

「内分泌かく乱化学物質問題は、何が問題か」（その7）

女性ホルモン様物質の健康への影響

（（社）日本芳香族工業会発行 「アロマティックス」第52巻3・4号（2000）に掲載）

西川洋三（三菱化学（株） 環境安全部）

1. はじめに

「環境ホルモン」という言葉はメディア以外では使われなくなったので、本稿からタイトルも含め、「内分泌かく乱化学物質」と変更することにした。

これまでも述べてきたことであるが、内分泌かく乱化学物質問題は、PCBやダイオキシンなどの残留性有機汚染物質とビスフェノールAなどの女性ホルモン様物質とに区別して考えることが大切である。本稿では女性ホルモン様物質に対象を絞って類似点と相違点を検討した。

7種類の女性ホルモン様物質について、女性ホルモン様作用の強さの比較、女性ホルモン様作用と毒性の関係、ヒトの健康に悪影響のでない量について前半に整理した。また、後半では *in vitro* スクリーニング試験結果、体内に吸収された後の代謝や排泄のされ方、および、ヒトとラットの動物種差についてまとめた。前半が舞台とすれば後半は舞台裏に相当する。舞台裏は見る必要はないが、知っているとう理解が深まる。後半部分は少し難しいかもしれないが、最後まで読んでいただきたい。

本稿によって、ビスフェノールAなどのヒトの健康への影響がどの程度であるかわかるだけでなく、新たに女性ホルモン様作用をもつことが判明した物質の毒性の程度を推定しやすくなる。

なお、特に断らない限り経口投与の試験結果を使用している。ヒトが女性ホルモン様物質を摂取するのは経口だからである。

2. 女性ホルモン様物質

天然の女性ホルモンであるエストラジオールと化学構造が似ており、女性ホルモン様作用を示す化学物質を本稿では女性ホルモン様物質と呼ぶことにする。すなわち、エストラジオール（E2）以外に、合成女性ホルモンでかつて流産防止のために使われたジエチルスチルベストロール（DES）、経口避妊薬として使われるエチニルエストラジオール（EE）、大豆などに含まれている植物エストロゲンであるゲニステイン（GE）、合成化学物質で日常的に使われているビスフェノールA（BPA）、ノニルフェノール（NP）、オクチルフェノール（OP）が該当する。本稿ではこれら7物質についての検討結果をまとめたものであるが、他の女性ホルモン様物質についても参考になると考える。

女性ホルモン様物質は、女性ホルモン様作用の強さに大きな差があるという点を除けば、非常によく似ている。すなわち次の共通点を持っている。

- ・化学構造が似ている。分子量は200～300でフェノール性の水酸基を持っている。

- ・水酸基があるので体内に吸収されても、すぐに肝臓でグルクロン酸抱合されて水溶性となり速やかに排泄される。一日で大半は排泄される。
- ・女性ホルモンレセプターと結合して作用を示す。
- ・グルクロン酸抱合体になると女性ホルモン様作用を失う。
- ・沸点が高い（蒸気圧が低い）ので、大気汚染型ではなく、水環境汚染型である。
- ・生分解性は良くないものが多いが、分解しないわけではない。
- ・体内に吸収されても排泄されやすいので濃縮性は低い。したがって、水生生物に悪い影響を与えることはあっても、食物連鎖を経由してのヒトの健康への影響はないであろう。これらの物質の物理化学的性状を表 1 にまとめておく。

表 1 女性ホルモン様物質の物理化学的性状

物質名	分子量	水溶解度 mg/L	分配係数 logP	融点	沸点
DES	268	難溶		169-172	
EE	296	難溶		182-184	
E2	272	難溶		178-179	
GE	270	難溶		297-298	
NP	220	6	4.48	- 8	290-300
OP	206	19	3.7	79-82	280-283
BPA	228	120	3.4	153-157	398

3. 女性ホルモン様作用の強さの比較

女性ホルモン様作用の有無、その強さを検査する方法として、ラットを用いた子宮重量法が用いられる。試験内容は次のとおりである。まだ卵巢から女性ホルモンを分泌していない未成熟のラットに3日間、化学物質を経口投与する。4日目に解剖し子宮の重量を測定する。子宮の重量が、化学物質を投与していない対照群に比べて増加しておれば、その化学物質には女性ホルモン様作用があると判定する。

子宮重量法による女性ホルモン様作用の強さの比較を表 2 に示した。表 2 の試験結果は子宮重量が有意に増加した用量である。また、括弧内の数字は無作用量である。例えば GE の 28(11)は、28mg/kg/日で子宮重量が増加し、11mg/kg/日では影響なかったことを示す。原則として未成熟ラットを用いた試験結果を採用したが、文献 3,4,5,7 は卵巢を摘出して女性ホルモンを分泌できなくしたラットを用いた試験結果である。最小作用量は、複数の試験結果がある場合は最も低い量で影響が出た結果を採用した。相対活性は E2 を 1 として最小作用量の逆数として求めた。

表 2 女性ホルモン様作用の強さの比較

物質名	最小作用量 mg/kg/日	相対活性	試験結果 mg/kg/日	出典
DES	0.001	50	0.001	1
EE	0.002	25	0.002(0.0002)	2
E2	0.050	1	0.100(0.04), 0.05	2,3
GE	28	0.0018	28(11), 50(10)	4,5

NP	48	0.001	48(10), 45~75	6,7
OP	200	0.00025	200(50), (400)	5,8
BPA	200	0.00025	500, 200(100), 400	3,9,10

4. 女性ホルモン様作用と毒性

女性ホルモン様作用があると言うだけでは毒性があるということにはならない。女性ホルモン様作用が毒性の原因になるかどうかは、生殖毒性試験をして調べる必要がある。生殖毒性試験とは親に投与して子への影響をみる試験で、内分泌かく乱による毒性をみるのに最も適した方法である。しかし、生殖毒性試験は5千万円から1億円と非常に高価である。子宮重量法は2百万円程度だ。したがって、子宮重量法での結果から、生殖毒性試験の結果を予測できると役に立つ。

表 3 は子宮重量法での最小作用量と生殖毒性試験の最小中毒量を比較している。生殖毒性試験の最小中毒量は子宮重量法での最小作用量と同じか、少し高い量であることがわかる。表 3 で採用したデータ、特に生殖毒性試験のデータは、試験条件、発現した毒性の種類や試験機関が異なる。したがって、多少の誤差があることを考慮しなければならないので、子宮重量が有意に増加する最小作用量が、概ね生殖毒性試験での最小中毒量になると予測するのが妥当であろう。

表 3 女性ホルモン様作用による最小影響量の比較

物質名	子宮重量法 mg/kg/日	生殖毒性 mg/kg/日
DES	0.001	0.0075
EE	0.002	0.010
E 2	0.050	0.16
GE	28	67
NP	50	50
OP	200	>150
BPA	200	437

それぞれの物質の生殖毒性試験結果の概要を次にまとめておく。

[DES] マウスを用いた1世代生殖毒性試験。餌中濃度 50ppb(0.0075mg/kg/日に相当)で58%が妊娠しなくなった。10ppbでは顕著な影響なし¹¹⁾。

[EE] 妊娠マウスに7日間(妊娠11-17日)0.01mg/kg/日を投与した。産まれた子供を10-14週齢で検査した。子宮内膜での嚢胞性腺過形成と卵巣での卵胞変質が認められた¹²⁾。

[E2] ラットを用いた1世代生殖毒性試験。餌中濃度 10ppmで子供は産まれず。2.5ppm(0.16mg/kg/日)で体重低下と雄の成熟(包皮分離)遅れ、雌の成熟(膣開口日)の早まりが認められた¹³⁾。

[GE] 生殖毒性試験のための予備試験結果が3件報告されている。

- ・妊娠7日目から生後50日まで投与。餌中濃度 625ppm(67mg/kg/日)で性周期の乱れが認められた¹⁴⁾。
- ・ラットに妊娠日から生後56日まで投与。餌中濃度 1000ppmで膣開口日が早くなった。200ppmでは影響認められず¹⁵⁾。

- ・妊娠5日目からラットにゲニステインとダイゼインの混合物 500ppm を含む餌で飼育し、出産直前に検査した。胎児数の減少と胎児の体重低下が見られた。これは速報である¹⁶⁾。

[NP] 3世代生殖毒性試験。650ppm(50mg/kg/日)で膈開口日が早まった。200ppmでは影響なし¹⁷⁾。

[OP] 2世代生殖毒性試験。最高用量の2000ppm(150mg/kg/日)でも生殖毒性は認められず¹⁸⁾。

[BPA]生殖毒性試験が3件実施されている。

- ・ラットを用いた1世代生殖毒性試験。150mg/kg/日以上で親動物および子に体重低下がみられた。しかし、450mg/kg/日でも繁殖性には影響なし¹⁹⁾。
- ・ラットを用いた1世代生殖毒性試験。最高用量50mg/kg/日で影響なし¹⁹⁾。
- ・マウスを用いた2世代生殖毒性試験。最低用量437mg/kg/日でも肝臓と腎臓の重量が増加した。精巣上体と精囊の重量が低下した¹⁹⁾。

表4は、表3に急性毒性(半数致死量)と何らかの試験での最小中毒量を追加したものである。何らかの試験というのは、生殖毒性を含め慢性毒性などの試験での最小中毒量のうち最も低い値である。

女性ホルモン様作用の強い物質DES,EE,E2,GEは、女性ホルモン様作用による毒性がその物質の毒性となる。しかし、NP,OP,BPAは女性ホルモン様作用でなく、他の作用による毒性が支配的であることがわかる。このような物質は内分泌かく乱化学物質と呼ぶべきでないと考えられる。

なお、急性毒性はどの物質も弱い。これは、女性ホルモン様作用の有無は急性毒性には影響が少ないことを示している。

表 4 各種毒性値の比較

物質名	急性毒性 mg/kg	子宮重量法 mg/kg/日	生殖毒性 mg/kg/日	何らかの毒性 mg/kg/日
DES	2,500 ²⁰⁾	0.001	0.0075	0.0075
EE	>5,000 ²¹⁾	0.002	0.010	0.010
E2	弱い ²²⁾	0.050	0.16	0.16
GE		28	67	67
NP	2,000 ⁶⁾	50	50	15 ¹⁷⁾
OP	>2,000 ²³⁾	200	>150	70 ²⁴⁾
BPA	3,250 ²⁵⁾	200	437	50 ²⁶⁾

5. ヒトでの無作用量

ヒトの健康への影響を考える場合は、ヒトでの事例を調べることが重要である。表5には、ヒトに悪影響がないと推定できる例を示した。

相対活性は表2の値である。摂取量と相対活性をかけたものが補正摂取量となる。表5からビスフェノールAの許容摂取量も実際摂取量も各種の無作用量に比較して十分に低い値であることがわかる。

表5のうちDESとEEについては妊娠中に摂取しても胎児には影響がなかったと推定で

きる量である。したがって、女性ホルモン様物質が成人に比べ特に胎児に低用量で作用するわけではないことがわかる。

表 5 ヒトでの無作用量と摂取量

物質名	摂取量など mg/日	相対活性 E ₂ = 1	補正摂取量 mg/日
DES (男児無作用量)	2	50	100
DES (女児無作用量)	0.1	50	5
EE (胎児無作用量)	0.035	25	0.88
E ₂ (無作用量)	0.25	1	0.25
E ₂ (許容摂取量)	0.0025	1	0.0025
GE (実際摂取量)	15	0.0018	0.027
BPA (許容摂取量)	2.5	0.00025	0.0006
BPA (実際摂取量)	<0.025	0.00025	<0.000006

表 5 に示した無作用量や摂取量の根拠を説明しておく。

DES の無作用量については私の推定値である²⁷⁾。最も危険な時期である妊娠 3 ~ 4 月での母親の服用量で示している。産まれた子供が男子の場合は何の影響も認められなかったという疫学調査結果がある。これから無作用量を 2mg/日とした。産まれた子供が女子の場合は 1mg/日でも頻度は低いが影響が認められる。これの 1/10 である 0.1mg/日を無作用量と推定した。

EE の 0.035mg/kg/日は経口避妊薬として使用される量である。避妊効果があるのだからホルモン作用は明らかに認められる量である。しかし、妊娠したのに気づかず服用を続けた場合も胎児に奇形は認められない^{28,29)}。米国食品医薬品局(FDA)は 1988 年に、それまで経口避妊薬に必要な「妊娠中に服用すると奇形児が産まれる恐れがある」という警告ラベルの貼付を不要と決めている²⁹⁾。

E₂ の無作用量と許容摂取量は、1999 年 2 月に FAO/WHO の食品添加物に関する専門委員会が食肉中の許容残留ホルモン量を定めるために求めた値である²²⁾。無作用量 0.25mg/日は、閉経後の健康な女性に 3 週間投与しても卵胞刺激ホルモン(LSH)とホルモン結合蛋白(SHBG, CBG)濃度に影響しない量である。また、この量では更年期障害のためのホルモン補充療法としての効果も期待できない。E₂ の許容摂取量 0.0025mg/日は上記の無作用量 0.25mg/kg/日の 1/100 である。ヒトの無作用量から許容摂取量を求める場合、安全係数は個人差として 1/10 を取るのが普通だが、E₂ については感受性の高いヒトを考慮して 1/100 にしている。

GE は日本人の摂取量である。ゲニステイン(GE)が 13.46mg/日、ダイゼインが 12.01mg/日と報告されている³⁰⁾。女性ホルモン様作用の強さはダイゼインは GE の約 1/10 なので、GE として 15mg/日とした。この値は平均摂取量であって、2 ~ 3 倍食べる人もいるだろうから余裕のある無作用量といえる。例えば、毎朝納豆(50g)を食べる人はそれだけで GE を

20mg 摂取することになる。

ビスフェノールAの許容摂取量は、慢性毒性試験で50mg/kg/日で体重がわずかに低下したことをベースに決められている。50mg/kg/日は最小中毒量なので最大無作用量はその1/10である5mg/kg/日と推定し、その1/100である0.05mg/kg/日を許容摂取量としている²⁶⁾。体重を50kgとすれば2.5mg/日となる。また、実際の摂取量は許容摂取量の1/100以下である。

6. In vitroスクリーニング試験

化学物質に女性ホルモン様作用があるか否かのスクリーニングを行うin vitro試験法には数種類あるが、ここでは女性ホルモンレセプターとレポーター遺伝子を組み込んだ酵母を用いる試験結果を採用した。この試験結果を用いたのはデータが豊富にあることと、試験報告毎のバラツキが他の試験に比較して小さいことを重視したためである。表6ではE2の活性を1とした相対的な活性の強さで示している。

表 6 女性ホルモン様作用の in vitro 試験での相対活性比較

DES			0.64	0.2	0.4	0.743	
EE				1.6	3.3	0.883	
E2	1	1	1	1	1	1	1
GE	0.0006	0.0001					0.000045
NP	0.0001	0.00004	0.0002			0.00005	
OP	0.0006					0.00003	
BPA	0.0002	0.00001	0.00007	0.00008	0.00004	0.00005	
出典	31	32	33	34	34	35	36

表2と表6をもとにして、女性ホルモン様作用の相対活性を子宮重量法の場合とin vitro試験の場合を比較をすると表7となる。

表 7 女性ホルモン様作用の相対活性の比較

	子宮重量法	in vitro	子宮重量 / in vitro
DES	50	0.2 ~ 0.74	250 ~ 67
EE	25	0.9 ~ 3.3	16 ~ 7.6
E2	1	1	1
GE	0.0018	0.000045 ~ 0.0006	40 ~ 3
NP	0.001	0.00004 ~ 0.0002	25 ~ 5
OP	0.00025	0.00003 ~ 0.0006	8 ~ 0.4
BPA	0.00025	0.00001 ~ 0.0002	25 ~ 1.25

子宮重量法の試験結果はin vitro試験に比べてE2に対する相対活性が10倍程度強くなる。DESだけは100倍程度強くなる。経口投与での動物実験ではin vitroの場合に比べて作用が弱くなる。その作用の弱くなる程度が物質によって差がある。E2は作用の弱くなり

方が最も顕著であることを示している。詳細は次の体内動態の項を参照願いたい。

7. 体内動態

7.1 体内動態に関する基礎知識³⁷⁾

化学物質が生体と接触してから排泄にいたる過程を、吸収 分布 代謝 排泄という一連の流れで考えることを体内動態という。この一連の流れは、女性ホルモン様物質では標準的には次のようになる。

- イ) 女性ホルモン様物質は適度の脂溶性があるので、消化管から比較的容易に吸収される。
- ロ) 体内分布についての報告は少ない。ビスフェノールAの例では肝臓と腎臓、消化管での濃度が高いという³⁸⁾。いずれも代謝、排泄に直接関係する器管である。
- ハ) 代謝とは吸収した化学物質を体外に排泄するために、酵素の働きによって水溶性を高めるプロセスである。化学物質は一般に次の2段階で代謝される。第1段階は酸化、還元、加水分解などによって -OH, -COOH, -SH, -NH₂ などの官能基を付加するプロセスである。第2段階は水酸基(OH)などに、体内で生成するグルクロン酸や硫酸などを結合(抱合)し、さらに水溶性を高めるプロセスである。第1段階は物質毎に異なる反応となるし、動物種による差も大きい。しかし、第2段階はそれに比べれば単純な反応である。女性ホルモン様物質は水酸基があるから、第1段階は必要なく、第2段階のみなので、物質毎の差や動物種差は少ないはずである。
- ニ) 排泄：女性ホルモン様物質はグルクロン酸抱合され水溶性となり、胆汁および尿へ排泄される。分子量が大きいと主に胆汁へ排泄され、分子量が小さいと尿に排泄される。ラットでは 350 ± 50、サルでは 550 ± 50、ヒトでは 500 ± 50 以上の分子量の化学物質が胆汁に排泄されやすい。女性ホルモン様物質の分子量は 200 ~ 300 である。グルクロン酸抱合されると分子量は 175 増えるので、375 ~ 475 となる。したがって、女性ホルモン様物質はラットでは主として胆汁から糞に、ヒトやサルでは主に尿中に排泄される。
- ホ) 腸肝循環：胆汁に(肝臓から十二指腸に)排泄されたグルクロン酸抱合体は、そのままの形では水溶性が高いので消化管から吸収されることはないが、大腸内細菌の働きにより脱抱合されると再び脂溶性となり消化管から吸収されて肝臓に戻る。これを腸肝循環と呼ぶ。血中濃度がピークになって3 ~ 4時間後に再びピークが観察されることで腸肝循環のあったことがわかる。再吸収されなかった分は糞中に排泄される。尿中に排泄される女性ホルモン様物質は抱合体で、糞中に排泄されるものは脱抱合された元の女性ホルモン様物質となる。腸肝循環する場合は全身循環血には入らないので、血中の女性ホルモン様物質の濃度は高くない。しかし、体内からの排泄は遅くなる。ヒトの場合では腸肝循環が多くないので血中濃度は高くなる。しかし、速やかに排泄される。ビスフェノールAについてラットとサルで行った試験結果では、サルの方が血中最高濃度は10 ~ 20倍になるが、半減期が短いので、血中濃度の時間積算値では2倍程度という³⁸⁾。
- ヘ) 個々の物質については次の文献に詳しい。DES³⁹⁾, EE⁴⁰⁾, E2⁴¹⁾, GE^{42,43,44)}, NP⁴⁵⁾, OP⁴⁶⁾, BPA³⁸⁾。これらの物質の中で他の物質と差があり、追加の説明が必要なのは次の2点で

ある。エストラジオール(E2)の代謝はグルクロン酸又は硫酸抱合されるだけでなく、エストロンやエストリオールなど活性の低い物質に代謝され、これらがさらにグルクロン酸抱合される。エストロンなどに代謝される速度が速いので、E2の消失速度は他の女性ホルモン様物質に比べて早い。ただし、何倍早いといえるほどのデータは報告されていないようだ。ゲニステインを投与した場合、投与量の17.6%が尿中に、2.5%が糞中に回収されたという報告がある⁴³⁾。他の物質に比べて回収率が低いようだ。これは腸肝循環する間に腸内細菌によってグルクロン酸抱合が切れるだけでなく、さらに分解されてしまう比率が他の物質より高いためである。なお、腸内細菌の働きは個人差が大きいので回収率も個人差が大きい⁴³⁾。

7.2 グルクロン酸抱合の効果

女性ホルモン様物質は消化管と肝臓でグルクロン酸抱合され、水溶性を高めることによって体外に排泄される。また、グルクロン酸抱合されると女性ホルモン様活性を失う。抱合されると、エストラジオールの活性は1/1,000になり⁴⁷⁾、ビスフェノールAの活性はなくなると報告されている⁴⁸⁾。

女性ホルモン様作用の有無を子宮重量法で試験すると、同じ活性を示すのに、皮下投与に比べて経口投与では約10倍の投与量が必要である。正確にはE2では20倍²⁾、EEで10倍⁴⁹⁾、BPAで2~20倍必要である⁵⁰⁾。経口投与では消化管と肝臓を通過するのでグルクロン酸抱合され、また、腸肝循環するので全身循環血に入る比率が低下する。皮下投与ではグルクロン酸抱合されないまま全身循環血に入るという差によるのであろう。

女性ホルモン様物質は、血中では大部分が抱合体として存在する。残りは血中蛋白との結合体、あるいは、いずれにも結合していないフリーの形で存在する。

大量の女性ホルモン様物質を投与した場合は、代謝能力が不足して非抱合体の比率が増加する可能性がある。ラットを用いてOPで行った試験では、投与量が50mg/kgに比べ200mg/kgでは非抱合体の比率が増加する⁴⁶⁾。これはグルクロン酸が枯渇することによる代謝能力の不足の結果かもしれない。

7.3 血中蛋白との結合

血液中にはいった化学物質は、水溶性物質はそのまま血流に乗り、脂溶性物質は血液中のアルブミンなどの蛋白に結合して血流に乗る。ただし、脂溶性物質の全てが蛋白と結合するのではなく、結合していないものも存在する。非結合物質のみが細胞膜を通過する⁵¹⁾。

天然女性ホルモンであるエストラジオールは血中蛋白と結合しやすい。生理活性を示すのは結合していないものだけである。合成化学物質であるDESなどは血中蛋白と結合しないので、投与量は少なくとも作用は強く出るという見方がある。

血中蛋白との結合性を調べた報告を2つ紹介しておく。結合していないフリーの比率は、E2 4.06%、DES 26.9%、GE 45.8%、BPA 7.84%、NP 1.34%、OP 0.31%であった⁵²⁾。もう一つの結果では、E2が最もフリーの比率が低く、次いでGE、DESであった⁵³⁾。

7.4 胎児への移行

母体と胎児の間には胎盤関門が存在する。この関門の性質は次のとおりである。

- イ) 脂溶性物質は胎盤を通過しやすい。水溶性の高いものは通過しにくい³⁷⁾。したがって、抱合されず、蛋白とも結合していない女性ホルモン様物質は速やかに胎盤を通過すると考えられる。
- ロ) 分子量が 600 以下のものが通過する。グルクロン酸抱合体は水溶性だが、分子量は 600 以下なので徐々に通過すると思われる³⁸⁾。
- ハ) 血中蛋白の分子量は数万と大きいので血中蛋白と結合した女性ホルモン様物質は通過できない。しかし、化学物質と血中蛋白との結合は可逆的で、結合型と非結合型は平衡になっている³⁷⁾。

日本人女性を対象として GE の血中濃度を測定した例では、母体と胎児(臍帯血)では同程度になっているようである⁴⁴⁾。このことから、結合していない女性ホルモン様物質が胎盤を通過するだけでなく、抱合体もゆっくりではあるが通過できる。血中蛋白と結合しているものも非結合型が胎児に移行し、母体中の非結合型濃度が低下すれば解離して非結合型となり胎盤を通ると考えるべきであろう。定常状態では、母体と胎児の血中濃度は同じと考えていいのではないだろうか⁵⁴⁾。

8. ヒトと動物の種差

DES についての、ヒトでの障害例と動物試験結果を比較することによって、ヒトではマウスよりも毒性が出にくいことを第 4 報で説明した²⁷⁾。その原因は、ヒトの胎児はマウスやラットの胎仔に比べて女性ホルモン様作用に対する感受性が低いことにあるようだ。そう考える根拠を説明する。なお、この項は J.H.Clark の解説⁵⁵⁾に負うところが大きいことをお断りしておく。

8.1 ほ乳動物の性分化に関する基礎知識⁵⁶⁾

単純に言えば、ほ乳動物は次の 3 段階で雌雄に分化していく。

第 1 段階：Y 染色体をもつ胎児に精巣ができる。Y 染色体をもたないと卵巣ができる。

第 2 段階：胎児の精巣が分泌する男性ホルモン(T)とミューラー管抑制ホルモン(MIS)の作用によって雄の生殖器が出来る。また、T の作用で胎児の脳が雄性化する。T と MIS の作用を受けないと雌となる。この段階では、卵巣は女性ホルモンをまだ分泌しておらず性分化に関係しない。

第 3 段階：思春期になると脳の指令に基づき精巣または卵巣が必要な性ホルモンを分泌する。そして、男性らしくあるいは女性らしくなる。

女性ホルモン様物質の摂取による悪影響が懸念されるのは第 2 段階である。すなわち、ラットやマウスでは出生前後、ヒトでは妊娠 8 週 ~ 22 週である。

8.2 脳の性分化のメカニズム^{55,56,57)}

ラットやマウスでは胎仔の精巣が分泌する T が脳内で E2 に変換され、その E2 が脳を雄性化する。胎仔の血中の E2 は フェト蛋白(AFP)と結合し、フリーの E2 濃度を下げて胎仔

の脳には行かないようにしている。一方、ヒトでは胎児の脳を雄性化するのはTであり、E2には脳を雄性化する作用はないようだ。その根拠を以下に示す。これは、ヒトやサルの胎児は女性ホルモンに対する感受性が低いと推定する有力な根拠となる。

- イ) ラットやマウスの雌は胎仔あるいは新生仔の時期に、DES や E2 に過剰に曝露されると、性周期を失って持続的発情状態となる。これは脳が雄性化した証拠とみなされる。ヒトの場合は、胎児期にDESに曝露された女子も正常な性周期を持っている⁵⁸⁾。
 - ロ) 妊娠アカゲサルに男性ホルモンを投与すると、産まれた雌サルは雄の性行動をするようになる。しかし、DESを投与しても産まれた雌サルの性行動は雄性化されない。
 - ハ) 空間認知能力には男女差があり、男性の方が能力が高いことが知られている。胎児期にTに曝露されると脳が雄性化するが、E2に曝露されても雄性化しないことが、空間認知力を検査することにより推定される。すなわち、先天性副腎過形成の女性(胎児期に男性ホルモンに曝露される)は、空間認知能力が健常な女性に比べて高い。一方、精巢性女性化症の患者(遺伝子的には男性で、精巢からTが分泌される。しかし、男性ホルモン受容体が欠損しているため、Tは作用できない。)の場合は、脳でTはE2に変換されて作用し得たにもかかわらず、心理的、行動的には脳は女性である。(外部生殖器は女性型となるので、女性として養育される過程で心理的に女性化したという可能性もある)
- 二) DESに胎児期に曝露された女性と、曝露されなかった女性に空間認知能力に差は認められない。ただし、DESに胎児期に曝露された女性は同性愛的あるいは両性愛的志向が強いという結果も報告されている。しかし、影響ないという結果もあり、この点は明確でない。

8.3 妊娠中の女性ホルモンの血中濃度

ラットの場合はまだ性分化が進行中(ヒトの妊娠3~4か月に相当)に産まれてしまうこともあり、胎仔は女性ホルモンに高濃度には曝露されない。一方、ヒトでは妊娠すると女性ホルモン濃度が著しく高くなる。このこともヒトの胎児は女性ホルモンに対する感受性が低いはずという説を支持する。

すなわち、成人女性の非抱合体のE2濃度は50~250pg/mLである。妊娠すると黄体期の100pg/mLを維持するが、40日以降急増し400pg/mLとなる。40日以降は女性ホルモンは胎盤で分泌されることを示している⁵⁹⁾。その後妊娠5~8週で450、16~20週で4,740、24~28週で8,920、36~40週で22,600pg/mLと増加する⁶⁰⁾。

成熟雌ラットでは非抱合体のE2濃度は14~46pg/mLである⁶¹⁾。妊娠中の濃度は明らかでないが妊娠21日(出産直前)で全女性ホルモン(E2以外にエストロン、エストリオールを含む)として約300pg/mLという報告がある⁶²⁾。

ラットでもヒトでも胎児血液中に大量のフェト蛋白(AFP)が存在する。ラットの場合、女性ホルモンはAFPと強く結合し、フリーの女性ホルモン濃度を下げる。これに対して、DESはAFPとは弱くしか結合しないので、強いエストロゲン作用を示すと言われる。しかし、ヒトの場合は、AFPは女性ホルモンとほとんど結合しないのでフリーの女性ホルモ

ン濃度を下げる働きはないと考えられている^{55,56)}。

非抱合体全体の E2 濃度、および非抱合体でかつ血中蛋白とも結合していない E2 濃度の測定例を表 8 に示す。これからヒトの胎児は高濃度の女性ホルモンに曝露されていると言える^{41,63)}。

表 8 母体および胎児中の血中エストラジオール濃度

試料名	E2 濃度 Pg/mL	非結合 E2 濃度 pg/mL	非結合比率 %
成人女子 (非妊娠黄体期)	150	3	2.0
母体 (妊娠 10-14 週)	2,400	29	1.2
母体 (出産時)	17,800	120	0.67
臍帯静脈血 (出産時)	6,400	281	4.4
臍帯動脈血 (出産時)	2,700	122	4.5

8.4 生殖器管の異常

ヒトの胎児が女性ホルモン様物質に過剰に曝露した場合に現れる症状を知っておくことも必要であろう。DES の例では最も低い用量で認められる症状は女子の生殖器管の異常(膣の腺疾患)である。この異常が生じるメカニズムは次のとおりと推定されている。

妊娠 8 週～18 週にミューラー管が子宮と膣の上部 1/3 に分化する⁵⁵⁾。この時期に過剰の女性ホルモンに曝露されると、ミューラー管の上皮の成長が早まって子宮と上部膣に分化する。そして、子宮にあるべき上皮が上部膣に残ってしまい、膣の残りの部分の扁平上皮に置き換わらない。この子宮上皮は子宮内膜に似た腺を発達させる。思春期になって、卵巣が女性ホルモンを分泌するようになると、膣に残った子宮上皮が、子宮にあるかのように成長し始める。これが膣の腺疾患となる^{55,64)}。

DES の疫学調査の例では腺疾患の発症率は妊娠 2 月までに服用を始めた場合は 73%、17 週以降に服用始めた場合は 7% である。この調査集団では全員が同じ服用量(妊娠 7 週目で 5 mg/日、13 週目で 20mg/日)なので、服用開始時期による発症率の差はわかるが、服用量による差は求められない⁶⁵⁾。

妊娠 8～18 週はミューラー管が発育する時期で、しかも女性ホルモン分泌がまだ少ない。それで、この時期に女性ホルモン様物質に曝露されると問題になる。この時期を過ぎると血中女性ホルモン濃度は非常に高くなり、他の女性ホルモン様物質を加えてもほとんど影響はないであろう⁵⁵⁾。

DES の事例では、男児は女児に比べて生殖器管に異常が出にくい。男児では MIS の作用でミューラー管が消失してしまうから異常が出にくいのであろう⁶⁵⁾。

9. おわりに

本稿では女性ホルモン様物質によるヒトの健康への影響を考えた。女性ホルモン様作用と毒性の関係、特にヒトでの事例を重視して検討した。検討結果の要点は次のとおりである。

イ) 女性ホルモン様作用の相対的な活性強さを物質毎に求めた。DES はビスフェノール

Aの20万倍の強さがある。

ロ) 女性ホルモン様作用と毒性には密接な関係がある。子宮重量法での最小作用量と生殖毒性試験での最小中毒量はほぼ同じと推定される。

ハ) かつて流産防止剤として使用したDES、経口避妊薬のEE、更年期障害緩和のためのホルモン補充療法として使われる天然女性ホルモン、食物に含まれるGEにはヒトでの豊富な使用経験がある。このことから、これらの物質の無作用量をまとめた。

二) イ)の相対活性とハ)の無作用量から、その他の女性ホルモン様物質のヒトでの無作用量が推定できる。

ホ) ヒトの胎児はラットの胎仔に比較して、女性ホルモン様作用を受けにくいようだ。

ヘ) ヒトの胎児が成人に比べ特に低用量で女性ホルモン様作用を受けるとは思えない。

ところで、ヒトとラットの種差を調べていて不思議に思ったことが2つある。卵生から胎生に進化するに際して克服しなければならない障害の一つに、母体内に満ちあふれている女性ホルモンへの対応がある。ほ乳動物も、メダカのように遺伝子的には雄であっても女性ホルモンに曝露されると雌に転換するのであれば、産まれる子は全て雌になってしまう。ほ乳動物では、男性ホルモン(T)が作用しない場合には自動的に雌性化し、Tの作用だけで雄性化する方式を確立してこの障害を解決した⁶⁶⁾。胎児の脳を雄性化するのに、ヒトではTが作用する。ここまでは自然でわかる。しかし、ラットではTを脳内で女性ホルモンに変換してから作用させるのはなぜだろう。ヒトでは妊娠すると女性ホルモン濃度が非常に高くなるのはなぜだろう。これらはまだ解明されていない。

後者に関連づけてJ.H.Clarkは次のような想像している。ヒトの女性は発情期を失ったという点で、他のほ乳動物にない特徴を持っている。妊娠中に女性ホルモン濃度が高くなったために、胎児の女性ホルモンに対する感受性が低くならざるを得ず、それが進んでやがて発情行動を失うことになった。これに適応できなかった雌は、雄性化し不妊となり淘汰された。妊娠中に女性ホルモン濃度が高くなったのは、多分脳が大きくなったことと関係があるのではないか。これらの点でチンパンジーは中間段階にあるという⁵⁵⁾。女性ホルモン様作用の動物種差を検討するのに、進化論的な観点からの考察も役に立つのではないだろうか。

なお、本稿は私個人の見解を述べたもので、特定の団体の意見を述べたものではないこととお断りしておく。

引用文献

- 1) 厚生省検討会第4回資料 TNO Report V98.621(1998)
- 2) J.Odum, et al., Regul. Toxicol. and Pharmacol. 25, 176-188(1997)
- 3) J.C. Cook, et al., Regul. Toxicol. and Pharmacol. 26, 60-68(1997)
- 4) R.C. Stantell, et al., J Nutr. 127:263-269(1996)
- 5) P. Diel, et al., The Toxicologist p376 (1999)
- 6) OECD, SIDS Initial Assessment Report on Nonylphenol (1997)

- 7) J. Ashby et al., Regul. Toxicol. and Pharmacol. 29,184-195(1999)
- 8) G.C.Moffat, Zeneca CTL Report No. CTL/R/1249 (1996)
- 9) F. W. Jekat, et al., 日本内分泌攪乱化学物質学会 第2回発表会要旨集p59 (1999)
- 10) J. Ashby, et al., Environ. Health Perspect. 106,719-720(1998)
- 11) J. C. Lamb, et al., J.Am.Coll.Toxicol. 4(2),173-1848 (1985)
- 12) Y. Yasuda, et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 127,832-836 (1977)
- 13) L.B.Biegel, et al., Toxicological Sciences 44,116-142(1998)
- 14) B.Delclos, Toxicology Forum, p133-142 (1999)
- 15) M. Casanova, Toxicological Science 51,236-244 (1999)
- 16) 池上幸江、厚生科学研究報告書 (1999)
- 17) R. E. Chapin, et al., Toxicol. Science 52,80-91(1999)
- 18) R. W. Tyl, et al., Regul. Toxicol. and Pharmacol. 30, 81-95(1999)
- 19) BUA Report 203, Bisphenol A p75-85 (1995)
- 20) N.Irving Sax, Dangerous Properties of Industrial Material 7ed. (1988)
- 21) IARC Monographs vol.21 p245 (1979)
- 22) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 52 meeting (1999)
- 23) OECD, SIDS Initial Assessment Report on Octylphenol (1995)
- 24) 厚生省監修、化学物質毒性試験報告 Vol.1,p365-373 (1994)
- 25) NIOSH,RTECS (August,1999)
- 26) J. Toppari, et al., Environ. Health Perspect. 104(suppl.4),741-803(1996)
- 27) 西川洋三、アロマテックス 51,118-127(1999)
- 28) 小林拓郎編、ピル避妊のすべて、p63-67 医薬ジャーナル社 (1997)
- 29) IARC Monographs Vol.72,p276-278(1999)
- 30) 外海泰秀、厚生科学研究報告書 (1999)
- 31) E.J.Routledge, et al., Environ. Toxicol. and Chem.15,241-248(1996)
- 32) C.A.Harris, et al., Environ. Health Perspect. 105,802-811(1997)
- 33) K.W.Gaido, et al., Toxicol. and Appl. Pharm. 143,205-212(1997)
- 34) H.R.Anderson, et al., Environ. Health Perspect. 107(suppl. 1),89-108(1999)
- 35) N.G.Coldman, et al., Environ. Health Perspect. 105,734-742(1997)
- 36) V. Breinholt, et al., Chem. Res. Toxicol. 11,622-629(1998)
- 37) 加藤隆一、臨床薬物動態学 改訂第二版 p38,87,南江堂(1998)
- 38) 大野泰雄、内分泌かく乱化学物質の健康影響検討会(第7回)議事録 (1999)
- 39) IARC Monographs Vol.21, p199 (1979)
- 40) IARC Monographs Vol.72, p224 (1999)
- 41) IARC Monographs Vol.21, p54,59 (1979)
- 42) 関沢純ら、日本リスク研究学会誌 11(1),75-82(1999)
- 43) S. Watanabe, et al., J. Nutr. 128,1710-1715(1998)
- 44) H. Adlercreutz, et al., Am. J. Obstet Gynecol 180,737-743(1999)
- 45) S. Muller, et al., Environ. Toxicol. and Pharmacol. 6,27-33(1998)
- 46) H.Certa, et al., Arch. Toxicol. 71,112-122(1996)

- 47)川原和三ら,日本内分泌攪乱化学物質学会 第2回研究発表会要旨集 p65(1999)
- 48)Jason B.,et al.,日本内分泌攪乱化学物質学会 第2回研究発表会要旨集 p60(1999)
- 49)奥田裕計ら、日本内分泌攪乱化学物質学会 第2回研究発表会要旨集 p56(1999)
- 50)F. W. Jakat et al.,日本内分泌攪乱化学物質学会 第2回研究発表会要旨集 p59(1999)
- 51)筏義人、環境ホルモン、p74, 講談社(1998)
- 52)S C Nagel,et al., P.S.E.B.M.,217,300-309(1998)
- 53)S F Arnold,et al., Steroids 61,642-646(1996)
- 54)福田英臣ら監訳、トキシコロジー p44 同文書院(1988)
- 55)J.H.Clark, Reproductive and Developmental Toxicology, p259-275(1998)
- 56)新井康允、脳の性差、p21,22,192,196,197 共立出版(1999)
- 57)新井康允、産科と婦人科,66(8),1041-1047(1999)
- 58)A.B.Barnes, Fertil. Steril. 32,148-153 (1979)
- 59)山地瑞雄、日本産科婦人科学会雑誌 24,1045-1054(1972)
- 60)田上順次ら、歯界展望 93(4),770-775(1999)
- 61)L B Biegel et al., Toxicol. Sciences 44,143-154(1998)
- 62)S A Zimmerman, Biology of Reproduction 44,583-589(1991)
- 63)D. Tulchinsky, J. Clin. Endocrinol. Metab 36,1079-1087(1973)
- 64)J. A. Jefferies, Am. J. Obstet.Gynecol. 148,59-66(1984)
- 65)R. Mittendorf, Toxicology 51,435-445(1995)
- 66)越田豊ら、 と の は な し、 p216-218(1985)