

〔綜説〕

## 環境ホルモンとアレルギー

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学  
稲寺秀邦**Key words** : allergy — endocrine disruptors — Th1/Th2

はじめに

環境ホルモン（内分泌攪乱物質）とは、動物の生体内に取り込まれた場合、生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性物質の総称である<sup>1)2)</sup>。その定義は、「生体の恒常性、生殖、発生、あるいは行動に参与する種々の生体内ホルモンの合成、貯蔵、分泌、体内輸送、結合、ホルモン作用そのもの、あるいはクリアランス、などの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」とされている。環境ホルモンの野生生物に対する影響として、魚類のメス化<sup>3)</sup>、メスの巻貝類のペニスの異常な発育（インボセックス）<sup>4)</sup>、ワニのペニスの萎縮<sup>5)</sup>等の事例が報告されている。一方、ヒトに対する健康影響として、精子の数や質への影響<sup>6)</sup>、乳がんの増加<sup>7)</sup>、子宮内膜症との関連<sup>8)</sup>等が推測されている。環境ホルモンの多くは女性ホルモンであるエストロゲンの類似作用を示すものが多く、これらの化学物質は環境エストロゲンと呼ばれている。

本稿では、はじめに環境ホルモンの作用機構について述べ、次に免疫アレルギー疾患との関連について考察する。

## 1. 環境ホルモンの作用機構

環境ホルモンの生体侵襲機構を理解するためには、

**ENDOCRINE DISRUPTORS AND ALLERGY**

Hidekuni Inadera

Department of Public Health, Toyama Medical and Pharmaceutical University

**Abbreviations** : **BPA** bisphenol A ; **DEP** diesel exhaust particle ; **DES** diethylstilbestrol ; **E2** 17 $\beta$ -estradiol ; **IL** interleukin ; **MCP-1** monocyte chemoattractant protein-1 ; **NF- $\kappa$ B** nuclear factor- $\kappa$ B ; **SLE** systemic lupus erythematosus

稲寺秀邦：富山医科薬科大学医学部公衆衛生学〔富山県富山市杉谷 2630〕

E-mail : inadera@ms.toyama-mpu.ac.jp

ホルモンの作用機構を理解する必要がある。生体内に存在するホルモンは水溶性ホルモンと脂溶性ホルモンに大別できる。水溶性ホルモンは細胞膜を通過できないため、細胞膜に受容体が存在する。これに対して脂溶性ホルモンは、細胞膜を透過することができ、その受容体は主に細胞内に存在する。その多くは核内にて機能を発現することから核内受容体と呼ばれている。

核内受容体は、標的遺伝子の発現制御に関わり、リガンド依存的に転写を制御するリガンド誘導性転写制御因子である<sup>9)</sup>。核内受容体として、ステロイドホルモン（エストロゲン、グルココルチコイドなど）の受容体、甲状腺ホルモンの受容体、ダイオキシンの受容体などが知られている。

エストロゲン受容体を例にとると、リガンドのエストロゲンが結合すると、核内で遺伝子上にあるエストロゲン応答配列に結合し、近傍の標的遺伝子の転写を調節し、エストロゲン作用が発現される<sup>10)11)</sup>。エストロゲン受容体は Sp1, AP1 等、他の転写因子と相互作用をすることにより、遺伝子の発現に影響を及ぼすことも報告されている<sup>10)11)</sup>。このように古典的な genomic 経路以外に、最近エストロゲン受容体は細胞膜上に存在し non-genomic に細胞内情報伝達系に影響を及ぼすことが明らかになっている<sup>12)</sup>。環境ホルモンの多くは脂溶性であり、構造的に安定で代謝を受けにくい物質も多く、生物濃縮を受け、脂溶性ホルモンの受容体に影響を及ぼすものが多い<sup>2)</sup>。

## 2. 環境エストロゲンの免疫系に及ぼす影響

免疫応答には雌雄差が存在し、一般にメスはオスより強い応答性を示す<sup>13)</sup>。また成人において血中 IgM 値は女性のほうが高値を示すが、思春期前には差異は認められない。すなわち思春期以降の性ホルモン分泌が、免疫応答に影響を与えている<sup>13)</sup>。自己免疫疾患の発症は圧倒的に女性に多いことから、エストロゲンが免疫応答に影響を与えることは明らかであ

る<sup>14)15)</sup>。

われわれは、環境エストロゲンの免疫系への影響、特にケモカイン産生に及ぼす影響ならびにその分子機構を *in vitro* で検討した<sup>16)</sup>。その結果、環境エストロゲンはケモカイン monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産生を低下させ、その分子機構のひとつは、ヒト MCP-1 遺伝子発現調節領域に存在する nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 領域を介したものであった<sup>16)</sup>。NF- $\kappa$ B は種々のサイトカインが様々な刺激に応じて発現が上昇する時に、重要な役割を演じる転写調節因子である。このため、環境エストロゲンは MCP-1 のみならず、その他のケモカイン・サイトカイン産生にも影響を与え、免疫系やアレルギー反応に影響を及ぼす可能性が推測される。

近年、自己免疫疾患患者が増加していることが報告されている。厚生省（当時）特定疾患の疫学に関する研究班により行われた医療受給者全国調査によると、過去 30 年間に systemic lupus erythematosus (SLE)、強皮症、皮膚筋炎、特発性血小板減少性紫斑病の増加が報告されている。自己免疫疾患の発症にエストロゲンが関与していることはよく知られており、SLE、関節リウマチ、橋本甲状腺炎などの疾患は女性に圧倒的に多い<sup>14)15)</sup>。免疫系は免疫寛容という精巧な機構により、自己の成分には免疫応答を起こさないように制御されている。自己免疫疾患はこの免疫寛容の破綻により生じると一般に考えられているが、その破綻機序に関しては不明な点が多い。

われわれはマウス自己免疫疾患モデルにおいて、環境エストロゲンの自己抗体産生に及ぼす影響を検討した<sup>17)</sup>。BWF1 マウスは加齢に伴い、ヒト SLE と酷似した所見を示し、1 年以内に 95% 以上がループス腎炎による腎不全により死亡する。SLE モデルマウスとして BWF1 マウスを用い、エストロゲンおよび環境エストロゲンの影響を検討した<sup>17)</sup>。卵巣を摘出した若齢マウスの皮下に、17 $\beta$ -estradiol (E2)、環境ホルモン：ビスフェノール A (BPA)、合成エストロゲン：ジエチルステルベストロール (DES) をつめたシリコンチューブを包埋し、B1 細胞の自己抗体産生に及ぼす影響を検討した。E2、BPA、DES を包埋したマウスいずれにおいても B1 細胞からの抗赤血球自己抗体の産生が促進された。この結果は生体において、環境エストロゲンが自己抗体の産生亢進を引き起こすことを直接証明するものである。BPA は環境中から暴露される量でも、生体内でエストロゲン作用を有することが報告<sup>18)</sup>されて

おり、環境エストロゲンは環境中からの暴露により、自己抗体の産生を誘導する可能性がある。妊娠中に DES を投与された母親より生まれた子供に自己免疫疾患の発症が高いことも報告<sup>19)20)</sup>されており、環境エストロゲンの暴露が、感受性の高い個体に起ると、自己抗体の産生増悪や自己免疫疾患の発症に影響を与える可能性がある。

### 3. 環境ホルモンとアレルギー

今日、気管支喘息、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎の 3 大アレルギー疾患が、著しく増加しており、その成因解明と効果的な予防・治療戦略の構築は急務の課題である。これらの疾患の発症・進展には遺伝的素因と環境要因が複雑に関与しているが、短期間に遺伝的素因が急激に変化することは考えにくい。今日のアレルギー疾患の増加に環境要因の寄与が強いことは明らかである。これらの疾患の増加と環境ホルモン問題がほぼ同時期にクローズアップされたことより、両者の関連性が疑われているものの、直接の裏付けは乏しい。

サイトカインは生理的に性ホルモンにより様々な制御を受けている。このため、性ホルモン作用を模倣したり攪乱する化学物質が、サイトカインへの影響を介して、免疫系の応答に影響を及ぼす可能性は十分に予想される<sup>21)</sup>。しかし実際に環境中から暴露される量により、生体がどの程度影響を受けるかについては十分明らかにされていない。また生体への暴露形態は、経口、経気道、経胎盤暴露等様々であり、暴露経路や、暴露を受ける個体の性や年齢等の違いにより感受性が異なる可能性も推測される。

スギ花粉症など気道を場とするアレルギー反応を増悪させる要因として、大気汚染物質、なかでもディーゼル車から排出される粒子、ディーゼル排気粒子 (DEP: diesel exhaust particle) との関連がマウスを用いたモデルで明らかにされている<sup>22)</sup>。DEP は、生殖器系に影響を与えることが知られており、環境ホルモンのひとつである<sup>23)</sup>。マウスに DEP を繰り返し投与すると気管支喘息様の病態が発現し、このような喘息様病態の発現には、様々な活性酸素が関与する<sup>24)</sup>。またヒトの気道上皮細胞培養系に DEP を添加すると、NF- $\kappa$ B を介して IL-8、GM-CSF が増加するが、その分子機構にも活性酸素が関与している<sup>25)</sup>。DEP などの大気汚染物質は、直接的には上皮組織の細胞に作用し、透過性、繊毛運動、粘液分泌、サイトカイン産生など

の機能に影響を及ぼすと共に、間接的にはアレルギーにも作用しその抗原性を修飾する可能性がある<sup>26)</sup>。以上のように、DEPをはじめとする大気汚染物質は気道を場とするアレルギー反応の増悪要因である。

高本らは、環境エストロゲンBPAのTh1/Th2バランスに及ぼす影響について検討している<sup>27)</sup>。その結果BPAは、in vitro, in vivo いずれにおいてもTh2細胞からのIL-4産生を上昇させることを明らかにした。BPAのTh2細胞に及ぼす影響には、肯定的な報告<sup>28)</sup>と否定的な報告<sup>29)</sup>があり、実験系により異なった結果が得られている。栗林らは、環境ホルモンのひとつ有機スズ化合物が、Th2細胞の分化を促進すること、マウスの気道過敏症を増悪させることを報告している<sup>30)</sup>。

このように環境ホルモンがアレルギー疾患の増加に結びつく可能性が次第に明らかにされつつあるが、ヒトにおいてアレルギー疾患の増加にどの程度関与するかについては、さらに詳細な検討を重ねるとともに、今後の疫学調査の結果を待つ必要がある。

#### 文 献

- 1) Colborn, T. : Environmental estrogens ; health implications for humans and wildlife. *Environ. Health Perspect.* **103**, 135-136, 1995.
- 2) McLachlan, J.A. : Environmental signaling : what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr. Rev.* **22**, 319-341, 2001.
- 3) Jobling, S., Coey, S., Whitmore, J.G., Kime, D.E., Van Look, K.J., et al. : Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biol. Reprod.* **67**, 515-524, 2002.
- 4) Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M. and Morita, M. : Effects of triphenyltin chloride and five other organotin compounds on the development of imposex in the rock shell, *Thais clavigera*. *Environ. Pollut.* **95**, 85-91, 1997.
- 5) Guillette, L.J. Jr., Brock, J.W., Rooney, A.A. and Woodward, A.R. : Serum concentrations of various environmental contaminants and their relationship to sex steroid concentration and phallus size in juvenile American alligators. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **36**, 447-455, 1999.
- 6) Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E. and Main, K.M. : Testicular dysgenesis syndrome ; an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.* **16**, 972-978, 2001.
- 7) Wolff, M.S., Toniolo, P.G., Lee, E.W., Rivera, M. and Dubin, N. : Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 648-652, 1993.
- 8) Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E., Dmowski, W.P. and Becker, J.L. : Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* **21**, 433-441, 1993.
- 9) Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., et al. : The nuclear receptor superfamily : the second decade. *Cell* **83**, 835-839, 1995.
- 10) Nilsson, S., Makela, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., et al. : Mechanism of estrogen action. *Physiol. Reviews* **81**, 1535-1565, 2001.
- 11) Muramatsu, M. and Inoue, S. : Estrogen receptors : How do they control reproductive and non-reproductive functions? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **270**, 1-10, 2000.
- 12) Norman, A.W., Mizwicki, M.T. and Norman, D. P. : Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 27-41, 2004.
- 13) Olsen, N. J. and Kovacs, W.J. : Gonadal steroids and immunity. *Endocr. Rev.* **17**, 369-384, 1996.
- 14) Whitacre, C.C., Reingold, S.C. and O'Looney, P. A. : A gender gap in autoimmunity. *Science* **283**, 1277-1278, 1999.
- 15) Whitacre, C.C. : Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunol.* **2**, 777-780, 2001.
- 16) Inadera, H., Sekiya, T., Yoshimura, T. and Matsushima, K. : Molecular analysis of the inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression by estrogens and xenoestrogens in MCF-7 cells. *Endocrinology* **141**, 50-59, 2000.
- 17) Yurino, H., Ishikawa, S., Sato, T., Akadegawa, K., Ito, T., et al. : Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicol. Sci.* **81**, 139-147, 2004.
- 18) Akingbemi, B.T., Sottas, C.M., Koulova, A.I., Klinefelter, G.R. and Hardy, M.P. : Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology* **145**, 592-603, 2004.
- 19) Noller, K.L., Blair, P.B., O'Brien, P.C., Melton, L.J. 3rd, Offord, J.R., et al. : Increased occurrence of

- autoimmune disease among women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Fertil. Steril.* **49**, 1080-1082, 1988.
- 20) Wingard, D.L. and Turiel, J. : Long-term effects of exposure to diethylstilbestrol. *West J. Med.* **149**, 551-554, 1988.
- 21) 稲寺秀邦 : 内分泌攪乱化学物質の免疫系メディエーターに及ぼす影響. 生体統御システムと内分泌攪乱化学物質 (井口泰泉, 井上 達編), シュプリンガー・フェアラーク (印刷中)
- 22) Takafuji, S., Suzuki, S., Koizumi, K., Tadokoro, K., Miyamoto, T., et al. : Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* **79**, 639-645, 1987.
- 23) Yoshida, S., Sagai, M., Oshio, S., Umeda, T., Ihara, T., et al. : Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. *Int. J. Andrology* **22**, 307-315, 1999.
- 24) Sagai, M., Furuyama, A. and Ichinose, T. : Biological effects of diesel exhaust particles. III. Pathogenesis of asthma like symptoms in mice. *Free Radical Biol. Med.* **21**, 199-209, 1996.
- 25) Takizawa, H., Ohtoshi, T., Kawasaki, S., Kohyama, T., Desaki, M., et al. : Diesel exhaust particles induce NF- $\kappa$ B activation in human bronchial epithelial cells in vitro : importance in cytokine transcription. *J. Immunol.* **162**, 4705-4711, 1999.
- 26) Pandya, R.J., Solomon, G., Kinner, A. and Balmes, J.R. : Diesel exhaust and asthma : hypothesis and molecular mechanisms of action. *Environ. Health Perspect.* **110** (Suppl 1), 103-112, 2002.
- 27) Tian, X., Takamoto, M. and Sugane, K. : Bisphenol A promotes IL-4 production by Th2 cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **132**, 240-247, 2003.
- 28) Lee, M.H., Chung, S.W., Kang, B.Y., Park, J., Lee, C., et al. : Enhanced interleukin-4 production in CD 4+ T cells and elevated immunoglobulin E levels in antigen-primed mice by bisphenol A and non-ylphenol, endocrine disruptors : involvement of nuclear factor-AT and Ca 2+ . *Immunology* **109**, 76-86, 2003.
- 29) Yoshino, S., Yamaki, K., Yanagisawa, R., Takano, H., Hayashi, H., et al. : Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of lymphoid cells, and Th1 and Th2 immune responses in mice. *Br. J. Pharmacol.* **138**, 1271-1276, 2003.
- 30) Kato, T., Uchikawa, R., Yamada, M., Arizono, N., Oikawa, S., et al. : Environmental pollutant tributyltin promotes Th2 polarization and exacerbates airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* **34**, 1312-1321, 2004.

167/12 of 41 DIMDI: EMBASE (EM90) © 2005 Elsevier B.V.

ND: EM2005261644

AU: Inadera H

TI: Endocrine disruptors and allergy

SO: Japanese Journal of Allergology; VOL: 54 (5); p. 451-454  
/2005/

LA: JAPANESE

AL: JAPANESE

CY: Japan

ISSN: 0021-4884

CO: ARERA

CS: inadera@ms.toyama-mpu.ac.jp

DT: Journal

RN: 0030

CT: ALLERGY/\*; TH1 CELL; TH2 CELL; EXHAUST GAS; SYSTEMIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS; GENOMICS; ARTICLE; ENDOCRINE DISRUPTOR/\*; 4,4'  
ISOPROPYLIDENEDIPHENOL; ESTRADIOL; CYTOKINE; MONOCYTE  
CHEMOTACTIC PROTEIN 1; IMMUNOGLOBULIN ENHANCER BINDING  
PROTEIN

TE: 4,4' isopropylidenediphenol/80-05-7; estradiol/50-28-2

CR: 80-05-7; 50-28-2

CNOTE: Copyright 2005 Elsevier B.V., All rights reserved.

ET: 13 ... Dermatology and Venereology

26 ... Immunology, Serology and Transplantation