

内分泌かく乱物質と生殖機能 —環境ホルモンと人類の未来—

東京大学大学院医学系研究科生殖発達医学専攻産科婦人科分子細胞生殖医学
東京大学附属病院女性外科
科学技術振興事業団 CREST
堤 治

はじめに

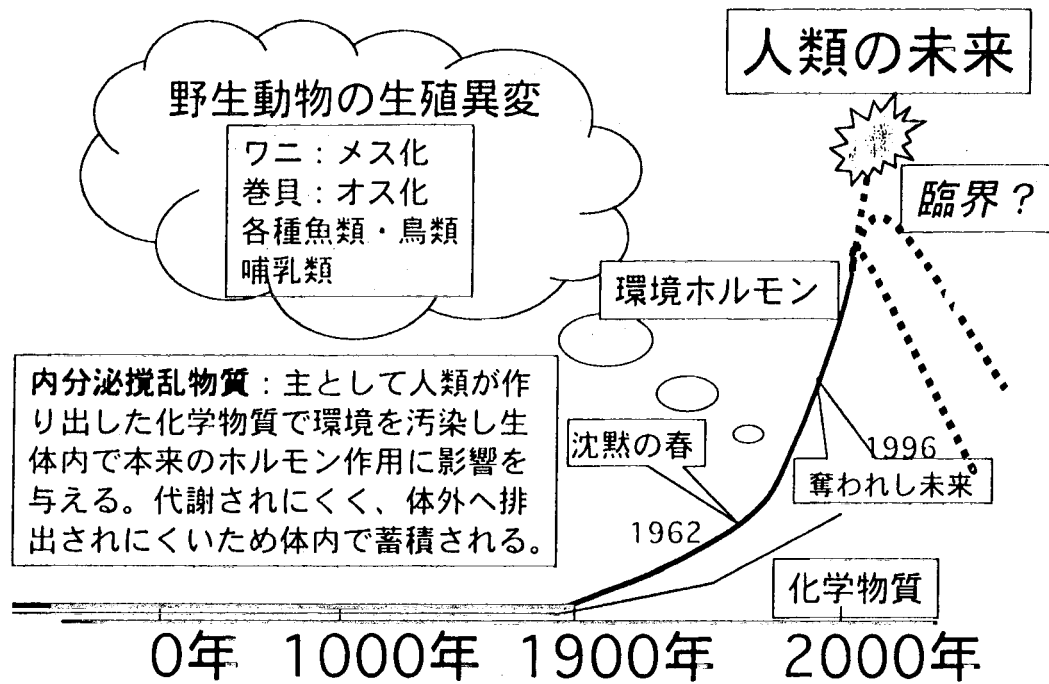
二十世紀の科学文明は人類に未曾有の繁栄をもたらすと同時に、地球温暖化や環境汚染等の大きな問題を生じた。地球環境の汚染の大きな部分を占めているのが内分泌かく乱物質（環境ホルモン）といえよう。環境ホルモンは「動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれる正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質」と定義される。自然界に存在する植物性エストロゲンや医薬品（合成エストロゲン）なども該当するが、主には環境汚染物質などで微量でもホルモン作用を有する化学物質を意味する。その多くはエストロゲン作用に関係する。「奪われし未来」¹に示されたよう環境ホルモンは野生動物の生殖異変を引き起こし、動物種によっては絶滅の危機に瀕しているものもある（図 1）。実験動物でも生殖機能を中心に従来の毒物学では理解できない、low dose effect²の研究が開始されている。ヒトへの健康影響の有無は不明な点が多いが、内分泌攪乱物質は蓄積性が高く、食物連鎖の頂点にある人類において生殖機能を含めた人体への影響を解明すべき時に至っていると考えられる。実際様々な内分泌攪乱物質がヒトの血液のみならず、卵胞液、精液、羊水等に検出され、その作用究明の重要性が認識される。また従来の毒性量に比べ胚や胎児等で報告される微量（環境中ないしヒト体液中濃度に相当）における作用 low dose effect についても注目され始めている。生殖医療に携わる立場から、最近の研究動向を含めて報告したい。

1. 内分泌攪乱物質

1) 主な内分泌攪乱物質

内分泌攪乱物質は環境庁の列挙した 67 の化学物資に限らず多くのものが候補として挙げられる。有機塩素系化合物（ダイオキシン、ポリ塩化ビフェニール PCB 等）、芳香族工業化学品（ビスフェノール A、フタル酸エステル類）、農薬・殺虫剤、重金属類（有機スズ化合物等）、その他化学品（食品添加物等も含む）、植物エストロゲン（イソフラボン類等）のようにも分類される。最近話題となっている主なものを表 1 にまとめた³。

図1.内分泌攪乱物質（環境ホルモン）と人類の未来



20世紀の科学文明を支えた化学物質の中には環境ホルモンとして生殖機能に影響を与えるものがある。環境汚染とともに蓄積していった場合、臨界に達すれば人類の未来に影響することも考えられる。

表 1.主な内分泌攪乱化学物質

物質名	説明
ダイオキシン類	主として廃棄物の燃焼過程で非意図的に生成される。ダイオキシン類に特異的な Ah レセプターをもつ。
DDT*	農業用有機塩素系殺虫剤で 1981 年生産中止となった。雄ワニ（フロリダ）のメス化の原因とされる。
ポリ塩化ビフェニール* (PCB)	電気製品、熱媒体として用いられ、1972 年生産中止となった。現在でも環境中や動物から検出される。
ビスフェノールA*	ポリカーボネイト樹脂・エポキシ樹脂等の原料、酸化防止剤として使われる。年間数十万トンが消費される。
ノニルフェノール*	石油製品の酸化防止剤および腐食防止剤として使用される。乳癌細胞の増殖刺激物質として検出された。
ジエチルスチルベストロール* (DES)	合成エストロゲン剤で流産予防薬として使用された。1970 年代に女兒に膣癌を発生させることが明らかになった。
有機スズ	船底や漁網の汚染防除剤 1990 年外航船を除き禁止された。イボニシの生殖異常(インボセックス)の原因と考えられている。

*エストロゲンレセプターに作用する。

ダイオキシン類はポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシンとポリ塩化ジベンゾフランの総称で、化学物質の合成過程でも生じるが主にはゴミ燃焼過程で生成される。ダイオキシンの中では2, 3, 7, 8-塩化ジベンゾ-p-ジオキシン(以下 TCDD)が極めて有毒である。ダイオキシン法(1999)により TCDD に換算した耐容1日摂取量が4pg/kgとされた。

DDTは農業用有機塩素系殺虫剤で世界的に広く用いられていたが、毒性の強いことから1981年生産中止となった。PCBも電気製品、熱媒体として用いられたが、1972年生産中止となった。これら有機塩素類の特徴は残留性と蓄積性にあり、一旦環境を汚染すると今なお人体からも検出される。小学校の蛍光灯の破損事故でPCBが飛散し問題になったことは記憶に新しい。またジエチルステルベストロール(DES)は合成エストロゲン剤で流産予防薬として使用された。1970年代に女兒に膵癌を発生させることが明らかになった。これは環境ホルモンの次世代影響がヒトにおいてもおこりうることを示す。

ビスフェノールAはポリカーボネイト樹脂・エポキシ樹脂等の原料として現在も広く用いられている。カップラーメンの容器、缶コーヒーや哺乳ビンなどから相当量が溶出する。ノニルフェノールは石油製品の酸化防止剤および腐食防止剤として用いられるが、細胞培養のディッシュのコーティング素材として用いられたものが、乳ガン細胞の増殖を促進することの指摘を受けた。フタル酸は塩化ビニールの製品特に手袋からの食品への汚染が問題になった。これらの化学品は年間数十万トンのレベルで生産、消費されているため、従来の毒性という面のみならず、内分泌攪乱物質としての性質から安全性の確認が必要であると考える。

2) 内分泌攪乱物質の作用メカニズム

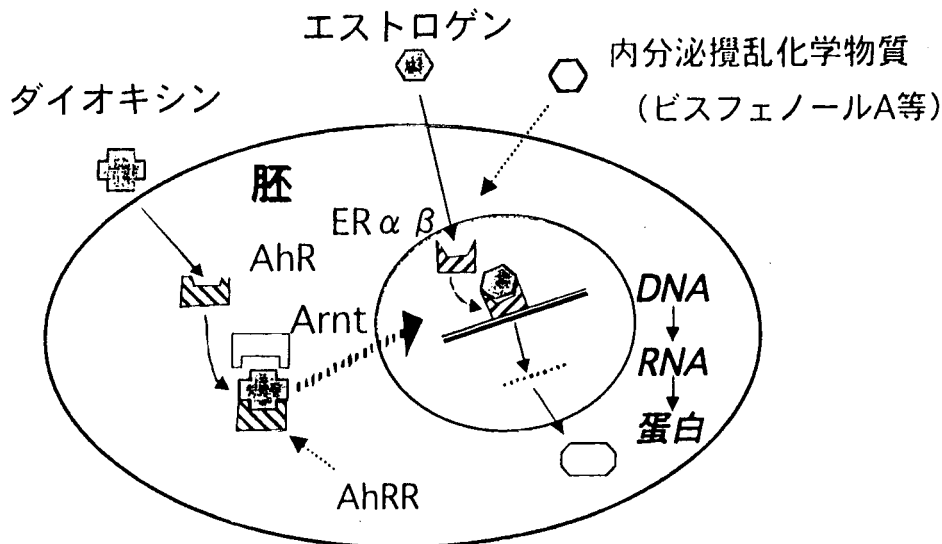
PCB、DDT、ビスフェノールA等内分泌攪乱化学物質の多くがエストロゲンレセプター(ER)に結合し⁴、エストロゲン作用ないし、抗エストロゲン作用を有することが知られている(図2)。ER α 、 β どちらにも結合しうるが、ビスフェノールAの作用は分子レベルではER α 、 β で異なることも示された⁵。

ダイオキシンは細胞内のaryl hydrocarbon receptor(AhRまたはダイオキシンレセプターとも呼ばれる)と結合して複合体を形成し、核内にはいる(図2)。核内ではAh receptor nuclear translocator(Arnt)と結合してヘテロダイマーを形成し、応答遺伝子上流に存在するXRE(xenobiotic responsive element)に結合して転写を促進する⁶。他の内分泌攪乱化学物質の多くが、エストロゲンレセプターと結合することに比べてダイオキシンは特別な存在であるということが出来る。またダイオキシンとエストロゲン感受性遺伝子発現との関連等にも興味ある成果がつつある⁷。

AhRの内在性の基質は特定されておらずいわゆるオーファンレセプターの一

つといえる。転写因子として働き、チトクローム P450 遺伝子の誘導等をおこなう。また最近 AhR により誘導され、AhR の機能を抑制する AhR repressor (AhRR) の存在も明らかされた⁸。また最近サーカディアンリズムを形成する遺伝子発現との関連も研究が進み⁹、分子機構の解明が待たれる。

図2.内分泌攪乱化学物質の作用メカニズム



ビスフェノールAを初めとする内分泌攪乱化学物質の多くはエストロゲンレセプター(ER α , β)に結合する。一方、ダイオキシンは細胞内のダイオキシンレセプター(AhR)と結合して複合体を形成し、更にArnt(Ah receptor nuclear translocator)と結合して核内に入り、遺伝子上流に存在するXRE(xenobiotic responsive element)に結合して転写を促進する。

2.内分泌攪乱物質と生殖機能

1)初期胚発育への low dose effect

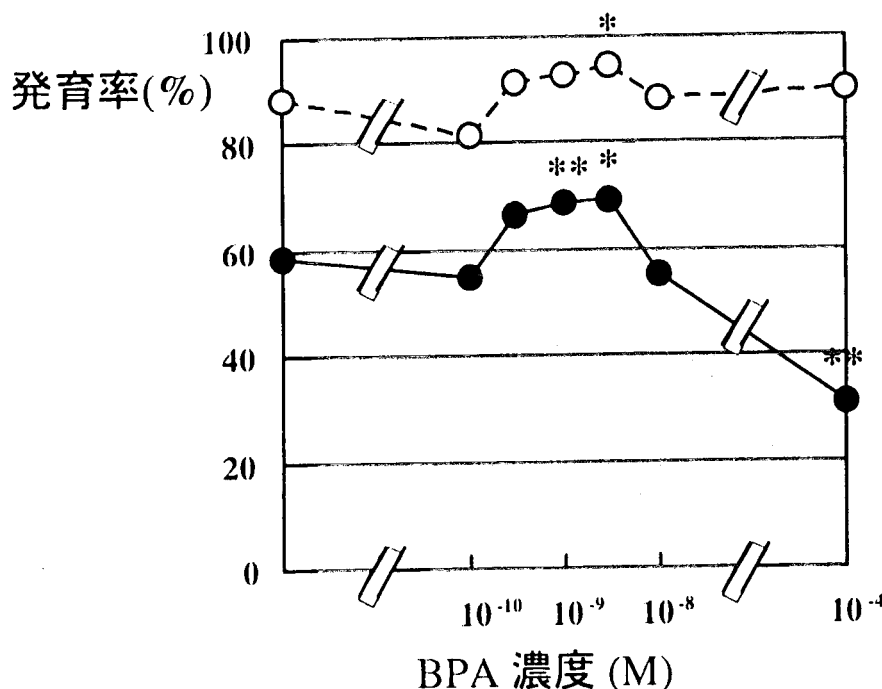
環境ホルモンは高濃度における毒性作用とは別に低用量における働きを有するとされる²。vom Saalらは環境中に存在するレベルのビスフェノールAが、出生後の発育や性成熟を促進する low dose effect を報告した¹⁰。我々もビスフェノールAの初期胚発育モデルへの添加で興味深い成績を得た。2細胞期から8細胞期への胚広い濃度範囲 (fM レベルから 100 μ M) にわたり発育率は大きな影響を受けない (図3, ○)¹¹。ところが2細胞期胚から胚盤胞への発育率では1-3nM では促進効果が観察され (図3, ●)、逆に100 μ M では有意に低下した。BPAの胚盤胞発育への用量反応性をみると100 μ Mの高濃度における抑制作用と1-3nMの低濃度域における促進作用に分けて考えることができる。高濃度における作用は従来の毒性量による用量反応性のある部分と考えることができる。これに対して、1-3nMの低濃度域については毒性量と異なり、用量反応性を認めず作用も毒性と逆反応であると判断できる。しかもこの濃度は、環境中に存

在し、ヒトの血液や卵胞液で検出される濃度と大きな差異はない。

また BPA とエストロゲンのレセプターレベルの拮抗剤であるタモキシフェンの同時添加は、2 細胞期から 8 細胞期への胚発育にはなんら影響を与えなかった。ところが胚盤胞発育率への、1-3nM の促進効果および 100 μ M の抑制効果ともにエストロゲンのレセプターレベルの拮抗剤であるタモキシフェンの同時添加でそれぞれの効果がキャンセルされた¹¹。胚には ER α 、 β ともに発現することも明らかにされており¹²、ビスフェノールAの作用は ER を経由するものと推察される (図2)。

着床前初期胚への BPA 作用の意味をより明らかにするために被爆して育った胚盤胞を仮親の子宮に移植した¹³。その成績を表2に示す。対象と被爆胚ともに出生数には差を認めず、着床率や流産率には差異がないことが示唆された。出生時の体重にも変化がなく、着床前被爆は着床後の胚発育に特別な作用をもたないと考えられた。これ自体はネガティブデータであるが、次世代影響を検討するために保育を続け、出生以後のパラメーターを検討した。興味深いことに出生3週後の体重は被爆群で有意に大であることが判明した。着床前被爆で出生後の発育が促進するメカニズムは未解明であるが、胎児被爆で成長や性成熟が促進されるという報告¹⁰と結果的に一致する点もあり、BPA の low dose effect という面から注目される。

図3.ビスフェノールAの初期胚発育への影響



ビスフェノールA (BPA) を2細胞期胚培養系に添加して24時間後の8細胞期胚の割合(○)および胚盤胞(●)の割合をみた。*と**はそれぞれ対照と比較して $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 。

表 2. BPA 初期胚暴露の胎児発育および出生後発育への影響

胚	出生数	出生時体重	3 週令体重	(N)
Control	4.3 ± 1.4	1.71 ± 0.23	9.7 ± 2.8	(34)
1 nM BPA	4.1 ± 1.2	1.74 ± 0.26	13.5 ± 1.6*	(29)
100 μM BPA	5.3 ± 2.2	1.77 ± 0.30	13.0 ± 1.6*	(32)

BPA 被爆胚を仮親の子宮に移植し出生させ、出生数、出生体重、出生後の発育を調べた。* $p < 0.01$

2) 内分泌攪乱物質の次世代影響

(1) 流死産・催奇形性

ダイオキシンを初めとした内分泌攪乱物質のほとんどは胎盤通過性を有する。ヒト臍帯のみならず、最近羊水中からも検出が報告された¹⁴。したがって流早産・死産や催奇形性が問題になる。実際、先に述べたように各種妊娠動物におけるダイオキシン投与実験から致死量よりはるかに低い量で生殖異常は惹起される。マウスでは LD50 値が 100 ないし 200 μg/kg とされるが、妊娠マウスへの 500ng/kg/day または 3 μg/kg/day (妊娠 6-15 日投与) でそれぞれ胎仔に水腎症や口蓋裂が生ずる。口蓋裂には臨界期 (妊娠 11、12 日) があり、妊娠 14 日目では生じないことが知られていた。これらの異常はダイオキシンが胎盤を通過して、直接胎児自身の局所の AhR に作用するためと考えられている。その根拠としては、ダイオキシン以外でも、AhR と結合するジベンゾフランやコプラナー PCB でも引き起こされることが示された。さらに最近 AhR のノックアウトマウスにおいてはダイオキシン投与によって上記異常が生じないことが報告された¹⁵。

(2) 雄性機能 (精子形成)

母体投与されたダイオキシンは胎盤および母乳を介して胎仔、新生仔期に作用し出生後の性機能にも現れる。これは次世代における生殖機能という点でより重要である。精巣機能に関しては Mably らが妊娠 15 日のラットにダイオキシンを投与し、用量反応的に精子数の減少を報告した¹⁶。異常が現れた最小投与量は 64 ng/kg であった。Gray らはさらに 50 ng/kg でも精子の異常を認めた¹⁷。これらは、毒性量の 1000 分の 1 レベルで生殖異常が惹起されるということと同時に、昨今の人類の精子減少傾向にダイオキシン曝露が関係している可能性を示唆する。ただしヒトの精子数が減少傾向にあるか否かについては地域差やその他の要因との関連を含めた検討が必要とされている¹⁸。

(3) 雌性機能

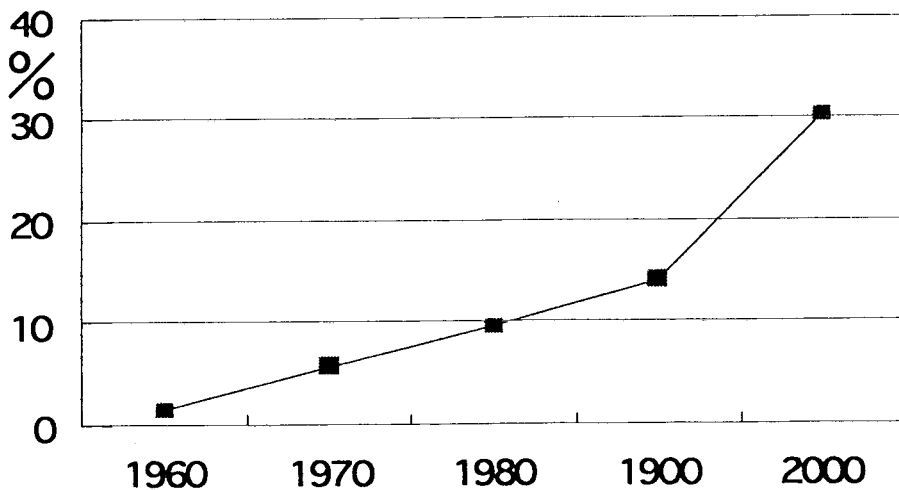
雌性機能への影響としては、Heimler らの報告がある¹⁹。彼らはダイオキシン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠 15 日のラットに投与し、雌仔ラットにおける発育卵胞数およびアポトーシスの変化を観察した。その結果未熟卵胞、成熟卵胞どちらも数の減少を認められたがアポトーシスには差異を認めなかった。また Gray らはさらに少量のダイオキシンで雌仔ラットの膣開口の遅延や卵巣機能の低下を報告している³⁰。生後のゴナドトロピンレベルの低下を示すデータもある²¹。母獣投与によるこれらの成体投与実験による成績は、成体の生命を脅かすよりはるかに低いレベルのダイオキシンが、次世代の特に生殖機能への悪影響が存在することが示された。

3.内分泌攪乱物質と子宮内膜症

1)子宮内膜症とダイオキシン

子宮内膜症は子宮の内面を被う子宮内膜が腹腔内など異所性に発育するエストロゲン依存性の疾患である。子宮内膜症はかつてはまれな疾患とされたが、初経の低年齢化や少子化、妊娠出産の高齢化等、女性のライフスタイルの変化に伴い、この数十年間に増加の一途をたどっているといわれる。最近の厚生省研究班の調査では約 13 万人の女性が子宮内膜症の診療を受けていることが確認され、国内の患者数は 100 万人を越えると推定された²²。当科における手術患者に占める子宮内膜症の割合を過去に遡ると、図 4 に示すように、急増していることがわかる。

図 4. 子宮内膜症の頻度



東京大学（旧分院）における手術患者に占める子宮内膜症の頻度過去40年間に数十倍に増加していることがわかる。

子宮内膜症の増加の原因として環境中に増加している内分泌攪乱物質が取りざたされるようになった発端は Rier らの報告による²³。これはサルを用いて 4 年間ダイオキシンを投与、その後 10 年間経過を観察したところ無投与群、126 pg/kg/日投与群、630 pg/kg/日投与群で子宮内膜症の発生率は各々 2/6 (33%)、5/7 (71%)、6/7 (86%) と増加した。重症度も用量反応的に増悪した。126 pg は極めて微量でダイオキシンによる疾患モデルとしては最小量といえる。逆にダイオキシンでヒトに何らかの健康被害が出現する場合子宮内膜症がその第一候補になるとも考えられる。ただし、サルを用いた実験は長期間を要するために Rier の実験成績の再現性は確認されていない。

表 3.子宮内膜症とダイオキシン等に関する研究

報告者	年次	内容
Rier	1993	サルで 126pg/kg/day が子宮内膜症発症の LOAEL(最小毒性量)
Arnold	1995	サルの PCB 投与では子宮内膜症は増加せず
Rier	1995	ダイオキシンによるサイトカイン異常と子宮内膜症の関連
Mayani	1997	内膜症患者では非内膜症患者より血中ダイオキシン高値
Johnson	1997	マウスの実験子宮内膜症組織の発育を促進
Lebel	1998	子宮内膜症患者の各種有機塩素量に異常認めず
Kuchenfoff	1999	子宮内膜にダイオキシンレセプター(AhR)
Igarashi	1999	子宮内膜のダイオキシン関連遺伝子発現の解析
Cummings	1999	妊娠マウスのダイオキシン投与により仔に子宮内膜症
Bulun	2000	子宮内膜症組織自体のダイオキシン関連遺伝子発現の解析
Tsutsumi	2000	母乳と子宮内膜症の関連解析
Yang	2000	ダイオキシンサルの実験子宮内膜症促進
Eskenazi	2000	セベソ (ダイオキシン被爆地) の女性健康研究

2)最近のアプローチ

(1) 汚染の評価

Rier らの実験成績から環境中に増加したダイオキシンが現代人に増加して大きな問題になっている子宮内膜症の病因である可能性がクローズアップされ、研究が進んだ。主な成績を表 3 にまとめた。ヒトにおいてダイオキシンと子宮内膜症の関係を調べたものとしては血液中のダイオキシン濃度の比較がある。子宮内膜症患者の血液中のダイオキシン濃度を測定したところ、健常者より患

者で高いとする報告もある²⁴。しかしヒト血中有機塩素量は子宮内膜症と関係ないという否定的データもある²⁵。血液中のダイオキシン濃度は組織中濃度に比べて低く測定法の限界もある。そのため、血液サンプルのみから信頼に足るデータを得るのは困難で、ダイオキシンが蓄積する脂肪中の濃度の測定や比較が必要と考えられる。またイタリア、セベソの工場爆発によるダイオキシン汚染地区の子宮内膜症リスク評価もおこなわれており²⁶、結果の報告がまたれる。また母乳のダイオキシン汚染が 100pg 程度と高いことから母乳保育と成長後の子宮内膜症発症の関係を調べたデータでは母乳はリスクを下げるとされ、少なくとも母乳汚染と子宮内膜症の関連は否定された²⁷。

表 4.乳児期の哺乳方法と子宮内膜症

	合計	母乳	混合	人工
非子宮内膜症	2281	1550 (68.0%)	427 (18.7%)	304 (13.3%)
子宮内膜症*	567	289 (51.0%)	177 (31.2%)	101 (17.8%)

*P<0.001

(2) 動物実験

Arnold らはダイオキシンと AhR を介して作用するとされているコプランナー PCB を同系のサルに投与し無処置群の 37% (6/16) より投与群は 25% (16/64) で子宮内膜症の発生率が低い傾向にあり、投与量と内膜症の進行度との関連も見られなかったと報告した²⁸。卵巣摘出動物においてはダイオキシンはエストロゲン作用を発揮し、マウス、ラットを用いた実験的子宮内膜症の研究ではダイオキシンが子宮内膜症の発育に関係するという成績もある²⁹。ダイオキシン作用のマウス、ラットにおける種差の存在なども指摘されている³⁰。また妊娠マウスへのダイオキシン投与により、出生後の雌マウスの実験的子宮内膜症の感受性増加が報告され次世代への影響という意味でも注目される³¹。

(3) ダイオキシン関連遺伝子発現

子宮内膜症においては子宮内膜の生化学的な検討や正所性ないし異所性子宮内膜の比較がなされている。そこでダイオキシン関連遺伝子の子宮内膜ないし子宮内膜症組織における発現も注目される。先に述べたように、ダイオキシンはエストロゲンレセプターには直接結合せず、特異的レセプターである AhR に結合さらに Arnt と結合し核内で XRE に作用する (図 2)。この AhR およびそ

の関連遺伝子はヒトの子宮内膜および子宮内膜症病巣にもその発現を認められている^{32,33}。我々の検討では一部の遺伝子発現量において子宮内膜症軽症群より重症群で高いものを認めた³⁴。また興味深いことに喫煙の有無で子宮内膜の AhR 発現量にも差異を認めた。非喫煙者に比べて喫煙者の子宮内膜では AhR が多く、喫煙による子宮内膜症のリスク軽減等のデータとの関連が注目される。

子宮内膜症発症や進展のメカニズムにダイオキシンが関与する場合、ダイオキシンが AhR と結合しサイトカインなどの遺伝子に作用することが挙げられている。子宮内膜の増殖、分化にはサイトカインが関与しており、それを制御するのはエストロゲン等の性ステロイドである。これよりダイオキシンによる内膜症発症は内分泌攪乱の結果生じたサイトカイン制御異常が原因であるとされる^{35,36}。ただしヒトの子宮内膜症とダイオキシンの因果関係を結論づけるのは尚早で、今後の研究課題と考えられる。

文献

1. Colborn T, Myers JP, Dumanoski D: Our Stolen Future. Dutton, New York, 1996 (邦訳: 奪われし未来 1997)
2. Sheehan, DM. Activity of environmentally relevant low doses of endocrine disruptors and the bisphenol A controversy: initial results confirmed. Proc Soc Exp Biol Med 224:57-60, 2000
3. 堤 治: 環境ホルモンと生殖, 生殖医療のすべて, 丸善ライブラリー, 丸善, 東京, PP.97-116, 1999
4. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endocrinology 139: 4252-4263, 1998
5. Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, et al: Differential interactions of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . Endocrine J 46:773-778, 1999
6. Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y: Ah receptor, a novel ligand-activated transcription factor. J Biochem 122: 1075-1079, 1997
7. Ikeda K, Sato M, Tsutsumi O, et al: Promoter analysis and chromosomal mapping of human EBAG9 gene. Biochem Biophys Res Commun. 273:654-660, 2000
8. Mimura J, Ema M, Sogawa K, et al: Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. Genes Dev 13:20-25, 1999
9. Takahata S, Ozaki T, Mimura J, et al: Transactivation mechanisms of mouse clock transcription factors, mClock and mArnt3. Genes Cells 5:739-747, 2000
10. Howdeshell, KL, Hotchkiss, AK, Thayer, KA, et al: Exposure to bisphenol A advances puberty. Nature 401:763-4, 1999
11. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, et al: Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen,

- bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem Biophys Res Commun.*270:918-921, 2000
12. Hiroi H, Momoeda M, Inoue S, et al: Stage-specific expression of estrogen receptor subtypes and estrogen responsive finger protein in preimplantation mouse embryos. *Endocrine J* 46: 153-158, 1999
 13. Mimura J, Yamashita K, Nakamura K et al: Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Reprod Tox* 2: 645-654, 1997
 14. Foster W, Chan S, Platt L, et al: Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2954-2957, 2000
 15. Mimura J, Yamashita K, Nakamura K et al: Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells* 2: 645-654, 1997
 16. Mably TAS, Bjerke DL, Moore RW, et al: In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol Appl Pharmacol* 114: 118-126, 1992
 17. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR: A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 146:11-20, 1997
 18. Safe SH : Endocrine disruptors and human health--is there a problem? An update. *Environ Health Perspect* 108:487-93, 2000
 19. Heimler I, Trewin A L, Chaffin CL, et al: Modulation of ovarian follicle maturation and effects on apoptotic cell death in Holtzman rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in utero and lactationally. *Reprod Toxicol* 12:69-73, 1998
 20. Gray LE, Wolf C, Mann P et al: In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 146:237-244, 1997
 21. Chaffin CL, Trewin AL, Watanabe G, et al: Alterations to the pituitary-gonadal axis in the peripubertal female rat exposed in utero and through lactation to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biol Reprod* 56:1498-1502, 1997
 22. 厚生省心身障害研究 リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症の実態と対策に関する研究 平成9年度研究報告書 主任研究者武谷雄二 1998
 23. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21: 433-41, 1993
 24. Mayani A, Barel S, Soback S, et al: Dioxin concentrations in women with endometriosis.

- Hum Reprod 12, 373-375, 1997
25. Lebel G, Dodin S, Ayotte P, et al: Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 69: 221-228, 1998
 26. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al: Seveso Women's Health Study: a study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive health. *Chemosphere* 40:1247-53, 2000
 27. Tsutsumi O, Takai Y, Momoeda M, et al: Breast-fed infants, possibly exposed dioxin in milk, unexpectedly lower incidence of endometriosis in later life. *Int J Gynecol Obstet* 68:151-153, 2000
 28. Arnold DL, Nera EA, Stapley R, et al: Prevalence of endometriosis in rhesus monkeys ingesting PCB; review and evaluation. *Fund Appl Toxicol*, 31:42-55, 1996
 29. Johnson KL, Cummings AM, Birnbaum LS: Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *Environ Health Perspect* 105: 750-755, 1997
 30. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 138:131-9, 1996
 31. Cummings AM, Headge JM, Birnbaum IS: Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sciences* 52: 45-49, 1999
 32. Kuchenhoff A, Sellger G, Klonisch T et al: Arylhydrocarbon receptor expression in the human endometrium. *Fertil Steril* 71: 354-360, 1999
 33. Bulun SE, Zeitoun KM, Kilic G: Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 182:767-75, 2000
 34. Igarashi T, Osuga Y, Tsutsumi O, et al: Expression of Ah receptor and dioxin-related genes in human uterine endometrium in women with or without endometriosis. *Endocrine J* 46:765-772, 1999
 35. Rier SE, Martin DC, Bowman RE et al: Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect* 103: 151-156, 1995
 36. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL: Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:1431-7, 1995