

厚生科学研究費補助金（生活安全総合事業）

分担研究報告書

内分泌攪乱物質の免疫機能に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 香山 不二雄 自治医科大学衛生学助教授

研究要旨

現在、内分泌攪乱物質として疑われている物質は、我々が日常生活で使用しているものにも多く含まれ、70種にのぼる。これらの物質は、野生生物のみならず、人においても生殖器ガンや精子数の減少につながる事が指摘されている。しかし、内分泌攪乱物質の人の健康に対する影響についてはまだ研究が進んでおらず、早急にこの問題に対処する必要がある。内分泌系は免疫系と密接に関係しており、内分泌攪乱物質は免疫機能を低下させていると考えられ、特に、最近増加したアレルギーや化学物質過敏症との関連も危惧されている。そこで、内分泌攪乱物質が、アレルギー発症に関わっているか否か調べることを目的として研究を行った。その結果、内分泌攪乱物質および植物エストロジェンをヒト正常ケラチノサイト培養系に添加するとSS-A/Ro自己抗体の増加が見られることを見いだした。

A. 研究目的

現在、内分泌攪乱物質として疑われている物質は、我々が日常生活で使用しているものにも多く含まれ、70種にのぼる。これらの物質は、野生生物に影響を及ぼすのみならず、人においても生殖器ガンや精子数の減少につながる事が指摘されているが、内分泌攪乱物質の人の健康に対する影響についてはまだ研究が進んでおらず、早急にこの問題に対処する必要がある。内分泌系は免疫系と密接に関係しており、内分泌攪乱物質は免疫機能を低下させてい

ると考えられ、特に、最近増加したアレルギーや化学物質過敏症との関連も危惧されている。そこで、内分泌攪乱物質が、アレルギー発症に関わっているか否か調べ、内分泌攪乱物質が免疫機能に及ぼす影響に関してそのメカニズムを解明することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

内分泌攪乱物質のスクリーニング方法を確立するために、in vitro試験法で簡便で、安定性のある研究方法を見つけるために以下の研究を行

った。エストロゲン・レセプターおよびレポーター遺伝子を組み込んだプラスミッドを、酵母の中に組み込みを行った。また、米国Duke大学のMcDowell教授から譲り受けた人エストロゲン・レセプター遺伝子導入酵母の株を用いて研究を行った。さらに、人乳癌細胞株MCF-7細胞を用いたバイオアッセイ系との比較検討を行った。また、内分泌攪乱物質および植物エストロゲンをヒト正常ケラチノサイト培養系に添加するとSS-A/Ro自己抗体に変化が見られるかどうか調べた。

C. 研究結果

エストロゲン・レセプターおよびレポーター遺伝子を組み込んだプラスミッドを、酵母の中に組み込みを行った。しかし、得られたクローンがエストロゲンに対する反応性が低いため、米国Duke大学のMcDowell教授から譲り受けた人エストロゲン・レセプター遺伝子導入酵母の株を用いた。その結果では、人エストロゲン・レセプター遺伝子導入酵母よりMCF-7細胞の反応性が物質によっては約10倍から100倍程度高いことが明らかとなった。そのため、現状では、MCF-7細胞の検査法がより感度がよいと考えられる。さらに、メトキシクロール、DDT、PCBなどのエストロゲン作用およびゲネスチンなどの植物エストロゲン作用を両方の検査法で比較検討すると、植物エストロゲンの作用がよく知られている内分泌攪乱物質より強いことが明らかとなった。また、内分泌攪乱物質および植物エストロゲンをヒト正常ケラチノサイト培養系に添加すると、

SS-A/Ro自己抗体の増加が見られることを見いだした。

D. 考察

内分泌攪乱物質の曝露によりアレルギー疾患や自己免疫疾患の罹患率上昇との関連性に対して示唆を与えていると考えられる。

E. 結論

内分泌攪乱物質および植物エストロゲンをヒト正常ケラチノサイト培養系に添加するとSS-A/Ro自己抗体の増加が見られることを見いだした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakabe K, Okuma M, Yamaguchi T, Yoshida T, Furuya H, Kayama F, and Fresa KL: Estrogenic xenobiotics affect protein kinase C induction of the intracellular activation signal in mitogen-stimulated human peripheral blood lymphocytes. *Int. J Immunopharmacol.* 20 (4-5): 205-212, 1998

Sakabe K, Yoshida T, Furuya H, Kayama F: Environmental estrogens increase expression of SS-A/Ro autoantigen in normal human epidermal keratinocytes. *Internat J Dermatol* 25(8):558-560, 1998