

表5.11 特定EDCsと乳がんの研究についてのまとめ

参考文献 生体試料	調査地	調査方法 症例値/対照値	症例対照におけるオッズ比(95% CI)あるいは平均値差(ρ 値)				
			p,p' -DDE	PCBs	β -HCH	HCB	Dieldrin
Laden et al., 2000b, 2000a 血清	米国11州	同一集団症例対照 381/381	高対低五分位値 0.82 (0.49-1.37)	高対低五分位値 総PCBs 0.84 (0.4-7.3)			
Wolff et al., 2000a, 2000b 血清	米国 ニューヨーク市	同一集団症例対照 110/213	高対低四分位値 1.30 (0.51-3.35)	高対低四分位値 Total PCBs 2.02 (0.76-5.37)			
Hoyer et al., 2000 血清	デンマーク コペンハーゲン	同一集団症例対照 155/274	高対低四分位値 1.4 (0.7-2.8)	高対低四分位値 1.6 (0.8-3.3)	高対低五分位値 1.2 (0.5-3.0)		
Ward et al., 2000 血清	ノルウェー	同一集団症例対照 150/150	高対低四分位値 1.2 (NI)	高対低四分位値 Total PCBs 0.5 (NI)			
Millikan et al., 2000 血清	米国 ノースカロライナ州	症例対照 292/270 (アフリカ系アメリカ人)	高対低三分位値 1.41 (0.87-2.29)	高対低三分位値 1.74 (1.0-3.01)			
		456/389 (白人)	高対低三分位値 0.98 (0.67-1.43)	高対低三分位値 1.03 (0.68-1.56)			
Demers et al., 2000 血清	カナダ ケベック	症例対照 315/307 (一般住民)	高対低五分位値 1.00 (0.60-1.67)	高対低三分位値 PBC 153 1.28 (0.79-2.19)	高対低三分位値 0.80 (0.47-1.35)		
		症例対照 315/219 (入院患者)	高対低五分位値 1.36 (0.71-2.63)	高対低四分位値 PBC 153 1.07 (0.54-2.12)	高対低三分位値 0.83 (0.43-1.61)		
Wolff et al., 2000a, 2000b 血清	米国 ニューヨーク市	症例対照 151/317	高対低三分位値 0.93 (0.56-1.5)	高対低三分位値 高PCBs: 0.78 (0.45-1.13) 低PCBs: 0.96 (0.53-1.17)			
Stellman et al., 2000 脂肪組織	米国 ニューヨーク州	症例対照 232/323	高対低三分位値 0.74 (0.44-1.25)	高対低三分位値 PCB (14同族体合計) 1.01 (0.60-1.69)			
Aronson et al., 2000 脂肪組織	カナダ オンタリオ州	症例対照 217/213	高対低四分位値 1.62 (0.84-3.11)	高対低四分位値 Aroclor 1260 1.15 (0.58-2.25)	高対低四分位値 0.69 (0.34-1.40)	高対低四分位値 1.15 (0.57-2.34)	
Zheng et al., 2000 脂肪組織	米国 コネチカット州	症例対照 304/186	高対低四分位値 0.9 (0.5-1.5)				
Romieu et al., 2000 血清	メキシコシティ	症例対照 120/126	高対低四分位値 3.81 (1.14-12.80) 傾向の $p = 0.02$				
Bagga et al., 2000 脂肪組織	米国 カリフォルニア州	症例対照 73/73	DDE単位当たり 1.12 (0.79-1.6)				
Dorgan et al., 1999 血清	米国 ミズーリ州	同一集団症例対照 105/207	高対低四分位値 0.8 (0.4-1.5)	PCB 118: 高対低四分位値 2.7年以内の診断: 1.4 (0.6-3.2) 2.7年より後の診断: 0.9 (0.4-2.4) PCB 138: 高対低三分位値 2.7年以内の診断: 1.9 (0.8-4.8): 傾向の $p=0.07$ 2.7年より後の診断: 0.73 (0.3-1.6) 傾向の $p=0.07$	高対低四分位値 0.6 (0.3-1.3)	高対低三分位値 2.7年以内の診断: 2.6 (1.1-6.2) 傾向の $p=0.07$ 2.7年より後の診断: 0.6 (0.2-1.7)	高対低四分位値 0.7 (0.3-1.3)
Helzlsouer et al., 1999 血清	米国 ワシントン州	同一集団症例対照 235/235 (1974)	高対低五分位値 0.10(0.40-1.32)	高対低四分位値 Total PCBs (1974) 1.13 (0.59-2.15)			
		105/105 (1989)	0.58 (0.29-1.17)	高対低三分位値 Total PCBs(1989) 1.10 (0.38-1.51)			
Dello Iacova et al., 1999 血清	イタリア ナポリ	症例対照 170/195	高対低三分位値 1.24 (0.70-2.20)		平均差 0.27		
Mendonca et al., 1999 血清	ブラジル リオデジャネイロ	症例対照 177/350	高対低五分位値 0.83 (0.4-1.6)				
Hoyer et al., 1998 血清	デンマーク	同一集団症例対照 237/469	高対低四分位値 0.88 (0.56-1.37)	高対低四分位値 総 PCBs 1.11 (0.70-1.77)			高対低三分位値 2.05 (1.17-3.57) 傾向の $p=0.01$

(続)

表5.11 続き

参考文献 生体試料	調査地	調査方法 症例値/対照値	オッズ比(95% CI)あるいは症例対照平均差(ρ 値)				
			p,p' -DDE	PCBs	β -HCH	HCB	Dieldrin
Moysich et al., 1998 血清	米国 ニューヨーク州 西部	症例対照 154/192	高対低三分位値 1.34 (0.71-2.55)	高対低三分位値 総 PCBs 1.13 (0.61-2.15) Selected PCBs 1.34 (0.72-2.47)		高対低三分位値 0.81 (0.43-1.53)	
Olaya-Contreras et al., 1998 血清	コロンビア ボゴタ	症例対照 153/153	高対低四分位値 1.95 (1.10-3.52)				
Hunter et al., 1997 血清	米国 ボストン	同一集団症例対照 236/236	高対低五分位値 0.72 (0.37-1.40)	高対低五分位値 総 PCBs 0.66 (0.32-1.37)			
van't Veer et al., 1997 脂肪組織	ドイツ オランダ 北アイルランド スイス スペイン	症例対照 285/341	高対低五分位値 0.48 (0.25-0.95) 傾向の $p=0.02$				
Lopez-Carrillo et al., 1997 血清	メキシコシティ	症例対照 139/139	高対低三分位値 0.76 (0.41-1.42)				
Krieger et al., 1994 血清	米国 カリフォルニア州	同一集団症例対照 150/150	高対低三分位値 1.33 (0.68-2.62)	高対低三分位値 総 PCBs 0.94 (0.48-1.84)			
Wolff et al., 1993 血清	二米国 ニューヨーク州 ニューヨーク市	同一集団症例対照 58/171	高対低五分位値 3.68 (1.01-13.5) 傾向の $p=0.04$	高対低五分位値 総 PCBs 4.35 (0.9-20.0)			
Stellman et al., 2000 脂肪組織	米国 ニューヨーク州 ニューヨーク市	不完全症例対照 5/5	平均差 219	平均差 100	平均差 2.4	平均差 6.1	
Liljegren et al., 1998 脂肪組織	スウェーデン	不完全症例対照 43/35	高対低三分位値 0.4 (0.1-1.2)	高対低三分位値 総 PCBs 0.7 (0.1-2.4)			高対低五分位値 1.3 (0.3-4.5)
Guttes et al., 1998 脂肪組織	ドイツ	症例対照 45/20	平均差 62 ($\rho=0.01$)	平均差 PCB 118 = 25 ($\rho=0.04$) PCB 153 = 24 ($\rho=0.08$)	平均差 -18 ($\rho=0.36$)	平均差 18 ($\rho=0.40$)	
Schechter et al., 1997 血清	ベトナム	不完全症例対照 21/21	高対低三分位値 1.14 (0.23-5.68)				
Sutherland et al., 1996 血清	米国 サウスカロライナ州	不完全症例対照 20/17	平均差 ER+ 1,366.9 ($\rho=0.01$) ER- 156.4 ($\rho=0.63$)	平均差 PCB 99 = 10.2 ($\rho=0.05$)			
Dewailly et al., 1994 血清	カナダ ケベック州	不完全症例対照 20/17	平均差 ER+ 1,366.9 ($\rho=0.01$) ER- -156.4 ($\rho=0.63$)	平均差 総 PCB ER+ 7.7 ($\rho=0.79$) ER- -65.5 ($\rho=0.39$)	平均差 ER+ 0 ($\rho=0.77$) ER- 5 ($\rho=0.92$)	平均差 ER+ 8.3 ($\rho=0.29$) ER- -2.3 ($\rho=0.53$)	
Falck et al., 1992 脂肪組織	米国 コネチカット州	不完全症例対照 20/20	平均差 703 ($\rho=0.04$)	平均差 総PCB 570 ($\rho=0.02$)			
Mussalo-Rauhamaa et al., 1990 脂肪組織	フィンランド	不完全症例対照 44/33	平均差 0.02 ($\rho=0.87$)	平均差 Total PCBs 0.25 ($\rho=0.17$)			
Unger et al., 1984 脂肪組織	デンマーク	不完全症例対照 18/35 (剖検) 14/21 (生検)	平均差 NI (剖検) 0.02 (生検)	平均差 1.35 (剖検) -0.04 (生検)			
Wasserman et al., 1976 脂肪組織	ブラジル サンパウロ	不完全症例対照 9/5	平均差 -3.95	平均差 6.15 ($\rho<0.01$)	平均差 0.22	平均差 0.616	

NI: 情報なし

DDT DDTの主な二つの代謝物である p,p' -DDEおよび o,p' -DDTは、職業暴露歴がない人や長年DDTが使われていない地域に住む人の血清、脂肪組織、母乳中で確認されている。そのため、食品を介した長期的にわたるDDTへの暴露、ひいては乳がんなどのエストロゲン依存性腫瘍発生リスクの上昇の可能性についての懸念がもたらされている。

DDTへの非職業的暴露と女性の乳がんとの関連を考

察した研究がおおよそ34件発表されている(表5.11)。WolffらがDDT暴露と乳がんを関連付けた最初の研究を発表した1993年までは、手がかりになるのは4件の非常に小規模で不完全な症例対照研究だけであり(Wasserman et al., 1976; Unger et al., 1984; Mussalo-Rauhamaa et al., 1990; Falck et al., 1992)、研究計画の不備のためその結果を一貫した方法で解釈することができなかった。最近になって、9件の前向き症例対照研究がなされたが、DDT、

より厳密には *p,p'*-DDE が乳がんのリスクを上昇させることを示すには至らなかった(Laden et al., 2001a, 2001b; Ward et al., 2000; Wolff et al., 2000a, 2000b; Hoyer et al., 1998, 2000; Dorgan et al., 1999; Helzlsouer et al., 1999; Hunter et al., 1997; Krieger et al., 1994)。さらに、閉経後女性(乳がんは、よりエストロゲン依存性の傾向がある)を対象にした2件の後ろ向き症例対照研究(vant Veer et al., 1997; Moysich et al., 1998)、および10件の閉経前および閉経後の女性を対象にした後ろ向き症例対照研究(Millikan et al., 2000; Demers et al., 2000; Stellman et al., 2000; Aronson et al., 2000; Wolff et al., 2000a, 2000b; Zheng et al., 1999; Bagga et al., 2000; Mendonca et al., 1999; Dello Iacovo et al., 1999; López-Carrillo et al., 1997)でも DDT 暴露に関連した乳がんのリスクの上昇はみられず、関連性がみられた2件の研究(Romieu et al., 2000; Olaya-Contreras et al., 1998)とは対照的であった。最近の米国での5つの研究を合わせた解析研究では、*p,p'*-DDE と乳がんリスクに相関は認められなかった(Laden et al., 2001a, 2001b)。

最近発表された疫学研究のほとんどでは、DDT 暴露と乳がんの関連で混乱を招くような方法論上の問題は適切に処理されている。一般に、授乳は体内に蓄積された DDT を放出する方法の一つで、乳がんに対する予防因子であるとされているため(Zheng et al., 1999)、授乳歴は統計的分析の交絡因子として考慮されている。最近の大半の研究では、血清 DDE 濃度の推定値の精度を高めるため、血清中脂質濃度の補正がなされており、結果の再現性が高まると共に、偶然誤差が小さくなっている。また、閉経後に発症しやすいエストロゲン依存性腫瘍の確認に的を絞るために、閉経期の状態を層別化する、あるいは閉経後の乳がんに限定するなどの方法もとられている。

もう一つの懸念は、DDE が乳がんに対して閾値効果をもつ可能性である。閾値効果があるとすれば、血清中で 20,667ng を超える DDE 濃度になる量の DDT に暴露された集団からは、乳がんの発症が予想される。この濃度はこれまでに非職業暴露集団において報告された最高暴露濃度である(Dorgan et al., 1999)。しかし、DDT に大量に暴露された作業員において、DDT と乳がんとの関連性の根拠は見出されていない(Cocco et al., 1997)。

PCBs PCB 暴露と乳がんとの関連性についての研究の多くは職業暴露を取りあげているが、正の相関は認められていない(Adami et al., 1995; Houghton and Ritter, 1995; NRC, 1999)。低濃度の PCBs に暴露した一般集団を対象とした研究では、一見するとオッズ比の大きさから何らかの影響があるかに見えるが、統計学的に有意な乳がんリスク上昇は全く認められていない。PCBs は同族体からなる混合物で、エストロゲン活性化化合物および抗エストロゲン活性化化合物のいずれも含んでいるため、表 5.11 にまとめた研究を評価するのは難しい。数種類の個別同族体濃度(PCB 118, PCB 138 など)に焦点を当てた研究もあれば(Dorgan et al., 1999; Aronson et al., 2000)、エストロゲン活性の強さ(Sturgeon et al., 1998)や、塩素の結合した炭素の割合 (Moysich et al., 1998)に準じて、最も重要な同族体ピークを合計した研究もある。

さらに、特定同族体、あるいは曲線下全面積を合計し、その値を総 PCBs 量とみなすこともある(Hoyer et al., 1998; Hunter et al., 1997; Krieger et al., 1994; Wolff et al., 1993; Moysich et al., 1998; Zheng et al., 1999)。全体として、これらのデータは、PCB 暴露と乳がんリスク上昇との関連性を支持しない。

ディルドリン、HCB と β -ヘキサクロロシクロヘキサン 乳がんディルドリン、HCB、 β -ヘキサクロロシクロヘキサン暴露との関連性については限られたデータしかない(表 5.11)。268 例の症例を含むデンマーク人女性 7,712 人のコホート研究では、血漿中ディルドリン濃度の最も高い女性に乳がんリスクの二倍の上昇が見出された(Hoyer et al., 1998)。ディルドリンとの相関は用量依存性も示した。測定された他の 45 種の化学物質(内 28 種は PCBs 同族体)と乳がんリスクとの間には相関は認められず、内分泌メカニズムも示されなかった。

ある前向き症例対照研究での 9.5 年にわたる追跡調査では、HCB 暴露は、米国人女性の乳がんのリスクを 2 倍にしたが、それは検査のための血液採取と乳がんの診断が時期的に近い場合に限られており、採取と診断時が離れている場合には関連性は認められなかった(Dorgan et al., 1999)。

TCDD と PBBs 工業的汚染物質である TCDD および工業用 PBB 化合物の暴露事故あるいは職業暴露についても、乳がんリスクの増加に関連して調査された。ミシガン州で PBBs 暴露した女性を対象とした2つの研究からは、はっきりしない結果が得られている(Henderson et al., 1995; Sinks et al., 1996)。イタリアのセベソで TCDD 暴露された女性の乳がんのリスクは低下していたが、症例数は極めて少ない(Bertazzi et al., 1993)。また、2つの職業性 TCDD 暴露の研究でも結果ははっきりしない(Manz et al., 1991; Kogevinas et al., 1994)。

5.4.2.1.4 暴露の時期 第2章で述べたように、生涯における暴露時期は、EDCs と乳がんあるいはその他の健康影響との用量-反応関係を決定するのに非常に重要である。乳房は多段階に発達する。胎児期における乳腺原基の発生は、男女とも組織間の相互作用によって支配される。女性では、思春期に乳管の形態発生が盛んになり、妊娠によって乳房は大きく分化する。このように周産期、および初経から最初の満期妊娠までが乳がんの発生および潜伏期に関して特に重要な時期である(Snedeker and Di Augustine, 1996)。思春期に発がん性化学物質に暴露された若い女性は、思春期がホルモンの変化によって乳房組織が急激に発達する感受性が高い時期であるため、将来乳がんが発生するリスクが上昇する可能性がある。この主張は、20歳以前に被曝した女性で乳がんリスクが高いという原爆生存者女性を対象にしたデータから支持されている(Tokunaga et al., 1987)。同様に、小児期に医療目的で放射線照射を受けた女性でもリスクの上昇が認められた(Hildreth et al., 1989)。思春期の喫煙も将来の乳がん発生のリスクを上げる可能性がある(Palmer et al., 1991)。リスクの上昇は、女性の喫煙期間よりも喫煙開始年齢に依存している。

出生前後の期間も、暴露と将来の乳がんリスクに対して感受性の高い時期である。妊娠中に流産予防のためにDESを服用した女性では、服用30年後に乳がんになるリスクがわずかに上昇するとの研究がある(Colton and Greenberg, 1993)。最近の二つの女性コホートを組み合わせた解析では、DES暴露と乳がんのリスクには中程度の関連性が認められている(リスク比 1.27)(Titus-Ernstoff et al., 2001)。DESが卵巣がんや子宮内膜がん、あるいは他のがんのリスクと相関性を示す証拠は得られていない。DESに暴露された女性の娘の乳がんリスクに関するデータは、まだ得られていない。

35年の潜伏期を経た日本人女性の研究では、原爆投下時に4歳未満で被曝した女性群では、9倍の乳がんのリスクの上昇が認められた(Tokunaga et al., 1987)。移住者を対象とした研究からも、乳がんへの食事要因の影響は、幼年期から思春期がもっとも大きいことが示唆される(Lipworth, 1995)。

5.4.2.2 動物および実験データ 実験動物モデルは、化学物質暴露のための有用な手段であるとともに、ヒト疾患の妥当性に関連した乳がんの生物学上の特定の疑問に答える手段としても有用である(Russo and Russo, 1996)。しかし、乳腺腫瘍の発生には、種によって、さらに同一種でも系統によって著しい相違があるため、実験データの解釈には注意が必要である。

5.4.2.2.1 合成ホルモン、植物エストロゲン、その他のエストロゲン げっ歯類を用いた実験では、ホルモン処理は乳腺の形態や腫瘍の感受性を変化させ、またその観察される影響は用量依存적であることが明らかである。雌ビーグル犬を使った実験では、プロゲステロン暴露は乳腺上皮細胞過形成を誘発する(van Garderen et al., 1997)とともに、乳がんリスクも上昇させる可能性がある(Skegg, 1995)。げっ歯類、ネコ、サルを対象に酢酸メドロキシプロゲステロンを、単独投与あるいはエストロゲンと同時に投与すると乳がん発生のリスクが上昇するという結果が得られた(Rutteman, 1992; Skegg, 1995)。タモキシフェンは様々な系統のラットで乳腺腫瘍を抑制することが知られている(Jordan, 1991; Kotoula et al., 1993; Menard et al., 2000)。

前述したように、植物エストロゲンには種々の内分泌調節影響や特性をもつ場合がある(Barnes, 1998a, 1998b)。動物実験でも、暴露時期は植物エストロゲンの作用を決定するのに重要な要素であるとのヒトでの結果が支持される。例えば、大豆製品中に含まれているイソフラボンは、一般的に乳がんのリスクを低下させると考えられてきた。9件の動物実験中7件で、大豆を加えた食餌を与えたラットでは、腫瘍発生数が少なかった(Barnes, 1997)。しかし、妊娠中にゲニステインを投与したラットでは、F₁世代の乳腺がん感受性が用量依存的に上昇した(Hilakivi-Clarke et al., 1999a, 1999b)。未成熟ラットにエストロゲン活性をもつビスフェノールAを皮下注射あるいは点滴すると乳腺の増殖がみられた(Colerangle and Roy, 1997)。

また実験モデルは、乳がんリスクに与える遺伝要因と環境暴露との相互作用を評価するためにも使える。乳がんに対する感受性の高いBRCA1およびBRCA2遺伝子のヘテロ接合体マウスを使った*in vivo*実験では、DESに26週間(乳管形成開始1週間前から開始)暴露すると、乳管の成長と分化が抑制され、DNA修復過程での障害が示唆された(Bennett et al., 2000)。

5.4.2.2.2 有機塩素系化合物および遺伝毒性物質 げっ歯類を用いた2年間のバイオアッセイによる化学物質評価は、ヒトにがんを引き起こす可能性が高い化学物質を特定する基礎となってきた(Huff et al., 1991a, 1991b)。しかし、これらの発がん性の検定では、乳腺のがん発生に影響を与えられる妊娠期および授乳期の暴露は含まれない(Grubbs et al., 1985)。実験用げっ歯類の乳腺は腫瘍や新生物が発生しやすい部位であり、自然発生のほか、遺伝毒性物質によっても腫瘍が誘発される。乳腺腫瘍症には長い潜伏期間が必要で、さらにげっ歯類の系統による発生率が異なるため、ヒト疾患モデルとしての実用性には限界がある(Neumann et al., 1996)。ジメチルベンズ[a]アントラセンや3-メチルコラントレンなどの遺伝毒性物質は、げっ歯類に乳腺腫瘍を発生させるために一般的に使われる物質である。これらの発がん性化学物質は、多段階発がんモデルでは、イニシエーターとして作用すると考えられている(Russo and Russo, 1996)。このような遺伝毒性物質によるイニシエーションの後、ホルモン因子が腫瘍形成のプロモーターになるのかもしれない。疫学的研究では、これらの化学物質の多くは乳がんとの強い関連性は認められない。

ヒトの乳がんの発生には、有機塩素系化合物の関与が疑われているが、一般に動物ではこれらの化学物質は乳がんを誘発しない。DDT、その主要代謝物であるDDE、クロルデン、HCB、ベンゼンヘキサクロリド(リンデン)などの農薬、およびPCBs、PBBs、TCDDなどのハロゲン化ビフェニルが既に評価されている。DDTを除いて、これらの化学物質はすべて動物で乳がんを誘発しないが、他の部位のがんとの関係が確認されたものはある(Wolff et al., 1996)。

トリアジン系除草剤のアトラジンには、ある系統のラットで乳腺腫瘍の成長を促進すると報告されているが、このメカニズムはヒト乳がんにはあてはまらない(第3章、3.13参照)。

5.4.2.3 乳がんについての結論と勧告 ヒト乳がんのリスク上昇に環境中のEDCsが関係するか否かを判定するために多くの疫学研究が実施されてきたが、結論を出すに至っていない。全般的に、現時点での(ヒトおよび実験動物からの)科学的根拠は、環境中のEDCs暴露と乳がんのリスク上昇を直接結びつけるものではない。しかし、現在までに発表されている研究はすべて、成人女性のEDCs暴露濃度を測定したものである。ヒトの放射線照射と喫煙データ、およびモデル動物での基礎研究から、生涯において暴露される時期(誕生前、新生児期、小児期、あるいは思春期)がもっとも重要な要因であるとする説が

支持される。現時点で乳がん発症リスクのある成人女性は、有機塩素系の汚染レベルが今よりも高かった 1900 年代半ばに、子宮内で、あるいは幼児期、小児期、思春期に、外因性の EDCs に暴露されているかもしれない。暴露時期が果たす役割を解明するための研究が急務である。ヒトの前向き研究は複雑で、時間がかかり、経済的負担も大きいことから、研究者には、この重要問題を解決するための動物モデルを開発し応用すること、あるいは今後血清バンクを用いて後ろ向き追跡研究を実施することが望まれる。

乳がんは、遺伝的特徴、生活様式、食生活、内因性ホルモンの状況、環境要因など、多くの因子によって生じると考えられる。個々の遺伝的感受性因子によって調節されるこれら因子間の複雑な相互作用が、乳がんの発生につながるのかどうかについての研究が極めて重要である。これらの問題について、矛盾のない説得力あるデータが得られるまでは、乳がん発生における EDCs の役割は、激しい論争の種となり続けるであろう。

5.4.3 子宮内膜がん

5.4.3.1 ヒトでのデータ 子宮はホルモンの変化に対して極めて応答性が高い。子宮のがんは、乳がんと同様したホルモン性のリスク要因の傾向をもち、先進国でより多くみられる。子宮内膜がんの主要なリスク要因は拮抗薬を同時投与しないエストロゲンであるという明らかな証拠がある(IARC, 1999; Potischman et al., 1996)。しかし、子宮内膜がんが経時的に増える傾向は見られていない。

環境中 EDCs の子宮内膜がんへの影響に関する疫学的データは限られている。Sturgeon ら(1998)は、PCB 同族体 27 種、DDT 関連化合物 4 種、およびその他の有機塩素系化合物 13 種を調べたが、子宮内膜がんとの関連性を見出せなかった。いくつかの後ろ向き職業別コホート研究でも関連性は認められていない(Bertazzi et al., 1987; Brown, 1987; Sinks et al., 1996)。セベソの工場事故では、TCDD 暴露が子宮がんのリスクを低下させたように見えるが、症例は少ない(Bertazzi et al., 1993)。

イソフラボンを豊富に含む食品を摂っている日本人および米国人(ハワイ住民)の女性に子宮内膜がんの発生率が少ないことからわかるように、食物に含まれるイソフラボンが子宮内膜細胞増殖に対して抑制作用を示すという証拠も存在する。具体的には、大豆製品および他のマメ類の大量摂取は、4 群に分けた上位 1/4 において、下位 1/4 と比較した場合、子宮内膜がんリスクの低下との間に相関が認められた(傾向分析に対する危険率=0.01; OR, 0.46; CI, 0.26~0.83)。

5.4.3.2 実験および動物でのデータ 環境中化学物質について、*in vitro* 子宮内膜がん細胞モデル、あるいは *in vitro* の古典的の子宮肥大反応試験を用いてエストロゲン活性を測定した研究は多数ある(Klotz et al., 1997; Hunter et al., 1999)。ゲニステインやダイゼイン(Santell et al., 1997; Boetger-Tong, 1998)のような特定の植物エストロゲン、およびある種の環境中化学物質(メトキシクロル、

ノニルフェノール、ビスフェノール A など)はすべてげっ歯類の子宮肥大反応を誘発する(Odum et al., 1997; Ashby, 1998)。新生児マウスに生後 1~5 日に DES あるいは植物エストロゲンのゲニステインを投与すると、18 ヶ月までに子宮腺がんが誘発される(Newbold et al., 2001)。しかしその他の研究では、大豆イソフラボンが E₂ によるアカゲザルの子宮内膜細胞増殖を抑制することが示されており(Cline and Foth, 1998)、上述したヒトでの研究結果と一致している。植物エストロゲンはエストロゲン活性と抗エストロゲン活性の両方の作用を併せもつため、この結果は驚くにはあたらない(Whitten and Patisaul, 2001)。

しかし、第 3 章で述べたように、これらの化学物質の長期低用量暴露により新生物が発生するかどうかについてのデータはほとんどない。ラットにトキサフェン(Reuber, 1979)やメトキシクロル(Reuber, 1980)を長期間暴露すると子宮過形成が誘発される。抗アンドロゲン性除草剤(アトラジンおよびピンクロゾリン)の高濃度暴露では、ラットの子宮腺がんの発生率が上昇した(IARC, 1991; Mellert, 1995)。

他のがんの場合と同様に、子宮がんの発生においても暴露時期が非常に重要である。発生期マウスの DES 暴露は子宮に新生物を発生させるが、成熟マウスの DES 暴露は同レベルであっても子宮に新生物を誘発しない(Newbold et al., 1991)。

5.4.3.3 子宮内膜がんについての結論と勧告 子宮内膜組織は、抗エストロゲン活性およびエストロゲン活性をもつ化学物質への反応性が非常に高いため、EDC 作用に対する高感受性標的組織である。しかし現時点では、限られたヒトのデータも動物実験の結果も有機塩素系化合物への暴露と子宮内膜がんとの関連を支持するものではない。

5.4.4 精巣がん

5.4.4.1 ヒトでのデータ 精巣がんは 25~34 歳の若い男性に最も多発する悪性腫瘍である(Adami et al., 1994)。若年男性が発症する精巣がんの大部分は、生殖細胞に由来する精上皮腫であるため、若年期の暴露が関係している可能性がある。Toppari ら(1995)は、先進国における 50 歳以下の男性の精巣がんの発生率は、1960 年代から毎年 2~4% の割合で上昇していると推定しているが、長期のがん登録歴を持つ国で記録を遡ると、1920 年頃に上昇傾向が始まっていることが判明した(Bergstrom et al., 1996)。精巣がんの発生率には、国や人種によって顕著な相違がある。デンマークの発生率は近隣国フィンランドのほぼ 4 倍であり、このことは、フィンランドでの精子数の多さ、尿道下裂の発生率の低さおよび尿道下裂が経時的に増加していないことと符合している(本章 5.1.3.1 および 5.1.6.4 参照)。米国では、白人での発生率はアフリカ系アメリカ人のほぼ 3 倍である。停留精巣(本章 5.1.7 参照)は精巣がんのリスク因子として知られており、出生前に原因があることが示唆されている(Moss et al., 1986)。あるいは、出生後初期のエストロゲンないし抗アンドロ

ゲン様化学物質への暴露により変調をきたしている可能性を示唆する説もある(Bergstrom et al, 1996; Ekbohm et al., 1996; Moller and Skakkebaek, 1999)。

母親が DES に暴露された経験をもつ男性で精巣がんが有意に増加したことを示す研究は 1 件もないが、公表されている研究のメタアナリシスによると、全般的な上昇は、統計学的に有意となるぎりぎりの約 2 倍である(Toppari et al., 1996)。

環境 EDCs の血中濃度を測定した疫学研究は現在のところない。米国 22 州の白人男性において、精巣がんを予測するために、1968 年に採取されたヒト脂肪組織中の *p,p'*-DDE 濃度を用いて行った最近の回帰分析では、抗アンドロゲン活性のある DDE とおよそ 2~22 年後の精巣がんに関連性は認められなかった(Cocco and Benichou, 1998)。

5.4.4.2 実験データ ヒトで普通に見られる精巣がんである精上皮腫は、CIS と呼ばれる異型管内生殖細胞に引き続いて発生するが、これは実験動物ではめったに起こらない。数種の化学物質によってげっ歯類に誘発される精巣腫瘍は、ライデッヒ細胞腫である(Cook et al., 1999)。そのため、ヒトへのデータ外挿に適した実験動物モデルは最近まで存在しなかった。しかし最近、ヒト CIS 細胞に類似した異型生殖細胞が管状精上皮腫発症と関連して、停留精巣の雄馬(Veeramachaneni and Sawyer, 1998; Veeramachaneni, 2000)、および不妊ウサギ(Veeramachaneni and VandeWoude, 1999)で報告されている。その後の研究では、EDCs であるオクチルフェノール、*p,p'*-DDT/DDE、あるいはゼラノールに子宮内又は新生児期に暴露されたウサギにおいて、類似した CIS 病変が誘発されている(Veeramachaneni, 2000)。この処置では、停留精巣発症率は多様ながら、停留精巣および陰嚢内精巣の両方で CIS 様細胞が見られるが、外科的に誘発した停留精巣では CIS が生じないことから、生殖細胞の異型は化学物質の暴露によって誘発されるもので精巣の腹腔内停留によるものではないことが示される。ウサギの子宮内フタル酸ジブチル暴露でも、ラットにフタル酸エステルを投与した場合と同様に、停留精巣、性判別不明性器、尿道下裂、前立腺萎縮、尿道球腺の欠損が誘発された(Higuchi et al., 1999)(第 3 章参照)。停留精巣はヒトでの CIS のリスク因子であることが知られているため、これらの観察は当を得たものであり、ヒトにおけるこのタイプのがんのモデルにウサギを使うことが妥当であることを示している。

5.4.4.3 精巣がんについての結論と勧告 精巣がんのリスク要因は、アンドロゲン合成や作用の障害と関連する。動物実験からは、雄胎児が高濃度のエストロゲンに暴露されると精巣がんの発生リスクが増加する可能性があるというデータも、少ないながらも。しかし、エストロゲン様および抗アンドロゲン様化合物(DDE など)暴露と精巣がんとの相関について検討した分析的疫学研究は発表されていない。さらに、ヒトの生殖細胞(精

巣)腫瘍のための有効な動物モデルは現在のところ存在しない。出生前後での EDCs 暴露の影響を調査するためにも、精巣がんの適切な動物モデル開発に向け、さらなる研究努力が必要である。データは限られているが、停留精巣や尿道下裂の発生率は、精巣がんの場合と同様の地域差を示すようである。精巣がん発症に関わる可能性がある環境要因(食物や職業暴露など)の役割は不明であり、解明が必要である。

精子の質の低下、停留精巣、精巣がんなどからなる精巣発育不全症候群が存在する可能性についても、考え得る共通病因に関する研究同様、データを得る努力が必要である。

5.4.5 前立腺がん

5.4.5.1 ヒトでのデータ 前立腺がんは、先進国の男性で診断数をもっとも多いがんである(Parker et al., 1997)。年齢補正をした発生率が 1980 年代半ば以降突然上昇しているが、スクリーニングや診断のための検査の向上に負うところが大きいと考えられる。しかし、発生率および死亡率が長期にわたり上昇している理由は不明である。罹りやすさには人種差があり、アジアでは発生率が低く、白人はその 20~30 倍で、アフリカ系アメリカ人男性ではさらに高い(Crisp et al., 1998)。

前立腺がんの原因についてはほとんどわかっていないが、ホルモン依存性でありホルモン治療により調節できる(本章 5.1.6.5 参照)。日本に住む男性と米国に移住した日本人を対象としたいくつかの小規模な疫学研究では、大豆摂取が多いと前立腺がんのリスクが低下する傾向を示唆している(Morton et al., 1997)。前立腺がんと環境 EDCs 暴露とが関連する可能性を示す疫学調査のデータは限られているが、主に職業暴露からのものであり、全てで体内暴露に関する情報が欠けている。PCB に職業暴露された作業従事者を対象にした研究では、PCBs と前立腺がんとの関連性は認められていない(Bertazzi et al., 1987; Brown, 1987; Sinks et al., 1992)。イタリアのセブソでの TCDD 暴露事故後に、前立腺がんが有意に増加したとの報告はない(Bertazzi et al., 1993)。同様に、TCDD に暴露された労働者の国際登録に基づいたコホート研究でも、前立腺がんによる死亡率の上昇は認められていない(Saracci et al, 1991)。ドイツ(Becher et al., 1996)および米国(Fingerhut et al., 1991)での作業従事者を対象にした他の研究では、限られた症例数ではあるが、前立腺がんの死亡率が統計学的に有意ではない軽度の上昇を示した。脂肪組織(1998 年に採取した)中の DDE 濃度を用いた回帰分析でも、DDE と前立腺がんの死亡率との間に正の相関は認められなかった(Coco and Benichou, 1998)。カナダの農業従事者を対象にした、カナダ死亡統計データベースと連携した後ろ向きコホート疫学研究では、除草剤を散布した面積と前立腺がんによる死亡数との間に弱い統計学的に有意な相関が認められた(Morrison et al., 1993)。しかし、前立腺の腺がんの発症要因の一つとして、化学物質への暴露と内分泌かく乱作用の可能性を除外することはできない。

5.4.5.2 実験データ 前立腺がんの病因についての実験研究は、適切な研究用動物モデルが存在しないため進まなかった(Bosland, 1992)。げっ歯類がヒトのモデルとして妥当かどうか疑わしい。前立腺がんはヒトには頻発するのに対し、実験用のげっ歯類では希である。しかし、ラットの系統や投与量および投与期間によってはホルモン処置により、発症頻度を大きく上昇させることができる(Bosland, 1992)。イヌは前立腺がんになることがあるが、ヒトのモデルとしての妥当性についてはさらに研究が必要である。植物エストロゲンの前立腺がんに与える影響についての実験的研究はほとんどない。動物による3件の研究では、大豆に腫瘍発生を低減させる作用があることがわかった(Lee et al, 1991; Messina et al., 1994)。ゲニステインは、化学物質で誘発したラットの前立腺がんを抑制することが示されている(Pollard et al., 2000)。緑茶のポリフェノールであるEGCGは、ヌードマウスに移植したヒト前立腺がんや乳がんの大きさを急速に縮小させることが知られており、アジアの一部の国々でのこれらの腫瘍による死亡率が低いのは、緑茶を飲んでいるためであるとする仮説もある。最近の研究では、EGCGがAR遺伝子の転写を抑えることによりアンドロゲン作用を阻害する可能性が示されている(Ren et al., 2000)。2年間のバイオアッセイでは前立腺がんを誘発する化学物質はごくわずかしきり同定されていない(Huff et al., 1991a, 1991b)。前立腺がんのためのトランスジェニックマウスモデルが開発され、ホルモン応答要素に関する研究や、化学物質が前立腺がんの多段階の進行に及ぼす影響に関する研究に利用されている(Gingrich et al., 1996)。これらのモデルを用いた研究から、今後、前立腺がんの病因についての情報が得られるであろう。

5.4.5.3 前立腺がんについての結論と勧告 実験データ(本章 5.1.6.5.1 参照)から、前立腺の発達あるいは前立腺がんが発生しやすい傾向は、周産期/出生後のエストロゲンおよび植物エストロゲン、そしておそらくアンドロゲンやAhRsへの暴露によっても影響を受けることが知られている。数少ない前立腺がんの疫学的研究では、体液中又は組織中の暴露量を測定していない。PCB、TCDD、DDTの暴露研究では、前立腺がん増加との関連は示されなかった。除草剤や多環芳香族炭化水素への暴露は前立腺がんと関係があるとされるが、その根拠は希薄で、メカニズムも解明されておらず、更なる研究が必要である。前立腺がん発症に関わる他の環境要因(遺伝、食事、内分泌の状況など)の影響についてはほとんどわかっていない。

5.4.6 甲状腺がん

5.4.6.1 ヒトでのデータ 第3章と5.3項で述べたように、甲状腺は種々の内分泌機能、代謝機能、生理機能において極めて重要な役割を果たしている。甲状腺ホルモンは、成長および発達過程で特に重要であり、いくつかの環境中化学物質(ある種のPCBsなど)は抗甲状腺作用を有することが知られている(Porterfield and Hendry, 1998)。また甲状腺ホルモンは、がんの発生過程にも関与してお

り、腫瘍の形成、進行、転移に影響を及ぼす(Guernsey and Fisher, 1990)。甲状腺がんはまれながんで、死に至ることはめったになく、女性の発生率は男性の2~3倍である(Landi et al., 1998)。北欧諸国における発生率ももつとも高い(Coleman et al., 1993)。臨床的に明らかな疾患とは別に、剖検で、調べた50%以上に小さな潜在性甲状腺腫瘍が確認されている。ヒトの甲状腺がん誘発因子として知られているのは、X線と電離放射線だけである(NRC, 1990; Lomat et al., 1997)。ヨウ素が欠乏した地域に住む住民は、適切な量の甲状腺ホルモンを産生できず、甲状腺に過形成的病変が生じる。これらのヨウ素欠乏者に甲状腺がんの発生が多いかどうかについては、相反する結果が出ている(Galanti et al., 1995)。疫学研究では、甲状腺腫および甲状腺結節は甲状腺がんのリスク因子とされている(Ron et al., 1987)。グレーブス病および橋本病は、甲状腺がんに先行して発症することが多く、がんの発症過程の一部である可能性がある。慢性甲状腺腫の患者に甲状腺がんを発生させるには、TSH受容体の持続的な刺激が重要であるという証拠もある(Shi et al., 1991)。ヒトの甲状腺に発がん作用をもつことが確認されている環境中化学物質は、今のところ知られていない。ヒトの甲状腺がんの病因はほとんど解明されておらず、限られた発生動向のデータが入手できるだけである。

5.4.6.2 実験データ げっ歯類とヒトとは、視床下部-脳下垂体-甲状腺フィードバック系が共通の生理機能を有しており、げっ歯類の化学的発がん性試験では、甲状腺は標的器官となりやすい(Huff et al., 1991a, 1991b)。農薬240種の発がん性に関する総説では、少なくとも24種(10%)がげっ歯類に甲状腺濾胞細胞腫を発生させている(Hurley et al., 1998)。芳香族アミンなど他の化学物質とは異なり、農薬(おそらくアセトクロール以外の)による甲状腺がん発症には、変異原性は主要な決定要因ではないようである(Hill et al., 1989)。遺伝毒性をもたない物質の作用機序は、視床下部-脳下垂体-甲状腺軸の様々な混乱を介して起きる血清中のTSH濃度の持続的上昇によると考えられる(Kanno et al., 1996)(3.5項参照)。甲状腺に対するもっとも強力な発がん物質はTPO阻害剤であり、血清甲状腺ホルモン濃度を著しく低下させ、負のフィードバックにより下垂体からのTSHの過剰分泌を誘発する。極めて強いTPOsは、チオナミド(チオ尿素、エチレンチオ尿素、プロピルチオウラシルなど)やアミノトリアゾールである(Hill et al., 1989)。これらの物質が作用する過程でフリーラジカルが発生し、他の酵素を阻害し、タンパク質やおそらくDNAとも結合することも示されている(Krauss and Eling, 1987)。その他の化学物質(農薬のクロフェンテジン、フェンブコナゾール、ペンタクロロニトロベンゼンなど)は、肝での代謝や甲状腺ホルモンの分泌を促進しているようである。

TCDD、PCBs、PBBsのような環境中化学物質も甲状腺ホルモンの代謝を亢進させ、その結果甲状腺新生物を増加させる可能性がある(Barter and Klaassen, 1992)。PCBsは、T₄と血清の輸送タンパク質との結合部位を阻

害し、T₄の血清からのクリアランスの亢進と、組織利用率の低下を引き起こすことも示されている(Brouwer and Van den Berg, 1986)。PCBsは甲状腺受容体に直接結合することはない(Cheek et al., 1999)。

5.4.6.3 甲状腺がんについての結論と勧告 特定のEDCs暴露と甲状腺がんが直接関係するという証拠はヒトの実験データからは支持されない。しかし、いくつかのEDCsが視床下部-脳下垂体-甲状腺軸に影響することがある。ヒト甲状腺発がん過程を理解するためには、種々のホルモン系の間での基本的な相互作用メカニズムを解明する必要がある。

5.4.7 がんについての結論と勧告

EDCsがホルモン依存性のヒトのがん発生に寄与している可能性については、生物学的蓋然性といくつかの実験的根拠はあるものの、現在の科学水準では、その因果関係を明確にする証拠は得られていない。精巣がんの場合、そのような因果関係はヒトでは検討されていない。EDC暴露との関連が検討されている場合(主に乳がん)でも、全体的な因果関係の根拠の強さは弱い。しかし、PCBs、ディルドリン、あるいは未評価の他の化学物質などの内分泌かく乱化学物質が、(女性あるいは男性で)乳房、子宮内膜、前立腺、精巣での悪性腫瘍の発生率に、なんらかの役割を果たしているとする仮説を完全に排除するのに十分な情報もない。さらなる研究は、小児期あるいはそれ以後の人生における、内分泌の影響を受けやすい部位でのがんの発生に関連して、ヒト発達の重要な時期(胎児期、思春期など)での内分泌かく乱化学物質への暴露を評価することに重点を置くべきである。がん登録制度は、これからも、がん発生に関する地理的および時間的傾向について仮説の検証に役立つ有益な情報を提供するであろう。

5.5 EDCsの有害影響を受ける可能性のある他の内分泌系

本章では、生殖系、中枢神経系、免疫系、内分泌作用部位でのがん焦点を当ててきた。しかし、広い意味での内分泌かく乱は、これらの標的部位以外にも包含し、また、性ホルモンや甲状腺ホルモン以外のホルモンも関係していることは明らかである。成長ホルモン、インスリン、副腎皮質ホルモンのような他のホルモンやその標的器官へのEDCsの影響の可能性については、現在入手できる研究が非常に限られるため、ここでは詳細に取上げない。これらのうちいくつかのホルモンの生理的役割については第3章で概説しているが、これらの系が明らかにEDCsによる有害な影響を受けやすいことを示している。他の内分泌系について進行中の研究の一例として、グルココルチコイドについて以下に簡単に解説する。

視床下部-脳下垂体-副腎軸内分泌系の発達および機能については第3章(3.4参照)で述べた。グルココルチコイドは、性ホルモン受容体と同じ受容体の仲間に属する細胞内GRsと結合する。この二つの系には、受容体の合成や受容体の機能の調整などに類似点が多く、このため

グルココルチコイド系も外因性化学物質による妨害の影響を受けやすい可能性がある。ほとんどの細胞はGRを有しているが、肝臓、視床下部、脳下垂体、海馬といった標的器官に大量に存在している。グルココルチコイドは体内で多数の機能を持つ(代謝、心血管系、発達、免疫抑制、抗炎症など)ことから、EDCsにより阻害される可能性は高い。例えば、正常な胎児の発達において、グルココルチコイドは肺界面活性物質の分泌および神経系における神経堤細胞の調節/分化にとりわけ重要な役割を果たしている。慢性的なストレスなどで、グルココルチコイドに長期かつ過剰に暴露されると、学習や記憶の過程に関与する海馬の神経変性が引き起こされることが最近示された。また同様に、行動に対する影響がGRノックアウトマウスで観察されている(De Kloet et al., 1998; Sapolsky, 1996)。

実験研究により、外因性化学物質がグルココルチコイドの恒常性を阻害する、いくつかのメカニズムが示されている。もっともよく知られているのは、DDTの代謝物であるDDDが副腎皮質細胞内で細胞毒性を発揮することである(Nelson and Woodard, 1949; Adamson et al., 1973)。そのため過去には*o,p'*-DDDがコルチゾール分泌抑制薬として用いられたこともあった。DDTの別の代謝物であるメチルスルホニル-DDEも副腎毒性を有しており(Lund et al., 1988)、マウスに体重1kgあたり12mgを単回投与すると、コルチコステロンの合成能が低下し、その作用は少なくとも40日間持続した(Jönsson, 1994)。このメカニズムには、CYP11b1(副腎皮質にのみ存在するミトコンドリア酵素)の生物活性化、ミトコンドリア傷害が関与し、最終的に細胞毒性が発現する(Lund and Lund, 1995; Jönsson et al., 1991)。

副腎皮質酵素の阻害によってもグルココルチコイドの恒常性がかく乱される可能性がある。アゾール化合物(アロマトーゼ阻害剤など、第3章3.12.5.2および3.12.5.3参照)については、性ホルモン合成に関与するチトクロームを阻害することは既に述べたが、これらがグルココルチコイド経路にも影響する可能性がある。いくつかの薬剤(ケトコナゾールやメチラポンなど)は、強力なグルココルチコイド合成阻害剤として知られている(Couch et al., 1987)。グルココルチコイドと性ホルモンの合成経路は、コレステロールが17-ヒドロキシプレグネノロンを経て17-ヒドロキシprogesteroneへ代謝される最初の段階が同じであるため、相互作用をする可能性がある。17-ヒドロキシprogesterone以降の代謝を行う副腎皮質酵素を阻害すると、性ホルモン産生量が増加するというデータもある。機構論的な*in vitro*研究により、グルココルチコイドからアンドロゲン産生への移行は、性ホルモン産生のための基質の利用が増すことにより起こることが示されている(Mesiano et al., 1999)。従って、副腎皮質でのアンドロステンジオンおよびデヒドロエピアンドロステロンの産生は、通常はあまり重要でないが、病的状態や副腎皮質機能亢進性思春期徴候のような特定の時期においては重要になるかもしれない(Papadimas, 1997)。

最後に、外来性化学物質もまた、GRと結合することに

よってグルココルチコイドの恒常性を阻害する可能性がある。外来性化学物質が器官内の GR の密度を、上向きおよび下向きのいずれにも調整することを示す研究もある(Budziszewska et al., 1995; Bellingham, 1992)。最近の *in vitro* でのデータからは、外来性化学物質が GR に直接結合することも示唆されている。Johansson ら (1998) は、どこにでもある 24 種のメチルスルホニル-PCBs を調べたところ、数種のメチルスルホニル-PCBs は、マイクロモルの濃度で、GR 結合においてデキサメタゾンと競合することを見出した。ヒト GR とレポーター遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣細胞での研究もその一つであり、3-メチルスルホニル-2,5,6,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニルは GR で拮抗作用があることが示された。

このような実験モデルからの結果は野生生物の観察結果からも支持されており、グルココルチコイド系のかく乱が現実には起きていることを示している。カナダにおける研究では、汚染水域の魚類は、ストレスにตอบสนองしてコルチゾールを合成する能力が低下していることを示している (Hontela, 1998)。Lorentzon ら (1999) は、セグロカモメ (*Larus argentatus*) の胎芽中の現在の有機塩素濃度と、血中コルチコステロン濃度およびコルチコステロン依存性中間代謝酵素活性とは、負の相関を示すことを最近発表した。DDT およびコルチコステロンが、オタマジャクシの上顎に類似の病理学的変化を誘発するという所見から、DDT がコルチコステロンと類似しているのか、あるいは DDT がストレスを誘発して濃度が上昇したコルチコステロンを介して作用するのかという疑問が生じている (Hayes et al., 1997)。

上述の実験動物あるいは野生生物の所見から判断すると、DDT や PCBs などある種の EDCs がグルココルチコイドの恒常性に影響を与える可能性があるのは明らかである。ヒト免疫抑制におけるグルココルチコイドの役割の重要性はわかっているものの、環境中 EDCs 暴露と副腎皮質機能に関する研究はいまだに行われていない (本章 5.4.1.2 参照)。若年期におけるホルモンの恒常性変化が成人以降の疾患発生に果たす役割については、比較的新しい研究領域であるが (Marmot and Wadsworth, 1997)、内分泌かく乱に関する議論に関連することは明確である。例えば、胎児期にグルココルチコイド濃度が高いと、後の糖尿病発症に影響する可能性があることは既に述べた (第 3 章、3.2.3 参照)。この分野において今後さらに研究が必要であることは間違いない。