

Rier ら (2001) は、当初の研究に用いた動物の情報を後になってから発表し、TCDD 処理した動物では、TCDD 曝露から 13 年経過し子宮内膜症をもつ動物において、TCDD 及び特定のダイオキシン様 PHAH 同族体の血清中濃度が増加していることを示した。3,3',4,4'-テトラクロロビフェニル及び 3,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニル同族体の血清中濃度が高く、血清中総 TCDD 当価量 (TEQ) の増加が認められた動物においては、3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルの血清中濃度に相関性を示す子宮内膜症発生率の高値が認められた。他の研究も Rier ら (2001) の当初の研究を踏襲し、種々汚染化学物質が子宮内膜症において果す病理学的役割の解明に注力している。

生殖発育毒性学的な調査研究 1 例では、アカゲザル子宮内膜症発生率とアロクロール 1254 処理とに相関性を示すことができなかつた (Arnold ら、1996)。カニクイザルを用いた他の研究 (Yang ら、2000) では、TCDD 処理 (0、1、25ng/kg 体重/日) が子宮内膜着床の存在と大きさに双峰性の影響を誘導した。循環血液中性腺ステロイド濃度と月経周期特性は、この研究において変化せず、子宮内膜や免疫機能への直接的 TCDD 影響についてのデータは提示されていない。

齧歯動物では子宮内膜症が自然に発達することはないが、齧歯動物における子宮内膜症の外科処理的誘導は、TCDD 曝露によって促進された (Johnson ら、1997)。しかし、この研究のヒトにおける意義は明らかではない。この影響が比較的高用量の TCDD によって起きている点については、特に留意しなければならない。妊娠 8 日目における出産前 TCDD 処理 (3 または 10  $\mu$ g/kg 体重、強制経口)、更に成長後、子宮内膜症の外科処理的誘導前の TCDD 処理 (3 または 10  $\mu$ g/kg 体重、強制経口) によっても、マウスの子宮内膜病巣の大きさが拡大したが、ラットでは起きなかつた (Cummings ら、1999)。

卵巣摘除エストロジェン交換制御した類似マウスでの実験モデルでは、エストロジェン類似化学物質である 4-クロロジフェニル投与が、子宮内膜嚢腫の成長促進と相関を示した (Yang ら、1997)。これと対照的に、Yang と Foster (1997) は、TCDD 投与がエストロジェン存在下で子宮内膜嚢腫の成長を抑制するが、TCDD がエストロジェン反応性組織に対し影響を与え得る物質であることも、この実験モデルが意味することを示した。TCDD は強力な AhR リガンドである。AhR リガンドの結合は、子宮内膜症において病理学的な重要性を秘めた多くの遺伝子に影響を及ぼす。AhR リガンドの結合は、特に EGF、インターロイキン-1 $\beta$ 、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  を調節する (Mudhukar ら、1984、Sutter ら、1991、Gaido ら、1992)。その他として、TCDD は、E2 が誘導するラット子宮湿重量増加 (Gallo ら、1986)、E2 が誘導するマウス子宮 EGF mRNA 濃度増加を抑制する。TCDD が子宮 ER 濃度に及ぼす影響については、相反する報告がなされており、ラットでの抑制誘導 (Romkes ら、1987、Astroff

ら、1990) に対して、マウスでは影響が確認されなかったと報告されている (De Vito ら、1992)。しかし、TCDD 処理されたマウスの卵巣と子宮での ER mRNA 発現低下が最近強く示されている (Tian ら、1998)。

TCDD 作用の分子メカニズムが、ヒト子宮内膜組織を移植されたヌードマウスの実験モデルにおいて検討された (Bruner ら、1997)。E2 共存下で組織培養されたヒト子宮内膜は、間質と上皮に特異的なマトリクス・メタロプロテイナーゼを分泌し、ヌードマウスに注射すると子宮内膜に異所性病巣を誘導した。しかし、E2 にプロジェステロンを混合すると、*in vitro* でマトリクス・メタロプロテイナーゼ分泌を抑制し、*in vivo* では病巣形成を抑制した (Bruner ら、1997、Bruner-Tran ら、1999)。TCDD はこのようなプロジェステロンの効果を阻害したが、E2 と TCDD の組合せでは E2 単独の場合よりも子宮内膜病巣の数と大きさが増加した。

**5.1.7.4 子宮内膜症についての結論.** まとめとして、体内濃度的かつ薬理学的用量のエストロジェンが子宮内膜症の強い変動要因であることを、科学的根拠は示唆している。しかし、TCDD には抗エストロジェン作用があり、しかも齧歯動物実験に用いた高用量と比較すれば曝露が極めて小さいため、検討対象中主要な環境中化学物質である TCDD が子宮内膜症を増長しているとする生物学的整合性には、厳しい制約がかかる。低用量 TCDD が子宮内膜症を増長することを示唆した論争を呼んだ霊長類研究 1 件については、今後裏付けを進める必要がある。セブソにおいて高濃度 TCDD 曝露した生存者を対象とした調査研究は、相関性を否定するものであったが、これ及びその他のヒト研究の規模は何れも小さく、更に信頼性が高い分析の必要性が提示されている。また、子宮内膜症における内分泌系と免疫系を結びつけるようなメカニズムについては、更なる研究が必要である。

#### 5.1.8 EDCs に関連する可能性のある他の有害生殖影響

環境中化学物質は、思春期開始年齢の経時的低下、多嚢胞性卵巣症候群、授乳期間の短縮の潜在的原因として示唆されてきた。

**5.1.8.1 早熟化.** 8歳以下の女子や9歳以下の男子における第二性徴発達は、早熟化を診断するのに相応しいクライテリアであると考えられている。今日のこの疾患の分類は

- 1) 中枢性の早熟化
- 2) 末梢性の早熟化
- 3) 倒錯性の早熟化

である (Bates、1998)。すなわち、これらの異常状態が正常な生理的発達と類似している

ため、ホルモンメカニズムについては比較的よく理解されている。思春期年齢中央値の低下を示している集団研究の数々は、この傾向の潜在的原因を調査する必要性を強調している。

中枢性の早熟化を誘導するとする仮説上の外的因子は、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン分泌を早期に開始させることによって作用し、その際に思春期発達に至るようなホルモン現象をカスケード的に誘導しているのであろう。しかし、文献を調べてみても、中枢性の早熟化と環境化学物質との関連性は、まだ確立されていない。

末梢性の早熟化の事例では、少女でのメカニズムは、エストロジェンやエストロジェン類似化学物質応答性の末梢組織内ホルモン受容体を經由している。未成熟期における乳房発達と DES (Hertz, 1979)、EE2、メストラノール曝露との関連性が、いくつかの報告から示されている。この知見は、汚染肉曝露との関連から報告されている (Fara ら、1979、Kimball ら、1981)。DES は、仔牛肉や鳥肉を含むベビーフード中の汚染物質であることが判明している (Hoffmann, 1982)。プエルトリコにおいては、最近増えている早熟に関する報告は、何らかの環境的な原因があると懸念している (Mills ら、1981、Nizzoli ら、1986、Freni-Titulaer ら、1986、Hannon ら、1987、Van Winter ら、1990)。例えば、少女における未成熟における乳房発達 (早発乳房) や少年における女性化乳房が増加している経年傾向は、1980 年代初期のプエルトリコにおいて注目されてきた。これらが環境に増加するエストロジェン化学物質によるものではないかと懸念する意見が出された (Mills ら、1981、Bongiovanni, 1983、Saenz de Rodriguez ら、1985、Freni-Titulaer ら、1986)。可能性の高い発生源として、食料品及びこの国での製薬剤生産量が高いことから、薬品会社由来の廃棄物が考えられた。最近の研究 (Colon ら、2000) では、早発乳房の少女 41 名と対照 35 名の血清サンプルを対象に、農薬及びフタル酸エステルの分析が行われた。いずれの血清サンプルからも農薬も農薬代謝物も検出されなかったが、早期乳房の少女 28 名 (68%) からは、フタル酸エステル (フタル酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、ジ (2-エチルヘキシル)) が検出された。それに対し、対照群での検出は、35 件中 6 件 (17%) であった。これらのデータは、この集団における早期乳房とフタル酸エステル系可塑剤との関連を示唆するものではあるが、血清中ジエステルを検出は、普通は吸収前にモノエステルに速やかに代謝されるため予想外のこととみなせるであろう。本研究ならびに小サンプルサイズから得られた結果には、慎重な解釈を行うべきことが示唆される。他の調査研究は、早熟少女の血漿中農薬の有無を調べており、特発性や器官性早熟であるベルギー生まれの少女には  $p$ 、 $p'$ -DDE が検出されないのに対し、発展途上国からベルギーに移住してきた外国人少女では  $p$ 、 $p'$ -DDE の高値が認められ、 $p$ 、 $p'$ -DDE 初期曝露との関連性が示された (Krstevska-Konstantinova ら、2001)。

母親が事故的に食事曝露したミシガン州の少女を対象に、子宮内 PBBs 曝露が性的成熟に及ぼす影響が評価された (Blanck ら、2000)。1973 年、栄養補助剤ヌトリマスターに替わって、不慮から難燃剤ファイアマスターが家畜飼料に添加された。その結果、ミシガン州の住民は、PBBs で汚染された牛肉や乳製品を摂取した。その曝露状況は、最初の曝露から数年後に採集された母親の血液サンプルに基づいて推定された。性成熟をエンドポイントとした影響は、18 歳未満女兒の母親と女兒自身を対象としたアンケートによって評価された。そのデータから、出生前後に高度曝露した女兒において月経開始期と恥毛発達が有意に早期化していることが解明された (無調整 OR 及び CI 0.9、0.4~1.8 (非母乳哺育)、2.1、0.9~5.3 (母乳哺育)、0.6、0.1~2.7 (非母乳哺育)、8.4、1.4~50.5 (母乳哺育)、調整 OR 及び CI 0.8、0.3~1.9 (非母乳哺育)、3.4、1.2~9.0 (母乳哺育)、0.9、0.2~4.3 (非母乳哺育)、19.5、2.8~138.2 (母乳哺育))。乳房発達 Tanner 期との関連は認められなかった。月経開始期と乳房発達がエストロゲン依存性であるのに対し、恥毛発達は依存性 (注：非依存性の誤記か?) であることから、これらの発見は、興味深いと同時に複雑である。しかし、この調査研究には多くの限界があり、最も注意されるべきは、誤分類に至りやすい貧弱な曝露評価である。この研究結果からは、確固たる結論は引き出せない。

齧歯動物における早熟化については、実験動物の雄との分離と雌の膣開口を調べることによって調査研究がなされてきた。例えば、Long-Evans ラットにおける膣開口年齢は、エストロゲン様化学物質を経口投与すると早期化した (Laws ら、2000b)。特に、膣開口年齢低下は、生後 21~25 日のラットを EE2 (0.01 mg/kg)、メトキシクロル、4-*t*-オクチルフェノール (200 mg/kg)、4-*n*-ニルフェノール (50 mg/kg) を経口投与した際に認められた。エストロゲン化学物質が早熟化を誘導させるとは必ずしも解釈する必要はない。例えば、ビスフェノール A は、子宮肥大試験でエストロゲン性の応答を誘導するが、用量 400 mg/kg 以上であっても膣開口の早期化を引き起さない (Laws ら、2000a)。

**5.1.8.2 多嚢胞卵巣症候群 (PCOS)** PCOS は、よく理解されていない状態であり、慢性的排卵欠如が半永久的に続く状態と表現される。古典的スタイン・レベンタール症候群から、はるかに軽症の無排卵まで、広範な臨床所見がある (Stein と Leventhal、1935、Ben Shlomo ら、1995)。本症候群は、思春期の開始と普通は関連している。初排卵時に月経があったとしても、その直後に、稀発月や無月経が確定的となる。また、軽度から中等度の多毛症がおき、肥満がよく見られる。経口避妊薬を服用している期間は、本症候群の発現を遅らせたり軽減したりする。症状に大きな差異があり、診断で見落される率が極め高く、実際の発生率は確定されてない。しかし、Polson ら (1988) は、超音波診断により、若い女性の 22% に多嚢胞卵巣が起きている可能性を指摘した。動物実験の文献から、本症候群

と環境中化学物質との関連について興味もたれる。テストステロン曝露が、性周期攪乱や無排卵の誘導を含め、雌脳発達に有意な影響を及ぼすという科学的根拠がある（第3章 3.3.5 項）。多嚢胞卵巣は、エストロゲン投与によって様々な動物モデルにおいても誘導されている（Convery と Brawer、1991）、しかし、PCOS の病理生理学を示すものとして広く認められているような動物モデルは存在しない。女性における PCOS 発生率の傾向を示すデータも存在しない。

**5.1.8.3 授乳期間の短縮** 授乳は、新生児に栄養を与える極めて重要なプロセスである。乳汁分泌には、射乳と乳汁放出を伴うものであり、脳下垂体前葉と後葉からの神経伝達物質のカスケードによって調節される二つの生理学的過程がある。内分泌攪乱作用が引き起こすこととして考えられるのは、次の通りである。

- 1) 内分泌攪乱化学物質の母体から乳児への移動と、その結果としての健康有害影響
- 2) 乳汁の産生と放出に対する異常の誘導

エストロゲンとプロゲステロンを混合した経口避妊薬は、薬理的用量によっては、女性の授乳に影響を与えるため、離乳開始時まで服用が控えられている。メキシコ北部では、大量の DDT が農業に使用され、母乳と脂肪中に高濃度の DDE が検出された。この地域での調査研究において、母乳中 DDE 濃度と授乳期間との相関関係が示された。母乳中 *p*、*p'*-DDE 濃度 12.5 ppm 以上の女性においては授乳期間中央値が 3.0 ヶ月であったのに対し、2.5 ppm 以下と濃度が最も低かった女性においては 7.5 ヶ月であった（Gladden と Rogan、1995）。この差は、明らかに外因的理由から授乳中止した事例を除外した場合でも、なお統計学的に有意であった。農薬アトラジン曝露がプロラクチン阻害を経由して授乳を起こさせなくなることが、齧歯動物において示されている（Kniewald ら、1987、Cooper と Kavlock、1997、Stoker ら、1999a、1999b、1999c）。しかし、これらわずかなヒト及び動物データから結論を引き出すことは不可能である。

### 5.1.9 生殖についての結論と勧告

ヒト生殖健康と EDCs との仮定的関連について何らかの結論を引き出そうとする際、曝露データの欠落が大きな制約要因となっている。曝露データは、たとえ入手可能な場合であっても極めて限定的であり、多くの調査研究において曝露は実測ではなく推測に過ぎない。多くのヒト調査研究に共通する他の大きな問題は、仮に影響が存在するとしても、影響を検出するにはサンプルサイズがしばしば小さ過ぎることである。すなわち、現在入手可能なヒトデータは、ヒト生殖影響が EDCs 曝露から有害影響を受けてきたとする結論を支持するには不適切である。同様に、いくつかのヒト生殖影響に地域的特異性と経時傾向が存在

する科学的根拠は存在するが、これらの影響に内分泌経路が関与するという科学的根拠を見出そうという体系的試みは、なされていない。

このような欠陥にもかかわらず、次の視点から考えると、EDCs 曝露によるヒト生殖の潜在的損傷の生物学的整合性は高いように思われる。

- 1) 内因性及び外因性ホルモンが多く過程に及ぼす既知影響についての基礎知見
- 2) EDCs 曝露された野生生物及び実験動物の有害生殖影響についての科学的根拠

生物学的整合性及びある地域におけるヒト生殖健康の劇的な変化は、懸念に充分値し、この分野の研究優先順位を高いものになっている。

特に化学物質が雌性生殖健康へ及ぼす影響に関するデータは、ヒト及び実験の文献において乏しい。女性に対する懸念は、環境中化学物質の調査研究からよりもむしろ、性ホルモンが発達及び成熟生殖機能に及ぼす影響についての生物学的知見に由来している。EDCs が関与する可能性についての評価は、確認された性比の経時傾向と地域的変動性を最大限利用することによって追跡が可能である。一方、一般集団における子宮内膜症発生率は低く、他のエンドポイントで要するよりも少数の事例でヒト研究を実施することを余儀なくしている。妊娠期間は、環境中化学物質が雌雄生殖器官に及ぼす潜在的影響を広範に調査する上で最も適した対象となり得る。

男性に対する影響については、メタ分析数件と遡及的研究1件が、いくつかの地域における経時的な精子の質的低下が存在したことを示唆するが、他の調査研究においては何ら低下が認められていない。従って、今日までの科学的根拠は、世界的な精子の質的低下傾向を支持しているとはいえない。ヒト精子の質的特徴の個人内格差及び個人間格差、調査研究対象集団の不均一性、調査研究対象集団を定義する情報の不足、多くの調査研究におけるサンプル規模上の限界、公表されている調査研究のほとんどについて質と標準化の不確実性のために、ある地域において精子産生と生殖能の経時的低下が起きている可能性は、はっきりしないままである。精子数及び精子濃度が地域的に多様であることは、もっとはっきりと起きている現象である。大規模かつ類似性が高い健常男性集団間に見出される差異は、方法論的な要因や混乱要因のみでは十分に説明がされず、環境的要因にも遺伝的要因にも関連する可能性がある。将来的には、十分に定義された集団及び同一地域の集団の様々な類型を対象とした前向き研究が必要である。既知 EDCs に曝露した男性を対象とした調査研究は非常に少ない。健全な雄性生殖を妨害する他の要因について考慮するならば、EDCs と疑われる化学物質に曝露した男性を対象とした長期にわたる症例対照研究も有用であろう。

特に停留精巣や尿道下裂については、各国において顕著な増加傾向がある精巣がんに関連している可能性があるため、これら雄性生殖器官異常の発生率について更に注意深い調査研究が必要である。動物実験データは、精巣は、成熟及び発達途上生物いずれにおいても内分泌活性化学物質によって容易に影響を受ける可能性が示唆されている。今日まで、初期曝露や成熟曝露に関連したヒト精巣変化に関する情報が無く、精巣の生長や微細な細胞変化などの様子を観察することは、かなり困難である。

ヒト精子の質の経時傾向はEDCsを巡る大きな論争を巻き起こしてきており、準不妊及び不妊男性集団に属する多くの人々に対する深刻な負荷となり得るので、この分野は、優先順位が高い調査研究に値する。

## 5.2 神経行動

### 5.2.1 緒言

第3章で述べたとおり、神経系は、内分泌系や免疫系とともに、人体の重要生理機能を調整する上での統合的役割を果たしている。これら統合的機能は、正常な発達、認知機能、及び行動にとって極めて重要である。多くの環境中化学物質（潜在的EDCsを含む）が神経毒性影響を引き起こすことが示されている（IPCS、1986、NRC、1992、IPCS、2001b）。運動障害や記憶喪失から軽度行動変化にまで種々の有害健康影響が観察されている（SpencerとSchaumburg、2000）。特に懸念されるのは、曝露が発達中の神経系に及ぼす潜在的影響である。なぜなら、正常な影響も有害な影響も、化学物質曝露期間であるtime windowに依存しており、その後の生涯において不可逆的な神経行動変化につながる可能性があるからである（Tilson、1998）。

神経系がもつ統合性質及び複雑性ゆえに、内分泌攪乱を含む多様なメカニズムを介して攪乱される可能性がある潜在的標的部位が複数存在する。化学物質が引き起こす影響は、神経系内部に直接作用する物質及び代謝産物による場合は直接的であり、最初に神経系外部によって影響を及ぼす物質及び代謝産物による場合は間接的である。その作用メカニズムを知らない限り、ホルモン作用に潜在的影響を及ぼすことが知られている化学物質についてすらも、影響が直接的か間接的かを判別することは困難な場合が多い（第3章 3.15項）。神経行動機能は、概して、化学物質から直接的影響を受けず、多様な神経内分泌系経路内において化学物質によって引き起こされた形態学的変化や機能的変化から影響を受ける。本項では、神経毒性化学物質曝露後の神経行動変化が内分泌攪乱作用メカニズムに

の程度関連しているかについて概説する。ここでは、内分泌系への影響が神経行動変化に関連性を有すると考えられる神経毒性化学物質についてのみ検討を行う。これらには、DDTのような有機塩素系農薬やその代謝産物 DDE、クロルデコン（キーポン）、クロルデン、殺菌剤類（メトキシクロル、フェナリモル）、PHAH としてポリ塩化ジベンゾダイオキシン（PCDD）、ポリ塩化/臭化ビフェニル（PCB/PBB）、ジベンゾフラン（PCDFs）が含まれる。

## 5.2.2 ヒトのデータ

### 5.2.2.1 発達過程での神経行動

**5.2.2.1.1 PHAHs.** 1995年以降に公表されたPCBsの神経発達影響に関する疫学研究文献については、Schantz（1996）の総説がある。1968年の日本（油症）と1979年の台湾（油症）の2件の大規模な中毒事件では、汚染米油経由で成人1,000から2,000名が高濃度PCB（及びその他 PHAHs）に事故曝露した。これとは別に4事例について追加的コホート研究を実施したところ、関連体液中に測定される環境バックグラウンド程度のPCB濃度と発達影響及び神経行動影響とに相関性が認められた。

日本及び台湾での油症事故は、いずれも、曝露が高濃度（Guoら1995aによる台湾での油症母親血清PCB濃度中央値は26.8 ng/mL）であり、しかも他のPHAHs（例えば、PCDFs）の影響も考えられるが、Schantz（1996）の記述通り、神経発達上の十分な情報を更なる分析のために提供している。日本の油症事故においては、顕著な皮膚影響（座瘡性病変、褐色皮膚色素沈着など）以外にも、頭痛、記憶障害、感覚減退、四肢神経痛などの中枢及び末梢神経系に由来する症状が高頻度で曝露した成人に認められた。妊娠期曝露した女性は、黒褐色の皮膚等の異常がある新生児を出産した。数年経過後の子供の一部には、持続的生長遅延、運動障害、全般的遅鈍、大幅な知能指数（IQ）低下（平均IQ70程度）が認められた。台湾の油症事故の全体像は日本の場合と類似しているが、妊娠期曝露した母親が出産した子供に対する追跡調査は、厳密に選択された対照群との比較から、より長期間に渡って更に注意深く実施されている（RoganとGladen、1992）。その結果、行動異常や活動性更新の他、軽微ではあるが系統的IQの低下（標準偏差の1/3まで）、P300潜時の高値、P300振幅の低値（P300とは、事象関連脳電位における遅発性高電位構成要素であり、決定・認識過程に付随し、刺激開始後約300ミリ秒の潜時を有する）が対照群との比較から報告されている。しかし、欠陥の重篤度と母親PCB濃度とは関連性が認められなかった（Schantz、1996）。妊娠した母親は、医師から哺育を避けるよう助言を受けたため、本質的PCB曝露は出生前に起きたと考えられる。

現在、4件の追加的コホート研究がなされている。これらの調査研究において、体内量測定値は、出生後の種々の年齢での神経行動影響と相関を示した。そのうち2件は米国のミシガン州及びノースカロライナ州での、他の2件はヨーロッパでの調査研究である（オランダにおける母乳及びヨーロッパにおけるPCBを対象とした調査研究）。ミシガンでの調査研究では、ミシガン湖魚摂食量が異なる家族の中から健康な母子ペアが募集された。一方、他の3件は、一般集団を対象とした調査研究である。すべての調査研究は、異なった媒体、すなわち出産後直ちに採取された母血清、臍帯血清や母乳においてバックグラウンドPCB濃度を測定することを特徴としている。ミシガンでの調査研究（Jacobsonら、1990）では、健常児を出産した母親8,000名以上の中から、様々な程度の過去6年間魚摂食量の報告者群とミシガン湖魚摂食量の申告がない対照群から成る計313名が、研究のために選定された。母親血清と臍帯血清の他、哺育中の母親の母乳についてもPCBsの測定が検討された。PCB測定値は、臍帯血清の約30%でしか得られなかった。臍帯血清中平均濃度は $3 \pm 2$  ng/mL、母乳中濃度は $841 \pm 383$  ng/g 脂肪であった（JacobsonとJacobson、1996）。出生から11歳までの間に神経行動試験が数回行われた。結果は次の通りである（Schantz、1996）。

- 1) 魚摂食量は、運動発達、反射減退、出生時の不安定性と負の相関性を示したが、臍帯血清中及び母乳中PCB濃度は相関性を示さなかった。
- 2) 魚摂食量も臍帯血清中及び母乳PCB濃度も、生後5ヶ月での精神発達あるいは精神運動発達と相関性を示さなかった。
- 3) 生後7ヵ月における視覚認知記憶機能は、臍帯血清中PCB濃度と負の関連性を示したが、母乳中PCB濃度とは相関性を示さなかった。
- 4) 4歳における臍帯血清中及び母乳中の高濃度PCBは、マッカーシー言語・数字記憶サブ試験成績低下と相関性を示した。
- 5) 11歳における総合IQ及び言語IQは、母親中、臍帯血清中及び母乳中PCB濃度から構成された合成曝露指標と負の相関性を示した（JacobsonとJacobson、1996）。総じて、出生後の神経行動発達は子宮内PCB曝露と負の相関性を示すが、出生後PCB曝露とは相関性を示さない。

ノースカロライナでの調査研究（Gladenら、1988）においては、一般集団から880組の母子が選定され、そのうち700組以上について子供が5歳になるまで追跡調査された。PCBsは臍帯血清から検出されなかったため、出産直後の母乳及び出産後12ヶ月までの母乳を対象に測定が実施された（出生時の中央値は1,770 ng/g 脂肪、最高値は16,000 ng/g 脂肪）。幼児の神経行動発達は、6～12ヶ月間隔で5歳まで定期的に測定され、身体計測（身長・体重・頭部周囲長）も行われた。出生時における反射減退及び緊張低下、24ヶ月までの運動発達遅延は、初期母乳試料中PCBを指標とした出産前母親のPCB体内残留量と相関性を示したが、24ヶ月以降では相関性が消失した。認知機能発達は、出生後のあらゆる年齢に

において影響を受けなかった。ここでも、ミシガンでの調査研究と同様に、神経発達遅延と PCB 曝露との相関性は、出生後曝露ではなく子宮内曝露において認められた。

オランダの母乳研究 (Huisman ら、1995、Koopman-Esseboom ら、1996) においては、グローニンゲン及びロッテルダムの大学病院で、それぞれ 200 組の健康な母子が募集された。母親の半数は母乳、あとの半数は人工栄養であった。4 種類の PCB 同族体が母親血漿及び臍帯血漿を対象に測定され、その他の PCBs 及び多数のダイオキシンが母乳試料を対象に測定された。PCB 濃度 (118、138、153、180 同族体の合計) の中央値は、臍帯血漿で 0.43 ng/mL、母親血漿で 2.2 ng/mL、母乳で 366 ng/g 脂肪であった。神経学的状態と精神発達精神運動発達を 2 週齢、3 月齢、7 月齢、18 月齢において評価した。更に 7 月齢での視覚認知記憶を測定した。神経学的状態 (緊張低下のみ、反射減退を除く) は、2 週齢、7 月齢において、母親血漿中 PCBs と負の相関性を示したが、母乳中 PCB・ダイオキシンとの相関性は認められなかった。精神発達以外の精神運動遅延は、3 及び 7 月齢において、母体血漿中 PCBs と相関性を示したが、臍帯血漿または母乳中と PCBs の相関性は認められなかった。18 月齢においては、全般的な神経学的状態及び動作円滑性は、臍帯血漿中 PCBs と負の相関性を示した (Huisman ら、1995)。視覚認知記憶機能の障害は、3 月齢及び 7 月齢の新生児 PCBs と相関性を示さなかった。この 2 コホートの 42 月齢での追跡調査は、以下に示すヨーロッパでの PCB 調査研究の中で実施されている。

ヨーロッパでの PCB 調査研究では、前出のオランダでの 2 コホートに加え、約 170 組の健康母子ペアの 2 コホートとして、フェロー諸島のデンマーク人コホート及びデュッセルドルフのドイツ人コホートが構成された。この新に構成された 2 コホートでは、2 週齢、7 月齢及び 18 月齢における神経発達及び精神運動・精神発達が研究された。また、オランダでの 2 コホートでは、42 月齢における神経発達、言語発達、認知発達が再評価された。新生児 PHAH 曝露の共通点は、臍帯や母親血漿中及び初期母乳中サンプル中 PCBs である。PCB 濃度 (オランダのコホートについては、上記参照) は、次の通りであった。フェロー諸島コホートでは臍帯血漿：測定値なし、母乳：874 ng/g 脂肪 (中央値) であり、デュッセルドルフ・コホートでは、臍帯血漿：0.42 ng/mL (中央値)、母乳：405 ng/g 脂肪 (中央値) であった。これら研究結果から次の事項が示唆される。

- 1) 7～42 月齢の精神発達と精神運動発達は、母乳中 PCBs と負の相関性を示すが、臍帯血漿 PCBs との相関性は認められなかった。また、相関性の程度は、30 か月以降に統計学的に有意であった (Walkowiak ら、2001)。
- 2) 視覚認知記憶は 7 月齢新生児 PCB 相関性を示さなかった (Winneke ら、1998)。
- 3) 認知発達及び言語発達は、42 月齢において母体血漿中 PCBs と負の相関性を示したが、臍帯血漿中 PCBs との相関性は認められなかった (Patandin ら、1999)。

4) 神経発達影響は、42 月齢新生児の PCBs と相関性を示さなかった(Lanting ら、1998)。

まとめとして、PCBs は、神経行動発達に対し有害な負荷を与えると報告されている。新生児の精神運動発達、神経学的発達及び認知発達は、対象 PCB マトリクスが（母親血漿、臍帯血漿、初期の母乳など）研究毎に異なっているものの、新生児 PCB 曝露（118、138、153、180 マーカー同族体）との相関性が見出されている。発達遅延の持続の程度については論争されており、このような影響のメカニズムの根拠は不明である。PCBs による甲状腺機能低下の作用メカニズム（おそらく内分泌攪乱に関連する）については、次で論じる。

**5.2.2.1.2 甲状腺機能障害.** 甲状腺ホルモンが成長全般及び特に脳発達において統制のとれた役割を果たしているため（第3章）、発達期における PHAHs の甲状腺機能低下作用は、神経行動障害に介在するメカニズムとなる可能性があった（Porterfield、1994）。環境バックグラウンド濃度の PCBs/PHAHs 新生児曝露に連動した甲状腺の変化は、幼児発達研究において実によく報告されている。オランダ人母乳を対象にした調査研究では、臍帯血漿中  $T_4$  及び  $T_3$  と母親血漿中（臍帯では相関性なし）PCB/PCDD TEQ とに負の相関性が認められ、2 週齢及び3 月齢血漿中 TSH と母親血漿中（臍帯では相関性なし）PCB/PCDD TEQ とに正の相関性が見出された（Koopman-Esseboom ら、1995）。人乳中の全 PCB/dioxins による毒性等価指数（TEQ）換算曝露範囲は、30.85~154.21 pg TEQ/g 脂肪であった。もう一つのオランダ人を対象にした調査研究では、PCDF/PCDD 幼児期曝露に連動した TSH 及び（予想外にも） $T_4$  濃度増加が見出され、低曝露群（8.7~28 ng ダイオキシン TEQ/kg 母乳脂肪）と高曝露群（29.2~62.7 ng TEQ/kg 脂肪）とに分けられた2群の比較がなされた（Pluim ら、1993）。また、日本人を対象にした調査研究では、1 歳児の血清  $T_4$  濃度は、産後3ヶ月に採取測定した母乳中 TCDD TEQ（脂肪重量換算で 15.2~48.5 ppt の範囲）と負の相関性を示したが、他の甲状腺機能パラメータには影響が認められなかった（Nagayama ら、1997）。これらのすべての調査研究において、甲状腺ホルモン濃度は、正常範囲内であった。そのような前臨床的变化が、その後の生長における神経行動上の欠陥や遅延の原因であるかどうかは現時点では明らかではない。ある単独の調査研究（Koopman-Esseboom、1995）のみにおいては、神経学的な正常児（ $n = 394$ ）とわずかな異常児（ $n = 23$ ）との間に甲状腺機能パラメータ上の差は認められなかった。しかし、出産後初期の曝露が重要であるとすれば、このような調査研究は、曝露期間における甲状腺の状態について、情報提供をしていないことになる。

## 5.2.2.2 成人の神経系

**5.2.2.2.1 PHAHs：神経行動及び甲状腺の影響。** 成人の職業曝露や高環境濃度曝露との関連から、PHAHの神経行動影響や甲状腺影響を調べた調査研究は数少ない。台湾での油症患者は、神経伝達速度の低下、記憶障害や感覚鈍化等の多様な神経症候群を示した。血中PCB濃度は、 $39.3 \pm 16.6$  ng/mLであった (Chen ら、1985)。4～20年間PCB曝露したコンデンサ修理業者3例について、長期持続性の末梢神経疾患と脳疾患が認められたが、内部曝露データは得られない (Altenkirch ら、1996)。主に外部曝露状況から高濃度PCB曝露したと判定された消防士では(内部曝露はアロクロール1248換算の血清中PCB濃度中央値 $6.0 \mu\text{g/g}$ 脂肪であった)、種々の心理検査(例えば、短期記憶、視覚運動能、反応時間)において対照群と差が認められた。障害の程度と個々の血清PCB濃度とに相関性は見出されなかった (Kilburn ら、1989)。コンデンサ修理業者では、甲状腺影響は見られないものの脂肪組織中PCB濃度と17-ヒドロキシコルチコステロイド分泌量との間に正の相関性が見出された (Emmett ら、1988)。PCB製造工場での元作業員あるいは周辺汚染地域居住の若年者では、対照群と比較して甲状腺容積の高値が認められたが、他の甲状腺機能パラメータには変化が認められなかった (Langer ら、1998)。

**5.2.2.3 性ホルモンと性別に依存する行動。** 発生段階における性腺ホルモンがヒト行動の性的差異に関する影響において果たす役割について、最近になって包括的かつ仮説誘導的な内容で総説化された (Collaer と Hines、1995)。この総説においては、ホルモン不均衡の臨床的症候群の他、故意のDESやプロジェスチン出産前曝露(危険な妊娠への対処のために投与)も網羅されている。DES投与された母親が出産した女兒は、性的指向や言語側性においては男性化もしくは脱女性化しているように表面上見えるが、他の面(本質的性同一性、幼児期の遊び、認識)には該当しない。DESを服用した母親が出産した男児では、行動変化上の特徴も男性行動変化を示す科学的根拠も少ない。アンドロジェンを主体としたプロジェスチン出生前曝露した女兒には、男性的行動(例えば、過度のおてんば、男性用玩具や男性の遊び仲間の指向)及び攻撃的行動との関連性が認められた。男児では、身体的攻撃性のわずかな増加と男性的遊びの減少など、影響が認められたとしてもはるかに微弱であった。プロジェステロンを主体としたプロジェスチン出生前曝露後の影響は、弱く、持続性がない。この情報は、本項に関連する。なぜなら、この情報は、性ホルモンとその結果としての行動変化との相互作用の見地から、環境中での低用量EDCs曝露によって何が起き、何が起こらないかについての基準として役立つからである。(DESのような)合成エストロジェンあるいはアンドロジェンを主体としたプロジェステロン出生前曝露は、男児よりも女兒に対して、より特徴的な性行動影響をもつらしい。

**5.2.2.3.1 PHAHs.** PHAHs と性ホルモンとの相互作用、そしてその結果としての行動攪乱は、実験的には齧歯動物では明らかに実証されているが、ヒトではデータがほとんど存在しない。PHAHs のエストロゲン様の作用が最近報告されている (Lanting、1999)。その調査研究では、哺育中の母親の人乳液量と脂肪含量とが、母親 PCB 体内残留量と正の相関性を示した。台湾の油症事故では、陰茎長の低値との相関が報告されている。このコホート中の幼児の行動異常を、出生前 PHAH 曝露のアンドロジェンもしくは抗エストロジェン作用を意味するものとして、解釈可能かどうかの判断には、更に深い注意を要する。

性別に依存する PCB 行動影響が、台湾の油症事故コホートの子供を対象に観察された。段階的難易度の迷路問題に基づく非言語の一般知能試験において曝露群中の 6～9 歳男児の点数は対照群よりも有意な低値であったが、女兒には認められなかった (Guo ら、1995b)。この結果は、出生前 PCB/PCDF 曝露による性ホルモン攪乱を示唆する。ノースカロライナのコホートを対象とした思春期までの追跡調査研究においては、影響を示す科学的根拠は、思春期の開始時期、経時変化、行動発現の見地からは、見出されなかった (Gladen ら、1996)。

**5.2.2.3.2 農薬.** 職業的農薬曝露は、男性においてはホルモン不均衡を介して受精能や受胎能の低下を起こすことが知られている (Strohmer ら、1993、Straube ら、1999)。だが、多くの農薬の既知神経毒性学影響とその原因となるホルモン影響との関連性については、ほとんど知られていない。

Gladen ら (1988) は、母乳中の PCB と DDE の濃度 (中央値は  $1.77 \mu\text{g/g}$  脂肪、個人値は  $16 \mu\text{g/g}$  脂肪にまで及ぶ) が、出生時の反射異常と反射減退と相関性をもつことを示したが、緊張低下は PCB のみと相関性を示した。この結果が、真に DDE の影響と考えられるのか、PCB と DDE の共直線性による偽の関連性を示すものかは不明である。

### 5.2.3 動物データ

内分泌攪乱化学物質の神経行動影響を対象とした疫学的調査研究は、実験的検討結果からの補強が可能である。本総説では、内分泌作用をもつ外因性化学物質による神経行動影響の範囲及び感受性の高い曝露期間を主な対象とする。だが、内分泌影響が報告されていても神経行動影響が調べられていない多くの物質が存在することに留意すべきである。

### 5.2.3.1 発生段階における曝露

5.2.3.1.1 性別に依存する神経行動への影響. 性別に依存する神経行動への影響は、両性において異なって発現される応答であるが、性的機能や生殖と直接関連はしない。そのような発達期曝露後に起きる影響に対する調査研究を表 5.6 にまとめた。

表 5.6 内分泌活性化学物質に発達期曝露したラットでの神経行動影響：性別に依存する影響

化学物質	用量・期間	影響	LOAEL	NOAEL	文献
クロルデン	0.1, 0.5, 5 mg/kg、妊娠 4日目から出産80日目	雌児動物において空間学習（シンシナティ迷路）の向上	0.1 mg/kg	—	Cassidy ら、1994
クロルデコン	1 mg/pup、誕生4日目	成熟後の雄児動物においてホルミン投与後の聴覚驚愕反応の低値、成熟後の雌児動物において同反応の高値	1 mg/pup	—	Mactutus と Tilson、1985
ニコチン	浸透式小型ポンプによって0.25 mg/kg/h、妊娠 12-20日目	成熟後の雄児動物において甘味嗜好性の高値	0.25 mg/kg	—	Lichtensteiger と Schlumpf、 1985
PCB 28	8, 32 mg/kg、経口、妊娠 10-16日目	雌児動物での遅延性空間変化の欠損	32 mg/kg	8 mg/kg	Schantz ら、1995
PCB 118	4, 16 mg/kg、経口、妊娠 10-16日目	雌児動物での遅延性空間変化の欠損	16 mg/kg	4 mg/kg	Schantz ら、1995
PCB 153	16, 64 mg/kg、経口、妊娠 10-16日目	雌児動物での遅延性空間変化の欠損	64 mg/kg	16 mg/kg	Schantz ら、1995
PCB 77	1.5 mg/kg、皮下注射、妊娠 7-18日目	雌児動物での網膜電図b波強度の低値	1.5 mg/kg	—	Kremer ら、1999
PCBs（母乳中 組成に準じた 混合物）	40 mg/kg diet、4 mg/kg body weight/day に相当、 交配50日前から出産まで	誕生時雄児動物のHPOAアロマトラーゼ活性の低値、成熟後雄児動物の甘味嗜好性の高値、同用量のAlachlor 1254工業品混合物ではこれらのエンドポイントに予想影響起きず	4 mg/kg	—	Hany ら、1999

ニコチンまたは再配合 PCB 混合物曝露後における雄児動物の甘味嗜好性の高値は、行動上の雌性化を示唆するものであり、この雌性化は、PCB について言えば、アロマトラーゼ活性

の阻害による可能性が最も高い(第3章)。オルト塩化 PCB 同族体の単回曝露後に認められる遅延性空間変化の消失は、腹側被蓋から強度のドーパミン影響を受けている前頭皮質の変化を示唆する。ドーパミン分泌がエストロゲン濃度に依存していることが、雌のみにこのような欠陥が起きる原因であろう。だが、この実験ではエストロゲンの濃度と周期性については研究されていない(Schantz ら、1995)。クロルデンによって引き起こされる雌動物の空間学習向上は、雄性化を示すものであるかもしれない。なぜなら、雌動物は、エストロゲン濃度が低い発情間期においてこの種行動性がより高まるからである。クロルデコンによる聴覚驚愕反応(Mactutus と Tilson、1985)及びコプラナーPCB 77による網膜電図(Kremer ら、1999)において、応答が性別に依存する理由は、今だに不明である。

**5.2.3.1.2 性分化及び性別に依存する行動.** 内分泌作用を有する化学物質が発生神経過程に及ぼす影響中、性行動や生殖に直接関係する影響を表 5.7 にまとめる。卵巣摘除後にテストステロンを投与した雌児動物においては、クロルデコン投与後にマウンティング回数の高値が認められた(LOAEL : 0.5 mg/pup、NOAEL : 0.25 mg/pup、Gray、1982)。

この研究では、TCDD による脱雄性化も、雄類似の性行動の消失から示唆される(Mably ら、1992)。また、TCDD は、去勢後卵巣ステロイド投与された雄動物において雌性化を引き起こした。だが、TCDD が引き起こす影響を対象とした他の研究では、このような影響はこれほど顕著には発現していない(Gray ら、1995a、1995b)。

表 5.7 内分泌活性化学物質に発達期曝露したラットでの神経行動影響：性分化と性行動

化学物質	用量・期間	影響	LOAEL	NOAEL	文献
クロルデン	0.1, 0.5, 5 mg/kg、 妊娠4日目から出産 80日目	雄児動物の挿入潜時の低値、射精 前挿入回数の高値、総挿入回数 の高値	0.1 mg/kg	—	Cassidy ら、1994
フェナリモル	350 mg/kg diet、35 mg/kg body weight に 相当、妊娠0日目から 出産5日目	雄新生児 HPOA 中の核 ERs 濃度の低 値、雌新生児 HPOA 中の E <sub>2</sub> 及びエス トロン濃度の低値	35 mg/kg	—	Hirsch ら、 1987a、1987b
TCDD	64, 160, 400, 1,000 ng/kg body weight、 経口、妊娠15日目	脱雄性化：雄児のマウント、挿入、 射精潜時の高値	64 ng/kg	—	Mably ら、1992
		雌性化：去勢かつ卵巣ステロイド 投与された雄児のロードシス指 数・スコアの高値	160 ng/kg	64 ng/kg	
TCDD	700 ng/kg、経口、妊 娠15日目	Mably ら、1992 の結果の追試：影 響は ERs 数や性的二形性脳核容積 の変化によるものでない	700 ng/kg	—	Bjerke ら、1994
TCDD	1,000 ng/kg、経口、 妊娠15日目	母動物交換において哺乳期曝露に よる雄児の性行動の雌性化、脱雄 性化については不明瞭	1,000 ng/kg	—	Bjerke と Peterson、1994
TCDD	1,000 ng/kg、皮下注 射、妊娠8から15日 目	Mably ら(1992)と Bjerke ら(1994) の研究とは対照的に雄の性行動は TCDD によってほとんどもしくは全 く影響を受けず	1,000 ng/kg	—	Gray ら、1995b
TCDD	1,000 ng/kg、妊娠15 日目	Long-Evans 雌児動物において膈内 糸状物、非曝露対照群雄の無挿入 マウントと射精潜時の高値による 交尾困難	1,000 ng/kg	—	Gray と Ostby、 1995
TCDD	1,000 ng/kg、経口、 妊娠15日目	発情期前雌児動物において視床下 部、子宮、卵巣での ER mRNA 濃度 の高値、下垂体での同低値。DNA 結 合は子宮で高値、視床下部で低値、 卵巣で差なし	1,000 ng/kg	—	Chaffin ら、1996
ピンクロ ズリン	200 mg/kg。妊娠14日 目から出産3日目	雄児動物において挿入と射精の消 失	200 mg/kg	—	Gray ら、1994

**5.2.3.2 離乳後曝露.** 性別に依存する行動及び性行動に対する内分泌活性化学物質曝露後の影響について注力された神経行動学的な調査研究結果を表 5.8 と表 5.9 に示す。ラットでの研究以外にも、メトキシクロル 200 mg/kg/day を 2 週間経口投与したハムスターにおいても、性行動影響が検出されている。卵巣摘除雌では、プロジェステロンでプライミング後のコードシス行動の高値が認められた (Gray ら、1983)。性別に依存する行動も性行動もメトキシクロルのエストロゲン影響を示した。ビスフェノールAにおいても同様であった。一方、フェナリモルは、脳内  $E_2$  受容体数の低値のような兆候に加え、マウンティング行動の欠損を指標とする雄の脱雄性化を示した。このような影響は、脳内アロマターゼ活性を標的とした発達阻害を原因とする可能性が最も高い (第3章)。

表 5.8 内分泌活性化学物質に離乳期曝露したラットでの神経行動影響：性別に依存する行動

化学物質	用量・期間	影響	LOAEL	NOAEL	文献
メトキシ クロル	400 mg/kg、経口、生 後 22 日目	雌被験動物において卵巣摘除前の 車輪走行活性の高値、卵巣摘除対 照群とは対照的に卵巣摘除後も同 活性の低値は認められない	400 mg/kg	—	Gray ら、1988
メトキシ クロル	200 mg/kg、経口、生 後 104 日目から試験ま で	プロジェステロン投与による拮抗 を受けた雌被験動物において卵巣 摘除後の車輪走行活性の高値	400 mg/kg	—	Gray ら、1988

表 5.9 内分泌活性化学物質に離乳期曝露したラットでの神経行動影響：性行動

化学物質	用量・期間	影響	LOAEL	NOAEL	文献
ビス フェノールA	200 mg/kg/day、皮下注射、 3 日間	卵巣摘除した雌動物でのロードシ ス指数は 1	200 mg/kg	—	Gray と Ostby、 1998
フェナリモル	4, 8, 17, 35, 70 mg/kg、 生後 21-170 日	雄動物でのマウント数の低値、マ ウント潜時の高値	4 mg/kg	—	Gray ら、1991
フェナリモル	50 mg/kg diet、35 mg/kg body weight に相当、7 日 間	卵巣摘除した雌動物での HPOA 及び 下垂体での核 E <sub>2</sub> 受容体濃度の僅か な高値（有意差には至らず）	35 mg/kg	—	Hirsh ら、 1987a, 1987b
フェナリモル	350 mg/kg diet、35 mg/kg body weight に相当、2 週 間	成熟雄動物での HPOA 及び下垂体で の核 E <sub>2</sub> 受容体濃度の非有意な 54% の低値	35 mg/kg	—	Hirsh ら、 1987a, 1987b
メトキシ クロル	400 mg/kg、経口、生後 22 日から成熟まで	卵巣摘除した雌動物でのプロゲス テロンによるプライミング後のロ ードシス指数（ロードス回数/マ ウント回数）は 1、卵巣摘除した対 照群でのプライミング後の同指数 は 0	400 mg/kg	—	Gray と Ostby、 1998
メトキシ クロル	200 mg/kg、経口、生後 104 日から試験実施期間中	卵巣摘除した雌動物でのロードシ ス指数（ロードス回数/マウント 回数）は 1	200 mg/kg	—	Gray ら、1998
メトキシ クロル	50, 200 mg/kg、経口、生 後 21 日から成熟まで	雄動物でのマウント数、精子数の 低値	50 mg/kg	—	Gray と Ostby、 1998
PCB	10 mg/kg/day、成熟動物 に対し 30 日間	雌動物での精子付着腔スメア率の 低値（交尾受け入れの低値か）	10 mg/kg	—	Brezner ら、 1984

#### 5.2.4 甲状腺ホルモン

神経発達における甲状腺ホルモンの役割（ニューロン新生、中枢神経系への細胞の移動、及び細胞分裂）はよく知られていることから、甲状腺ホルモンに依存した過程を介して神経行動影響を引き起こすと想定される内分泌活性化学物質については、発達中の動物を対象として精力的に研究がなされてきた。結果を表 5.10 にまとめる。末端神経タイプ 1 のチロキシン 5' -デオジナーゼとは対照的に、循環  $T_4$  濃度減少に応答して中枢神経系タイプ 2 のデオジナーゼ活性増大が認められ、 $T_4$  から  $T_3$  への脳中変換減少を打ちす方向で作用した。このような活性増大は、PCB 同族体又は工業品 PCB 混合物への単回、発達期曝露後に検出された (Morse ら、1993、1996)。もう一つの PCB 神経行動影響は、低周波音域での聴覚閾値上昇であり、甲状腺ホルモンに対する作用が介在することが示唆されている。すなわち、発達期における  $T_4$  投与によって PCB 曝露影響が部分的に修復される (Goldey と Crofton、1998)。不明な点は更に多いが、コリンアセチルトランスフェラーゼについても同様のことが言えるかもしれない (Juarez de Ku ら、1994)。薬物識別学習におけるドーパミン/セロトニン相互作用への影響については、PCB 誘導性影響及び甲状腺機能抑制的物質影響との類似性が示されているが、 $T_4$  投与による回復は認められていない (Lilienthal ら、1997)。

表 5.10 内分泌活性化学物質に発達期曝露したラットでの神経行動影響：甲状腺ホルモンが介在する影響

化学物質	用量・期間	影響	LOAEL	NOAEL	文献
PCB 126	250, 1,000 ng/kg、経口投与、交配前35日から生後21日まで	低周波音域での聴覚閾値の高値	250 ng/kg	—	Crofton と Rice, 1999
PCB 77	1 mg/kg、皮下注射、妊娠7-18日目	児動物でのバスピロンによるアポモルフィン反応阻害の低値、甲状腺機能抑制的 化学物質への発達期曝露に類似	1 mg/kg	—	Lilienthal ら, 1997
PCB 169	0.2, 0.6, 1.8 mg/kg、経口、妊娠1日目	母動物、胎児（妊娠20日目）、児動物（生後7及び21日）での全脳内II型T45'- デオジナーゼ活性の高値	1.8 mg/kg	0.6 mg/kg（妊娠20日目では1.8 mg/kg）	Morse ら, 1993
PCB 77 と PCB 169	PCB 77 を 1 mg/kg、PCB 169 を 0.6 mg/kg、経口、妊娠2-18日目	胎児（妊娠20日目）での全脳内II型T45'- デオジナーゼ活性の高値、雌児動物（生後21日）における同活性の低値	PCB 77 を 1 mg/kg と PCB 169 を 4 mg/kg		Morse ら, 1993
アロクロール 1254	1, 4, 8 mg/kg、経口、妊娠6日目から生後21日まで	児動物（生後24日）での聴覚驚愕反応の低値、低周波音域での聴覚閾値の不可逆的高値	4 mg/kg	1 mg/kg	Goldey ら, 1995
アロクロール 1254	1, 4, 8 mg/kg、経口、妊娠6日目から生後21日まで	児動物での低周波音域に対す聴覚驚愕反応の低値	4 mg/kg	1 mg/kg	Herr ら, 1996
アロクロール 1254	8 mg/kg、経口、妊娠6日目から生後21日まで	児動物（生後23日）での低周波音域に対す聴覚驚愕反応の低値、成熟後における同反応の高値、低・高周波音域での聴覚閾値の不可逆的高値、T4投与による低・高周波音域での聴覚閾値の可逆的高値だが聴覚驚愕反応には可逆性なし	8 mg/kg		Goldey と Crofton, 1998
アロクロール 1254	62, 5, 125, 250 mg/kg diet、6.25, 12.5, 25 mg/kg body weight に相当、妊娠0日目から生後21日まで	児動物での海馬及び前脳基底部内コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の低値、T4投与による海馬での部分的緩和	6.25 mg/kg		Juarez de Ku ら, 1994
アロクロール 1254	5, 25 mg/kg、経口、妊娠10-16日目	胎児（妊娠20日目）での前脳内II型T45'- デオジナーゼ活性の高値、雌児動物（生後21日）における同活性の低値	5 mg/kg		Morse ら, 1996

## 5.2.5 神経行動に関する結論と勧告

数多くの神経行動変化について、影響の範囲については必ずしも一致しないものの、出産前や新生児における PHAHs（主として PCB）曝露との関連が報告されている。出産前や新生児における PHAHs との関連において、実に疑いのない甲状腺機能低下影響が見出されているが、神経行動への有害影響の原因的役割をもつかどうかは、既存ヒトデータからは推論できず、PHAHs が性ステロイドに及ぼす相互作用についても同様のことが言える。生物学的整合性は、いくつかの潜在的内分泌攪乱化学物質を用いた動物実験研究から得られており、性別に依存的な行動や性行動に対する曝露影響が性ステロイドを介在することを示している。ヒト疫学的調査研究においては、このようなタイプの行動測定が組み入れられることは稀である。唯一の例外は、台湾油症事故の子供を対象にした調査研究であり、ある特別な空間構成知能試験における欠陥が男児のみに報告されている。実験的研究においても、ある種の神経行動エンドポイントに作用する甲状腺ホルモン介在影響が示されており、このような影響は、発達の決定的な時期に曝露が起きると攪乱される可能性がある。

内分泌攪乱及び性ステロイドや甲状腺ホルモンへの影響に関する調査が主な注目を集めてきた。他のホルモンについても、生合成阻害、代謝促進、あるいは標的の変化に起因し得る影響について調べられてきた。発達、損傷後の再生、加齢、種々神経系疾病・神経毒性物質・酸化ストレス・その他有害影響に対する防御などの、神経の柔軟な適応性に関連した様々な過程に関与しているとされている。神経系が他の系よりも有害な現象に対する感受性が高いことを思えば、内分泌攪乱化学物質は、これらすべての過程でのホルモン作用を変化させているのかもしれない。神経の柔軟な適応性に対する影響は、成人器官の環境変化に対する適応能をも阻害しているのかもしれない。神経系自身がプレグネノロン、デヒドロエピアンドロステロン、プロジェステロン等、いわゆる神経ステロイド及び代謝物を産生していることも知られている。このように広範なステロイド介在影響に対し内分泌活性化学物質がどのように影響しているかについては、現時点では情報がない。

## 5.3 免疫系

### 5.3.1 緒言

**5.3.1.1 免疫系の構造と機能の概要.** 免疫系の主要な機能は、感染的因子とある種の腫瘍性細胞に対する防御である。様々な細胞型及びそれらが分泌する可溶性介在物質は、精巧な制御下のもと免疫系機能を発揮する。主要な防御は、非特異的すなわち先天的な抵抗

力と、特異的すなわちリンパ球を介する後天的免疫力とに大別される（IPCS、1996）。

免疫系構成成分は全身に存在している。リンパ球成分はリンパ器官において見出され、一次リンパ器官、すなわち骨髄、胸腺から成る中枢リンパ器官と、二次リンパ器官、すなわちリンパ節、脾臓、粘膜上リンパ組織と呼ばれる分泌表面上リンパ組織から成る末梢リンパ器官によって構成される。単核食細胞系と呼ばれる単球・マクロファージ系列の食細胞は、リンパ器官及び肝臓内クッパー細胞、肺内肺胞マクロファージ、腎臓内糸球体間質マクロファージ、脳内グリア細胞のリンパ節外部位においても発生する。多形核白血球は、主に血液と骨髄に存在し炎症部位に集積するが、非特異的防御の最前線を担っている。

宿主が病原体に初接触した後に、特異的免疫応答が誘導される。この第二の防御ラインの特徴は、抗原あるいはエピトープとよばれる決定因子による特異的認識であり、B リンパ球及びT リンパ球の細胞表面受容体が介在する。特異的抗原作用に続き、受容体を持つ細胞が刺激を受け、抗原を特異的に誘導する後続細胞クローンを産生する。特異的免疫応答は、非特異的応答効率を促進し、病原体に対する非特異的防御を強化する。特異的免疫の最も本質的特性は、記憶が形成されることである。同一の抗原が再度接触した場合は、より迅速かつ強力で、しかも高度に調節された応答が起きる。

特異的免疫においては、2つの武器が知られている。すなわち、体液性免疫と細胞介在免疫もしくは細胞免疫である。体液性免疫では、細胞表面受容体による抗原認識後、B リンパ球が刺激を受ける。成熟B細胞（血漿細胞）は、特異的免疫グロブリンの産生を開始し、特異的免疫グロブリンは血清内または粘膜表面で抗原として働く。細胞免疫にはT リンパ球が介在する。T リンパ球は、組織適合抗原の意味での抗原提示細胞によって提示された場合は、抗原を認識する。すなわち、これらの細胞は、抗原特異性に加え限定的認識性を示す。種々免疫応答（体液性免疫を含む）へのヘルパー細胞としてのT細胞の機能は、炎症細胞の回復に関与しており、細胞毒性T細胞として抗原特異的認識後に標的細胞を殺すことができる（Schuurman ら、1991、IPCS、1996、Weigle、1997による詳細な総説あり）。

**5.3.1.2 EDCs が引き起こす免疫毒性影響。** 免疫系が化学損傷に対し受動的標的として反応すれば有害影響が起き、免疫機能にも変化が起きる。免疫系が、特異的免疫応答の一部として、化学物質の抗原特異性に応答する場合にも、毒性が発現する。これが過敏症でありアレルギーである。化学物質が引き起こす毒性は、免疫系を標的としており、感染性疾患や腫瘍性疾患発生率の増加、アレルギー疾患や自己免疫疾患の悪化のような、免疫抑制及び潜在的疾病感受性増大を引き起こす。（Schuurman ら、1991、IPCS、1996、1999）。特定EDCs曝露後に免疫毒性が発生する可能性があるが、免疫系への直接的影響と内分泌攪

乱への二次的影響とを区別することが重要である。メカニズム既知の（EDCs も非 EDCs も含めた）化学物質に対する免疫毒性反応のほとんどは、目下のところ内分泌影響には関与していない。それにもかかわらず、免疫系と神経内分泌系は、密接に応答を交わし協調して生理学的恒常性を維持している。（第3章 3.15 項）。化学物質が内分泌メカニズムを介して免疫機能に有害影響を及ぼす可能性は充分あり、このうち既に知られている事例数件について以下で議論する。

ヒトの疾病の増加は、免疫機能不全の究極的な結果であり、検出可能なエンドポイントであるが、因果関係の特定は困難である。従って、化学物質による直接的な免疫有害影響を検出し評価するには、実験モデルに信頼性を置かなくてはならない。免疫機能の評価のための広範な方法が既存である。多くの国において監督機関は、化学物質の免疫毒性を評価するために、多段階用量 28 日間ラット毒性試験を要求している。この試験の第一段階のスクリーニングは、OECD ガイドライン 407 (OECD, 1995a) で採用されているように、特異的及び非特異的な免疫系の指標類全般が取り入れられている。これらの指標は、甲状腺器官の重量及び組織学的変化を検査することによって、一次及び二次リンパ組織内の T 及び B リンパ球細胞に対する毒性を評価するものである。投与実験のように曝露が粘膜部位において起こる場合には、粘膜性リンパ組織を検査することも有意義である。この第一段階のスクリーニングにおいて、免疫有害影響が検出され、他毒性影響の二次的影響とは考えられず、他毒性影響に近い用量で起きている場合、第2段階の試験が提起される。第2段階には、細胞免疫及び体液性免疫、マクロファージ機能、ナチュラルキラー細胞活性、宿主の防御力などを実験的感染系において評価するために極めて多様な *in vivo*、*ex vivo*、*in vitro* 試験が存在する。EDCs に対する知見の進歩に合わせ、この第2段階スクリーニングに他の免疫力評価試験を取り入れていくことも必要であろう。

宿主の抵抗力を評価するモデルが存在すれば、実際の免疫機能攪乱過程を解明する手段となるため、リスク評価にとって極めて有力である。様々な宿主抵抗力評価モデルは、特殊性あるそれぞれのモデル内メカニズムに基づき、それぞれの免疫系構成要素に対応している。従って、免疫毒性化学物質曝露が免疫力に及ぼす影響の評価には、単一の宿主抵抗力モデルが用いられることはない (Neumann, 1995、IPCS, 1996)。

### 5.3.2 ヒトデータ

ヒト及び実験動物を対象とした過去 20 年間の調査研究において、免疫系が医薬品や環境中懸念物質など、多くの化合物質の標的となっていることが明確に示している。だが、証明された内分泌攪乱メカニズムを介してヒト免疫系に変化を引き起こすような化学物質は、

数える程しかない。そのようなメカニズムは、DES についてならば明らかになっている。PCBs、PCDFs、PCDDs については、胸腺毒性は、他のほとんどの標的器官同様、AhR 結合が介在し胸腺ホルモン様影響を発現させているように観察される。よって、免疫毒性に内分泌攪乱メカニズムが介在すると考察することが可能である。未成熟期にプロジェステロンを投与すると免疫抑制を引き起こすことが示されているが、報告されているメカニズムには議論の余地がある (Siiteri ら、1977、Schust ら、1996)。また、出生期や若齢期にメトキシクロル曝露後の成熟ラットで報告されているように、内分泌攪乱作用を示すものの免疫機能には影響しない化学物質もある (Chapin ら、1997b)。従って、メカニズムが知られている免疫毒性化学物質がいくつかあるが、それらのほとんどは、内分泌攪乱作用に普通関与しない。

**5.3.2.1 DES.** ヒト及び実験動物における DES 曝露後の免疫学的影響については、Blair ら (1992) 及び Golden ら (1998) による総説がある。DES 子宮内曝露後の男性を対象とした長期免疫影響については限定的データしか存在しない。免疫刺激の科学的証拠としては、生殖器奇形あるいは子宮頸部・膣腺症兆候が認められる 8 名の女性において、有糸分裂促進剤 PHA 及び PWM に対するリンパ増殖応答の高値が報告されている (Ways ら、1987)。もう 1 つの小規模の調査研究では、子宮内 DES 曝露に連動した生殖器官変化をもつ女兒を対象としており、ナチュラルキラー細胞機能上の変化が示唆された (Ford ら、1983)。

2 件の大規模な子宮内 DES 曝露コホートを対象に、子宮内曝露の潜在的な免疫学的意義を調べるための調査研究がなされた。こられの調査研究から、DES 曝露したヒトでは一般集団 (Wingard と Turiel、1988) または調査に参加した非曝露女性群 (Noller ら、1988) と比較して、免疫機能失調性の疾病、すなわち呼吸器感染症、喘息、関節炎、狼瘡に対する生涯罹患率が高値であることが示唆された。それぞれ適切な対照群をもつ 2 件の DES 曝露女性群を対象とした追跡調査研究では、一般的な 5 種、それ以外の 6 種のウイルス疾患において、罹患率や血清力価に有意差は認められなかった。だが、DES 曝露の女性群において細菌感染 (連鎖球菌性咽頭炎) 後に、比較的稀な免疫学的過敏症、リウマチ熱罹患率の高値が認められた (Blair ら、1992)。その後の調査研究では、DES 曝露及び非曝露女性群の血清を対象に、自己免疫疾患に関連する因子が存在するかどうか検査され、免疫グロブリン濃度も測定された (Blair、1992)。赤血球抗原に対する高い抗原力価が認められる率は、対照群よりも DES 曝露女性群において高く、血清 IgA 値に有意な高値が認められた。Blair (1992) は、出生前 DES 曝露したヒトが基礎免疫機能に重大な欠陥が顕著化することは一般的にないが、免疫調節上の欠陥に関連する自己免疫疾患等の発生傾向は強まる、と結論している。

5.3.2.2 PCBs、PCDFs、PCDDs. PCBs、PCDFs、PCDDs 免疫影響に関する総説としては、Birnbaum (1995)、Vos ら (1997、1998)、Golden ら (1998) を参照されたい。

5.3.2.2.1 事故曝露. イタリアのセベソ住民を対象とした疫学的調査研究では、一部の住民が比較的高濃度の TCDD 曝露を受けているが、有糸分裂促進剤に対する T 細胞や B 細胞の応答や血清免疫グロブリン濃度に異常は認められなかった (Reggiani、1978)。その他の事故曝露条件では、ヒトへの免疫有害影響が認められている。1971 年の米国ミズリー州では、未舗装道路の防塵目的で移動住宅駐車場に含 TCDD 廃油が散布された。この廃油に曝露した人々を対象とした総合調査では、免疫変化は認められなかった。この曝露群では、DTH 皮膚試験でのアネルギー頻度と相対アネルギーに有意な高値と、サブセット試験での異常 T 細胞発生率、1.0 未満の  $T_4/T_8$  比発生率、T 細胞機能試験での異常発生率に統計的有意差に至らない高値が認められた (Hoffman ら、1986)。この結果は、これらの変化に内分泌が介在するかどうかについては疑問を残すものの、長期の TCDD 曝露が細胞免疫抑制に関連することを示唆している。免疫アネルギーが認められた個人を対象とした追跡調査では、その後もアネルギー性であった人は皆無であった。著者らは、このような現象に対する最も可能性が高い解釈として、最初の調査研究に用いられた皮膚試験の能力が低いこと、あるいは、最初の試験において対抗原感作作用が起きたことを想定している (Evans ら、1988)。同群を対象に臨床症状と TCDD 体内残留量との相関を調べた他の調査研究では、CD8 T 細胞百分率及び絶対数に有意な高値、 $CD_4/CD_8$  比の有意な低値が示された。妊娠期間中及び出産後に移動住宅駐車場に居住した母親が出産した子供 15 名を対象に、リンパ球の表現型を分析したところ、ヘルパー・インデューサ T リンパ球 (CD29/CD4) サブセット頻度の有意な低値、CD8 サブセット頻度の有意な高値、L 鎖をもつ B 細胞 (CD19) 頻度の有意な低値が示された (Smoger ら、1993)。ミズリー州の TCDD 曝露群を対象としたもう 1 件の調査研究では、胸腺ペプチドであるチモシン  $\alpha$  の血清中濃度の有意な低値から、TCDD 曝露と胸腺上皮活性との相関性を示唆している。(Stehr-Green ら、1989)。これらのデータは、免疫毒性の原因として内分泌が介在するという説を支持するものである。

TCDD 関連のポリハロゲン化芳香族炭化水素に曝露した台湾住民の間に免疫変化が観察されてきた。PCDFs と PCBs に事故汚染した米油の摂取により、座瘡様皮膚病変、皮膚と爪での色素沈着、肝臓障害、免疫機能異常 (台湾での油症) を引き起こした。血清 IgM 及び IgA 濃度、末梢血液中 T-リンパ球百分率は減少した (Chang ら、1981)。DTH 応答を用いた調査では、細胞免疫の抑制が示された (Chang ら、1982)。台湾油症の母親が出産した子供についても調査された。曝露児では、生後 6 ヶ月間での気管支炎 (Rogan ら、1988)、学齢期中の中耳炎 (Chao ら、1997) に対照群と比較して有意な発生率の高値が認められた。

前述の通り、1968年の日本でも台湾油症での中毒に類似した油症が、PCBs及びPCDFs汚染米油曝露後に発生した。油症患者は、頻繁に呼吸器感染を起こした。血清中IgE及びIgM濃度は、中毒開始から2年間に渡って大幅に低下したが、ほとんどの事例で正常濃度に回復した。呼吸器症状は更に長期間継続した（Shigematsuら、1978）。

フィンランドでのPCB事故後PCDFsとPCBsに曝露した作業員について、免疫変化が報告されている。曝露5週間後の末梢血中T細胞数の低値及びほとんどの場合での7週間後の正常値への回復が、調査から示された。T-ヘルパー細胞/T-サプレッサー細胞比の低値も認められた。曝露者のほとんどが、事故後7ヶ月の間に上部呼吸器感染に最低1回は罹患した（Eloら、1985）。TCDD事故曝露から17年後の作業者を対象とした調査研究からは、TCDD曝露者の血中抗核抗体と抗原抗体複合体とが、対照群と比較して有意な高頻度で検出されることが示された（Jenningsら、1988）。

**5.3.2.2.2 職業曝露。** 職業曝露における調査研究では、免疫変化がほとんど示されていない。1962年から1971年のベトナムでTCDD含有除草剤を散布した米国空軍部隊、枯葉作戦からの退役軍人においては、免疫変化（DHT応答、リンパ球サブポピュレーション、血清免疫グロブリン、自己抗体）とTCDD曝露カテゴリーとの確固とした関連性を示す科学的根拠は見出されなかった（Michalekら、1999）。化学工場での除染作業に従事した労働者においては、TCDDその他のPCDDs及びPCDFs体内残留量にある程度の高値が認められたが、末梢血液中リンパ球数（Neuberら、1993）とリンパ球増殖応答（Neubertら、1995）においては対照群との比較において変化は認められなかった（Neubertら、1993）。試験20年前の数年間に高用量TCDD曝露した工場労働者においては、血中リンパ球サブセットも、有糸分裂促進剤によるT細胞及びB細胞のリンパ球増殖応答も検出されなかった（Tonnら、1996）。だが、TCDD曝露被害者では、ヒトリンパ球抗原-同種リンパ球やインターロイキン-2による増殖応答における低値が認められた。Tヘルパー細胞機能に対する長期の抑制的影響は、末梢血液中細胞の絶対数減少よりもむしろ個々の細胞機能の低下による可能性が高いと結論された。

**5.3.2.2.3 一般集団の曝露。** 母乳哺育に対する人工乳哺育、出生前曝露に対する出生後曝露が免疫学的パラメータに及ぼす影響について、出生から18月齢までの健常児（オランダのPCB/ダイオキシン研究）を対象に調査が実施された（Weisglas-Kuperusら、1995）。全研究対象群は健康な母子207組であり、内、子供105名は母乳哺育、子供102名は人工乳哺育であった。出生前PCB曝露は、PCBの合計量（118、138、153、180 PCB同族体）により推定された。出生後PCB/ダイオキシン曝露は、母乳中総TEQ（17種のダイオキシンと8種のダイオキシン類似同族体による）と母乳哺育週間数との積から算出された。出産前

後の PCB/ダイオキシン曝露時期と上部・下部呼吸器症状や体液性抗体産生とは、相関性は認められなかった。全体及びダイオキシンの TEQ は、幼児の T 細胞サブポピュレーションの有意な高値との相関性を示した。出生前後の PCBs とダイオキシン曝露は、3 月齢での単球数及び顆粒細胞数の有意な低値との相関性を示したが、18 月齢では同相関性は消失した。また、出生後曝露の母乳哺育群においては、B 細胞マーカーに有意な低値が認められた。このような変化が幼児期以降も持続するかどうかを調べた追跡調査においては、就学前児童において、出生前 PCB 曝露と T 細胞数の高値、麻疹抗体濃度の低値、喘鳴を伴う息切れの低値とに相関性が認められた。体内残留量は、その時点での中耳炎再発率と水痘再発率の高値、アレルギー疾患発生率の低値との相関性を示した (Weisglas-Kuperus ら、2000)。

### 5.3.3 実験データと動物データ

**5.3.3.1 DES.** 3 章 (3.15 項) で論じた通り、Luster ら (1984) は、DES 等いくつかのエストロゲン様化学物質の免疫毒性が、主にエストロゲン性に由来するものであるとの科学的根拠を提示している。外因性エストロゲンの免疫毒性は、胸腺及び胸腺依存性免疫変化において顕著であり、薬理的投与濃度で起きるため、微弱なエストロゲンに対する低濃度曝露をすれば必ず免疫毒性影響が発現し得るのかどうかという問題提起をしている。この点は、低濃度曝露で強力な免疫毒性を示す TCDD (5.4.3.2 項) とは対照的である。

胸腺毒性の原因となるメカニズムは、胸腺細胞及び非リンパ系胸腺上皮細胞と化学物質との直接的相互作用を介して発現し、その結果、おそらく ERs や受容体構造との結合によって上皮細胞からの可溶性免疫調節因子放出が起きているらしい。動物実験による調査研究から、Golden ら (1998) は、DES の影響はヒト子宮内曝露での報告と一般に一致すると結論づけている。総じて、充分量の動物データが、B 細胞異常応答、T 細胞異常応答、ナチュラルキラー細胞の活性低下など、DES 子宮内曝露後の免疫変化を多々実証している。このような影響と齧歯動物での腫瘍形成との関連は知られていない。ヒトではこのような影響が正常過程でも有り得るからである。子宮内曝露後の免疫系影響のほとんどは、動物の生涯を通して持続し、場合によっては加齢と共に増悪する。よって、免疫機能異常性疾患には、DES 子宮内曝露したヒトを対象にした継続的監視が前提条件となる。

**5.3.3.2 TCDD.** TCDD 誘導性の胸腺萎縮症メカニズム調べるために多くの調査研究が行われてきた (Vos と Luster、1989、De Waal ら、1997 による総説あり)。副腎切除及び下垂体切除を行っても TCDD 作用に影響しないので、ストレスホルモンの寄与のような、いくつ

かの間接的機構は除外される。成長ホルモン、小摂食量、亜鉛欠乏などが果たす役割もすべて除外された。マウスにおいては、TCDD への感受性は遺伝的に決定されていた。すなわち、感受性は、芳香族炭化水素ヒドロキシラーゼを誘導する細胞質受容体蛋白質をコードする遺伝子部位として単離された。この AhR は TCDD と高い親和性を有し、(応答性をもつ系統の) マウス胸腺及びラット胸腺において高濃度検出された。胸腺萎縮症には AhR が介在するため、この応答は、TCDD 同族体の毒性等価指数を決定するのに利用されてきた (Safe, 1990、Vos ら、1997、1998)。ヒツジ赤血球に対する脾臓プラーク形成細胞応答、胸腺依存性体液性免疫応答にも AhR が介在しており、同じ目的に用いられてきた。

骨髄前胸腺細胞が TCDD 誘導性の胸腺毒性の標的ではないかと主張されてきたが、TCDD の胸腺への影響は上皮細胞を経由する可能性もある (De Waal ら、1997)。マウスとヒト双方の培養上皮細胞を用いた *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において、上皮細胞への影響を経由した胸腺萎縮が示される。上皮細胞と共存培養後の胸腺細胞のリンパ球増殖能力増加は、上皮細胞を TCDD で予め処理すると低下する。ヒトの胸腺が TCDD 毒性作用の標的となっていること、しかも、ヒト胸腺の感受性が応答性マウス系統の細胞と同程度であり、マウスデータをヒトリスク評価に適用することが妥当であることが、これらの研究から強く示された。第二の議論は、TCDD 応答性 C57Bl/6 系統と TCDD 抵抗性の DBA/2 系統のマウス放射線キメラを巡って提起される。このキメラにおいて、TCDD が誘導する細胞毒性 T リンパ球活性抑制は、ドナー (骨髄、次いで胸腺細胞) によってではなく、ホスト (上皮細胞) によって決定されている。第三に、TCDD がラット胸腺上皮に作用し、上皮細胞を凝集させ、異常な上皮細胞型の様相を呈し、皮質上皮が一層分化した状態をもたらすことが示されている。最後に、5.4.2.2.1 項で論じたとおり、ミズーリ州で TCDD 曝露した人々を対象とした調査研究では、TCDD 曝露と胸腺上皮のホルモン分泌活性との相関性が示唆された。すなわち、TCDD が誘導する胸腺萎縮症は、T 細胞の成熟と分化を引き出すのに必要な支援を上皮細胞が提供出来なくなったとみなせば、説明がつくであろう。

胸腺上皮細胞に対する影響とは別に、ラット胸腺細胞に対する TCDD の直接的作用が *in vitro* 試験で示されており、カルシウム依存性エンドヌクレアーゼ (核酸分解酵素) による DNA の断片化と細胞死 (アポトーシス) が起きる。だが、TCDD によって有意な胸腺萎縮が認められる *in vivo* 試験においては、アポトーシスは、*in vivo* での胸腺細胞破壊の最も可能性が高いメカニズムとはみなされない。また、骨髄幹細胞に対する TCDD の直接作用も提唱されてきたが、TCDD 処理ドナー骨髄細胞が放射線照射処理宿主胸腺の移植能力を大きく低下させるという知見から、この直接作用は実証されている。TCDD は、胸腺そして必然的に胸腺依存性免疫に対する影響に加えて、胸腺非依存性抗原への抗体反応の抑制から明らかのように、B リンパ球にも影響を及ぼす。より高濃度で起きるこのような抑

制にもまた AhR が介在しているらしい。

これまで論じてきた調査研究から、TCDD とその関連化学物質は特に胸腺依存性免疫に変化を引き起こすと結論される。感染率増加を伴う明らかな免疫抑制が台湾の油症における中毒事故で認められている。職業曝露後の影響としては、成人作業者の T ヘルパー細胞機能が対照群よりも低下したとする調査研究 1 件のみである。オランダでの PCB/ダイオキシン調査研究も、バックグラウンド濃度がヒト胎児及び新生児の免疫系に影響を与えると示唆しているが、新生児における知見については有意差が出ていない。男性での知見は、発達期における免疫系の感受性など、実験動物における知見と定性的相関性を示しており、実験動物を用いた実験の妥当性を示している。だが、免疫パラメータ調査対象となった個人については、混合物としてのこれら汚染化学物質の曝露データが欠落している場合がほとんどである。また、TCDD 毒性の著しい生物種間差のために、これら化学物質がヒト免疫系に及ぼす潜在影響を定量的に評価することは、やはり困難である。この観点において妥当なデータといえるのは、先述の胸腺上皮培養細胞を用いた研究であって、ヒトとマウス由来の細胞が同程度の感受性をもつことを示している。De Herr ら (1995) の研究は、TCDD に対するヒト胸腺の感受性比較について調べたものであるが、ヒトとウイスターラットの胸腺が同程度の TCDD 感受性を有することを示した。マーモセットのような TCDD 免疫毒性影響に対し極めて高感受性の動物種と較べれば、ヒト免疫系の感受性はそれほど高いものではないことが示唆され、Golden ら (1998) も同様の結論に達している。実験動物での一般的な TCDD 有害影響について言えば、免疫毒性影響、発達期から成熟を通じた発達神経行動 (認識) 影響、発達生殖影響 (精子数、雌泌尿生殖器系奇形)、ホルモン影響 (子宮内膜症) は、体内残留量ベースで最も感受性が高いエンドポイントであった (Van Leeuwen ら、2000)。

#### 5.3.4 免疫系についての結論と勧告

免疫毒性特性を有する数多くの化学物質の中でも、内分泌攪乱メカニズムによって免疫毒性を引き起こす物質は、数えるほどしかない。これらの中には、エストロゲン受容体に強力に結合する DES が含まれており、DES の子宮内曝露後に弱い免疫学的変化が起きることが示されている。おそらく、このことは、免疫調節や AhR 結合性の PCBs、PCDFs、PCDDs についても潜在的な問題を示唆している。DES の免疫毒性は、薬理的濃度においても起きているので、微弱なエストロゲンに対する低用量曝露において常に免疫毒性影響が起き得るのかどうかという問題を提起している。メトキシクロルに免疫毒性がないことは、この説を支持している。PCBs、PCDFs、PCDDs は、事故曝露、職業曝露、一般集団曝露後に免疫パラメータを変化させることが報告されている。特に、一般集団曝露に関する知見は、

胎児や新生児の免疫系がバックグラウンド曝露から影響を受ける可能性があるので、更に調査研究を進める必要がある。ヒトでの DES、PCBs、PCDFs、PCDDs について報告されたデータは、実験動物での調査研究結果と一致する。免疫毒性化学物質の大半について作用メカニズムは不明であるため、内分泌系介在免疫毒性の研究など、今後の調査が勧告される。

## 5.4 がん

### 5.4.1 緒言

ある種のがんの発生率が工業化世界の多くの地域において増加していることは、一般集団の EDCs に対する広範な曝露がヒト健康に有害影響及ぼしてきたことを示す科学的根拠として、しばしば引き合いに出される。特に、懸念されているのは、ヨーロッパや北米において、乳房、子宮、前立腺、精巣など、高ホルモン感受性部位での発がん率増加である。診察技術の進歩によっても、このような増加を適切に説明することは不可能であり、この傾向がおよそ化成品の使用及び環境放出の増加と一致するのではないかと議論されてきた。更には、このような懸念は、作用機構の整合性に基づくものでもある。なぜなら、ヒト及び実験動物のいずれを対象とした調査研究においても、これらのがんがホルモン環境に依存しているか調節を受けていることが強く示されたからである。発がん性の多段階モデル (Russo と Russo、1996) において化学物質は、腫瘍イニシエータとして、腫瘍プロモータとして、またはその双方として作用すると考えられている。そのような意味では、エストロゲン作用を有する EDCs は、腫瘍プロモータと普通見なされている。

本章では、環境中で見出される EDCs と、乳房、子宮、前立腺、精巣、甲状腺がんとの間に関係される相関性を支持するようなヒトデータに重点を置く。このようながんの生物学的基礎知見及び病因としてのホルモンの役割は極めて複雑であり、本総説の重点からは外れる。各がんの部位について知られているリスク因子について簡潔に論じるが、ホルモン変化を示し得る因子には重点を置く。本項では、動物及び実験モデルでの発がん性に関する研究データとヒトデータとの統合も行っている。

### 5.4.2 乳がん

#### 5.4.2.1 ヒトのデータ

5.4.2.1.1 発生率とリスク因子. 乳がん発生率は、多くの工業国において 1940 年代から 1990 年代にかけて増加の一途を辿っており、特に西ヨーロッパと北アメリカでは最高の