

に設計されたものではない。生殖能という最重要の問題に対し、確定的な測定尺度(精子数と剖検結果)のうちどちらが高い予測力を示すかを確認するため、RACBデータベースに含まれる72種の化学物質のデータが評価された(Chapin et al., 1997b)。マウスの発情周期の延長は、新生児数の減少と相関しており、この関係はF₀世代よりF₁世代で強く、対照動物では相関性はみられなかった。精子の異常率が15%を上回るか、運動率が37%を下回ると、生殖能が低下した。モデルに精子数を考慮に加えても、これらの推定値は改善されなかった。このデータから、精巣上体の精子数、運動率、発情周期、精巣・精巣上体重量は、生殖機能全体の完全な代替指標とはならないまでも有用であることがわかる。精巣上体精子数は、20%減少すると生殖能が低下するなど、多くの研究において生殖能との相関性が示されている。これらの研究は被験物質によって影響を受ける標的器官に焦点をあてているが、有害作用をもたらす主要な機構の一つに内分泌かく乱が含まれることを示す証拠を提示してはいない。

5.1.3.4 受胎能と生殖能についての結論 以上の研究から、受胎の遅れと高濃度の環境汚染物質への暴露との関連性が明らかになった。しかし、正常なヒトの生殖を変化させ妊娠までの期間を長引かせる一連の複雑な問題が関わっているため、妊娠までの期間の変化と内分泌かく乱との関係は推測にとどまる。その上、妊娠までの期間は両パートナーの特性に負うところが大きい(Weinberg et al., 1994)。しかしながら、妊娠までの期間を表すモデルは、精子の質における地域差の重大さを探る際の補強的証拠として有用である。

5.1.4 自然流産

5.1.4.1 方法論と病理生理学 自然流産とは、生存可能な状態に達する前に、または多くの場合最終月経の初日から数えて20週未満に、体重500g以下の胎児が失われることである。多くの妊娠が臨床的に気付かれずに自然に停止することを想定すると、自然流産の発生率は全妊娠例の50%と推定される。早期胎児死の判定の難しさは、他で検討している(Lasley and Overstreet, 1998)。

自然流産の原因として知られているのは、おもに妊娠第1期における染色体異常である(French and Bierman, 1972)。妊娠第2期の自然流産は、子宮の異常によることが多い。自然流産のリスク因子には、高齢の母親、出産回数が増加、高齢の父親、自然流産の既往歴、化学療法などの治療薬、放射線や麻酔薬への暴露などがある。喫煙や飲酒も、単独であるいは組み合わされることで影響を及ぼし、コカインなどの麻薬による薬物乱用も胎児毒性に関連することがある(Arbuckle and Sever, 1999)。

自然流産へ及ぼす環境の影響を解き明かすのは困難である。最近発表された総説(Arbuckle et al., 1999)では、農薬への暴露と自然流産の関連を調べるさいの問題点を解説しているが、方法論の改善の必要性をも明らかにしている。その論点が指摘するのは、他の化学物質への暴露にも同様にあてはまる問題点である。すなわち、女性への暴露の性質、血液の化学分析による暴露の確認、サ

ンプル規模、低参加率による選択の偏り、自然流産女性群と対照群における識別想起率が不十分(poor differential recall rates)、妊娠診断時の症例確認率、妊娠の有無の低確認率、自然流産既往に対する調整が不十分といった、データに関して生ずるずれである。その上、多くの農薬が流産との関連性については研究されていない。これまでのほとんどの研究において、自然流産と関連性を示す暴露濃度については報告がない。(Arbuckle et al., 1999)。

5.1.4.2 ヒトにおける化学物質暴露からの証拠 農薬への全暴露例のうち、フェノキシ系除草剤の研究がもっとも進んでいる。Ashengrau & Monson(1989, 1990)は、2,4-D への父親の暴露が流産リスクを高めることを明らかにした。DBCP は主として男性の不妊症を引き起こすと言われてきたが、自然流産との関係も指摘されている(Potashnik et al., 1984)。有機塩素系農薬に暴露した作業員の妻で高い自然流産と死産リスクが確認された(Rupa et al., 1991)。インドにおいては流産や死産を起こした女性で、DDT 濃度が高いことがわかった(Bercovici et al., 1983; Saxena et al., 1983)。有機塩素系およびカーバメート系農薬は、胎盤を通過しおそらくは胎児死亡を起こすとする証拠もある(Arbuckle and Sever, 1999)。

Savitzら(1997)は、1986年カナダの農業国勢調査の対象であったオンタリオ州の農業に従事するカップル1,898組で、3,984例の妊娠例の結果を分析した。農薬の男性への暴露は、受精前3カ月間の体験に基づいた。チオカーバメート、カルバリル、あるいは種類が特定されていない農薬の使用と関連して自然流産を増加していた。アトラジンをはじめとするトリアジン系除草剤や2,4-Dの使用と、早産のリスクとの間にも関連性がみられた。

幼児期に HCB に暴露し、重症の晩発性皮膚ポルフィリン症を発症した女性たちが、およそ40年間にわたって追跡調査された。生存する被害者の多くに HCB は依然として残留している。これらの女性の妊娠経過を調べるうちに、血清 HCB 濃度が高いと自然流産率が高いという想定外の結果が出た。この調査結果を、地域住民を対象とし、2つの対照集団で評価した。すべての観察所見を総合すると、検出限界ぎりぎりの濃度でも影響が認められることが明らかであった(Jarrell et al., 1998)。これらの観察結果は、確認のためさらに調査が必要である。

上記のいずれの暴露例でも農薬暴露と自然流産との間の因果関係を立証できず、内分泌かく乱作用も確認できなかった。しかし、多くの農薬がエストロゲン様、抗アンドロゲン様、抗プロゲステロン様活性を有することがわかった(第3章3.12参照)。自然流産との関連で懸念されるのは、着床とヒトの妊娠を維持する上できわめて重要なプロゲステロンに作用する化合物である(Csapo et al., 1976)。黄体を除去してプロゲステロン産生を阻害(Csapo et al., 1976)、あるいはミフェプリストンのような抗プロゲステロン剤を投与してプロゲステロン機能を障害(RU-486; Scheepers et al., 1999)すると、結果として自然流産を引き起こす。高用量のエストロゲン、いわゆる“性

交後用経口避妊薬”が、避妊手段を取らない性交渉後の着床を防ぐために使用されることはよく知られている。これらの知見から環境化学物質の流産誘発機序説が提唱されるのであるが、用量を検討すると、化学物質が体内に蓄積しないかぎり低濃度暴露でも影響を与え得るとの想定には若干の疑問が残る。

5.1.4.3 動物実験からの証拠 これに関連して、HCBに関する動物とヒトのデータを比較することは興味深い。Foster et al. (1995)はサルにHCBを *in vivo* 投与し、月経周期の黄体期に血清プロゲステロン濃度が低下することを明らかにした。メカニズムはわかっていないが、卵巣や副腎におけるステロイド代謝機能低下の関与が考えられる。おそらくHCBは黄体期の血清プロゲステロンを低下させ、胎児を生存不能にすることにより、内分泌かく乱化学物質として作用しているのであろう。この化学物質が脂肪中に残留していることが、長年女性で観察された影響の説明となる(本章5.1.4.2参照)。

げっ歯類においてEDCsの着床前喪失への影響が、脱落膜細胞反応モデルを用いて調べられた(Cummings, 1993)。このモデルでは、妊娠ラットにGD1~8で被験物質を投与し、GD9に屠殺、着床部位数を記録した。哺乳動物のステロイド合成を変化させることで知られているイミダゾール系抗真菌剤のケトコナゾールが、着床部位数を減少させることがわかった(Cummings et al., 1997)。子宮内膜の脱落膜反応の遮断が、ケトコナゾールによる血清プロゲステロンの抑制に並行して認められた。卵巣を摘出、長期にわたってホルモンを補充したラットではケトコナゾールの影響がみられないことから、脱落膜細胞反応へのケトコナゾールの影響は卵黄におけるステロイド合成への直接作用によるもので、その結果として血清プロゲステロン濃度が特異的に低下すると考えられる。したがって、これらのデータはEDCsが早期流産の一因となり得るメカニズムを示している。

5.1.4.4 自然流産についての結論 要約すれば、環境化学物質への暴露が自然流産率に影響を及ぼすのかについて、我々の知識にはかなりの相違がある。厳密な方法を用いる疫学的研究が必要であるが、臨床的にははっきりわかる自然流産よりも、関連性が高い可能性がある早期流産の検出の困難さについては過小評価してはならない。

5.1.5 性比

5.1.5.1 性比の時間的傾向 性比は、出生男子数を出生女子数で割ったものと定義される。集団の健康分析において、性比は指標になり得るとされている(Davis et al., 1998)。性比が通常長期にわたり安定していることが重要な前提条件となっているが、より長期の集団研究データが得られれば、この直感的な認識が問われる可能性もある。

性比の低下(男性数の減少)が、カナダ(Allan et al., 1997)、米国(Allan et al., 1997; Scialli et al., 1997)、オランダ(Pal de Brui et al., 1997)、デンマーク(Møller, 1996)など多くの地域で記録されている。追加情報も、スウェ

ーデン、ドイツ、ノルウェー、フィンランドで明らかな低下を示している(Møller, 1996, 1998)。中南米諸国でも低下が認められている(Feitosa and Krieger, 1992, 1993)。対照的に、イタリア、ギリシャ、オランダでは性比の上昇傾向が報告されている(Astolfi and Zonta, 1999)。

1970~1990年の20年間にわたる性比の低下の度合いが北米で推算されたが、男性数がカナダで約8,000人、米国で38,000人減少していた(Allan et al., 1997; Scialli et al., 1997)。しかし、この問題と取り組むためには大規模な集団研究が必要である。Allanら(1997)の調査では、 α 値が0.05、 β 値が0.9としてこの低下を測定するには、20年間に470万人の出生児調査が必要であると述べている。性比傾向についての集団調査では、それほどの検出力を考慮することが重要である。

国内では、性比に人種差があると思われる。1969~1995年に米国で出生した生児の性比動向の回帰分析(Marcus et al., 1998)では、調査対象となった27年間に性比は白人で有意に低下(OR, 0.9935; 95% CI, 0.9919~0.9952)、黒人では有意に上昇した(OR, 1.0208; 95% CI, 1.0162~1.0254)。

この影響は全土で均一でないことも懸念された。Allan et al. (1997)の調査では、カナダ東部で性比はもっとも低下、大西洋沿岸諸州とケベック州が最低の性比を示した。Astolfi & Zonta(1999)は、出生時の性比動向をイタリアの首都圏とそれ以外の地域で比較した。この調査では、首都圏外での増加傾向とは異なり、首都圏内の出生男児に減少傾向がみられた。米国内においても地域差があり、9地域のうち4地域(東北中央部、西北中央部、南大西洋および太平洋沿岸地区)で有意な減少が認められた(Allan et al., 1997)。

5.1.5.2 ヒトにおける化学物質暴露からの証拠 性比を変化させる要因に限ったデータであるが、変化をもたらすのは外因性の影響であるとの明らかな証拠がある。このような要因は、医学、職業、環境に分類できる。性比を低下させる医学的要因として明らかにされたもの、あるいは支持されたものとしては、父母の年齢の高さ、体外受精、排卵誘発、非ホジキンリンパ腫、肝炎、多発性硬化症などである(Ruder, 1985; James, 1976, 1980, 1994, 1995a, 1996, 1997)。

受精時の現象調節に関する理論によると、受胎時の両親のホルモン状況が鍵になる(James, 1986)。臨床所見はこの理論と一致する。たとえば、クエン酸クロミフェンによる排卵誘発では、男児出生数が減少するとの報告が多い。そのような報告がごく最近、大規模なメタアナリシスにまとめられた(Jarrell et al., 1993a, 1993b)。排卵を誘発する処置が、ホルモン恒常性を乱すのは明らかである。排卵誘発に伴う性比の変化は、薬理学的濃度や中毒濃度における内分泌かく乱が原因と考えられ、これは薬物自体の直接的な影響や内分泌環境の変化で生じた影響による。これとは別に、妊娠計画中の男性がテストステロンを処方されると性比が高くなるとの報告もある

(Sas and Ezollosi, 1980)。サンプル規模は小さかったが、この所見はエストロゲン：アンドロゲン比と一致する。

出産率の低下、精巣がん、性比の変化には、一つの共通する発現メカニズムがあることが提唱されている (Jacobsen et al., 2000)。この研究では、精巣がん、低出産率、性比には相関性があるという仮定について、1945～1980年に出生のデンマーク人男性の総人口をもとに検討された。1960～1993年に、3,530人が精巣がんを発症した。同期間に出生した1,488,957人とその生物学上の子(1,250,989人)が対照群であった。精巣がん発症群では対照群と比べて、出産率および性比(精巣がん発症群で0.957、対照群で1.053)が有意に低かった。出産率低下は非精上皮腫型で著しかったが、性比低下は腫瘍型の組織所見とは関係していなかった。筆者らは、こうしたデータによってこのような異常が未確認の生物学的メカニズムによってつながっているとの見解が裏付けられたとしている。

一般集団において因果関係を確立することは難しいが、合成化学物質への職業性暴露あるいは暴露事故の研究で得られた証拠は、内分泌かく乱メカニズムによるものかどうかは不確かであるものの、暴露と性比に関係がある可能性を示している。ある種の職業性暴露は、性比の変化との関連が有意であるといわれている。農薬のDBCPを取り扱う男性には著しい精子減少と受精能に深刻な障害がみられ (Goldsmith, 1997)、パートナーがDBCPに暴露した女性では生まれてくる男児数が有意に減少した (Potashnik et al., 1984)。同一男性群での男児出生率は暴露前には0.5であった。この化学物質が性比を変化させるメカニズムは完全にはわかっていないが、おそらく内分泌系とは関係ないキレート作用による、Y染色体をもつ精子への傷害が提唱されている (Goldsmith et al., 1984)。有機塩素系化合物への職業性暴露も、性比を変化させることが示唆されている。1978～1990年の出生児に関するオランダの研究では、職場で農薬に暴露した男性には女児が生まれる傾向が明らかであった (de Cock et al., 1995)。抗アンドロゲン様化学物質の農薬ビクロゾリンへの暴露も関連が示唆されている (Zober et al., 1995)。性比を変化させるといわれる他の職業性暴露としては、アルミニウム工業での「炭素設置係(carbon setters)」、「陽極設置係(anode setters)」、「炭素交換係(carbon changers)」としての作業 (Milham, 1993) や、廃棄された麻酔ガスへの暴露 (Wyatt and Wilson, 1973) が挙げられる。ホウ酸塩、アルコール、鉛、溶剤への暴露も原因として報告されている (Dodds and Armson, 1997)。スコットランドの高汚染地域を対象とした5件の後ろ向き研究も、体内暴露が性比を変化させることを証明している (Williams et al., 1992, 1995)。1975～1983年にスコットランドで関与していた汚染物質は、アクロン精錬所、製鋼所、焼却炉からの排出物などであった。しかし、農薬を含むこれらの職業性暴露や環境暴露のいずれにおいても、影響が内分泌系を介することを示す証拠はまだ見つからない。

環境暴露が性比を左右するさらなる証拠としては、イ

タリアのセブソの化学工場爆発で高濃度のTCDDに暴露した集団の疫学研究の報告がある (Mocarelli et al., 1996, 2000; Signorini et al., 2000)。1976年の爆発で大きな雲が発生し、数キログラムに相当するTCDDが撒き散らされた。TCDDの半減期に相当する1977年4月から1984年12月にかけて、暴露量が最大だった人々の間で性比の低下が認められた(女児48人、男児26人)。重大な影響を受けたのは、TCDDの血清中濃度が最高値の両親であった。実際、血清中濃度がもっとも高い9組のカップルでは男児が1人も生まれなかった。最近の報告 (Mocarelli et al., 2000) では、父親の血清TCDD濃度が体重kgあたり20ng未満から上昇するのに対応して、女児出生の確率も上昇することがわかった ($p=0.008$)。その上、父親となる男性のTCDDへの暴露年齢が19歳以下の場合では、男児よりも女児をもうける傾向がかなり強かった(性比0.38; 95% CI, 0.30～0.47)。サンプル規模は同研究チームによる最初の調査よりはるかに大きいものの、この種の調査としては依然として小さい。この研究は、男性239人と女性296人を対象として行われ、1977～1996年にこれらの対象者から女児346人と男児328人が生まれた。この集団では、1985年に性比が予想水準にまで回復していた (Needham et al., 1997)。しかし、これらの知見は少人数に基づいて行われたもので裏付けがまだなく、カザフスタンのTCDD汚染地域 (Hooper et al., 1998)、あるいは台湾で汚染料理油の摂取により高濃度PCBsとPCDFへ暴露された住民 (Rogan et al., 1999) には、性比の変化がみられなかった点に注目せねばならない。すべての研究で対象者抽出に偏りがあったかもしれない、結果も非常に小さいサンプル規模に基づくものである。TCDDが性比を変化させるメカニズムは解明されていない。他のTCDDに関する研究で内分泌修飾作用が関与するとの説はあるが確認されていない。関連する報告では、親和力は低いもののTCDDと同様にAhRに結合するHCBが性比の低下に関わっている可能性もある (Jarrell et al., 2000)

5.1.5.3 動物実験からの証拠 動物ではいくつかの実験結果が、外部要因が内分泌かく乱作用を介して性比に影響を及ぼしている可能性が示されている。Vandenbergh & Huggett (1994) は、マウスでは雌の子宮内での位置が出生児の性比を左右しており、それが雌の肛門生殖突起間距離と相関することを明らかにした。肛門生殖突起間距離は、子宮内で2匹の雄にはさまれていた雌(2M)の方が、隣に雄がいなかった雌(0M)より長かった。最初の同腹児に占める雄の割合は、2Mの雌で58%、1Mの雌で51%、0Mの雌で42%であった。2番目の同腹児にもこの傾向がみられた。子宮内での位置が異なっても母親から生まれる子どもの数には変化がなかった。

第二は、雌雄胚の発生速度に差が認められることである。これまでの研究ではほとんどすべての動物種において、雄胚の方が雌胚よりも先に胚盤胞の段階に入る。これが着床時に子宮内で雌雄差を発現させるメカニズムであると考えられる。他の研究によると、哺乳動物の胚ではXXとXY間で細胞の増殖と分裂の違いがあり

(Tsunoda et al., 1985)、その差違はY染色体と関係している(Burgoyne, 1993)。マウス(Burgoyne, 1993)、ラット(Scott and Holson, 1977)、ヒト(Pederson, 1980)において雌雄の成長速度の相違が観察されている。このような雄胚の早い成長は着床前段階からみられる(Pergament et al., 1994)。

5.1.5.4 性比についての結論 動物実験から得られた証拠は少ないものの、子宮内で性比変化の原因となる内分泌性の事象が起こっていることが示唆される。雌雄胚の成長速度の相違に関する他の観察結果によれば、エストロゲン、抗エストロゲン、抗アンドロゲンが性差間で統一性を持たせないように影響しているかもしれないというメカニズムが提唱されている。たとえば、子宮に結合して抗エストロゲンとして作用するクエン酸クロミフェンのような薬物は、発生速度が早い雄胚にたいして毒性を発現する可能性が考えられる。

しかし、生物学的蓋然性をもっとも議論されているのは、上記のような時間的傾向に環境化学物質が如何に関わるのかについてである。環境中の内分泌かく乱化学物質は、確かに生物組織に対しごくわずかな影響を長期にわたって及ぼす。しかしこれは、薬物による排卵誘発に起こるホルモン環境の極端なかく乱とは全く違う。最近の報告で、Vartianen ら(1999)がさらなる注意を呼びかけている。フィンランドで分析期間を250年まで拡大した結果、性比変化が環境化学物質への暴露以前に生じていたことがわかった。つまり、この変化をある種の広範な環境暴露の発生と関連づけようとする最近の動きは、分析期間があまりにも短いめ誤解を招きやすいということである。とはいえ、社会の一般的傾向として性比の変化をEDCs暴露の結果であるとするには、根拠が限られている。また、性比のわずかな低下が、20世紀における性比の上昇や医療の進歩を反映した再平衡化反応であるというような仮説が存在する(James, 1995b, 1998)。内分泌活性化学物質が性比を左右するとの仮説については、性決定、着床、胚形成のメカニズムにそれらに関わる作用をさらに検討する必要がある。

5.1.6 雄性生殖器官の異常

5.1.6.1 雄性生殖器官の発達 哺乳類では、元々の性表現型は雌である。すなわち、表現型が雄になるには、雄性生殖器官を発達させ第二次性徴を出現させるために一連の性分化イベントを始動し、それらを協調させねばならない。発現すべき遺伝子の発現失敗やホルモンが正常に作用しないと、表現型は雌となる。正常な発達に重要な作用に関する多くの知見は、遺伝子ノックアウト/過剰発現に関する様々な研究から得られたもので、これらの研究は特定の遺伝子の欠損あるいは過剰発現が雄性生殖器官の発達を損ねることを示した。生殖隆起からの生腺発生時に、胚は雌雄いずれの経路もたどる可能性がある。雄になるための決定的要因は、性決定遺伝子(sry)の発現である。この遺伝子が、胎児生腺を精巣へと分化させるようなカスケード的な事象を次々と誘発する(Berta et al., 1990)。ほかにも雄性生殖器官の正常な分化に関わる

遺伝子として、ステロイド合成因子-1(Ikeda, 1996; Parker et al., 1996)、DAX-1(Guo et al., 1995; Parma et al., 1997)、様々なホメオボックス遺伝子(Lindsey and Wilkinson, 1996; Pellegrini et al., 1997)などがあるが、これだけにとどまらない。

胎児生殖腺では、セルトリ細胞の発達が生殖器官系の発生を左右する重要な役割を果たしている。セルトリ細胞は、ミュラー管抑制物質を産生し(Behringer, 1995)、この物質は、子宮、卵管などを形成する雌の構造物(ミュラー管)の排除を開始する。また、セルトリ細胞は、アンドロゲン(テストステロン)の合成部位であるライディヒ細胞の正常な発達を制御している精巣上体、輸精管、精囊の発達においても重要な役割を果たしている。5 α -還元酵素の作用によって生成するテストステロン代謝産物のDHTは、前立腺と外生殖器の発達にきわめて重要と思われる。これらの事象の大部分は、げっ歯類では妊娠後期に起こる(ラットではGD12~20)が、ヒト胎児では妊娠第1期に起こる。表5.4に、様々な段階における雄性生殖器官の発達をラットとヒトで示した。

5.1.6.2 雄性発生に影響する化学物質を検出する実験プロトコールの検出力 発生毒性の研究において最近まで採用されてきた実験プロトコールでは、妊娠後期(たとえば、ラットではGD16以降)は、暴露期間に通常入っていなかった。したがって、母獣に残留しない化学物質については、雄性生殖器官発生へ影響する可能性が分娩間近の胎児検査では見逃されていたかもしれない。現在暴露期間を着床から出産間近までを含めた発生時期に延長するよう、試験ガイドラインの改訂が進められている。

多世代および他の研究プロトコールでは、臨界期がカバーされているため、内分泌活性化学物質が雄の生殖器官の発達に及ぼす影響が検出される可能性が高い。しかし、ホルモンの状態に特に感受性が高いことで現在知られている追加のエンドポイントを、これらの試験プロトコールに組み込むようになったのは、ごく最近のことである(US EPA, 1998a, 1998b; US FDA, 1999; OECD, 1999a, 1999b)。ほとんどの繁殖プロトコールでは、雄の生殖能、産児数、性比を指標としているが、現在では新しいエンドポイントとして、特に肛門生殖突起間距離の測定、胸部乳房量/乳頭遺残、包皮分離などが、外因性の内分泌活性化学物質により影響を受ける可能性をもつ正常な雄性生殖器官発達の指標となっている。標準的な生殖試験では、生殖突起と肛門間の距離を観察してラットの新生児の性判別が行われる。雄では、この距離は雌のおよそ2倍で、雄性ホルモンの状態を知る目安となる。このエンドポイントは、薬物投与により変化し得るもので、通常はPND1に容易に測定できる。また、肛門生殖突起間距離は新生児の大きさも反映しており、このデータの分析には新生児の体重を共変量として用いる。げっ歯類の標準的な新生児の雄では、乳頭遺残はDHTの影響を受けて退化する。発毛(通常はPND14前後)前に新生児を観察し、乳房量・乳頭数を再度計数することが、その動物のホルモン状態を示す指標となる。したがって、たとえば、古典的抗アンドロゲンであるフルタミドを投与すると、雄

表5.4 雄性生殖器管発達の予定時期:ラットとヒトの比較

ラット (GD/PND)	ヒト	事象
GD 8~10	第4週	精子細胞が中腎内側面に移動し、セルトリ細胞や間質細胞の前駆体と共に柔組織に上記過程が完了する
~12	第5週	
~14	第6週	性索の発達開始、セルトリ細胞は確認可能
	第7週	ミュラー管が退行を開始(ミュラー阻害物質の影響)
18	第8週	ウオルフ管の発達開始(テストステロン)、アンドロゲン分泌の開始
	第8週後半	ウオルフ管から精嚢が分化・成長
	第9週	外性器が雄性化を開始、妊娠末期まで持続する(DHT)
	第10週	泌尿生殖器腔壁から前立腺を形成する(DHT)
19	第11週	血清FSH濃度が上昇を開始する
	第13週	血清LH濃度が上昇を開始する
21	第40週	誕生
PND 15	12年	セルトリ細胞が分裂停止、最初の精子細胞の出現
±22	妊娠最終期	精巣下降

児は乳頭があらわれ表現型が雌になる(第3章3.12.2.1参照)。アンドロゲン誘発性のアポトーシス後の陰茎亀頭からの包皮分離は、雄のげっ歯類では成熟の指標の一つである。これは、体重変化によって比較的左右されにくいエンドポイントである。包皮分離の著しい遅れや早まりは、被験動物におけるアンドロゲン状態の変化を示すものである。

5.1.6.3 動物実験からの根拠 雄が発生の臨界期においてエストロゲン様および抗アンドロゲン様化学物質への暴露により受ける有害作用については、現在、実験動物を用いた研究から多くの事象が報告されている。雄性生殖器官の発生期においてE₂などエストロゲン様化学物質への暴露が引き起こす影響として、精巣と精巣上体の重量低下、精子数の減少と運動性の低下、前立腺重量の増加、成熟の遅れなどが挙げられる。発生期に抗アンドロゲン様化学物質に暴露された場合の主な症状発現は、肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂、乳頭遺残、精巣と付属生殖腺の重量低下、精子の生成減少である。

表5.5に、出生前や周産期に内分泌かく乱化学物質に暴露された雄の実験動物における内分泌系への影響例を要約した。実験動物の雄性生殖器官の発達に影響を及ぼすとして知られる内分泌活性を有する化学物質については、第3章(3.12参照)に詳述した。

5.1.6.4 尿道下裂と停留精巣

5.1.6.4.1 既知のリスク因子 精巣の陰嚢内への下降不全(停留精巣)に関連した既知リスク因子には、民族性、停留精巣の家族歴、妊娠中の鎮痛薬使用(Berkowitz and Lapinski, 1996)、出生順位(Møller and Skakkebaek, 1996)、母親の肥満(Berkowitz et al., 1996)などがある。このうちいくつかは、尿道下裂リスク因子でもあり、この発生異常は陰茎または会陰の下側に尿道が開口している(Akre et al., 1999b)。停留精巣の起こる頻度の高い季節があることが様々な研究において報告されているが、その季節は一定しておらず、(Källén et al., 1986;

Berkowitz et al., 1996)、この知見の意義は確認されていない。

EDCsの早期暴露が精子生成の減少のみならず生殖器官の異常を引き起こし、精巣がんを誘発する可能性をもつ(Sharpe and Skakkebaek, 1993)。停留精巣は後に精巣がんを発生させるリスク因子としてよく知られており、最近デンマークで受精能が正常より低い男性は精巣がんになるリスクも高いことがわかった(Møller and Skakkebaek, 1996)。このような所見は、男性の特定の生殖機能障害に発生学的な因果関係があるという仮説を支持するものである

5.1.6.4.2 時間的傾向 尿道下裂や停留精巣などの男性生殖器官発生異常の発生数が増加しているという報告がある。しかし、このような異常の出生時有病率統計には、変動が大きいことに注意すべきである。たとえば、Toppariら(1995)の報告では、乳児10,000人あたりの患者数は、尿道下裂0.37~41人、停留精巣3~1,340人であった。このような差は、診断や報告の基準の相違や民族や遺伝的な相違によると考えられる。このように大きな差があると研究間の比較は信頼性が低くなる可能性があるが、以下に述べる時間的傾向に関するデータの大部分がそのような比較によるものであることを念頭におく必要がある。尿道下裂の症例の約3/4は軽度のものであると一般に考えられており、増加傾向はこの軽度の症例がより高頻度にかつ、より早期に診断されるようになったこと、あるいはそれらを先天性異常として登録する傾向が強まったことなどを反映しているだけのことかもしれない(Dolk, 1998)。したがって、あらゆる尿道下裂に関するデータについてはかなり慎重に検討する必要がある。

種々の先天異常監査システム(ハンガリー、スウェーデン、デンマーク、イタリア、スペイン、南米、メキシコなど)から得られたデータを用いた記述的疫学研究によると、尿道下裂有病率が上昇していることが示された(Källén et al., 1986)。システムが異なると報告される発生率にもかなりのばらつきがあり、1980~1981年では、南米とメキシコでもっとも低く、ハンガリーとスウェーデンでもっとも高かった。この研究では、誤診についても評価され、地域が異なると誤診の程度もさまざまであることが明らかとなった。過小確認を補正したところ、汚染濃度のみならず、社会的、経済的、生殖的行為が類似するデンマークとスウェーデンにおける発生率は同程度となった。環境中の残留性化学物質が尿道下裂の発生に関与しているとするれば、体内残留濃度は加齢とともに増加し、母体内残留濃度は授乳により有意に低下するから、以下のように推測できるであろう：

- 1) 尿道下裂の発生率は第1子男児で高い
- 2) 有病率は出産回数とともに低下する
- 3) 有病率の上昇と初回妊娠時の母親の年齢は関連する
- 4) 有病率に接合生殖性は重大な関わりをもたない

Källénら(1986)の研究では、第1子男児における尿道下裂の有病率の上昇、出産回数に伴う有病率の低下、母親の年齢と尿道下裂有病率上昇の関連性が示された。また、

表5.5 出産前後期間に内分泌かく乱化学物質に暴露した雄の実験動物における内分泌系への影響例*

化学物質	作用機序	被験種 暴露期間	投与量と経路	影響**	参考文献
E ₂	ERアゴニスト	ラット 一世代	0.05～50ppm を餌中濃度 (0.003～4.12mg/kg/d)	10及び50ppm:精巣と精巣上体重量減少 および萎縮、精細管の萎縮、精子数の減少 と運動性の低下、セルトリ細胞数には影響なし	Biegel et al., 1998; Cook et al., 1998
E ₂	ERアゴニスト	マウス GD 13～19	1匹につき25～300 μg を皮下投与	25及び100 μg: 前立腺の重量増加	Welshons et al., 1999
17α-エチニール エストラジオール	ERアゴニスト	マウス GD 0～17	0.002～200 μg/kg/d を経口投与	0.02～2 μg/kg/d: 前立腺の重量増加	Thayer et al., 2001
DES	ERアゴニスト	マウス GD 11～17	0.02～200 μg/kg/d を経口投与	0.02～2 μg/kg/d: 前立腺の重量増加	Vom Saal et al., 1997
ビスフェノールA	弱いERアゴニスト	マウス GD 11～17	2, 20 μg/kg/d を経口投与	2及び20 μg/kg/d: 前立腺の重量増加	Nagel et al., 1997
ノニルフェノール	弱いERアゴニスト	ラット PND 1～18	0.08～8mg/kg/d を腹腔内投与	0.8mg/kg/d: 精巣・精巣上体・精囊・前立 腺の重量減少 8mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短縮、 停留精丸、未分化精細管、精子数・運動 性・受精能の減退	Lee, 1998; Lee et al., 1999
メキシクロル	代謝物はERアンタ ゴニスト、ARアゴニ スト	マウス GD 11～17	20, 2,000 μg/kg/d を経口投与	20及び2,000 μg/kg/d: 前立腺の重量増加	Welshons et al., 1999
メキシクロル	代謝物はERアゴニ スト、ARアンタゴニ スト	ラット 1世代	25～200mg/kg/d	25mg/kg/d: 成長抑制 50mg/kg/d: 精巣上体尾部の精子数減少 100mg/kg/d: 成熟の遅れ	Gray et al., 1989
メキシクロル	代謝物はERアゴニ スト、ARアンタゴニ スト	ラット GD14～ PND21 または42	5～150mg/kg/d を強制経口投与	50mg/kg/d: 成長抑制、成熟の遅れ、精 巣・精巣上体・精囊・前立腺の重量減少 150mg/kg/d: 精巣上体尾部の精子数の減 少、精子の運動性低下	Chapin et al., 1997a
DDT	ERアゴニスト	マウス GD 11～17	18, 180 μg/kg/d	18及び180 μg/kg/d: 萎縮精巣、攻撃行動 や縄張り行動の変化	Vom Saal et al., 1995; Palanza et al.,
p,p'-DDE	弱いARアンタゴニ スト	ラット GD 14～18	10または100mg/kg/d を強制経口投与	100mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短 縮、乳頭遺残、尿道下裂、前立腺・陰茎 ・精巣上体尾部の重量減少、前立腺萎 縮、前立腺炎	Kelce et al., 1995; You et al., 1995; Gray et al., 1999b
ピンクロソリン	代謝物ARアンタゴ ニスト	ラット GD 14～PND 3	3～200mg/kg/d を強制経口投与	3mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短縮、 乳頭遺残 50mg/kg/d: 尿道下裂を伴う陰茎裂、尿道 部停留精丸、陰囊、精巣上体肉芽腫、精 子数の減少、受精能の低下 100mg/kg/d: 付着生腺の萎縮と消失	Gray et al., 1994, 1999a
プロシメドン	ARアンタゴニスト	ラット GD 14～PND 3	25～200mg/kg/d を強制経口投与	25mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短縮 50mg/kg/d: 乳頭遺残、尿道下裂、陰囊、 前立腺と精囊の重量減少、前立腺萎縮、 前立腺炎	Ostby et al., 1999; Gray et al., 1999b
リニユロン	ARアンタゴニスト	ラット GD 12～21 GD 14～18	12.5～50mg/kg/d または100mg/kg/d を強制経口投与	12.5mg/kg/d: 乳頭遺残、精巣形成不全 100mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短 縮、乳頭遺残、尿道下裂、精巣・前立腺・ 陰茎・精巣上体尾部・精巣上体の重 量減少、精巣と精巣上体の萎縮	Gray et al., 1999b; Lambright et al., 2000; McIntyre et al., 2000a, 2000b
リニユロン	ARアンタゴニスト	ラット 一世代	10～40mg/kg/d を強制経口投与	40mg/kg/d: 成熟の遅れ	Gray et al., 1999b
フタル酸ジブチル	胎児精巣でT低下	ラット 継代繁殖	0.1～1%を餌中濃度 (50～800mg/kg/d)	餌中濃度1%(800mg/kg/d): 精巣萎縮、精 巣上体の欠損と発育不全、精子細胞数の 減少、交尾回数の減少、受精能の低下	Wine et al., 1997
フタル酸ジブチル	胎児精巣でT低下	ラット GD 11～21	0.5～2%を餌中濃度 (330～660mg/kg/d)	餌中濃度1%(555mg/kg/d): 肛門生殖突起 間距離の短縮、停留精丸	
フタル酸ジブチル	胎児精巣でT低下	ラット GD3～PND21 または GD12～21	100～750mg/kg/d を強制経口投与	250mg/kg/d: 肛門生殖突起間距離の短 縮、乳頭遺残、尿道下裂、成熟の遅れ、精 巣上体の欠損と発育不全、精細管の萎 縮、精子形成の抑制 500mg/kg/d: 精巣重量の低下、前立腺と 精囊の消失	Mylichreest et al., 1998, 1999; Gray et al., 1999b; Mylichreest et al., 2000
フタル酸ジエチル ヘキシル	胎児精巣でT低下	ラット GD 14～PND 3	750mg/kg/dを強制経 口投与	肛門生殖突起間距離の短縮、乳頭遺残、 尿道下裂、陰囊、精巣・前立腺・陰茎 ・精巣上体尾部・精巣上体の重量減少、 精巣と精巣上体の萎縮	Gray et al., 1999b; Parks et al., 2000
2,3,7,8-TCDD	AhRアゴニスト	ラット GD 15	0.05～1 μg/kg	0.05 μg/kg: 精子数の減少 0.2 μg/kg: 成熟の遅れ 1 μg/kg: 肛門生殖突起間距離の短縮	Gray et al., 1997a, 1997b

* 引用した低用量の影響の中には、他の研究者(記載なし)による影響確認が不可能であった。** 本欄の用量は、影響が現れた最低用量を示す。T低下は、テストステロン生合成の低下を意味する。

一卵性双生児では二卵性よりも尿道下裂有病率が高かったが、有意差はなかった。米国で行われた2件の先天異常監視システムも、1970～1990年代に出生時の尿道下裂有病率が上昇したことを報告している (Paulozzi et al., 1997)。

しかし、英国とウェールズにおいては、尿道下裂の発生率は1965～1983年に着実に上昇した後、減少しているようである (MRC, 1995)。フィンランドでの研究においても発生率の上昇は示されていない。全出生男児549,176人のうち、1970～1986年に生まれ、9歳以下で尿道下裂の外科治療を受けた国立病院退院者記録簿の登録者1,543人に関する分析では、この期間の尿道下裂有病率に変化はみられなかった (Aho et al., 2000)。フィンランドのトゥルクで出生時に診断された尿道下裂に関する別の研究 (Virtanen et al., 2001) によると、Ahoら (2000) の報告や1993～1998年の全国規模での調査と比較して、1997～1999年に出生した5,798人の男児コホートにおける尿道下裂の割合 (0.3%) に上昇は認められなかった。Ahoら (2000) は、記録方法が完全なものか否かで、尿道下裂の地域的、時期的な違いが生じる可能性があるとして述べている。

停留精巣有病率の傾向分析においても、経時的な上昇が認められている。英国とウェールズにおける1962～1981年の患者退院記録を対象としたコホート分析による調査では、停留精巣有病率 (Chilvers et al., 1984) が1952年誕生コホート1.4%から1977年誕生コホート2.9%へ上昇した。この研究は、各年の精巣固定術の実施率によるものであり、記録された有病率の上昇分すべてが、手術のための患者適応基準の変更によるものである可能性がある。

前向き研究 (Ansell et al., 1992) においては、1984～1988年にオックスフォードの7,441人の男児が、出生時および生後3カ月の時点で停留精巣の検査を受けた。これを1950年代中頃のロンドンで男の乳児3,612人を対象とした Scorer (1964) の調査結果と比較すると、出生時で35.1%、生後3カ月時で92.7%、停留精巣有病率の上昇が認められた。Scorer (1964) が含めた死産児や低体重児が、後の調査との比較で罹患率を高くしたと考えられ、診断基準の違いこの2件の調査研究を直接比較するのは困難だが、停留精巣有病率は英本島において上昇しているようにみえる。

尿道下裂と停留精巣の傾向について、より網羅的な分析結果が最近報告された (Paulozzi, 1999)。尿道下裂と停留精巣の出生時の有病率が、先天異常監視システムの国際的クリアリングハウスによって集計された。年間計400万件の出生を記録している21カ国29の登録施設から、組織的かつ継続的に有病率が集計された。尿道下裂と停留精巣疾患の有病率は国家間で大きく異なることがわかった。最高罹患数 (尿道下裂では米国とイスラエル、停留精巣では米国とカナダ) と最低罹患数 (尿道下裂ではフィンランド、日本、中国、南米、停留精巣では南米) には3倍以上の差がみられた。しかし、調査方法や他の要因が

異なるため、比較は困難である。様々な登録施設における経時的な傾向によると、1970～1980年代に米国、スカンジナビア、日本などで尿道下裂の割合が増加しているが、カナダでは変化がみられなかった。停留精巣の有病率の有意な上昇は確認されなかった。1985年以降は両疾患とも有病率の低下傾向を示した。

5.1.6.4.3 環境中化学物質の影響 動物実験では、ラットでのフタル酸モノ-n-ブチル (Imajima et al., 1997) やブタでのフルタミド (McMaon et al., 1995) のように、エストロゲン様および抗アンドロゲン様作用を持つと懸念されている化学物質に妊娠中に暴露すると、停留精巣が誘発される。妊娠中のブタを TCDD に暴露させたところ、停留精巣の発現、生殖細胞数の減少や精巣異常を発症し、それに続いて精巣導帯と副睾丸における ERα mRNA の発現抑制と、精巣の ERα タンパクレベルの上昇が確認された (Barthold et al., 1999)。その他の実験例については表 5.5 および第3章 (3.12 参照) に示した。これらの報告すべてが、エストロゲン様あるいは抗アンドロゲン様作用をもつ化学物質は、停留精巣と尿道下裂を誘発しうることを示している。

疫学研究の多くが、農薬への暴露と雄性生殖器官異常に関連性があることを報告している。スペイン・グラナダの集約農業で農薬を多量に使用する地域では、精巣固定術を受ける割合が増加していると報告されている (Garcia-Rodriguez et al., 1996)。ノルウェーでは、農薬が使用されている農家で生まれた男児にも、停留精巣とおそらくは尿道下裂のリスクの上昇が報告されている (Kristensen et al., 1997)。米国のコロンビア州 (Restrepo et al., 1990) とミネソタ州 (Garry et al., 1996) で、農薬に職業性暴露した人にも、泌尿生殖器に異常のある子供の増加している。Møller and Weidner ら (1998) は、デンマークの病院で1983～1992年に停留精巣または尿道下裂と診断されて退院後生存している男児全員のデータを分析したところ、造園業に従事している女性の息子には、停留精巣のリスクの有意な上昇が認められたが、尿道下裂には認められなかった (OR, 1.7; 95% CI, 1.1-2.4)。しかし、その関連性のある症例が、停留精巣の全症例に対して占める割合は非常に少なかった (0.3%)。造園業または農業に従事する男性の息子には、リスクの上昇は認められなかった。

最近、尿道下裂と母親の食事の関連について報告された研究がある (North and Golding, 2000)。この地域住民をベースにした縦断的研究は、7,928人の男児を対象とし、この中から、専門医への紹介や手術の記録、出生届、新生児小児科医による検査記録、死語報告などの基づく母親の報告によって、その中の51例に尿道下裂が確認された。妊娠中野菜のみを食べていた菜食主義の母親は、非菜食主義でサプリメント鉄剤を補給しなかった母親に比較し、尿道下裂の男児を出産するリスクが高く (未補正 OR, 4.99; 95% CI, 2.10-11.88)、妊娠前半期にサプリメント鉄剤を補給した非菜食主義の母親でも、リスクは高かった (未補正 OR, 2.07; 95% CI, 1.00～4.32)。しかし、オッズ比を補正して計算するとリスクの上昇は除外され

た。妊娠第1期にインフルエンザに罹った女性でも、尿道下裂の男児出産のリスクが上昇した(未補正 OR, 3.39; 95% CI, 1.50-6.78)。肉食主義者のほうが多量の植物エストロゲンに暴露すると考えられるために、肉食群のリスクが高くなったものと思われる。尿道下裂の症例確認の根拠が希薄であることに加え、女性が摂取したあるいは発育中の胎児が暴露した植物エストロゲン量に関するデータもない。この研究では、その他の暴露源についても評価はされていない。

5.1.6.4.4 内分泌への影響 雄の生殖器官の発達は、性ホルモンによって調節されている(本章 5.1.8 参照)。それゆえ、尿道下裂と停留精巣は内分泌かく乱作用示すマーカーと考えることができるであろう。動物試験によれば、発達期にエストロゲンに暴露すると、停留精巣や尿道下裂が誘発されることがある(Grocock et al., 1988; Vorherr et al., 1979)。ヒトにおいては、DES に暴露した母親から生まれた男児に、生殖器官異常(精巣上体嚢胞、停留精巣その他の生殖異常)が誘発されることが十分立証されている(Henderson et al., 1976; Wilcox et al., 1995)が、出生前のDES 暴露は尿道下裂と関連がないことに注意する必要がある。しかし、外因性ホルモン(経口避妊薬、ホルモン妊娠検査、切迫流産や習慣性流産に用いたプロゲステロンなど)の影響をみた 14 件の厳選したヒトでの研究についてメタアナリシスを行ったところ、出生前暴露影響に関する確かな証拠は得られなかった(Raman-Wilms et al., 1995)。

AR をコードする遺伝子の突然変異も、停留精巣や尿道下裂のある小児に起こることはまれであるため、これら症例の大部分を説明できる原因因子であるとはとらえにくい(Bentvelsen et al., 1995; Sutherland et al., 1996)。しかし、停留精巣をの男児では、妊娠 6~14 週目にかけて血中テストステロン濃度の低いことが報告されている(Garcia-Rodriguez et al., 1996)。テストステロン代謝回轉の亢進、アンドロゲン生合成の抑制、または受容体レベルでアンドロゲンと拮抗作用する環境汚染化学物質が、多発する停留精巣の原因となり得ると考えられてもよいであろう。

5.1.6.5 前立腺

5.1.6.5.1 発達期のエストロゲン暴露影響 ラットの前立腺は、出生後に分岐形成され(Hayashi et al., 1991)、この時期に外因性や内因性ホルモンによって刷り込み(ホルモン・インプリンティング)が行なわれる可能性がある(Rajfer & Coffey, 1979)。Rajfer と Coffey は、新生児期にエストロゲンに短時間暴露すると、前立腺発育に不可逆的な刷り込みが行なわれ、加齢に伴う過形成、形成異常、腺がんの発生率の上昇がみられることを見出した。ヒト前立腺に対するエストロゲン作用が永続的になるもっとも重要な暴露時期は、出生前から出生後 5 日目までと考えられる(Higgins et al., 1981)。Bellido ら(1985)によりさらに調査研究が行なわれ、生後 1 日目に E₂ ベンゾエート 500 µg を雄ラットに注射すると、生後 15 および 22 日目に腹側前立腺と精巣の萎縮、テストステロン濃

度の減少、血漿プロラクチン濃度の一過性上昇などがみられた。生後 1、3、5 日目に E₂ 25 µg を投与した場合でも、成長後の前立腺腹葉及び背葉においてアンドロゲン感受性の低下と AR の減少がみられた(Prins, 1987)。すなわち、エストロゲンは発達途中の分化経路を遮断することが可能であり、その一因として上皮細胞と平滑筋細胞における AR の発現阻害が考えられる。

5.1.6.5.2 プロラクチンと E₂ が成熟前立腺外側葉の成長に及ぼす影響 成熟雄ラットにエストロゲンを投与すると、前立腺の萎縮と肥大の両方がみられることはよく知られている。この違いは、エストロゲンの投与量の他、動物の週齢とホルモン状態に関連する。無処置の雄にエストロゲンを投与すると、前立腺の萎縮が見られるが、これは、下垂体前葉性腺ホルモンであるゴナドトロピンの分泌抑制と、それに続くテストステロン分泌の低下あるいは完全な抑制によって引き起こされる間接的作用である(Price and Williams-Ashman, 1961; Mawhinney and Newbauer, 1979)。対照的に、去勢したラットにエストロゲンを暴露することで、間質の肥大(Thompson et al., 1979)、もしくは上皮過形成(Salander and Tisell, 1976)を伴った、前立腺の成長促進をもたらした。

成熟ラットに E₂ を投与すると、外側葉のみにおいて、重量増加、クエン酸濃度の上昇(Grayhach and Lebowitz, 1967; Walvoord et al., 1976)、亜鉛蓄積量増加(Gunn and Gould, 1956)およびアンドロゲン取り込み量の増加(Tveter and Aakvaag, 1969)がみられた。ラットではプロラクチンは前立腺外側葉に対してエストロゲンと同じ影響を及ぼし(Grayhach and Lebowitz, 1967; Moger and Geschwind, 1972; Negro-Vilar et al., 1977; Holland and Lee, 1980)、エストロゲンは脳下垂体からプロラクチンを著しく放出させるので、前立腺の肥大を促進するエストロゲンの刺激作用は、脳下垂体ホルモンのプロラクチン産生の増加によるものと考えられた(Meites et al., 1972)。

プロラクチンが前立腺を刺激して肥大させ(Grayhach and Lebowitz, 1967; Thomas and Manandhar, 1975; Negro-Villar et al., 1977; Holland and Lee, 1980; Prins and Lee, 1983)、前立腺の退行を遅らせる(Kolbusz and Grayhack, 1982)ことは繰り返し報告されている。去勢雄に脳下垂体を移植するとプロラクチン分泌量を増やすことから、前立腺外側葉に対してプロラクチンが直接作用することが明らかにされた(Prins, 1987; Schact et al., 1992)。しかし、これらの研究では、腹側と背側の前立腺葉は影響を受けなかった。同様の現象は、プロラクチンが DNA 合成を外側葉のみで亢進させた *in vitro* 研究でもみられた(Nevalainen et al., 1991)。

次に前立腺外側葉の肥大に対するプロラクチンの作用、およびこの作用とアンドロゲンとの関係が調べられた。Prins(1987)は、プロラクチンが内因性 DHT の AR への結合を促し、核内への ³H-DHT の取り込みを亢進させることを確認した。血清プロラクチン濃度が上昇するとアンドロゲン結合部位が増加することが示唆された。Prins(1987)はさらに、外側葉でのホルモンによる ARs の調節は、腹側および背側葉のものとは異なることを