

4 甲状腺に及ぼす内分泌攪乱物質の影響

平山 哲・相澤 義房

新潟大学医学部第一内科学教室

The Influence of Endocrine Disrupters on Thyroid Gland

Satoshi HIRAYAMA MD., PhD and Yoshifusa AIZAWA

The First Department of Internal Medicine

Niigata University School of Medicine

要 旨

近年の野生生物における環境生態調査の結果、種々の内分泌攪乱物質が生殖系臓器のみならず、全身の内分泌系器官に機能的及び形態的異常を引き起こすことが報告されている。本稿では、特に内分泌攪乱物質のひとつとされる PCB 類、ダイオキシン類による甲状腺への影響につき、文献的考察を行った。その結果、PCB 類、ダイオキシン類が甲状腺に対し、合成・分泌・輸送系の阻害及び転写レベルでの作用抑制など、複数の機序により影響を及ぼす可能性が示唆された。今後、国際間の共同疫学調査の継続や内分泌攪乱物質の簡便かつ安価なアッセイ系の開発、作用部位及び作用機序を解明するための基礎研究の推進など、さらなる分子レベルでの病態解明が深く望まれる。

Key words: thyroid hormone (TH), TH receptor (TR), Polychlorinated biphenyls (PCBs), transthyretin (TTR), steroid hormone receptor co-activator-1 (SRC-1)

緒 言

甲状腺ホルモン（サイロキシン：T₄、トリイオドサイロニン：T₃）は、生体の発育や器官形成、種々の臓器での基礎代謝に不可欠であり、特に出生直後の身体・精神的発達に重要な役割を担う。T₄ 及び T₃ は食物中のヨードを原料として甲状腺濾胞細胞内で合成・貯蔵された後、分泌され、血中を循環する。標的臓器においては、核内受容体である甲状腺ホルモン受容体（TR_α、TR_β）を介して作用する。TR_α 及び TR_β は、核内受容体

であるレチノイド X 受容体（RXR）とヘテロ 2 量体を形成し、標的遺伝子の甲状腺ホルモン応答配列（TRE 列/DR4）に結合し、標的遺伝子に対する転写因子として、その転写活性を調節する。

近年の野生生物における環境生態調査により、種々の内分泌攪乱物質（環境ホルモン）が甲状腺の機能異常や組織形態異常を引き起こすことが明らかとなってきている。1970 - 80 年代に Leatherland^{1) - 3)} らは、米国 5 大湖のサケにおける甲状腺過形成やカモメにおける甲状腺腫瘍の発生などを報告している。また、見解の一致を得て

Reprint requests to: Satoshi HIRAYAMA MD., PhD,
The First Department of Internal Medicine
Niigata University School of Medicine,
1 Asahimachi - dori,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市旭町通り 1
新潟大学医学部第一内科学教室

平山 哲

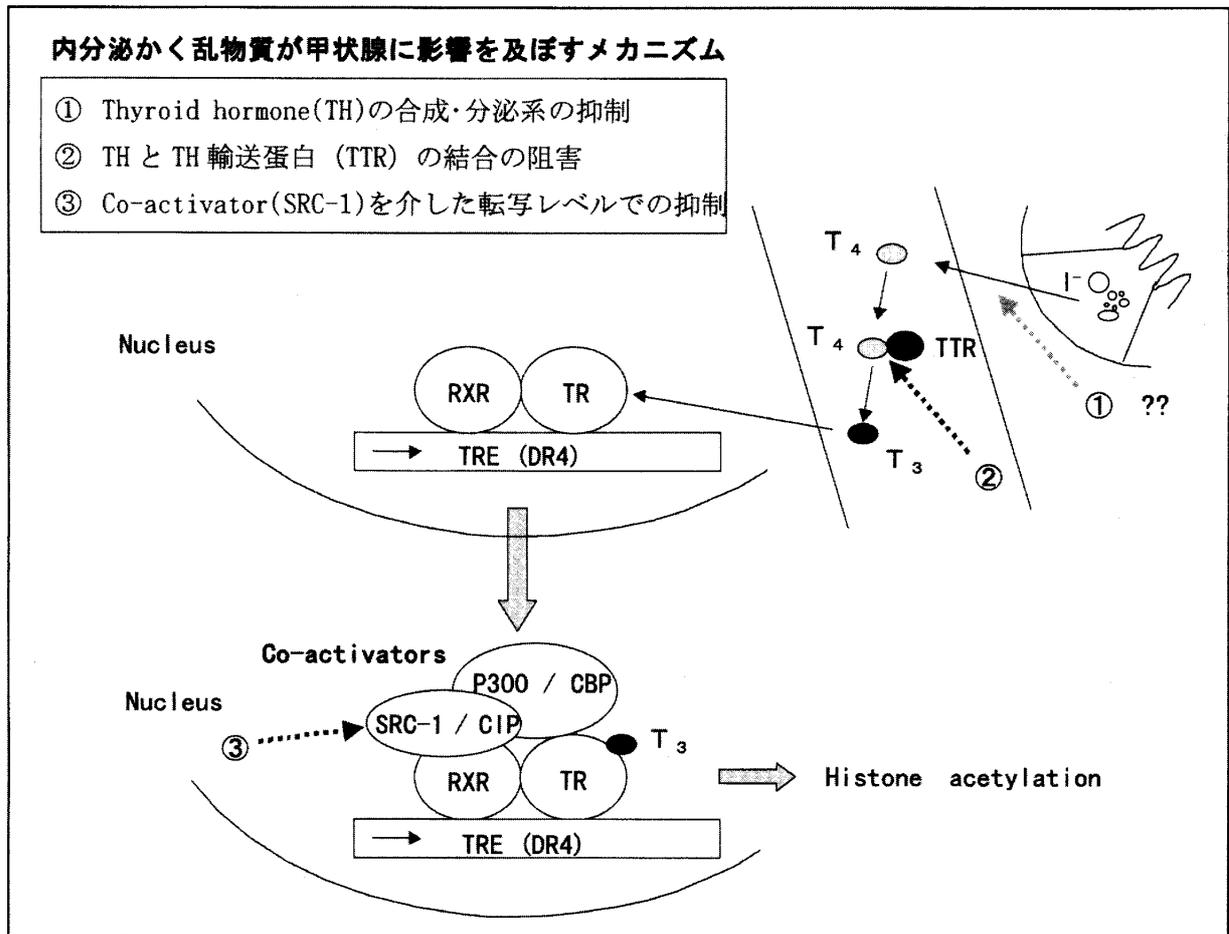


図1

はないが、ヒトにおける疫学調査により、日本での出生率の減少に反する原発性甲状腺機能低下症の発生数の増加の報告 (Nagayama ら, 1995) や母乳からのダイオキシン類 (PCDDs, PCDFs, Co-PCBs) の摂取推定量と乳児の血中 T₄, T₃ 濃度が負の相関を示すことが報告されている⁴⁾。

以上の環境生態学的及び疫学的調査をふまえ、内分泌攪乱物質が甲状腺に影響を及ぼすメカニズムについて、以下の基礎的研究が報告されている。Hallgren らは、妊娠ラットに対する PCB 類の投与により、母体血中甲状腺ホルモン濃度 (遊離サイロキシン, 総サイロキシン) が有意に低下することを示した⁵⁾⁶⁾。Meerts らは、PCB 類の投与により、総サイロキシンと甲状腺ホルモン輸送蛋白である TTR (transthyretin) の結合が阻害されることを報告している⁷⁾。また、妊娠ラットに対す

る PCB 類の投与実験より、母体での T₄ 値の低下と乳児の中枢神経系での甲状腺ホルモン応答遺伝子 (RC3/neurogranin) の発現亢進を認め、PCB 類が甲状腺ホルモン受容体 (TR) を介して作用することが示唆されている⁸⁾。さらに Iwasaki らは、PCB 類が甲状腺ホルモン受容体を介した transactivation を転写レベルで抑制することを示した⁹⁾。その抑制は特に神経系細胞において大きく、PCB 類が中枢神経系に重大な影響を及ぼしうることを示唆している。また、転写活性の抑制が co-activator のひとつである SRC-1 (steroid hormone receptor coactivator-1) を介したものであることを明らかにした⁹⁾。すなわち、PCB 類の甲状腺ホルモン受容体に対する間接的作用の可能性を報告している。

以上の野生生物での環境生態調査及び種々の基

礎実験の結果から、PCB類/ダイオキシン類が甲状腺に対し、合成・分泌・輸送系の障害に加え、転写レベルでの作用抑制など、複数の機序により重大な影響を及ぼす可能性が示唆されている（図1参照）。よって、国際的な共同研究や疫学調査の継続とともに、内分泌攪乱物質の簡便かつ安価なアッセイ系の開発、その作用部位や作用機序を解明するための基礎研究の推進が必要であり、今後とも一層の分子レベルでの病態解明が深く望まれる。

参考文献

- 1) Sonstegard R and Leatherland JF: The epizootiology and pathogenesis of thyroid hyperplasia in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in Lake Ontario. *Cancer Res* 36: 4467-75, 1976.
- 2) Moccia RD, Leatherland JF and Sonstegard RA: Increasing frequency of thyroid goiters in Coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in the Great Lakes. *Science* 198: 425-426, 1977.
- 3) Leatherland JF, Moccia R and Sonstegard R: Ultrastructure of the thyroid gland in goitered coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Cancer Res* 38: 149-158, 1978.
- 4) Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, Hasegawa M, Sato K, Ma HY, Yanagawa T, Igarashi H, Fukushima J and Watanabe T: Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere* 37: 1789-1793, 1998.
- 5) Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H and Darnerud PO: Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch Toxicol* 75: 200-208, 2001.
- 6) Hallgren S and Darnerud PO: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 177: 227-243, 2002.
- 7) Meerts IA, Assink Y, Cnijn PH, Van Den Berg JH, Weijers BM, Bergman A, Koeman JH and Brouwer A: Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci* 68: 361-371, 2002.
- 8) Zoeller RT, Dowling AL and Vas AA: Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology* 141: 181-189, 2000.
- 9) Iwasaki T, Miyazaki W, Takeshita A, Kuroda Y and Koibuchi N: Polychlorinated biphenyls suppress thyroid hormone induced transactivation. *Biochem Biophys Res Commun* 299: 384-388, 2002.