

ImmunoTox Letter

目次

第 6 回免疫毒性研究会開催にあたって――

名倉 宏

東北大学院医学系研究科病理学講座

第 5 回 免疫毒性研究会の御案内――

森本兼曩

第 5 回 免疫毒性研究会 年会 / 実行委員長
大阪大学医学部環境医学教室

国際毒科学会印象記――

河内 泰英

大鵬薬品工業株式会社 安全性研究所

環境ホルモン問題の現状――

香山不二雄

自治医科大学 衛生学

第 5 回免疫毒性研究会開催にあたって

名倉 宏

東北大学院医学系研究科病理学講座

“毒性”という言葉は、毒性が細胞のさまざまな機能を直接障害することを意味することが多いが、近年それ自体摂取された直後には目立った障害作用を示さないが、直接に、また取り込まれた後、生体内で修飾を受けたものが免疫系細胞に作用し、免疫反応の制御機能を乱し、その結果、生体が障害を受ける幾多の例が知られるようになった。これらの機序の解明や“毒”作用の検定法の確立を目指すのが免疫

毒性研究会の主要な役割と理解している。免疫反応の感受性には、同一種間でも個体差が大きくまたその個体が置かれた生体内外の環境要因でも左右されることが大きい。異種間の差異はさらに大きいと考えられる。

最近話題でもある内分泌かく乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）も、かく乱されて内分泌系から分泌されたホルモンを介し、また直接に免疫担当細胞に作用し、生体機能の恒常性維持を破綻する。第 5 回免疫毒性研究会（阪大森本兼曩教授会長）では、外因性の物質に対する生体の障害作用とその神経系内分泌系による修飾がシンポジウム「神経内分泌を介した免疫毒性」で討論されることになっている。こうした“毒”作用は、その物質の摂取経路によっても大きく相違し、経口投与した場合にはその“毒”作用が著しく軽減することは実験的に知られている。すなわち、粘膜系免疫機構が“毒”物の生体内へ侵入を防御するとともに、侵入してしまった“毒”物に対し生体が過剰に反応することを抑制している。

明年 9 月開催予定の第 6 回免疫毒性研究会のお世話をおおせつかったが、主テーマをこうした免疫毒性と粘膜免疫機構との関連を取り上げてみたいと思っている。私の主要な研究テーマが粘膜免疫機構であるだけに、その特徴を十分に生かした免疫毒性研究会を構築したく思っている。会員の皆様方で、お気付きの点がありましたら御遠慮なくお申し付け下さい。

日時： 平成 11 年 9 月下旬

場所： 仙台市東北大学医学部良陵会館

で準備を始めました。多数のご参加を期待しています。

第5回 免疫毒性研究会の御案内

森本兼曩

大阪大学医学部環境医学教室

第5回免疫毒性研究会年会／実行委員長

本年の第5回免疫毒性研究会は、9月21日（月）、22日（火）の2日間にわたり、千里ライフサイエンスセンター5F ライフホールにおいて開催すべく準備を進めております。会場は、地下鉄御堂筋線（北大阪急行）または大阪モノレールの千里中央駅より徒歩3～5分と便利な場所に位置しております。

1日目は総会に引き続きまして、まず基調講演を「ライフスタイルとアレルギー・免疫毒性」（演者 森本）と題して行います。一般演題3題の後、「神経・内分泌を介した免疫毒性」と題してシンポジウム（座長：香山不二雄、藤巻秀和の両氏）を行います。シンポジストは、九大医学部の堀 哲郎氏、国立衛研の菅野 純氏、日大医学部産婦人科の早川 智氏、自治医大の香山不二雄氏、東海大医学部の坂部 貢氏に御願ひしており、多彩な話題を提供して下さるものと期待しております。

なおその後、英国Zeneca Central Toxicology LaboratoryのDr. Ian Kimberが"Chemical Allergy: Cellular and Molecular Mechanisms and New Approaches to Hazard and Risk Assessment"と題して特別講演を行った後、懇親会を行います。

2日目は、午前中一般演題12題の発表があり、午後は北里大学医学部の石川 哲先生による「環境有害物質による化学物質過敏症」と題した特別講演があります。ご承知の通り化学物質過敏症は最近クローズアップされてきた疾患の一つですが、石川先生は早い時期からこの問題に取り組んで来られた、この分野の第一人者です。一般演題4題をはさみまして、「抗原性試験のあり方」と題したワークショップ（座長：澤田純一、牧 栄二の両氏）でし

めくくる予定にしております。ワークショップでは、エーザイの勝谷成男氏、三共の新海健吉氏、第一製薬の服部浩之氏、資生堂の針谷 毅氏、三菱化学の筒井尚久による御講演を予定しております。

なお今回の研究会は、例年通り日本トキシコロジー学会の協賛を得るとともに、第32回日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会との共催という形で開催いたします。幅広い分野の研究者の活発な交流の場となることを願っております。

今回初めて東京を離れて研究会を開催いたしますが、多数の会員および一般の皆様のご参加をお待ちいたしております。

第5回免疫毒性研究会予告（第2報）

実行委員長：

森本兼曩（大阪大学医学部環境医学教授）

日時：1998年9月21日（月）、22日（火）

場所：大阪・千里ライフサイエンスセンター

5F ライフホール

基調講演：森本兼曩（阪大・医）

「ライフスタイルとアレルギー・免疫毒性」

特別講演特：石川 哲（北里大・医）

「環境有害物質による化学物質過敏症」

特別講演監：Dr. I. Kimber

(Zeneca Central Toxicology Laboratory, UK)

"Chemical Allergy: Cellular and Molecular Mechanisms and New Approaches to Hazard and Risk Assessment"

シンポジウム：「神経・内分泌を介した免疫毒性」

ワークショップ：「抗原性試験のあり方」

問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学医学部環境医学教室内

第5回免疫毒性研究会年会／実行委員会

TEL(06)879-3922,3923 FAX(06)879-3923

環境ホルモン問題とは何か？

香山不二雄

自治医科大学 衛生学 助教授

1, ホルモンとは、

ホルモンとは、生物の内部環境のホメオスタシスを維持するために働く、生理学的に活性のある化学物質の一つである。ホルモンの定義は近年の科学の進歩により大きく変わりつつある。古典的には、「ホルモンは、ある特定の場所の細胞から分泌される少量の化学物質で、血液あるいは体液に乗って身体全体に運ばれ、一般的には分泌部位から遠く離れた場所の組織に働いて、最終的には生体全体の協調性を保つ働きのあるもの」とされていた。しかし、神経-内分泌-免疫系の協調的な制御のメカニズムが判るにつれて、次のような大きな概念で考えていたほうがよいといわれている。すなわち「ホルモンとは、情報伝達を本来の役目とする生理活性物質の一種であり、ある細胞より産生され、細胞から基底側に放出され、その活動を開始するもの」

これまでは、下垂体、甲状腺、副腎、膵臓などの内分泌腺から分泌されるものがホルモンとされていたが、胃、腸、心臓、視床下部、脳などもホルモンを産生している。脳と腸とで同じペプチド・ホルモンが作られそれぞれの機能を果たしている例も見つかかり、局所ホルモン (local hormone) の概念が導入されてきた。免疫系細胞で発見されたサイトカイン類が脳や消化管でも情報伝達に協調して関与しており、ペプチドホルモンとの境界は非常にあやふやな状態である。作用様式 (mode of action) も、以前は血液に乗って遠隔の標的臓器に到達して効果を発揮すると考えられていたが、現在では、すぐ近くの細胞に働くパラ分泌 (傍分泌, paracrine)、自分自身に働く自己分泌 (autocrine) などの現象も知られており、ホルモン自身の概念も大きく変わってきている。現在の知見からホルモンを大まかに分

類すると、下垂体ホルモンやカテコールアミンが含まれるペプチド・アミン系と性ホルモンや鉱質コルチコイドなどが含まれるステロイド系、甲状腺ホルモンの含まれるジフェニルエーテル系の三系統に分けることができる。

機能としては、ホルモンは成長、分化、発育、生殖機能、糖脂質代謝、電解質平衡、神経、免疫系の発育や機能などに深く携わっている。近年の急速な知見の増大により、神経系、内分泌系、免疫系が一体となって、生体のホメオスタシスを維持していることが判るようになってきた。このことは、環境ホルモンが内分泌系の情報伝達をかく乱するのみならず、他の系である免疫系や神経系の正常な機能に影響を与えることを意味している。

2, 自然界のエストロゲン様物質

これまで、ホルモンはその個体が産生して、個体自らが応答すると考えられてきた。しかし、自然界の生物の中には、自分にはホルモンとして働いていのではないが、他の生物に効果のあるホルモン様化学物質を作り出す生物があることが知られている。植物エストロゲン (phytoestrogen) と呼ばれている。豆科植物はフラボノイド化合物を根から産生して根粒菌に生育しやすい環境を作って、根粒を形成し空気中の窒素固定を行う共生関係を作っている。またイソフラボノイド化合物のある種の物は種々の菌の生育に阻害的に働く物もある。豆腐や味噌などの大豆食品の中にイソフラボノイド化合物は大量に含まれており、欧米人に比べ日本人に乳癌や前立腺癌が少ないのは、植物エストロゲンの作用により、発癌や癌の増殖を制御しているためではないかと考えられている。また、クローバーに含まれる植物ホルモンを大量に食べた羊が不妊になった。食べられる側の植物が植物エストロゲンを産生して、草食動物の生殖力を調節しているのかも知れない。または、野生生物では、季節毎の植生変化により、摂取

する植物ホルモンが変化し、繁殖能力や繁殖時期が制御されているのかも知れない。植物ホルモンの役割は、共生関係の樹立であったり、生態系で個体数制御のメカニズムとして働いて来たのかも知れない。

3. 環境ホルモン問題とは

植物エストロジェンの人の健康影響の研究では、癌の予防、骨粗鬆症予防など、良い影響があるのではないかとする研究が行われてきた。外因性の内分泌攪乱物質の中に、徐々に人工の化学物質が見つかるようになり、1980年代にMcLaclanらが環境汚染物質の中にエストロゲン様の作用をする物質があることを指摘して、「環境エストロゲン (Environmental Estrogen)」の概念について論じたが当時は余り賛同する研究者は少なかった。自然界の野生生物にいろいろな生殖の異変が見つかるようになり、さらに実験的に追試することができ、人でも環境ホルモンとの関連を疑わせる生殖器等の異常が増えていることから、にわかに研究者および少し遅れて世論の注目を浴びるようになった。1995年頃から欧米の研究には多くの研究費が投入にされる

ようになり、研究が盛んに行われるようになった。

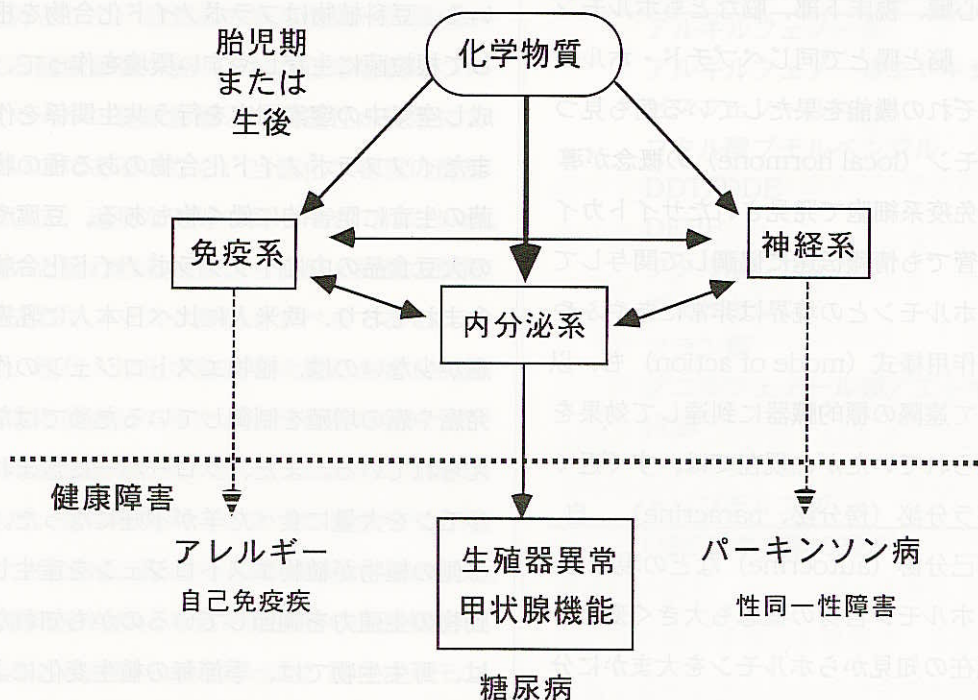
4. 環境ホルモンの作用様式

エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用のある化学物質の多くのは、エストロゲン・レセプターやアンドロゲン・レセプターに程度の差はあるが親和性がある。これらの化学物質はその分子骨格の中にフェノール基を持つことが多い。化学物質がホルモン・レセプターに結合し環境ホルモンの作用様式は、ホルモン・レセプターとの関係だけにとどまらず、以下のように多様である。

a, ホルモン・レセプターとの直接作用 環境ホルモンとして考えられている物質は、ホルモン・レセプターへの直接結合しホルモン作用を発現するものがある。環境ホルモンが本来のホルモンと競合したり、結合を阻害したり、相加的な効果を示すことが報告されている。DESなどの合成ホルモン製剤や DDT、フタル酸エステル類などがこの範疇にはいる。

b, 他のレセプターを介する作用 ダイオキシシ

環境ホルモンの曝露



などAhレセプターに結合して、結果としてホルモン様作用を発現する。

c, 代謝阻害剤 ステロイド代謝を阻害する化学物質。アロマトラーゼや5- α レダクターゼ阻害剤など。ステロイドホルモン代謝に影響を与え、結果として性分化に異常を与える。

d, 他のシステムを介する作用 神経系や免疫系は内分泌系と複雑なフィードバック系を形成しているため、胎児期や成長期に神経系や免疫系へ影響を与える物質が間接的に内分泌系の発育に大きな影響を与える。内分泌系へ影響は間接的に神経系や免疫系の発育に影響を与える。このようにホメオスタシスを維持している三つの系は相互に関連しており、影響評価は化学物質によっては、非常に難しい場合がある。

以上のように、作用様式は抗アンドロジェン作用やホルモン合成阻害であったりして、環境エストロジェンとはいう用語は適切でないため、現在では、学術的には「内分泌攪乱化学物質 (Endocrine Disruptor)」またはより一般的に「環境ホルモン」と呼んでいる。環境ホルモンとして考えられている物質、その中でも規制等が考えられている化学物質のリストを表1, 2, 3を示す。

5, 自然生態系への影響

野生生物の生殖異常が近年数多く報告されている。野生動物の生殖能の変化は、雄の雌化、生殖能の低下、孵化率の低下、子の生存率の低下、性ホルモン分泌および活性低下、生殖行動の異常などが含まれる。これまで自然界で観察され動物実験で証明されている多くの生殖系の異常は、胎児期にそれも発生初期に微量の化学物質に暴露し、その化学物質が性ホルモンの様に作用したため正常な性分化プロセスに異常を起こしたと考えられている。原因化学物質は、ほとんどの場合、生殖異常の野生生物が見つかった生息環境の汚染物質や動物の体内蓄積物質を測定

すると、いろいろな種類の環境汚染化学物質の濃度が高いことが報告されている。単一の化学物質との因果関係が明らかなものは少ない。しかし、動物実験では種々の化学物質にホルモン様作用があり、同様の变化を再現することが出来ている。そのため、これらの研究報告されている野生動物の環境ホルモンによる影響はほぼ間違いない。野生生物の多くの種が減少しており、絶滅に瀕している種も数多くあると報告されている。この中には化学物質の環境ホルモンの影響により、生殖機能の減少が個体数減少の原因となっているのかも知れない。

5, 人の健康影響は本当か？

人の健康影響と環境ホルモンとの関連が危惧されているものを表4に示す。人への影響については、環境ホルモン曝露量の評価が不十分で、まだ環境ホルモン曝露と健康影響との因果関係が証明された研究報告はない。

精子数の減少、子宮内膜症、不妊、多発生卵巣嚢胞、卵巣癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌、停留睪丸などの増加などについても、環境ホルモンとの因果関係が疑われているが、ライフスタイルの西欧化などの他要因との関連もあり、これらの疾病増加と環境ホルモンと結びつけて直接的に結びつけて議論することは短絡的である。もちろん、環境ホルモンとの関連性は、充分あってもおかしくなく、否定することは出来ないが、まだ証明されていない医学上の学説として扱うべきである。今後、疾病罹患率と曝露評価とを組み合わせた疫学調査を行う必要がある。

6, 考え方と対応法

以上のように、環境ホルモンによって人への健康影響が起こっているのかまだ明確でない。人の健康影響についての疫学研究では、環境ホルモンがある健康影響と関連がないとする結論を導くことは非常に難しい。科学的証明では、否定の証明は非常に難しい。しかし、問題の性格上、政策決定を行うに足

る研究結果が必要とされる。健康影響の大きさを評価するためのリスク評価法を早急に確立しなければならない。さらに次世代への影響を証明することは、非常に時間と研究資金を必要とする。地道に息の長い研究を続ける必要がある。

in vitroおよびin vivoの研究では、環境ホルモンのエストロゲン様作用は、 17β エストラジオールに比べ千分の一、1万分の一程度の強さである。経口的に摂取する残留農薬のエストロゲン作用は、日常的に摂取している植物ホルモンの方が10倍程度高いとする研究報告もある。しかし植物エストロゲンは長い進化の過程で適応してきた物質であるが、新規の人工化学物質のエストロゲン作用は長期的に見てどの程度の影響が出るのか性急には判断できない。環境ホルモンの影響がもっとも強く出るのは胎児期および乳幼児期、思春期までであろう。そのため胎児期や成長過程での影響評価を検出できるスクリーニング法を作って行かねばならない。野生生物への影響が動物実験により証明されれば、食物連鎖により、長い目で見れば人類にも影響することは充分予測される。野生生物の生殖を守ることは、自然環境保全のために極めて重要なことである。基本的な考え方として、自然界の野生生物への環境ホルモンによる健康影響が証明された化学物質について、現時点で人への健康影響との関連性が疫学にて否定できないのであるのなら、当該化学物質の廃棄や使用について、適切な対処を行うべきではないか。危険性の高いと疑われる物質から使用・廃棄の制限等を視野に入れて、リスク評価をすべきである。

これまで、現代人は化学物質を大量に生産し消費して、不用意に廃棄してきた。安全性の評価については、人への健康影響がないかどうかにのみ主眼が置かれてきた。化学物質がどのように環境中で分解されるかについては、ほとんど興味を示さなかった。その化学物質の中には人を含めた生物の生殖機能に悪影響があることが明らかとなった。環境ホルモン

による野生生物への影響は科学的にすでに証明されている例が数多くある。人での疫学調査では、疾病と化学物質曝露との因果関係を立証した研究は少ないが、環境ホルモンの影響を疑わせる疾病の増加が観察されており、今後も精力的な研究を必要とする。環境ホルモンとして環境影響が予測された物質は、環境に廃棄することを減少させるように努力しなければならない。もし出来なければ、その化学物質の生産や使用の仕方を再度考えるべきであろう。

表1

EDC作用が考えられている物質

アルキルフェノール
アルキルフェノールエトキシレート類
ビスフェノールA
ダイオキシン類
DDTおよびその代謝物
DEHP
フタル酸エステル
トリブチルスズ
塩素化炭化水素類
有機金属
植物エストロゲン

OECD の文献の表から

表2

使用、排出や暴露に関する計画を考慮中の物質

アルキルフェノール
アルキルフェノールエトキシレート類
ビスフェノールA
フタル酸ブチルベンジル
DDT/DDE
DEHP
フタル酸ジブチル
ダイオキシン
フラン類
ノニルフェノール類/エトキシレート類
PCB
シロキサン類
トリブチルスズ

OECD の文献の表から

表3

規制物質

アルキルフェノール
 アルキルフェノールエトキシレート類
 DDT
 ノニルフェノール類／エトキシレート類
 オクチルフェノール類／エトキシレート類
 PCB
 トリブチルスズ
 ピンクロゾリン

OECD の文献の表から

表4

環境ホルモンとの関連が疑われている健康影響

- 1、精子数、精子運動能の低下、精子奇形率の上昇
- 2、精巣癌、前立腺癌の増加
- 3、子宮内膜症、不妊症
- 4、子宮癌、卵巣癌、乳癌
- 5、外部生殖器の発育不全、停留睪丸*
- 6、アレルギー、自己免疫疾患
- 7、IQの低下
- 8、パーキンソン病

国際毒科学会印象記

河内 泰英

大鵬薬品工業株式会社 安全性研究所

私にとっては国際毒科学会に参加するのも、フランス、いやヨーロッパを訪れるのも今回が初めてのことでした。そこで、出張の1ヶ月前に「フランス会話の基礎」や「パリ一人歩き」なる本を購入したまではよかったのですが、読むわけでもなく、そのうち子供の遊び道具になっていました。さすがに、出発の3日前にテレビを見ながら、ボンジュール、ボンソワールと練習しても焼け石に水は明らかでした。

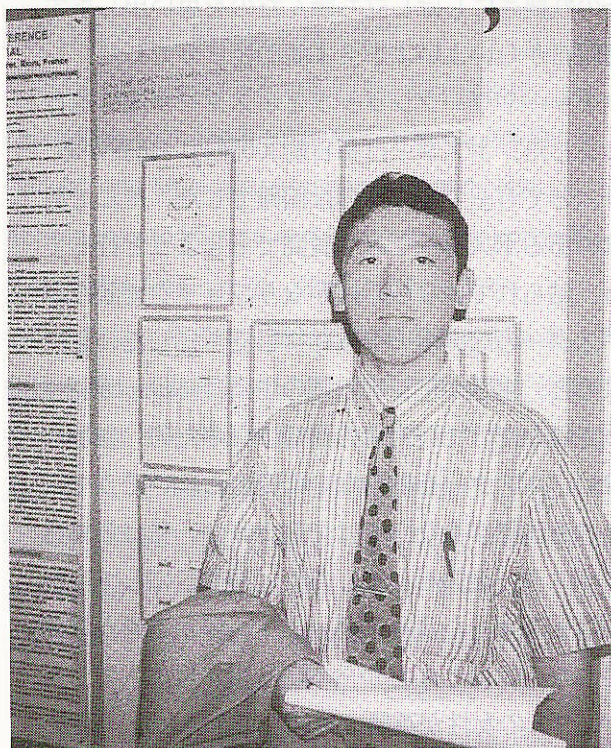
忙しい仕事の合間、ポスターができたのが前日でした。出発の当日は関空で塩野義の本坊さん、大塚製薬の中桐さんと合流し、エアフランスで一路パリを目指しました。まず、パリについた時の印

象は-----、なぜか印象という程の感慨はありませんでした。ついに来たな！とpick-pocketに気をつけろと言われていたので、バックを握りしめ、周りの不審な人に気を付けることでJet-lagの頭はいっぱいだった気がします。パリに来たなと感じたのは、ホテルの窓から外の景色みを見たときで、それは日本、アメリカとは違う、まさにヨーロッパの町並みでした。翌日、早速education coursesに参加しました。私はChemical hypersensitivityのcourseを選びました。講師はDr. Kimber, Dr. Descotes, Dr. Karol など大物揃いで気持ちはhypertensionでした。講義のほぼ全内容を盛り込んだテキストも嬉しく、講義もリラックスした雰囲気で行いました。終わりに、Dr. Kimberに質問した際、日本の研究会を楽しみにしていると話してくれました。この日は日曜日で、午後はフリーでしたのでルーブル美術館を見学に行きました。入館料が無料だったせいもあり、大変混雑していました。あまりの広さに同じところをぐるぐる回りながらも、モナリザとミロのビーナスだけは必死の思いで鑑賞することができました。ミロのビーナスの後ろ姿を見たのは始めてで、その妖艶さにしばし立ち竦んだのを思い出します。月曜日からいよいよ学会本番の始まりでした、レクチャーやワークショップとポスターが同時進行しました。ポスターは毎日約300題近い発表があり、とても全てをみるのは困難でした。そこで興味のあるポスターをみて質問でもしようと思っても、貼られていない時はかなりショックでした。ポスターのないボードも結構目立ちました。話によると、東欧やアジアの国の中にはabstractが掲載されただけで研究者の業績になるため、参加しない、ポスターを貼らない研究者も多いそうで、これも国際学会ならではのようです。私は最終日にポスター発表をしましたが、最終日には参加者が多かったように思います。幸か不幸か質問されたのはほとんどが日本語を話す日本人でしたが、1人の女性が英語で質問してきました。確か

に英語だったのです、でも私にはほとんど最後まで英語とは判断が付きませんでした。従って、当然返答はできず、彼女からは名刺を渡されて、なぜかそのときだけは理解のできる英語で、「投稿したらreprintを送ってください」と言って、立ち去って行きました。名刺には、フランスの製薬会社の名前が書いてありました。フランス人の英語はほんと分かりづらいです。

国際学会の良いところの1つは、米国や欧州の知人と1度に合うことができるということ、普段はなかなか話すことのない日本の著名な先生とお話ができることです。今回、私の恩師であるDr.

Lusterやイタリアの研究者の方と合って、久しぶりに話ができとても嬉しく思いました。特にイタリアの研究者(女性)とは手紙やE-mailでは連絡はしていましたが、会うのはほんとに久しぶりでした。彼女の知っている日本料理店、Susi barと一緒に行き、近況などを話し合いました。しかも、彼女の友人がパリに住んでいるというので、その男性も合流しにぎやかに一晩を過ごしました。しかも、折しもその日はフランスvsクロアチア戦があり、町は得点が入るたびに、ざわめきと化し



ていました。幸いにも、試合の終わったあとの勝利に酔いしれる群衆を観ることができました。



4年後、同じ風景を日本でもみたいなと思ったものです。とりとめもなく筆を進めてきましたが、グローバル化の進む現在、毒性学の分野も例外ではありません、ICHでは日本も3極の中には入っていますが、やはり欧米主導には変わりありません。また、経済と同じように、アジアでの日本への期待も高まっています。そんなことを考えさせられた1週間でした。今年は不景気も影響してか、日本からの参加者は少なかったようです、みなさんも3年後はぜひオーストラリアへ行ってみてください。

編集・発行：免疫毒性研究会

発行日：1998年8月12日

〒199-01 神奈川県津久井郡相模湖町

寸沢嵐1091

帝京大学薬学部環境衛生学教室内

TEL. 0426-85-3753/2 FAX. 0426-85-3754

編集発行責任者：名倉 宏

編集委員会：香山不二雄、藤巻秀和、牧栄二

原稿送付先：E-mail : kayamaf@choshinet.or.jp