

外因性性ホルモン・内分泌攪乱物質と性分化異常

Disorders of Sex Differentiation Caused by Exogenous Sex Hormones and Endocrine Disruptors

大山 建司
OHYAMA Kenji

要 旨

母体に投与された性ホルモン製剤が胎児の性分化に影響することは知られているが、ホルモン作用を有する内分泌攪乱物質などの胎児への影響は様々な報告が交錯し、一定の見解が得られていないのが現状である。性分化への外因性性ホルモン、内分泌攪乱物質の影響に関するこれまでの報告の概略を示し、今後に向けての問題点を述べる。

Transplacental and lactogenic exposure of fetus and neonate to exogenous sex hormones and endocrine disruptors can cause a range of abnormalities of the reproductive system including sex differentiation and sex maturation. Sex differentiation is critically dependent on the normal action of androgens and can be disturbed by unbalanced androgen/estrogen action. Androgenic substances masculinize female fetus. Progestogens act both as androgen antagonists, demasculinizing males, and as androgen agonists, masculinizing females. Transplacental exposure of male fetus to diethylstilbestrol is recognized to have led to increases in the incidence of cryptorchidism, hypospadias and decreased sperm counts. A growing number of endocrine disruptors have been found to possess either weak estrogenic, anti-androgenic or other hormonal activities. Increased exposure to environmental endocrine disruptors can cause male pseudohermaphroditism.

キーワード 内分泌攪乱物質, 性分化異常, 性ホルモン, 催奇形性

Key Words Endocrine Disruptors, Disorders of Sex Differentiation Sex Hormones, Teratogenicity

はじめに

様々な化学物質の胎児への影響は、薬剤の開発の際に検討されることが多い。それにもかかわらず、薬剤による催奇形性の問題は現在まで続いている。さらに最近では食の安全性、内分泌攪乱物質の影響等も問題視されるようになり、胎内環境は徐々に悪化してきていると推察される。

外因性性ホルモンは母体内で産生される場合と母体外から摂取される場合があり、いずれも母体 - 胎盤系を経由して胎児に影響し、その影響は出生後に比べて遥かに大きいと考えられる。外因性ホルモンには性分化への影響が明らかになっているものと疑わしいもの、さらに可

能性が否定できないものなど様々な物質が含まれている。薬剤の催奇形性作用、性腺毒性の検討は重要であるが、特に最近では内分泌攪乱物質に代表される薬剤以外の物質の催奇形性作用も注目されている。内分泌攪乱物質は単一で影響する場合以外に、数種類が複合的に作用して影響する可能性が想定されており、後者では単一では影響を与えないとされる微量でも、相加的、相乗的に作用して影響してくる場合があり、作用機序を含めて因果関係の解明は極めて難解である¹⁾。

外因性性ホルモンの胎児への影響は、古くは習慣性流産、切迫流産の治療薬として使用されたジエチルスチルベストールの性分化への影響が大きな問題となった。性分化への影響は、性分化異常が生殖能の低下につながるため、種の保存という観点から極めて重要な問題である。

性の分化は、未分化性腺が精巣または卵巣に分化することにより決定され(性の決定)、内性器、外性器が性特異的な表現型に分化することにより(性の分化)完成する。

山梨大学大学院医学工学総合研究部(小児看護学):
Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering
(Pediatric Nursing) University of Yamanashi

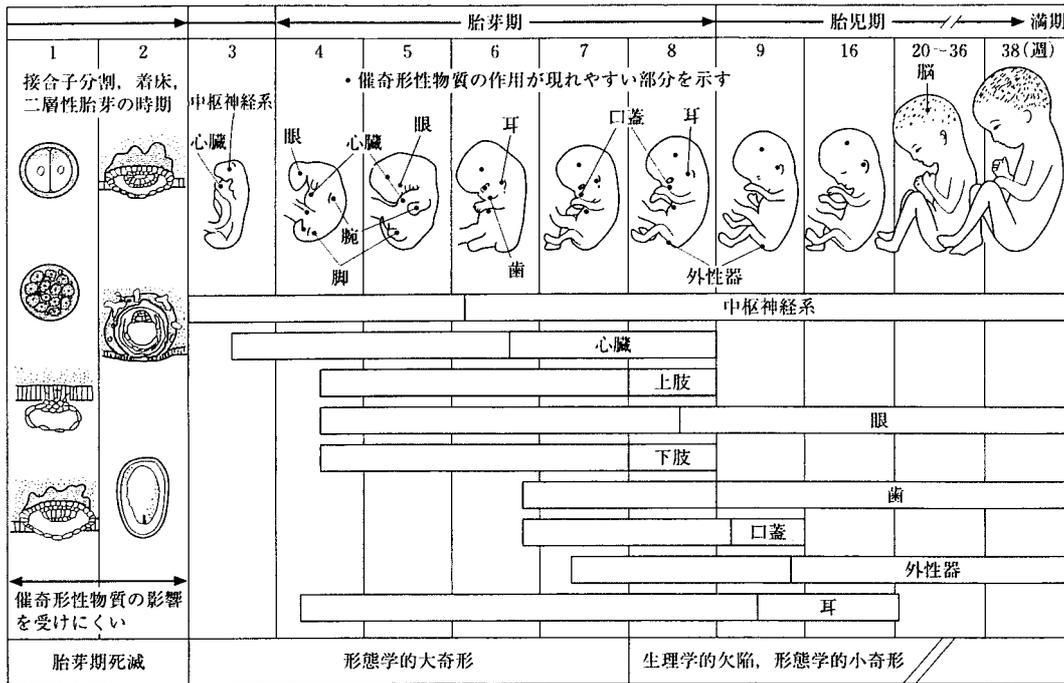


図1 胎児の発生・分化段階において催奇形性を起こしやすい時期
 (Moore KL: The Developing Human, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1982)

外因性物質による障害が性の決定, 分化のいずれの時期に起きても外性器異常をきたす。外性器異常は男性外性器の女性化, あるいは女性外性器の男性化であり, 結果的に性別判定が困難な男女中間型外性器を呈することもある²⁾。

・薬剤の胎児への影響

妊娠中の母体が薬剤投与を受けることは珍しくなく, 全奇形の1-5%は薬剤が関与しているといわれている。子宮内曝露による薬剤の影響は, 胎齢によって特徴的である。Mooreが報告した各器官の形成と奇形を起こしやすい(薬剤感受性が高い)時期との関連を図1に示す。受精後2週間までの胎芽は薬剤感受性が低いと考えられており, 薬剤の影響を受けないか死滅してしまうかのいずれかとなる場合が多い。胎生4-8週(胎芽期)は各種器官の形成時期に当り, 薬剤などの影響を最も受けやすい時期である。この時期に曝露を受けると, 多くの臓器に併発する多発奇形がみられ, また薬剤に特異的な奇形もみられる。胎生9週(胎児期)以降は器官形成がほぼ終了しているため多発奇形は減少する。しかし中枢神経系, 眼, 歯牙, 外性器はこの時期でも薬剤感受性が高く, 障害を起こしやすい。外性器の分化は胎生8週から始まり12週までに完成する。

・外因性ホルモンによる性分化異常および外性器異常

性分化にはアンドロゲン(男性ホルモン)が重要な役割を果たしており, 内因性エストロゲン(女性ホルモン)はほとんど関与していないと考えられている。しかし, 外因性ホルモンによる性分化異常, 外性器異常の発生には, アンドロゲン作用以外にエストロゲン作用が関与している場合もあり, 古くはこれらの作用を有する薬剤(多くは流産治療薬)の妊婦への投与による異常が主体であった。男性胎児の女性化は, 母体-胎盤経由のエストロゲン, プロゲステロン製剤による以外に, 内分泌攪乱物質, アンドロゲン作用を阻害する物質(テストステロン生合成に関与する酵素活性の阻害剤など)が原因となる。

性の分化の基本型は女性型であり, 男性化は適切な時期に段階的に種々の男性化因子が作用することにより完成する。それ故, 男性化の障害が起きるとその時点から性分化は女性型に向かうことになる。女性胎児の男性化はアンドロゲン作用に起因し, アンドロゲンが母体内で産生される場合と母体外から摂取される場合がある。母体内で産生されるアンドロゲンの子宮内曝露の原因としては, 男性ホルモン産生腫瘍, 男性化副腎過形成などがある。母体外からの外因性ホルモンとしては, アンドロゲン, プロゲステロン製剤, ジエチルスチルベストール(DES)などが女性胎児の男性化を含めた外性器異常の原因となる。

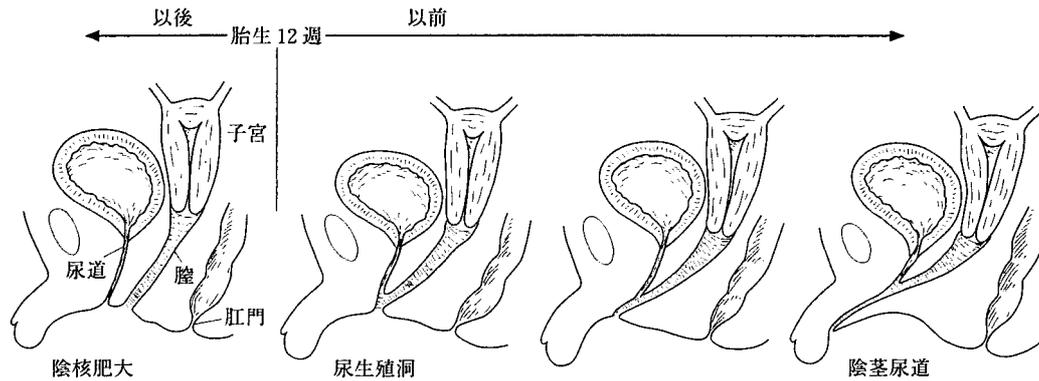


図2 女性仮性半陰陽

男性ホルモンの曝露が12週以後であれば陰核肥大のみ(左端)、12週以前であれば早くなるほど男性型が強くなる。

1. 外因性アンドロゲン、プロゲステロン製剤による女性仮性半陰陽

アンドロゲン製剤による男性化に関しては多くの動物実験が行われている³⁾。妊娠初期からアンドロゲンに曝露されると、女性胎児の内性器の男性化がおこり、ウオルフ管は退縮せずに精囊、精巢上部、輸精管に分化し、外性器は陰核肥大、尿生殖洞を形成する。卵巣の発達、ミューラ-管の分化(卵管、子宮、膈上部)には影響を及ぼさない。女性胎児へのアンドロゲン曝露の時期と女性仮性半陰陽の程度を図2に示す。性分化が完成した胎生12週以降にアンドロゲンに曝露された場合は、陰核肥大のみとなるが、胎生12週以前では様々な程度の内外性器の男性化が起こる³⁾。

プロゲステロン製剤は19-nortestosterone誘導体であり、本質的にアンドロゲン作用を有している。プロゲステロン製剤による男性化はethisterone, norethynodrelなどとその誘導体(Danazolなど)で報告されており、作用機序もアンドロゲンと同様と考えられている。日本でも1961年から全国調査が行われ、2週間以上プロゲステロン製剤を母体に投与された女児888例のうち20例に外性器の男性化を認め、その原因が19ノルステロイドの男性ホルモン作用によることが明らかとなっている⁴⁾。

Danazolの子宮内曝露では、母体が投与を受けた57例の女性胎児のうち23例が外性器の陰核肥大、大陰唇癒合、尿生殖洞形成などの男性化を示している⁵⁾。これらは用量依存性であったが、胎生8週齢以前に中止した場合は男性化を示していない。外性器の形成がほぼ8-12週齢であるためと考えられる。

2. 外因性プロゲステロン製剤による男性仮性半陰陽

男性外性器は局所でのテストステロンからデヒドロテストステロン(DHT)への転換による、DHTの作用で形成される。プロゲステロン製剤はこの転換酵素である5-

レダクターゼ活性の阻害作用を有すると考えられており、テストステロンからDHTへの転換を阻害し、DHT合成を低下させる。その結果男性外性器の女性化がおこる。ラットへのプロゲステロン投与では尿生殖洞の癒合障害が見られている⁶⁾。臨床的には、プロゲステロン製剤投与により、男性新生児に男性仮性半陰陽、尿道下裂、矮小精巣が報告されている⁷⁾。一方、プロゲステロン製剤は、それ自体弱い男性ホルモン作用を有しており、女性胎児では外性器の男性化を来す。

3. 外因性エストロゲンによる外性器異常

DESはステロイド骨格を持たない女性ホルモン製剤で、1945-1971年にかけて習慣性流産、切迫流産の治療薬として広く使用された。その後治療効果の無いことが確認され、投与は行われなくなったが、この間に50-200万人に投与されたと推定されており、子宮内曝露によるDESの胎児への影響は種々検討されている⁸⁾。子宮内曝露を受けた女性では膈の構造異常、子宮頸部・体部の異常、卵管の異常が報告されている⁹⁾。また子宮内曝露を受けた女性の流産、子宮外妊娠、早産率が高いとの報告もある¹⁰⁾。これは卵管、子宮の構造異常との関連が推測される。子宮内曝露を受けた男性では停留精巣、尿道下裂、精液量の減少、精子数減少が報告されており¹¹⁾、特に妊娠11週以前の子宮内曝露で異常の発生率が高い¹²⁾。大量のDES投与で男性仮性半陰陽の報告もある。

内因性のエストロゲンの95%は性ホルモン結合グロブリン(SHBG)と結合して存在するが、DESなどの合成エストロゲンはSHBGと結合しないため、低濃度で効果を発揮する可能性があり、低用量であっても注意を要する。妊娠マウスの実験では、エストロゲンの子宮内曝露を受けた雄性マウスに性腺形成不全、停留精巣、精巣癌、ライディッヒ細胞発育不全、セルトリ細胞数の減少が報告されている¹³⁾。

・内分泌攪乱物質

1. 作用機序

内分泌攪乱物質(endocrine disruptor)とは、内分泌系の機能に変化を与え、それによって個体やその子孫あるいは集団(一部の亜集団)に有害な影響を引き起こす外因性の化学物質または混合物、と定義されている。1997年環境庁は内分泌攪乱作用を持つと疑われる約70種の物質を公表した。そのうちの40種類以上は農薬成分であり、現在生産中止となった物質も含まれるが、環境残留性の強いものもあり、影響が無いとは言えない。

内分泌攪乱物質の作用機序は、1) 内因性ホルモンと受容体の相互作用の阻害、2) 疑似ホルモンとしての機能の発現、3) 受容体の発現を抑制し、ホルモンの活性を変質させる、4) 生体内でホルモンと相互作用することにより、情報伝達を変化させ、細胞機能を変質させる、5) ホルモン産生、放出、代謝を障害することにより、ホルモン異常または欠乏を惹起する、などが報告されている。

内分泌攪乱物質の多くは低分子脂溶性ホルモンと似た物質であり、細胞膜を通過し核内受容体に結合して内分泌系を攪乱すると考えられている。それ故、標的となる主要なホルモンとしては核受容体と結合するアンドロゲン、エストロゲン、甲状腺ホルモンが挙げられている。

エストロゲン活性を有する内分泌攪乱物質はフェノール骨格を持ち、パラ位に疎水性の側鎖を持つ物質であるが、医薬品以外はエストロゲン活性は弱く、エストロゲン受容体を介する性腺系への影響は不明である。物質によってはアンドロゲンおよびエストロゲン受容体の両方に結合能を有するものもある。DDTやPCBはワニの矮小陰茎、レスピアンカモメの原因とされているが、エストロゲン活性は弱いこと、より活性が強いビスフェノールAなどの性腺系への影響が不明なことなどから、エストロゲン受容体以外の核内オ - ファン受容体が内分泌攪乱物質の標的となっている可能性もある。

ダイオキシン類は極めて毒性が高く、中でも2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)は最も毒性が高い。ダイオキシン類は催奇形性、免疫抑制、発癌性、肝障害、生殖機能障害を引き起こすことが、実験動物で示されている。ダイオキシン類は主として Arylhydrocarbon 受容体(AhR: ダイオキシン受容体)を介して作用を発揮する。妊娠12.5日目のマウスにTCDDを投与すると、胎仔は全例口蓋裂と水腎症を発症するが、AhR欠損マウスではこれらの奇形が発症しないことが明らかとなっている¹⁴⁾。AhRはダイオキシンに特異的に結合し、arylhydrocarbonnuclear translocator(Arnt)とヘテロダイマーを形成し、転写活性を示す転写因子である。TCDDは細胞周期の調節に働く遺伝子(jun-B など)、細胞増殖に関連する遺伝子(IL-1 , TGF など)の発現を促進し

¹⁵⁾、エストロゲンによって発現が促進されるカテプシン-D、c-fosなどの発現を阻害する¹⁶⁾ことが報告されている。

最近 Ohtake らはエストロゲン受容体へのダイオキシンの作用に関して新たな機序を報告している¹⁷⁾。エストロゲンのない状態では、ダイオキシンにより活性化された AhR-Arnt 複合体はエストロゲン受容体に直接作用してこれを活性化し、estrogen response element(ERE)を介して遺伝子発現を促進する。一方、エストロゲンの存在する状態では、エストロゲン-エストロゲン受容体複合体の作用を抑制する。これによりダイオキシンのエストロゲン作用、抗エストロゲン作用の両方が説明出来る。内分泌攪乱物質の作用機序を考える上で示唆にとんだ研究である。

2. 内分泌攪乱物質の精子数への影響

1993年 Sharpe らが¹⁸⁾、環境中のエストロゲンが精子数の減少、精巣がん、前立腺がん、尿道下裂、生殖能低下と関連しているという仮説を報告して以来、精子数に関しては肯定的、否定的論文が多数発表され¹⁹⁻²²⁾、現在まで結論は出ていない。精子数は種の存続にかかわる重要な問題であるが、地域差、測定上の問題など課題も多く残されている。原因因子の特定も重要であるが、多因子による複合的な影響も十分想定されるため、精子数のみならず精子機能も含めて、疫学的な調査を進めていく必要がある。

3. 内分泌攪乱物質の外性器への影響

尿道下裂は男子の性分化異常の主要症状である。1997年、Paulozzi らは、アメリカで綿密に調査されていたデータをもとに、1968年から1993年の間に発症率が約2倍に増加し、特に高度尿道下裂で増加率が高いと報告した²³⁾。しかしヨーロッパでの検討では必ずしも増加を示していない²⁴⁾。停留精巣も尿道下裂と同様、比較的良く見る異常で、前述したようにDESの子宮曝露で発症することが知られているが、内分泌攪乱物質の影響を示唆する報告はない。

Vinclozolinの代謝産物は抗アンドロゲン作用を有しており、子宮内曝露でラット男性胎仔で肛門 - 外性器間隔が短縮し、乳房発達、尿道下裂、停留精巣、精巣・精巣上体腫瘍、精巣萎縮が見られている。これらはアンドロゲン不応症の症状と類似している。女性胎仔への影響は見られていない。しかし職業上 Vinclozolin に曝露されている人の性腺機能の調査では、影響はないと結論されている。

ダイオキシン類の性腺系への影響も検討されてきている。雄性胎仔への影響としては、肛門 - 外性器間隔の短縮、精子形成障害、性行動の女性化などが指摘されており、雌性胎仔に関しては、思春期遅発、尿生殖洞の癒合

が報告されている。ヒトへの影響は不明だが、事故による大量曝露後に、血中ダイオキシン濃度が高値を示した9家系で男児が一人も出生していないとの報告がある²⁵⁾。出生性差は生殖機能の重要な指標であり、今後の検討が必要である。

．おわりに

生殖能力は種の保存にかかわる最も重要な要素である。男性の女性化と女性の男性化は、単に性腺、外性器の問題だけでなく、脳の性分化にも影響する可能性がある。男性胎児は高濃度のアンドロゲンに曝されることにより、妊娠7週頃までに脳の男性化が決定されると言われている。一方、女性胎児がアンドロゲンに曝されると、脳の男性化が起こることが先天性副腎過形成女性例の検討から明らかにされてきている。

アスベストの吸入による肺がん発症が注目されているが、我々は無意識のうちに性ホルモン作用を有する食糧を口にしている可能性も、常に否定できない環境の中にいると考えてよい。しかもその影響は何十年も先にならないと明かにならないということを前提に、今どのような検証が可能で、必要なかを考えていく必要がある。

文献

- 1) 大山建司(2002) 外因性ホルモンによる異常．新女性医学大系17，性の分化とその異常武谷雄二．中山書店，pp269-282．
- 2) 大山建司(2004) 第二次性徴決定機構の異常症 外因性ホルモンによる異常．日本臨床，62：379-384．
- 3) Grumbach MM, Ducharme JR(1960) The effects of androgens on fetal sexual development. Fertil Steril, 11：157-180.
- 4) 石塚直隆(1963) 合成黄体ホルモンによる女性新生児生殖器異常．総合臨床，12：2359-2367．
- 5) Brunskill PJ(1992) The effects of fetal exposure to danazol. Br J Obstet Gynecol, 99：212-215.
- 6) Neumann F, von Berswordt-wallrabe R, Elger W(1970) Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. Recent Prog Horm Res, 26：337-410.
- 7) Schardein JL(1993) Hormones and hormonal antagonists. In：Chemically Induced Birth Defects. Marcel Dekker, New York, pp271-339.
- 8) Toppari J, Skakkebaek NE(1998) Sexual differentiation and environmental endocrine disruptors. Bailliere's Clin Endocrinol Metab, 12：143-156.
- 9) Kaufman RH, Adam E, Binder GL, et al.(1980) Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. Am J Obstet Gynecol, 137：299-308.
- 10) Mangan CE, Borow L, Burtnett-Rubin MM, et al.(1982) Pregnancy outcome in 98 women exposed to diethylstilbestrol in utero, their mothers, and unexposed siblings. Obstet Gynecol, 59：315-319.
- 11) Gill WB, Schumacher GFB, Bibbo M, et al.(1979) Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. J Urol, 122：36-39.
- 12) Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR(1995) Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med, 332:1411-1416.
- 13) Newbold RR, McLachlan JA Diethylstilbestrol associated defects in murine genital tract development. Estrogens in the Environment II：Influences on development. In McLachlan JA(ed) New York：Elsevier, pp288-318.
- 14) Miura J, Yamashita K, Nakamura K, et al.(1997) Loss of teratogenic response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice lacking the Ah(dioxin) receptor. Genes to cells, 2：645-654.
- 15) Kolluri SK, Weiss C, Koff A, et al.(1999) p27(Kip1) induction and inhibition of proliferation by the intracellular Ah receptor in developing thymus and hepatoma cells. Genes Dev, 13：1742-1753.
- 16) Safe S, Wang F, Porter W, et al.(1998) Ah receptor agonists as endocrine disruptors：antiestrogenic activity and mechanisms. Toxicol Lett, 102-103：343-347.
- 17) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, et al.(2003) Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. Nature, 423：545-550.
- 18) Sharpe R, Skakkebaek NE(1993) Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet, 341：1392-1395.
- 19) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al.(1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Br Med J, 305：609-613.
- 20) Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, et al.(1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med, 332：281-285.
- 21) Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, et al.(1996) Semen analysis in 1283 men from the United States over a 25-year period：no decline in quality. Fertil Steril, 65：1009-1014.
- 22) Paulsen CA, Berman NG, Wang C.(1996) Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality：further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. Fertil Steril, 65：1015-1020.
- 23) Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ(1997) Hypospadias trends in two US surveillance system. Pediatr, 100：831-834.
- 24) Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, et al.(1995) Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure：a metanalysis. Obstet Gynecol, 85：141-149.
- 25) James WH(1997) Secular trends in monitors of reproductive hazard. Human Reproduction, 12：417-421.