

# 化学物質による甲状腺ホルモン攪乱作用 —ビスフェノールAの最近の知見を中心に—

佐二木順子, 柳堀 朗子  
(衛生研究所環境ホルモンプロジェクト)

## Thyroid Hormone Disrupting Effects of Environmental Chemicals----- Current Findings of Bisphenol A

Junko SAJIKI, Ryoko YANAGIBORI

### 1. はじめに

環境ホルモンと称される内分泌攪乱化学物質は、ヒトを含めた動物のホルモン機能を攪乱する作用を持つものとして注目を集めている。本作用については、長年にわたって引き起こされるヒトの病気や生体内における臨床病理、生化学的数値の変化により気づかされることが多い。例えば、性ホルモン攪乱作用については、ヒトの精巣癌の増加、精子数の減少、腫瘍の発症、出生時の尿道下裂および停留精巣の手術件数の増加などに関する疫学的報告<sup>(1,2)</sup>であった。なかでも、腫瘍については、diethylstilbestrol (DES) との因果関係がほぼ明確にされている。これら多くの物質のヒトへの影響については、未だ検証中であるが、膨大な数の動物実験の結果では、母体がこれらの物質を浴びると、仔の生殖器に異常が生じる、思春期が早まる等の様々な影響が観察されている<sup>(3,4)</sup>。

一方、甲状腺ホルモンは成長、知能の発達と深くかかわっているため、近年、社会問題となっている幼少期の自閉症、注意欠陥多動症 (ADHD) などの行動異常、うつ病などの精神・神経にかかわる病気の増加や低年齢化の原因を探る上で、内分泌攪乱化学物質との関連性がクローズアップされている<sup>(5,6)</sup>。増加傾向にあるクレチン症 (先天性甲状腺機能低下症)<sup>(6,10)</sup>は母体の甲状腺ホルモンの低下が原因で胎児の甲状腺機能が障害を受ける疾患で、

#### 略語

ADHD: 注意欠陥多動症  
BPA: ビスフェノールA  
DBD: DNA結合ドメイン  
LBD: リガンド結合ドメイン  
NCoR: 遺伝子発現阻止因子  
RXR: レチノイドXレセプター  
TH: 甲状腺ホルモン (T3: triiodothyronine, T4: thyroxine)  
THR: 甲状腺ホルモンレセプター  
TTR: トランスシレチン (血清中甲状腺ホルモン結合蛋白質)  
PCBs: ポリ塩化ビフェニル類 (polychlorinated biphenyls)  
HCB: ヘキサクロロベンゼン (hexachlorobenzene)  
PCDD: ポリクロロジベンゾ-p-ダイオキシン  
PCDF: ポリクロロジベンゾフラン  
co-PCB: コプラナーポリ塩化ビフェニル  
PCP: ペンタクロロフェノール  
TCDD: 2,3,7,8-テトラクロロベンゾ-p-ダイオキシン

重篤な場合は脳の発達に障害が残るとされている。化学物質の甲状腺ホルモン攪乱作用に関する動物実験の報告は多いが、ヒトにおける疫学研究結果も少ないながら報告されている。

本稿では、甲状腺ホルモンと環境化学物質に関するこれまでの報告を整理し、問題点を明確にする目的で、現在も生産され、使用し続けられているビスフェノールA (BPA) の甲状腺ホルモン攪乱作用を中心にまとめ、疫学研究の現状と課題についても言及する。他の内分泌攪乱化学物質の甲状腺ホルモン攪乱作用に関する報告については、総説を参照して頂きたい<sup>(11)</sup>。

### 2. カエルが鳴らした警鐘

化学物質が甲状腺ホルモンへ及ぼす影響をいち早く察知し、警鐘を鳴らしたのはカエルである。世界的にみられる両生類の消滅、個体数減少や奇形が甲状腺ホルモン攪乱作用に起因することはほぼ間違いないものと考えられている。

1910年代に甲状腺ホルモンがカエルの変態に重要な役割を果たしていることが確認されて以来、甲状腺ホルモンの発生に関する研究は、オタマジャクシからカエルに変わるのに要する時間や形態学的変化が指標にされてきた。カエルの初期胚にはすでに甲状腺ホルモンが存在し、甲状腺の発達と共にホルモン量が増加し、変態最盛期直前に最大になる。その後、急激に減少し、変態が完了する。1916年 Allen<sup>(12)</sup>は甲状腺を除去したオタマジャクシは決して変態しないこと、このオタマジャクシに甲状腺ホルモンを与えると、変態が起こることを示し、カエルの変態に甲状腺ホルモンが重要であることを明確にした。オタマジャクシの尾が取れる細胞壊死の現象 (アポトーシス) にも甲状腺ホルモンが深くかかわっている。このような甲状腺ホルモンの変態への関与はヒラメでも観察されている<sup>(13)</sup>。

甲状腺ホルモンの作用機序は、ホルモンが核内レセプター (THR $\alpha$ , THR $\beta$ ) に結合し、遺伝子の転写を促すことで始まる。アフリカツメガエルの尾では15遺伝子<sup>(14)</sup>、脳では34遺伝子<sup>(15)</sup>、脚については120<sup>(16)</sup>もの遺伝子が甲状腺ホルモンに関与するといわれており、これらの遺伝子は変態の最初の48時間内に発現することが報告されている。カエルでは変態時に、これら遺伝子の転写の活性化や抑制が生じることが明らかである。

2003年Okaら<sup>(17)</sup>は、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のオタマジャクシに20 $\mu$ MのBPAを暴露させたところ、発育過程で様々な形態学的な異常が観察され、脳と脊椎にアポトーシスが生じたと報告した。天然エストロゲンの中で最も活性の強い $\beta$ -

エストラジオール (E2) でも、10 μM の暴露で発育障害が観察されたが中枢神経細胞のアポトーシスは認められず、BPAのカエルに及ぼす作用はエストロゲン作用とは異なると考えられた。この研究では、変態に対する影響については検討されておらず、甲状腺ホルモンとの関連についても検討されていない。しかし、最近、In vitro 実験で、BPAが甲状腺ホルモンレセプター (thyroid hormone receptor (THR)) の拮抗剤として働き、血清中のチロキシン (T4) を増加させ発達段階のラット脳のRC3/Neurogranin 発現を変化させるという報告<sup>(18)</sup>がなされた。上述のBPAがオタマジャクシに及ぼす影響についても甲状腺ホルモンとの関連を無視できないものと思われる。

カエルの変態時の甲状腺ホルモン生成に及ぼす影響については、除草剤のアセトクロルの実験がある。1994年に世に出されたアセトクロルは、毒性が強く、残留性有機化合物であり、使用1年後に浅い水たまりから検出され、内分泌攪乱作用が認められている<sup>(19)</sup>。Cheekら<sup>(20)</sup>は、環境汚染濃度のアセトクロル暴露を受けたアメリカカエル (*Rana pipiens*) の前脚出現が正常に比べ7日も早まることを報告した。遺伝子学的な観察は行われていないが、オタマジャクシにT3処理をすると、アセトクロルへの反応が加速されたという結果は、T3-依存遺伝子の関与を示唆するものであった。まもなく、アセトクロル暴露が24時間内にオタマジャクシ尾のTRβでのmRNAの発現を増加させることが明らかになった<sup>(21)</sup>。さらに環境汚染濃度レベルのアセトクロル (10 nM) により72時間以内にT3が引き起こす変態 (頭部のadult化、体部の減少 (p<0.01) とより鮮明な凹凸化、尾ひれの減少や顆粒の出現、瞳孔間距離、鼻曲りの長さ、および体部と尾の長さ) が早まったが、すでに24時間後に、TRβのmRNAの転写発現が5倍に増加しており、遺伝子レベルでの変化は形態変化以前に生じることが確認された<sup>(22)</sup>。

### 3. 細胞内における甲状腺ホルモン作用

近年、化学物質の甲状腺ホルモン攪乱作用として、小児のADHDをはじめとする精神・神経系の病気との関連性が疑われ

つつあるので、ここでは、主として、脳における細胞のTH作用機序について解説する。

甲状腺ホルモン(TH)は、ヨウ素が結合したチログロブリンから蛋白質分解酵素により加水分解されて生じる物質であり、生体内で重要な甲状腺ホルモンはチロキシン (thyroxine,T4)、トリヨードチロニン (triiodothyronine,T3) である。THはリガンド制御転写因子 (ligand-regulated transcription factor) であるTHレセプター (THR) と結合し様々な機能を発揮する。T3はT4に比べ10倍も活性が高く、THRとの親和性も高い。

脳では、神経発達時期に多くの動物種でTHRが高レベル発現される。T3に比べると、T4の方が発育中の脳に入りやすく、活性型であるT3はT4から脱ヨード反応によって作られる。このとき脳に多いType 2のiodothyronine 5' deioninase (D2) が脱ヨード反応で重要な役割を果たす。グリア細胞で観察されるD2の高発現は、毛細血管からT4がアストロサイト (グリア細胞の一つ) に取り込まれ、脱ヨウ素化されたT3が神経細胞に直接移行する可能性を示している。

核のTHRには2つの分子種 (α, β) があり、それぞれの分子種は2つの誘導体を作り出す。THRαはTHRα1とc-erbAα2を、THRβはTHRβ1とTHRβ2を産み出す。THRα1, THRβ1, THRβ2は真正なTHRであり、THと結合し、転写を起こす。しかし、THはc-erbAα2や関連誘導体とは結合せず、転写を引き起こさないで、THRの拮抗剤としての働きを持つと考えられている。THRの分子種は細胞により異なっており、骨格筋や褐色脂肪組織ではα1が、肝臓ではβ1が優勢である。β2は活性こそ低いですが、様々な細胞に広く発現している。下垂体細胞では、顕著なβ2の発現が報告されている。ラットの胎仔や新生仔期の脳ではα1が多く発現するが、誕生後β2レベルが上昇することが報告されている<sup>(23)</sup>。

甲状腺ホルモン (TH) はヒトの成長や脳の発達に必須である。分娩時にTHが不足すると、小脳の発育に異常が生じることはげっ歯類で確認されている<sup>(24)</sup>。図1にヒト胎児の脳をはじめとする器官の発達における甲状腺ホルモンの関与を示した<sup>(11)</sup>。胎児の甲状腺ホルモンの生成は脳の諸器官の形成よりかなり遅れて開始され

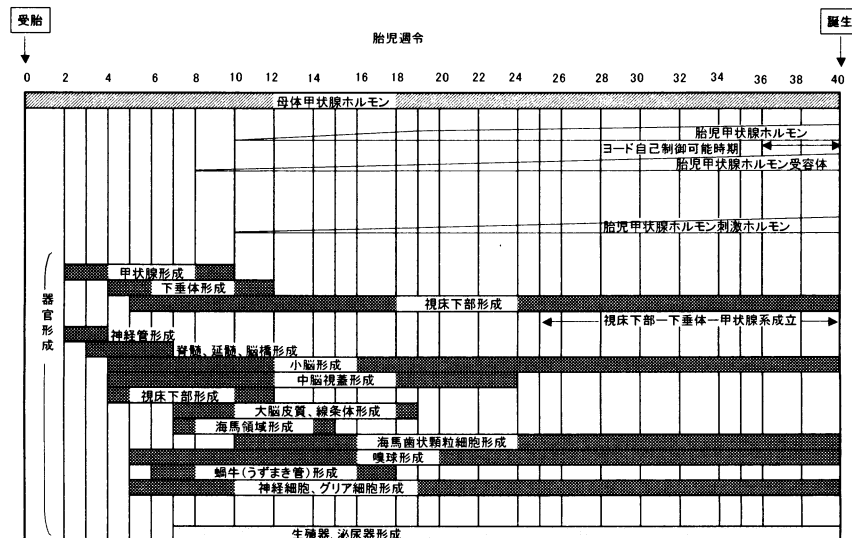


図1. 胎児の器官形成期と母体甲状腺ホルモンの関与

甲状腺ならびに脳神経器官の形成は胎児が甲状腺ホルモンを作り出す時期に先行する。そのため、完全な器官形成には母体の甲状腺ホルモンが不可欠である。母体の甲状腺ホルモンが不足すると、胎児の器官は発育不全に陥り、過剰になると器官形成に異常をきたすことが考えられる (Howdeshell, KL, et al (2002)<sup>(11)</sup> より引用)。

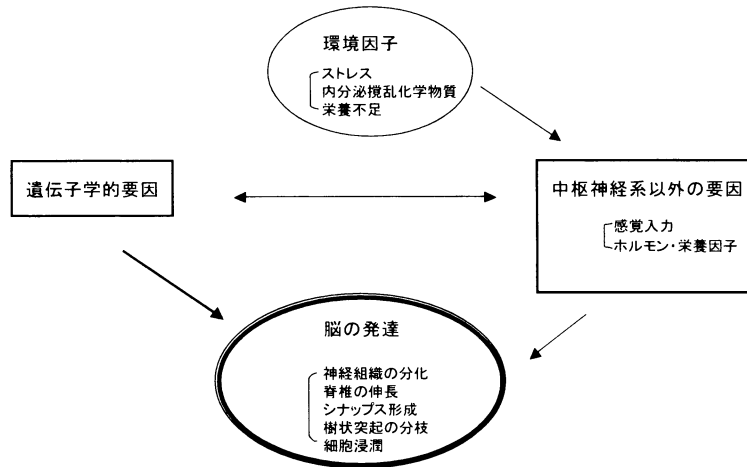


図2. 脳の発達に及ぼす諸要因

脳の発達には遺伝子的要因の他に甲状腺ホルモンなど液性因子の関与が大きい。内分泌攪乱化学物質はこれら液性因子に影響を及ぼし、間接的に脳の発達に影響を与える (Koibuchi N et al (2003)<sup>29)</sup>より引用)。

るため、母体の甲状腺ホルモンが器官形成に重要な役割を果たしていることがわかる。

細胞核のホルモンレセプターは妊娠初期3ヶ月ですでに胎児の小脳に存在することが確認されている<sup>(24)</sup>。母体由来のTHは妊娠初期の段階で胎児の正常な脳の発育に重要らしい。聴覚麻痺で生まれた子どものTHRβ遺伝子が欠損していたり、T3の成分であるヨウ素が欠乏した母親から、聴覚障害をもつ子どもが生まれることがある。これは、胎児期の早い時期に形成される内耳の器官で、音を神経細胞に伝える蝸牛でのTHRβ1, β2の発現が抑えられた結果と考えられている<sup>(25)</sup>。

敏感な神経系の発育の制御は、神経細胞そのものあるいは中枢神経系以外の因子によってなされる。前者には、生来持ち合わせている分子レベルのプログラムで制御される神経遺伝子の発現が含まれ、後者には、周辺神経系を介しての感覚作用、内分泌細胞や胎盤や母体由来する液性因子(ホルモンなど)が含まれる(図2)。これらは正常な脳の発育にとって重要な刺激であり、脳の発達においては、ある時に特異的な遺伝子を活性化する過程がある。一方、ストレスや内分泌攪乱化学物質や栄養不足などの環境影響は脳の健全な発育を妨げると考えられている<sup>(26)</sup>。

#### 4. BPAの甲状腺ホルモン攪乱作用

BPAは、様々な環境中、ヒトの血清中に存在し、臍の緒からも検出されている<sup>(28,31)</sup>。多くの報告で、BPAはエストロゲンレセ

プターに対する弱い亢進作用が認められている。高濃度のBPAは生殖毒性を持ち、マウスやラットの細胞発育にも障害を与える<sup>(31)</sup>。In vitroで、BPAはestradiolとERをめぐり競合し、下垂体由来のプロラクチン分泌細胞の増殖を高め<sup>(32)</sup>、MCF-7human breast cancer cellの増殖を起す<sup>(33)</sup>。このように、BPAはin vivoでもin vitroでもエストロゲン様作用を示すため環境ホルモンの疑いが持たれるようになった。企業の自主規制により、小児用の容器への使用は極力避けられているが、自然環境中で分解されやすく、優れた物理的性質のため、未だ、用途は広く、歯科充真材料やシーラント、缶詰のコーティング材、フロッピーディスク、水道管、印刷用インクなどの材料として使われている。

先に述べたように、化学物質の性ホルモン攪乱作用に比べると、甲状腺ホルモン攪乱作用についての研究の歴史は浅い。しかし、PCBやダイオキシンなど多くの性ホルモン攪乱化学物質でも甲状腺ホルモン攪乱作用は報告されており<sup>(11)</sup>、BPAの甲状腺ホルモン攪乱作用についても数々の実験が行われてきた。なぜなら、BPAと甲状腺ホルモン(T3, T4)の構造は図3に示すように似通っており、2個のベンゼン環にBPAの場合はC、T3の場合はOをリンクしている。BPAは2つのOHを持ち、T3はOH基とアラニン基を備えている。現在ではBPAが性ホルモンレセプターにagonist(作動剤)として作用するのに対し、THRには、antagonist(拮抗剤)として働くことが以下の実験結果により示されている。

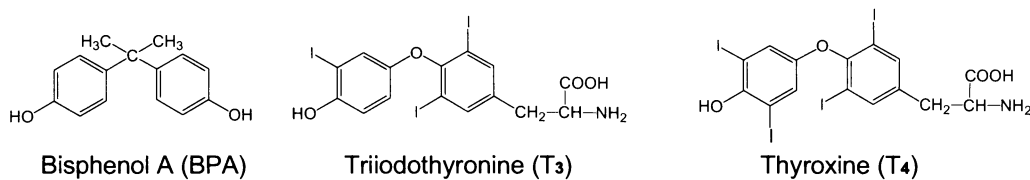


図3. ビスフェノールA (BPA) と甲状腺ホルモン (T3, T4) の構造式

BPAの引き起こす甲状腺ホルモン攪乱作用を遺伝子レベルで明確にしたのはMoriyamaら<sup>(64)</sup>の研究グループである。BPAは核内receptor corepressor (N-CoRs)をTHRに結合させ、転写を阻害することにより甲状腺ホルモン作用を乱すと結論づけている。

彼らはラットの肝臓から抽出したTHRを用いた実験で、BPAが弱いTHRのリガンドであることを確認した。ヒト胎児の腎臓293細胞由来のTSA201細胞にTHR $\alpha$ 1, THR $\beta$ のLBD, 酵母の転写因子であるGal4のDBD, Gal4レポーター遺伝子を組み込んだ系を用いた実験で、BPAはTHRを活性化しなかったが、T3の存在で、THR $\alpha$ 1, THR $\beta$ により引き起こされる転写に量依存的な阻害を引き起こした。この結果は、BPAが内因性のTHにより引き起こされる転写活性を抑制する可能性を示すものであった。彼らはBPAのTHRに対するantagonistとしての作用を明らかにするため、Mammalian two-hybrid assayを用いて、THRと遺伝子発現阻害因子(NCoR)との相互作用に及ぼすBPAの効果を調べた。レポーター遺伝子の活性値はT3の濃度が増加すると濃度依存的に減少し、BPAが存在すると濃度依存的に増加した。この結果は、T3が存在すると、これら蛋白質間の影響は弱い、BPAの添加はこれらの相互関係を密にすることを意味している。すなわち、BPAはNCoRをTRに引き付けることにより甲状腺ホルモン機能を低下させるといふBPAのホルモン攪乱機序が解明された。

その後、Ishiharaら<sup>(65)</sup>は、ウズラから抽出精製された主な血清甲状腺ホルモン結合蛋白質 transthyretin (qTTR), ならびにTHR $\beta$ のリガンドドメイン (qTHR LBD)へのT3の結合力に及ぼす内分泌攪乱化学物質の影響を調べた。ウズラのqTTRには2ヶ所の、qTHR LBDには一ヶ所の蛋白結合部位が存在し、内分泌攪乱化学物質のうちDiethylstilbestrolはT3のqTTRへの結合を最も強く阻害した。Malathion, 4-nonylphenol, n-butylbenzyl phthalateと同様BPAもT3のqTTRへの結合を著しく阻害した。T3のqTHR LBDへの結合力への影響は、Diethylstilbestrolを除くすべての物質で弱いか、全く認められなかった。ウズラの場合、実験に用いた多くの内分泌化学物質がT3のqTTRとの結合能に影響を及ぼすと結論づけられた。

Seiwaら<sup>(66)</sup>はT3が引き起こすマウスのオリゴデンドロサイト(神経細胞の一種)の分化作用をBPAが抑えることを示した。なお、この作用はTHR $\beta$ 1を介していること、この細胞内でT3応答性の蛋白質の生成をBPAが抑制することも観察した。

T3はsystem T-linked transporterによりオタマジャクシの血球に取り込まれることが明らかである。Shimadaら<sup>(67)</sup>は、35種類の化学物質についてオタマジャクシの赤血球(RBC)へのT3の取り込みについて調べた報告の中で、BPAはRBCへの取り込みに影響を及ぼさないが、RBCのprimary T3-response geneの発現を抑制することを観察している。

Zoellerら<sup>(68)</sup>はBPAが甲状腺ホルモン伝達に直接影響を及ぼし、発達中の脳の甲状腺ホルモンを攪乱するという事実をin vivoで初めて観察した。BPAを妊娠ラットに暴露すると、生後15日目(甲状腺ホルモンが作用する重要な時期)の仔ラットの血清中では甲状腺刺激ホルモン(TSH)に変化はみられないが、T4濃度が高まり、海馬の歯状回(dentate gyrus)においては甲状腺

ホルモン応答遺伝子であるRC3/neurograninのmRNA発現量、蛋白質含量が有意に増加した。この結果は、BPAが脳下垂体の負のフィードバック機構を介するTHR $\beta$ に対しては甲状腺ホルモンの拮抗剤として働く一方で、発達中の仔ラットの脳(海馬)ではTHR $\alpha$ に余剰のT4が反応しRC3/neurograninの産生を高めたことを示している。

## 5. 内分泌攪乱化学物質の甲状腺ホルモン代謝異常に関する疫学研究の現状と課題

試験管内で明らかにされている化学物質の内分泌系への作用がヒトの健康にどのような形で影響を与えているのかを知る上で、疫学研究は重要な役割を果たす。

この現状について、津金らは米国立医学図書館の医学文献データベースPubMedを用いて、2004年10月末までに報告された原著論文を検討している<sup>(69)</sup>。これによると、ダイオキシンに曝露されたヒトに甲状腺機能の異常が生じることを示唆する最初の報告は、Koopman-Esseboomらにより1994年に出されている。2004年10月末までに報告された甲状腺機能に関する疫学研究は26件であり(表1)、このうち日本人を対象とした研究はカネミ油症患者を対象とした断面研究3件と新生児および母親(母乳)を対象とした研究2件であった。

最も数多く研究されていた内分泌攪乱化学物質はPCBであり、コホート研究2件、症例対照研究2件、断面研究11件の報告があった。PCB以外の有機塩素系化合物ではHCBを含む報告が9件あり、8件が断面研究、残り1件は介入研究であった。介入研究は、減量に伴う体脂肪からの有機塩素系化学物質の放出が甲状腺機能を障害し、安静時代謝率を低下させるといふ仮説を16例について検討した報告であった。その他には、油症患者におけるPCDD, PCDF, co-PCB, 枯葉剤散布軍人におけるTCDDと甲状腺ホルモンとの関連を検討した断面研究が各1件、塩化フェノール(主にPCP)、PCB等と遊離サイロキシン(FT4)濃度に関する地域相関研究が1件報告されていた。

これらの報告を概観すると、PCBについては、暴露群ではT3値、T4値が低く、甲状腺機能低下症や甲状腺疾患が多いなど、PCB曝露が甲状腺機能に何らかの影響を及ぼしていることを示唆する報告が多かった。PCB曝露量に注目すると、油症や職業性曝露などの高濃度曝露を受けた多人数の集団による研究が多く、これらの研究では高濃度のPCB曝露は甲状腺機能の低下をもたらすことが示唆されていた。低濃度のPCB曝露の影響に関しては、母乳中のPCB類濃度と乳児の甲状腺機能に関する研究が該当するが、乳児の甲状腺機能の低下を示唆する報告がある一方、否定する報告もみられ、一致した結論に至らなかった。PCB以外の有機塩素化合物については関連性については判断できるほどの十分な報告数がなかった。PCBの健康影響を示唆する報告についても、対照群の不足や追跡期間が短いこと<sup>(69)</sup>、コホート研究やコホート内症例対照研究などのよくデザインされた研究は少なく大半が断面研究であるなどの課題を含むため、臨床的に有意な関連性であるかを判断することは難しい。

また、近年、ADHDや学習障害(LD)の発症に化学物質による甲状腺ホルモンの攪乱が関与している可能性が示唆されてい

表1 内分泌攪乱化学物質と甲状腺機能への影響に関する研究

報告者	研究方法	対象者	化合物	結果
Gocmen, 1989	コホート研究(後ろ向き)	トルコ, Southeast Anatolia で1955-1959年に約4000人がHCBに暴露(摂取)その集団において、約20-30年後時点でボルフィア症既往のあった者252名(男性162, 女性90名)	HCB	症状の頻度(%) (症状あり/検査総数) 甲状腺腫大 34.9(88/252) その他 顔面、手の麻痺 83.7(211/252) 色素過剰沈着 65(164/252) 多毛症 60.6(131/216) 筋緊張症 37.9(82/216) cogwheeling 41.9(70/167) 肝腫大 4.8(12/252)
Sukdolova, 2000	症例対照研究	米国、モホーク族インディアン30歳以上の女性 症例: 甲状腺機能低下症46、対照: 75	PCB類	血中濃度(ppb)の比較(症例/対照) p値 総PCB (4.8: 4.7) 有意差なし PCB8 (0.015: 0.03) <0.05 PCB31 (0.025: 0.045) <0.05 PCB28 (0.04: 0.08) <0.05 PCB49 (0.015: 0.035) <0.05 PCB47+59 (0.05: 0.035) <0.05 PCB71 (0.005: 0.025) <0.05 PCB70 (0.02: 0.03) <0.05 PCB90+101 (0.065: 0.085) <0.05
Bahn, 1980	断面研究	PBBを取り扱う工場労働者35人 対照群89名	PBB	甲状腺機能低下症: 曝露者4名/対照者0
Murai, 1987	断面研究	日本 油症患者124名を16年後に調査	PCB	T3 患者で有意に高い T4 患者で有意に高い TSH 対照群と差なし 血清PCBレベルとT3、T4、TSHの間に相関なし 甲状腺腫: 女性で11/74(15%)
Emmet, 1988	断面研究	米国 変圧器修理工 PCB曝露者55名(現在曝露者38名、過去曝露者17名) 対照はPCBに曝露されたことのない労働者56名	PCB	指標の血中濃度(曝露者: 対照) T4 (8.24: 8.84 μg/dL) 有意差あり free T4 index (226: 248) 有意差あり
Koopman-Esseboom, 1994	断面研究	オランダ 105組の新生児と母親のペア	PCB ダイオキシン	PCBの濃度の高い乳汁を出す母親のT4、T3が低く、 ペアをなす子供の生後2週間のTSH濃度が高い
辻, 1997	断面研究	日本 油症患者の28年後の調査 油症認定患者81例	PCB	甲状腺疾患/バセドウ病 3 慢性甲状腺炎 2 甲状腺癌 2 甲状腺腫瘍 1 甲状腺検査のみで異常6例(TSH軽度上昇4例、軽度低下2例) T4、T3、TSH 対照群と差なし 抗サイログロブリン抗体陽性: 血清PCBレベルが高い群で頻度が多い 抗ミクソゾーム抗体: 血清PCBレベルが高い群で頻度が多い
Langer, 1998 (1996年の報告も同様)	断面研究	スロバキア PCB製造工場の労働者と その周辺地域の住民。 PCB製造工場労働者238名、 低汚染地域対照者572。 甲状腺容積評価のため、 17歳 年1419名 (最も汚染されている市454名、 対照965名)	PCB	甲状腺容積(mL) PCB製造工場労働者17.3、低汚染地域対照者11.3 P<0.001 汚染されている都市の17歳青年 9.0、対照都市の青年 7.7 P<0.001 甲状腺抗体(%) (PCB製造工場労働者 / 低汚染地域対照者): TPO Ab(全員) 26.0/20.7 P<0.05 TPO Ab(女性) 28.4/20.5 P<0.05 Tg Ab(31-60歳女性) 21.3/14.6 P<0.05 TSHR Ab(マッチした238名) 10.5/2.5 P<0.001 T4レベル(nmol/L) (PCB製造工場労働者 / 低汚染地域対照者): 116.1/112.2 有意差なし 正常な甲状腺の頻度(%): 製造工場労働者 勤務21-35年: 33.6 ; 勤務11-20年: 49.3 P<0.05 製造工場労働者で勤務21-35年: 33.6 ; マッチした対照者: 46.1 P<0.025
Mazhitova, 1998	断面研究	カザフスタン共和国 アラル海周辺地域 入院学童12人 7.5才から15才 対照はストックホルム市の学童	PCB	甲状腺ホルモン有意差なし TSH有意差なし
Nagayama, 2001	断面研究	日本 1歳児36人	PCDD、 PCDF、 Co-PCB	乳汁中の物質の毒性指数(TEQ)とT4、T3が逆相関
Sala, 1999	断面研究	スペイン、カタロニア 大気中HCB濃度が高い地域 電気化学工場の近隣の村の住人 その工場での雇用経験者を含む 1800名 住民608名の 平均 清HCB濃度(ng/mL)は、 男性現在作業員54.6、 男性過去作業員27.1、 男性で働いたことなし9.0、 女性現在作業員14.9、 女性過去作業員22.2、 女性で働いたことなし13.5	HCB	甲状腺機能低下症の頻度 女性 工場で働いたことがある1/62 ; 一度もない17/952 OR 0.8 (95%CI: 0.1-8.1) 男性 工場で働いたことがある1/445 ; 一度もない0/341 その他 自然流産 工場で働いたことがある8/60 ; 一度もない143/936 OR 0.8 (95%CI: 0.3-1.7) 低出生体重児 工場で働いたことがある2/46 ; 一度もない51/719 OR 0.6 (95%CI: 0.1-6.0) 先天異常 工場で働いたことがある1/46 ; 一度もない26/719 OR 1.7 (95%CI: 0.2-13.5)
Guo, 1999	断面研究	台湾 油症患者の13年後の調査		甲状腺腫瘍頻度が油症者が高い(20%)
Sandauら, 2002	地域相関研究	カナダ、ケベック 1993年から1996年に以下の3地域から 得た脐帯血 PCB曝露が高い地域 Nunavik 群(イヌイット系人) Lower North Shore 群 曝露がバックグラウンド濃度である地域 南部ケベック群(ケベック市)	PBB 4-HO-HpCS OH-PCB	主な化合物はPCPで、濃度の地域差はない(628~7680pg/g湿重量) PCP OH-PCB濃度 Lower North Shore 群で553(238~1750)pg/g湿重量、 Nunavik 群で286(103~788)pg/g湿重量、 南部ケベック群で234(147~464)pg/g湿重量 血漿中総PCB(49コンジェナーの合計)濃度の平均値 Lower North Shore 群では2710(525~7720)pg/g湿重量 Nunavik 群(1510pg/g湿重量)、南部ケベック群(843pg/g湿重量) 総HO-PCBと総PCB濃度(対数変換)は有意に相関(r=0.69, p<0.001) Nunavik 群とLower North Shore 群では、FT4濃度(対数変換)は 総塩素化フェノール化合物濃度と負に相関
Pelletierら, 2002	介入研究	カナダ、ケベック 16例の肥満男性DDT 三大栄養素以外を満たすエネルギー制限食 を15週間実施	b-HCH DDT HCB mirex oxychlor-dane trans-nonachlor alrochlor-1260 PCBs	減量プログラム後に、T3濃度とRMRの有意な低下が認められた 減量中に13種の有機塩素系化合物濃度が有意に上昇した 有機塩素系化合物濃度の変化は減量に対して補正後の 血清中T3濃度(p-DDT, HCB, アロクロル-1260, PCB-28, PCB-99, PCB-118, PCB-170)について有意にRMR(HCBとPCB-156)について有意) の変化と負の関連性を示した * RMR: 安静時代謝率

津金ら(38)を著者改変

る<sup>(10)</sup>。津金らの文献研究報告によると<sup>(38)</sup>、小児の神経発達と内分泌攪乱化学物質の代表である有機塩素化合物に関する疫学研究は2000年12月末までは22件で、2001年1月から2004年10月31日までの間に新たに14件の報告があり、この14件のうち3件は新たにコホートを立ち上げた国・地域における報告であった。このような研究数の増加は、小児の神経発達への有機塩素化合物の影響が重要な課題として注目されていることを示している。

現在、世界5カ国においてコホート研究での追跡調査が行われており、生後数ヶ月から学齢期までの追跡結果が報告されている。コホート研究の対象は、出生前に母体が高濃度の曝露を受けた児の集団、汚染地、湖などで蓄積曝露した魚を摂取した妊婦の児の集団、低濃度曝露である一般集団の妊婦の児の3種類に分けられるが、一般集団の妊婦の児を対象とした調査が最も多い。研究成果を概観すると、出生前曝露と児の神経発達等との間に負の関連性がみられる報告が多いが、一致した見解は得られていない。神経発達をみる指標や曝露指標としての化学物質の測定方法が研究により異なること、神経発達には様々な環境要因による修飾が考えられることなどから、結果は慎重に解釈すべきであると考えられる。

有機塩素系化合物が神経発達に及ぼす影響には、甲状腺ホルモンの攪乱が関与していることが疑われているが、現在のコホート研究において、甲状腺ホルモン濃度との関連を検討している報告はオランダの研究報告だけであり、有機塩素系化学物質濃度、甲状腺ホルモン濃度、神経発達との間には明確な関連はみられていない<sup>(41)</sup>。メカニズムに関する研究（測定項目も含む）が今後有望なところである。

内分泌攪乱化学物質の疫学研究は一般集団を対象とした研究が少なく、研究対象が欧米人に偏っており、日本やアジアの研究が少ないことなども課題として挙げられる。曝露物質についてもPCBに偏っており、BPAを曝露物質に含む研究は皆無であった。今後の疫学研究においては、PCBだけではなく複数の曝露物質をターゲットにすること、環境要因などとの関連性も総合的に検討できる前向きコホート研究デザインで実施することなどが必要であると考えられた。

## 6. おわりに

BPAには女性ホルモン（エストロゲン）様の作用があり、天然エストロゲン（エストラジオール（E2）など）と核内レセプターを奪い合うため、生殖機能が攪乱されると考えられている。しかし、レセプターとの結合作用は著しく低く（E2の1/10000）生体内では殆どがグルクロン酸抱合体として代謝されるため、周産期を除いての性ホルモン攪乱作用は低いものと考えられている。甲状腺ホルモン攪乱作用については、本稿で述べたように、まだ結論を出せる段階ではない。

BPAは、ポリカーボネートプラスチックの原料としてだけでなく、一般にBrやClとの化合物として絶縁材に使用されているtetrabromobisphenol Aがもっとも多い（年間60000ton）。Thomsen<sup>(42)</sup>らは最近、tetrabromobisphenol Aを含む絶縁材の原料物質が人の血清中で増加している（1977年0.4ng/g serum lipid, 1999年3.3ng/g serum lipid）ことを報告した。乳幼児（0-4歳）では1.6~3.5倍に増加しているという。ハロゲン化BPA

はBPAよりTHRに高い親和性を持つ<sup>(43)</sup>ので、この種の化学物質は発達過程で甲状腺ホルモン作用に影響を及ぼす可能性があり<sup>(44)</sup>、生体影響に関する研究が急がれる。

近年、動物実験で、BPAと行動に関連性を疑わせる報告が多く出されるようになってきた<sup>(41)(47)</sup>。妊娠期から離乳期までBPAを母ラットに与えると、出生後、雄ラットの（新しいことへの）チャレンジ能、衝撃的行動、覚せい剤への反応が低下し、体徴の女性化が観察された。これらの原因は、神経伝達物質（glutamate, ionotropic gamma-aminobutyric acid (GABA) やdopamineなど）のレセプターや様々な神経伝達のシグナル系の異常によるものと考えられている<sup>(48)(49)</sup>。脳の機能と深い関連をもつ甲状腺ホルモンとBPAによる異常行動とを結び付ける報告はまだないが、in vitroの実験で確認されているような甲状腺ホルモン代謝の異常が動物の生体内で生じれば、行動にも影響が及ぶ可能性は否定できない。サルなどの高等動物におけるBPAの代謝は、ラットやマウスなどのげっ歯類とは異なることが知られており、動物実験で得られた結果をそのままヒトにあてはめることはできない。しかしながら、社会問題化している小児の行動異常などの増加と化学物質との関連を否定はできない。BPAは胎盤や脳関門を通過し、羊水中のBPA濃度は、母体の体液より高いことが報告されている<sup>(50)</sup>。疑わしい化学物質の曝露は極力避けるべきである。また、妊婦における甲状腺ホルモン検査の導入を重要視する研究者も少なくない。胎齢6週に起こる蝸牛の発達には、甲状腺ホルモンの影響を受け、生後の注意力障害などと関連があると考えられている。Colborn<sup>(51)</sup>はここ30年間に発生神経障害の有病率の増大原因に環境汚染を疑っており、Weiss<sup>(52)</sup>の報告では、注意欠陥多動症児の甲状腺異常は対照児の5倍であるという。生体内のホルモンはピコ（10<sup>-9</sup>グラム）という超微量な単位で様々な働きを担っている。そこに、たとえ、単体では弱いホルモン作用を示すものであっても、無数の化学物質が存在した場合、相乗効果も予測される。

内分泌攪乱化学物質に関する問題がクローズアップされ、環境省をはじめ各省で大規模プロジェクト計画が発動してすでに7年が経過した。その間、化学物質単体の動物を用いたホルモン攪乱作用についてはかなり明らかになってきたが、ヒトのホルモン関連の病気に起因する異常行動など精神面への影響に関する疫学的な研究は立ち遅れている。今後、動物実験を用いた化学物質単体のホルモンに対する影響はもとより、複数物質の相乗作用の検討、グローバルな疫学的研究が期待される。内分泌攪乱化学物質の健康影響に関する問題はヒトが化学物質を生みだして以来未だに亘る懸案である。性急な打開策より慎重な研究の継続が望まれる。

## 引用文献

- 1) 佐二木順子, 内分泌攪乱物質（環境ホルモン）と生殖機能異常一問題点と発症メカニズム, 千葉県医師会雑誌, 51:8-15 (1999)
- 2) 佐二木順子, 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—, 千葉衛研報告, 23:1 (1999)

- 3) Gupta C, Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 224:61-68 (2000)
- 4) Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL, Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.* 54:154-67 (2000)
- 5) Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS, Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptive disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 102:7014-7019 (2005)
- 6) Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS, Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, 401:763-764 (1999)
- 7) Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 108:972-982 (2001)
- 8) Grossman L, President's message. *Advocate* 35:3 (2002)
- 9) 長山淳哉, 胎児と乳児が“環境ホルモン”のターゲット, *化学と生物*, 37:80-82 (1999)
- 10) 佐二木順子, 高橋勝弘, 笹山篤子, 千葉県における小児慢性特定疾患治療研究費の受給者数ならびに先天性代謝異常患児数の年度変化, *公衆衛生*, 64:518-521 (2000)
- 11) Howdeshell KL, A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ.Health Perspect.* 110:337-348 (2002)
- 12) Allen BM, Extirpation experiments in *Rana pipiens* larva, *Science* 44:755-757 (1916)
- 13) Miwa S, Tagawa M, Inui Y, Hirano T, Thyroxine surge in metamorphosing flounder larvae, *Gen. Comp. Endocrinol.* 70:158-163 (1988)
- 14) Wang Z, Brown DD, Thyroid hormone-induced gene expression program for amphibian tail resorption. *J.Biol.Chem.* 268:16270-16278 (1993)
- 15) Denver RJ, Pavhi S, Shi YB, Thyroid hormone-dependent gene expression program for *Xenopus* neural development. *J.Biol.Chem.* 272:8179-8188 (1997)
- 16) Buckbinder L, Brown DD, Thyroid hormone-induced gene expression changes in the developing frog limb. *J.Biol.Chem.* 267:25786-25791 (1992)
- 17) Oka T, Adati N, Shinkai T, Sakuma K, Nishimura T, Kurose K. Bisphenol A induces apoptosis in central neural cells during early development of *Xenopus laevis*. *Biochem Biophys Res Commun.* 312:877-82. (2003)
- 18) Zoeller RT, Bansal R, Parris C, Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/N neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146 : 607 (2005)
- 19) Scribner EA, Battaglin WA, Goolsby DA, Thurman EM. Changes in herbicide concentrations in Midwestern streams in relation to changes in use, 1989-1998. *Sci.Tot.Environ.* 248:255-263 (2000)
- 20) Cheek AO, Ide CF, Bollinger JE, Rider CV, McLachlan JA, Alteration of leopard frog (*Rana pipiens*) metamorphosis by the herbicide acetochlor. *Arch. Environ Contam. Toxicol.* 37:70-77 (1999)
- 21) Veldhoen N, Helbing CC, Detection of environmental endocrine-disruptor effects on gene expression in live *Rana catesbeiana* tadpoles using a tail fin biopsy technique. *Environ.Toxicol.Chem.* 20:2704-2708 (2001)
- 22) Crump D, Werry K, Veldhoen N, Van Aggelen G, Helbing CC, Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Environ. Health Perspect.* 110:1199-1205 (2002)
- 23) Mellstrom B, Naranjo JR, Santos A., Gonzales AM, Bernal J, *J.Cell Biochem.*17 : 38 (1991)
- 24) Koibuchi N, Jingu H, Iwasaki T, Chin WW, Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum, *The Cerebellum* 2 : 279-289 (2003)
- 25) Bradley DJ, Towle HC, Young WSIII, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 439-443 (1994)
- 26) Suzuki T, Nakagawa Y, Takano I, Yaguchi K, Yasuda K, Environmental fate of bisphenol A and its biological metabolites in river water and their xenoestrogenic activity. *Environ. Sci. Technol.* 38:2389-2396 (2004)
- 27) Sajiki J, Yonekubo J, Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species. *Chemosphere* 51:55-62 (2003)
- 28) Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J, Sensitive method for the determination of bisphenol A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *J.Chromatogr.B* 736:255-261 (1999)
- 29) Mori C, Fetal exposure to endocrine disrupting chemical (EDCs) and possible effects of EDCs on the male reproductive system in Japan. *Proc International Symposium on Environmental Endocrine Disruptures '98, Kyoto, Japan*, p39 (1988)
- 30) Takeuchi T, Tsutsumi O, Serum bisphenol concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291:76-78 (2002)
- 31) Sakurai K, Mori C, Fetal exposure to endocrine

- disruptors. *Nippon Rinsho* 58:2508-2513 (2000)
- 32) Chun TY, Gorski J, High concentrations of bisphenol A induce cell growth and prolactin secretion in an estrogen-responsive pituitary tumor cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 162:161-5 (2000)
- 33) Singleton DW, Feng Y, Chen Y, Busch SJ, Lee AV, Puga A, Khan SA, Bisphenol-A and estradiol exert novel gene regulation in human MCF-7 derived breast cancer cells. *Mol.Cell Endocrinol.* 221:47-55 (2004)
- 34) Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K., Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87:5185-5190 (2002)
- 35) Ishihara A, Nishiyama N, Sugiyama S, Yamauchi, K, The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *Gen. Comp. Endocrinol.* 134:36-43 (2003)
- 36) Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu T, Iguchi T, Asou H, Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology* 80:21-30 (2004)
- 37) Shimada N, Yamauchi K, Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine (T3)-uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response. *J.Endocrinol.* 183:627-637 (2004)
- 38) 津金昌一郎他, 内分泌攪乱化学物質と人への健康影響との関連, 平成16年度厚生科学研究補助金(生活安全総合研究事業)(4)曝露疫学調査 (4-2) 疫学研究班報告書, 2005年1月
- 39) Kimbrough RD, Krouskas CA, Human exposure to polychlorinated bisphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol. Rev.* 22:217-33 (2003)
- 40) 黒田洋一郎, 子どもの行動異常・脳の発達生涯と環境化学物質汚染: PCB, 農薬などによる遺伝子発現のかく乱, *科学* 1234-1243 (2003)
- 41) Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC, Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental Health Perspectives*, 111:357-376 (2003)
- 42) Thomsen C, Lundanes E, Becher G, Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age. *Environ.Sci.Technol.* 36:1414 -1418 (2002)
- 43) Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N, Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 293:554-559 (2002)
- 44) Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S, Shirai T, Narita M, Prenatal and neonatal exposure to bisphenol A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Neuroscience* 117:639-44 (2003)
- 45) Adriani W, Seta DD, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G, Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 111:395-401 (2003)
- 46) Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S, Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res.* 45:345-56 (2003)
- 47) Palanza PL, Howdeshell KL, Pamigiani S, vom Saal FS, Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alter behavior in mice. *Environ. Health Perspect.* 110:Suppl 3:415-22(2002).
- 48) Aoshima H, Hossain SJ, Imamura H, Shingai R, Effects of bisphenol A and its derivatives on the response of GABA (A) receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65:2070-2077 (2001)
- 49) Nakazawa K, Ohno Y, Modulation by estrogens and xenoestrogens of recombinant human neuronal nicotinic receptors. *Eur.J.Pharmacol.* 430:175-183 (2001)
- 50) Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y, Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 17:2839-41 (2002)
- 51) Colborn T, Neurodevelopment and endocrine disruption, *Environ. Health Perspect.* 112:944-949 (2004)
- 52) Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S, Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J.Pediatr.* 123:539-545 (1993)