

内分泌系攪乱とダイオキシン

呉大学看護学部

藤井 宏 融

論文要旨 情報伝達機構として、生体は神経系と内分泌系の伝達系を持っている。このうち内分泌系では、腺細胞からホルモンが血液中に分泌され（内分泌）標的細胞に作用する。脂溶性の低分子化合物は細胞膜を通りこして細胞内に容易に入り込む。環境ホルモンといわれる物質は脂溶性物質であり、容易に細胞内に入り込み、脂溶性のホルモンであるステロイドホルモン（性ホルモンなど）、ヨード・アミノ酸ホルモン（甲状腺ホルモン）の受容体に結合し、タンパク質の発現に影響する可能性がある。言い換えれば、ダイオキシンは生殖機能、甲状腺機能に影響する可能性がある。内分泌系の機構とそれに及ぼすダイオキシンの影響の可能性を解説した。

キーワード：ダイオキシン，内分泌系，環境ホルモン

■ はじめに

「奪われし未来」の邦訳¹⁾を読んで、動物たちが現実に生殖機能に影響を受け、その結果、子孫にまで深刻な影響を受けている可能性に驚いた人も多いと思う。それが豊かさや便利さとの象徴である使い捨ての文明の結果である廃棄物の焼却から生じるダイオキシンなどによるものであることが次第に明らかになってきている。この現実に闇雲に怖がってばかりでは解決がつかない。何が問題であるのか、なぜ怖いのかを明確にしなくては問題の解決はない。ここではダイオキシンが内分泌系のどこにどのように作用するのかを検討する。

1. 内分泌系攪乱物質を理解するための基礎知識 生体内情報伝達機構

生体を構成している各細胞が個体として合目的に機能するためには各々の細胞が適切な情報をやり取りしなくてはならないし、外部の刺激に対しても適切な反応をしなければならない。このため細胞は生体内の情報や外部からの刺激を受け取るための装置（受容体）を持っている。受け取った情報は中枢に伝えられ、判断処理されて、さらに

他の細胞に伝えられる。このための情報伝達機構として、生体は神経系と内分泌系の伝達系を持っている。また異物に対する情報を処理するために免疫系と呼ばれる情報伝達系も存在する。

これらの情報の多くは化学物質によって与えられる。神経系の情報伝達も神経細胞間の伝達は化学物質でおこなわれる。神経系では、神経繊維の末端（前シナプス）から神経伝達物質がシナプス間隙に分泌され後シナプスに作用する。内分泌系では、腺細胞からホルモンが血液中に分泌され（内分泌）標的細胞に作用する。

受容体とは細胞外情報を細胞内情報に転換する装置と定義されている。受容体はある情報伝達物質のみと結合でき、この結果細胞内に新しい情報を作り出す。このように、受容体と結合し細胞内に新しい情報を作り出すことのできる物質をアゴニストという。ひとつの受容体は、ただ一つのアゴニストのみと結合するのではなく、構造の似た物質とも結合する。しかし、結合してもその結果生じる新しい情報（活性）の程度は異なる。活性の低いアゴニストを部分アゴニストといい、活性のないものをアンタゴニストという。従って、構造の似た外来の化学物質も受容体は結合する可能

ふじい こうゆう

〒737-0004 呉市阿賀南2-10-3 呉大学看護学部

性があり、それらはアゴニスタ、アンタゴニストとして働き、情報伝達を攪乱させる可能性がある。

ホルモンの種類と受容体

ホルモンには水溶性のカテコールアミン、オリゴペプチド、タンパク質と、脂溶性のステロイド、ヨード・アミノ酸がある。水溶性のホルモンは細胞膜を通過しないので、細胞表面に受容体が存在する。脂溶性の低分子化合物は細胞膜を通りこして細胞内に容易に入り込む。環境ホルモンといわれる物質は脂溶性物質であり、容易に細胞内に入り込み、これらのステロイド、ヨード・アミノ酸ホルモンの受容体に結合し、タンパク質を発現させる可能性がある。

性ホルモンはステロイドホルモンに属し容易に細胞内に入る。細胞内に入り込んだステロイドホルモンは細胞内にある受容体に結合し、その受容体とホルモンの複合体はDNAに働き、特定の遺伝子から特定のタンパク質を合成させる。したがって、ダイオキシンは生殖機能に影響する可能性がある。ヨード・アミノ酸に属するものには甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン、サイロキシンがあり、甲状腺機能も環境ホルモンといわれる物質に影響される可能性がある。

内分泌系攪乱とは

すでに述べたように、ホルモンは細胞と細胞間の情報伝達物質として細胞分泌器官で合成され、刺激により血中に放出され、標的細胞の受容体に結合することにより目的の生理作用を引き起す。この機構を内分泌系という。この情報伝達系に影響を及ぼす外来物質を内分泌系攪乱物質 (endocrine disruptors, endocrine disrupting chemicals ; 環境ホルモン: environmental hormone) と称している。外来物質のホルモン系への影響として、性的分化と生殖機能にかかわる変化が主として問題となっている。たとえば、野生動物の両性化、第一性徴や第二性徴の喪失や減少 (矮小化や変形した性器、下垂しない睪丸、精子数の減少)、エストロゲン刺激による乳癌と前立腺ガンの発生、知能の低下と行動障害などが取り上げられている。ここでは内分泌系攪乱物質として知られている化合物のひとつダイオキシンについて話を進めていく。

内分泌攪乱機序

内分泌系を攪乱する作用機序には次のようなものがある。

- 1) ホルモン受容体に直接結合し、擬似ホルモンとして作用する (アゴニスト)、結合するがそれでは作用せず本来のホルモンの結合を妨げる (アンタゴニスト)。
- 2) 間接的 (ホルモン合成阻害、血中ホルモン濃度の低下作用、代謝酵素の誘導) に作用する。ダイオキシンには、前者に相当するホルモン受容体に結合して作用する働きは報告されていない。ダイオキシンの内分泌系を攪乱する作用としては後者の間接的作用に当たる次の2点が知られている。
 - 1) 輸送中の血中ホルモンを低下させる。たとえば、ホルモン結合タンパク質 (輸送タンパク質) に作用し、輸送される甲状腺ホルモン (チロキシン: T4) が減少する。
 - 2) 代謝により血中ホルモンを減少させる。たとえば、芳香族炭化水素受容体 (AhR) に結合し、代謝酵素 (CYP1A1/1A2) を誘導、代謝亢進の結果、ストロゲンが減少する。

生殖器の分化

性的分化に環境ホルモンが影響している疑いがあるため、生殖器の分化も理解しておく必要がある。ヒトの生殖器の分化は受精後6週頃から始まる。ヒトの性染色体は男性ではXY女性ではXXであり、Y染色体上にある精巣決定因子 (TDF) という遺伝子の有無が性を決定する。

男性では精巣決定因子の影響によって精巣が形成され、受精後8週までには精巣によるテストステロン (男性ホルモンの一つ) の合成が始まる。この時期には将来男性生殖器になるヴォルフ管と、将来女性生殖器になるミュラー管が両方とも存在している。

精巣で作られたテストステロンはヴォルフ管を男性生殖器へと分化させる。また、精巣からは抗ミュラー管ホルモン (AMH) も分泌され、ミュラー管を退縮させる。女性の場合は精巣決定因子がないので精巣は形成されない。抗ミュラー管ホルモンが分泌されないためミュラー管は女性生殖器へと分化する。ヴォルフ管はテストステロンがないために退化する。

精子の形成

精子は精巣内の精細管にある原子生殖細胞が、青年期に分裂を繰り返して精子細胞になり、セルトリ細胞とよばれる細胞のひだで成熟して精子となる。原子生殖細胞は出生児にはすでに存在している。動物実験では胎児の時にエストロゲン濃度が高まるとセルトリ細胞の増殖が抑制されるということが報告されている。精子形成の質的な維持には男性ホルモン（アンドロゲン）のテストステロンが重要であると考えられている。（筏義人 p.92）精子の形成には成長期の時ならず、胎児の時期にもホルモンの影響を受けることがわかる。

2. ダイオキシンの化学

ダイオキシンとその類縁化合物

ジベンゾ-P-ジオキシン (dibenzo-p-dioxin) の塩素誘導体の中で 2, 3, 7, 8 の位置に塩素がついた 4 塩素化合物 (2, 3, 7, 8-TCDD) が最も毒性が高く、広範囲に汚染が存在したことからダイオキシンの通称でよばれている。他の塩素化ジベンゾ-P-ジオキシン類もダイオキシンとよばれることもある。他の塩素化ジベンゾ-P-ジオキシン類は 2, 3, 7, 8-TCDD に比べて毒性が低いことからダイオキシンの毒性はその構造と密接な関係があると推測できる。それを裏打ちするものとして、2, 3, 7, 8-4 塩化ジベンゾフラン、2, 3, 7, 8-4 塩化ジピフェニレン、2, 3, 7, 8-4 塩化アゾベンゼン、3, 4, 3', 4'-4 塩化ビフェニル、などが同様な毒性を示す。また、4 塩素化ジベンゾ-P-ジオキシンでも塩素の位置により毒性は低くなり、1, 3, 6, 8-に置換したものは毒性低いことが知られている。全部が塩素置換したものや、塩素置換しないものは極めて毒性が低くなる。このことからある一定の位置にハロゲン置換基を持つ一定サイズの平面型分子に特有な毒性と考えられる。

ダイオキシンの毒性評価

前述のようにダイオキシン類によって毒性がおおきく異なるので、ダイオキシンと濃度や量と毒性との関係を分かりやすくするために、すべてのダイオキシン類の濃度や量を 2, 3, 7, 8-TCDD に換算して表す。すなわち各異性体の実測値に 2, 3, 7, 8-TCDD 毒性等価係数 (TEF) を乗じた値の総和を 2, 3, 7, 8-TCDD 毒性等価量 (TEQ) としてダイオキシン類の毒性評価を行なう。(表 1)

ダイオキシン (2, 3, 7, 8-) の物理化学的性質

分子量は322, 融点は305度, 分解温度は700度以上, 溶解度はo-ジクロロベンゼンに 1400ppm, 水に 0.0079ppb である¹⁾。この値が示すように水に極めて避けにくく, 有機溶媒に溶解するもののその溶解度は高くない。化学的には, 酸, アルカリ両者に対して安定であり, 紫外線 (310nm) 照射や700度以上の加熱によって分解される。これらのことから考えると, 土壌に含まれているダイオキシンの河川への流出, 地下への浸透は少ないものと考えられる。

ダイオキシンの発生源

ダイオキシンは製品として有効な化合物ではないので, 工業的に合成されない。しかし, 他の製品の合成時に副産物として生成され, 不純物として含まれる。たとえば, 2, 4, 5-トリクロロフェノールの合成過程で発生する。この過程では2, 3, 7, 8-TCDD のみが作られる。除草剤として多量に使われていたクロロニトロフェンには 1, 3, 6, 8-, 1, 3, 7, 9-の異性体が含まれていた。毒性は低いものの多量に使われたために魚介類への蓄積が心配されている。その他の主な発生源は燃焼過程で発生するもので, 代表的なものはゴミの燃焼過程で生じる。この場合発生する異性体はほとんどすべ

表 1 NATO 諸国におけるダイオキシン類に対する 2, 3, 7, 8-TCDD 毒性等価係数 (TEF)

T4CDD	2,3,7,8- (1)	1,3,6,8- (0)	1,3,7,9- (0)	
T4CDF	2,3,7,8- (0.1)	1,3,6,8- (0)		
P5CDD	1,2,3,7,8- (0.5)			
P5CDF	1,2,3,7,8- (0.05)			
H6CDD	1,2,3,4,7,8- (0.1)	1,2,3,6,7,8- (0.1)	1,2,3,7,8,9- (0.1)	
H6CDF	1,2,3,4,7,8- (0.1)	1,2,3,6,7,8- (0.1)	1,2,3,7,8,9- (0.1)	2,3,4,6,7,8- (0.1)
H7CDD	1,2,3,4,6,7,8- (0.01)			
H7CDF	1,2,3,4,6,7,8- (0.01)	1,2,3,4, 7,8,9- (0.01)		

(森田昌敏 化学 Vol.52, No.10 (1997) p19 改)

() 内の値: TEF

表 2

動物種	系統	性別	LD50(ug/kg)
ラット	Sherman	M	22
ラット	Sherman	F	45
マウス	C57BL/6	M	284
モルモット	Hartley	M	0.6
モルモット	Hartley	F	2.5
ウサギ	NewZealand	M	115
ウサギ	NewZealand	F	115
ハムスター	GoldenSyiar	M	1157
サル	MacacaMulata	F	<70

てのものが含まれる。また、パルプの塩素漂白過程でも微量発生する。この場合、異性体としては主に 2, 3, 7, 8-TCDD, 2,3,7,8-TCDF, 1, 2, 7, 8-TCDF である。

ダイオキシンの毒性の種差

2, 3, 7, 8-の急性毒性 (LD50) はモルモットで 0.6-2.0ug/kg, マウスで 283.7ug/kg (McConnel et al) である。種差が大きいことが特徴であるが、この差の原因は不明である。(表 2)

3. ダイオキシンと生体

ダイオキシンの体内分布, 代謝

一般にダイオキシンのように脂溶性物質はほとんど血液中でタンパク質と結合し循環する。ダイオキシンは水に極めて溶けにくいいためほとんどが蛋白に結合していると考えられる。脂肪組織でこれらの物質は速やかに脂肪に移行するものと考えられる。一方、門脈を通過した外来物質は肝臓で飲作用によって細胞内に取り込まれ代謝される。ここで酸化, 還元, 加水分解などで極性物質に変換される。水酸基, カルボキシル基, アミノ基などの極性基が導入された物質は, さらにグルクロン酸, 硫酸, グルタチオン, 酢酸などと抱合され水に溶けやすくなる。ダイオキシンも同様にまず酸化, 還元, 加水分解され, さらに抱合反応で極性が付加され, 分子量が500以上のものは胆汁中へ, 500以下のものは尿中に排泄されるものと考えられる。ダイオキシンの半減期が長いことを考えれば代謝されにくいことが予測される。またダイオキシンは芳香族炭化水素レセプター (AhR) に結合してシトクロム P450 (CYP1A1) を誘導する可能性が示唆されている。CYP1A1 誘導されればこの酵素によるエストロゲンの代謝が亢進し, その結果エストロゲンの濃度が低下する可能性がある。

母乳のダイオキシン濃度が高くなると, それを

飲んだ乳児のトリヨードサイロニン, サイロキシンの値中レベルが低下し, 甲状腺刺激ホルモンの濃度が上昇するという報告があり, 甲状腺機能も環境ホルモンといわれる物質に影響される可能性がある²⁾。

一般にダイオキシン類は代謝されにくいとされているが, 代謝物として水酸化体が検出されており³⁾, 2, 3, 7, 8-TCDD (以下 TCDD) が肝ミクロソームの薬物代謝酵素により代謝されたものと推測できる。グルクロニダーゼやアリルスルファターゼ処理による検索の結果, 代謝物のグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体は, 胆汁中に排泄されないことが示唆されている。このことから, 代謝物の多くは抱合反応などの第 2 相反応を受けず, 未変化体のまま尿中や胆汁中に排出されると考えられる³⁾。

TCDD の排泄に代謝がどの程度関与しているかは, Olson 等⁴⁾が報告している。モルモットにトリチウムでラベルした TCDD を 1 回投与し, 45日間 TCDD の代謝と分解を検討した結果, 投与した TCDD の36%は脂肪中に分布しており, 肝, 皮膚, 骨格筋, 他の残骸にそれぞれ投与量の7%が分布している。肝, 腎, 腎付近の脂肪組織, および骨格筋にはほとんどが未変化体として分布し, 4-28%が代謝物に関連したものである。尿中と糞中への排泄は 1 次の排泄過程で, その排泄半減期は93.7+15.5日である。尿と胆汁中への排泄はすべてが代謝物であり, 糞中への排泄は70-90%が未変化体である。この結果から, 代謝物は未変化体のまま腸管から直接排泄されることを示している。45日間の累積排泄量の74.3%は糞中に TCDD として, 25.7%は尿中と糞中に代謝物として排泄され, モルモットの TCDD 排泄の主な経路は TCDD として腸管であることがわかる。従って, モルモットでの TCDD の代謝は生体外への排泄にはあまり重要な役割をしていないようである⁴⁾。この結果と, 代謝しにくく, 半減期の長いことも相まって, ほ乳類のなかではモルモットは TCDD に最も感受性が高いといわれている原因かもしれない。

ダイオキシンの排泄

ダイオキシンのヒトの半減期は7-10年といわれている。代謝されにくいことが予測される。ダイオキシンの排泄は食事に食物繊維や葉緑素を加えると早くなることが示唆されている。森田によ

ると、ラットに米糠繊維、セルロースなどを10%試料に添加することにより、ダイオキシンの排泄量が基本食を摂取したときの排泄量より、2.6-2.7倍増加させることができる。クロロフィルの場合は0.2%くわえただけで3.2倍増加させることができる。そば繊維、ほうれん草、大根、粟、きび、ヒエ、ゴボウ、キャベツ、白菜なども排泄を増加させるといわれている⁵⁾。

ダイオキシンによる一般症状

ポリ塩化ジベンゾフランが主原因のカネミ油症の主な症状は、黒色のにきび状の吹き出物が皮膚にでる塩素座瘡、爪の黒変、皮膚の色素沈着、まぶたの腫れ、目の結膜の充血と報告されている。ベトナムで使用した除草剤オレンジ剤の副産物ダイオキシンによる症状は塩素座瘡などで、生殖毒性は見られていない。環境汚染の問題の発端となったセベソでの化学工場の事故での症状も塩素座瘡で、急性毒性による死亡はでていない。ただそこで動物は死亡した例が多く見られ、ダイオキシンが付着した青草を食べたことが原因と思われている。事件後の発癌率の調査では特に他との有為差は認められていない。

したがって、ダイオキシンによる一般症状は胸腺萎縮、脾臓萎縮などの造血機能障害がおもで、その他、発癌性や生殖毒性は少ないと思われる⁶⁾。

ダイオキシンにどれくらい暴露されてもいいのかという慢性毒性の閾値の問題はホルモンに関していうとダウンレギュレーションなどが生じることもあり、単純には答えられない。

4. ダイオキシンと環境

ダイオキシン類の汚染経路

現在、環境を汚染しているダイオキシン類のほとんどは燃焼過程で発生したものと考えられている。したがって、燃焼により、まず大気が汚染され、雨等により、土壤の汚染、河川の汚染、最終的に海洋汚染とつながると考えられる。したがって海洋の汚染が最も深刻であり、そこに生息する魚介類への影響が大きいと推測できる。特にプランクトン、草食魚から肉食魚へと食物連鎖による濃縮が進むと考えられる。実際、沿岸魚で1pgTEQ/g湿重量前後、外国産の海老等はそれより一桁少ない値となっている。

日本のダイオキシン汚染程度

環境庁の資料によると大気中のダイオキシン濃度は都市部や工業地帯の大気1立法メートルあたり0.1-1.3pgTEQである。この値はアメリカ、ドイツ、イギリス、スウェーデンと比べて一桁多い値である。

土壤汚染は焼却施設のあるところや、農薬(5塩化フェノール)を使用した水田地帯、杉林で65-160pg/1TEQと多く、大都市の公園では20pgTEQ以下と低い値となっている。杉林の土壤が多いのは大気中のダイオキシン類を葉が蓄積し、それが落ちて腐食した結果と思われる。ちなみに160pg/1TEQの値は所沢の土壤の値である。

飲料水中のダイオキシンはPCDDが主で、PCDFは検出下限以下である。水道水には0.001pg/1TEQ前後含まれ、井戸水は0.018pgTEQ/l(滋賀県長浜市)含まれていたという報告がある。一般河川水の値の報告はまだない。魚介類の汚染を知る上で河川のダイオキシンの汚染を知ることは重要である。

5. 我々はどうしたらよいのか

1. 発生源を作らないこと：無機塩素化合物は我々の体には必要不可欠のものであろう。塩化ビニルに代表されるように有機塩素化合物は、その耐薬品性、難燃性、電気絶縁性、加工が簡単なこと、燃焼時に二酸化炭素の発生が少ないことなどから、便利な快適な生活を送ることに役に立ってきた。しかし有機塩素化合物は不完全な燃焼によってダイオキシンを発生させることも明らかになっている。ダイオキシンを発生させない最も近道は塩素系の有機化合物を燃焼させないことである。そのためには再利用可能なものを使うこと、廃棄物を出さない生活を考えることである。ダイオキシンと健康との明らかな因果関係は見出されていないが、便利な快適な生活と我々や次世代の子孫の健康とを考えたら、今の物質の便利さを多少犠牲にしても(短期的には便利でも長期的には疑問である)、精神的に豊かな生活をおくることをもう少し考えてみたい。

2. 摂取を避けること：大胆に言えば、蓄積していると思われる脂肪類は避ける、汚染の進んだ近海魚より遠海魚を選ぶという選択がある。母乳か人工乳かの選択は、結論を出すのは困難であるが、免疫等総合的に見て母乳を選んだ方が良い。

■ 今後の課題

1. 生体での分布・代謝・排泄を知ること。
2. 環境にどの程度分布しているのか、我々がな
3. 生体への影響が急性毒性でないために因果関係を証明することが困難気長に検証していくこと。

参考文献

- 1) 彼谷邦光, 史上最強の毒ダイオキシンとは何か, 化学11月別冊, 96-105, 1998
- 2) 長山淳哉, ダイオキシン類と甲状腺機能の低下, 化学53(7) 27, 1998
- 3) Poiger, H., Buser, H.R., Weber, H., Zweifel, U., Schlatter, C. (1982) Structure elucidation of mammalian TCDD-metabolism. *Experientia*, 38, 484-486
- 4) James R. Olson (1983) Metabolism and Disposition of 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 85, 263-273
- 5) 森田邦正, (吉田昌史著「環境ホルモンを正しく知る本」) 中経出版130-132, 1998
- 6) 中原秀臣, 二木昇平, 環境ホルモン汚染, かんき出版, 1998