

平成 12 年度厚生科学研究費補助金による
生活安全総合研究事業

内分泌かく乱化学物質の人の生殖機能等への影響に関する研究
エストロゲン代謝系への影響評価に関する研究

分担研究者 兜 真徳 環境省国立環境研究所 上席研究官

研究要旨 内分泌かく乱物質類 (EDC) によるエストロゲン (E) 代謝系への影響評価を目的として、各種内分泌かく乱物質類の母乳、尿中、血中の濃度とリンパ球の CYP 類の mRNA 発現量、E 代謝物である 2- 及び 16 α - ヒドロキシ・エストロン、あるいは甲状腺ホルモン等との関連についての研究を進めている。これまで、職業性のダイオキシン (DXN) 高曝露集団の調査では、3 種の CYP 類の遺伝子発現と血中 DXN との間に関連は明らかでなかったが、別途焼却炉周辺住民の調査では、DXN レベルの高い群のみで CYP1a1 の mRNA 発現量が多く、また甲状腺ホルモンが若干低下する傾向が示唆された。一方、北海道 1 漁港の主婦 7 名の母乳中 DXN は、平均値は他地域より低値である一方、魚摂取推定量と相関する傾向を示した。しかし、例数が少なく、また、尿中フタル酸エステルとビスフェノールはすべて検出限界以下であった。後者については、測定感度等の問題があることから、植物性エストロゲンの測定も可能な新たな測定システムをセットしているところである。また、魚摂取量が多いと予想される沖縄と長崎の離島住民から母乳、血液、尿 (一部では臍帯血) を採取し、上記項目のほか農薬類をも対象とした調査を進めているところである。

A. 研究目的

本分担研究では、EDC としてダイオキシン (DXN) 類、脂溶性農薬類、フタル酸エステル、ビスフェノール A 等を取り上げ、それらへの曝露によるエストロゲン代謝系 (CYP 類の mRNA 発現、尿中エストロン分画、あるいは甲状腺ホルモン等) への影響評価を行うことを目的としている。初年度 (昨年度) は、これらバイオマーカー (候補) への影響を調べるため、職業性の DXN 高曝露集団を対象に、リンパ球のエストロゲン代謝酵素 CYP1a1, CYP1a2, CYP1b1 の mRNA 発現量と、血中 DXN 濃度との関連性を検討したが、関連性は示唆されなかった。一方、別途進めている焼却炉周辺住民についての調査結果では、全体の母乳中 DXN 濃度はその他集団のデータと比較して高くないが、高レベル者の

間で、CYP1a1 の mRNA 発現量がやや多くなり、また甲状腺ホルモンの若干低下する傾向が示唆された。別途、脂肪摂取量とこれら内分泌かく乱物質曝露量との関係があるかどうかを調べるため、北海道 1 漁村の産科病院の協力を得て、出産のため入院中の妊婦 46 名に食品別摂取頻度調査を行い、魚・肉・ミルク類の摂取量を推定した後、さらに、摂取量の多い人と少ない人 7 名から母乳と尿サンプルを採取し、上記内分泌かく乱物質類を測定した。さらに沖縄と長崎の離島で魚の摂取量が多いと考えられる集団から約 40 名の母乳提供者を選出し、さらに残留性農薬類の測定を加えた同様な調査を進めている。後者については、分析測定に時間を要しているため、後日報告することとし、ここでは前者の 7 名についての結果を示す。

B. 研究方法

北海道 1 漁港の産科病院に出産入院中の妊婦 46 名を対象として、国立がんセンターで開発された栄養調査用紙（食品別の摂取頻度と量を聞く形式のもの）を用いた食品摂取両調査を実施するとともに、母乳・尿調査への参加協力をお願いした。承諾の得られた 7 名を対象に母乳および尿を採取し、母乳中 DXN 類および尿中フタル酸エステル、ビスフェノール A とエストロゲン代謝物(2-OH-estrone, 16 α -OH-estrone)を測定した。

（倫理面への配慮）

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

C. 研究結果

7 名の母乳中 DXN 濃度は、International-TEF および WHO(1998)-TEF（いずれも Co-PCB12 種を含む）を用いた場合の平均値はそれぞれ 15.3 (min-max: 4.8-25)pg/g-fat および 17.4 (min-max: 5.6-28) pg/g-fat であった。なお、尿中フタル酸エステル、ビスフェノール A は測定値はいずれも検出限界以下であった。上記母乳中 DXN 濃度について、5 名の初産例と 2 名の第 2 子出産例とに分けてみると、それぞれの平均値は 10.8 と 4.3 pg/g-fat となり、授乳による低下傾向が認められた。

初産 5 名の間で、魚摂取量及び肉類摂取量との相関を見てみると、図 1 と図 2 に示すように、とくに魚摂取量が多いほど高くなる傾向は示されるが、統計的には有意ではなかった。対象者数が多くなれば相関が有意となることも示唆されるため、さらに調査の拡大が望まれる。

一方、尿中フタル酸エステルとビスフェノール A については、すべての対象者について検出限界以下であった。しかし、電子検出器—液体クロマトグラムシステムを用いた別の方法によれば、測定可能であるとのデータもあり、急遽同測定システムを導入し、基礎的な検討を進めて

いるところである。

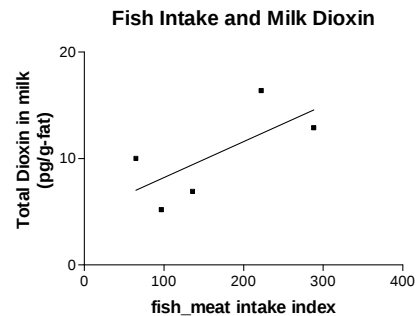


図 1：魚摂取量と母乳 DXN 濃度との関係（初産例 5 名のみ）

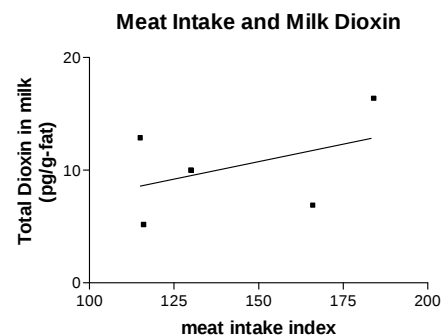


図 2：肉摂取量と母乳 DXN 濃度との関係(初産例 5 名のみ)

D. 考察

以上、北海道 1 漁港での調査では、母乳中 DXN 濃度は、他地域に比較してやや低値であるが、授乳や魚摂取量との関連が示唆され、さらに調査の拡大が望まれる。本調査に用いた食品別摂取量調査は、すでに国立がんセンターのコホート調査等において広範囲に利用されており、今回と同様な魚や肉の摂取量推定を行うことによって、ハイリスク集団を推定することが可能となる可能性も示唆される。しかし、とくに DXN については分析費用が高価であるため、大規模な調査を展開するには、自ずから制約がある。現在、

同様な調査（ただし、血液の採取や、農薬類の測定を含む）を、その他魚摂取量の多いと予想される沖縄と長崎・上五島地域に拡大して実施しているが、今後の基本的な課題として、生体試料中 DXN の簡便かつ安価な測定法の開発が望まれる。そのため、別途 Ah-immunoassay 法と名付けられている方法と GC-MS 法による測定値の比較を行い、前者の利用可能性について基礎検討を進めている。また、その他の内分泌かく乱物質候補についても、フタル酸エステルやビスフェノール A のほか、ダイゼインやジェニステインなどについての液クロを用いた測定系の整備を急いでいる。

E．結論

残留性を示す脂溶性の内分泌かく乱物質類について、魚や肉などの摂取量と生体負荷量との関係を示すことができれば、リスク評価の基礎的情報となることは言うまでもないであろう。さらに、これまでも指摘しているように、バイオマーカやエストロゲン代謝系の変化をエンドポイントとした低容量・長期曝露のよりリスクモニタリング手法についても、これまで以上の高レベル曝露者を対象として、継続して検討していくことが必要と思われる。

また、これらを推進するためには、測定法の簡便化やシステム化が重要であり、また、食品別摂取量調査法についての吟味も必要であることから、それらの開発も同時並行して進めているところである。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

Kabuto M, Sone H, Imai H, Kurokawa Y, Yonemoto J. Dioxins in milk and blood in relation to thyroid hormones and other possible biomarkers among people in a highly polluted area in Japan. The

Proceedings of Dioxin 2000, vol.48, 9-12, 2000, Monterey, CA.

2．学会発表

兜 真徳. 環境リスク研究の新たな展開—電磁波とダイオキシンを中心に. 第 18 回環境工学連合会, 2000 年 1 月.

兜 真徳, 他. ダイオキシンの生体負荷とバイオマーカーとの関連(第 1 報). 日本衛生学会, 福島, 2001 年 4 月(予定).

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

該当しない