

内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）

—— 今、我々を取り巻く環境で何が起きているか ——

佐二本順子

1. はじめに

超微量で恒常性を保っているホルモンの作用を攪乱する化学物質のことを内分泌攪乱物質（以下環境ホルモンと呼ぶ）という。1997年に環境庁が環境ホルモンと指定した化学物質は約70種類であるが、その後の文献検索に基づいた数は150とも200とも言われている。PCB, DDT, ダイオキシンをはじめ、近年著しい発達を遂げたプラスチック類の原材料（ビスフェノールA）や可塑剤（フタル酸エステル類など）、工業洗剤原料（アルキルフェノールなど）、カビ毒物質（ゼアラレノンなど）、植物の構成成分である植物エストロゲン（クメストロールなど）等は代表的な環境ホルモンである。環境ホルモンと呼ばれる物質の多くはベンゼン核に水酸基をもつ分子量200-300の脂溶性小分子で、天然の女性ホルモン（エストロゲン）と化学構造が類似している。そのため、主としてエストロゲン作用を示すが、同時にアンドロゲン（男性ホルモン）阻害作用を示すため、生体のメス化がクローズアップされやすい。しかし、環境ホルモンの内分泌攪乱作用は生体内ホルモン全般に及ぶものと考えられている。DDTの代謝分解物である *o*, *p*-DDDの副腎皮質ホルモン攪乱作用¹⁾、スチレン類の脳下垂体ホルモン攪乱作用²⁾、下垂体由来のGH3細胞で観察されているビスフェノールAの示すプロラクチンの放出促進作用³⁾、ダイオキシンの甲状腺ホルモン攪乱作用⁴⁾等は代表的な例である。元来、これら物質は脂溶性のため脂肪組織に蓄積されると考えられているが、生体に影響を及ぼすとされる低濃度では脂質のみでなく水にも良く溶けるため、細胞膜を容易に通過し、細胞内に取り込まれる。

環境ホルモンの示すこのような作用が表面化したのは、1996年にアメリカで出版された、シーア・コルボーン他著⁵⁾の“奪われし未来”であった。この書物は、自然界の動物の化学物質による汚染実態、不妊や繁殖率低下等生殖に関する諸問題の提起、数々の動物実験による検証を伝えたのみでなく、ヒトにおけるエストロゲン感受性器官のガンが増加や精子減少に関する報告を克明に伝え、このまま環境汚染問題を放置しておくとは人類の滅亡につながるのではないかという危機感を与えるものであった。人類の英知を結集し獲得した3C（Clean, Convenient, Comfortable）生活の副産物である数多くの化学物質による慢性毒性が皮肉にも人類に表れ始めようとしている。あらゆる生物が生命を維持するために不可欠なホルモンの働きを化学物質が乱すというのである。

しかも、今問題の内分泌攪乱作用は、従来毒性の指標であった発がん、変異原作用とは比較にならないほど微量で生じるところに事の重大さがあるといえる。

本稿では、自然界で起きた環境ホルモンが原因とみられる生殖機能異常に関する事例を年代順に追い、これらの事例と環境ホルモンとの因果関係を解き明かすために行われた研究、ならびにこれまで明らかにされた環境ホルモンの作用機作を紹介し、今、何が問題かについて考えてみたい。

2. 環境ホルモンの関与が疑われている自然界における事象

1) 自然が鳴らした警鐘

1962年、レイチェル・カーソン女史は“沈黙の春”⁶⁾の中で、1940年代以降アメリカの五大湖周辺にもたらされたDDTやディルドリンなど有機塩素系ならびに有機リン系殺虫剤の大規模汚染が野生生物に重大な影響を及ぼしていることを指摘した。この時代の五大湖は、工場からの廃液の垂れ流しによる汚染が進む一方であった。1947年に比べ1960年の合成殺虫剤の生産量は5倍にふくれあがっており、このまま化学物質を使用し続けると生物が消え失せ、明るい春に何の声も聞けなくなるかもしれないと世界中に訴えた。この時点ですでに小動物（昆虫、野鳥、魚など）に対する生殖障害は明らかで、彼女の指摘により禁止された化学物質もあった。しかし、人類は3C生活を追求するあまり、異変が生じている多くの自然現象を直視せずに30年間過ごしてきた感がある。

これまで環境ホルモンとの因果関係が疑われている事例を表1に示した。上述の五大湖周辺の野生生物に及ぼす影響については、1950年代のオンタリオ湖におけるマスの絶滅、カモメの繁殖率の低下、1960年代のミンクの繁殖異常等がコルボーン女史によって報告されている⁵⁾。貴婦人の象徴であったコートのために犠牲になったミンクの繁殖率にも環境ホルモンの影響が及んでいたようだ。当時の五大湖はホルモン攪乱作用を持つPCB, DDT, ダイオキシンに広く汚染されていたと推測されている。オスが減ったためメス同士つがわざるをえなかったカリフォルニアにおけるカモメの生殖行動は、種を保存するための涙ぐましい努力であったと生態学者は述べている⁵⁾。カリフォルニアでは、クリア湖でカイツブリの数が減った。その脂肪組織のDDD（DDTの代謝分解物）濃度は1,600ppm（ 10^{-6} g/g）にも達していた。1950-1960年代にアメリカで防害虫の防除剤として使用されたDDTは想像を絶する量であった。ヨーロッパから合衆国に入ってきたオラン

表1. 環境ホルモンの影響が疑われている自然界における異変

生物	化学物質	影響
鳥類		
白頭ワシ	DDT, DDE	孵卵率の減少
セグロカモメ	PCB, ダイオキシン, 殺虫剤	甲状腺機能異常
セイヨウカモメ	DDT	同性ペアリング, 孵卵率低下
アメリカオオセグロカモメ	DDT, DDE	雌性化
メリケンアジサシ	ダイオキシン, PCB	孵卵率の減少
海洋生物		
サケ	ダイオキシン, PCB	甲状腺機能異常
ニベ科の魚	鉛, カドミウム, ベンツピレン, PCB	脱雌性化
巻き貝	有機スズ	雄性化
爬虫類		
アリゲーター	殺虫剤	脱雄性化
スッポン	ダイオキシン, PCB, フラン類	孵卵率の減少
哺乳動物		
フロリダピューマ	水銀, DDE, PCB	停留精巣, 精子数減少
ヒツジ	植物性エストロゲン	生殖の減少
ミンク	合成ホルモン剤	生殖の減少
シロイルカ	PCB	免疫機能の低下
アザラシ	PCB	免疫機能の低下

ダニレ病（ニレの木を死に迫る病気）を媒介するニレノキイムシを退治する目的でDDTが撒かれた。ミシガン州立大学の構内にあるニレの木も例外ではなかった。1954年には、マイマイガや蚊の防除も一緒に行われたためさらに相当量のDDTが撒かれた。ところが翌年の春、散布された箇所は、餌をあさったコマドリ達の死骸で埋め尽くされ、なんとコマドリの餌であったミミズから大量のDDTが検出された。ミミズが毒の生物学的増幅器であったわけである。毒にあわないコマドリもいたが、彼らには不妊という運命が待っていた。いつもなら少なくとも370羽いる雛鳥が1957年にはたった1羽に減り、1958年にはコマドリの雛鳥を見かけた人は誰もいなかったという。10羽のオスの精巣中DDT濃度は30-109ppm、2羽のメス卵巣中には151ないし211ppmのDDTが検出されたことが報告されている⁶⁾。

1970年代にPCBやDDTなど残留性が高く、急性毒性が強い有機塩素系化合物は相次いで使用禁止、製造中止になり環境汚染問題は解決したかにみえた。しかし、1969年にはイギリスで、巻き貝の一種であるヨーロッパチミボラのメスにベニス様突起を持つ個体が発見され、新たな環境汚染問題として提起された⁷⁾。1971年にはスミスがこの様なオスの生殖器官がメスに形成される現象をインボセックス (imposex) と名付けた⁸⁾。このような現象はマリナ付近で顕著なことから、船底塗料に用いられる有機スズが疑われていたが、1982年フェラルは有機スズが巻き貝のベニスの形成分化を促進すると報告した⁹⁾。わが国でも堀口らが日本海域でインボセックスの個体を多数発見し、有機スズとの関連を報告している¹⁰⁻¹¹⁾。近年、巻き貝の漁獲量が減少している原因を環境ホルモンの汚染に帰する学者も少なくない。このように、性ホルモンの攪乱作用は有機化合物だけでなく、重金属でも起こりうる。カドミウム急性中毒の標的器官の一つが精巣であることから明らかである^{12,13)}。

1980年代後半から1990年代にかけて北ヨーロッパや地中海で大量のアザラシやシロイルカの死骸が沿岸に打ち上げられるという奇妙な事件が相次いで発生した。大量死を招いた原因はジステンパーウイルスの感染であったが、死亡したイルカのPCB濃度は

正常なイルカの2-3倍高く、この事件でも環境ホルモンの関与が示唆された¹⁴⁾。すなわち、長年の環境ホルモンの蓄積により生体内ホルモンのバランスが崩れ、影響が免疫系にまで及んだものと推測されている。

最近では、絶滅の危機に瀕しているアホウドリから数10ppmのPCB、数ppbのコプラナーPCBが検出され、その数値は北半球のものの方が南半球のものより約100倍高いことが報告されている¹⁵⁾。イルカやクジラなど海獣類への環境ホルモンによる汚染は深刻で、その理由は肝臓中の解毒機構である薬物代謝酵素を欠いているため、分解されずに蓄積されるためである。

以上、代表的な野生生物への影響について解説したが、数多くの世界中の生物が生存の危機に脅かされている。そして、環境ホルモンは例外なく人類へも悪影響を及ぼし始めている。

2) 人の生殖機能異常に関する諸問題

a) 男性の生殖機能の低下を伝える報告

デンマークのカールセンらは外来診療に携わる過程で、最近、男性の生殖機能が低下しているのではないかと考え、1938年から1991年に報告された世界中の61におよぶ論文を集めた。14,947名の男性の精子濃度と精液量について変化を調べた結果、精子濃度は 113×10^6 個/ml (1940年) から 66×10^6 個/ml (1990年) と約1/2に減少していた。さらに精液量も3.4mlから2.75mlに減少している事を発見し、イギリスの医学誌に過去50年間に男性の生殖機能が著しく低下していると発表した¹⁶⁾。ところが、イギリスの学者がこの論文に対し、論文の検索法、精液の採取方法等の実験手法に問題があり、事実として認めたいという趣旨のコメントを同誌に載せた¹⁷⁾。これを受けて、フランスのオーガーら¹⁸⁾は、1973年にパリの大病院に設立された精子バンクに集められた精子について、細心の注意を払い分析した結果、パリでも過去20年間に男性の生殖能に低下が認められた。この研究では、すべて子供を一人以上持ったことのある正常な生殖機能を備えた男性が対象であったため、結果は研究者の間で真摯に受け止められた。一方、アメリカのポールセンら¹⁹⁾は、シアトルとタコマの510人の正常男子を21年にわたり、フィッシュラ²⁰⁾はカリフォルニア、ミネソ

タ、ニューヨークの精子バンクで1,283名の男子を対象に25年にわたり精子数、精子の生存率、形態学的検討を行っているが、西欧に見られるような変化は観察していない。以上のような精子濃度に関する地域差について、彼らは環境、栄養、経済等の諸々の原因が考えられるとしている。このような欧米での研究を受けて、わが国でも遠山ら²¹⁾が20才代の健康な男性34人の精子の量と直進運動性を調べた。精子数は平均 40×10^6 個/mlでWHOの基準 (20×10^6 個/ml) を越えてはいたものの、33人が運動率50%以上の基準には満たさなかったことを報告している。また、篠原ら²²⁾は、1970年から1998年までの28年間にわたる6048例について精子濃度、運動率を調べ、運動率には低下を認めていないが、濃度は減少傾向にあったことを報告している。

遺伝子操作によりエストロゲン作用が乱された雄マウスの精子数は減少し、不妊になることはすでに証明されている²³⁾。イギリスのシャープらは、精子の減少傾向が多くの国で認められており、この減少速度は進化速度にしては速すぎ、野生生物でも様々な生殖機能異常が観察されていることを加味すると、ヒトの精子数の減少傾向も環境ホルモンと無関係ではないという見解を示している²⁴⁾。わが国でも、環境ホルモンを精子数の減少の原因と関連づける議論もされ始めているようであるが、未だ結論は出されてい

ない。

b) 生殖器のガンの増加

精巣ガンを世界で初めて発見し、精巣上皮内ガンと命名したデンマークのスキヤケベックは精巣ガンを研究し続けるうちに、このガンがデンマーク国内で激増していることを知った。1943年から1982年の40年間、罹患率に地域差（都市部、農村部間）は認められないが、15-24歳男性の精巣ガン発症率は4倍増で、世界中で最悪であった²⁵⁾。しかし、化学療法、抗ガン剤の開発により精巣ガンによる死亡率は著しく減少し、現在では90-95%の生存率であるという。この傾向は他の国でも同様で、イギリス、北欧、オーストラリア、ニュージーランド、アメリカでも報告されている。イギリスのポイルら²⁶⁾は精巣ガンが1959年から25年間で50%以上増加し、とくに15-44歳にリスクが高く、悪性に変化する年代は以前に比べ若年化していると述べている。わが国も例外でなく、1987-1989年の大阪府における精巣ガン罹患率は1963-1965年に比べ3倍に増加しており、前立腺ガンもほぼ同様の増加を示している²⁷⁾（図1）。なお、宮城県と大阪府における精巣ガンの罹患率を比較すると、両地域とも年とともに増加しているが、地域差は認められない²⁸⁾（図2）。

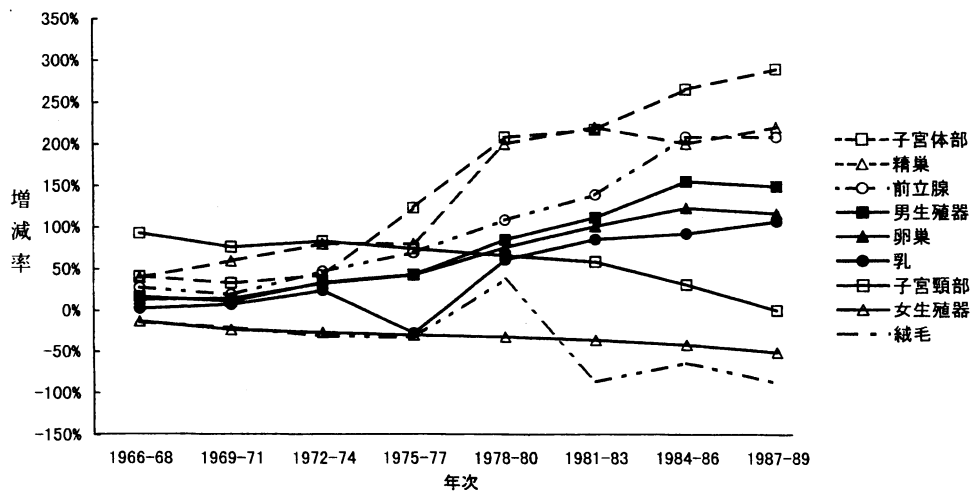


図1. 大阪府における性ホルモンが関係しているガン患者数の増減率（1963-1965年比）²⁷⁾

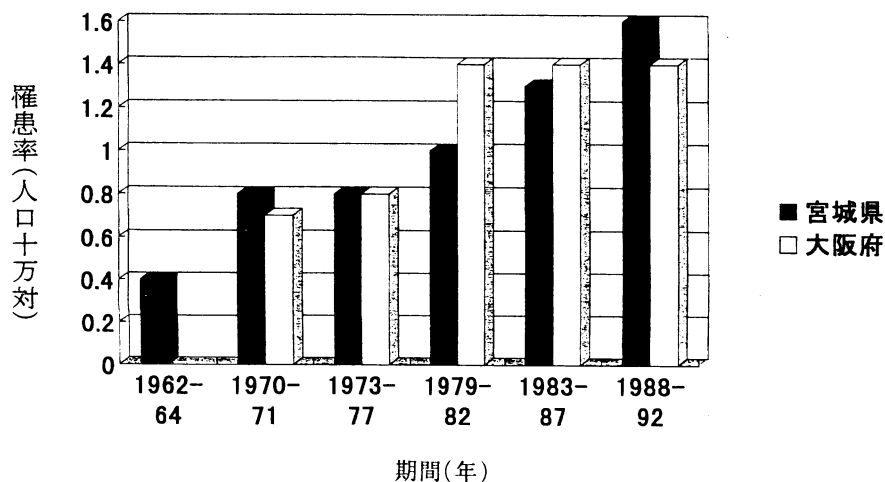


図2. 宮城県と大阪府の精巣ガン罹患率の変化²⁸⁾

精巣ガンの関連因子としては停留精巣、遺伝、生活レベル、サイクリングや乗馬などのスポーツ等が考えられているが、モスらは母親の乳ガンと息子の精巣ガンとの関連の深さを示し、精巣ガンにエストロゲンが関与していることを述べている²⁹⁾。また、初産の母親のエストロゲン利用率が良いほど停留精巣、精巣ガン、ヘルニアを生じやすいという報告もある³⁰⁾。

ちなみに、わが国においてはエストロゲンの関与が明らかな女性の乳ガン、子宮体部ガンの伸びのほか、男女とも、他のホルモン器官（下垂体等）のガンが増加している点にも注目したい²⁷⁾。

c) 男児の性器異常の増加

近年、停留精巣が増加しているという報告がヨーロッパで多く出されている³¹⁻³³⁾。停留精巣は精巣ガンの危険因子の一つと考えられている子どもの病気である。^{34,35)} イギリスでは1983年の患児数は1969年の6.6倍にも達した³⁶⁾。なお、尿道下裂をはじめとする性器の奇形³⁷⁾が増加しており、これらの病気による子供の精巣固定手術件数も1980年代には1960年代に比べ2倍に増加したと報告されている³⁸⁾。これらの病気には妊娠初期の子宮内エストロゲン濃度の高まりや胎児の中樞神経系の異常が関係しているものと考えられている。前者については妊娠初期に環境ホルモンの一つである合成エストロゲンを服用した婦人から生まれた子どもに停留精巣や尿道下裂が多く認められた事実の他、多くの動物実験でも証明されている。妊娠女性に体外からエストロゲンを投与すると、男児のテストステロン生成に異常が生じ停留精巣が引き起こされたという報告もある³⁹⁾。後者については脳障害や視床下部下垂体からの生殖関連ホルモン分泌の異常⁴⁰⁾、陰囊や導管を支配している神経系の異常⁴¹⁾などが要因と考えられている。早産などにより低体重で生まれた新生児にも停留精巣ではないが、精巣の降下が不十分なため精巣の固定術を受ける比率が高いことが報告されている^{31,42)}。キルバースらはこれら男児の生殖器異常の増加について、これまで示されたリスクファクターのみでは説明できず、環境ホルモン等の関与を暗示している³⁸⁾。わが国における男児の生殖器異常の実態は不明である。

環境ホルモンによる男性の生殖機能異常の発症メカニズムについての仮説の詳細は、他誌に解説した⁴³⁾ので参照されたい。

d) 子宮内膜症の増加

環境ホルモンの関与が疑われている女性の生殖器異常に子宮内膜症がある。子宮内膜症は、生殖年齢の約10%に発生し、月経時に子宮以外の細胞組織（腹膜、卵巣、直腸、膣等）が増殖するため、激しい月経痛と出血を引き起こし、ひいては不妊を引き起こす病気で、エストロゲンが深く関与していると考えられている⁴⁴⁾。欧米では近年急増しており、アメリカでは子供が産める女性の10人に1人という高率で発症しているといわれている⁴⁵⁾。わが国でも近年増加傾向にあり、1997年の厚生省の調査では、受診者数約12万人で、未受診者を入れると数倍から10倍に上るとされ、30才代前半がピークで20代がそれに続いている。

エストロゲンの生理作用の一つが子宮内膜の増殖であること、ダイオキシンを投与されたアカゲザルに子宮内膜症が発症したという報告⁴⁶⁾で、エストロゲン作用を持つ環境ホルモンの子宮内膜症への関与に大きな関心が寄せられている。

3. 環境ホルモンとの因果関係を裏付ける実験例

ここでは、1) 欧米で大きな社会問題となった合成エストロゲン（ジエチルスチルベストロール、DES）によるヒトの生殖機能異常 2) 実験動物にみる生殖機能異常例について述べる。

1) 合成エストロゲン（ジエチルスチルベストロール、DES）投与で引き起こされた人の生殖機能異常

DESによる膣がん発症は、おそらく化学物質のホルモン攪乱作用がヒトで証明された貴重な事例であると言っても過言ではない。DESは1938年イギリスのドッズという科学者により合成された化学物質である。この物質の化学構造が天然エストロゲンの一種であるエストラジオールと類似しており、強いエストロゲン作用を示すため、優れた流産防止薬として臨床界に登場した。妊娠期間における様々なトラブルを解消するというスミス研究成果^{47,48)}をもとに1950—1970年代にかけて欧米や中南米諸国では妊婦300万人以上にこの薬が投与された。その他、出産後の母乳量の抑制、更年期障害の軽減、にきび、前立腺の治療などに広く用いられた。ニワトリや牛の肥育にまで使用された⁴⁹⁾。実は、1930年代にノースウェスタン大学の一派が、この物質の毒性について報告していた。妊娠中に体外からエストロゲンが投与されると、生まれたメスの生殖器に構造上の欠陥が、オスでは生殖器の發育不全、奇形が認められるというものであった。果たして、1966年から1969年の間にマサチューセッツ総合病院で、50歳以下では珍しい膣の明細胞ガンが15—22歳の女性8名に発生し、このうち7名の母親が妊娠3ヶ月以内にDESを服用していた事が判明した⁵⁰⁾。その後、胎内でDESに暴露された女性の流産、早産、不妊、乳児死亡などの報告が相次ぎ（1970年代から1980年代）⁵¹⁻⁵³⁾ DESを服用した婦人から生まれた息子に精巣がん、精子濃度の減少、停留精巣、尿道下裂が増加していたという多くの報告がなされた⁵⁴⁻⁵⁷⁾。DESによる異常は妊娠初期（11週以前）に高濃度投与された場合に顕著であった。妊娠初期は胎児の性器の奇形が発生しやすい発達上重要な時期である⁵⁸⁾。このDES事件はその後1970年代に起きたサリドマイド事件とともに“胎盤は胎児にとって聖域ではなく、薬剤や化学物質を容易に通過させる”という考えを確かなものとした。

DES被曝男性の生殖機能については様々な報告がされている。ギルらは精子数の有意な減少（被曝者 83×10^6 個/ml、非被曝者 123×10^6 個/ml）、運動性や生存率など質の低下⁵⁹⁾を、スタンキバーらは、精子数の有意な減少（被曝者 66×10^6 個/ml、非被曝者 102×10^6 個/ml）⁶⁰⁾ならびにハムスターの卵子への貫通度の異常率増加（被曝者82%、非被曝者17%以下）を認めている。ギルらによるとDES被曝男性のみに無精子症が見られ、精子数が 20×10^6 個/ml以下の割合は非被曝者3.5%に対し被曝者20.5%と高率であった。一方、被曝、非被曝の2グループ間で精子の性質⁶¹⁾、ホルモン値⁶²⁾、ハムスターの卵子貫通度の異常率⁶³⁾に差を認めていない研究者もいる。

最近、ウィルコックスらはシカゴにおける40年間にわたる追跡調査の結果、幼児死亡率はDES被曝男性が非被曝男性の2倍であったこと、非被曝男性に比べ被曝男性の性器の異常率は高かったものの、性行動や生殖能に差はみられなかったと報告した⁶⁴⁾。しかし、この結果は必ずしも今後の生活を保障するものではなく、

さらなる追跡の必要性を述べている。

2) 実験動物の環境ホルモンによる生殖器異常

少量のDDTを60日間投与された40羽のオス鶏（ホワイトレグホン）は時期がきても二次性徴が起きず、成鶏の象徴である鶏冠、肉垂などの発達が悪く、精巣も正常の1/5であったことが1950年に報告されている⁶⁵⁾。この実験は、パーリントンとリンデマンがDESとDDTの構造が似ている点に着目し、行った貴重な実験であるが、当時は例外として取り扱われ、忘れ去られていた。1970年代になると、自然界で生じた野生生物の生殖機能の低下やヒトでDESによりひきおこされた悲劇が性ホルモン攪乱作用によってもたらされたか否か検証するため、各種実験動物を用いた毒性試験が行われた。1975年には米国立環境健康科学研究所のマクラランが、マウスを用いた実験でDESと腫瘍との因果関係を認め、オスのマウスにも停留精巣、精巣の発育不全、精子の奇形、生殖器のガンが生じることを発表した⁶⁶⁻⁶⁷⁾。また、DESを投与したオスマウスの60%が不妊で、メスにしか作られないラクトフェリン（子宮内で作られる分泌蛋白で胎仔に栄養分を供給し発育を促進する）が産生されているのを確認した⁶⁸⁾。さらに彼らは生後1-1年半経過したマウスの前立腺はガンの初期状態にあることを発見した。それはヒトの前立腺ガンと同じく頻尿、尿量の低下を伴い、細胞核の肥大と腺構造を示していた。

このような動物実験結果が改めて見直されることになったのは、化学工場で殺虫剤ケボンに暴露した男性の精子数が減少したというニュース⁶⁹⁾であった。DDTをはじめとする化学物質のエストロゲン作用が人でも生じている可能性が示されたからである。その後、この種の研究は急速に進み、胎内のエストロゲンレベルが高まると、動物のオスの生殖能は低下することが確認された。ヴォン・サールは出生前に高レベルのエストロゲンに暴露されたオス

は、アンドロゲンレセプターが増え、テストステロンに敏感になり前立腺が肥大するというマウスの実験で明らかにした⁶⁹⁾。また、ホーらは成熟ラットにごく少量のエストロゲンを長期間与え、前立腺がんの誘発を確認している⁷⁰⁾。防カビ剤のピンクロゾリンは性分化に障害を与えるとされている。100mg/kg/dayを妊娠14日から生後3日まで経口で投与された母親から生まれたオスラットを約1年後に観察すると、全てに生殖器の発育不全が認められた。重度な例では一個の精巣は鼠径部の上部に停留しており、陰嚢内に1個しかない精巣と陰茎との間に腔口が開き、嚢を備えていた⁷¹⁾。メスでは特記すべき生殖器の発育不全は認められていない。エンドサルファンはシクロジエン基をもつ有機塩素系の農薬で、現在でも殺虫剤として広く使用されている⁷²⁾が、この農薬はマウスの雌雄の生殖機能に影響を与え⁷³⁾、精子数の減少や精子の形態異常を引き起こす⁷⁴⁾。チオカーバメート系の農薬であり、米栽培時に広く使用されているモリネートもラットの繁殖率を低下させ、精巣に影響を及ぼすことが判明している。とくに、精巣に核変性、セルトリ細胞の空胞化、精子形成不良等が認められ、この作用はモリネート自身よりその硫黄酸化代謝物で強いことが明らかである⁷⁵⁾。この現象は、精巣間質細胞（ライディッヒ細胞）から分泌されるテストステロン（男性ホルモンの一種）の合成が抑制された結果と考えられている⁷⁶⁾。

4. 環境ホルモンが引き起こす性ホルモン攪乱作用のメカニズム

環境ホルモンによりもたらされる性ホルモン攪乱作用はエストロゲン様作用と抗エストロゲン作用という相反する2作用に大別される（表2）。

表2. エストロゲン攪乱作用の発現機構と化学物質

エストロゲン攪乱作用発現様式	化学物質名
1. エストロゲン様作用	
a) エストロゲンレセプターへの結合	a) PCB, DDT, DES, クロルデコン, リンデル, メトキシクロル, ビスフェノールA, ノニルフェノール
b) アンドロゲンがアンドロゲンレセプターと結合するのを抑制	b) DDT, DDE, クロルデコン, ピンクロゾリン
c) Ahレセプターと結合	c) ダイオキシン
d) コレステロールからアンドロゲンへの生合成を抑制	d) ケトコナゾール
e) アンドロゲンの加水分解を亢進	e) エンドサルファン, クロルデン
2. 抗エストロゲン作用	
エストロゲンとエストロゲンレセプターとの結合を阻害	PCB, ダイオキシン, リンデン

1) エストロゲン様作用

これまでの研究から、環境ホルモンの引き起こすエストロゲン様作用は以下の5通りの機構で生じるものと考えられている。

- a) エストロゲンレセプターに結合することによりエストロゲン作用を亢進させる。

DES, PCB, DDTなど多くの環境ホルモンで確認されている作用である。天然エストロゲン（17β-エストラジオール（E₂と略称）など）や多くの環境ホルモンの引き起こすホルモン作用の第一段階は細胞内に存在するエストロゲンレセプターと結合することである（図3）。本来は天然エストロゲンのレセプターであるべきエストロゲンレセプターに環境ホルモンが結合し、二量体

を形成し、これがDNAに結合する。引き続き遺伝子の転写を活性化させ、ホルモン作用の発現（性分化、成熟など）に必要な蛋白質を合成する。この作用はDDTが最も強力で、なかでもo,p-DDTはE₂とほぼ同等のレセプター結合能を示すといわれる⁷⁷⁾。しかし、表れる環境ホルモンのエストロゲン作用はE₂よりかなり弱い（E₂の10⁻⁵-10⁻⁶）。このような作用の物質間差については、エストロゲンレセプターとの結合形態の差によるものと考えられている。エストロゲンレセプター内の結合部位はE₂の体積の約2倍と大きいので、環境ホルモンも十分結合が可能である⁷⁸⁾。しかし、環境ホルモンの場合、E₂とは化学構造が異なるため遺伝子転写に必要な共役因子との結合がうまくゆかず、シグナルが十分伝

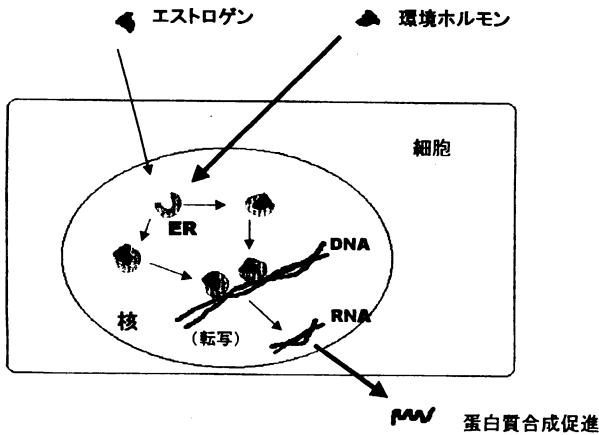


図3. 細胞レベルでの環境ホルモンのエストロゲン様作用機作

ER: エストロゲンレセプター

天然エストロゲン (エストラジオールなど) のレセプターに天然エストロゲンと構造の類似した環境ホルモンが結合し、情報がDNAに伝わるため、本来発揮されるべき以上の機能が表れる。その結果、ガンなどの異常が生じるものと考えられている。

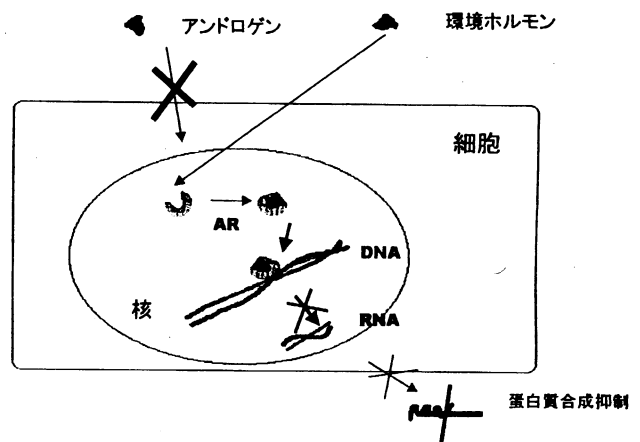


図4. 細胞レベルでの環境ホルモンの抗アンドロゲン作用機作

AR: アンドロゲンレセプター

アンドロゲンのレセプターとの結合を環境ホルモンが阻害するため本来の情報がDNAに伝わらない。その結果、本来の機能が発揮されず、男性生殖器に異常が生じるものと考えられている。

わらないものと考えられている。作用が弱いとはいえ環境ホルモンが問題にされる所以は、天然エストロゲンは通常血中で血漿蛋白 (アルブミンや性ホルモン結合グロブリン) と結合しており (99.8%が血清蛋白質と結合している) 必要以上の作用が発揮されることはないが、環境ホルモンは血漿蛋白と結合しないため多くが細胞内に侵入しやすく、環境ホルモンの生体内蓄積性が高いため、生体内に長くとどまるという性質にあると考えられている。それ自体の作用は弱い、生体内代謝物に強いエストロゲン作用をもつ物質もある。代表として殺虫剤であるメトキシクロルが挙げられるが、このような物質はプロエストロゲン (proestrogen) と呼ばれている⁷⁹⁾。

b) アンドロゲンのアンドロゲンレセプターへの結合をブロックすることによりアンドロゲン作用を抑制する。

この作用をもつ物質はアンドロゲンレセプターの拮抗阻害剤である。作用メカニズムのモデルは図4に示した。なかでもDDTの代謝産物で安定性の高い p,p' -DDEの作用は E_2 の示すアンドロゲンレセプターの拮抗作用に匹敵する強いものである⁷⁷⁾。果実、野菜、観葉植物の抗カビ剤として用いられているピンクロゾリンの拮抗阻害作用はそれ自体より、安定性の高い加水分解代謝物で10~100倍高いことが明らかである。⁸⁰⁾

c) エストロゲンレセプターと結合しないが、他のレセプターと結合しエストロゲン作用を発揮する。

ダイオキシンによりもたらされるエストロゲン様作用である。妊娠した実験動物に極めて低用量のTCDD (0.064 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を一回投与した場合、オスの胎児や仔に観察される精子数低下、副性器の重量低下、性行動の脱男性化など生殖能への不可逆的な障害が観察される。この現象はまさに E_2 やDES等のエストロゲン物質で観察されるものと同じである。一般にダイオキシンはエストロゲンレセプターとは結合せず、Ah (Aryl hydrocarbon) レセプターと結合しエストロゲン様作用を発揮すると考えられている⁸¹⁻⁸⁵⁾が、機序については現在のところ不明である。

d) コレステロールからアンドロゲンへの生合成を抑える。

この作用はイミダゾール基を備えた抗菌、抗カビ剤であるケトコナゾールに代表される。精巣、卵巣、副腎等でコレステロールからテストステロンへの生合成反応に関わる諸酵素 (3- β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase, 17-hydroxylase, aromatase, 17,20-desmolase, 21-hydroxylase) を拮抗的に阻害する⁸⁶⁻⁸⁸⁾ためアンドロゲンが不足し、結果としてエストロゲンの作用が強く表れる。

e) アンドロゲンの加水分解が亢進する。

多くの化学物質が示す肝臓のチトクローム P_{450} やその他の薬物分解酵素の亢進によるホルモン分解作用である。この作用によりアンドロゲンが減少すると、エストロゲン様の作用が強く表れる。ヴィッキーら⁸⁹⁾はエンドサルファン投与マウスでテストステロンの分解が生じ体外に排泄されることを観察した。有機塩素系農薬であるクロルダンにもテストステロンや E_2 の加水分解酵素を亢進させる働きがあることが知られている^{90,91)}。

2) 抗エストロゲン作用

天然エストロゲンとエストロゲンレセプターの結合を阻害する作用で、ダイオキシン、リンダン、PCBなどに観察される^{92,93)}。なかでもダイオキシンについては良く研究が行われている。ダイオキシンの抗エストロゲン作用は、実験動物の乳がん抑制作用^{94,95)}、子宮重量抑制作用^{96,97)}、子宮細胞の核内や細胞質内のエストロゲンならびにプロゲステロンレセプター数の減少⁹⁸⁾、Ahレセプターに感受性の高いヒト乳がん細胞の細胞分化抑制作用⁹⁹⁾等として確認されている。これらの作用は、ダイオキシンの示すエストロゲン様作用と同様、ダイオキシンがAhレセプターと結合することにより引き起こされると考えられている^{82,83)}。ダイオキシンとAhレセプターとの結合体 (D-Ah体) の示す抗エストロゲン作用機構については諸説紛々であるが、セーフラ⁹⁷⁾は次の様な作用を提唱している。1) エストラジオールの加水分解を促進させる。2) エストロゲンが引き起こす遺伝子誘導を直接阻害する。3) 核内のエストロゲンレセプターを破壊する蛋白質を誘導する。4) エストロゲンが引き起こす遺伝子の転写を阻害する。

5) エストロゲンが誘導する成長因子 (growth factor) の作用を阻害する。ちなみに、ダイオキシンの内分泌攪乱作用は動物種、組織、部位に特異的であり、ある部位では抗エストロゲン作用を示し、ある部位ではエストロゲン様作用を示すようである。

5. 今、なぜ環境ホルモンが問題なのか？

天然エストロゲンに感受性の高い生体内組織（男女生殖器はもちろん下垂体など他の多くの組織が含まれる）に微量で作用し、生殖機能の低下をはじめ諸々の影響を引き起こす。これが、環境ホルモンが問題にされる所以である。ここで言う微量とは、我々を取り巻く環境に存在する濃度、もしくは生体内に存在するホルモンの濃度を指している。

それは齧歯類（ラットやマウス）の生殖器官の発達に及ぼす以下の2つの実験結果で裏付けられた。1つは、母胎内の胎児の位置で雄胎児の前立腺重量が異なることを発見したフォン・サールの実験である¹⁰⁰⁾。子宮内で2匹の雌に挟まれて发育した雄胎仔（2 F males）は2匹の雄に挟まれた雄胎仔（2 M males）に比べ血清中の遊離型E₂濃度が高い。すなわち、胎仔のエストロゲン濃度は子宮内の位置で異なる。さらに、これら雄が成熟した時、2 Fの前立腺重量は2 Mより大きく、アンドロゲンレセプターの数も多かったというものである。この結果は、子宮内でのごく微量のホルモン濃度差（わずか0.1pg/ml、pgは10⁻¹²g）が成熟した時に前立腺肥大として現れることを示している。

2つ目は、ごく微量の環境ホルモンが妊娠マウスに投与されると、生まれた雄が成熟したとき前立腺肥大を起こすという実験結果である。妊娠13-19日の母マウスに25μgのE₂を皮下投与すると胎仔の血清中のE₂濃度は0.32pg/mlとなり、対象群のマウス（0.21pg/ml）に比べわずか0.1pg/mlの上昇であったが、生後8ヶ月に成長すると、マウスの前立腺重量は対象群に比べ有意なレベルに増加していた⁶⁹⁾。なお、胎児の血清中の遊離型E₂濃度と前立腺肥大には用量-反応性（量が増すと反応も強くなる）が観察されていない。また、0.002-200ng/gのDESが妊娠11-17日に母マウスに投与された実験でも、生後8ヶ月に成長した雄マウスの前立腺重量は微量投与群（0.02-2ng/g）で最大であり、E₂同様用量-反応性が観察されなかった（図5）。この実験で用いられた投与量は、以前生殖器の発ガン性に関する実験⁶⁷⁾で使用された時の何千倍も低い値である。前立腺肥大についての同様の結果は、ビスフェノールA（2-20ng/g）¹⁰¹⁾や殺虫剤のメトキシクロル（20,2000ng/g投与）でも報告されている¹⁰²⁾。フィッシャーらはラットの新生仔に微量の環境ホルモン（DES、エチニールエストラジオール、ビスフェノールA、オクチルフェノール、ゲンスタイン）を曝露すると、直接エストロゲンの作用を受ける輸精管の構造あるいは機能に異常をきたすことを報告している¹⁰³⁾。

以上述べたように、化学物質は濃度が低ければ安全であるという神話は覆される時がきている。さらにウェルシオンら¹⁰⁴⁾は、試験管内実験でこの概念を裏付けている。彼らはエストロゲンに感受性の強いヒトの乳ガン細胞（MCF-7）を用い、E₂、DES、ビスフェノールA、オクチルフェノールの細胞増殖能を観察した。その結果、増殖率は4物質とも高濃度（μMレベル）で最大値を示すが、50%増殖能を示す濃度は、DESの0.06pg/mlからビス

フェノールAの54.7ng/mlまで大きな開きがあることがわかった。この結果は、エストロゲン作用は物質により大きく異なることを意味している。また、これら物質のホルモン作用はある濃度で最大になるが、むしろ高濃度域では抑制され、従来のガン、変異原性を念頭に置いて考えられてきた用量-反応性の概念に適合しない。すなわち、図6に示したように、環境ホルモンの影響はごく低濃度に至適濃度が認められるため、高用量投与の動物実験結果を外挿し、安全係数を用いてヒトへの無影響量（NOEL）を算出した場合（従来の毒性の概念）、見逃されてしまう危険性があるというものである。また、エストロゲン作用には域値（ある濃度を超えると作用がでるが、それ以下の濃度では影響がない

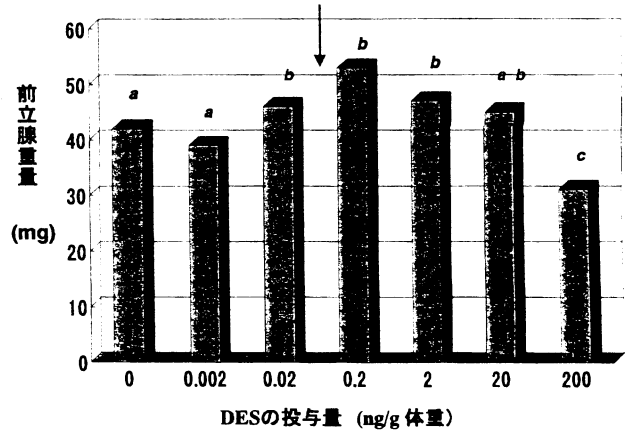


図5. DESを妊娠11-17日まで投与したマウス(CF-1)から生まれた雄が8ヶ月に成長した時の前立腺の重量
体重(g)あたり0.002-200ngのDESが母マウスに投与された。矢印はホルモン作用が最も強いと推測されるDESの濃度。
異なるアルファベット間に有意差が認められるが、同じアルファベット間に有意差はない。
Vom Saal et al (1997)⁶⁷⁾より引用

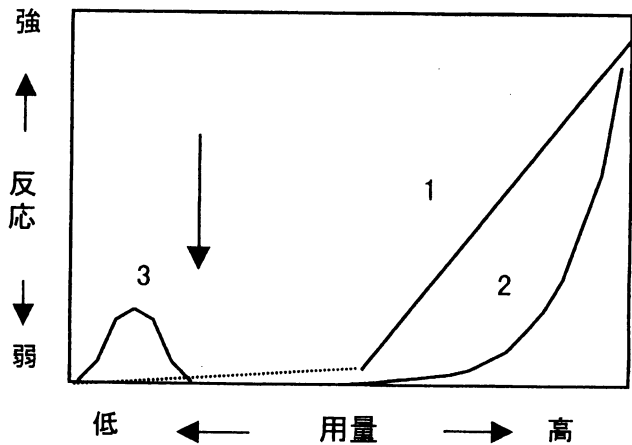


図6. 化学物質の用量-反応関係
1,2; 従来のガン、催奇形性、変異原性を指標にした用量-反応関係（破線は高用量高頻度反応から低用量低頻度反応への外挿例を示す）。
3: 生殖機能低下等の内分泌攪乱作用を指標にした用量-反応関係。
図内の矢印は、従来のガン、催奇形性、変異原性に関する動物実験結果から安全性を掛けて算出される無影響量（NOEL）を示す。
Vom Saal (1999)¹⁰⁵⁾を参照

濃度)がないという報告もある¹⁰⁵⁾。このように、環境ホルモンの示す作用がこれまでの毒性学の概念とは異なっており、これが問題をさらに大きくしている。

すべての環境ホルモンにこのようなホルモン攪乱作用があるかについては不明であるが、ホルモン攪乱作用は多岐にわたっており、作用の複雑さを考慮すると決して楽観視できない。

6. おわりに

現在、地球上のすべての生物が、アフラトキシンの1,000倍以上の発がん作用をもつ猛毒のダイオキシンをはじめ様々な化学物質の海で生活しており、ホルモン攪乱の危険にさらされていることは多くの研究者が認めるところである。環境ホルモンに指定されており、先進国ではすでに使用が禁止されているDDTやディルドリン等の農薬類が後進国では未だ使用されており、鳥類の卵への蓄積は先進国で禁止された時点の2-10倍、魚では2-4倍にも達しているという事実¹⁰⁶⁾は見過ごせない。環境ホルモンは残留性が高く、環境汚染は後世まで続く。少しでも早いグローバルな対策が望まれる。

他の生物への影響を省みず人類が開発した文明により、動物のみならず人類までも滅ぼされるかもしれない危機に直面しているとは何と皮肉であろう。人類がエゴを捨て、自然界の生物との共存を真剣に考える時が、今、来ている。

参考文献

- 1) Bergenstal, DM., *Ann. Intern. Med.*, 53:672 (1960)
- 2) Arfini, G., Mutti, A., Vescovi, P., Ferroni, C., Ferrari, M., Giaroli, C., Passeri, M., Franchini, I., *J. Occup. Med.*, 29:826 (1987)
- 3) Steinmetz R., Brown, NG., Allen, DL., Bigsby, RM., Ben-Jonathan, N., *Endocrinology*, 138:1780 (1997)
- 4) 長山淳哉, 化学, 53:27(1998)
- 5) シーア・コルボーン, ダイアン・ダマノスキ, ジョン・ピーターソン・マイヤーズ, 奪われし未来(長尾力訳)(1996) 翔泳社
- 6) レイチェル・カーソン, 沈黙の春(青樹築一訳)(1962) 新潮文庫
- 7) Blaber, S.J.M., *Proc. malac. Soc. Lond.*, 39:231 (1970)
- 8) Smith, B.S., *Proc. malac. Soc. Lond.*, 39:377 (1971)
- 9) Feral, C., Le Gall, S., *Compte. Rendu Hebdomadaire des Seances de l'Academie des Sciences*, 295:627 (1982)
- 10) Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M., Yamazaki, S., Morita, M., *Mar. Pollut. Bull.*, 31:402 (1995)
- 11) Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M., Morita, M., *Environ. Pollut.*, 95:85 (1997)
- 12) Parizek, J., *J. Endocrinol.*, 15:56 (1957)
- 13) Sajiki, J., Fukuda, Y., Fukushima, E., *J. Appl. Biochem.*, 3:467 (1981)
- 14) Aguilar, A., Borrell, A., *Science of the Total Environ.*, 154:237 (1994)
- 15) 田辺信介, 内分泌攪乱化学物質研究発表会抄録, p81 (1999)
- 16) Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N.E., *B.M.J.*, 305:609 (1992)
- 17) Farrow, S., *B.M.J.*, 309:1 (1994)
- 18) Auger, J., Kunstmann, J.M., Czyglik, F., Jouannet, P., *N. Engl. J. Med.*, 332:281 (1995)
- 19) Paulsen, C.A., Berman, N.G., Wang, C., *Fertil. Steril.*, 65:1015 (1996)
- 20) Fisch, H., Feldshuh, J., Goluboff, E.T., Broder, S.J., Olson, J.H., Barad, D.H., *Fertil. Steril.*, 65:1009 (1996)
- 21) 遠山裕一, 押尾茂, 四倉正巳, 友政宏, 梅田隆, 第3回 *Testis Workshop* 精子形成・精巣毒性研究会抄録集, 京都(1998)
- 22) 篠原雅美, 末岡浩, 土屋慎一, 小林紀子, 吉村泰典, 第16回日本受精着床学会講演集, 大阪(1998)
- 23) Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N.E., *Environ. Health Perspect.*, 103:Suppl.7, 137 (1995)
- 24) Sharpe, R.M., Skakkebaek, N.E., *The Lancet*, 341:1392 (1993)
- 25) Osterlind, A., *Br. J. Cancer*, 53:501 (1986)
- 26) Boyle, P., Kaye, S.B., Robertson, A.G., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23:827 (1987)
- 27) 大阪府におけるガンの罹患と死亡, 1963-1989, 大阪成人病予防協会, 篠原出版(1993)
- 28) Cancer incidence in five continents, vol.1-7, IARC scientific publications (1966-1992)
- 29) Moss, A.R., Osmond, D., Rachetti, P., Torti, F.M., Gurgin, V., *Am. J. Epidemiol.*, 124:39 (1986)
- 30) Bernstein, L., Depue, R.H., Ross, R.K., Judd, H.L., Pike, M.C., Henderson, B.E., *J. Natl. Cancer Inst.*, 76:1035 (1986)
- 31) Jackson, M.B., the John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Research Group, *Horm. Res.*, 30:153 (1988)
- 32) Jardin, A., Caplanne, M., Bensadoun, H., Moukarzel, M., Benoit, G., *J. Urol.*, 147:386A (1992)
- 33) Robertson, J.F.R., Azmy, A.F., Cochran, W., *Br. J. Urol.*, 61:146 (1988)
- 34) Chilvers, C., Dudley, N.E., Gough, M.H., *J. Pediatr. Surg.*, 21:691 (1986)
- 35) Brown, L.M., Pottern, L.M., Hoover, R.N., *Cancer Res.*, 46:4812 (1992)
- 36) Matlai, P., Beral, V., *Lancet*, i:108 (1985)
- 37) Czaiael, A., *Lancet*, i:462 (1985)
- 38) Chilvers, C., Pike, M.C., Forman, D., Fogeiman, K., Wadsworth, M.E.J., *Lancet*, ii:330-32 (1984)
- 39) Jean, C., *Ann Endocrinol (Paris)*, 34:669 (1973)
- 40) Hadziselimovic, F., Duckett, J.W., Snyder, H.M.III., Schnauffer, L., Huff, D., *J. Pediatr. Surg.*, 22:854 (1987)

- 41) Hutson, JM., Beasley, SW., *Aust. Paediatr J.*, 23: 215 (1987)
- 42) Scorer, CG., *Arch Dis Child.*, 39:605 (1964)
- 43) 佐二木順子, 千葉県医師会雑誌, 51:8 (1999)
- 44) 藤下晃, 吉田敦, 小濱正彦, 石丸忠之, 産婦人科の世界, 50: 3 (1998)
- 45) Wheeler, JM., *Infertil. Reprod. Med. Clin.*, NA3, 545 (1992)
- 46) Rier, SE., Dartin, DC., Bowman, RE., Dmowski, WP., Becker, JL., *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21:433 (1993)
- 47) Smith, OW., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 56:821 (1948)
- 48) Smith, OW., Smith, G., Van, S., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 58:994 (1949)
- 49) McLachlan, JA. ed. *Estrogens in the environment II*. Amsterdam: Elsevier, 1985
- 50) Herbst, AL., Ulfelder, H., Poskanzer, DC., *N. Eng. J. Med.*, 284:878 (1971)
- 51) Shaporo, S., Slone, D., *Epidemiol Rev.*, 1:110 (1979)
- 52) Senekjian, EK., Potkul, RK., Frey, K., Herbst, AL., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158:493 (1988)
- 53) Herbst, AL., Anderson, D., *Semin. Surg. Oncol.*, 6: 343 (1990)
- 54) Arai, Y., Mori, T., Suzuki, Y., Bern, HA., *Int. Rev. Cytol.*, 84:235 (1983)
- 55) Stillman, R.J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142:905 (1982)
- 56) Newkirk, PA., *McCall's*, February, 93:164 (1993)
- 57) Kaufman, RH., Binder, GL., Gray, PM Jr., Adam, E., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128:51 (1977)
- 58) Moore, KL., Persaud, YVN., *The developing human: clinically oriented embryology*. Saunders, WB. 5th ed. p.156, Philadelphia (1993)
- 59) Gill, WB., Schumacher, GFB., Bibbo, M., *Intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human*, Herbst, AL., ed., American College of Obstetricians and Gynecologists, chap.7, p53. Chicago, (1978)
- 60) Stenchever, MA., Williamson, RA., Leonard, J., Karp, LE., Ley, B., Shy, K., Smith, D., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140:186 (1981)
- 61) Andonian, RW., Kessler, R., *Urology*, 13:276 (1976)
- 62) Bibbo, M., Gill, WB., Azizi, F., *Obstet. Gynecol.*, 49: 1 (1977)
- 63) Shy, KK., Stenchever, MA., Karp, LE., Berger, RE., Williamson, RA., Leonard, J., *Fertil. Steril.*, 42:772 (1984)
- 64) Wilcox, AJ., Baird, DD., Weinberg, CR., Hornsby, PP., Herbst, AL., *N. Engl. J. Med.*, 332:1411 (1995)
- 65) Burlington, H., Lindeman, V., *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 74: 48 (1950)
- 66) McLachlan, JA., Newbold, RR., Bullock, B., *Science*, 190:991 (1975)
- 67) McLachlan, JA., *J. Toxicol. Environ. Health*, 2:527 (1977)
- 68) Guzelian, P., *Occupational Health and Safety Letters*, 6:2 (1976)
- 69) Vom Saal, FS., Timms, BG., Montano, MM., Palanza, P., Thayer, KA., Nagel, SC., Dhar, MD., Ganjam VK., Parmigiani, S., Welshons, W., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94:2056 (1997)
- 70) Ho, S., Yu, M., *Cancer Research*, 53:528 (1993)
- 71) Gray, LE., Ostby, JS., Kelce, WR., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 129: 46 (1994)
- 72) Simonich, SL., Hites, RA., *Science*, 269:1851 (1995)
- 73) NCI. Bioassay of endosulfan for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Testing Program. *NCI Tech. Rep. Ser. No. 62*. DHEW Publications No. NIH 78-1312. Bethesda, MD. National Cancer Institute. NCI-CG-TR-62. (1978)
- 74) Pandey, N., Gundevia, F., Prem, AS., Ray, PK., *Mutat. Res.*, 242:1 (1990)
- 75) Jewell, WT., Hess, RA., Miller, MG., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 149:159 (1998)
- 76) Ellis, MK., Richardson, AG., Foster, JR., Smith, FM., Widdowson, PS., Farnworth, MJ., Moore, RB., Pitts, MR., Wickramarate, GA., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150:22 (1998)
- 77) Kelce, WR., Stone, CR., Laws, SC., Gray, LE., Kempainen, JA., Wilson, EM., *Nature*, 375, 581 (1995)
- 78) 松尾昌季, *化学*, 53:23 (1998)
- 79) Bulger, W., Mucitelli, RM., Kupfer, D., *Biochem. Pharmacol.*, 27:2417 (1978).
- 80) Kelce, WR., Monosson, E., Gamcsik, MP., Laws, SC., Gray, LE., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 126:276 (1994)
- 81) Lin, FH., Stohs, SJ., Birnbaum, LS., Clark, G., Lucier, GW., Goldstein, JA., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108:129 (1991)
- 82) Liu, H., Biegel, L., Narasimhan, TR., Rowlands, C., Safe, S., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 87:19 (1992)
- 83) Romkes, M., Piskorska-Pliszczynska, J., Safe, S., *Chemosphere*, 16:1691 (1987)
- 84) DeVito, M., Umbreit, TH., Thomas, T., Gallo, MA., in Banbury Report 35. *Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds*. Gallo, MJ., Scheuplein, RJ and van der Heijden, KA., eds., 427 Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1991)
- 85) Willey, JJ., Stripp, BR., Baggs, RB., Gasiewicz, TA., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 151:33 (1998)
- 86) Rajfer, J., Sikka, SC., Rivera, F., Handelsman, DJ., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:1193 (1986)
- 87) Di Mattina, M., Maronian, N., Ashby, H., Loriaux,

- DL., Albertson, BD., *Fertil. Steril.*, 49:62 (1988)
- 88) Couch, RM., Muller, J., Perry, YS., Winter, JS., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65: 551 (1987)
- 89) Vickie, SW., Gerald, AL., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 148:158 (1998)
- 90) Haake, J., Kelly, M., Keys, B., Safe, S., *Gen. Pharmacol.*, 18:165 (1987)
- 91) Levin, W., Welch, RM., Conney, AH., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 159:362 (1968)
- 92) Chadwick, RW., Cooper, RL., Chang, J., Rehnberg, GL., McElroy, WK., *J. Biochem. Toxicol.*, 3:147 (1988)
- 93) Jansen, HT., Cooke, PS., Porcelli, J., Liu, TC., Hansen, LG., *Reprod. Toxicol.*, 7:237 (1993)
- 94) Kociba, R.J., Keyes, DG., Beyer, JE., Carreon, RM., Wade, CE., Dittenber, DA., Kalnins, RP., Frauson, LE., Park, CN., Barnard, SD., Hummel, RA., Humiston, CG., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46:279 (1978)
- 95) Gierthy, JF., Bennett, JA., Bradley, LM., Cutler, DS., *Cancer Res.*, 53:3149 (1993)
- 96) Gallo, MA., Hesse, EJ., MacDonald, G.J., Umbreit, TH., *Toxicol. Lett.*, 32:123 (1986).
- 97) Safe, S., Astroff, B., Harris, M., Zacharewski, T., Dickerson, R., Romkes, M., Biegel, L., *Pharmacol. Toxicol.*, 69:400 (1991).
- 98) Safe, S., Harris, M., Biegel, L., Zacharewski, T., in *Banbury Report 35. Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds.* Gallo, MJ., Scheuplein, RJ and van der Heijden, KA., eds., 367, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, (1991).
- 99) Wang, X., Porter, W., Krishnan, V., Narashimhan, TR., Safe, S., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 96:159 (1993)
- 100) Vom Saal, F.S., *J. Anim. Sci.*, 67:1824 (1989).
- 101) Nagel, SC., Vom Saal, FS., Thayer, KA., Dhar, M., D., Boechler, M., Welshons, WV., *Environ. Health Perspect.*, 105:70 (1997).
- 102) Welshons, WV., Nagel, SC., Thayer, KA., Judy, BM., Vom Saal, FS., *Toxicol. Ind. Health*, 15:12 (1999)
- 103) Fisher, JS., Turner, KJ., Brown, D., Sharpe, RM., *Environ. Health Perspect.*, 107:397 (1999)
- 104) Welshons, WV., Rottinghaus, GE., Nonneman, DJ., Dolan-timple, M., Ross, PF., *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2: 268 (1990)
- 105) Lucier, GW., Portier, CJ., Gallo, MA., *Environ. Health Perspect.*, 101:36 (1993)
- 106) Wikteliuss, S., Edwards, CA., *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 151:1 (1997)
- 107) Vom Saal, FS., 第2回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム, 神戸市 (1999)