

内分泌攪乱物質の次世代影響

堤 治
東京大学

本日は第5回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウムの特別講演という、身に余る機会を与えていただき、環境省の方々をはじめ関係者の皆様に、初めに厚くお礼を申し上げます。

私は、産婦人科医です。その稼業とするところは、妊娠の初期からお母さんと胎児を診て、元気な赤ちゃんが生まれ、お母さんと一緒に退院するのを見送ることです。新しい生命の誕生を喜び、幸せを祈る、すばらしい職業と思っています。

ところが最近、胎児期の子宮の中の環境が、胎児の発育だけではなく、生まれてからの健康やさまざまな病気と関係するかもしれないという問題が生じてきました。思い返しますと、50年くらい前に流産予防薬として妊婦さんに投与されたDESは胎児に作用して、出生後、女の子の場合、膣がんを起こしたという歴史的な苦い経験もありました。内分泌攪乱物質の問題を考えると、胎児は化学物質を含めて感受性が高いことを忘れてはならないということを示していると思います。胎児への作用は、「次世代影響」という言葉で示される問題かもしれません。

そのような視点で、遅ればせながらこの数年間、研究課題として取り組んできました。本日は外国からの専門家の方々をはじめ、長年研究を積まれてきた方々の前でお話をさせていただくのはまことに恐縮ですが、会場の皆様と一緒にこの問題を考えていきたいと思っています。

この問題を考えますと、100年前にはあまり問題にならなかったことです。現代は我々が作り出している化学物質によって、生活が成り立っている化学文明だと思っています。その中には、今、講演の前にお話がありましたように、内分泌攪乱物質あるいは環境ホルモンといわれるものが、我々の環境を汚染し、そしてここにありますように野生動物におきましては生殖異変、フロリダ大学のジレット教授がお示しになったような、ワニの雌化や巻き貝、魚類、鳥類、ほ乳類、いろいろな動物の生殖異変というかたちで内分泌攪乱物質の影響が語られてきていると思います。

内分泌攪乱物質（環境ホルモン）は人類が新たに地球上に作り出した化学物質であり、ホルモン作用、主にエストロゲンの作用に影響します。代謝されにくく、体外へ排出されにくいという特徴があるために、人体で蓄積されていくといえると思います。その蓄積がある一定限度を超えた場合は次世代影響が出たり、あるいは人類の未来に何か問題を起すのではないかという危惧があるわけです。

いろいろな環境ホルモンの恐れのあるものを耳にすることがあるかと思いますが、代表的なものがダイオキシン、そしてDDT、PCBなどです。これらの物質は有害物質ですので、20年前あるいは30年前に生産中止になっているわけですが、いったん環境汚染してしまうと、いまだに我々の体内、あるいは赤ちゃんの体内からも検出されるのが実情です。

それからビスフェノールA、フタル酸、ノニルフェノールなどは、日本でも年間20~30万トンと消費されており、ビスフェノールAでいきますと、例えば缶コーヒーなどのコーティング素材で我々の口に入ります。それから、塩ビの手袋で触ったご飯はフタル酸がマイクログラムのオーダーで付着するので注意があることもあるかと思っています。ノニルフェノールも、環境省の方から指摘がありましたが、環境ホルモンと考えられますし、ラップフィルムなどで食品を包んで電子レンジで調理すると、相当量が溶出してくることがわかっています。我々の環境の周囲には、いろいろな環境ホルモンといわれるものがあり、相当量が私たちの体内に取り込まれていると思うわけです。

それを一つの観点として、次世代への影響を考えましょう。まず、受精に始まる生命の始まりがあり、胚発育し、卵管の中、子宮の中を発育して行って、子宮の中で胎盤を通して栄養され発育し、誕生した新しい子どもが育って次の世代をとというライフサイクルは、いわゆるホルモンで制御されている機構であると思います。そのホルモンは主にはエストロゲン、そしてその内分泌攪乱化学物質は、エストロゲンの作用を攪乱します。そうしたとき、今どの程度の汚染があり、それがどのくらい健康や次世代に影響を与えるかを、見ていく必要があると思います。

今日はダイオキシン類とビスフェノールAを主に上げたいと思いますが、我々産婦人科医は体外受精という治療を行います。これは卵巣から超音波で卵子の状態をチェックし、一定の時期に卵子ごと、この中身を吸い取ります。その液が卵胞液。そしてもう一方が精液で、精子を調整して、卵子と精子を受精させて、子宮の中に戻す体外受精です。これは今、年間10万件ぐらい日本で行われておりますし、約1万人の子どもがその治療によって生まれているのが現状です。

卵胞液は卵子を養う液ですが、調べてみますと、卵胞液中には一定濃度のダイオキシン類が汚染されていて、汚染されていない人はいません。子宮内膜症の有無で見ますと、子宮内膜症がある人でもない人でも共通に汚染が進んでいます。精液中にもダイオキシンは相当濃度に検出されるわけですが、ここで私が驚きましたのは、正常な方の精液には相対的に高濃度のダイオキシンが含まれています。そして、精子の数が普通の方より少ない、「乏精子症」といいますが、そういう治療を要するような方の精液には、ダイオキシンが少ないことがわかりました。そうしますと、血液中のダイオキシンはどうかということになりますが、血液中のダイオキシンを測定してみますと、むしろ正常な方の方が少なく、精子が少ない患者さんの血液中のダイオキシンが多いのです。最終的に確認できたことは、1個あたり精子そのものが汚染されていることです。ですから、精子がいっぱい精液中にある方には、相対的に高濃度になることがわかったわけです。ですから、生命の最初の精子と卵子の受精の時点から、一定のダイオキシン汚染はあるのだということが、この結果からもわかるかと思えます。

次は、その赤ちゃんは胎盤から栄養を受けて育つわけですが、出産のときにへその緒から血液を、そして同時にお母さんの血液、羊水と一緒にサンプルとしてインフォームド・コンセントのもとに採った成績をお示ししたいと思います。母体の血液中に約20 pgのダイオキシンが含まれているということが、出産のときにわかるわけですが、そのとき同時に採った臍帯血では、その約半分の10 pgぐらいのダイオキシンが検出されます。ですから、ダイオキシンは胎盤を通して胎児側に移行しています。そして、やや濃度勾配はありますが、お母さんの濃度が高ければ赤ちゃんの方も高いという、正の比例関係があります。

もう1つ注目しなければいけないのは、羊水中にも相当、高濃度に含まれており、いったん胎盤を通過して胎児側に移行したダイオキシンは、胎児の中で循環して、胎児のスペースといってもよい羊水をも汚染していることがわかるわけです。これを出産回数で分析してみますと、母体の血液中は、初産の方に比べて、1度お産をした方、2度お産をした方と徐々に少なくなります。ですから、これは出産をするにつれて母体側から胎児に、あるいは母乳を通してお母さんの負荷は減っています。臍帯血で見ましても、初産で生まれたお子さんの高濃度に対して、2番目に生まれた方、3番目に生まれた方は相対的に低くなるということがわかるわけです。

ということは、母体の汚染をそのまま胎児は引き継ぎますし、その汚染を引き継ぐことによって、どういう次世代影響が出るのかが問題になると思えます。その辺の動態を見ておきますと、初めての妊娠の方の妊娠初期に比べて、妊娠末期、分娩のときは多少少なくなります。これは、胎児にへその緒、胎盤を通して移行した分です。2度目のお産になりますと、汚染が半減します。それは胎児に胎盤を通して行った分、プラス母乳を通して行った分といえると思います。この汚染は、年齢が上がれば上がるほど高くなるという傾向がありますので、一つの問題としては、日本の場合、お子さんを産む数が約1.3と少なくなっておりますし、高齢化していることが挙げられます。相対的にダイオキシンの汚染が強いお子さんが生まれていくことが一つの問題といえると思います。

続いて、ビスフェノールAについても、先程と同様に卵胞液あるいは精液の汚染を調べてみました。ビスフェノールAは、女性の方30名を測定しますと、30名全員に2 ng/mlという濃度で検出されます。そして、卵胞液あるいは精液にも同程度検出されますので、ダイオキシンと同様、ビスフェノールAも生殖器官を汚染しますし、その汚染は卵子・精子にも及んでいると言わざるをえないということだと思えます。ただし、その卵胞液中の濃度が高いと、体外受精の成績が悪いということはありませんので、そういう点では、その汚染によって受精能などが障害されるというレベルではないと考えております。

母子間の濃度を比較すると、非妊時に比べ、妊娠初期、妊娠末期と、ややビスフェノールAの濃度は低下しておりますが、臍帯血、赤ちゃんの血液からは、むしろ母体よりも高濃度にビスフェノールAが検出されます。これはビスフェノールAが胎盤を通過して胎児を汚染しているのです。ですから、ビスフェノ

ールAはダイオキシンなどと比べると比較的代謝されやすいわけですが、胎盤を通して胎児を汚染しますし、正の比例があります。むしろ胎児側でより高いことも一つの問題になると思います。羊水については、子宮の中で胎児を囲むインナースペースともいわれ、この羊水は胎児の尿、あるいはいろいろな分泌物が混ざり、それをまた胎児が飲み込んで吸収するという、胎児のまさにインナースペースなわけです。先程、帝王切開など分娩時のものをお示しましたが、我々は出生前診断といって、15週や18週という早い時期にも羊水を調べることがあります。

我々が最近得たデータでは、妊娠初期のお母さんの血液、あるいは末期のお母さんの血液と比べて、満期、帝王切開をするような10か月の羊水では、血液とほとんど同レベルの汚染なわけです。妊娠初期、15～18週という早い時期では、羊水中に、後期に比べて5倍ぐらいの高濃度のビスフェノールAが検出されます。これは調べてみますと、特にフリーのかたちの、代謝されていないビスフェノールAがたまっていきます。母体では肝臓などでglucuronidationなどを受けますし、胎児期でも出産間近になりますと肝臓の機能が成熟してきて、対応できるようになるのだと思います。しかし、早い時期の若い未熟な胎児においては、ビスフェノールAの代謝ができず、むしろ濃縮されます。逆に胎児を考えていく場合、こういった若い時期の感受性が高いという、そういう疑われる時期に相対的に高濃度になるのだということを念頭に置いて、いろいろな対策、安全限界なども考えていく必要があるのではないかと考えられます。

空腹時に採ったビスフェノールAの濃度を調べたところ、意外なデータが出てきました。空腹時に測定しますと、男性と女性では、男性の方がビスフェノールAの濃度が統計的に有意に高いことがわかりました。

これは男性が缶コーヒーなどのビスフェノールAを摂取する機会が高いと考えるよりも、何か代謝に変化・性差があるのではないかと考えるわけです。産婦人科領域には、PCO (Polycystic Ovary Syndrome) という疾患があります。これは排卵障害、男性ホルモンが高く、多毛や不妊の原因になる病気です。病因がなかなかよくわかっていない病気ですが、いずれにしてもアンドロゲン、男性ホルモンが高いことがわかっています。そういう患者さんでビスフェノールAを測ってみますと、一般の女性よりもむしろ高いのです。ですから、これはアンドロゲンに関係したビスフェノールAの代謝能があり、それが男性では女性に比べて弱く、PCOという病態では高くなることが推測されます。

男性ホルモンとビスフェノールAの関係を見てみますと、実際に相関関係がありますし、こういったビスフェノールAという、人類にとって未知な物質に対する生体における代謝の変化があることは、逆にそのPCOという、よくわかっていない疾患を考えていくうえでの、一つの手掛かりにもなるとも考えています。

ビスフェノールAについては1～2 ng、場合によっては10 ng、羊水中に濃縮された場合は高濃度になることをお示しましたが、それをどうやって検討していくかということです。モル濃度に直しますと、5とか10 nmol、これは実際、ナノモルというレベルで環境中に存在します。下水や河川においても、時に1 nmol というような環境中にあるようなレベルの汚染は、我々の血液でも卵胞液でも精液でも、そして胎児の血液にもこれだけの汚染があります。

そうした場合、この汚染をどう評価していくのか、そして最終的には人の健康、次世代影響と結び付きうるものなのか、まだまだそれほど心配することがないレベルなのかを見るには、一つは動物の実験をすることです。こういったいろいろな次世代をつくるサイクルに、動物実験が考えられると思います。

有名な実験としては、ビスフェノールAについて、ヴォンサール先生のグループの一つの報告があります。これは妊娠中のマウスにビスフェノールAを非常に少量投与して、生まれた赤ちゃんのいろいろな指標を見るものです。生まれた赤ちゃんは流産や死産がなく普通に生まれて、生まれたときの体重も同じですが、出生後の体重の増加が、母体に微量のビスフェノールAを投与した場合、統計的に有意に高くなります。そして、母体に微量のビスフェノールAを打ちますと、生まれた雌の赤ちゃんは性成熟が早くなることを報告されています。ですから、これはヒトで言いますと、初経年齢にあたるかもしれません。こうした場合は、人類の初経年齢は先進国では16歳から12歳ぐらいに早くなっているという現象とも、アナロジーがある成績といえると思います。

ヴォンサール先生の一つの考えとして、化学物質を考える場合、濃い濃度、ミリグラムとかグラムのオ

ーダーでは、いわゆる毒物として働きます。実際にダイオキシンにしても、PCB、DDTなど、高濃度では毒性があることはまちがいないわけです。しかし、それがその1000倍、100万倍、1億倍という、非常に微量な、実際にその環境中にあるような濃度では、ロードーズ・エフェクト（低用量作用）、従来、大量にあった場合の毒物とは別な作用として、胎児期にビスフェノールAに被曝したことによって、生まれてからの体重変化、あるいは生まれてからの性成熟の変化が起こりうるのではないかということを示されています。

我々が体外受精などでやっております技術としては、卵子や胚を扱います。受精卵の2細胞胚を示しますが、これを培養して8細胞の胚にします。さらに24時間培養しますと、胚盤胞という、ここが実際の体になる部分、胎盤のもとになるような部分と、時間の単位で発育が進みます。あるいは、この胚盤胞を培養しますと、プレート上に着床して、胎盤になるような部分がだんだん増えていきます。この面積を測定することによって、発育を見ることができるようになります。ちなみに、ES細胞などという最近、話題の細胞はこういうところから採るわけですが、今回の実験は、この面積あるいはこういった分化・発育の指標で、ビスフェノールAを投与するとどうかということを見ます。

8細胞になる割合を見ますと、100 μmol というかなりの高濃度ですが、全く影響を受けません。ところが、100 μmol で胚盤胞になる割合を見ますと、有意に抑制されます。ですから、100 μmol という濃度では、胚の発育、胚の分化をビスフェノールAは抑制します。ところが、1 nmol、10 nmol という我々の体の中にあるようなレベルでは、全く影響を受けないかということ、むしろ逆に胚の発育を速める、促進するということが逆方向に作用していることがわかります。その胚盤胞を培養して面積で評価する次のステップも、やはり1 nmol、10 nmol というところでは促進し、100 μmol という相対的に濃いところでは抑制します。抑制して、経時的に見ても、大きくはなるけれども、統計的に低い、そして1 nmol という環境レベル・人体汚染レベルでは、促進するということがわかるわけです。

いろいろな作用と濃度で比べていますが、1 nmol では促進、ポジティブ、そして100 μmol では抑制、ネガティブと、その濃度によって働き方が違います。低い方はロードーズ・エフェクトではないかというのが我々の考え方です。

その考え方を検証していく場合には、なぜそういうことが起こるかを考えなければいけないわけですが、ビスフェノールAがエストロゲンの受容体に作用することは、前からわかっていると思います。エストロゲンの受容体は、 α というタイプと β というタイプがあり、もともと卵子はこの受容体を持っていますが、受精して一時的に減少していったら、8細胞のころにはその受容体がなくなります。そして、プラストシスト（胚盤胞）という、ビスフェノールAが微量でも効く、作用を表すときには受容体が出ています。鍵と鍵穴にたとえられますが、ビスフェノールAが鍵として働く場合に、鍵穴があって初めて働くと解釈できるわけです。そうしますと、受容体を介した働きではないかということになります。

その裏を取るためにはどういうことをやったかということ、促進する働きを持つ濃度にタモキシフェンとあって、これはエストロゲンの作用に拮抗する薬ですが、受容体のレベルで拮抗します。鍵穴に作用する、乳がんの薬などで使われています。促進作用をタモキシフェンで打ち消す、そして抑制作用もタモキシフェンでレスキューされます。ですから、どうも受容体を介した作用があるというように結論しております。

もちろん、すべての作用がこの受容体を介しているとは言いきれません。しかし少なくとも一部はビスフェノールAがこういった受容体を介して、そして卵子が発育して卵管の中で生き、子宮の中で育っていくときに、我々の血中レベルの、ある実際に被曝されているようなレベルで、何らかのレセプターを介した作用をされると考えられます。そして、次はそのインプランテーションということになるわけです。

体外受精、胚移植というのは、人間の場合も、こういった胚を子宮に戻すと子どもが生まれるという仕組みです。私たちがやりましたのは、ビスフェノールAを着床前の胚に投与し、全くビスフェノールAの影響を受けていない仮親の子宮に戻します。そうしますと、この卵のときに受けたビスフェノールAの影響で、子宮の中で何らかの流産を起こすとか、着床しないとか、死産するとか、奇形が起こるといったことが、この生まれた赤ちゃんを見ることによって、分かるといえます。

この成績は、7個を胚移植で子宮の中に戻したもので、対照群では4.3匹生まれました。胚のときにビスフェノール1 nmol に被曝したら4.1で変わりません。100 μmol で少し抑制を受けていたはずの胚でも、

戻せば 5.3 ですから、全く着床率や流産などには影響がないのだらうと思います。体重の重さを見ても、生まれたときの体重は全く変わりません。

そして驚いたのは、3 週目の離乳のときの体重が、対照群の 9.7 g に対してビスフェノール A を胚のときに投与されたものは 13 g くらいと、30% 以上速く発育します。これから胚のときの被曝が、母体の環境は全く変わらないのに、生まれてからの発育に、ポストネイタルの時間を超えて、次世代影響ともいえるべき効果があることがわかりました。

この私たちの成績はヴォンサール先生たちの、母体に投与して胎児期に投与した成績とほとんど同じです。ですから、ビスフェノール A を着床前の卵に被曝させたことと、妊娠して胎児が発育している過程で被曝したものと、全く同様な変化が生じたこととなります。これはビスフェノール A の作用点が、胎児期あるいは受精卵の時期に、何かしら次世代影響を与えるような作用を持つと、ビスフェノール A については言えるのではないのでしょうか。

そういう成長速度にして差があるわけですから、トータルにいろいろ見ていく必要があると思います。

ここで一つの研究方法として、DNA マイクロアレイという分析方法も重要かと思っております。これはビスフェノール A にかぎりませんが、いろいろな化学物質あるいは環境ホルモンといわれるものを被曝させた場合の、初期胚の発育でこの遺伝子の発現レベルを見ると、多くの遺伝子の中で、ビスフェノール A の投与を受けたために発現が高まっていく遺伝子、あるいはその逆など、そういったものが初期胚においてもつかまります。あるいは、生まれてからのいろいろな臓器を調べてみますと、胎児期にビスフェノール A を被曝した、例えば動物の精巣における遺伝子の発現が変わっています。ですから、同じ遺伝子を持っていても、胎児期の被曝で次世代の遺伝子発現のパターンが変わりうることは明記しなくては行けない問題かと思うわけです。

実際にそういった内分泌攪乱物質の汚染と、人類に今起こっている変化が本当に結び付くのかどうかというと、全くまだこの問題は解決していないのです。今、浮かび上がってきて、実際にある問題と内分泌攪乱物質が結び付くかどうかを検証していく時期にあると思うわけですが、今日一つ取り上げてみたいと思いますのは、生殖機能へ実際影響しているのか、あるいは性比の問題、男女の生まれる割合も、環境ホルモン問題と同列に言われるようになりましたので、少し考えてみたいと思います。それから子宮内膜症という産婦人科医にとっては大きな問題も取りあげます。

それから、日本では今、多動症というか、きれいな子どもの問題なども、内分泌攪乱物質との関連で問題が提起されております。これは今、結論が出る問題ではありませんが、現状について少し考えていきたいと思っております。

生殖機能については、もともと不妊症という概念はありましたが、10 組に 1 組が不妊症とかなり前から大きな問題だったわけですが、最近では 7 組に 1 組が不妊症であり、実際のところ体外受精の助けを借りる方が、年間 10 万件体外受精をして 1 万人が日本で生まれています。日本で生まれる方は 100 万少々ですから、大体 0.8~1% 近くの方が体外受精に頼って出産をされています。産婦人科医としては、この成績を上げることが非常に大事なことです。環境ホルモンの問題からもアプローチをしているのが現状です。

どういう場合に体外受精になるかと申しますと、例えば子宮内膜症で卵管が詰まってしまった場合、あるいは精子が非常に少なく受精を卵管でするのが困難な場合、こういった方が主な適用になるわけです。そういった方が増えていることは、動物実験などから内分泌攪乱物質の次世代影響がいられているものの一つだと思います。

これはスカケベック教授らの報告で、精子が昔は 1 億何百万あり、この 1990 年代には 5000 万少々になって、このまま減っていくと、人類の精子はなくなってしまうのではないかとおっしゃられたと思うのです。これはいろいろな論議を呼んでいると思いますし、まだ結論が出ていない問題だと思います。

もし精子が減っているとした場合に、何が問題かを考えた場合、一つの実験成績があります。これは母体に投与したダイオキシンの量が増えれば、生まれてからの雄の精子が減るという実験成績です。ですから、実際に精子がもし減っているとした場合、状況証拠的にはダイオキシンの影響も考えなければいけないというレベルで、いまだ明快な結論は出ていないと思います。本シンポジウムでもいろいろな方が、これからその問題に答えを出すような講演をされることを期待しております。

それから、これはモカレッリ教授が「ランセット」に出されたデータです。性比は男の子の割合を女の子の割合で割ったものですが、セブソで化学工場の爆発のために住民の大量なダイオキシンへの被曝がありました。これはその後、イタリアのモカレッリ教授をはじめとして、疫学的な調査が長年にわたって続けられていますので、いろいろな報告があります。有名なものとしては、性比が、ここで男性が被曝量が多い（15 ppt 以上）場合に、男の子が非常に少なく、ほとんど女の子で、これは女性の被曝とはあまり関係ないというものです。ですから、男性が被曝することによって、次世代の男の子が少なくなるというデータが出されたわけです。

これについても、まだいろいろな意見があるかと思いますが、世界各国において特徴的なことは、性比が、男の子の割合が下がっています。これは欧米諸国、日本を含めていろいろな国で下がっていることは、共通して、ほとんど時を同じくして観察されていると思います。

これは日本の場合ですが、1940年代からの性比を見たものです。1970年ぐらいまでは徐々に上がってきました。私どもが学生のころは、産婦人科医あるいは公衆衛生のたまもので、男の子があまり死ななくなりました。周産期死亡は昔から男の子が多く、男の子が生まれても死にやすいのです。ところが産科の管理がよくなり、あるいは公衆衛生の概念が徹底して高まってきたと言われていたわけですが、これは1970年ごろから逆に下がってきているという現象があり、これはなぜかわかりません。ただ、セブソのデータから考えますと、これを外挿して、ダイオキシン汚染の可能性も否定できないのが現状であるかと思っています。

これは流産・死産の赤ちゃんにおける性比を見たものです。どうも男児の亡くなる割合が最近、増えてきていることは、産科の管理上はなかなかまた大きな問題でもありますし、それが実際に環境ホルモンと関係があるかどうかは、現場でまた調査をする一つの課題をいただいているものととらえています。

もう1つ大きな疾患として、子宮内膜症（Endometriosis）があります。子宮内膜症というのは、子宮内膜が子宮の当然あるべきところ以外に、卵巣に発育したり、卵管や腹膜などいろいろなところに育つ珍しい病気だと、我々は医学部の学生時代に習っていたわけです。ところが、昨今、産婦人科を受診する患者さんの数を見ますと、産婦人科以外でも、高血圧、がん、糖尿病などの病気が更年期以降の女性には増えてきますが、いわゆるリプロダクティブ・エイジにある女性の方が病院を受診する代表的疾患が、子宮内膜症であるというのが今の時代です。

これは私どもの病院でカルテを調べ、おなかの中に子宮内膜症があった人の割合を10年、20年、30年、40年にさかのぼって見てみますと、40年前にも子宮内膜症の方は当然おられまして、1%ほどありました。30年前には5%、20年前には10%、10年前には15%と、年を経るごとに子宮内膜症が増えて、最近では30%と、おなかの中を見れば内膜症がある人がとても増えています。

これは、今まで内膜症に対して、我々の目が十分でなかったという可能性もありますが、これは文明国共通していえる問題ではないかと思いますが、そこでダイオキシンの増加と時を同じくしていると言えますが、時を同じくしているからどうということは言えないと思います。

ライヤーらの研究があり、ライヤーはアカゲザルにダイオキシンを100 pg という非常に微量で、100 pg ぐらいとっても、サルが死んだりすることはないわけです。その生殖実験をしたところ、71%に子宮内膜症ができました。対照でも33%はあるわけですが、どうもその容量を上げると、さらに増えて、内膜症の1期という軽いものが、対照にはありましたが、100 pg、600 pg とやるにつれて、非常に進行度も進みました。

これは今から約10年前にこういうレポートが出まして、増えてきている子宮内膜症とダイオキシンの関連を、しかもその100 pg というのは非常に微量であり、例えば日本の赤ちゃんは母乳で100~200 pg は毎日摂取しています。ですから、非常に高濃度というよりは、我々の身近で摂取されている濃度で、この増えている子宮内膜症が誘発あるいは進行するというので、大きなショックを与えたわけです。

いろいろな実験が執り行われ、ヒトの被曝の研究、あるいは動物実験、あるいは分子遺伝学的な研究がなされています。そこを簡単に紹介しますと、例えばダイオキシンにはダイオキシン・レセプターがあります。分子遺伝学的なことですが、卵巣の細胞、卵巣がんなどよりも、子宮内膜症ではダイオキシンの感受性遺伝子が高いという報告もあります。あるいは、これは我々のデータですが、手術のときに脂肪を採

って調べますと、1期、2期という軽症の方よりも、3期、4期という高度の方に少し高めです。

そこで、そのダイオキシンとの関係で一つの懸念が生じ、ライヤーらは、100 pg レベルで子宮内膜症の原因になるのではないかと言いました。もし、これが本当であったとしたら、ヒトの場合、母乳から 100 pg のレベルを摂取しているとしますと、100 pg でサルにできるものであれば、100 pg 採っている赤ちゃんがその後、子宮内膜症ができることはないだろうかと考えたのです。

日本では、母子手帳というものが昔からあり、それには哺乳様式が書いてあります。それを見ていただくと、自分がどういう哺乳を受けたかがわかるわけです。それを何千人という方のご協力を得て調査しました。そうしますと、子宮内膜症の患者さんの 51% が母乳保育でした。そして、一般の内臓症だといわれていない方は、68% が母乳保育です。母乳保育によってダイオキシンの摂取が高まることは紛れもない事実ですが、このデータで見るかぎり、母乳で育ったからといって、特に多く内臓症になることはなさそうです。むしろ母乳には子宮内膜症を減らす、何か新しい御利益があるのではないかと思いました。ライヤーさんにこういうことを言ってみますと、母乳ではなく、胎児期の被曝の方がより重要なので、このデータは正しいけれども、彼女の信念では、ダイオキシンはやはり胎児被曝が大事だということで、これでは結論が出ないわけです。

セベソの住民からのダイオキシン汚染と子宮内膜症の関係が、つい先日レポートされました。これは、セベソの住民の方で、ダイオキシンの汚染度を 20 以下、20~100、100 以上と分けて、子宮内膜症の頻度を見たわけです。この結果で結論が出るかと期待していたわけですが、頻度を見ますと 1.7%、2.7%、4.3%、相対危険度が 1 に対して 1.6、2.8 と、高濃度になるにつれて高くなっているようにも見えるわけです。けれども、統計的には有意でないということは、すなわち、関係があるとは言いきれないという結論になります。したがっていまだに結論がまだ出ていない子宮内膜症とダイオキシンの関係です。しかし子宮内膜症が増えているのは事実で、子宮内膜症の原因そのものがまだわかっていない状態で、ダイオキシンの面から、動物実験あるいは分子遺伝学を攻めていくことは 1 つ新しい切り口で、新しい解釈、新しいブレイクスルーを期待してもいいのではないかと思います。

それから、Attention Deficit Hyperactive Disorder (多動症) というものも最近大きな問題です。これは男の子に多いわけですが、不注意、衝動性、多動性があり、この辺の原因として、脳のネットワークが問題になるわけです。

これはつい最近、東大精神科加藤先生のグループと共同で行ったラットの実験です。ラットの行動を見ますと、このオープンフィールドは、そのラットが動き回るのを定量的に評価します。雌に比べて、この白で示す雄は、コントロールでは非常に動きが少なく、雄は相対的にはあまり動き回りません。1日目、2日目、3日目、4日目と、慣れるにつれて動きが少なくなります。雌の方は、相対的には動き回る量が多く、だんだん減っていきます。これはもう定説になっていますが、ビスフェノールAを 0.1 μg 投与して生まれた男の子は、非常によく動き回り、雌のレベルと同じぐらいです。そして、その減り方もほとんど対照と比べると、なかなか動き回りが減りません。そして、50 μg ではそれほどでもありません。ですから、非常に微量でそういった行動の変化が生じることがわかりました。

モリス水迷路、これはおぼれさせて助かろうとする努力を評価するわけです。やはり対照に比べて、雄の子どもの場合、0.1 の被曝を受けたものは少し学習が遅いことがわかるわけです。これは、一つの解釈・仮説としては、内分泌攪乱物質は胎児期の脳関門を通ります。エストロゲンは通らないわけですが、ビスフェノールAは通るわけです。そして、ニューロンのアポトーシスを障害したり、ドーパミンの分泌に影響を与えます。そうしますと、過剰なネットワークの形成など、いろいろな仮説が成り立ち、ADHD などの症候群になりうるということが、こういった動物実験から明らかになってまいります。しかし、これは動物実験で似たようなことが観察されるだけで、結論はなかなかまだこれからの研究に依存するところで、一つの問題提起です。

最後に、ダイオキシンを体内から体外へという一つのプロジェクト、我々医者でありますと、予防医学的な観点から、あるいは治療という点からも、そういったことも考えていきたいと思っているわけです。それはアクシデンタルなエクスポージャー、あるいは相対的に母体で高い方に、母乳や胎盤からの不安をなくすなど、いろいろなことがあると思います。そのヒントとしては、胆汁 (バイル) に非常に高濃度で

あることです。腸管循環をしているのが1 ng ぐらいあると評価できますので、これを何とか引き出したいというのが狙いです。この腸管循環を断ち切る方法として、いくつかのことを我々はトライしており、今日はまだデータをお示しするほどではありませんが、どうもコレステロールと同時に循環しているようです。ですから、コレステロールを下げる薬あるいはコレステロールの再吸収を抑えるお薬が一つチャンスとしてあることが、今日お話しできるところだと思います。

最後に、この動物は内分泌攪乱物質とは直接関係ありませんが、ウマとロバを掛け合わせますと、ウマとロバから半分ずつ全く同じ遺伝子を持ちながら、父親がロバなのか父親がウマなのかによって、見たところは同じですが、性格が違った動物が生まれることがわかっています。ロバは非常に粗食に耐えてよく働きますが、ヒンニー（父親がウマ）の方は非常に大食でありながら、ごろごろとして人の言うことを聞きません。これは、同じ遺伝子を持っていながら、その発現が微妙に違うだけで、違った心を持ってしまふ、あるいは違った性格を持ってしまふことになると思います。

いろいろな研究データから、内分泌攪乱物質の次世代影響は胎児期に働くと先程もお示しましたし、いろいろな研究があると思いますが、遺伝子の発現を変化させてしまう可能性があります。そうした場合、人の心のあり方まで変えてしまうかもしれないといえると思います。

そして1000年以上も前ですが、山上憶良という歌人は「白金も黄金も玉も何せむにまされる宝子にしかめやも」という歌を残しています。1000年以上たった今も我々の心は変わらず、その気持ちは理解できると思います。ところが、100年後、1000年後の人類が我々と同じような心を持って栄えているかということは、なかなか保証ができません。しかし、できれば、少なくともこの内分泌攪乱物質という問題をクリアーすることは、少なくとも最低限、今我々がなすべき問題ではないかと思うわけです。

いろいろな問題点があると思いますが、この問題をいろいろな先生方と協力してあたらせていただいております。本日このような特別講演という機会を与えていただき、いろいろな角度からこういった問題を一緒にとらえていただける方が増えることを期待して、私の講演を終わらせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。