

## 5 内分泌攪乱化学物質と神経

田中 正美

国立病院機構西新潟中央病院神経内科

### The Effects of Endocrine Disrupting Chemicals in the Nervous System

Masami TANAKA

*Department of Neurology*

*Nishi-Niigata Chuo National Hospital*

#### 要 旨

内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の神経系に及ぼす影響の可能性について概説した。カネミ油症事件などの事故、労働災害、環境レベルでの濃度による精神身体発達への影響を中心に記載した。しかし、環境レベルの内分泌攪乱物質濃度は以前より減少していると言われ、以前の濃度でも本当に人に影響を与えるのか否かについては、確立してはいない。

キーワード：内分泌攪乱物質，環境ホルモン，発達障害，甲状腺ホルモン

#### はじめに

内分泌攪乱物質（環境ホルモン）に関する古典的記載はレイチェル・カーソンの「沈黙の春」（新潮社，1962年）で，ローマクラブの「成長の限界」（ダイヤモンド社，1972年）で環境問題がクローズアップされ，シーア・コルボーンらによる「奪われし未来」（翔泳社，1997年）で内分泌攪乱物質は一躍注目を浴びるようになった。この本は，当時の民主党クリントン政権のゴア副大統領が序文を書いたことでも知られている。90年代後半になると，国内で相次いで関連書物が出版されるようになった<sup>1) - 3)</sup>。

国内で出版されたこれらの書物はジャーナリストティックな記述が中心で，学術的とは言えず，センセーショナルで問題提起には適しているもの

の，人体で実際に何が起きているかを学問的に論じようとする際の参考にはならない。それにしても，内分泌攪乱物質による中枢神経傷害に関しては，「失われた未来」ではわずか2ページの記載しかないし，東京大学教養学部の立花ゼミのレポート<sup>2)</sup>は詳細で，子供たちの切れる現象との関連の可能性も指摘してはいるが，根拠を示していない。

2001年に国連環境計画が特に削減すべき対象として，DDTやPCB，ダイオキシンなど12の化学物質を指定し（Dirty dozen），115ヶ国が署名し国際的なレベルで対策が進められている<sup>4)</sup>。少なくとも，以前よりは内分泌攪乱物質の環境レベル濃度は低下していると言われ，ヒトの臓器障害も根拠には乏しいと言われている<sup>5)</sup>。1997年に米国環境保護庁（US EPA report）がまとめたヒトへ

Reprint requests to: Masami TANAKA  
Department of Neurology  
Nishi-Niigata Chuo National Hospital  
1-14-1 Masago,  
Niigata 950-2085 Japan

別刷請求先：〒950-2085 新潟市真砂1-14-1  
国立病院機構西新潟中央病院神経内科  
田中正美

の影響のリストには、生殖機能や甲状腺への影響は記載されているが、精神神経症状の項目さえない。内分泌攪乱物質により中枢神経傷害が起きるかかどうかは、他の臓器障害よりさらに controversial と言える。

### 中枢神経傷害を起こす可能性

乳幼児の中枢神経は、内分泌攪乱物質により影響を受けやすいと考えられている。その理由としては、

- 1) 環境由来化学物質の多くは脂溶性なので、血液脳関門を容易に通過できる。
- 2) 脂質含量の高い脳に入ると、脂溶性の化学物質は排泄されにくい。
- 3) 脂肪分の多い母乳中に蓄積するので、高濃度に新生児も暴露される。
- 4) 乳幼児では肝腎機能が未発達のため、代謝・排泄能力が低い。

このため、発達過程にある乳幼児では成人より影響を受けやすく、不可逆傷害を受けやすい<sup>6)</sup>。

### 神経系への影響<sup>7), 8)</sup>

#### 1. 事故による影響

1968年に日本で起きたカネミ油症事件と1979年に台湾で起きた油症事件があり、後者では暴露された母親から生まれた子供117名を経過観察したところ、生後3ヶ月で発達遅延や知能低下、行動異常があり、7歳時でも知能低下が認められた。いずれでもしびれや神経痛、触覚低下、筋力低下があり、運動・感覚最大伝導速度の遅延が認められ、脱髄性ニューロパチーの存在が示唆された<sup>9)</sup>。

#### 2. 労働災害

5年以上、さまざまな内分泌攪乱物質に暴露された(0.07 - 11mg/m<sup>3</sup>)労働者の49%で、頭痛、めまい、抑鬱、記憶力低下、眠気、傾眠、神経質を呈したという報告があるが<sup>10)</sup>、対照群の設定がない。血中PCB値の増加につれて末梢の感覚障害があるという報告はあるが、他覚的異常所見がなく証拠に乏しい<sup>11)</sup> (否定はできないが)。

### 3. 疫学研究

最も有名なのはJacobsonらによる1985年から1996年までのMichigan Cohort studyで、内分泌攪乱物質による汚染が強いことで有名だったミシガン湖で採取された魚を6年間に26ポンド以上食べた女性から生まれた児を暴露群として、対照群と経過を追って比較検討した。

- 1) 出生児体重や頭囲が小さく、在胎週数が短い傾向
- 2) 筋緊張低下があって驚愕反射が亢進
- 3) 7ヶ月時に視覚の分別能と記憶の低下
- 4) 11歳時、認知能力・言語能力(Verbal IQ)の低下が認められた。

しかし、これに対する批判があって、対照群との間で暴露された内分泌攪乱物質の種類が異なる可能性があること、PCB以外の環境汚染物質の影響が不明であること、対照群と社会経済階層が異なっている可能性があることが指摘された。

オランダでは母乳中のPCBやダイオキシン濃度が世界水準より抜きんでて高いことが判っていたので、Jacobsonらの研究への批判を考慮しつつ、前向き研究を行った。その結果、母乳中の値とは無関係だったが、環境に存在するレベルのPCBに子宮内で暴露されると、小学校入学前で知能成績が低下することが報告された。

### 実験による証明

アカゲザルを用いた動物実験で、出生前の母親への低濃度PCB暴露により、多動を示す。妊娠から哺乳期の申に2.5ppmのPCBを18ヶ月投与すると、空間学習能力の低下と集中力障害をきたし、投与終了3年後でも障害が残存していた。

培養細胞ではPCBはドパミン産生を抑制し、カルシウムのホメオスタシスに影響すると言われ、PCBを胎児期に投与されたラットでは、5HIAA/5HT比率が前頭前野・海馬で増大し、前脳と海馬でコリンアセチル転移酵素活性が低下すると言う。また、ダイオキシンは細胞内カルシウム濃度を上昇させて、神経細胞のアポトーシスを誘導する可能性が示唆されている。

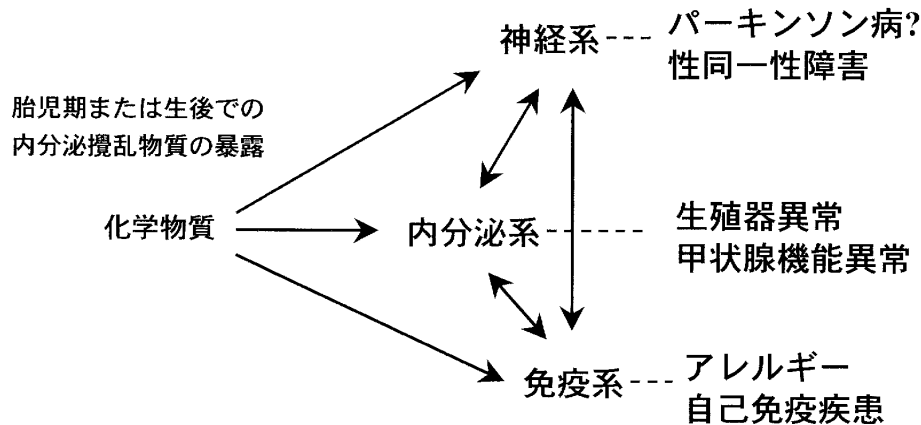


図1 内分泌系—神経系—免疫系 (psychoneuroimmunology) への内分泌攪乱物質の影響の可能性 (香山<sup>16)</sup>, 一部改変). 内分泌系-神経系-免疫系はお互いに影響しあっているが, 内分泌攪乱物質はそれぞれに影響し, 図や本文中あるいはこのシンポジウムに記載されたような症状や病態を呈する可能性が指摘されている. 人体への影響は controversial で確立しているわけではない.

### 内分泌攪乱物質の中樞神経傷害機序

甲状腺ホルモン (TH) は発生過程での脳の神経細胞の増殖, 遊走, 神経突起やシナプスの発達, ミエリン形成に不可欠であり, 母胎由来ホルモンは胎児がホルモンを産生するまで胎児の脳の発達に重要な役割を担っている. このことから, 特に母胎の TH は重要であることが解る.

TH の低下が胎児や乳幼児にどのような影響を与えるかは, いくつかの場合が知られている. 妊娠中の母親の甲状腺機能低下症は精神発達を阻害し, IQ が低下すると言われ, クレチン症でも精神遅滞や身体発達障害が出現する. また, TH 欠乏症や TH 受容体 TR-b 突然変異によるホルモン不応症では, 学習障害や注意欠陥多動症 (ADHD) が増加することが解っている.

内分泌攪乱物質は transthyretin に競合的に結合し, T4 の結合・輸送を阻害し, 胎児の血中濃度を低下させ, 中枢神経の発達に影響する. PCB は胎盤を移行でき, 胎児脳の T4 濃度を低下させる. 105 名の母親と新生児の研究で, 母体の内分泌攪乱物質濃度が高いほど, 母体の T4 が低く, 新生児の TSH が高く, fT4 や T4 が低い. これらのこ

とから, 内分泌攪乱物質は TH を介して, 中枢神経に作用していることが示唆される<sup>6)</sup>.

### 内分泌攪乱物質の免疫系への影響

内分泌攪乱物質は免疫担当細胞にさまざまな影響を与えることが解っている<sup>12)13)</sup>. 大量に暴露されると胸腺は萎縮し, T 細胞依存性免疫応答が抑制され, PHA 刺激による PKC 活性が強く抑制される. 未熟リンパ球のアポトーシスが強く誘導される. 免疫担当細胞のダイオキシン受容体を介して直接作用し, 抗体産生を抑制する. 正常ヒト表皮培養細胞での SS-A/Ro を過剰発現させる. CD8 陽性リンパ球を減少させ, 4/8 比を上昇させる. トリブチル錫は Th1 への分化を抑制し, Th2 分化を促進させて, Th2 優位にする. これにより, IgE が関与するアトピーなどが起きやすくなる. また, 呼吸器感染症<sup>14)</sup> や耳の感染症<sup>15)</sup> の頻度が高くなるという.

神経系—内分泌系—免疫系 (psychoneuroimmunology) への内分泌攪乱物質の影響は, これらの相互作用へ影響し, 人体へなんらかの傷害をもたらす可能性が指摘されている (図1)<sup>16)</sup>.

ま と め

環境レベルの内分泌攪乱物質濃度で、中枢神経傷害は起こさないと主張する報告<sup>17)</sup>もあって、症状を起こす可能性を完全には否定できないが、ヒトの中枢神経を傷害するかどうかは不確かである。しかし、人体に悪影響を及ぼす可能性がある以上、使用を削減することは重要であろう。思いがけない物質がホルモン様作用を有することが発見されるかもしれない。また、発展途上国で事故や労働災害により中枢神経傷害を起こす可能性は否定できず、本稿で触れた研究領域が発展しなくても済むことを望んでやまない。

文 献

- 1) デボラ・キャドバリー：メス化する自然，集英社，1998.
- 2) 立花 隆：環境ホルモン入門．新潮社，1998.
- 3) 井口泰泉：生殖異常 環境ホルモンの反逆．かがわ出版，1998.
- 4) Damstra T: Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children. *Clin Toxicol* 40: 457-465, 2002.
- 5) Schell JD, Budinsky RA and Wernke M: PCBs and neurodevelopmental effects in Michigan children: An evaluation of exposure and dose characterization. *Reg Toxicol Pharmacol* 33: 300-312, 2001.
- 6) 川原正博，黒田洋一郎：脳の発達と内分泌攪乱物質. *医学のあゆみ* 201: 159-161, 2002.
- 7) 仲井邦彦，佐藤 洋：内分泌攪乱物質の健康影響に関する疫学研究から一周産期暴露の影響を中心として．*最新医学* 57: 229-235, 2002.
- 8) 紫芝良昌：神経系への影響の可能性—とくにPCB類，ダイオキシン類に関して．*医学のあゆみ* 201: 127-132, 2002.
- 9) Faroon O, Jones D and De Rosa C.: Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicol Industr Health* 16: 305-333, 2000.
- 10) Fischbein A, Wolff MS, Lilis R, Thornton J and Selikoff IJ.: Clinical findings among PCB-

exposed capacitor manufacturing workers. *Ann NY Acad Sci* 320: 703-715, 1979.

- 11) Smith AB, Schloemer J, Lowry LK, Smallwood AW, Ligo RN, Tanaka S, Stringer W, Jones M, Hervin R and Glueck CJ: Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Br J Ind Med* 39: 361-369, 1982.
- 12) 坂部 貢：内分泌攪乱物質の免疫系への影響. *最新医学* 57: 208-215, 2002.
- 13) 加藤琢磨：内分泌攪乱物質による免疫攪乱作用—トリブチル錫によるTh1/Th2 インバランス誘導—. *臨床免疫* 39: 1-8, 2003.
- 14) Gilden RJ, Noller KL, Titus Ernstoff L, Kaufman RH, Mittendorf R, Stillman R and Reese EA: Environmental endocrine modulators and human health: An assessment of the biological evidence. *Crit Rev Toxicol* 28: 109-227, 1998.
- 15) Muckle G, Ayotte P, Dewailly EE, Jacobson SW and Jacobson JL: Prenatal exposure of the Northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 109: 1291-1299, 2001.
- 16) 香山不二雄：環境ホルモン問題と健康問題. *小児科* 41: 41-75, 2000.
- 17) Kimbrough RD, Doemland ML and Krouskas CA: Analysis of research studying the effects of polychlorinated biphenyls and related chemicals on neurobehavioral development in children. *Vet Human Toxicol* 43: 220-228, 2001.

司会 田中先生，どうもありがとうございました。以上で5人のシンポジストの発表が終わりました。これから質疑応答に入ります。

小田 市内の竹山病院に勤めております，小田と申します。専門は小児科で新生児に興味を持ってやっていますが，うちの病院は大体年間500近くのお産がありますが，その新生児全部を母乳栄養で育てようということで一生涯懸命にやっているとこです。退院時はほぼ90%近い母乳栄養を確立しています。母乳栄養というのは，先ほどのように母乳の中にはダイオキシンとか，内分泌攪乱物質が入っているということが前から言われており，母乳から新生児にそれらの物質が移行するのではと危惧されていたわけですが，数年前での厚生省の班会議