

ホルモンの基礎とダイオキシンによる ホルモンかく乱・疾病

- 1) ダイオキシンはホルモンをかく乱させて一部の疾病を誘発させる。
- 2) ホルモンの生化学について説明し、ダイオキシンとの関わりを述べる。
- 3) ホルモンから見たダイオキシンの健康被害の対策を皆さんと考えたい。

研修内容

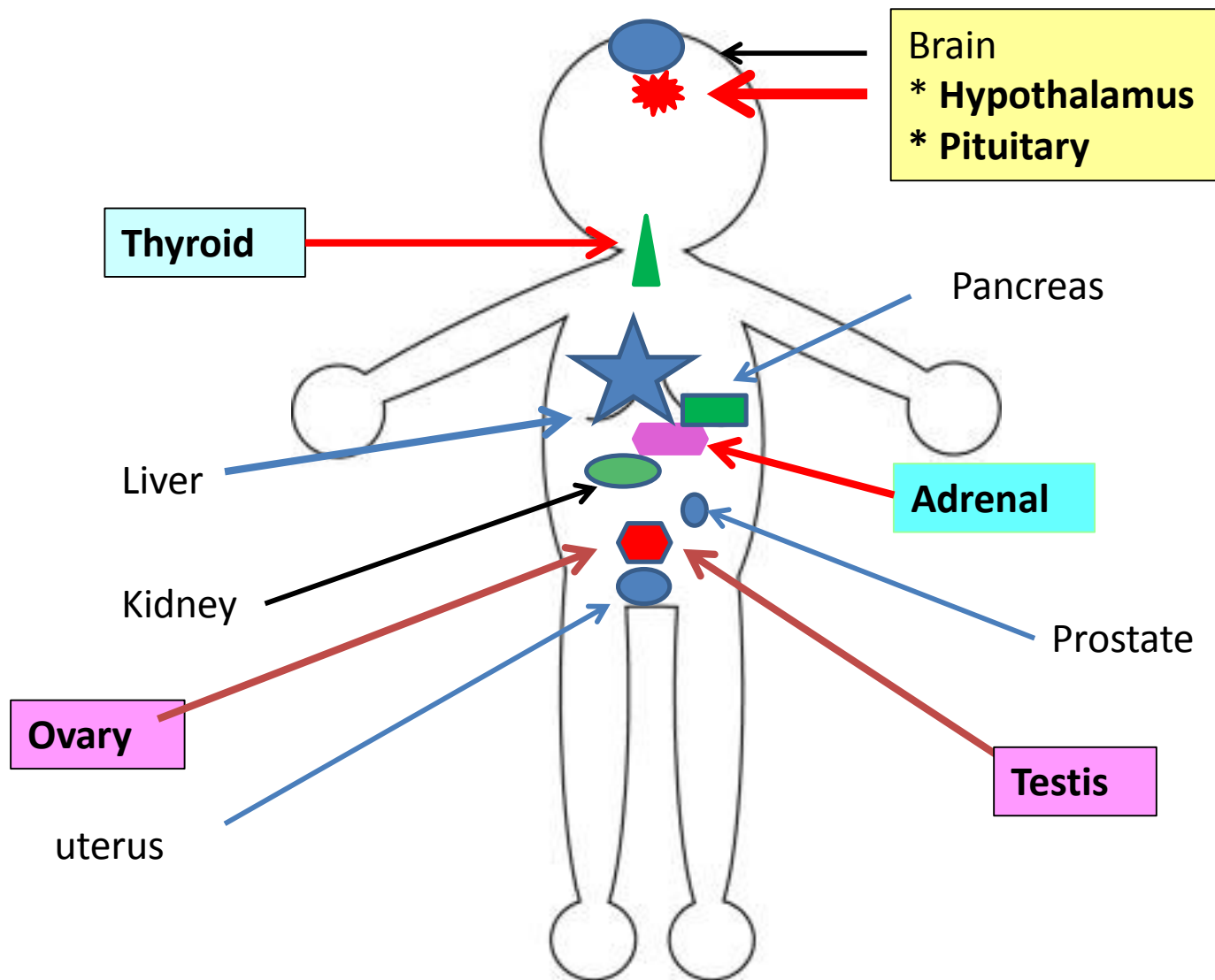
- 1) ホルモンの概略
 - (1) ホルモン産生器官
- 2) 作用様式
 - (1) ホルモン受容体
 - (2) ホルモン調節器官
- 3) 人間の発達とホルモン
 - (1) コルチコイド
 - (2) アンドロゲン
 - (2) エストロゲン
- 4) ホルモンの働きと病気
 - (1) ホルモン依存性の病気
- 5) ダイオキシンによるホルモンかく乱
 - (1) ダイオキシンのホルモン作用
 - (2) 世代間のホルモン動態
- 6) 臍帯血採取法とホルモン測定項目

序 1: ホルモンとは？

人間の生理機能を微量で調節する因子として ホルモンとビタミンがある

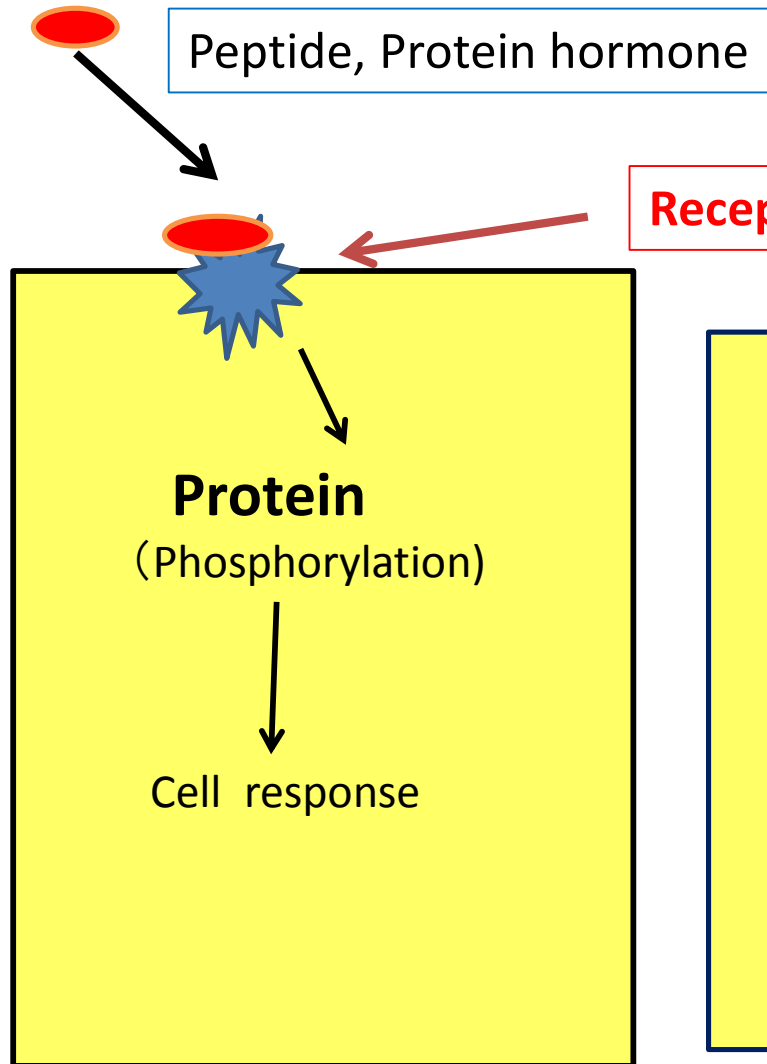
- 1) ホルモンは**生体の特定の内分泌腺で生成・放出**される。
 - * 蛋白系、ペプチド系、アミノ酸系、ステロイド系
 - * 環境によりホルモンは変化し、病気の原因となる。
- 2) ビタミンは**生体で生成されず**、外部から摂取する。
 - * VB1, VB6, VB12, VC, VD など
 - * 不足すると病気の原因となる

序 2: 人間のホルモン産生器官とその調節

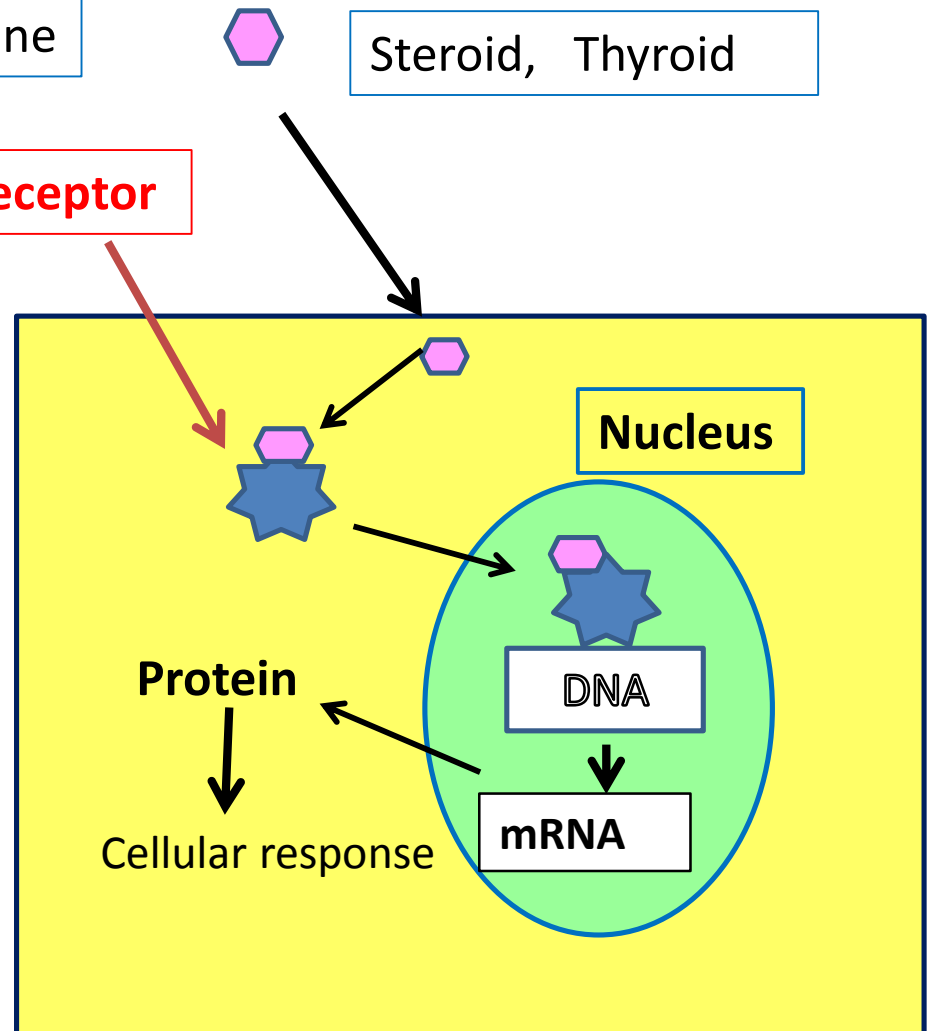


ホルモンのメカニズム(1): 受容体と作用様式

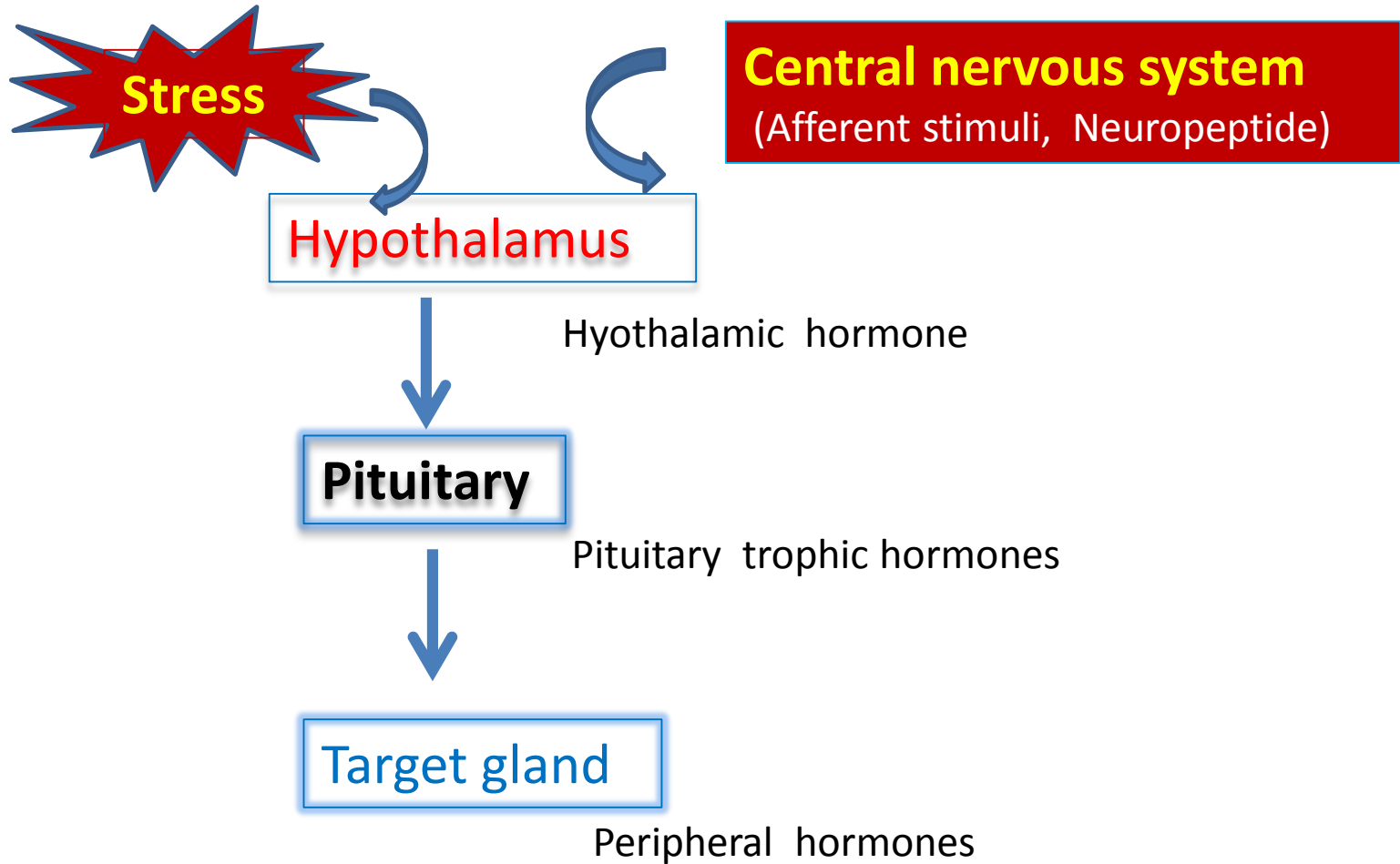
(A) Membrane receptor



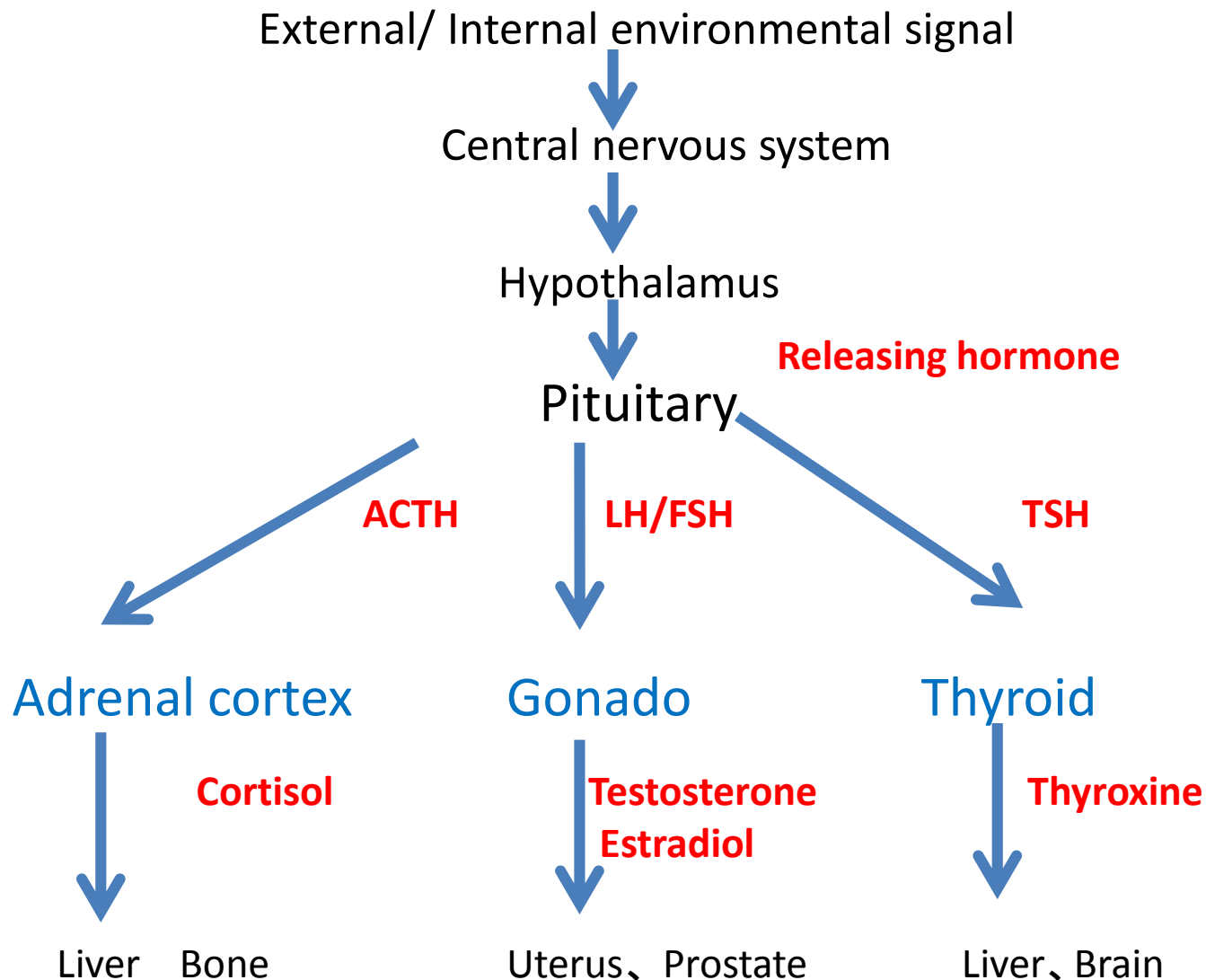
(B) Nuclear receptor



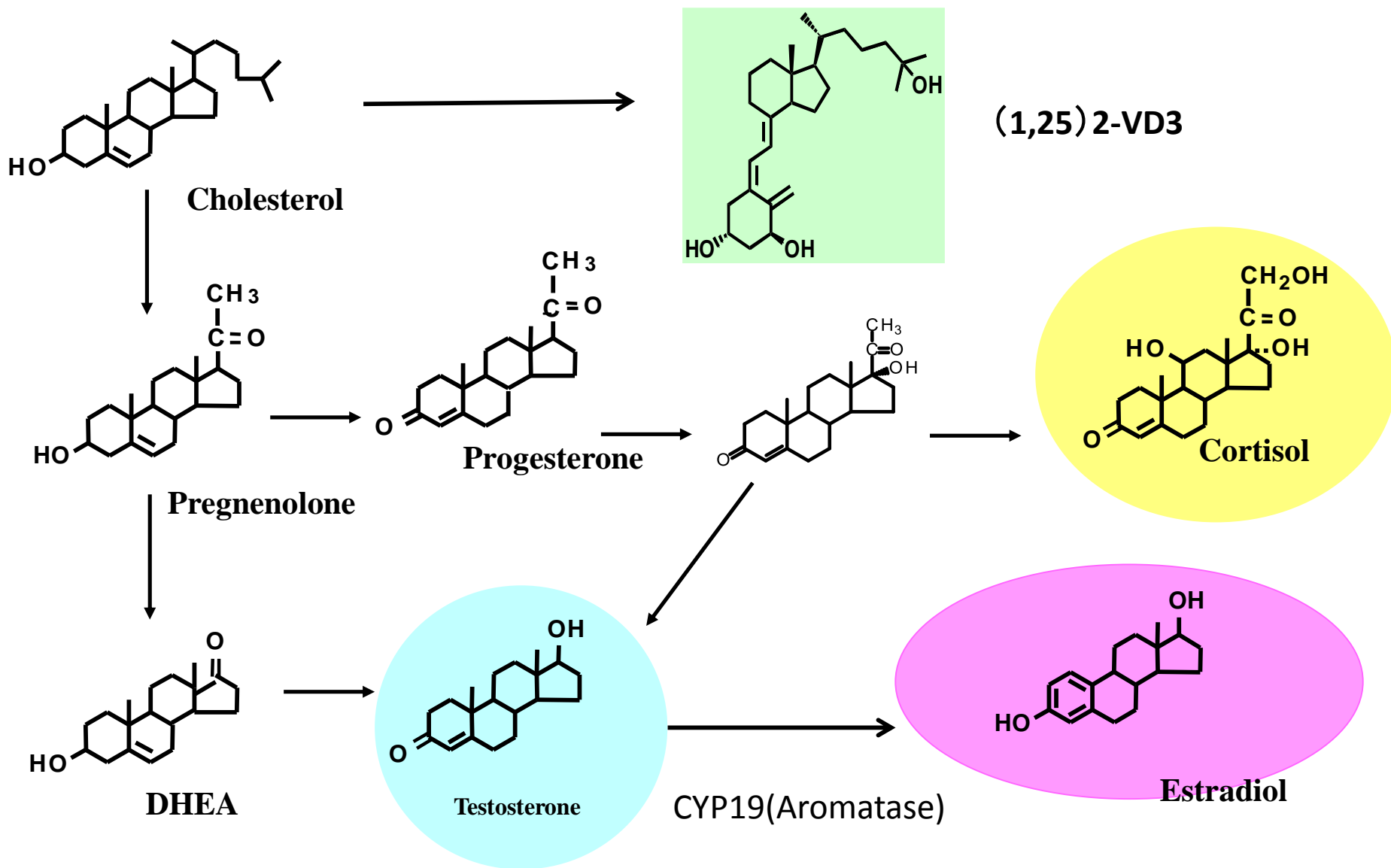
ホルモンのメカニズム(2): 生体のホルモン分泌のメカニズム



ホルモンのメカニズム(3): ネガティブフィードバックによる血中ホルモンの調節機構



ホルモン生成: 1)ステロイドホルモン合成経路



ホルモンの生成 : 2) 分子の大きさ、その生成器官および作用

Molecular Formula	M.W.	Materials	Organs	Action	
Protein	6,000	Insulin	Pancreas	Glucose-,Lipid metabolism	
	3,500	Glucagon	Pancreas	Glucose	

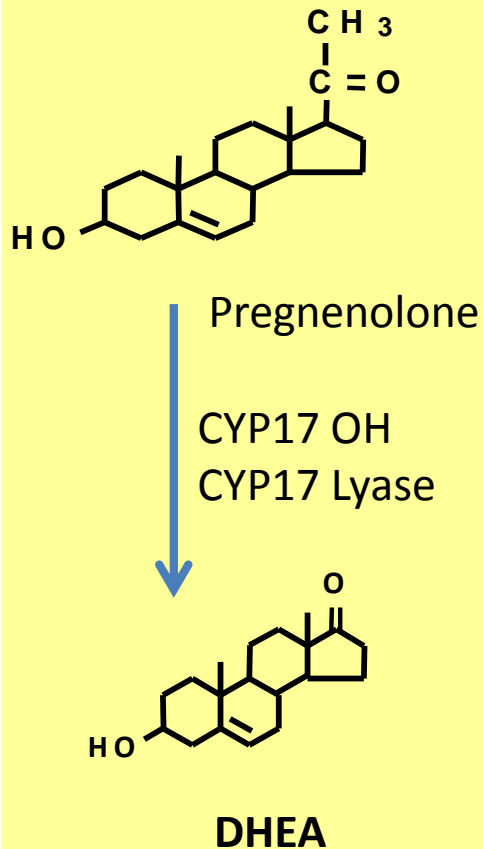
Peptide	500 – 1,500	Gn-RH	Hypothalamus	LH, FSH release	
		CRH	Hypothalamus	ACTH release	
		TRH,	Hypothalamus	TSH release	

		GH	Pituitary	Liver , Bone	
		ACTH	Pituitary	Adrenal cortex	
		LH	Pituitary	Testis	
		FSH	Pituitary	Ovary	
TSH	Pituitary	Thyroid			

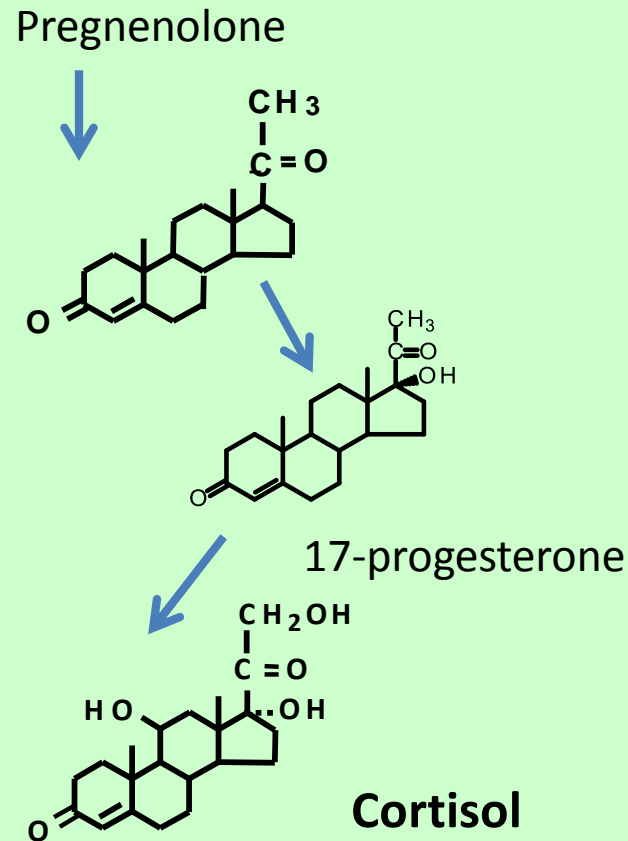
Small	< 500	Corticoid	Adrenal cortex	Carbohydrate Metab.	
		Aldosterone	Adrenal cortex	Electrolyte balance	
		Testosterone	Testis	Sexual characteristic	
		Estrogen	Ovary	Sexual characteristic	
		Thyroxine	Thyroid	Ca and P metabolism	

ホルモンの生成: 3) 副腎皮質の各層で産生される主なホルモン

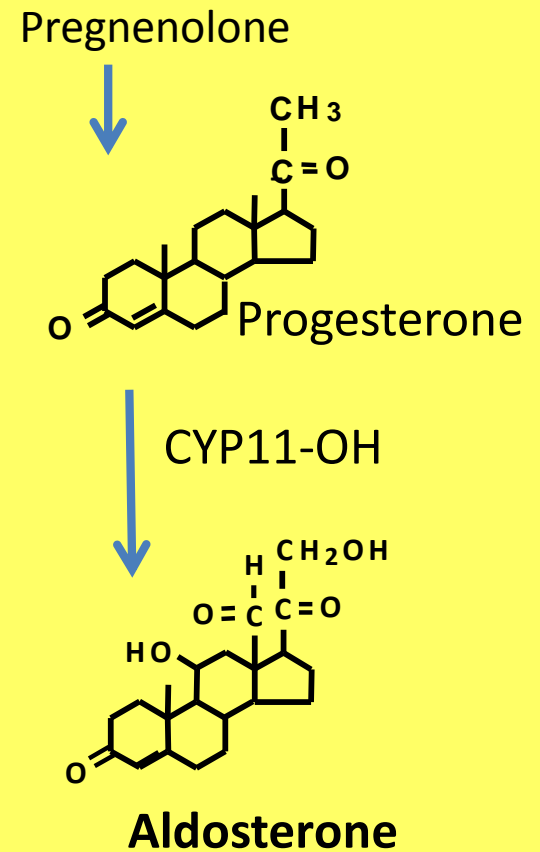
Reticularis (Androgen)



Fasciculata (Glucocorticoid)



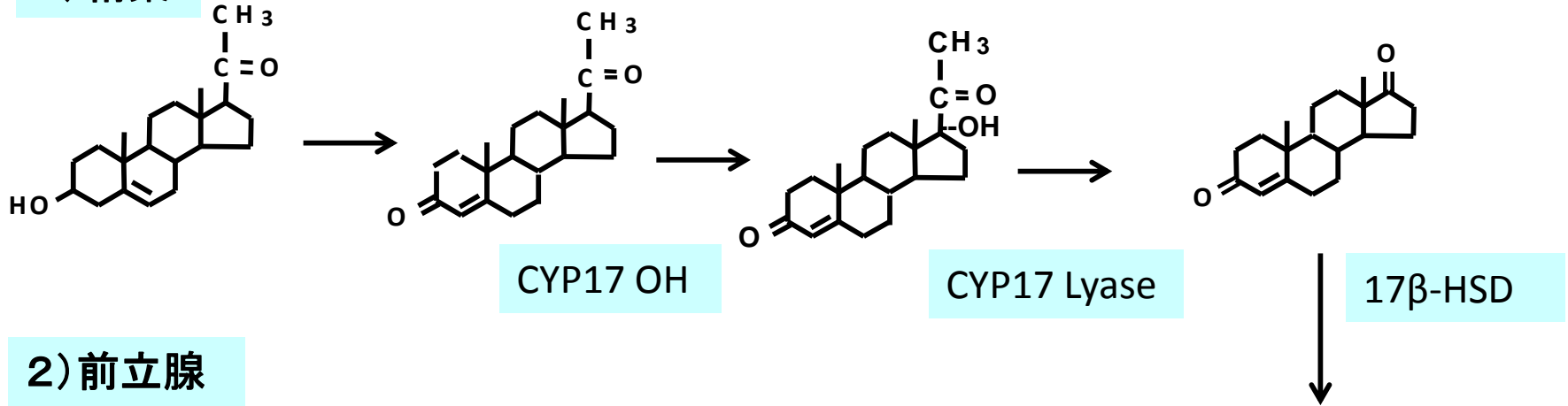
Glomerulosa (Mineralcorticoid)



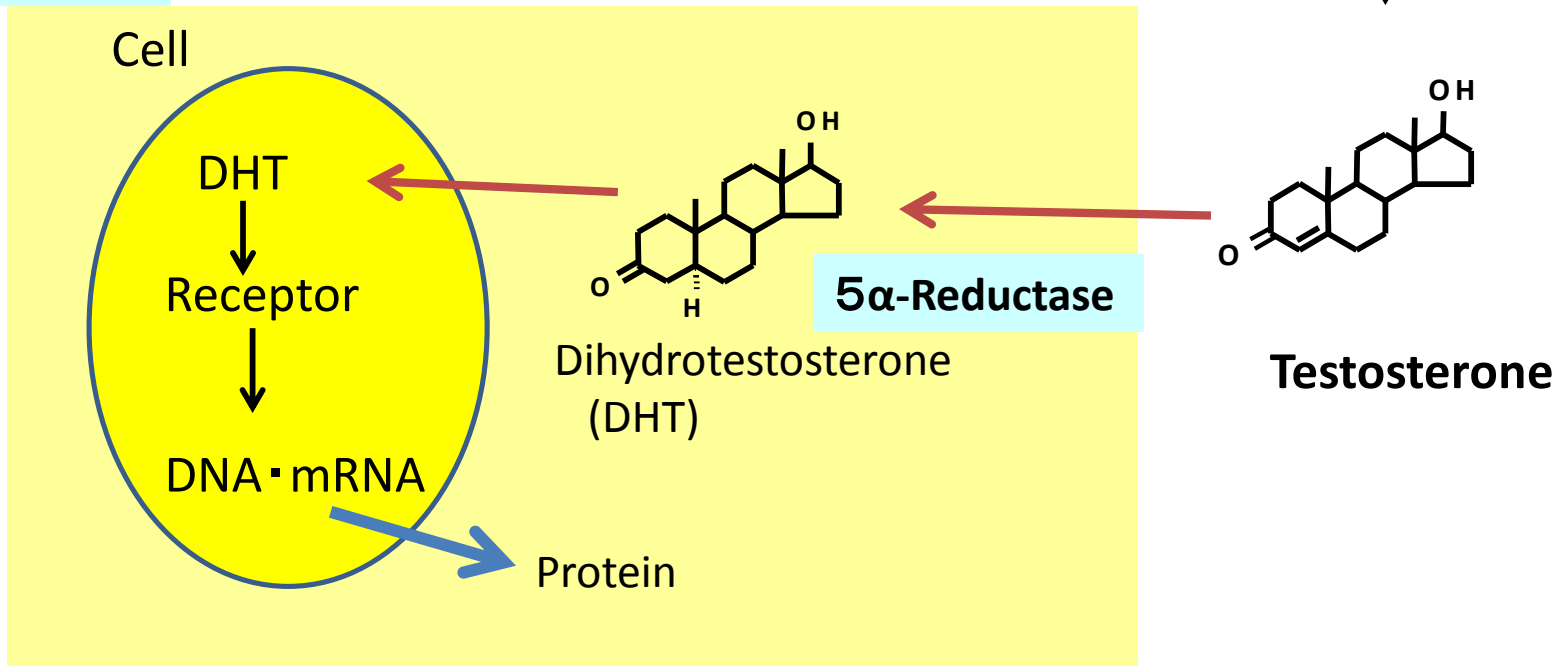
ホルモン生成 4:

精巣でのTestosterone生成と作用器官での作用メカニズム

1) 精巣



2) 前立腺



ホルモンと疾病：1) ホルモン生成過剰/欠乏と疾病

Organ	Hormone	Disease	
		Excess	Low
Adrenal	Glucocorticoid	Cushing, Stress	Adrenal hyperplasia, Addison
	Aldosterone	hypertension	
Testis	Testosterone	Prostate cancer	Azoospermia、impotence
Ovary	Estrogen	Breast Cancer	menopausal
Ovary	Progesterone	Polycystic ovary	miscarriage
Thyroid	Thyroxine	Cancer, Basedow,	Hashimoto
Pancreas	Insulin	Pancreas adenoma	Diabetes
Pituitary	growth hormone	Acromegaly	GDH(growth disorder)

ホルモンと疾病 2)

人間の一生における内分泌疾患



Growth disorder

Dysmorphic gene

Inborn errors

Metabolic bone

Diabetes

Puberty disorder

Adrenal disorder

Short status

Diabetes

Hypertension

Thyroid disease

Reproductive disorder

Osteoprosis

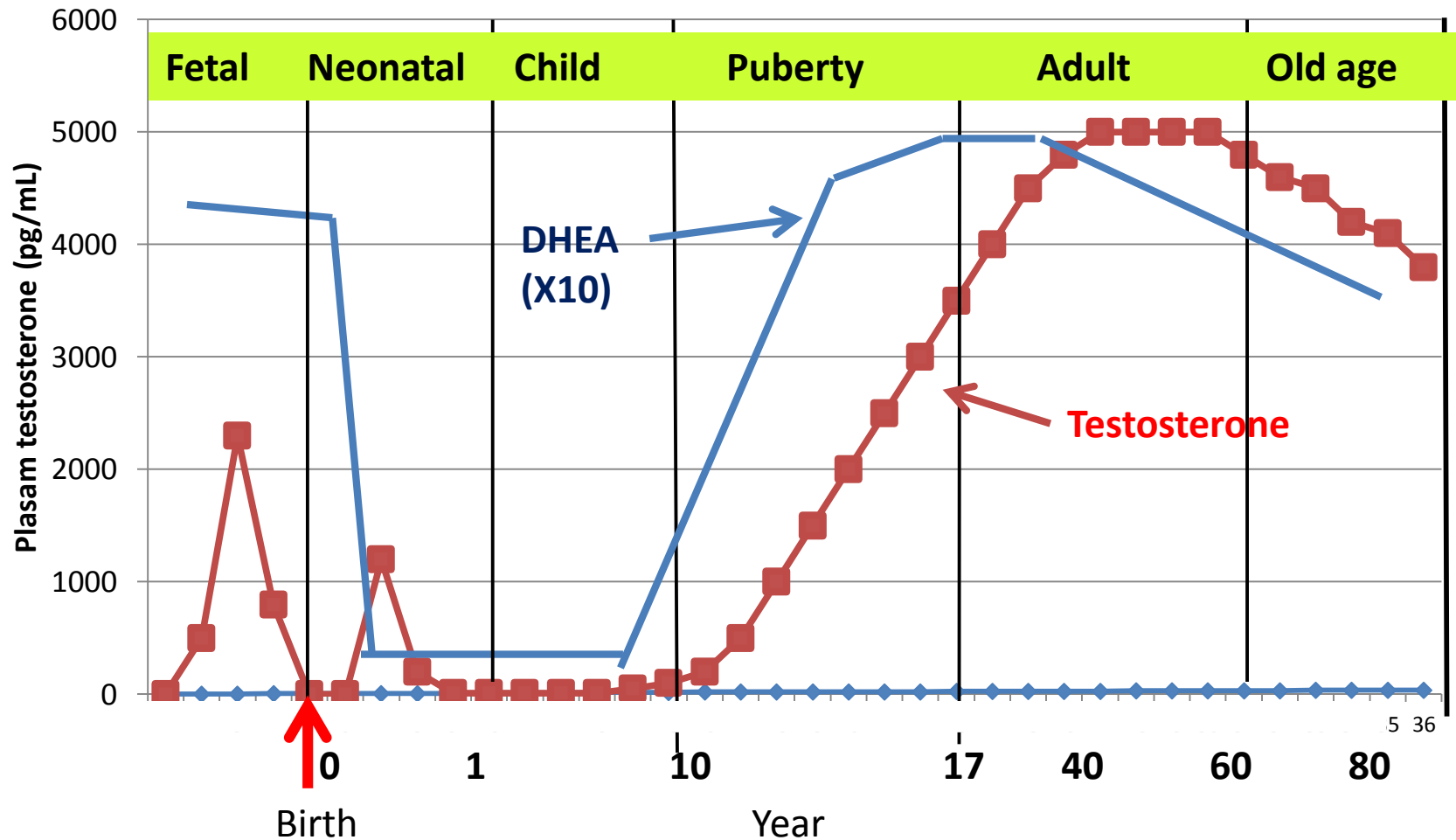
Endocrine cancer

Impotence

thyroid disease

男性ホルモンと年齢： 胎児から成人までの血中TestosteroneとDHEA濃度

Williams Tex Endocrino 12th, 2011 Elsevier



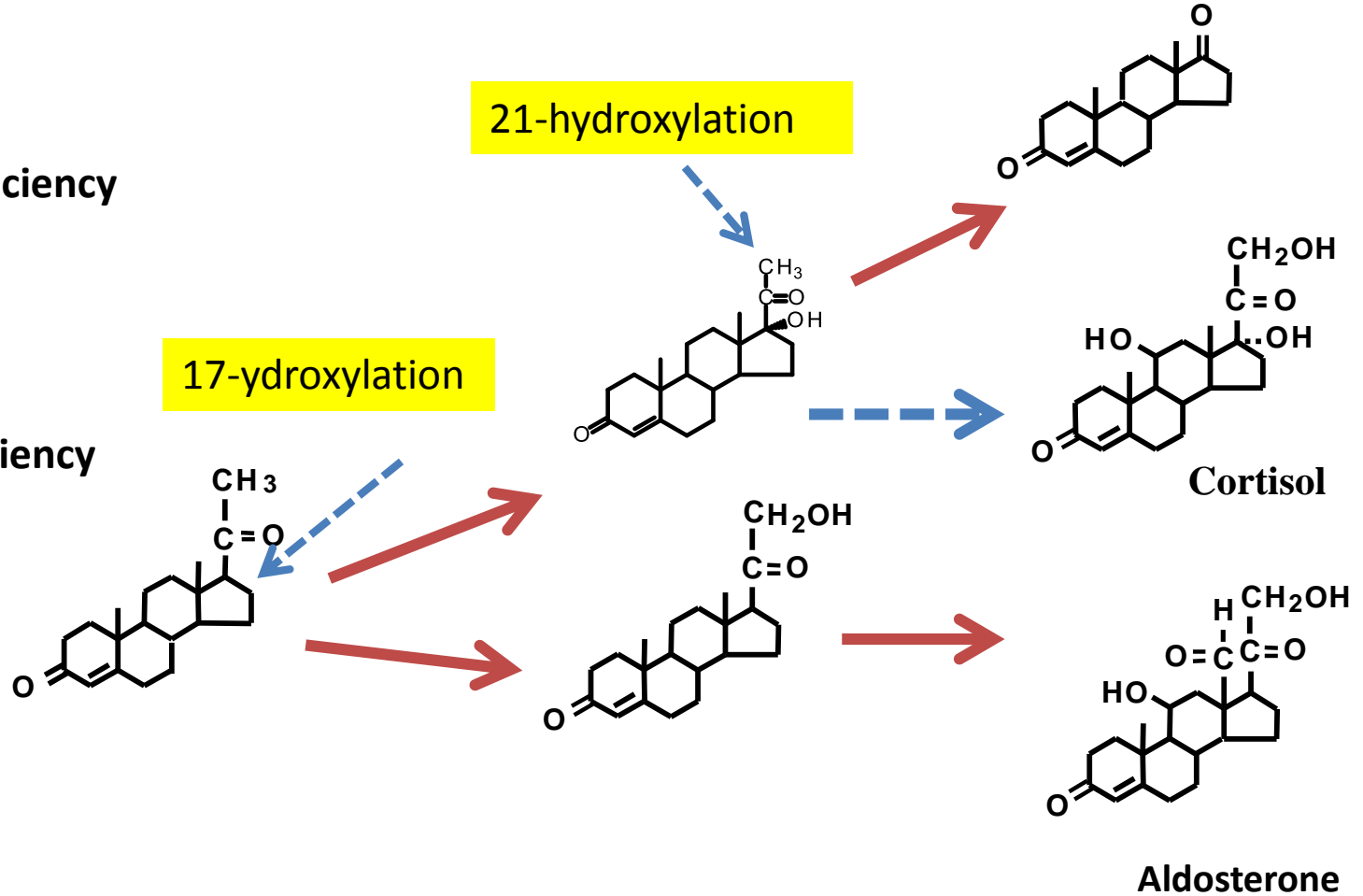
先天性副腎代謝異常：ホルモン生成酵素の欠損で起こる病気

1) CYP21 OH deficiency

21-hydroxylation

17-hydroxylation

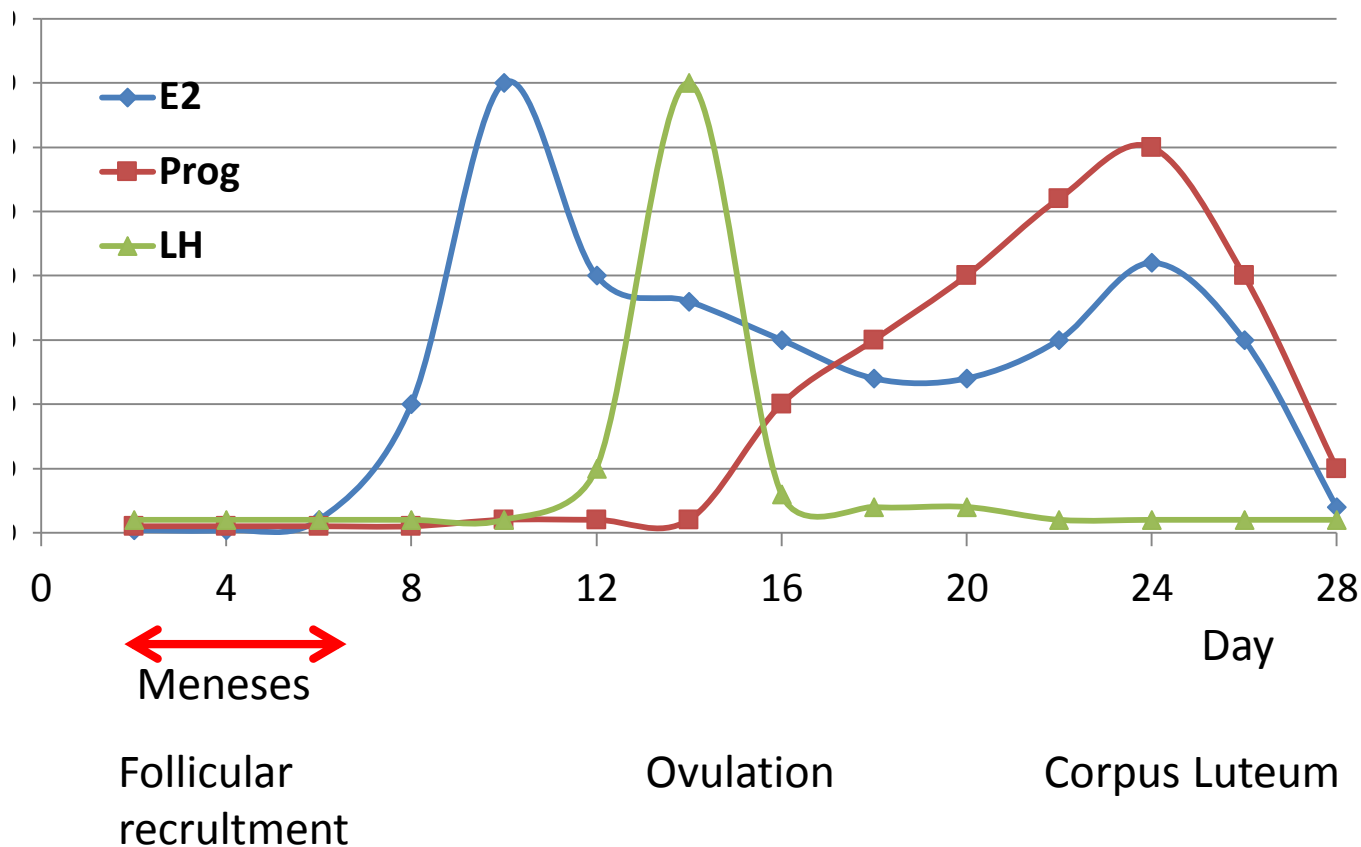
2) CYP17 OH deficiency



- 1) CYP21 OH deficiency cause a decrease of cortisol and an increase androgen.
- 2) CYP17 OH deficiency cause a decrease of cortisol and an increase aldosterone.

女性の生理とホルモン:

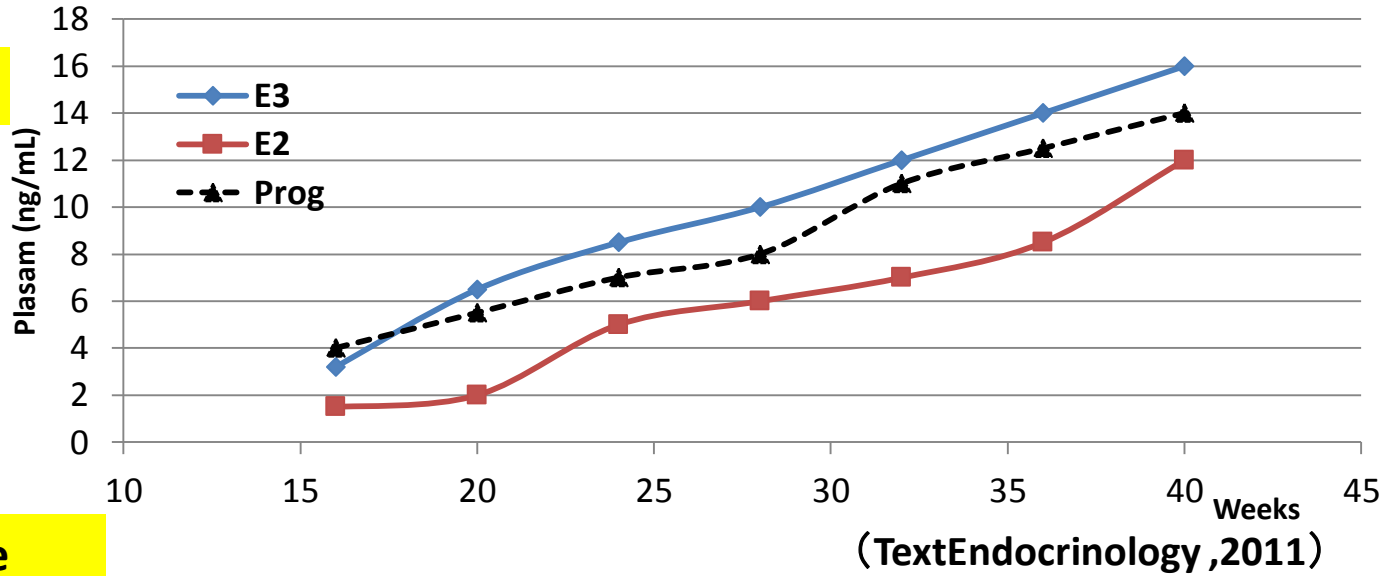
月経周期とEstradiol, ProgesteroneとLHの動き



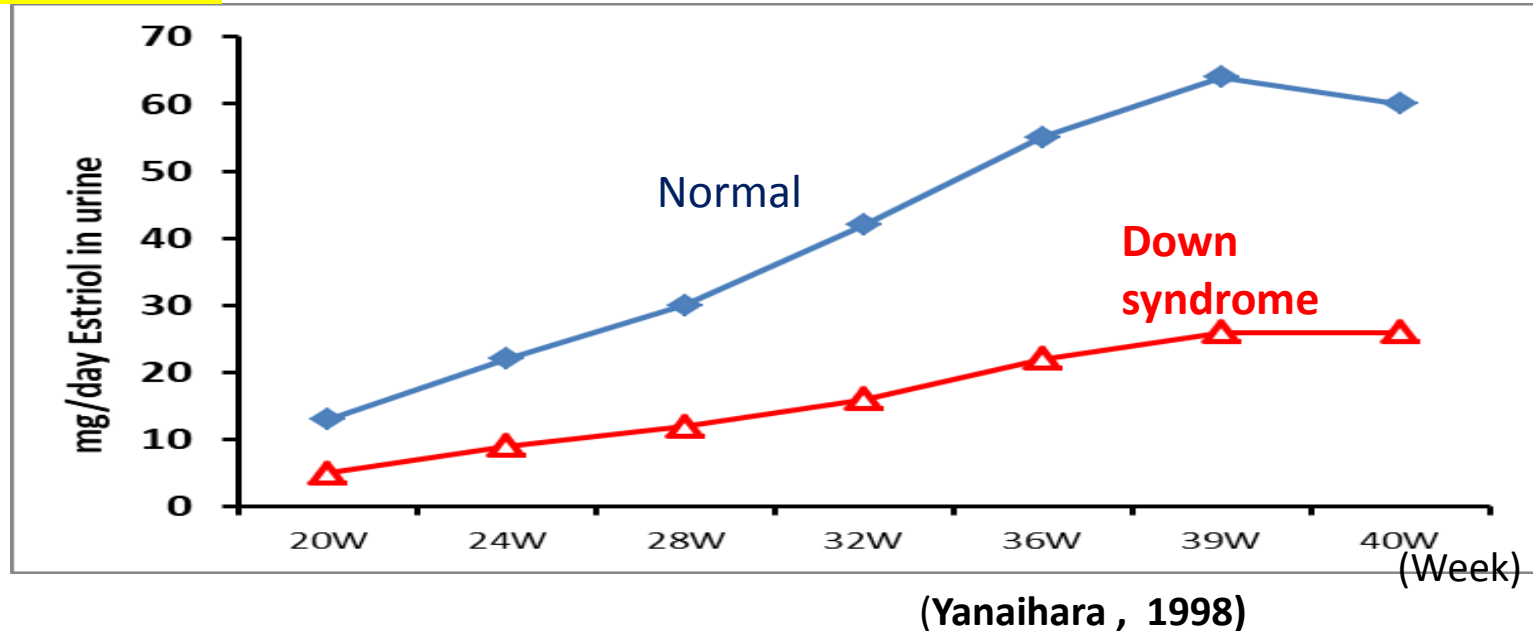
妊娠とホルモン:

妊娠時のエストリオールは胎児成長の良いマーカー？

1) Female hormone



2) Down's syndrome



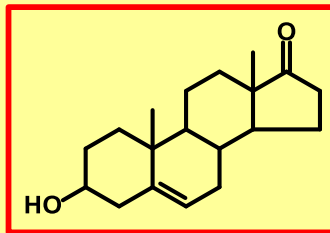
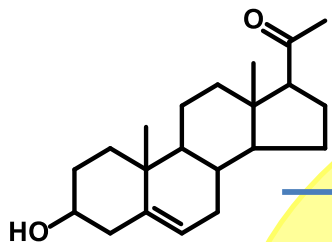
妊娠とホルモン： 胎児-胎盤系のホルモン動態

Maternal

Fetal

Placenta

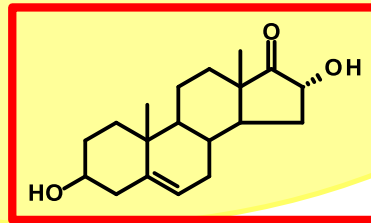
Fetal adrenal



DHEA

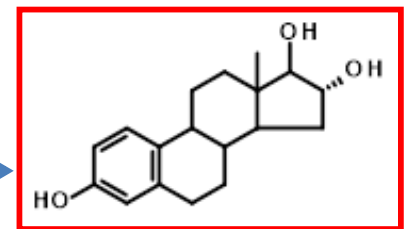
CYP 16 hydroxylase

Fetal liver



16 α -OH DHEA

CYP19

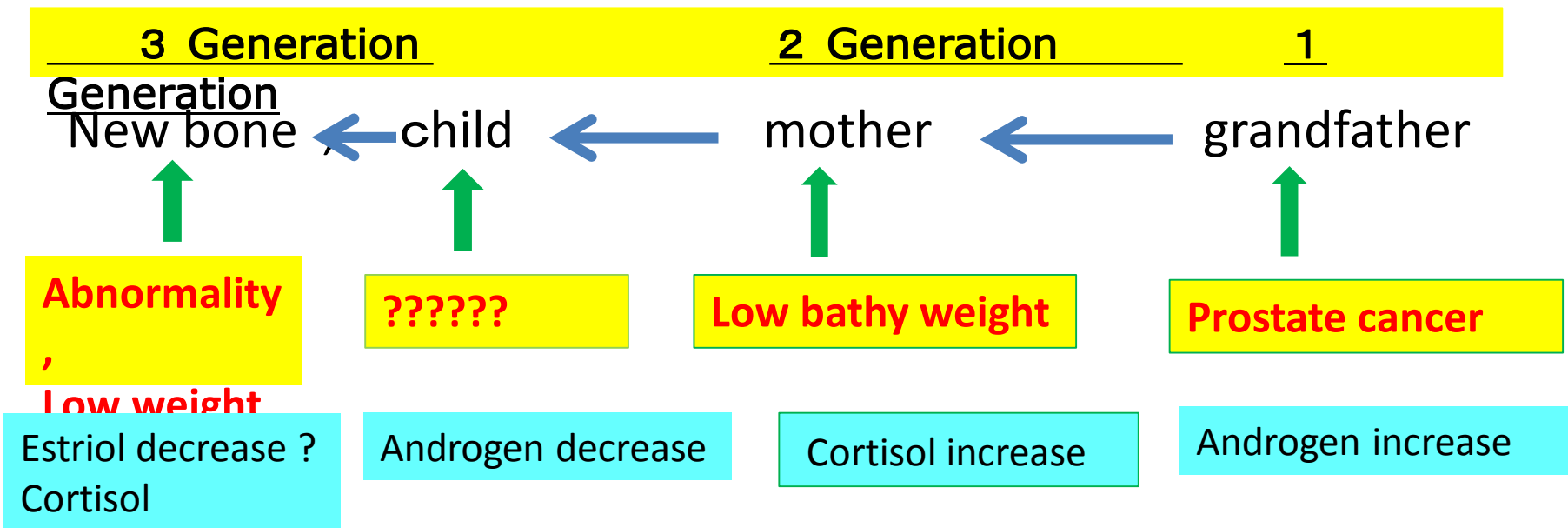
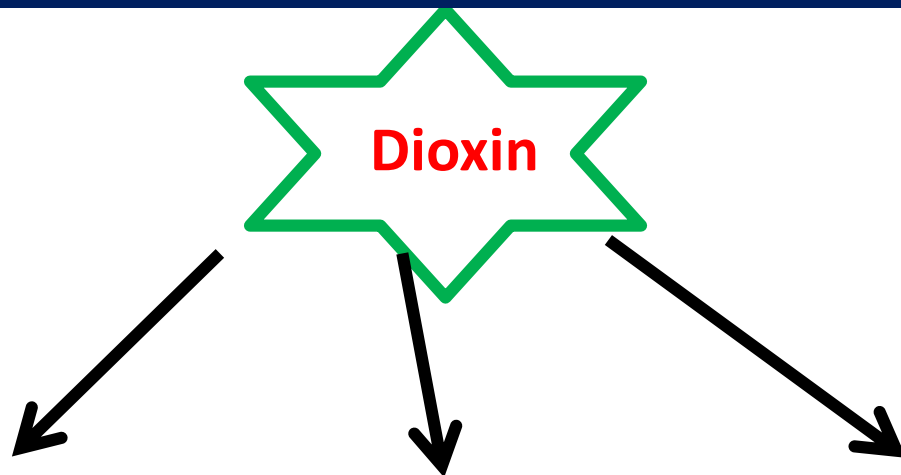


Estriol

Placenta

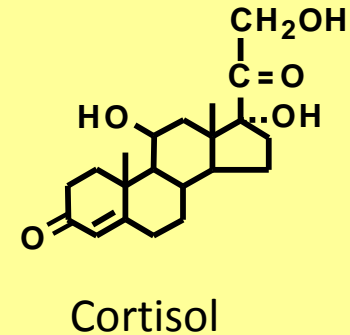
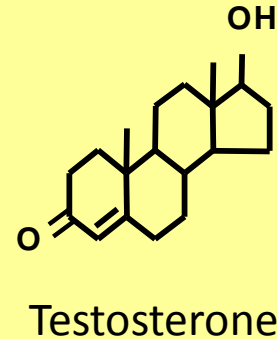
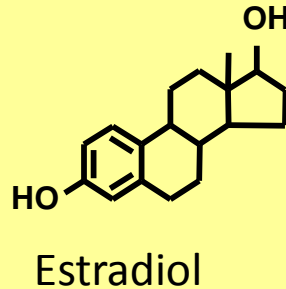
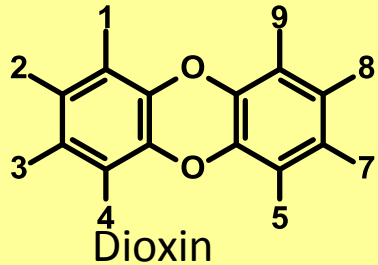
ダイオキシンとホルモン 1:

各世代でのダイオキシンによるホルモンへの影響と疾病



ダイオキシンとホルモン2 : ホルモンかく乱させ病気の原因か？

1) 化学構造:



2) ホルモン受容体: Estrogen Receptor Assay

3) ホルモン作用: ステロイド

4) ホルモンは年齢、性、内的・外的因子で変動する

5) 病気との関係

(1) **胎児**: 奇形、低体重児、先天性代謝異常

(2) **新生児**: アンドロゲン低下

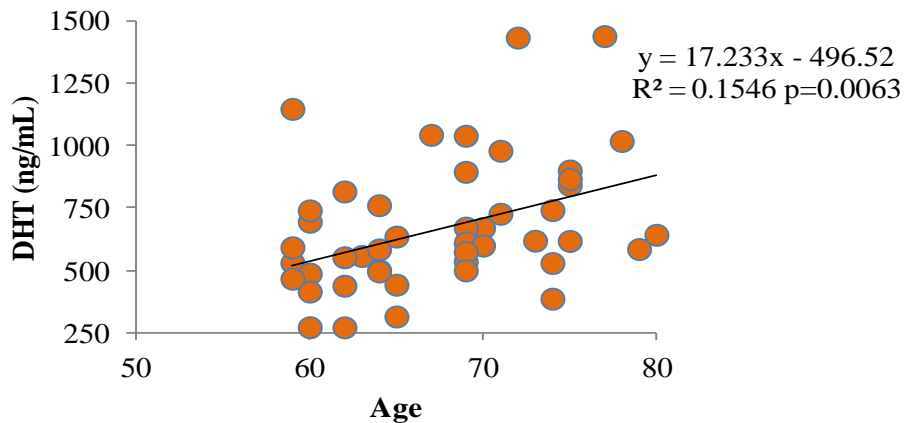
(3) 青年期: 二次性徴(精子、月経)

(4) **成人期**: ホルモン依存性癌(乳がん、前立腺癌)

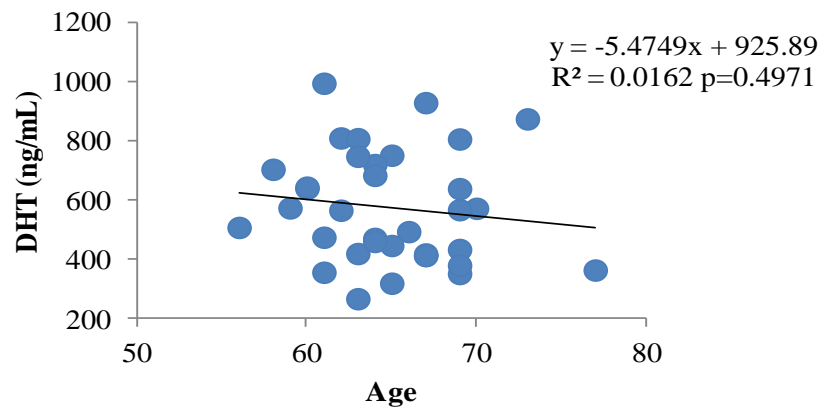
6) ダイオキシンはAhR(受容体)と結合し、ホルモンかく乱する

ダイオキシンとホルモン 3: プーカット地区と対照地区の男性大人での加齢と男性ホルモン推移

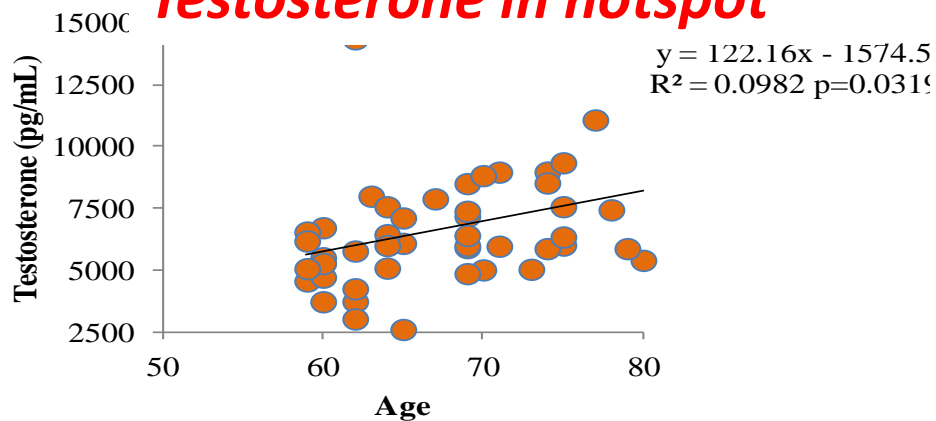
DHT in hotspot



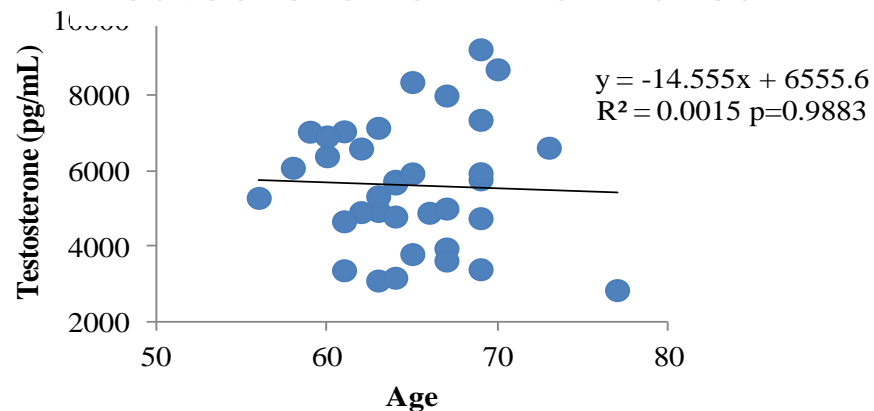
DHT in non-area



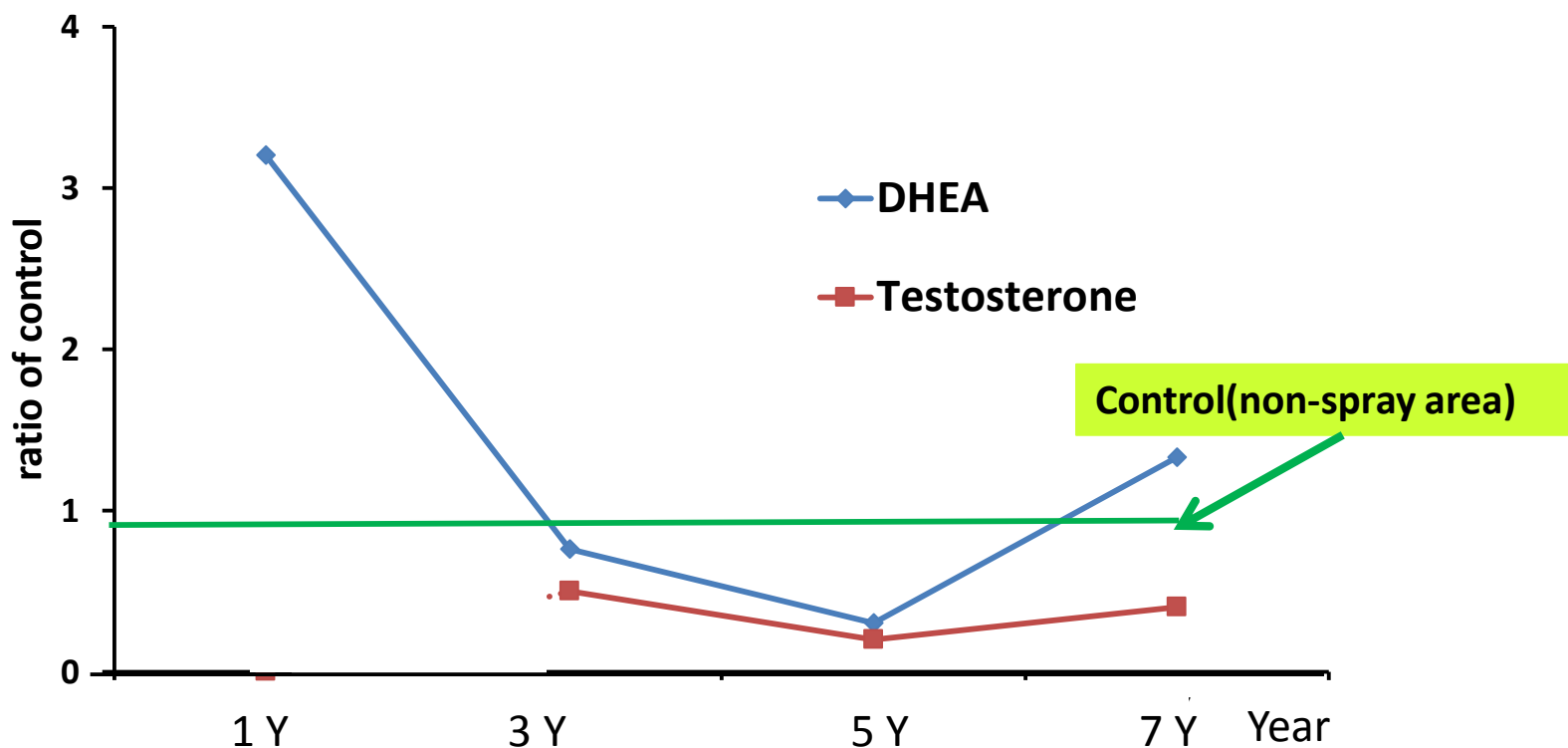
Testosterone in hotspot



Testosterone in non-area

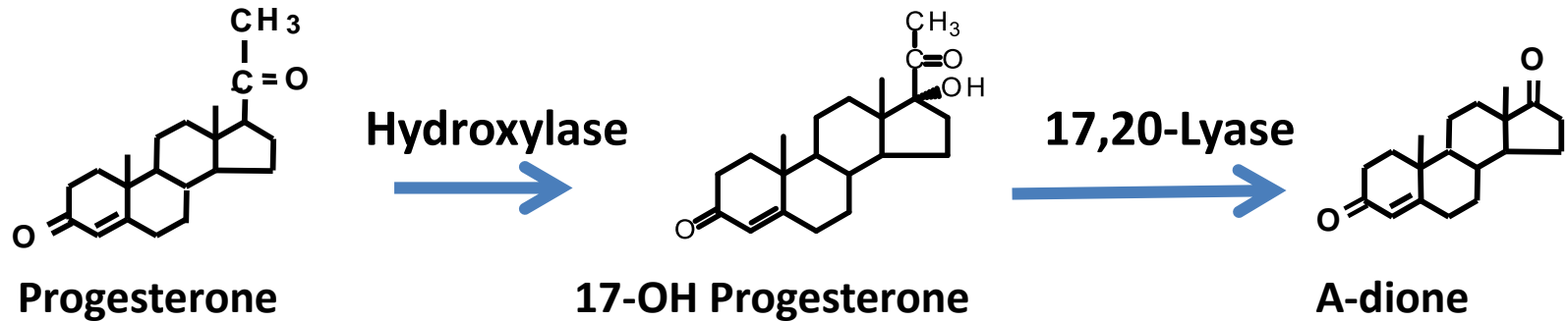


ダイオキシンとホルモン 4 : ダイオキシン汚染地区の小児DHEAとTestosteroneの挙動

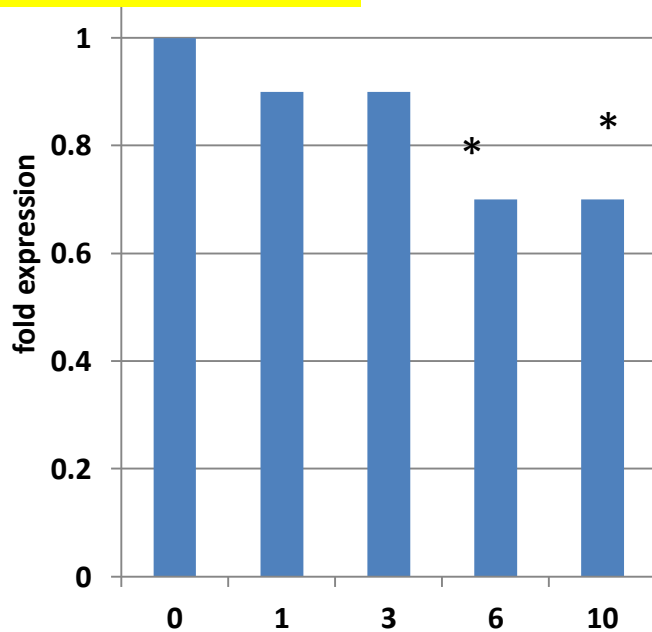


The androgen disruption wave Phu Cat and Bien Hoa's data together into one figure compared with Kim Bang

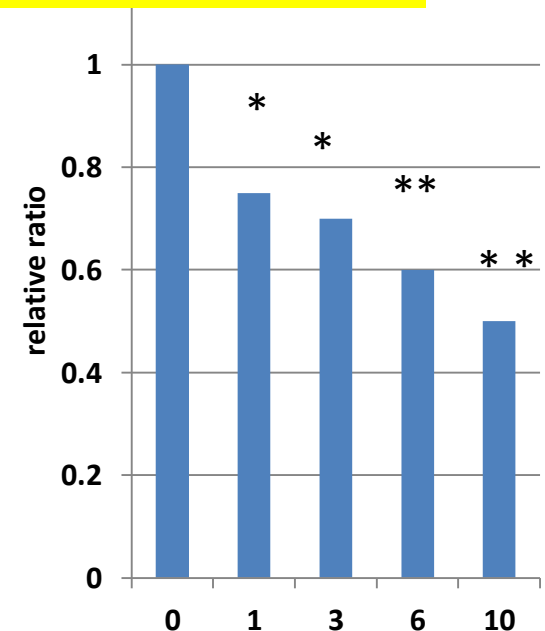
ダイオキシンとホルモン 5: 副腎癌細胞でダイオキシンによる CYP17 Lyaseの 遺伝子発現と活性



A) Gene expression



B) A4 production ratio

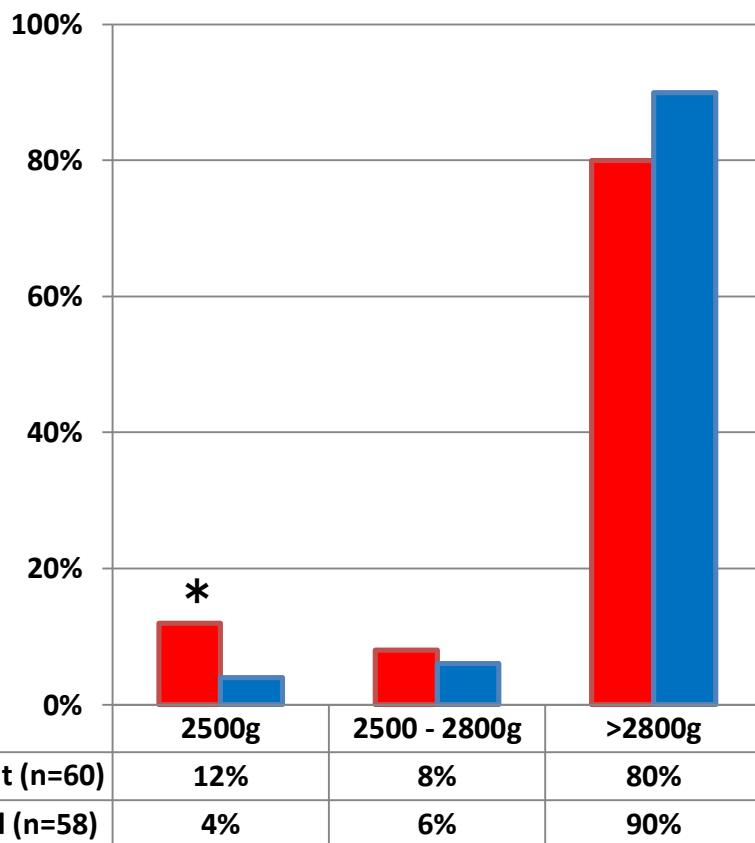


Li and Wang; Toxicol Sci, 85 530 (2005)

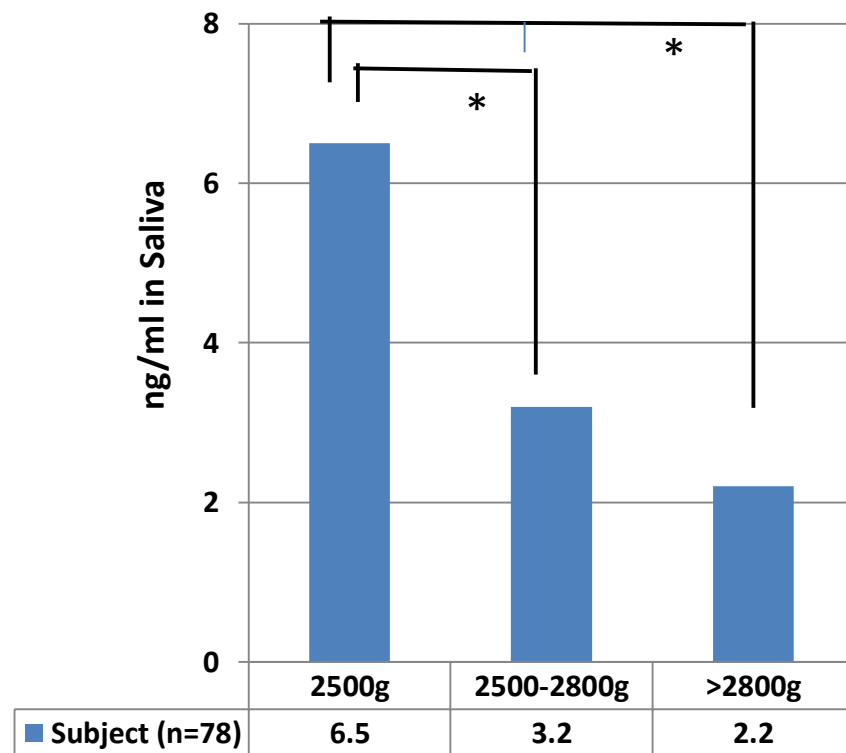
ダイオキシンと妊娠中のホルモン:

ベトナム母親の唾液中Cortisolと出生体重の割合

A) Birth weight infant



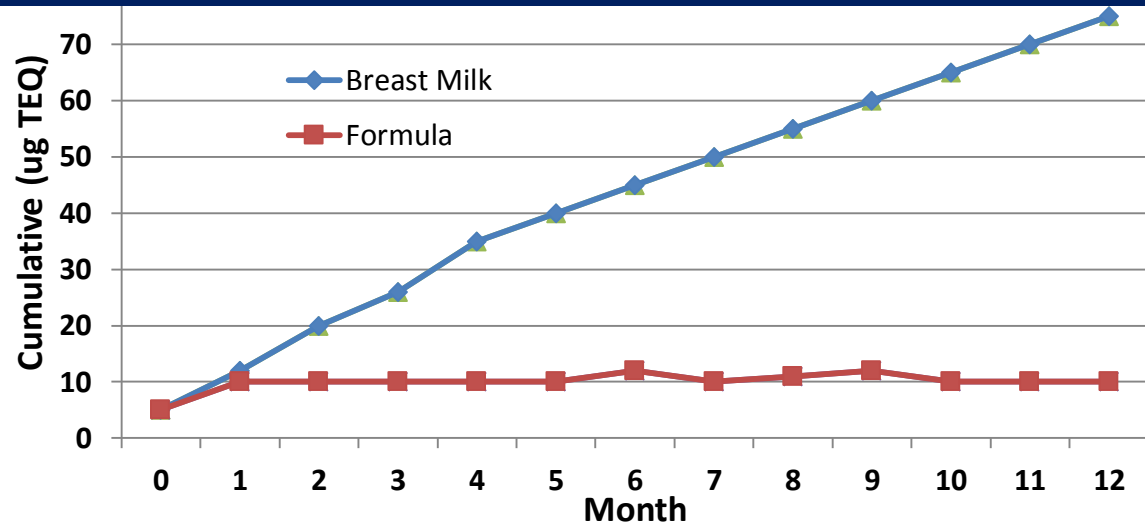
B) Saliva cortisol in mother



ダイオキシンと母乳：母乳摂取の小児血中Thyroxineとダイオキシン濃度

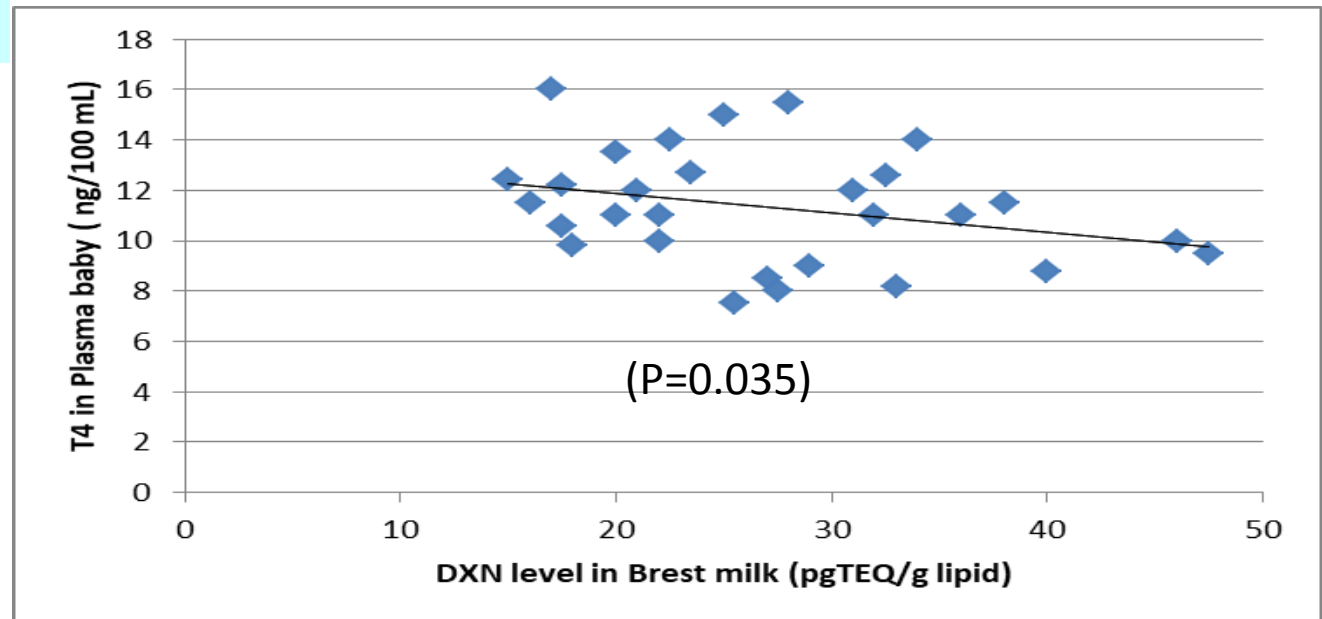
1) DOX level in baby

Chao (2004)



2) T4 level in plasm

(Miyata 1998)



低出産体重児に対する経腸栄養の方針 (日本)

- 1) 週齢1～2週までは母乳を原則とする。
- 2) それ以降は母乳と未熟児用粉ミルクとの混合
- 3) 1～2週ごとに尿中Ca, Piを測定、粉ミルクを増やす。

ダイオキシンによる小児内分泌かく乱の対策

- 1) 蛋白源の動物食(肉)を減らし、植物由来の食とする。
(体の中にダイオキシンの蓄積予防)
- 2) 母乳と人工ミルクを交互に与え、栄養に配慮する。
(ダイオキシンを減らす)
- 3) ご飯の副食に山イモを利用(食べる)。
(ホルモン低下の予防にイモを補給)
- 4) ヨウ素を入れた調味料またはチラーヂンを補給する
(甲状腺ホルモンの増加)
- 5) 汚染源の除去
(枯葉剤汚染土および家庭のプラスチックごみ燃焼法の改良)

臍帯血でのホルモン検査は胎児・新生児の健康を調べる

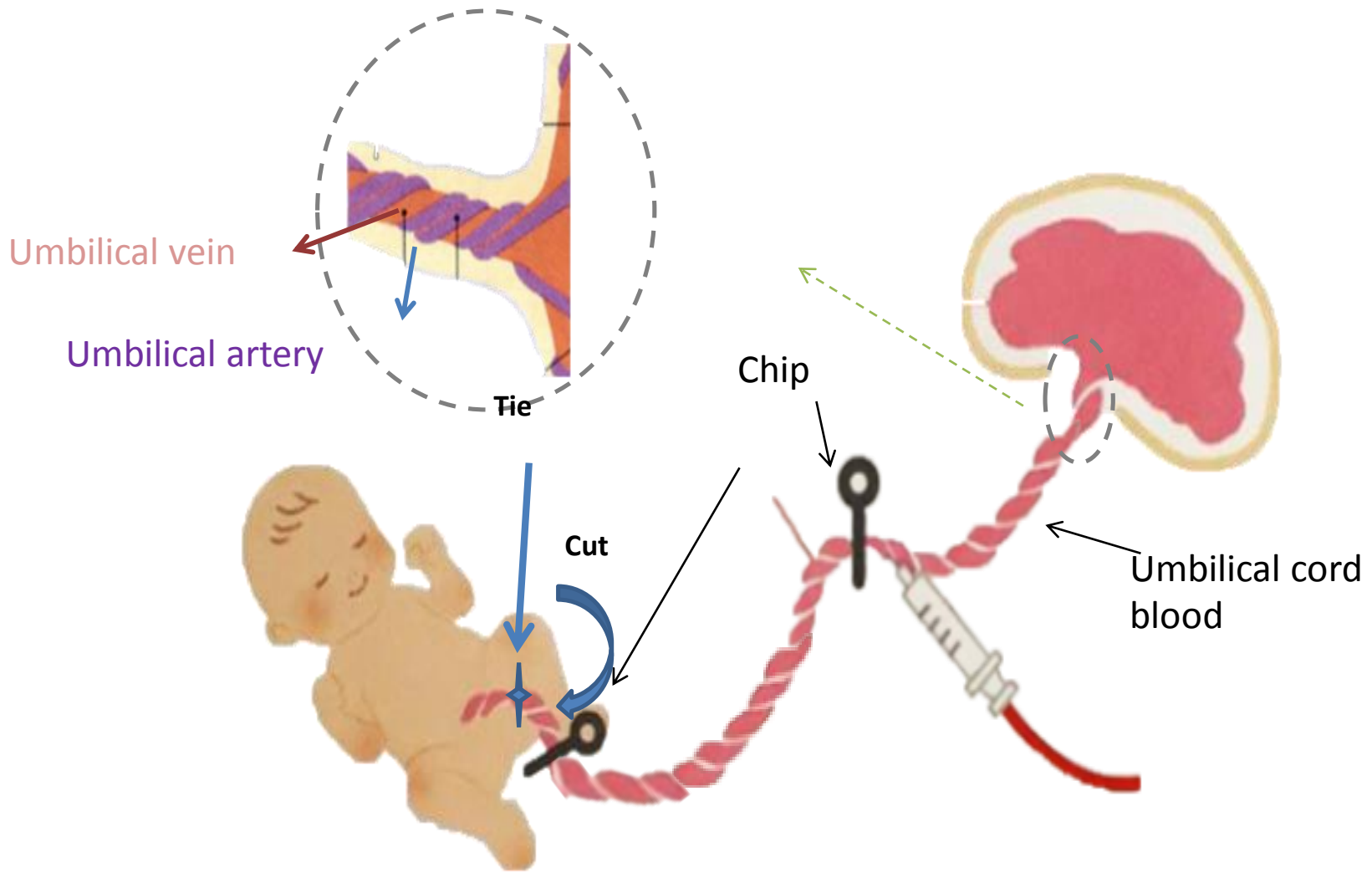
A: 臍帯血を用いて下記のホルモンを測定する。

- 1) Estriol測定-----胎児の奇形・発育・健康 状態
- 2) 16 α -DHEA測定-----胎児の健康状態を把握
- 3) Cortisol測定-----低体重児
- 4) Testosterone測定--尿道下裂
- 5) Estradiol測定-----尿道下裂
- 6) DHEA測定-----代謝異常

B: 臍帯血中のホルモンはハノイのベトナム国家大学で日本-ベトナム技術者の協同で測定。

C: ホルモン解析はフーカット医療センター、ハノイ医科大学、ベトナム国家大学、環境モニターリングセンターの4機関で行う。

胎児 - 臍帯血 - 胎盤



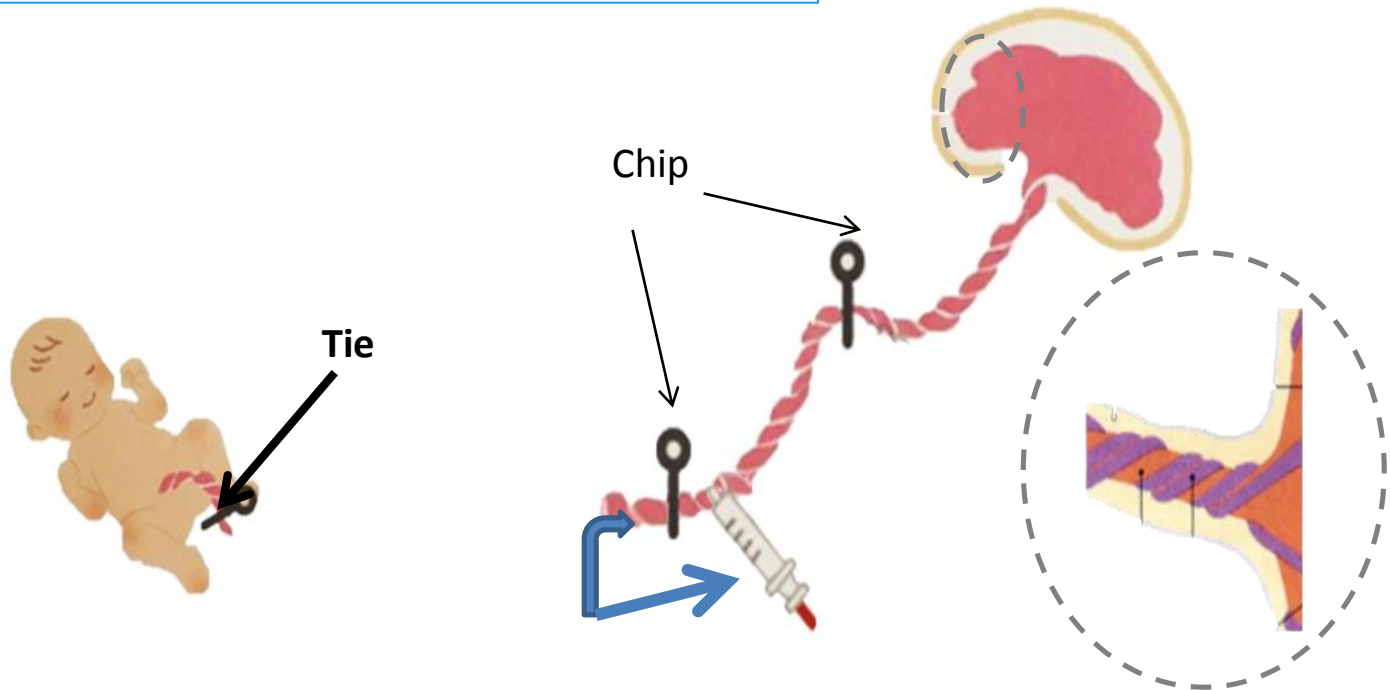
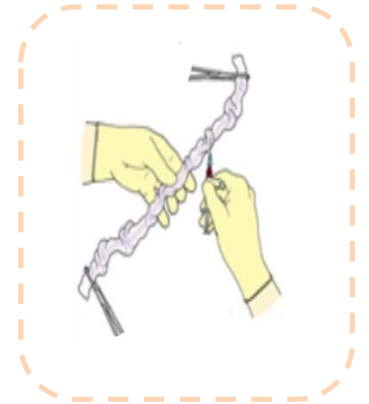
臍帯血は出産後の数分以内で採取でき、母子に痛みや危険がない

臍帯血採取手順 ①～③

① 分娩第Ⅱ期(胎児娩出)後 臍帯2ヶ所をクランプ

② * 分娩第Ⅲ期(胎盤娩出)後
* 臍帯は結紮したのち切断し
* 新生児から臍帯を切離す

③ クランプ間の血管から22～23G(注射針付)で血液採取



* 臍帯血は出産後の数分以内で採取でき 母子に
病気の危険がない