

リスクが認められている。発生率増加の一部には、検出性の向上も少なくともある程度は寄与しているであろう。相対件数は、各国間で5倍の開きがある。地球規模的には、アジアでは最も発生率が低く、米国と北ヨーロッパで最も高い (Kelsey と Berstein、1996)。乳がん発生率では、日本と中国においては米国の半分である (Coleman ら、1993)。女性が他の国に移住した場合、二、三世代の後には乳がん発生率が受入国の率に近づくことから、いくつかの環境因子や生活様式因子が次第に影響していくことを示唆している (Stanford ら、1995)。

ヒトを対象とした広範な調査研究は、すべて内因性エストロゲン生涯曝露量増加との相関性を示すものであるが、乳がんの病因としてのエストロゲンの役割が支持されており (Hulka と Stark、1995)。これら調査研究には、初潮の低年齢化や閉経の遅延、子供のないこと、閉経後の肥満 (末梢脂肪組織におけるエストロゲンからアンドロゲンへの変換を促進させる。Siiteri、1987)、アルコール摂取 (活性  $E_2$  量を増加させる。Reichman ら、1993) などが含まれる。一方、若年期における卵巣摘除は、自然閉経よりも乳がんのリスクを著しく低減させるが、このような現象は他の一般的ながんには観察されない (Toniolo ら、1995)。アジア人女性での乳がん発生率の低さは、米国及び英国人女性と比較して40%の血清中エストロゲン濃度減少を伴うものである (Key ら、1990)。

妊娠の減少、晩産など、過去50年に渡る生殖様式の変化が現代女性のエストロゲン分泌周期を著しく増加させ、そのために乳がんリスク増大につながってきたことが示唆されている。内因性エストロゲン発生源に加え、今や薬理的HRTやホルモン避妊剤が普通に用いられている。しかし、外因性ホルモンの場合、問題はそれほど単純ではないと認識せなければならない。なぜなら、HRTと経口避妊剤については、使用されてきたエストロゲンの種類や用量、どんな種類の拮抗的プロゲステロンを使用したか (あるいは全く使用しなかったか) が全てリスクに関連するからである。

遺伝的因子も重要な役割を果たす。多くの遺伝子 (BRCA1、BRCA2 など) が乳がんリスク高値に相関性をもつことが示されてきた (Miki ら、1995、Lancaster ら、1996、Li ら、1997)。リスクをもつ遺伝子型の保有率には大きな変動性があり、人種差や地域差が乳がんリスクに直接関係してくる可能性がある。集団に基づく手法が、乳がん感受性変異をもつ高リスク集団におけるEDCs影響についてちょうど答えを出し始めている (Ursin ら、1997、Jerstrom ら、1999、Bruner ら、1998)。乳がんとホルモン活性との関連性は、複数の科学的根拠によって支持される。

米国国家毒性研究計画は、「潜在的ヒト発がん性化学物質」にエストロゲンを追加するよ

う勧告している。IARC (1999) は、経口避妊剤及び閉経後 HRT に関する調査研究をまとめ、「経口避妊薬を現在使用中の女性及び最近使用者した女性においては、乳がん相対リスクが微増するが、使用中止後 10 年間になるとリスク増加はない」と結論した。エストロジェン/プロゲステロン混合 HRT 長期使用 (>5 年) を対象にした累積データからは、この混合療法での乳がんリスク増加が示唆される (Schairer ら、2000)。しかし、そのデータは依然として解釈が難しい。治療者と患者は、HRT、避妊剤、あるいは選択的 ER モジュレータ物質 (タモキシフェンなど) の功罪を判断せねばならない状況にある。子宮内膜や卵巣がんのリスクは、混合経口避妊剤の使用によって約 50%低下し、少なくとも使用停止後 10 年間はリスク低下が持続する。タモキシフェン使用は、乳がんリスクを低下させるが子宮ガンリスクを増加させる (van Leeuwen ら、1994)。

**5.4.2.1.2 植物エストロジェン。** 食物因子が乳がんリスクを増大させることが知られている (Willett ら、2001)。食品成分中、大きな注目を浴びているのは、植物エストロジェンである。植物エストロジェンの摂取、特に大豆製品の摂取は、西欧よりもアジアで多く (Messina ら、1994)、潜在的な抗がん作用をもつ予防薬、HRT の代替薬として普及してきた。例えば、ヒト乳腺上皮細胞 (MCF-7) を用いた *in vitro* 試験では、ゲニステイン処理は、ベンゾ (a) ピレンが誘導する細胞増殖を阻害し、p-53 が介在する経路によってアポトーシス細胞率の有意な高値を誘導する。しかし、低濃度ゲニステインは、逆にエストロジェン依存性の MCF-7 及びエストロジェン非依存性のヒト乳がん細胞 MDA-468 に対して細胞増殖阻害剤として作用する。一方、高濃度のゲニステインは、MCF-7 においてエストロジェンアゴニストとして作用する (Helferich ら、1998)。腫瘍細胞の種類、用量、植物エストロジェンの曝露時期、投与された植物エストロジェンの種類によって、増殖促進と増殖阻害の双方影響が観察され得ることが、他の研究から示唆されている。(Aldercreutz と Mazur、1997)。これはおそらく、植物エストロジェンが、ER 経路及び受容体非経路の双方の複数作用メカニズムによって作用するためであろう。また、ゲニステインのような化学物質は、エストロジェン活性と抗エストロジェン活性の両方の性質を持つことが示されている (第 3 章)。このことは、植物エストロジェン高含有率食品が乳がんのような疾患に対し、腫瘍がエストロジェン依存性であるのかどうかによって、抑制と促進双方の効果を発揮するような複雑な作用を示すかどうかという問題を提起している。

大豆製品の大量摂取によって、乳がん発達リスクを低減する可能性を示す間接的な科学的根拠が、ヒト及び実験動物の双方から得られている (Barnes、1997)。しかし、その科学的根拠は、首尾一貫性に弱い。女性に対する大豆サプリメントの投与は、閉経前女性の乳がん細胞増殖速度を増加させている (Petrakis ら、1996、McMichael-Phillips ら、1998)。しかし、これらの調査研究は、潜在的交絡因子を孕んでいる。大豆摂取と乳がんリスクと

の関連性に着目した疫学的調査研究も首尾一貫性に欠いている。シンガポール人女性を対象とした研究では、大豆の多量摂取と閉経前女性の乳がんリスクの低下との関連性が認められたが、閉経後女性には認められなかった (Lee ら、1991)。西欧諸国の女性よりも血中及び尿中植物エストロゲン濃度が高い日本人女性とオーストラリア人女性を対象にした調査研究においては、乳がんリスクの低値が認められた (Hirohata ら、1985)。だが、上海女性を対象とした同様の調査研究では、大豆蛋白摂取量と乳がん患者件数とは対照群と比較して有意差は認められなかった (Yuan ら、1995)。他の調査研究 4 件においても、大豆摂取と乳がんリスクとの低値との相関性は認められなかった (Hirohata ら、1985、Messina ら、1994、Yuan ら、1995)。現在入手し得る調査研究のメタ分析から、大豆の大量摂取は、閉経前乳がん発達リスクを低下させる可能性があるが、閉経後乳がんリスクには影響はないことを示している (Trook ら、2000)。したがって、植物エストロジェンの乳がんに対する好ましい効果を結論づけるには、注意が必要である (Bouker と Hilakivi-Clarke、2000)。

**5.4.2.1.3 有機塩素系化学物質.** 乳がんは、明らかにホルモンが関係する疾患であるが、内因性エストロゲン生涯曝露が寄与しているのは、全乳がん症例の僅か 30~50%に過ぎない (Pike ら、1993)。大部分の乳がん症例では病因が不明であり、しかも発生率に大きな地域差があることから、潜在的環境中曝露、とりわけ EDCs 曝露が果たす役割に懸念対象が移行してきた。環境中 EDCs がヒト乳がんにも及ぼす影響に関するデータの大部分は、世界中のヒト組織、血液、母乳中に検出された残留性有機塩素系化学物質に限定される (Adami ら、1995)。1980 年代半ば以来、多くの症例対照研究において有機塩素系化学物質と乳がんとの潜在的関連性について調査されてきた。そのような調査研究については既に他で包括的に総説化されているので (Adami ら、1995、Houghton と Ritter、1995、NRC、1999)、本文書では簡潔な評価にとどめる。1990 年以降公表された調査研究を表 5.11 にまとめる。表 5.11 に引用した調査研究は、症例数、曝露濃度、曝露期間の点で大きな差がある。曝露濃度の詳細については、各引用文献を参照されたい。

**DDT :** DDT の二大代謝産物である  $p, p'$ -DDE と  $o, p'$ -DDE は、DDT に職業曝露した経緯がない個人や DDT が何年間も使用されていない地域に住む個人の血清、脂肪組織、乳中においても確認されている。このことから、食物経由の長期 DDT 曝露、そしてその後の乳がんのようなエストロゲン依存性腫瘍形成のリスク増加に対する懸念が強まってきた。

公表された調査研究のおよそ 34 件が、非職業的 DDT 曝露と女性の乳がんとの潜在的関連を調べている (表 5.11)。Wolff らが DDT 曝露と乳がんとを結びつける最初の研究を発表した 1993 年までは、かなり小規模で不完全な症例対照研究 4 件による手がかりのみしか得られ

なかった (Wasserman ら、1976、Unger ら、1984、Mussalo-Rauhamaa ら、1990、Falck ら、1992)。また、これら調査研究の設計上の不備から、これらの知見に対し首尾一貫した解釈を下すことも出来なかった。より最近になって、前向き症例対照研究 9 件が、DDT が、より厳密には  $p$ 、 $p'$ -DDE が乳がんリスクを増加させることを強く示すには至らなかった (Laden ら、2001a、2001b、Ward ら、2000、Wolff ら、2000a、2000b、Hoyer ら、1998、2000、Dorgan ら、1999、Helzlsouer ら、1999、Hunter ら、1997、Krieger ら、1994)。更に、閉経後の女性 (この場合の乳がんは一層エストロゲン依存性傾向を示す) を対照とした後向き症例対照研究 (van' Veer ら、1997、Moysich ら、1998) 2 件にも、閉経前後の女性を含むその他の遡及的研究 (Millikan ら、2000、Demers ら、2000、Stellman ら、2000、Aronson ら、2000、Wolff ら、2000a、2000b、Zheng ら、1999、Bagga ら、2000、Mendonca ら、1999、Dello Iacovo ら、1999、López-Carrillo ら、1997) 10 件にも、関連性の存在を認めた研究 (Romieu ら、2000、Olaya-Contreras ら、1998) 2 件とは対照的に、DDT 曝露と乳がんリスク増加との関連性は認められなかった。最近の米国での組合せ分析調査研究 5 件では、 $p$ 、 $p'$ -DDE と乳がんリスクとの関連性は認められなかった (Laden ら、2001a、2001b)。

最近発表されている疫学的調査研究においては、DDT 曝露と乳がんとの関連性を乱すような方法論上の懸念に対し、適切な対処がなされている。一般に、哺育の経緯は、統計処理においては交絡因子として考慮されてきた。なぜなら、授乳は、母体残留 DDT 排出の一手手段であり、また、乳がん予防因子であることも示されている (Zheng ら、1999)。また、最近の研究の大部分においては、血清 DDE 濃度の見積もり性向上のために血清脂質補正が実施されており、知見の再現性向上と偶発誤差強度の低減が図られている。エストロゲン依存性の腫瘍は、閉経後に患者数が最も高い。この、腫瘍の確認をより確実にするために、月経の状態による層別化、閉経後の乳がんのみへの限定化が、手法上の三つ目の特徴として採用されてきた。

他に懸念があるとすれば、それは、DDE が乳がんに及ぼす影響における潜在的閾値の存在である。もしそうであれば、20,667 ng を超える血清中 DDE 濃度を与え得る DDT に曝露した集団においては、有意な結果が起りえる。この DDE 濃度は、非職業曝露集団における最高曝露濃度である (Dorgan ら、1999)。だが、高濃度 DDT 曝露した作業員においては、DDT と乳がんとの関係の科学的根拠は見出されていない (Cocco ら、1997)。

**PCBs :** PCB 曝露と乳がんとの関係に関する調査研究の多くは職業曝露を対象としているが、正の相関性は見出されていない (Adami ら、1995、Houghton と Ritter、1995、NRC、1999)。低濃度 PCB 曝露した一般集団を対象とした調査研究では、いくつかのオッズ比強度を見た段階では何らかの影響が示されているように見えるが、統計的に有意な乳がんリス

クの高値は全く認められなかった。PCB は、同族体混合物であり、エストロゲン様及び抗エストロゲン様化学物質の双方を含んでいるため、表 5. 11 にまとめた調査研究を吟味することは難しい。個々数種類の同族体濃度に着目した調査研究もあれば (PCB 118, PCB138 ; Dorgan ら、1999、Aronson ら、2000)、エストロゲン活性強度上最も重要な同族体ピークの合計 (Strugeon ら、1998)、塩化炭素のパーセントに応じた同族体の最も重要なピークの合計 (Moysich ら、1998) に着目した調査研究もある。特定同族体や曲線下全面積を合計し、その値を総 PCBs 量として報告することも、手法として採用されてきた (Hoyer ら、1998、Hunter ら、1997、Krieger ら、1994、Wolff ら、1993、Moysich ら、1998、Zheng ら、1999)。総じて、これらのデータは、PCB 曝露と乳がんリスク増加との相関性を支持しない。

**ディルドリン、HCB、 $\beta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン：** ディルドリン、HCB、 $\beta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン曝露と乳がんとの関連性についてのデータは少ない (表 5. 11)。デンマーク人女性 7, 712 名コホート中の 268 人の症例を含む調査研究 (Hoyer ら、1998) では、血漿中ディルドリン濃度最高値をもつ女性に 2 倍の乳がんリスク増加が見出された。ディルドリンの相関性は、用量反応性も示した。測定された他の化学物質 45 種 (内 28 種は PCBs 同族体) と乳がんリスクとは相関性は認められず、内分泌メカニズムも強く示されるには至っていない。

前向き症例対照研究での追跡調査 9. 5 年後において、HCB 曝露は、血液研究収集時に近い時点で診断された米国人女性の乳がんリスクを 2 倍に上昇させたが、それ以後診断された女性にはリスクを上昇させなかった (Dorgan ら、1999)。

**TCDD 及び PBBs :** 産業上の不純物化学物質 TCDD と産業用化学物質 PBBs の事故曝露や職業曝露についても、乳がんリスク上昇の見地から調査されてきた。ミシガン州での PBBs 曝露女性を対象とした調査研究 2 件では、どちらともいえない結果が示されている (Henderson ら、1995、Sinks ら、1996)。イタリアのセベソでの TCDD 曝露女性には、乳がんリスクは低下したが (Bertazzi ら、1993)、症例数が極めて少ない。また、TCDD 職業曝露の調査研究 2 件からは、どちらともいえない結果が示されている (Manz ら、1991、Kogevinas ら、1994)。

表 5.11 特定 EDCs と乳がんの研究の要約

参考文献 生体試料	場所	設計 症例数/ 対照数	オッズ比 (95%CI) または症例対照平均差異 (p 値)				
			p, p' -DDE	PCBs	$\beta$ -HCH	HCB	ディルド リン
Laden ら 2000b, 2001a 血清	米国 11 州	同一地区症 例対照 381/381	高対低 5 分位 0.82 (0.49-1.37)	高対低 5 分位数 総 PCBs 0.84 (0.4-7.3)			
Wolff ら 2000a, 2000b 血清	米国ニュー ヨーク州	同一地区症 例対照 110/213	高対低 4 分位 1.30 (0.51-3.35)	高対低 4 分位数 PCBs 2.02 (0.76-5.37)			
Hoyer ら 2000 血清	デンマーク コペンハー ゲン	同一地区症 例対照 155/274	高対低 4 分位 1.4 (0.7-2.8)	高対低 4 分位数 1.6 (0.8-3.3)	高対低 3 分位 数 1.2 (0.5-3.0)		
Ward ら 2000 血清	ノルウェー	同一地区症 例対照 150/150	高対低 4 分位数 1.2 (NI)	高対低 4 分位数 総 PCBs 0.5 (NI)			
Millikan ら 2000 血清	米国ノース カロライナ 州	症例対照 292/270 (黒 人)	高対低 3 分位数 1.41 (0.87-2.29)	高対低 3 分位数			
		456/389 (白 人)	高対低 3 分位数 0.98 (0.67-1.43)	高対低 3 分位数 1.03 (0.68-1.56)			
Demers ら 2000 血清	カナダ ケベック	症例対照 315/307 (住 民)	高対低 5 位数 1.00 (0.60-1.67)	高対低 3 位数 PCB153 1.28 (0.79-2.19)	高対低 3 位数 0.80 (0.47-1.35)		
		症例対照 315/219 (病 院)	高対低 5 位数 1.36 (0.71-2.63)	高対低 4 位数 PCB153 1.07 (0.54-2.12)	高対低 3 位数 0.83 (0.43-1.61)		
Wolff ら 200a, 200b 血清	米国ニュー ヨーク市	症例対照 151/317	高対低 3 分位数 0.93 (0.56-1.5)	高対低 3 分位数 高 PCBs:0.78 (0.45-1.13) 低 PCBs:0.96 (0.53-1.17)			

参考文献 生体試料	場所	設計 症例数/ 対照数	オッズ比 (95%CI) または症例対照平均差異 (p値)				
			p, p' -DDE	PCBs	$\beta$ -HCH	HCB	ディルド リン
Stellman ら 2000 脂肪組織	米国ニュー ヨーク州	症例対照 232/323	高対低 3 分位数 0.74 (0.44-1.25)	高対低 3 分位数 PCB (14 同族体の合 計) 1.01 (0.60-1.69)			
Aronson ら 2000 脂肪組織	カナダ、オン タリオ州	症例対照 217/213	高対低 4 分位数 1.62 (0.84-3.11)	高対低 4 分位数 ア ラクロール 1260 1.15 (0.58-2.25)	高対低 4 分位 0.69 (0.34-1.40)	高対低 4 分 位数 1.15 (0.57-2. 34)	
Zehng ら 2000 脂肪組織	米国コネチ カット州	症例対照 304/186	高対低 4 分位数 0.9 (0.5-1.5)				
Romieu ら 2000 血清	メキシコン ティ	症例対照 120/126	高対低 4 分位数 3.81 (1.14-12.80) p (傾向) =0.02				
Bagga ら 2000 脂肪組織	米国カリフ オルニア州	症例対照 73/33	DDE 単位当り 1.12 (0.79-1.6)				
Dorgan ら 1999 血清	米国ミズー リ州	同一地区症 例対照	高対低 4 分位数 0.8 (0.4-1.5)	PCB118 : 高対低 3 分位数 27 年以内の診断で 1.4 (0.6-3.2)、27 年以降の診断で 0.9 (0.4-2.4) PCB138 : 高対低 3 分位数 27 年以内の診断で 1.9 (0.8-4.8) p (傾 向) =0.07、27 年以 降の診断で 0.73 (0.3-1.6) p (傾 向) =0.07	高対低 4 分位 数 0.6 (0.3-1.3)	高対低 3 分 位数 27 年以内 の診断で 2.6 (1.1-6.2 ) p (傾向) =0.02、27 年以降の 診断で 0.6 (0.2-1.7 )	高対低 4 分位数 0.7 (0.3-1. 3)

参考文献 生体試料	場所	設計 症例数/ 対照数	オッズ比 (95%CI) または症例対照平均差異 (p値)				
			p, p' -DDE	PCBs	$\beta$ -HCH	HCB	ディルド リン
Helzlsouer ら 1999 血清	米国、ワシ ントン州	同一地区症 例対照 235/235 (1974) 105/105 (1989)	高対低 5 分位数 0.10 (0.40-1.32) 0.58 (0.29-1.17)	高対低 4 分位数 総 PCBs (1974) 1.13 (0.59-2.15) 高対低 3 分位数 総 PCBs (1989) 1.10 (0.38-1.51)			
Dello Iocova ら 1999 血清	イタリア、ナ ポリ	症例対照 170/195	高対低 3 分位数 1.27 (0.70-2.20)		平均差 0.27		
Mendonca ら 1999 血清	ブラジル、リ オデジャネ イロ	症例対照 177/350	高対低 5 分位数 0.83 (0.4-1.6)				
Hoyer ら 1998 血清	デンマーク	同一地区症 例対照 237/469	高対低 4 分位数 0.88 (0.56-1.37)	高対低 4 分位数 総 PSBs 1.11 (0.70-1.77)			高対 3 分 位数 2.05 (1.17-3 .57) p(傾 向) =0.01
Moysich ら 1998 血清	米国、ニュー ヨーク州西 部	症例対照 154/192	高対 3 分位数 1.34 (0.71-2.55)	高対 3 分位数 総 PCBs 1.13 (0.61-2.15) 総 PCBs 1.34 (0.72-2.47)	高対 3 分位数 0.81 (0.43-1.53)		
Olaya- Contreras ら 1998 血清	コロンビア、 ボコタ	症例対照 153/153	高対 4 分位数 1.95 (1.10-3.52)				
Hunter ら 1997 血清	米国、ボスト ン	同一地域症 例対照 236/236	高対 5 分位数 0.72 (0.37-1.40)	高対 5 分位数 総 PCBs 0.66 (0.32-1.37)			

参考文献 生体試料	場所	設計 症例数/ 対照数	オッズ比 (95%CI) または症例対照平均差異 ( $p$ 値)					
			$p, p'$ -DDE	PCBs	$\beta$ -HCH	HCB	ディルド リン	
Van' t Veer ら 1997 脂肪組織	ドイツ・オラ ンダ・北アイ ルランド・ス ペイン	症例対照 263/361	高対5分位数 0.48 (0.25-0.95)、 $p$ (トレンド) = 0.02					
Lopez-Carrilo ら1997 血清	メキシコシ ティ	症例対照 139/139	高対3分位数 0.76 (0.41-1.42)					
Krieger ら 1994 血清	米国カリフ オルニア州	同一地域症 例対照 150/150	高対3分位数 1.33 (0.68-2.62)	高対3分位数 総PCBs 0.94 (0.48-1.84)				
Wolff ら 1993 血清	米国ニュー ヨーク市	同一地域症 例対照 58/171	高対5分位数 3.68 (1.01-13.5) $p$ (傾向) =0.04	高対5分位数 総PCBs 4.35 (0.9-20.0)				
Stellman ら 2000 脂肪組織	米国ニュー ヨーク市	不完全 症例対照 5/5	平均差 219	平均差 100	平均差 2.4	平均差 6.1		
Liljegren ら 1998 脂肪組織	スウェーデ ン	不完全 症例対照 43/35	高対3分位数 0.4 (0.1-1.2)	高対3分位数 総PCBs 0.7 (0.1-2.4)		高対5分位 数 1.3 (0.3-4.5 )		
Guttes ら 1998 脂肪組織	ドイツ	症例対照 45/20	平均差 62 ( $p=0.01$ )	平均差 PCB 118=25 ( $p=0.04$ ) PCB 153=24 ( $p=0.08$ )	平均差 -18 ( $p=0.36$ )	平均差 18 ( $p=0.40$ )		
Schechter ら 1997 血清	ベトナム	不完全症例 対照 21/21	高対3分位数 1.14 (0.23-5.68)					
Sutherland ら 1996 血清	米国サウス カロライナ	不完全症例 対照 20/17	平均差 ER+ 1366.9 ( $p=0.01$ ) ER- 156.4 ( $p=0.63$ )	平均差 PCB 99=10.2 ( $p=0.05$ )				

参考文献 生体試料	場所	設計 症例数/ 対照数	オッズ比 (95%CI) または症例対照平均差異 (p値)				
			p, p' -DDE	PCBs	$\beta$ -HCH	HCB	ディルド リン
Dewailly ら 1994 血清	カナダ、ケベ ック州	不完全症例 対照 20/17	平均差 ER+ 1 366.9 (p=0.01) ER- 156.4 (p=0.63)	平均差 総 PCBs (p=0.05) ER+ 7.7 (p=0.79) ER- 65.5 (p=0.39)	平均差 ER+ 0 (p=0.77) ER- 5 (p=0.92)	平均差 ER+ 8.3 (p=0.29) ER- 2.3 (p=0.53)	
Falck ら 1992 脂肪組織	米国コネチ カット州	不完全症例 対照 20/20	平均差 703 (p=0.04)	平均差 総 PCBs 570 (p=0.02)			
Mussalo- Rauhamaa ら 1992 脂肪組織	フィンラン ド	不完全症例 対照 44/33	平均差 0.02 (p=0.83)	平均差 総 PCBs 0.25 (p=0.17)			
Unger ら 1984 脂肪組織	デンマーク	不完全症例 対照 18/35 (剖検) 14/21 (生検)	平均差 NI (剖検) 0.02 (生検)	平均差 1.35 (剖検) -0.04 (生検)			
Wasserman ら 1976 脂肪組織	ブラジル、サ ンパウロ	不完全症例 対照 9/5	平均差 -3.95	平均差 6.15 (p<0.01)	平均差 0.22		平均差 0.616

**5.4.2.1.4 曝露時期.** 第2章で述べたとおり、生涯における曝露が起きた時期は、乳がんその他の健康影響における EDCs 用量反応相関性が起きる上で極めて重要である。乳腺発達は複数の段階を経て進行する。胎児での乳腺原基の発達は、男女とも組織の相互作用によって支配されている。女性では、思春期に管形態発生が促進され、妊娠によって乳腺の大がかりな分化がもたらされる。よって、出生前後の時期と初潮から初回妊娠の全期間は、乳腺腫の発達・潜伏期間として特別な重要性をもつ可能性がある (Snedeker と Di Augustine, 1996)。思春期に発がん性化学物質に曝露した女兒は、ホルモンの変化によって思春期に急速に発達する乳組織が高感受性となるため、その後の乳がん発生リスクが上昇する可能性がある。このような意見は、原爆生存者女性を対象にしたデータから支持されており、20歳前に放射線曝露を受けた女性において乳がんリスクの高値が認められている (Tokunaga ら、1987)。同様に、幼児期に医療目的での放射線照射を受けた女性においても、リスクの高値が認められた (Hildreth ら、1989)。また、思春期前の喫煙も、その後の乳がん発生

リスクの高値に相関性を示す可能性がある (Palmer ら、1991)。リスクの高値は、女性の喫煙期間よりも喫煙開始年齢に原因が求められた。

出生前後の期間も、曝露とその後リスクに対して感受性の高い時期である。数件の調査研究から、流産防止のために妊娠期間中に DES を服用した女性では、服用 30 年後に乳がんリスクの僅かな高値が認められる (Colton と Greenberg、1993)。最近の、女性コホート 2 件の組合せ分析 (Titus-Ernstoff ら、2001) からは、DES 曝露と乳がんリスクとに中等度の相関性 (リスク比=1.27) が認められている。DES が、卵巣子宮内膜がん等のリスクと相関性を示すという証拠はない。DES 曝露した女性が生んだ女兒を対象にした乳がんリスクのデータは、まだ得られていない。

35 年間の潜伏期間があった日本人女性を対象にした調査研究では、原爆投下時に 4 歳未満であった女性サブグループにおいて、9 倍の乳がんリスクの高値が認められた (Tokunaga ら、1987)。移住者を対象とした調査研究においても、摂食的要因の乳がんへの影響は、幼少期から思春期にかけて最も強かった (Lipworth、1995)。

**5.4.2.2 動物及び実験データ。** 実験動物モデルは、ヒト疾患そのものを手段や対象とする場合と比較すれば、乳がんの生物学的な疑問に答えを求める上で、また化学物質曝露を再現する上で、有用な手段を提供してきた。(Russo と Russo, 1996)。しかし、乳腺腫瘍の発達には、生物種間、同一生物種内で顕著な差があるため、実験データの解釈には注意を要する。

**5.4.2.2.1 合成ホルモン、植物エストロゲン、その他のエストロゲン。** 齧歯動物を対象とした実験研究から、ホルモン投与によって乳腺形態と乳腺腫感受性に変化が生じ、観察される影響が用量相関性であることが、はっきりと示されている。雌ビーグル犬を対象とした実験研究において、プロジェスチン曝露は、乳管上皮の細胞増殖変化を引き起こすが (van Garderen ら、1997)、乳がんリスクを増加する可能性がある (Skegg, 1995)。齧歯動物、ネコ、サルを対象に、メドロキシプロジェステロン酢酸塩を単独投与もしくはエストロゲンと同時投与した場合、乳がん発生リスクの高値が認められた (Rutteman, 1992, Skegg, 1995)。タモキシフェンは、種々系統のラットにおける乳腺腫を防ぐことが知られている (Jordan, 1991, Kotoula ら、1993, Ménard ら、2000)。

前述の通り、植物エストロゲンは、種々の内分泌調節影響と特性をもつ場合がある (Barnes ら、1998a, 1998b)。植物エストロゲン影響を決定する上で曝露時期が極めて重要であるとのヒトでの観察は、実験的研究からも支持される。例えば、大豆製品中イソフラボンは、一般的に乳がんリスク低減に寄与すると考えられてきた。動物実験 9 件中 7 件は、食餌に大豆を補充されたラットでは、腫瘍発生数の低値が認められた (Barnes, 1997)。しかし、妊娠ラットへのゲニステイン投与は、F<sub>1</sub> 動物の乳腺種発生率の用量相関的な高値を引き起こした (Hilakivi-Clarke ら、1999a, 1999b)。また、エストロゲン性の化学物質であるビスフェノール A を皮下注射あるいは注入された未成熟ラットでは、乳腺の増加が起きた (Colerangle と Roy, 1997)。

また、実験モデルは、乳がんリスクにおける遺伝的要因と環境曝露との相互作用について評価する手段を提供する。乳がん感受性遺伝子 BRCA1 及び BRCA2 ヘテロ接合体マウスを用いた *in vivo* 研究では、26 週間 (乳管形成開始 1 週間前) の DES 曝露を行うと、乳管の生長分化の阻害が起き、DNA 修復過程での障害が示唆された (Bennett ら、2000)

**5.4.2.2.2 有機塩素系化学物質及び遺伝毒性物質。** 2 年間の齧歯動物試験を用いた化学物質評価は、ヒトのがんを引き起こす可能性が最も高いような化学物質を特定する上で、基盤となってきた (Huff ら、1991a, 1991b)。しかし、このような発がん物質の試験は、乳腺がん発現に影響を及ぼし得る妊娠期曝露や哺乳期曝露を対象としていない (Grubbs ら、

1985)。実験用齧歯動物の乳腺は、腫瘍もしくは新生物が発生しやすい器官である。このような腫瘍は、自然発生その他、遺伝毒性化学物質によっても誘導される可能性がある。実験用齧歯動物の乳腺腫には長い潜伏期間と発生率の変動があるため、ヒト疾患モデルとしての有用性には限界がある (Neumann ら、1996)。ジメチルベンズ (a) アントラセン及び3-メチルコラントレンのような遺伝毒性物質が、齧歯動物での乳腺腫誘導に一般に用いられている。これらの発がん性化学物質は、発がん性多段階モデルの見地からは、イニシエータとして作用すると考えられている (Russo と Russo、1996)。これら遺伝毒性物質によるイニシエーション後、ホルモン因子が腫瘍形成を促進するのかもしれない。疫学的調査研究において、これら化学物質の多くについて乳がんとの高い相関性は認められない。

ヒトの乳がん発達における有機塩素系化学物質の関与が疑われてきたが、これら化学物質は、一般に動物の乳がんを引き起こすことはない。評価された化学物質には、DDT とその主要代謝産物の DDE、クロルデン、HCB、BHC (あるいはリンデン) のような農薬、PCBs、PBBs、TCDD などのようなハロゲン化ビフェニルが含まれる。乳腺以外の部位には特異的がんが認められたが、これら化学物質のうち DDT 以外は、動物の乳腺がんとの相関性を示さなかった。(Wolff ら、1996)

トリアジン系除草剤であるアトラジンが、あるラット系統において乳腺腫生長を促進すること報告されているが、この応答メカニズムは、ヒト乳がんとは無関係である (第3章 3.13 項)。

**5.4.2.3 乳がんについての結論と勧告。** 環境中 EDCs が乳がんリスク増大に働いているかどうかを判定するためにヒト疫学的調査研究が多々実施されてきたが、その結果は確定的ではない。総じて、現時点での (ヒト及び実験動物からの) 科学的根拠は、環境 EDCs 曝露と乳がんリスク増加との直接的な相関性を支持するものではない。だが、今日まで公表されている調査研究は全て、成人女性の EDC 曝露濃度を測定している。生涯において曝露が起きる時期 (出生前期、新生児期、幼児期、思春期など) が最重要であるという意見は、ヒトの放射線や喫煙データ、モデル動物を用いた基礎研究において支持されている。現時点で乳がんリスクがある成人女性は、有機塩素系化学物質による汚染濃度が今よりも高かった 1900 年代中盤に、外因性 EDCs の子宮内、乳児期、幼児期、思春期曝露を受けている可能性がある。曝露時期の意義究明のための調査には緊急を要する。ヒトの前向き研究は、複雑で手間がかかり、費用もかかるため、研究者には、動物モデルの利用と開発によって本懸案にあたること、現時点での血清バンクを用いて後向き追跡調査研究を実施することが望まれる。

乳がんは、遺伝的特徴、生活様式、食生活、内分泌ホルモン状態、環境要因など、多くの因子によって起きると考えられる。これら因子間の複雑な相互作用が、それぞれの遺伝的感受性因子によって調節を受けながら乳がんを形成するのかどうかについて、研究を進めることが極めて重要である。これらの問題についての首尾一貫した強力なデータが入手されるまで、EDCs が乳がん発生にはたす役割について、論争は続くであろう。

### 5.4.3 子宮内膜がん

**5.4.3.1 ヒトデータ.** 子宮は、ホルモン変化に対する応答性が高い。子宮がんは、発展途上国よりも先進国で多く、乳がんに類似したのホルモンリスク因子の類型をもつ。抑制を受けないエストロジェンが、子宮内膜がんの主要なリスク因子であることには、明らかな科学的根拠がある (IARC, 1999, Potischman ら, 1996)。しかし、子宮内膜がんを経時的増加傾向は認められない。

環境EDCs が子宮内膜がんにも及ぼす影響に関する疫学的データは少ない。Sturgeon ら (1998) は、子宮内膜がん と PCB 同族体 27 種、DDT 関連化学物質 4 種、その他の有機塩素系化学物質 13 種 とに関連性は認められないとした。遡及的職業コホート研究数件においても、相関は認められなかった (Bertazzi ら, 1987, Brown, 1987, Sinks ら, 1996)。セベソ工場事故においては、TCDD 曝露が子宮がんリスクを減少させるように見えたが、症例は少数であった (Bertazzi ら, 1993)。

イソフラボンが多く含まれる食品を摂っている日本人及び米国人 (ハワイ住民) 女性では子宮内膜がん発生率が低値であることから、食物中イソフラボンが子宮内膜細胞増殖を防止するという科学的根拠がいくつか存在する。特に、大豆やその他マメ科植物製品の大量摂取と子宮内膜がんリスクの低値とに、最高 4 分位数と最低 4 分位数との比較において、関連性が認められた (傾向を示す  $p=0.01$  ; オッズ比 0.46 ; 95%信頼区間、0.26~0.83)。

**5.4.3.2 実験及び動物データ.** *in vitro* での子宮内膜がん細胞モデル系や *in vivo* での古典的子宮肥大試験を用い、多くの調査研究が環境中化学物質の潜在的エストロジェン活性を測定してきた (Koltz ら, 1997, Hunter ら, 1999)。ゲニステインやダイゼインのような特定の植物エストロジェン (Santell ら, 1997, Boetger-Tong, 1998) 及び一部の環境中化学物質 (メトキシクロル、ノニルフェノール、ビスフェノール A など) はすべて、齧歯動物の子宮肥大反応を引き起こすことが示されている (Odum ら, 1997, Ashby, 1998)。出生後 1~5 日にかけて新生児マウスを DES または植物エストロジェンであるゲニステインで処理すると、18 月齢までに子宮腺がんを引き起こすことが示されている (Newbold ら、

2001)。その他の研究では、E<sub>2</sub>によるアカゲザルの子宮内膜細胞増殖を大豆イソフラボンが抑制することが示されており (Cline と Foth、1998)、上述のヒトの調査研究と一致した。植物エストロジェンは、エストロジェン及び抗エストロジェンの双方の作用を持っているため、この現象は驚くには当たらないであろう (Whitten と Patisaul、2001)。

だが、第3章で論じたように、これら化学物質の低濃度長期曝露が新生物を発生させるかどうかについて、データはほとんど存在しない。ラットにおけるトキサフェン (Reuber、1979) 及びメトキシクロル (Reuber、1980) の長期曝露は、子宮での過形成を引き起こす。また、抗アンドロジェン性除草剤 (アトラジン及びビクロゾリン) の高用量曝露は、ラット子宮腺がん発生率を増加させる (IARC、1991、Meller、1995)。

他のがんの場合と同様に、子宮がんの発生においても曝露時期が極めて重要である。発生期マウスを DES 曝露すると子宮に新生物を発生させるが、成熟マウスを同程度濃度の DES で処理しても子宮に新生物は発生しない (Newbold ら、1991)。

**5.4.3.3 子宮内膜がんについての結論と勧告。** 子宮内膜組織は、抗エストロジェン性及びエストロジェン性化学物質の作用に対し極めて反応性が高いことから、EDC 作用に対する感受性が高い標的組織であって当然である。しかし、有機塩素系化学物質曝露と子宮内膜がんリスクとの関連性を現時点で支持するような、限定的ヒトデータも動物研究も存在しない。

#### 5.4.4 精巣がん

**5.4.4.1 ヒトデータ。** 精巣がんは、25-34歳の若い男性において最も多い悪性腫瘍である (Adami ら、1994)。若年男性に発生するこの腫瘍の大多数は、生殖細胞に由来する精上皮腫である。従って、初期曝露が関与している可能性がある。Toppari ら (1995) は、50歳以下の精巣がん発生率が先進国の多くにおいて1960年代から毎年2~4%増加してきたと推定しているが、がん登録の長い歴史を持つ国では、1920年頃に発生率の増加を辿ることが出来る (Bergstrom ら、1996)。精巣がん発生率は、国と人種によって顕著な差異が存在する。デンマークでの発生率は隣国フィンランドの約4倍であり、フィンランドでの精子数の高値、尿道下裂発生率の低値、経時的増加なし、の所見と矛盾しない (5.1.3.1項及び5.1.3.4項)。米国の白人は黒人よりも約3倍発生率が高い。停留精巣 (5.1.7項) は、精巣がんリスク因子として知られており、出生前に病因があることが示唆されている (Mos ら、1986)。あるいは、一部の研究者が示唆しているように、出生後初期におけるエストロジェンまたは抗アンドロジェン曝露による変調による可能性もある (Bergstrom ら、1996、

Ekblom ら、1996、Moller と Skakkebaek、1999)。

DES 服用経験をもつ母親が出産した男児を対象とした調査研究では、精巣がんの有意な増加を示しているものは1件もない。だが、入手し得る調査研究のメタ分析では、全体の増加は、統計学的にかろうじて有意な約2倍であると結論される (Toppari ら、1996)。

環境 EDCs 血中濃度を測定している精巣がんの疫学的調査研究は、今のところ公表データはない。最近の回帰分析 (Cocco と Benichou、1998) は、1968 年に得られたヒト脂肪組織中  $p, p'$ -DDE 濃度を用い、米国 22 州の白人男性の精巣がんを予測することを目的とするものであったが、抗アンドロジェン性である DDE と約 2～22 年後の精巣がんとは相関性は認められなかった。

**5.4.4.2 実験データ.** ヒトにおいて通常見出される精巣がんの類型である精上皮腫は、CIS (上皮内がん) と呼ばれる不規則な管内生殖細胞の後に発生するが、実験動物では極めて稀である。齧歯動物において化学物質数種が誘導する精巣腫瘍は、ライディッシュ細胞腫瘍である。従って、ヒトへのデータ外挿に相応しい実験動物モデルは、最近まで得られていなかった。しかし、現在、ヒト CIS 細胞に類似した不規則生殖細胞が停留精巣の種馬 (Veeramachaneni と Sawyer、1998、Veeramachaneni、2000)、不妊のウサギ (Veeramachaneni と VandeWoude、1999) において管状精上皮腫との関連から報告されている。その後の調査研究では、EDCs であるオクチルフェノール、 $p, p'$ -DDT/DDE、ゼラノールに子宮内曝露や初期曝露したウサギにおいて、類似した CIS 損傷が誘導されている (Veeramachaneni、2000)。このような処理もまた停留精巣と陰囊精巣とにおける CIS 状細胞をもつ潜在精巣発生率に変動を与えるが、外科的に誘導した停留精巣では CIS を生じさせないことから、生殖細胞の不規則性は化学物質曝露によって引き起こされ、精巣腹部停留によるものではないことを示している。ウサギのフタル酸ジブチル子宮内曝露においても、潜在精巣、性別不明の生殖器、尿道下裂、前立腺退行、球尿道腺欠損が発生することが示され (Higuchi ら、1999)、ラットにおいてフタル酸エステル投与後に見られる影響に類似している (第3章)。停留精巣はヒト CIS のリスク因子として知られているので、これらの観察は、妥当である。また、これらの観察は、この種のヒトがんのモデルとしてウサギが潜在的に妥当であることを示している。

**5.4.4.3 精巣がんについての結論と勧告.** 精巣がんリスク因子は、アンドロジェンの産生や作用の失調に関連している。雄胎児の高濃度エストロジェン曝露が発達期精巣の発がんリスクを増加させる可能性があるという動物実験からの限定的データも存在する。だが、エストロジェン化学物質や抗アンドロジェン化学物質 (DDE など) 曝露と精巣がん

の関連性を調べた分析疫学的調査研究は発表されていない。しかも、ヒトに認められる生殖細胞（精巣）腫瘍について信頼性評価済みの動物モデルは、現存しない。適切な精巣がん動物モデルの開発に向け、一層の研究努力が必要であり、そうすることによって出生前後での EDCs 曝露影響を調べるのが可能となる。データは限定的であるが、いくつかの科学的根拠から、停留精巣と尿道下裂が精巣がんと類似した発生率の地域差を示していることが示唆される。他の環境因子（食物曝露、職業曝露など）の精巣がん発生における潜在的役割は未知であり、調べる必要がある。

精巣発達不全症は、精子の質的低下、停留精巣、精巣がんなどから成るが、潜在的共有病因の研究と同時に、精巣発達不全症が発生している可能性があるデータの収集努力を推進する必要がある。

#### 5.4.5 前立腺がん

**5.4.5.1 ヒトデータ。** 前立腺がんは、先進国の男性に最も一般的に診断されるがんである（Parker ら、1997）。その年齢補正発生率は 1980 年半ば以降急激に増加しているが、これは大部分が検査診断試験の進歩によるものである。だが、長期にわたる発生率及び死亡率増加が何によるものかは不明である。罹病性には人種差があり、発生率はアジア人では稀であり、白人では 20~30 倍高く、米国黒人男性では更に高い（Crisp ら、1998）。

前立腺がんの原因については、あまり知られていないが、ホルモン依存性であると同時にホルモン処理による調節を受ける（5.1.6.5 項）。日本人及び米国移住日本人を対象としたいくつかの小規模疫学研究では、大豆摂取量の高値が前立腺がんリスクの低値との相関傾向を示している（Morton ら、1997）。前立腺がんと環境 EDCs 曝露との潜在的相関性を示す限定的な疫学データは、主に職業的曝露によるものであり、全件において内部曝露情報が欠けている。PCB 曝露した作業従事者を対象とした職業曝露研究では、PCBs と前立腺がんとの相関性は示されなかった（Bertazzi ら、1987、Brown、1987、Sinks ら、1992）。イタリア、セベソでの TCDD 事故曝露の結果、前立腺がんが有意に増加したとも報告されていない（Bertazzi ら、1993）。同様に、TCDD 曝露した作業従事者の国際登録に基づくコホート研究においても、前立腺がん死亡率の増加は認められていない（Saracci ら、1991）。ドイツ（Becher ら、1996）及び米国（Fingerhut ら、1991）の作業従事者を対象とした他の調査研究では、少数症例に基づき、小さく統計学的有意差に至らない前立腺がん死亡率の高値が示された。また、（1998 年に採取した）脂肪組織中 DDE 濃度を用いた回帰分析（Coco と Benichou、1998）においても、DDE と前立腺がん死亡率とに正の相関性は示されなかった。Canadian National Mortality Database と連動したカナダ人農作業従事者を対象とし

た後向きコホート疫学研究では、除草剤撒布面積と前立腺がん死とに弱いながら統計学的に有意な相関性が認められた (Morrison ら、1993)。しかし、前立腺がん病因の寄与因子の1つとして、化学物質曝露と内分泌攪乱作用の潜在的役割を除外することは出来ない。

**5.4.5.2 実験データ.** 前立腺がん病因についての実験的調査研究は、適切な研究用動物モデルの欠落から妨げられてきた (Bosland、1992)。齧歯動物モデルがヒトのために妥当であるかどうかは確定が難しい。前立腺がんがヒトで頻発するのに対し実験用齧歯動物では稀ではあるが、ラットの系統、ホルモン用量、投与期間によって発生頻度を著しく増加させることが可能である (Bosland、1992)。イヌにも前立腺がん発生が起り得るが、ヒトへの妥当性を判断するには更に調査研究が必要である。植物エストロジェンの前立腺がんへの影響についての実験的調査研究は殆んどない。動物研究3件において大豆の腫瘍形成抑制効果が示された (Lee ら、1991、Messina ら、1994)。ゲニステインは、ラットでの化学物質による前立腺がん誘導を阻害することが示された (Pollard ら、2000)。緑茶ポリフェノールである EGCG は、ヒト前立腺腫瘍やヌードマウスに発生した乳がんの大きさを急速に低下させることが知られており、アジア数カ国におけるこれらの腫瘍による死亡率を緑茶摂取が低下させているとの仮説もある。最近の研究では、EGCG が AR 遺伝子転写抑制によってアンドロジェン作用を阻害する可能性が示されている (Ren ら、2000)。2年間の生物試験においては、前立腺がんを誘導する可能性がある化学物質として、極めて少数のみが同定されている (Huff ら、1991a、1991b)。前立腺がん研究用の遺伝子導入マウスモデルが開発され、ホルモン応答因子に関する研究、化学物質が前立腺がんの段階的発達に及ぼす影響に関する研究の機会を提供している (Gingrich ら、1996)。これらモデルを用いた今後の調査研究は、前立腺がんの病因について更に情報をもたらすであろう。

**5.4.5.3 前立腺がんについての結論と勧告.** 前立腺の発達もしくは前立腺がんの発生が、エストロジェン、植物エストロジェン、そしておそらくアンドロジェン及び AhRs の出生前後曝露によって影響され得ることが実験データから知られている。前立腺がんを対象とした数件の疫学的調査研究では、体液中濃度、組織中濃度の測定を実施していない。PCB、TCDD、DDT を対象とした調査研究では、前立腺がん増加との相関性は示されなかった。除草剤や多環芳香族炭化水素への曝露には、前立腺がんとの関連性が示されてきたが、その科学的根拠は弱く、メカニズムも不明であり、更なる調査研究を要する。前立腺がん発生率に対する環境因子 (遺伝、食事、内分泌状態など) の影響は殆ど知られていない。

## 5.4.6 甲状腺がん

**5.4.6.1 ヒトのデータ.** 第3章及び5.3項において言及した通り、甲状腺は、多くの

内分泌機能、代謝機能、生理機能において極めて重要な役割を果たしている。甲状腺ホルモンは、成長と発生に係わる過程においては特に重要であり、環境中化学物質の一部（ある特定の PCBs など）には、抗甲状腺作用が見出されている (Porterfield と Hendry, 1998)。また、甲状腺ホルモンは、発がん過程にも関与しており、腫瘍の形成、増殖、転移にも影響する可能性がある (Guernsey と Fisher, 1990)。甲状腺がんは、稀であり、大抵は致死的でなく、発生率は女性が男性の 2～3 倍である。(Landi ら、1998)。北欧諸国における発生率が最も高いように見える (Coleman ら、1993)。臨床的に明らかな疾患とは別に、検診された症例の 50%以上に小さな肉眼で見えない甲状腺腫瘍が解剖によって認められている。唯一知られているヒト甲状腺発がん物質は、X 線及び電離放射線である (NRC、1990、Lomat ら、1997)。世界のヨウ素欠乏地域住民は、適切な濃度の甲状腺ホルモンが生成できず、甲状腺に過形成的病変が生じる。このようなヨウ素欠乏者において甲状腺がんが増加しているかどうかについては、相反する科学的根拠が存在している (Galanti ら、1995)。疫学的調査研究においては、甲状腺腫及び甲状腺結節が甲状腺がんリスク因子であることが示されている (Ron ら、1987)。グレーブス病及び橋本病は、甲状腺がんに先行して発症することが多く、因果関係をもつ病状進行過程の一部であると推定されている。慢性甲状腺腫での甲状腺がんの発達には TSH 受容体への持続的的刺激が重要である、という科学的根拠がいくつか存在する (Shi ら、1991)。現在まで、ヒト甲状腺に対して発がん作用をもつ環境中化学物質は同定されていない。ヒト甲状腺がん病因の大部分は未知であり、限定的な傾向データが入手できるに過ぎない。

**5.4.6.2 実験データ.** 齧歯動物とヒトは、視床下部－脳下垂体－甲状腺フィードバック系において共通の生理学的特性を有している。また、齧歯動物における発がん性化学物質の調査研究において、甲状腺は、影響を受けやすい標的器官となっている (Huff ら、1991a、1991b)。農薬 240 種の潜在的発がん性を再検討したところ、少なくとも 24 種類 (10%) が齧歯動物の甲状腺濾胞細胞腫を引き起こした (Hurley ら、1998)。芳香族アミンのような一部化学物質とは対照的に（おそらくアセトクロール以外の）農薬については、変異原性は、甲状腺発がん性の主要決定因子となっていないようである (Hill ら、1989)。非遺伝毒性化学物質の作用メカニズムとしては、血清 TSH 濃度の持続的高値によると考えられるが (Kanno ら、1996)、視床下部－脳下垂体－甲状腺軸に対する様々な攪乱によって起こり得る (3.5 項)。甲状腺に対する最も強力な発がん性化学物質は、TPO 阻害剤であり、血清甲状腺ホルモン濃度を著しく減少させ、負のフィードバックによる脳下垂体からの TSH 過剰分泌を引き起こす。極めて有力な TPOs は、チオアミド (チオ尿素、エチレンチオ尿素、プロピルチオウラシル等) 及びアミノトリアゾールである (Hill ら、1989)。これらの物質が作用する過程において、他の酵素を阻害するようなフリーラジカルが発生し、他の蛋白質そしておそらく DNA と結合することも示されている (Krauss と Eling, 1987)。その他

の農薬（クロフェンゼチン、フェンブコナゾール、ペンタクロロニトロベンゼンなど）は、肝臓代謝と甲状腺ホルモン排出を亢進しているように見える。

環境中化学物質の TCDD、PCBs、PBBs も甲状腺ホルモン代謝を亢進し、甲状腺新生物を潜在的に増加させる（Barter と Klaassman、1992）。ある種の血清 T<sub>4</sub> 輸送蛋白質は、血清からの T<sub>4</sub> 除去を増加させ、組織への T<sub>4</sub> 到達を減少させる。このような血清輸送蛋白質の T<sub>4</sub> 結合部位を、PCBs が遮断することも示されている（Brouwer と Van den Berg、1986）。PCBs が甲状腺受容体と直接結合することはない（Cheek ら、1999）。

**5.4.6.3 甲状腺がんについての結論と勧告。** 特定 EDCs 曝露と甲状腺がんとの直接的相関性は、ヒト実験データからは支持されない。だが、いくつかの EDCs 化学物質が視床下部—脳下垂体—甲状腺軸に影響を及ぼすことがあり、ヒト甲状腺での発がん過程を理解するためには、多様なホルモン系間の基本的相互作用メカニズムを解明する必要がある。

#### 5.4.7 がんについての結論と勧告

EDCs がホルモンの影響を受けるヒトのがんに寄与している可能性については、生物学的整合性及びいくつかの実験による科学的根拠が存在するが、現在の科学水準では、その因果関係についての明確な科学的根拠を提示するには至っていない。精巣がんの場合、そのような潜在的因果関係はヒト研究では検討されていない。EDCs 曝露との潜在的相関性が検討された場合（主に乳がん）でも、因果関係の科学的根拠の全般的強度は弱い。だが、PCBs、ディルドリン等の内分泌攪乱化学物質もしくは何らかの未評価化学物質が、（女性や男性での）乳房、子宮内膜、前立腺、精巣での悪性腫瘍発生率に寄与し得るとする仮説を完全に排除するほど十分な情報はない。今後の調査研究は、幼児期以後のライフステージでの内分泌高感受性部位における発がんとの関連から、ヒトの発達期（胎児期、思春期など）における内分泌攪乱化学物質曝露の評価に、焦点を当てるべきである。がん登録制度は、がん発生の地域的及び経時的傾向に関する仮説検証に有用な情報を今後とも提供してくれるであろう。

#### 5.5 潜在的に EDCs 有害影響を受けやすい他の内分泌系

本章の重点は、生殖系、中枢神経系、免疫系、及び内分泌部位がんに置く。だが、広義の内分泌攪乱が、このような標的以外にも対象としており、性ホルモンや甲状腺ホルモン以外のホルモンの関与を受けていることも明らかである。成長ホルモン、インスリン、副腎皮質ホルモンのような、その他のホルモンや標的器官への EDCs 影響については、入手可能な

調査研究データが非常に限定されているため、ここでは詳細に総説していない。これらその他のホルモンのいくつかについては、生理学的役割を第3章で概説しているが、これらの系が明らかに EDCs 有害影響を受けやすいことを示している。その他の内分泌系を対象に現在検討されている調査研究の一例として、グルココルチコイドについて以下に簡潔に総括する。

視床下部－脳下垂体－副腎軸の発達及び機能内分泌学については第3章(3.4項)に述べた。グルココルチコイドは細胞内 GRs と結合するが、GRs は性ホルモン受容体と同じ受容体ファミリーに属する。これら二つの系は、受容体の合成と機能の調節面などに類似性が高く、グルココルチコイド系も外因性化学物質による阻害に脆弱である可能性を示している。大抵の細胞は GR を有しており、特に肝臓、視床下部、脳下垂体、海馬のような標的臓器においては数が多い。グルココルチコイドの生体内機能が多岐(代謝、心臓血管系、形成、免疫抑制、抗炎症性)に渡っていることから判断すると、EDCs による潜在的阻害は明らかである。例えば、胎児の正常な発達におけるグルココルチコイドは、肺表面活性物質の分泌、神経系の神経稜細胞の調整や分化に特に重要な役割を果たしている。慢性ストレスのような過剰、長期グルココルチコイド曝露が、記憶学習過程に関与する脳内構造である海馬の神経変性を引き起こすことが最近示された。同様に、GR ノックアウトマウスにおける行動影響が観察されている(De Kloet ら、1998、Sapolsky、1996)。

外因性化学物質がグルココルチコイド恒常性を阻害するいくつかのメカニズムが、実験的調査研究から示されている。DDT 代謝産物の DDD が副腎皮質細胞内で発現する細胞毒性が、最もよく知られており(Nelson と Woodard、1949、Adamsin ら、1973)、過去には *o*、*p'*-DDD がコルチゾル分泌抑制薬として用いられた。メチルスルフォニル-DDE も、副腎毒性を示す DDT 代謝産物であり(Lund ら、1988)、12 mg/kg 体重をマウスに単回投与すると、コルチコステロン産生能の低値が40日間以上継続した(Jönsson、1994)。このメカニズムには、CYP11b1(副腎皮質にのみ存在するミトコンドリア酵素)の生理活性化、ミトコンドリアの損傷、最終的に細胞毒性が関与する(Lund と Lund、1995、Jönsson ら、1991)。

副腎皮質酵素の阻害もグルココルチコイド恒常性を攪乱する可能性がある。アゾール化学物質(アロマトラーゼ阻害剤など、第3章3.12.5.2及び3.12.5.3項参照)については、性ホルモンの合成に関与するチトクロムを阻害することを既に論じているが、これらがグルココルチコイド経路に影響しても不思議ではない。いくつかの薬剤(ケトコナゾール及びメチラポンなど)は、グルココルチコイド産生の強力な阻害剤として知られてきた(Couch ら、1987)。また、グルココルチコイドホルモンと性ホルモンとは、(17-ヒドロキシ-)プログネロンから(17-ヒドロキシ-)プロジェステロンへのコレステロール代謝を含む初期ス

トップを共有しているので、相互作用する可能性もある。(17-ヒドロキシ-) プロジェステロン以降の代謝を行う副腎皮質酵素を阻害すると、性ホルモン生成量の増加が起きる可能性を示すデータも存在する。性ホルモン産生用の基質が得られ易い場合、グルココルチコイドからアンドロジェンへの産生の移行が起きることが *In vitro* メカニズム研究から示されている。(Mesiano ら、1999)。従って、副腎皮質でのアンドロステネジンとデヒドロエピアンドロジェン産生は、通常はそれほど重要な意味をもたないかもしれないが、病理学的状態や副腎皮質機能亢進性思春期徴候のような特定のライフステージにおいては重要であるかもしれない (Papadimas、1997)。

最後に、外因性化学物質は、GR へ作用することによってグルココルチコイド恒常性を妨害する可能性がある。外因性化学物質が器官内 GR 密度を正または負に調節することを示す研究もある (Budziszewska ら、1995、Bellingham、1992)。最近の *in vitro* データも、外因性化学物質が GR に直接結合することを示唆している。Johansson ら (1998) は、広く存在する 24 種のメチルシルフォニル-PCBs を研究し、数種のメチルスルフォシル-PCBs が、マイクロモル濃度でデキサメサゾンと GR 拮抗結合することを見出した。ヒト GR 及びレポーター遺伝子組み換えチャイニーズハムスター卵巣細胞での研究も、その一つであり、3-メチルスルフォニル-2,5,6,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニルの GR 拮抗作用が示された。

このような実験モデルからの所見は、野生動物の所見からも支持されており、グルココルチコイド系の攪乱が確かに起きていることがされる。カナダでの調査研究では、汚染水域魚類のストレス応答性性コルチゾル産生能の低下が一貫して示されている (Hontella、1998)。Lorentzon ら (1999) は、セグロカモメ (*Larus argentatus*) 胚の現存有機塩素濃度が血中コルチコステロン濃度及びコルチコステロン依存性中間代謝酵素活性と負の相関性を示すことを最近報告した。DDT とコルチコステロンが、オタマジャクシ上顎に、類似した病理学的変化を引き起こすという知見は、DDT がコルチコステロンの擬似物質であるのか、あるいは DDT がコルチコステロン濃度を上昇させるストレスを誘導することによってコルチコステロン介在で作用しているのか、との疑問を提起している (Hayes ら、1997)。

実験動物及び野生生物における上記の知見から判断すると、DDT や PCBs のような特定 EDCs によるグルココルチコイド恒常性への潜在的影響は明らかに存在している。ヒト免疫抑制でのグルココルチコイドの重要な役割は知られているが (5.4.1.2 項)、目下、環境中 EDCs 曝露とヒト副腎皮質機能を対象にした調査研究は存在しない。ライフステージ初期のホルモン状態変化が成人以後の疾病に果たす役割は、比較的新しい研究領域であり (Marmot と Wadsworth、1997)、明らかに内分泌攪乱化学物質論争に重要な関連性をもっている。例えば、胎児におけるグルココルチコイド濃度上昇が後年の糖尿病発症に関与する可能性につ

いては、既に言及した（第3章、3.2.3項）。このような分野は間違いなく今後の調査研究に値する。

