3ng/mLと、アメリカオハイオ州(PFOS: 13.6 ng/mL)、デンマーク (PFOS: 34.4 ng/mL)、ノルウェー (PFOS: 13.0 ng/mL)などの諸外国より低かった。しかし、PFOS濃度が高いと女児の出生体重を有意に低下させた (表1)²⁾。また、PFOAは高濃度になるほど臍帯血中IgE量を低下させ、これも女児で顕著であった³⁾。一方、男児ではPFOS濃度が高いと精巢のLeydig細胞およびSertoli細胞の機能を表す性ホルモンの臍帯血中濃度が低かった。ところで、母体血中PFOS濃度はリノール酸・ α -リノレン酸・アラキドン酸・DHAなど8種類の母体血中脂肪酸濃度と負の相関を示した⁴⁾。これは世界でも初めての重要なデータで、妊娠期間中の母の必須脂肪酸低値が、児の出生体重や神経発達への影響に重要な役割を担っている可能性を示唆しており、引き続き検討すべき課題である。

2) 炭素の差の長いPFAAsによる影響

大規模コーホートでは、2003年から2011年に登録した妊婦の血中PFAAs 11種類を測定した。近年の規制強化によりPFOS/PFOA濃度は経年で減少したが、炭素鎖が長く、毒性が強いとされる、PFNA(perfluorononanoic acid)とPFUnDA(perfluoroundecanoic acid)濃度は年ごとにそれぞれ4.7%および2.4%の増加が認められた⁵⁾。また、胎児期のPFNAおよびPFUnDA曝露濃度が高いほど有意に女児の体重を低下させた。1歳時のアレル

ギー疾患とは有意な関連はみられなかったが、2歳時ではPFUnDA/PFTrDA(perfluorotridecanoic acid)濃度が高いほど湿疹の発症リスクが量反的に低下し、免疫抑制の可能性が示唆された (女児のみ) (図1)⁶⁾。引き続き4歳時のアレルギー疾患および感染症との関連を検討しており、胎児期PFAAs曝露が出生後の免疫アレルギーへ及ぼす影響の持続についても明らかにする予定である。

4. 今後の課題

濃度が低下したPFOS/PFOAについては引き続き低濃度曝露による次世代影響について、また曝露量が増加している炭素鎖が長いPFAAsについてリスク評価を行う。加えて、遺伝的に感受性の高い集団を明らかにすることで、規制など対策に活用できるデータを提供することを今後の課題として据えている。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究、文部科学省科学研究、および環境省環境研究総合推進費の研究助成を受けて実施しています。また、参加者、協力医療機関関係者、多くの共同研究者などに、ここに厚く感謝申し上げます。

【参考文献】

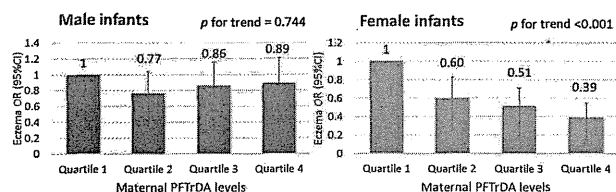
- Inoue K., et al. Environ Health Perspect 112:1204-1207, 2004
- Washino N., et al. Environ Health Perspect 117:660-667, 2009.
- Okada E., et al. Environ Res. 112 (1):118-125, 2012.
- Kishi R., et al. Environ Health Perspect, 2015
- Okada E., et al. Environ Int. 60: 89-96, 2013.
- Okada E., et al. Environ Int. 65C:127-134, 2014.

表1 母体血中PFOS/PFOA濃度と出生体重

	Male		Female	
	B	(95% CI)	B	(95% CI)
PFOS	12.1	(-217.7, 242.0)	-269.4	(-465.7, -73.0)*
PFOA	-68.1	(-246.2, 110.0)	-76.7	(-234.7, 81.3)

Multiple liner regression model adjusted for maternal age, maternal educational level, smoking status during pregnancy, maternal BMI, parity, gestational age, and blood sampling period. Because PFOS and PFOA levels were log10-transformed, partial regression coefficients represent the expected change in dependent variables as a result of a 10-fold change in PFOS and PFOA levels. *Statistically significant, p-value < 0.05.

Washino et al., Env. Health Perspectives, 2009



ORs for eczema in association with the three highest quartiles for PFTrDA compared with the lowest. Multiple logistic regression model adjusted for maternal age, educational level, parental allergic history, infant gender, breast-feeding period, and ETS exposure.

Okada et al. Environment International, 2014

図1 母体血中PFTrDA (C13)と2歳の湿疹への影響

環境化学物質がホルモン環境および身体的変化に与える影響について

山梨大学大学院 泌尿器科学

三井貴彦、武田正之

北海道大学大学院 腎泌尿器外科学

篠原信雄、野々村克也

北海道大学環境健康科学研究教育センター

荒木敦子、岸 玲子

はじめに

母の内分泌かく乱物質 (EDCs: endocrine disrupting chemicals) への曝露が次世代の性腺機能、性分化や第二次性徴の発来などへ影響を与える懸念が、近年世界的に高まっている。実際にEDCsの曝露が、ヒトの体内におけるホルモン環境やホルモンが作用する過程に影響を与えていることについて、報告されている[1, 2]。現在、我々のグループが行っているコホート研究を紹介する。

北海道スタディからわかったこと

北海道大学では全国に先駆け、EDCsが次世代に与える影響について明らかにしてきた(北海道スタディ)。

本研究では、すでに環境化学物質濃度の測定が終了している北海道スタディへ参加している母児514組のうち、採取・保存した臍帯血295検体を用いて、母の環境化学物質曝露と児の臍帯血中性ホルモン濃度との相関について、男女差も含めて検討を行った。さらに、学童期となった児の第2指、第4指の比(2D/4D)の測定を行った。2D/4Dは、胎生期のアンドロゲンへの曝露を受けて、男児の方が女児に比べて低い値となることが知られている。この学童期の2D/4Dと臍帯血中の性ホルモン濃度の両者の測定が可能であった男児45人、女児72人の合計117人については、2D/4Dと臍帯血中の性ホルモン濃度、さらに母の環境化学物質への曝露の程度との関係についての検討を行った。

まず、EDCsの一つであるフタル酸の母への曝露によって、男児において胎生期のホルモン環境を反映する臍帯血中テストステロン/エストラジオール、プロゲステロン、Inhibin Bおよびinsulin-like factor 3 (INSL3)濃度が有意に低くなり、フタル酸エステルへの曝露が児において抗アンドロゲン作用を呈していることが示唆された(図1)[3]。さらに、有機フッ素化合物への曝露でも同様の結果が得られつつある。一方、ポリ塩化ビフェニル(PCB)・ダイオキシン類については、本研究では胎生期のホルモン環境への有意な関連はみられていない。

胎生期のアンドロゲンへの曝露を反映する身体的変化については、2D/4Dを指標として検討を行ったが、従来の報告の通り、胎生期にアンドロゲンへの曝露を受けた男児では、女児に比べて2D/4Dは低い値となった。この2D/4Dと臍帯血中ホルモン濃度との関連を見たところ、男児においてLeydig細胞の機能を反映したINSL3との間に負の関連を認め、INSL3が低いと2D/4Dは女性化を示した(図2)[4]。このように、胎生期のホルモン環境が学童期の児の身体的変化に影響していることが示された。さらに、母の様々なEDCsへの曝露との関係についても検討を行ったが、母のEDCsへの曝露と児の2D/4Dの間には有意な関係を認めなかった。

このように日常生活で曝露を受けるような低濃度のEDCsへの曝露では、胎児のホルモン環境に影響を与えているものの、児の身体的な変化まではきたさないと考えられた。しかし、今回の検討では、環境化学物質やホルモン受容体の遺伝子多型、エピゲノム解析を行っていないことから、環境化学物質の曝露やホルモン環境の変化に対して脆弱な児に対する影響を検討できなかった。今後の課題である。

今後は、停留精巣や尿道下裂の男児についても検討を行い、EDCsへの曝露が停留精巣や尿道下裂の発生に与える影響について、本邦からのデータを発信したいと考えている。

エコチル調査:今後の展開

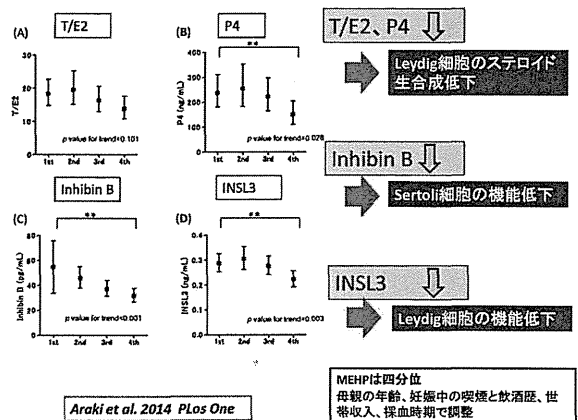
平成22年より環境省「子どもの健康と環境に関する

全国調査(エコチル調査)」では、北海道全域で妊婦を調査対象として子どもが13歳になるまでの出生コホート調査を展開している。エコチル調査では、北海道大学で独自に行った追加調査において1500人を超える新生児の性腺機能に関する身体計測を行うことができた。今後、これらのデータをもとにEDCsが胎生期のホルモン環境、身体的変化に与える影響についても、明らかにできることが期待される。

おわりに

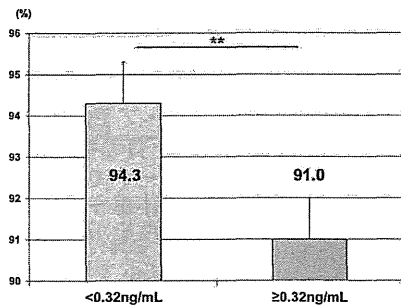
EDCs曝露がホルモン環境や身体的変化に与える影響は明らかになりつつある。しかし、その結果には十分に確立されたものは少ないことから、今後も新たなエビデンスの蓄積が必要である。特に、本邦からのエビデンスの高いデータの発信が望まれる。

図1 母のフタル酸エステルへの曝露が臍帯血中の性ホルモン濃度に与える影響(男児)(文献[3]を改編して引用)



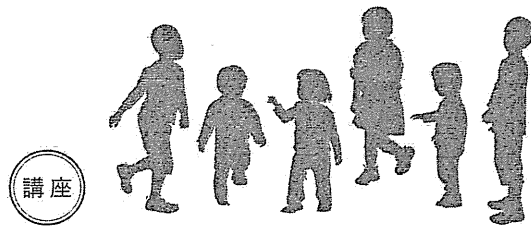
T:testosterone E2:estradiol P4: progesterone

図2 2D/4Dと臍帯血中INSL3濃度との関係(文献[4]を改編して引用)



引用文献

1. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. World Health Organization. 2012.
2. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT et al. Toxicol Sci. 2008, 105;2:235-259.
3. Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Nakajima T, Naito H, Ito S et al. PLoS One. 2014, 9;10:e109039.
4. Mitsui T, Araki A, Imai A, Sato S, Miyashita C, Ito S et al. PLoS One. 2015, 10;3:e0120636.



子どもを取り巻く環境と健康

第12回

環境化学物質曝露による内分泌系への影響

(1) 甲状腺機能

伊藤 佐智子 岸 玲子

いとう さちこ 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師 連絡先：〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目
きし れいこ 同 特別招聘教授

胎児期は、内分泌系がホルモンかく乱作用を受けやすい。そのため、種々の環境化学物質曝露が母児の甲状腺機能へ影響を引き起こすことが示唆されている。本稿では、これまでの内外の報告をもとに、環境化学物質による甲状腺機能、特に出生時の児のホルモン値へ与える影響について紹介する。古くからクレチン症などの先天性の甲状腺機能低下症では、児の精神発達遅滞など生後長期にわたって影響を及ぼすことが知られているが、胎児期は特に中枢神経系発達では重要なシナプス形成時期であるので、化学物質による甲状腺機能への影響は児の中枢神経発達の面からも重要である。



甲状腺ホルモンと児の発達・成長

喉仏の下にある臓器、甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンは、主に全身の代謝を調節する働きをもつサイロキシン(Thyroxine, T4)とトリヨードサイロニン(Triiodothyronine, T3)の2種類からなる。甲状腺ホルモンは胎児や生後まもない児にとって成長に必須な神経細胞の増殖・分化を制御し、脳分化・神経行動発達に対して重要な役割を果たしている。

図1¹⁾に児の甲状腺の発生とホルモン分泌および中枢神経系発達の経過を示した。胎生5週～20週頃は神経細胞の増殖期であり、また胎児期後半から生後1カ月にかけては神経シナプス・髄鞘形成などが大きく進む時期である。一方、胎児の甲状腺は胎生11～12週にはホルモンをつくり始め、胎生16週頃には自身で甲状

腺ホルモンの分泌を開始する。しかし、12週頃にはすでに胎児の大脳皮質中で甲状腺ホルモンが検出される。これは母親からの甲状腺ホルモンが胎盤を通じて胎児へ供給されていることを示している。その後も出生まで胎児は主に母親の甲状腺ホルモン供給に依存し、妊娠中の母親のわずかな甲状腺ホルモン値異常も胎児の神経発達へ影響を与えるとされる²⁾。

これまでの研究で、軽度でも甲状腺ホルモンの低下がある母親から出生した児は、出生時に新生児甲状腺ホルモンの低下がみられ、IQ値が低く多動症の発現率が高いことが報告されている³⁾。また、甲状腺ホルモンの上昇がある母親では、一過性ではあるが新生児甲状腺ホルモンの上昇がみられ、心拍数や呼吸数が増加し、体重が増えないなどの甲状腺ホルモンの影響と思われる症状を認める。このように、母の甲状腺機能の状態は胎児期の児にとって大変重要で

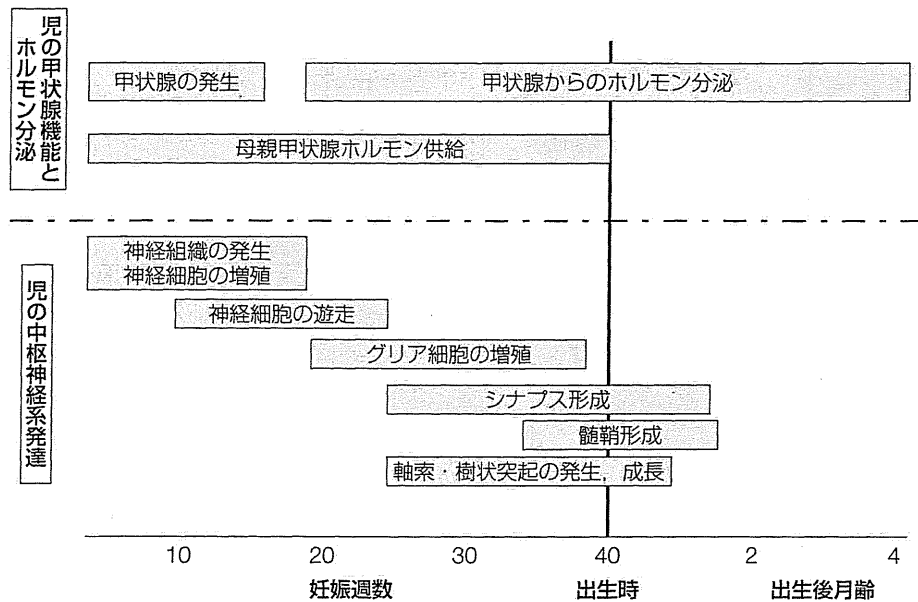
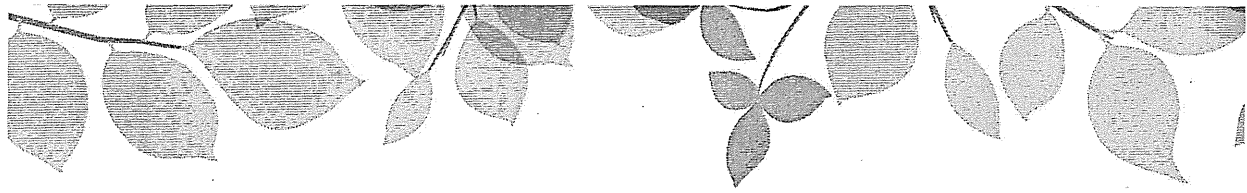


図1 児の甲状腺発生とホルモン分泌および中枢神経系発達の経過

(文献1を改変)

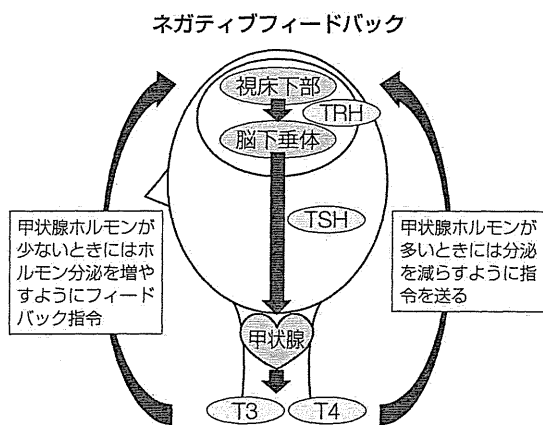


図2 視床下部・脳下垂体による甲状腺ホルモン分泌のコントロール

ある。

したがって、現在、日本など世界各国では、妊娠中の母の甲状腺機能異常は早期に発見することが必要であるとされ、異常があれば薬物などで甲状腺ホルモン値を正常に保つ治療を行う。また、児に対しても早期の先天性甲状腺機能異常の発見と治療開始に向けて、新生児マス

スクリーニング検査が行われている。日本では、踵^{かかと}から採血された「ろ紙血」のTSH(加えて、札幌など一部の地域ではTSHとFT4)を測定する(TSH:甲状腺刺激ホルモン, FT4:遊離サイロキシン)。「先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン」⁴⁾によると、初回採血検体でTSH値が陽性基準(15~30 mIU/L)を上回った新生児は即精密検査と判定し、各自治体で定められた精密検査医療機関を速やかに受診させることを推奨している。また、血清FT4による重症度分類として、最重症を<0.4 ng/dL, 重症を0.4 ng/dLから0.7 ng/dL未満としている。

甲状腺ホルモンの分泌と制御のメカニズム

甲状腺ホルモンの分泌は、体内で巧妙に制御されている(図2)。視床下部は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)分泌によって脳下垂体を制御し、脳下垂体はTSHを分泌し、TSH

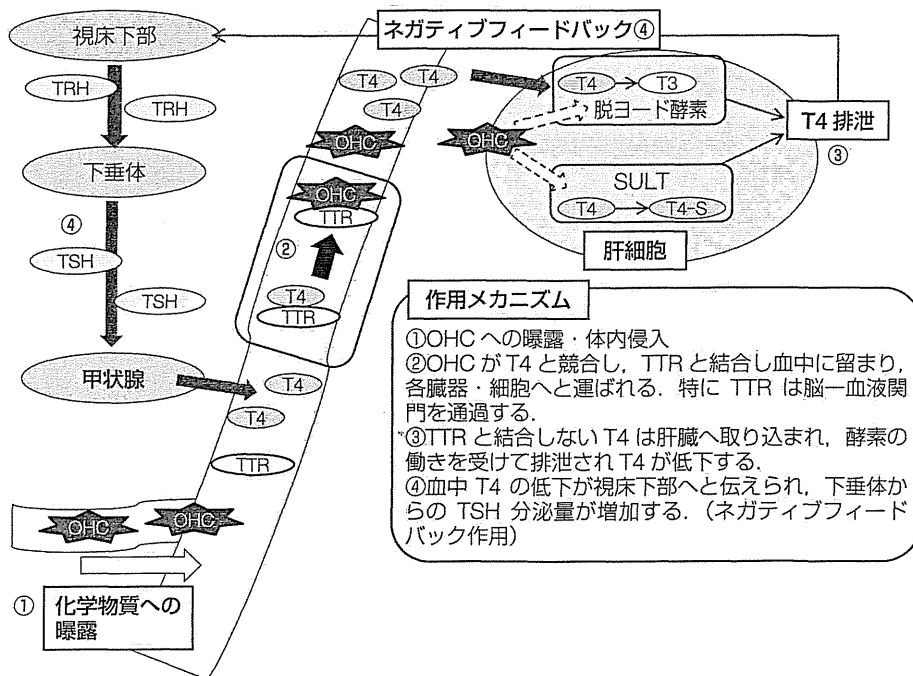
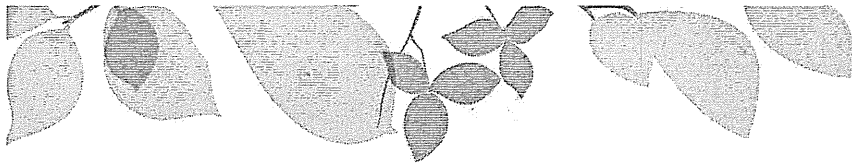


図3 有機ハロゲン化合物(OHC)の甲状腺ホルモンかく乱作用メカニズム

SULT: 硫酸転移酵素

(文献5を改変)

が甲状腺を活性化して T3 と T4 を生産・分泌する。血液中に入った T3 と T4 は視床下部に働きかけ、TSH、TRH の合成・分泌を抑制することで、血液中のホルモン濃度は一定に保たれる。この機構は、ホルモンが分泌されて濃度が上昇し、効果を発揮すると、今度はホルモン分泌を抑制する方向に働くため、「ネガティブフィードバックシステム」と言われる。血中の甲状腺ホルモンは 98% 以上がサイロキシン結合グロブリン (thyroxine-binding globulin; TBG), トランスサイレチン (transthyretin; TTR), アルブミンといった輸送タンパクと結合して存在している。ヒトで、甲状腺ホルモンと最も結合力が強いのは TBG である。一方、TTR は胎盤・脳血液関門を通過できるため、胎児にとっては非常に重要な結合タンパクである。タンパクと結合していない T3、T4 は遊離 T3 (FT3), 遊離 T4 (FT4) と呼ばれる。前述

のように出生直後のスクリーニングテストでは、TSH、FT4 の値を指標にしている。

化学物質による甲状腺への影響と、そのかく乱作用のメカニズム

近年の動物・細胞実験で、環境化学物質、特にポリ塩化ビフェニル (PCB)・ダイオキシン類や有機フッ素系化学物質 (PFCs) を含む有機ハロゲン化合物 (OHC) が甲状腺ホルモンとよく似た構造をもつことから、甲状腺ホルモンに代わって TTR と結合することで、甲状腺ホルモンのかく乱作用を起こすことが報告されている (図3)⁵⁾。体内に取り込まれた環境化学物質は、分泌された T4 と競合して代わりに血中の TTR と結合し、体内に留まる。減少した T4 はネガティブフィードバック作用により脳下垂体に察知され、TSH の分泌が促進される。TTR と結合した環境化学物質は各臓器に到達



表 1 胎児期の環境化学物質曝露と出生時の児甲状腺ホルモン値に関する研究

著者 発表年	研究実施年	国	サンプルサイズ	曝露評価	ホルモン評価 ()内は採取までの平均時間	PCB・ダイオキシン類			有機フッ素系化学物質(PFCs)			引用文献
						PCDD/ PCDF	PCB	OH-PCB	PFOS	PFOA	PFTtDA	
Herbstman 2008	2004-2005	米国	265	臍帯血	臍帯血 踵血(2日)		臍帯 TT4↓ 臍帯 FT4↓ 踵血 TT4↓					7
Maervoet 2007	2002-2004	ベルギー	198	臍帯血	臍帯血	FT3↓ FT4↓	FT3↓ FT4↓					8
Darnerud 2010	1996-1999	スウェーデン	150	母体血	児血 (3週/3カ月)	—	TT3↓					9
Chevrier 2007	1999-2000	米国	285	母体血	踵血(25時間)		TSH↑					10
Alvarez-Pedrerol 2008	1997-1998	スペイン	27	臍帯血	児血(3日)		TSH↑					11
Wang 2005	2000-2001	台湾	118	胎盤	臍帯血	—	FT4×TSH↓					12
Hisada 2014	2009-2010	日本	79	母体血	踵血(5日)		—	TSH↑				13
Otake 2007	2005	日本	23	臍帯組織	踵血		—	FT4↑				14
Dallaire 2009	1995-2001	カナダ	130	母体血 臍帯血	臍帯血		—	—				15
de Cock 2014	2011-2013	オランダ	83	臍帯血	踵血		—		—	T4↑		16
Lopez-Espinosa 2010	2004-2006	スペイン	453	臍帯血	踵血(>2日)		—					17
Wilhelm 2008	2000-2002	ドイツ	84	母体血	臍帯血	—	—					18
Ribas-Fitó 2003	1997-1999	スペイン	70	臍帯血	児血(3日)		—					19
Steuerwald 2000	1994-1995	デンマーク	182	母体血	臍帯血		—					20
Takser 2005	不明	カナダ	92	母体血 臍帯血	臍帯血		—					21
Dallaire 2008	1993-1997	カナダ	2コホートで それぞれ 410と260	臍帯血	臍帯血		—					22
Kim 2011	2008-2009	韓国	44	母体血	臍帯血				T3↓	—	T3↓ T4↓	23
				臍帯血	臍帯血				—	—	—	

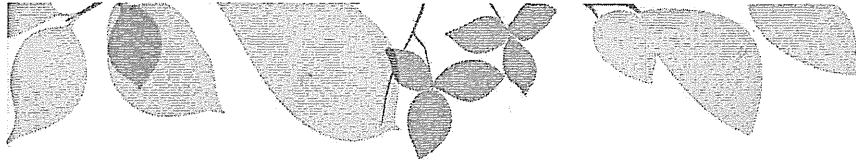
↑/↓:各環境化学物質が高いと、甲状腺ホルモンが有意に高い/低いを示す。「—」は有意な相関なし。空欄は検討していないことを示す。

し、細胞核の甲状腺ホルモン受容体(TR)に作用したり、TR遺伝子の発現を変化させてそれぞれの毒性を発揮する。特に脳では甲状腺ホルモンが神経回路の形成に重要な神経細胞樹状突起の進展や髄鞘化に深く関与しているため、中枢神経系の発達に影響を及ぼす。一方、血中でTTRと結合できなかった遊離T4は肝臓で代謝され、体外へ排泄されるが、この代謝・排泄にも環境化学物質が関与しており、肝臓内の異物代謝酵素の働きを促進してT4の排泄を促

す。その結果、さらに血中でのT4濃度が減少すると考えられている。

環境化学物質と児の甲状腺ホルモン値に関する疫学研究

1990年に開始したオランダの母児400組を対象にしたコホート研究では、胎児期のPCB曝露濃度が高いと生後18カ月、42カ月の認知機能が低いなど、神経行動発達への影響が報告された。さらに同じコホートで、母乳中の



PCB・ダイオキシン類濃度が高いと、児のTSHが高かった⁶⁾。神経行動発達は、遺伝的要因、生後の成育環境などの様々な要因によって影響を受けるとされるが、オランダ(ロッテルダムとフローニンゲン)コーホート研究の結果から、環境化学物質の胎児期曝露による甲状腺機能の障害は生後の神経行動発達に影響を与える可能性が考えられている。

そこで本稿では、TTRに結合しやすいために甲状腺機能のかく乱作用が強いとされる、PCB・ダイオキシン類、および近年曝露量の大きいPFAAsの胎児期曝露と児の出生時甲状腺ホルモンへの影響を検討した疫学研究17報をまとめた(表1)^{7~23)}。

1. PCB・ダイオキシン類

PCB・ダイオキシン類の詳細は本連載第3回で梶原が述べている。環境化学物質としては最も古いPCBは1881年にドイツで開発された。その化学的安定性、難燃性から電気機器を中心に使用用途が世界的に広がった。わが国でPCB・ダイオキシン類の健康への影響が注目されるようになったのは、1968年に北九州市で起こった「カネミ油症事件」である。食用油の製造過程で使用されたPCBが油中に混入し、熱性によってダイオキシン類が生成された。この汚染された食用油を食べた人々に、色素沈着、脱毛、嘔吐、腹痛などの症状が出た。

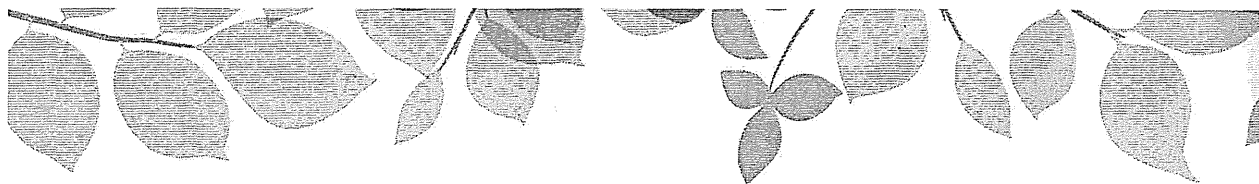
先進国ではPCBの製造が1970~1980年代にかけて禁止されたが(日本では1972年)、その後も禁止以前に使用されたPCBによる汚染が続いている。神経行動発達への影響も古くから懸念されており、米国ミシガン湖周辺での調査では、食物連鎖でPCB類を蓄積した魚を多く食べた妊婦から生まれた子どもは、IQ値が有意に低かった²⁴⁾。そのため、PCB・ダイオキシン類は甲状腺ホルモンへの影響について、1990年代から多くの疫学研究がなされてきた。また、PCBの一部は生体内で cytochrome P450

による酸化を受けた後、大部分が水酸化PCB(OH-PCB)へ代謝され、PCB同様生体内や環境中に蓄積することが知られている。したがって、近年はOH-PCBの研究も進んでいる。

これまでの報告では、米国・ベルギー・スウェーデンにおいて母体血・臍帯血のPCB・ダイオキシン類濃度が高いと、臍帯血・新生児の踵血のT3・T4が低かった^{7~9)}。また、米国、スペインの研究では母体血・臍帯血のPCB濃度が高いと、児血中・踵血中のTSHが高かった^{10,11)}。いずれも甲状腺機能低下を疑わせる結果であり、これまでの動物実験の結果とも一致する。また、台湾の報告では胎盤中PCB濃度が高いと臍帯血中FT4×TSHが低く、ネガティブフィードバックがうまく働かず、血中ホルモン値のバランスが一定に保たれていないことを示している¹²⁾。

また、OH-PCBではこれまで3報の報告がある。日本では、Hisadaら¹³⁾は曝露評価に母体血を用いてOH-PCBの異性体ごとで検討を行い、母体血中4-OH-CB165(3-OH-CB153)、OH-HpCB isomer Bが高いと児のTSHが高かった。また、Otakeら¹⁴⁾の報告では、臍帯組織中のOH-PCB濃度を測定し、OH-PCB187、ΣOH-PCBが高いと児のFT4が高かった。いずれもPCBでは甲状腺ホルモン値に関連がみられなかった。一方、カナダの報告ではOH-PCBと甲状腺ホルモン値に関連はみられなかった¹⁵⁾。このことから、OH-PCBはPCBより甲状腺ホルモン値へより大きな影響があることが示唆されるが、3報はサンプルサイズが小さく、今後はより人数の多い集団で検討を行う必要がある。

Hisadaら¹³⁾、Otakeら¹⁴⁾の報告ではPCBでは関連がみられないが、OH-PCBでは関連がみられたという点で一致した結果であった。PCB・ダイオキシンでは関連が認められなかった報告でも^{16~22)}、実際はむしろ体内で直接的に



作用すると考えられる代謝物 OH-PCB による影響が存在した可能性がある。われわれの北海道スタディの結果でも、母体血中 PCB・ダイオキシン類と児の踵血 TSH, FT4 との間には関連はみられなかった一方、母体血中総 OH-PCB 濃度が高いと男児の踵血 FT4 が高く、女児の踵血 TSH が高かった。

2005 年以降に行われた研究では、PCB・ダイオキシン類と甲状腺ホルモン値の関連が認められなかった主な理由は、製造規制により PCB・ダイオキシン類の濃度が低下しているためと考えられる。しかし、1990 年代のカナダのイヌイットを対象にした研究¹⁵⁾では、PCB の主な摂取源である魚摂取量が多いため、血中濃度が非常に高かった。しかし、それにもかかわらず、関連がみられなかった。この理由として、イヌイットでは魚摂取により甲状腺ホルモンの材料となるヨードも多量に摂取していることが挙げられる。多量のヨード摂取は甲状腺疾患を予防することが知られている。さらに、最近の研究で、PCB・ダイオキシン類が体内で代謝される過程で関わる受容体や酵素が、個人によって遺伝子の型が異なることがわかっている。そのため、遺伝子の型によっては、同濃度の PCB・ダイオキシン類の曝露でも、体内での代謝が速い人は毒性の影響を受けにくく、逆に代謝が遅い人は毒性の影響を受けやすいことが考えられる。今後は代謝関連の遺伝子型の違いを考慮した研究も必要と考えられる。

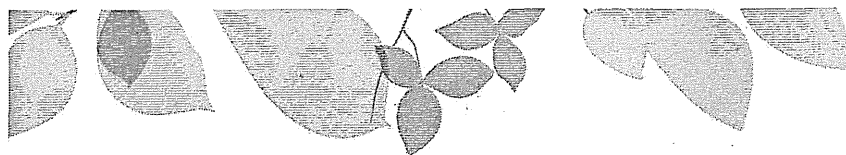
2. 有機フッ素系化学物質

本連載第 4 回で原田・小泉が述べているように有機フッ素系化学物質 (Perfluorochemicals; PFCs) は 1950 年代から製造されてきた環境化学物質である。撥水性をもち、水にも油にも溶けやすいため、界面活性剤、防汚剤など幅広い用途で使用されている。PFCs の中で最も多く検出されるペルフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane sulfonate; PFOS)、ペルフル

オロオクタン酸 (Perfluorooctanoic acid; PFOA) は動物の体内で代謝をほとんど受けない。残留性が非常に高く、生物学的半減期は PFOS 5.4 年、PFOA 3.8 年と長く、2009 年から PFOS が POPs 条約に含まれ規制された後も環境中、ヒトの血液から検出されている。

これまで胎児期の有機フッ素系化学物質曝露が児の甲状腺ホルモン値へ与える影響については 2 報の疫学論文がある。韓国の報告では、母体血中・臍帯血中の PFC 濃度、臍帯血中の T3, T4 および TSH を測定し、臍帯血中の PFOS 濃度 (中央値: 1.26 ng/mL) が高いと T3 値が低く、PFTrDA 濃度 (中央値: 0.47 ng/mL) が高いと T3, T4 が低かった²³⁾。オランダの報告では女児において臍帯血中の PFOA 濃度 (中央値: 0.89 ng/mL) が高いと出生後の児踵血 T4 が高かった¹⁶⁾。われわれの北海道スタディでも PFOS 濃度が 1.3~3.5 ng/mL の母親から生まれた児に比べて、PFOS 濃度が 5.4~7.1 ng/mL の母親から生まれた児は TSH 濃度が 50% 高かった。本連載第 9 回で宮下らが述べているように、北海道スタディ参加者の血中 PFCs 濃度 (PFOS の中央値: 5.2 ng/mL) は諸外国と比較して低いにもかかわらず、影響が認められた。

神経発達については、われわれの研究では 6 カ月の児の神経発達への影響が認められ²⁵⁾、また、台湾のコーホート²⁶⁾では、臍帯血中の PFOS 曝露が高いと、2 歳児の運動能力が低かった。今後は胎児期の PFCs 曝露が出生時の甲状腺ホルモン値へ与える影響と、その後児の発達へどのような影響を及ぼすのか、関連の検討が必要である。近年 PFOS, PFOA に代わって炭素鎖の長い有機フッ素系化学物質が使用されているが、半減期が長く、代謝されにくいいため、より大きな健康影響が懸念されている。現在、長炭素鎖のペルフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic acid; PFNA) などによる影



響の検討と、甲状腺ホルモンを臍帯血、踵血両方で評価を行い、臍帯血では抗甲状腺抗体も測定して検討を行っている。



甲状腺ホルモン:今後の課題

人間の体内では環境化学物質によってあるホルモン値が影響を受けても、負の影響をカバーする機構が備わっている。T3、T4が低下してもネガティブフィードバック効果によってTSHが上昇し、T3、T4の分泌を促すため、個人の各ホルモンレベル変動は少ない。そのため、通常ホルモン基準値を外れることはほとんどない。したがって、サンプルサイズの小さな研究では曝露によるわずかなホルモンレベルの変動が見えにくく、はっきりとした曝露影響を検出するのは難しい。

また、人は通常は数種類の環境化学物質に同時に曝露していると考えられ、リスク要因となる物質同士の濃度相関も高い(例えば北海道スタディではPFOSとPFOA:相関係数0.8、PCBとPFOS:0.3など)。さらにT3、T4、TSHも緊密にネガティブフィードバック効果によって制御されているため、相互の関連性が高い。そこで、北海道スタディでは今後はグラフィカルモデリングなど、環境化学物質同士、甲状腺ホルモン同士の複雑な関連性を整理した解析が求められる。今後、食品容器の包装や化粧品など日常的に使用されているビスフェノールAやフタル酸エステル類など新たな化学物質の影響も考慮し、解析を行っていく予定である。

文献

1) Bernal J: Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3): 249-259, 2007
2) de Escobar GM, et al: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2): 225-248, 2004

3) Patel J, et al: Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 209(1): 1-8, 2011

4) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会, 日本マス・スクリーニング学会: 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版), 2014

5) Kodavanti PR and Curras-Collazo MC: Neuroendocrine actions of organohalogen: thyroid hormones, arginine vasopressin, and neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol* 31(4): 479-496, 2010

6) ten Tusscher GW and Koppe JG: Perinatal dioxin exposure and later effects—a review. *Chemosphere* 54(9): 1329-1336, 2004

7) Herbstman J, et al: Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid* 18(1): 67-76, 2008

8) Maervoet J, et al: Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect* 115(12): 1780-1786, 2007

9) Darnerud PO, et al: POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int* 36(2): 180-187, 2010

10) Chevrier J, et al: Associations between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal thyroid-stimulating hormone levels in a Mexican-American population, Salinas Valley, California. *Environ Health Perspect* 115(10): 1490-1496, 2007

11) Alvarez-Pedrerol M, et al: Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int* 34(6): 737-740, 2008

12) Wang SL, et al: In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect* 113(11): 1645-1650, 2005

13) Hisada A, et al: Associations between levels of hydroxylated PCBs and PCBs in serum of pregnant women and blood thyroid hormone levels and body size of neonates. *Int J Hyg Environ Health* 217(4-5): 546-553, 2014

14) Otake T, et al: Thyroid hormone status of newborns in relation to in utero exposure to PCBs and hydroxylated PCB metabolites. *Environ Res* 105(2): 240-246, 2007

15) Dallaire R, et al: Thyroid hormone levels of pregnant Inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117(6): 1014-1020, 2009

16) de Cock M, et al: Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants—a Dutch prospective cohort study. *Environ Health* 13: 106, 2014

17) Lopez-Espinosa MJ, et al: Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(7): 579-588, 2010

18) Wilhelm M, et al: The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and



dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 659(1-2) : 83-92, 2008

19) Ribas-Fitó N, et al: Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup Environ Med* 60(4) : 301-303, 2003

20) Steuerwald U, et al: Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr* 136(5) : 599-605, 2000

21) Takser L, et al: Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 113(8) : 1039-1045, 2005

22) Dallaire R, et al: Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns

from two remote coastal regions in Québec, Canada. *Environ Res* 108(3) : 387-392, 2008

23) Kim S, et al: Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol* 45(17) : 7465-7472, 2011

24) Jacobson JL and Jacobson SW: Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies. *Toxicol Ind Health* 12(3-4) : 435-445, 1996

25) Goudarzi H, et al: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 541 : 1002-1010, 2016

26) Chen MH, et al: Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology* 24(6) : 800-808, 2013

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

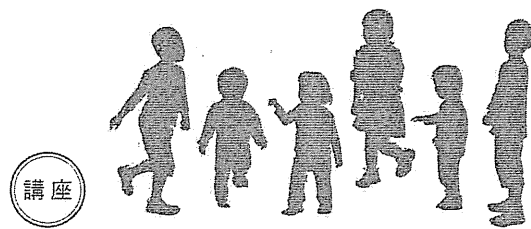
人体の構造と機能 第4版

Essentials of Human Anatomy & Physiology, 11/e

著 エレイン N. マリーブ

●A4変型 頁656 2015年
定価:本体5,200円+税
[ISBN978-4-260-02055-8]

解剖・生理に加え、病態生理に関する知識が平易な言葉でバランスよく取載されていると定評の本書。今回新たに「コンセプト・リンク」欄が加わり、個々の器官と全身との関係をより意識できるようになった。複雑な組織や構造の理解を促すため、イラストも刷新。各章に要約、復習問題や臨床的な応用問題があり、知識の整理や自己学習にも役立つ。苦手意識を克服し、知識を臨床実践に活かせるよう、随所に工夫が詰まった1冊。



子どもを取り巻く環境と健康

第13回

環境化学物質曝露による内分泌系への影響

(2)性ホルモン

荒木敦子 伊藤佐智子 岸 玲子

あらき あつこ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 准教授 連絡先：〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目
いとう さちこ 同 特任講師
かし れいこ 同 特別招聘教授

内分泌ホルモンは、生体内の特定の器官で合成・分泌されて、血液を介して運ばれ、別の器官で効果を発揮する。環境中に存在する化学物質のうち、内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の物質が内分泌かく乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)である。本稿では連載第12回(甲状腺機能)に引き続き、環境化学物質への曝露による内分泌への影響の代表例として、母の胎内での曝露による児の性ホルモンへの影響について最近の知見を紹介する。

欧米では1970年代以降、生殖器系の異常、例えば男性器の先天奇形である尿道下裂や停留精巣の増加、精巣がんの増加、精子の質の低下、あるいは乳がんの増加が報告されている¹⁾。この原因のひとつとして、内分泌かく乱作用をもつ環境化学物質による影響が指摘されている。

性腺と生殖器の発生、および性分化の時期

人の生殖器系の発生・性分化は、胎児期の未分化な時期から始まり、種々の分子刺激によって男性女性に対応する組織・器官が形成されていく²⁾。第7週には未分化性腺が形成され、9~12週頃に精巣と卵巣に分化する。男児では第7週頃から精巣索内でセルトリ細胞が出現し、第9週目になるとライディッヒ細胞が分化してくる。第8~12週にはヒト絨毛性ゴナドトロピンの刺激を受けて胎児ライディッヒ細胞が

テストステロン(T)を産生する。外性器は、先に分化発育する精巣のライディッヒ細胞から分泌されるテストステロンによって男性化が起こる。一方女児では、精巣がなく胎児テストステロンが存在しないので、女性に分化していくことになる。

性ホルモンの働き

図1³⁾には中枢神経系の視床下部(hypothalamus)、下垂体(pituitary)と、性腺(gonad)(これをHPG軸と称する)の働きかたを示す(左が男性、右が女性)。脳内の視床下部から分泌した性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)が下垂体を刺激すると、下垂体は卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体形成ホルモン(LH)を分泌する。男性では、FSHがインヒビン産生を促し、インヒビンは下垂体のFSH産生を抑制する。LHがテストステロンの産生を促し、テストステロ

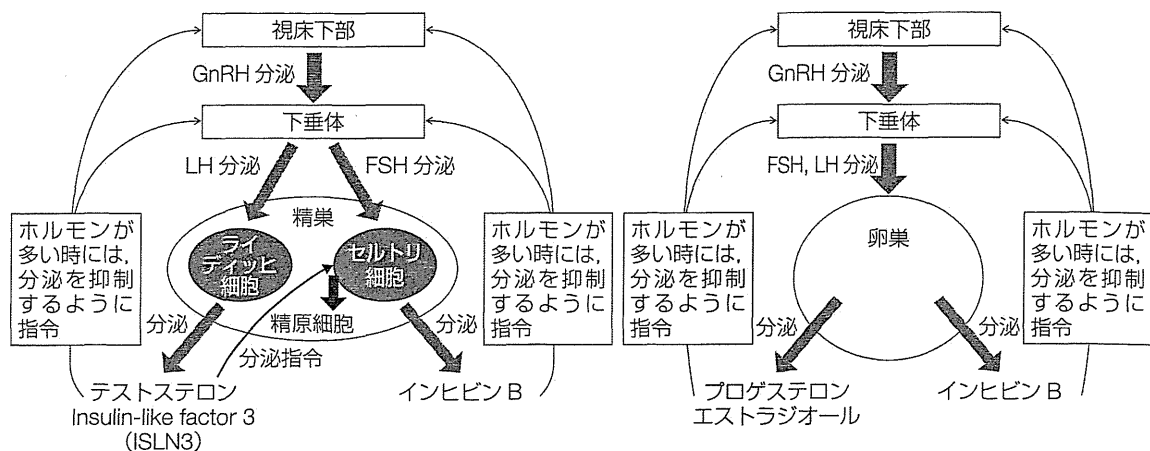
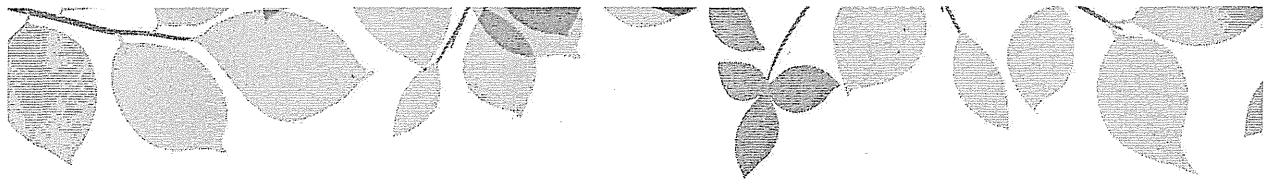


図1 視床下部—下垂体—性腺軸による性ホルモン制御(HPG軸) (左:男性, 右:女性)
 GnRH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン, FSH: 卵胞刺激ホルモン, LH: 黄体形成ホルモン
 (文献3を改変)

はその上位ホルモンである LH と GnRH の産生を抑制する(図1左). 女性では, ゴナドトロピン(FSH と LH)が卵巣からのエストラジオール産生を促し, エストラジオールは排卵前には GnRH ニューロンと下垂体を刺激するが, 通常は GnRH とゴナドトロピンとを抑制する(図1右). この HPG 軸のネガティブフィードバック機構によって, 生殖機能が適切に制御されている.

環境化学物質曝露による性ホルモンへの影響

環境化学物質による内分泌かく乱作用は, ホルモン様あるいは抗ホルモン様作用がある. 多くの物質にはエストロゲン様作用(エストロゲンと似ている生理作用), あるいは抗アンドロゲン作用(テストステロンなどのアンドロゲンの働きを妨げる作用)が示され, エストロゲンやアンドロゲンによる情報伝達に干渉する. さらに, 例えばテストステロンからエストラジオールへの変換酵素であるアロマターゼの活性抑制, あるいは促進によってテストステロンやエストラジオール, あるいはプロゲステロンなど

のステロイド代謝に影響を及ぼし, 体内のステロイドホルモン濃度をかく乱すると考えられている.

これまで内分泌かく乱物質による野生生物への影響, あるいは動物実験による内分泌かく乱の作用機序については十分な証拠があるものの, 疫学研究によるデータは限られているとされてきた. しかし, 1996年に『Our stolen future』(邦訳: 奪われし未来)が刊行され世界的にヒトでも研究が進められてきた. これまでの研究を表1⁴⁻¹⁵⁾にまとめた.

1. PCB類, ダイオキシン類

PCB類(Polychlorinated biphenyls)やダイオキシン類は, 性ステロイドホルモン受容体へ作用することにより視床下部—下垂体—性腺軸のホルモン恒常性を阻害し, 内分泌かく乱作用を引き起こすことが指摘されている. 過去の性ホルモンへの影響は, 工業地帯や中毒事故による高濃度曝露による報告である. ドイツの高濃度曝露地域では, 母体血中ダイオキシン類が増加すると臍帯血中のテストステロンとエストラジオール(E2)の濃度が低下し, 特に女性でテストステロンの減少が, 男性でエストラジオール



表 1 胎児期の環境化学物質曝露による児の性ホルモンへの影響

国・年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
PCB・ダイオキシン類				
日本, 2015	北海道スタディ札幌出生コホートのうち、母児 257 組	曝露：母体血中 PCB, ダイオキシン類 アウトカム：臍帯血中プロゲステロン, テストステロン, エストラジオール, LH, FSH, SHBG, インヒビン B, INSL3	総ダイオキシン類濃度が高いと、男児でインヒビン B を下げる可能性。	4
ドイツ, 2008	ドイツ工業地域の出生コホート, 母児 104 組	曝露：母体血 PCB・ダイオキシン類 アウトカム：臍帯血中エストラジオール, テストステロン	母体血中ダイオキシン類濃度が 2 倍になると臍帯血清中のテストステロン値, エストラジオール値が低下する。	5
台湾, 2005	母親が油症患者である男児 60 人, コントロール 61 人	曝露：母親が油症患者 アウトカム：血清中の LH, プロラクチン, テストステロン, エストラジオール, FSH, T4, T3, TSH	油症の母をもつ 13 歳以上の男児で、T/E2 比および T/FSH 比の減少, E2/FSH の増加。	6
台湾, 2005	母親が油症患者である 13~19 歳の女兒 27 人, コントロール 21 人	曝露：母親が油症患者 アウトカム：月経の特徴, 血清中 E2 比, LH, FSH およびテストステロン(月経 3 日目)	油症の母をもつ女兒はコントロールに比べて月経日数が短く, 血清中エストラジオール値が高く, FSH は高い傾向。	7
有機フッ素系化学物質類				
日本, 2015	北海道スタディ札幌出生コホートのうち、母児 257 組	曝露：母体血中 PFOS, PFOA アウトカム：臍帯血中プロゲステロン, テストステロン, エストラジオール, LH, FSH, SHBG, インヒビン B, INSL3	PFOS 濃度が高いと、男児でプロゲステロン, T/E2 比, インヒビン B, INSL3 値を下げる。PFOA はインヒビン B を上げる。女兒では PFOS がプロゲステロン, SHBG, プロラクチンを下げる。	4
デンマーク, 2015	デンマーク男児, 停留精巣 270 人, 尿道下裂 75 人, コントロール 300 人	曝露：羊水中 PFOS アウトカム：羊水中テストステロン, アンドロステネジオン, プロゲステロン, ヒドロキシプロゲステロン, コルチゾール, INSL3	PFOS 濃度が高いと、とテストステロン値が高く, INSL3 値が低い。	8
英国, 2015	ALSPAC 出生コホート, 母児 75 組(女兒)	曝露：母体血中 PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA アウトカム：15 歳時のテストステロン, SHBG	PFOS, PFOA, PFHxS 濃度が高いと、テストステロン値が高い。	9
デンマーク, 2013	Danish population-based コホート, 男児(男性?)169 人	曝露：母体血中 PFOS, PFOA アウトカム：19~21 歳時血中テストステロン, エストラジオール, LH, FSH, インヒビン B, SHBG, 精子の質, 精巣堆積	PFOA 濃度が高いと, LH 値, FSH 値が高く, 精子濃度, 精子数が少ない。	10

の減少が認められた⁵⁾。台湾で油症患者である母親から生まれた子どもの思春期の性ホルモンは、男児で T/E2 比の減少、女児でエストラジオールの増加が見られた^{6,7)}。これらの報告から、PCB・ダイオキシン類への胎児期曝露による抗アンドロゲン作用が考えられる。しかし、

これらは高濃度曝露された地域の研究で、サンプルサイズが小さい、胎児期の曝露濃度が測定されていないなど、曝露影響が十分に評価されているとはいえなかった。後述するようにわれわれの北海道スタディでは、男児で総ダイオキシン類濃度が高いと、インヒビン B 値を下げ

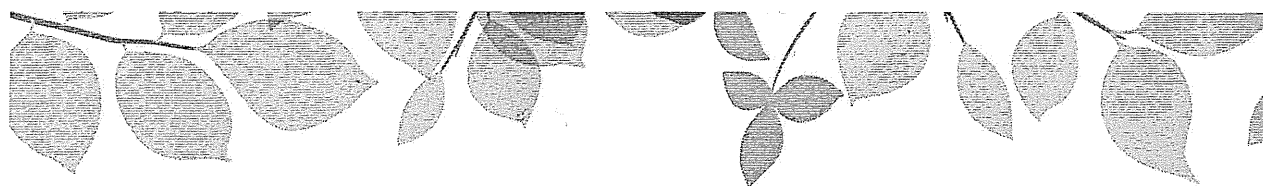


表1 つづき

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
フタル酸エステル類				
日本, 2014	北海道スタディ札幌出生 コホートのうち, 母児 202 組	曝露: 母体血中 DEHP 代謝物 アウトカム: 臍帯血中プロゲステ ロン, テストステロン, エストラ ジオール, LH, FSH, SHBG, イ ンヒビン B, INSL3	DEHP 濃度が高いと, 特に男児で プロゲステロン, T/E2 比, イン ヒビン B, INSL3 値が低い.	11
台湾, 2000	出生コホート, 母児 155 組	曝露: 母尿中フタル酸エステル類 代謝物 アウトカム: 臍帯血中エストラジ オール, テストステロン	女児: 胎児期 DEHP 曝露濃度が高 いと, テストステロン値, T/E2 比が低い.	12
デンマーク, フィンランド, 2006	Danish-Finnish 前向き コホート, 男児停留精 巣 n=62, コントロール n=68	曝露: 母乳中フタル酸エステル類 代謝物 アウトカム: 1~3 カ月児血清中 LH, FSH, SHBG, テストステロ ン, インヒビン B	フタル酸代謝物濃度と停留精巣に 関連なし. フタル酸エステル曝露濃度が高い と, SHBG, LH 値, LH/T が高 く, テストステロン値が低い.	13
ビスフェノール A				
日本, 2014	北海道スタディ札幌出生 コホートのうち, 母児 278 組	曝露: 臍帯血中 BPA アウトカム: 臍帯血中プロゲステ ロン, テストステロン, エストラ ジオール, LH, FSH, SHBG, イ ンヒビン B, INSL3	臍帯血中 BPA 濃度が高くなると, テストステロン値, プロゲステロ ン値が上昇する.	14
フランス, 2012	前向きコホート, 男児 停留精巣 46 人, コント ロール 106 人	曝露: 臍帯血中 BPA アウトカム: 臍帯血中エストラジ オール, エストリオール, テスト ステロン, エストロン, アンドロ ステネジオン, DHEAS, SHBG, LH, FSH, インヒビン B, AMH	BPA 濃度と停留精巣に関連なし. 臍帯血中 BPA 濃度が高いとテスト ステロン値, インヒビン B 値が高 い.	15

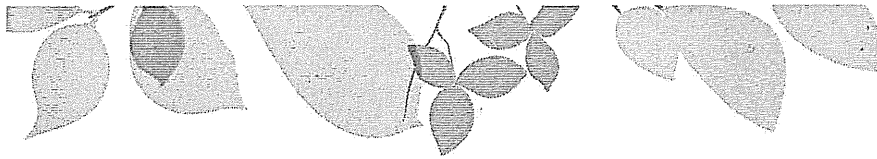
AMH: anti-mullerian hormone, BPA: Bisphenol A, DEHP: di(2-ethylhexyl) phthalate, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, E2: エストラジオール, FSH: 卵巣刺激ホルモン, INSL3: insulin-like factor 3, LH: 黄体形成ホルモン, PCB: ポリ塩化ビフェニル, PFHxS: perfluorohexane sulfonate. PFNA: perfluorononanoic acid, PFOA: perfluorooctanoic acid; PFOS: perfluorooctane sulfonate, SHBG: ステロイドホルモン結合グロブリン, T: テストステロン, T3: トリヨードサイロニン, T4: サイロキシン

ることが示された⁴⁾. さらに, PCB やダイオキシン類は多環芳香族炭化水素受容体 (AhR) に結合し, AhR は胎児の発生段階の神経系にも存在するため, ダイオキシン類への胎児期曝露が正常な脳神経発達を阻害する可能性もある. 北海道スタディでも 6 カ月, 18 カ月の行動発達の遅れが認められた. 欧州の研究では, 胎児期の曝露濃度が高いと後に男女ともに男児が好む遊び方が減り, 女児が好む遊び方が増えたという, 脳の性分化への影響も指摘されている.

2. 有機フッ素系化学物質

有機フッ素系化学物質 (Perfluorochemicals; PFCs) については, 動物や細胞を用いた実験

で, 曝露による雄ラットの精巣内ステロイド合成能力阻害, あるいはライディッヒ細胞のテストステロン放出阻害が報告されている. 北海道スタディでは, 主として男児で PFOS が T/E2 比, プロゲステロン, インヒビン B や Insulin-like factor 3 (INSL3) 値を下げる影響が見られた⁴⁾. この他, ヒトの胎児期曝露に関する研究では, 羊水の中の PFOS (Perfluorooctane sulfonate) 濃度と INSL3 の負の相関, テストステロンとの正の相関が報告されている⁸⁾. また, 胎児期の PFCs 曝露濃度が高いと, 後に女児ではテストステロン濃度が高くなること, 男児では LH・FSH 値との正の相関と精子の質や精子数



の低下が報告されている^{9,10)}。

3. フタル酸エステル類

フタル酸エステル類のうち、生産量・使用量ともに最も多い DEHP [di(2-ethylhexyl) phthalate] 曝露について、動物実験で胎児のライディッヒ細胞、セルトリ細胞の減少あるいは増殖抑制を引き起こし、テストステロン濃度低下などのホルモンバランスを乱すことが報告されている。ヒトでは不妊外来の男性患者を対象とした調査で、DEHP 濃度とテストステロン濃度との負の相関、FSH と正の相関、DEHP 濃度が高いと精子の DNA 障害が多いことが報告されている。胎児期または乳児期の曝露による性腺機能への影響については、台湾で DEHP 濃度が高いと女児のテストステロン濃度が低い¹²⁾、またデンマークとフィンランドで、生後 1~3 カ月の母乳中フタル酸エステル類濃度と児のテストステロン濃度の負の関連が報告されている¹³⁾。北海道スタディでは、胎児期の DEHP 曝露が男児のインヒビン B および INSL3 値を下げることを明らかにした¹¹⁾。

さらに、胎児期のフタル酸エステル類曝露と男児の肛門性器間距離 (AGI) の短縮が Swan ら¹⁶⁾により精力的に報告されている。肛門性器間距離は胎生期のアンドロゲン曝露により、その短縮は女性化を示す。フタル酸エステル類濃度が高い男児では、遊びの男児スコアが低く、PCB ダイオキシン同様に脳の性分化への影響も指摘されている。

4. ビスフェノール A

ビスフェノール A (BPA) については特に微量曝露でも内分泌かく乱作用があることが注目された。胎児の BPA 期曝露による児の性ホルモンへの影響については、フランスで男児を対象に、臍帯血中の BPA 濃度とテストステロン、インヒビン B 濃度との正の相関があることを報告した¹⁵⁾。北海道スタディでも同様に、男児で BPA 濃度とテストステロンおよびプロ

ゲステロンとの正の相関が見られた¹⁴⁾。



日本の研究のまとめ

われわれは北海道で 514 組の母児を対象に疫学研究を実施してきた¹⁷⁾。この研究では、保存してあった妊娠後期の血液中に含まれる PCB・ダイオキシン類、PFOS・PFOA、DEHP の代謝物である MEHP、および臍帯血中 BPA を測定した。また、児の胎内環境の性ホルモンの指標として、出生時の臍帯血中ステロイドホルモン 3 物質 (プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール)、LH、FSH、インヒビン B、INSL3 を測定した。

この結果、胎児期のダイオキシン、有機フッ素系化学物質、フタル酸エステルの 1 つである DEHP および BPA 曝露は、いずれも男児の臍帯血中性ホルモンへの影響を示した^{4,11,14)}。まずは、総ダイオキシン類濃度が高いと T/E2 比およびインヒビン B 値が低い傾向が見られた。有機フッ素系化学物質曝露は PFOS 濃度が高いと T/E2 比、プロゲステロン、インヒビン B や INSL3 値を下げる影響が見られた。PFOS 同様に、DEHP も濃度が高いとプロゲステロン濃度が低くなり、T/E2 比も下がる傾向が見られ、さらにインヒビン B および INSL3 の濃度が低くなることが明らかになった (図 2)¹¹⁾。BPA 濃度はテストステロンおよびプロゲステロンとの正の相関が見られた。一方、女児では性ホルモンとの関連はほとんど見られなかった。すなわち、環境化学物質曝露による出生時の性ホルモンへの影響は、女児と比較して男児への影響が明らかであった。

性ホルモンとして、テストステロンやエストラジオールなどのステロイドホルモンのみならず、インヒビン B や INSL3 も測定し、環境化学物質曝露がインヒビン B や INSL3 にも影響することを、同一のコーホートで明らかにした

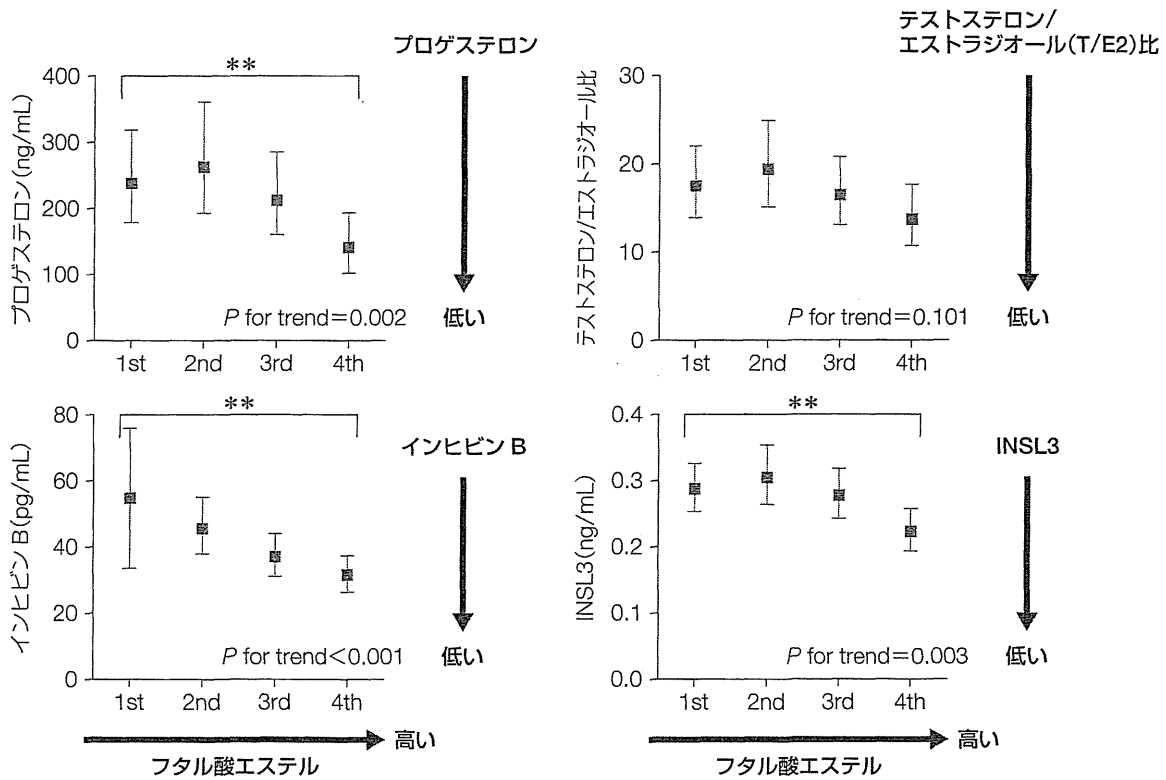


図2 母体血中のフタル酸エステル DEHP 濃度と性ホルモンとの関連(男児)

横軸は、母体血中の DEHP 濃度四分位、縦軸は臍帯血中性ホルモン濃度。プロゲステロン、インヒビン B、INSL3 とも、濃度が高くなるとホルモン濃度は有意に低く(いずれも P for trend < 0.05)、T/E2 比も低くなる傾向を示した。また、プロゲステロン、インヒビン B、INSL3 は DEHP 濃度が最も低い第 1 四分位と比較して、最も高い第 4 四分位のホルモン濃度は有意に低い (** $P < 0.002$ ボンフェローニの調整)。母年齢、妊娠中喫煙とアルコール摂取、在胎週数、採血週で調整済み。

(文献 11 を改変)

研究は世界的にも初めてである。INSL3 は精巣内のライディッヒ細胞から、インヒビン B は精巣内のセルトリ細胞から分泌されるホルモンである。本研究では、環境化学物質曝露によってインヒビン B や INSL3 値が低くなったことから、細胞や動物を用いた実験研究で見られるような精巣内の細胞への影響が、ヒトへの日常での曝露レベルでも生じることが明らかになった。さらに、胎児期のセルトリ細胞の増加は、後の精子産生に重要な意味をもつので、本研究で得られた胎児期曝露による影響が、児の成長後の精巣機能にどう影響するか、追跡調査

が必要である。

今後の課題

本稿では、主に胎児期の環境化学物質曝露による児の性腺機能への影響として、臍帯血中性ホルモン濃度への影響について述べた。しかし、胎児期の環境化学物質曝露がその後の脳の性分化、第二次性徴発来、さらには生殖機能への影響について長期的に、前向きに検討した研究はほとんどない。今後もコーホートの参加者を追跡し、脳の性分化や第二次性徴発来への影



響も検討していく必要がある。さらに、人は複数の環境化学物質に同時に曝露しているため、複数の化学物質間の関係を明らかにすることが必要である。

文献

- 1) Sharpe RM, Irvine DS: How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 328 (7437): 447-451, 2004
- 2) 吉田修(監修): ベッドサイド泌尿器科学(改訂第4版), 南江堂, 2013
- 3) WHO: Endocrine disruptors and child health, 2012
- 4) 環境省環境研究総合推進費「[5C-1252] 妊娠中および胎児期における内分泌かく乱物質が性分化および性腺機能に及ぼす影響について(課題代表者 野々村克也)」終了研究等成果報告書, 2015
- 5) Cao Y, et al: Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: Results from the Duisburg cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 211 (1-2): 30-39, 2008
- 6) Hsu PC, et al: Serum hormones in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *J Toxicol Environ Health A* 68(17-18): 1447-1456, 2005
- 7) Yang C-Y, et al: The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere* 61 (3): 355-360, 2005
- 8) Toft G, et al: Perfluorooctane sulfonate concentrations in amniotic fluid, biomarkers of fetal leydig cell function, and cryptorchidism and hypospadias in Danish boys (1980-1996). *Environ Health Perspect*, *in press*
- 9) Maisonet M, et al: Prenatal exposures to perfluoroalkyl acids and serum lipids at ages 7 and 15 in females. *Environ Int* 82: 49-60, 2015
- 10) Vested A, et al: Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 121 (4): 453-458, 2013
- 11) Araki A, et al: Association between maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: The hokkaido study on environment and children's health. *PLoS One* 9 (10): e109039, 2014
- 12) Li L-H, et al: A single dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 166(3): 222-229, 2000
- 13) Main KM, et al: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 114(2): 270-276, 2006
- 14) 厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業「前向きコーホート研究に基づく先天異常、免疫アレルギーおよび小児発達障害のリスク評価と環境化学物質に対する遺伝的感受性の解明(研究代表者 岸玲子)」平成23年~25年度総合研究報告書, 2014
- 15) Fénichel P, et al: Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 27(4): 983-990, 2012
- 16) Swan SH, et al: Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113(8) : 1056-1061, 2005
- 17) Kishi R, et al: Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile-updated 2013. *Environ Health Prev Med* 18 (6): 429-450, 2013

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

プロメテウス解剖学 コア アトラス 第2版

監訳 坂井建雄
訳 市村浩一郎・澤井 直

●A4変型 頁728 2015年
定価: 本体9,500円+税
[ISBN978-4-260-01932-3]

プロメテウス解剖学アトラスに掲載された図版を精選し、人体の全部位を1巻にまとめたコアアトラスは、医療系学生から幅広い支持を集め、新たな定番書として受け入れられてきた。その第2版がさらに使い勝手を向上させて新登場。腹部・骨盤部を整理・分割し、各パートを体表解剖から始めるなど構成を見直し、さらなる読みやすさを追究している。「まず1冊」のニーズを完全に満たす、まさに定番の必携書。

