

「内分泌かく乱物質」

平成10年度採択研究代表者

香山 不二雄

(自治医科大学医学部 教授)

「植物由来および人工の内分泌かく乱物質の相互作用」

1. 研究実施の概要

現代文明社会を支えている人工の化学物質の中には、生物の内分泌系をかく乱することにより生殖、内分泌、免疫、神経系に重大な悪影響を与える化学物質があることが明らかとなってきた。哺乳類以外の野生生物では、因果関係は明らかな例がいくつか報告されているが、まだ人では内分泌かく乱化学物質の健康影響は明らかになっていない。内分泌かく乱化学物質の人の健康および生態系へのリスク評価をすることは現時点の急務である。

しかし、人工化学物質以外でも生物は自然界に存在するホルモン様物質（植物エストロジェン）を長年摂取してきた。植物エストロジェンは1930年代に発見され、大豆、ナツメヤシなどの食品に多く含まれ、生殖器癌や骨粗鬆症のリスクを下げる効果があるのではないかと利点に焦点を当てて研究がされてきた。生物の進化の過程で植物エストロジェンには適応しており、何らかの生理的な役割を果たしているのかも知れない。

自然界のカダヤシ(mosquitofish)雄性化の原因物質として、製紙工場から大量に廃棄される植物由来の beta-sitosterol であるのか、ダイオキシン等の有機塩素系化学物質であるのか長年論争されてきた。また、化学物質の内分泌かく乱作用を評価する場合に、実験動物の飼料中に含まれる大豆ゲネスティンなどの植物エストロジェンが、未熟ラット子宮の肥大を惹起して、検査化学物質の女性ホルモン作用の解析を修飾する例が報告されている。in vitro の影響評価でも、培地によく用いられる bactopecton などにもエストロジェン様物質が含まれており、注意して除外していないと評価を誤る可能性がある。

クローバーに含まれる植物エストロジェンのクメステロールはエストロジェン・レセプターβに親和性が17β-エストラジオールとほぼ同じ程度の親和性を持つと報告されている。クローバーを高いを大量に食べた羊が不妊になった例から、植物エストロジェンも大量に食べれば、哺乳類の生殖機能に障害を与えうることが示されている。このように植物エストロジェンは投与量により女性ホルモン作用や抗女性ホルモン作用を示すが、生物濃縮や蓄積されず分解されて排泄されると考えら

れている。特に日本人は、欧米人に比較して、大豆食品摂取量が多く、内分泌かく乱化学物質の影響評価をするときに大きな修飾因子となり、植エストロジェンの影響評価および相互作用の研究が不可欠である。

2. 研究実施内容

本研究では、植物エストロジェンと人工の内分泌かく乱化学物質との体内での挙動がどのように違うのか、また内分泌かく乱物質と植物エストロジェンが同時に存在すると相加効果があるのか阻害効果があるのか、それぞれ吸収、排泄、代謝を受けるのか、これらの知見を得るために、食物中のエストロジェン様物質の検索、生体試料(血液、尿、脂肪組織)の定量法の開発を高速液体クロマトグラフィーを用いて行っている。さらに胎児期の両物質への曝露が免疫細胞の発育に影響を与えるのかどうか、生後または成長後に骨組織での骨代謝バランスにどのような影響があるのか、骨芽細胞および破骨細胞を用いて検討を行っている。

今年度は、食品中の植物エストロジェン濃度の測定を定量的に出来るように基礎的な知見を蓄積している。生殖器官または免疫器官由来培養細胞に代表的内分泌かく乱化学物質を暴露させ、sub-traction PCR 法、differential display 法を用いて発現に差のある遺伝子を検索し、バイオマーカーとして既知または未知の蛋白の検索を行う。また人工の内分泌かく乱化学物質および植物エストロジェンがエストロジェン・レセプターへの結合が競合的であるのか阻害的であるのか、また結合後のシグナル伝達系が違うのか、またはそれぞれで違った遺伝子発現がおこっているのか明らかでない。遺伝子発現にどのような変化があるのかを検討する。もし差があるのであるならこのような違いが、量的に多い植物エストロジェン曝露では健康障害は起こらずに、エストロジェン様化学物質では異常が起こるのかもしれない。αフェトプロテインなどエストロジェンと結合性をもつ胎児期蛋白分子もいくつか知られており、内分泌かく乱化学物質および植物エストロジェンと複合体を形成するかどうか、さらにその形成の有無によりの胎児期の生殖系、免疫系、内分泌系に影響を与えるかどうか評価することも重要な課題である。

また、これまでの2年間の我々の研究で、in vitro の系である酵母に人工エストロジェン・レセプターを組み込んだ評価系と、乳癌細胞株 MCF-7 細胞の評価系とを比較検討した結果、MCF-7 細胞のアッセイ系の方が感度がよいことが明らかとなった。この実験研究においてゲネスチンなどの種々の植物エストロジェンも評価したところ、かなり高いエストロジェン作用をもつ物質の存在が明らかとなってきた。また、我々は人の疫学調査で、内分泌かく乱物質の精巣への影響を調査しているが、これらの研究を通して人の食事中的植物エストロジェンと外因性内分泌攪乱化学物質との相互作用について知見がなければ、内分泌攪乱化学物質の影響評価を

誤ることになるので、正確なリスク評価をするために、内分泌攪乱物質と植物エストロゲンとの相互作用についての知見を集積している。

3. 主な研究成果の発表（論文発表）

なし