


環境ホルモン研究の現状

・ ・ 低用量影響とエピジェネティクス

遠山千春
東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター
健康環境医工学部門

講演の内容

1. 環境ホルモン問題の経緯
 2. 低用量問題
 3. 毒性学的な意味
 4. エピジェネティクス
 5. 閾値
 6. 化学物質のこれからのリスク評価
- 

環境ホルモンに関する調査研究のきっかけ

Our Stolen Future (奪われし未来) の発刊 (1996) など

➤ 環境中DDT

野鳥の卵殻の菲薄化 (Nature, 1967)

哺乳動物の子宮および鳥類の卵管に対するエストロゲン様作用 (Science, 1968)

➤ DES (流産防止薬) 1940~1971年 米国 出産した女児が思春期に腔癌が発生 (Am. J. Obstet. Gynecol., 1973)

➤ ヒト精子数についての公表論文 (1938~1991) のメタ解析で、約50年間に精子数が半減傾向と報告 (Skakkebaekら、BMJ, 1992)

環境省 (当時、環境庁) がSPEED' 98による事業を展開 (1998)

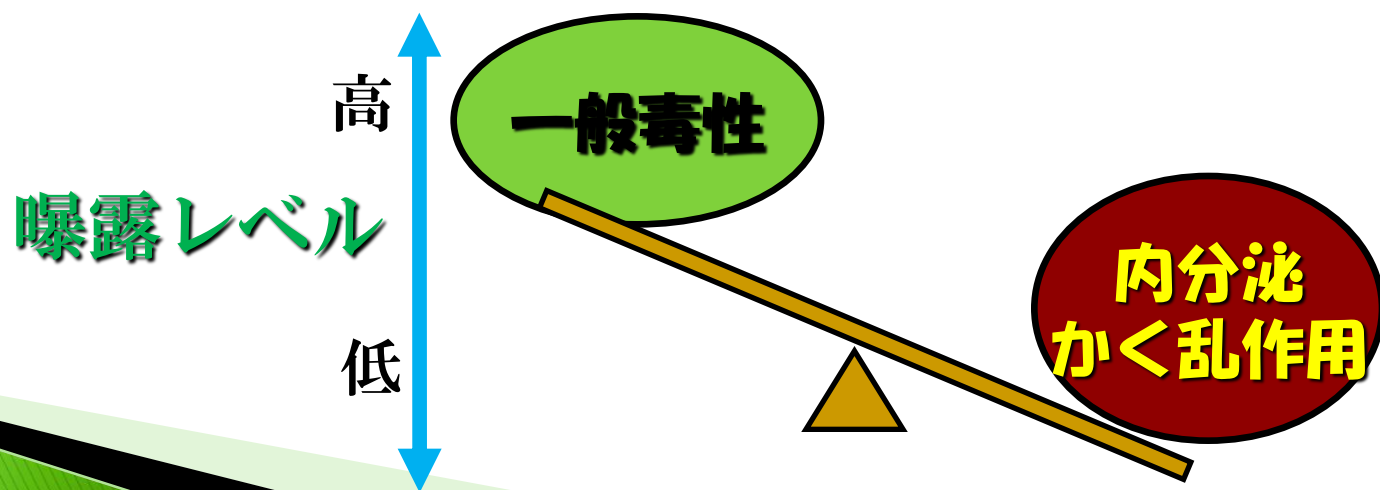
内分泌かく乱物質の健康影響に関する社会的懸念

1. 野生生物で観察される影響は、ヒトでも起こる？

生殖毒性・・・ヒトのインポテンツ、性比の変動、

⇒ 人口の減少！？

2. 内分泌かく乱は、一般毒性が観察されるよりも、低い用量で、引き起こされる！？



「内分泌かく乱化学物質」が 化学物質リスク評価へ投げかけた問題提起

- 低用量影響・・・非単調な用量反応関係
- 性ホルモン受容体を介した作用影響か？その他のホルモンは含まないのか？

女性ホルモン受容体 (ER)； 男性ホルモン受容体 (AR)
甲状腺ホルモン受容体 (TR)

- 内分泌受容体を介したホルモンの攪乱に伴う直接作用か、それとも副次的作用か？

- 発がん性
- 免疫毒性
- 神経毒性

内分泌攪乱化学物質の 健康リスク研究における論点

* 低用量影響（非単調な、用量・反応関係）

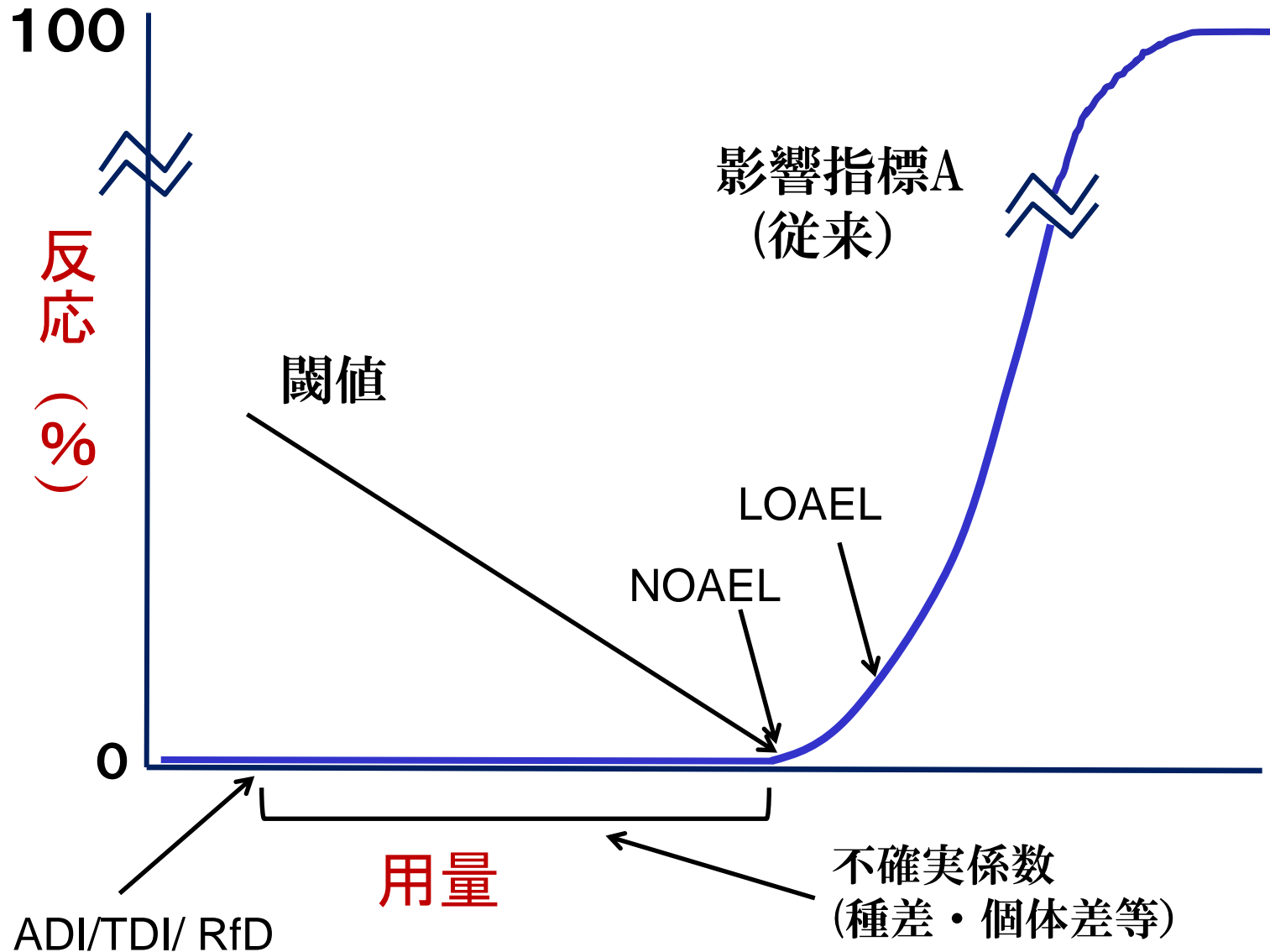
* 影響指標は毒性学的な意味があるか？

* 胎児期起源の成人疾患モデル

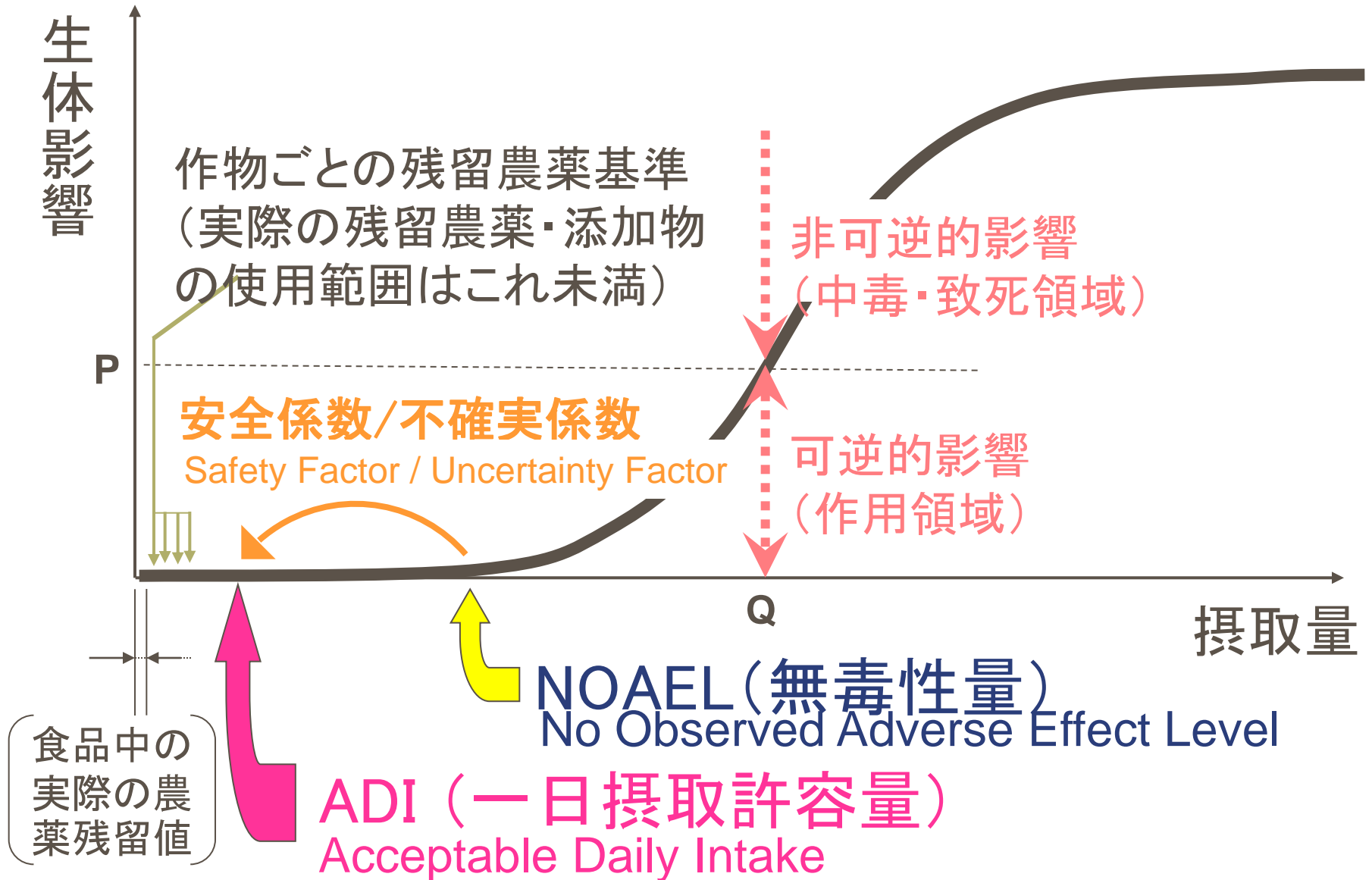
エピジェネティクス

* 閾値

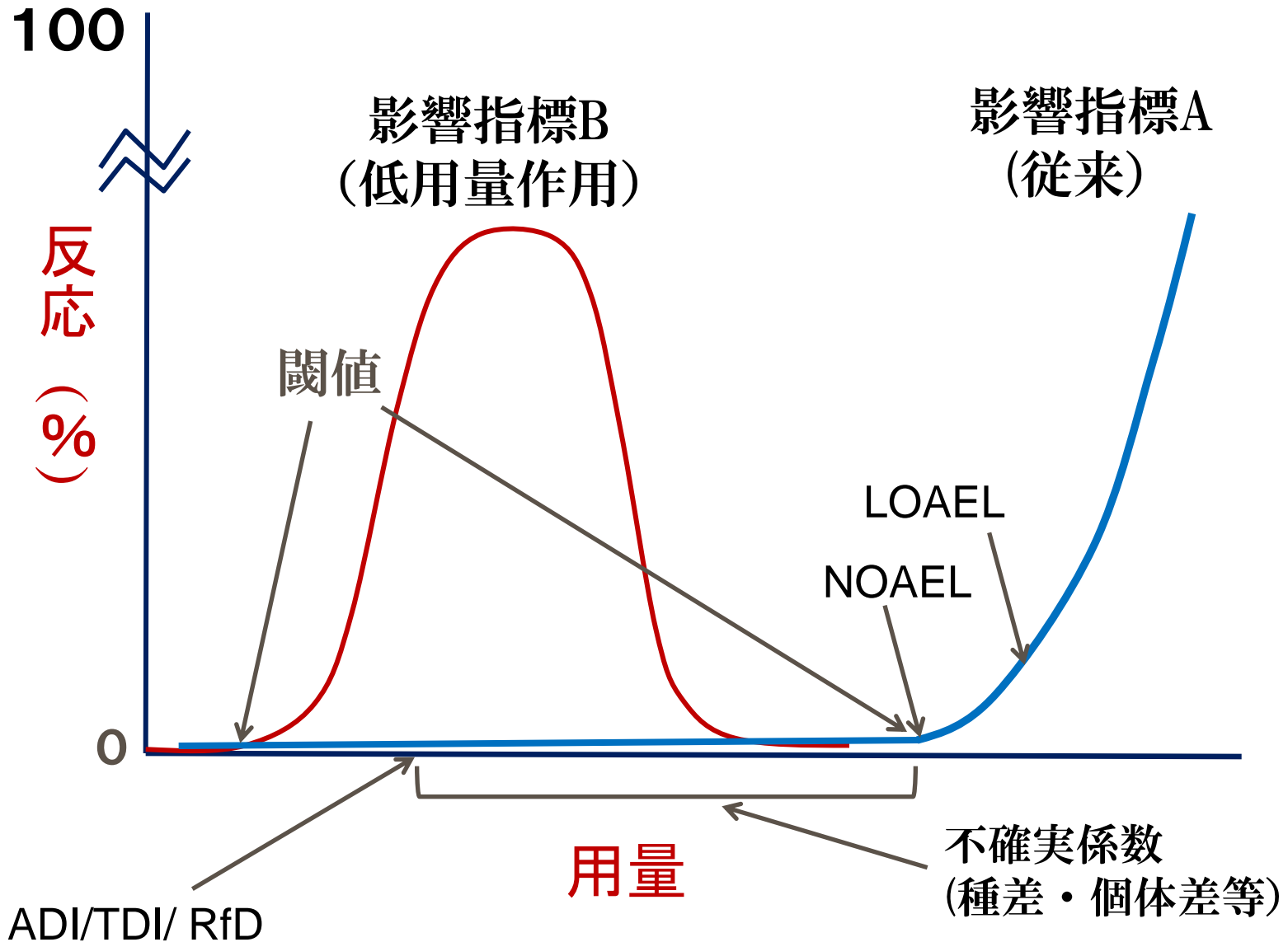
通常の用量・反応関係



残留農薬のADI設定と量・反応関係



低用量作用と用量・反応関係

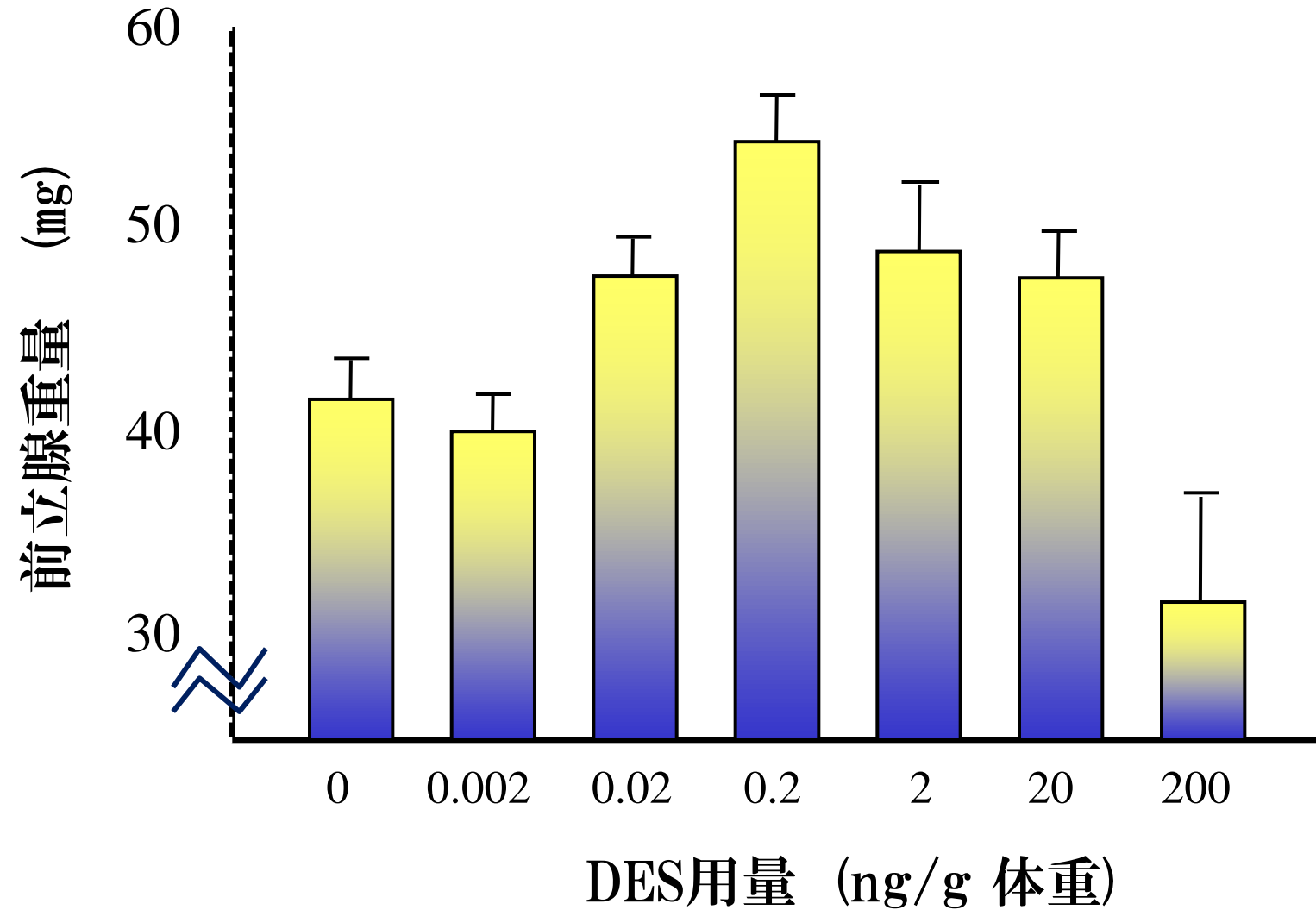


DES によるマウス子宮腫瘍の量・反応関係

| DES treatment ($\mu\text{g}/\text{pup}/\text{day}$) | % of animals with uterine neoplasia | DES Dose ($\text{ng}/\text{g b.w.}/\text{day}$) b.w.=av. 3 g (遠山による推定値) |
|--|---|--|
| 0 | 0 | 0 |
| 0.002 | 0 | 0.67 |
| 0.02 | 0 | 6.7 |
| 0.2 | 14 | 67.7 |
| 2.0 | 50 | 677 |

Mice were given s.c. injections of diethylstilbestrol dissolved in corn oil or corn oil alone on **days 1-5 of neonatal life** and sacrificed at **12 months** of age.

DESによる前立腺重量の逆U字型反応



内分泌攪乱化学物質の 健康リスク研究における論点

* 低用量影響（非単調な、用量・反応関係）

* 影響指標は毒性学的な意味があるか？

* 胎児期起源の成人疾患モデル

エピジェネティクス

* 閾値

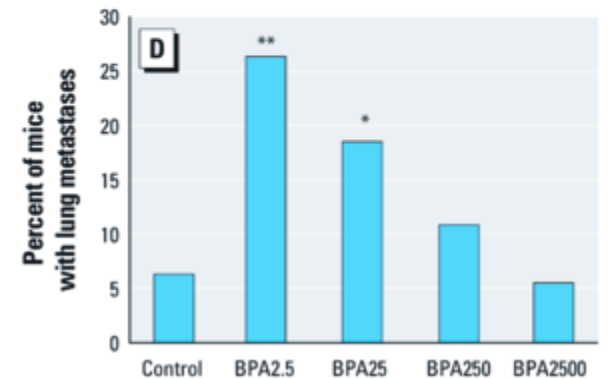
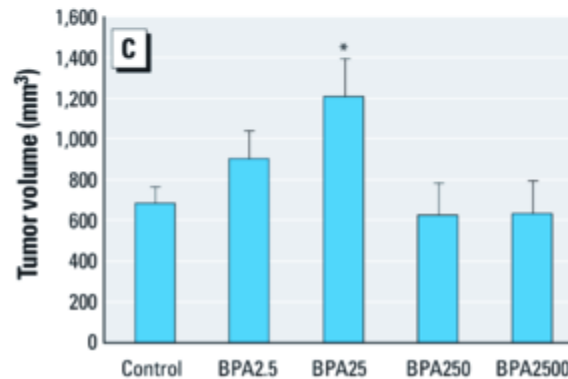
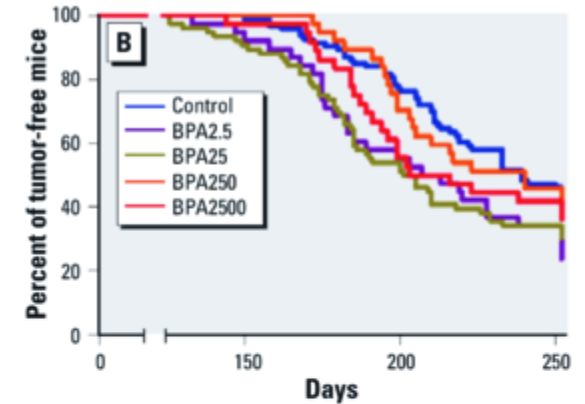
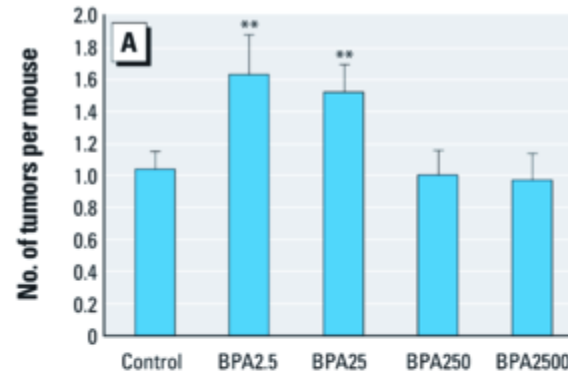
BisAを慢性経口投与されたMMTV-erbB2系マウスにおける乳がんとその転移に見られる非単調性の用量・反応関係

用量; 飲料水中に
0, 2.5, 25, 250, or
2,500 μg BPA/L

期間: 日齢56 から
252 まで

BPA 25 μg /L 曝露は、
乳腺の転写因子のリン酸化
を増加させる。BPA
2,500 μg /L 曝露は、増
加させない。

(erbB2, erbB3, insulin-
like growth factor 1
receptor, 及び and Akt)



Jenkins et al., Environ Health Perspect. 119:1604–1609 (2011)

ラット前立腺腫瘍へのエピ
ジェネティックなメカニズム

Neonatal Exposure to Estradiol/Bisphenol A Alters Promoter Methylation and Expression of Nsbp1 and Hpcal1 Genes and Transcriptional Programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the Rat Prostate Gland Throughout Life
Tang et al., Endocrinology, 153: 42-55 (2012)

内分泌攪乱化学物質の 健康リスク研究における論点

* 低用量影響（非単調な、用量・反応関係）

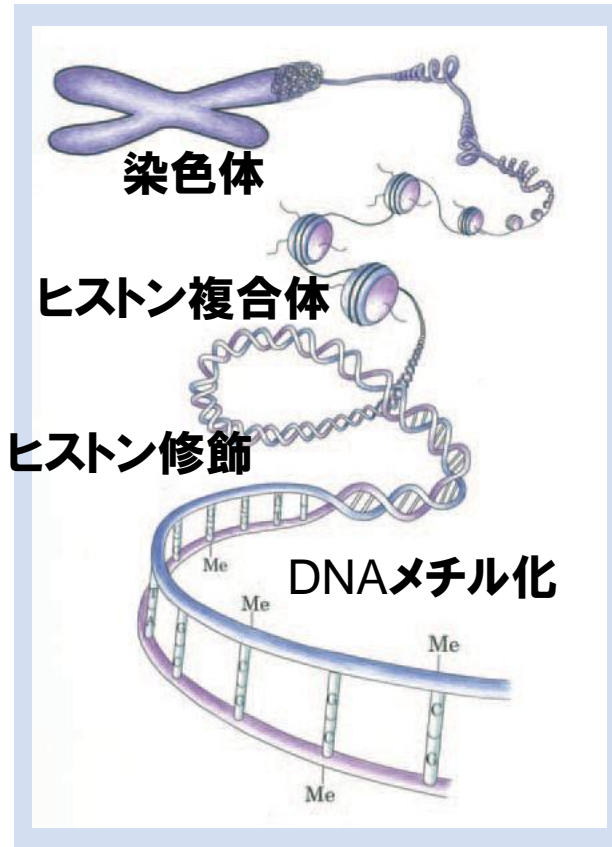
* 影響指標は毒性学的な意味があるか？

* エピジェネティクス

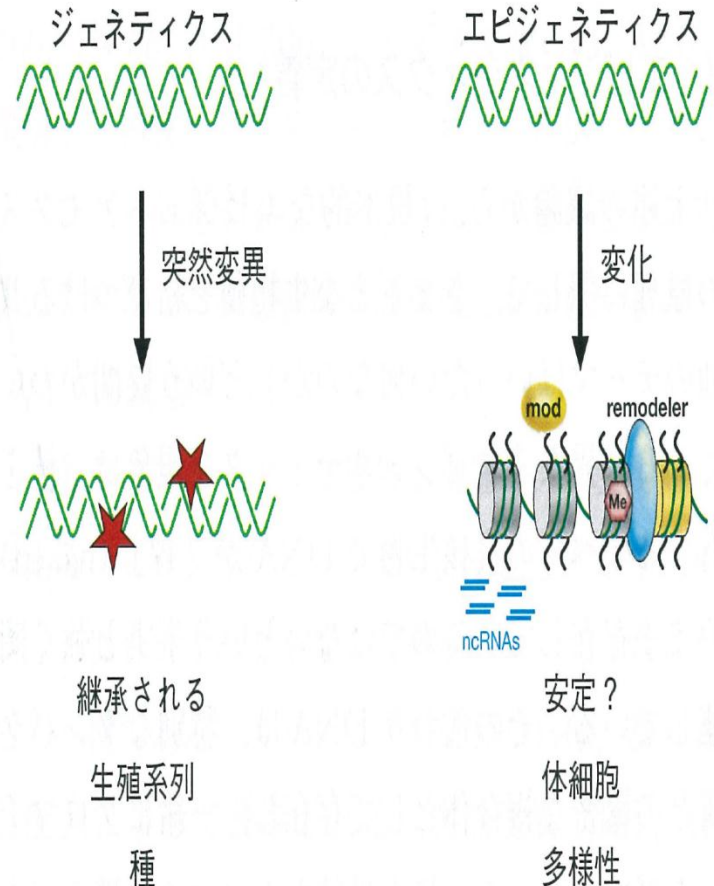
Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD)

* 閾値

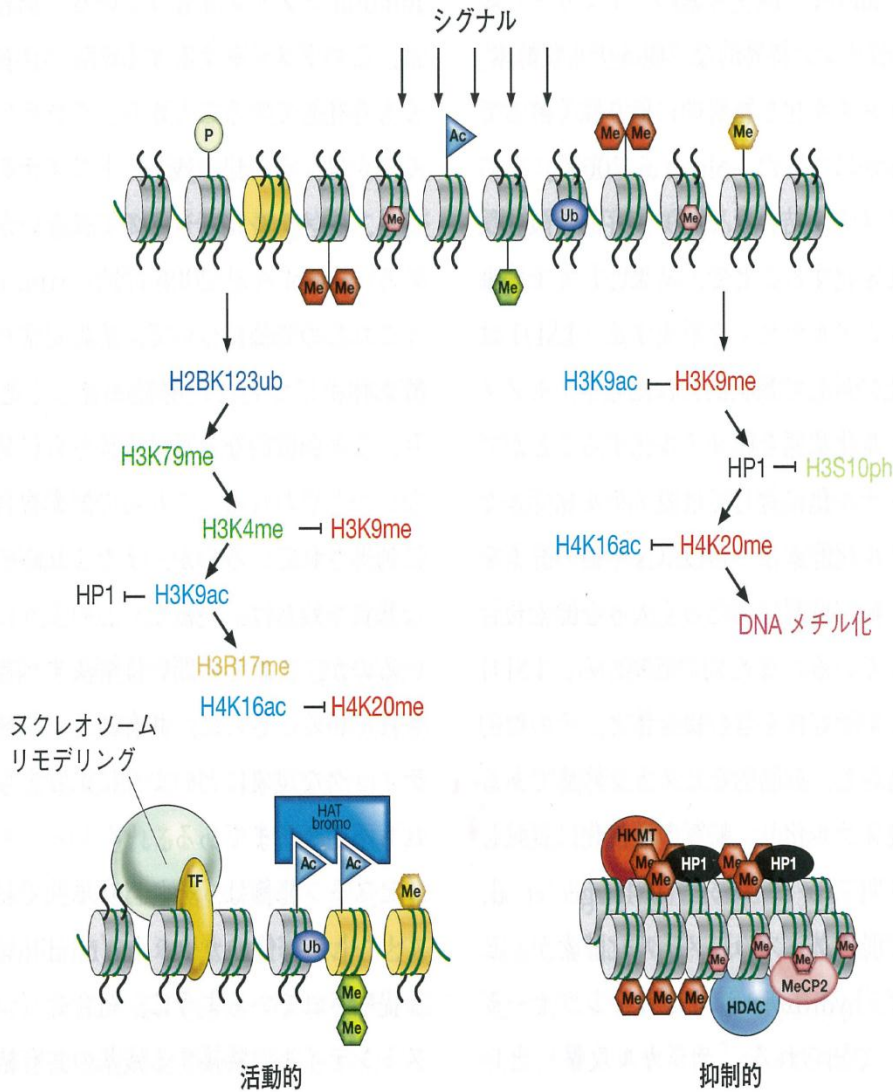
Epigenetics (エピジェネティクス) と Genetics (遺伝学)



DNA 配列の変化を伴わず、後天的な修飾により遺伝子発現が制御され維持される仕組み



遺伝子の発現調節に関するDNAのメチル化とヒストン修飾



- DNA メチル化の程度が高いと、遺伝子発現の抑制に関与
クロマチン構造が緩い(活動的)
- ヒストン修飾は転写制御やクロマチンの構造変換などを通して遺伝子発現の活性化/抑制に関与

妊娠12.5日
TCDD (3 µg/kg)

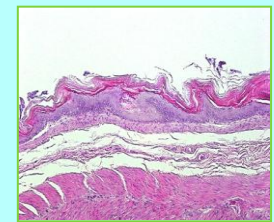
日齢 50
B[a]P

日齢 200
解剖

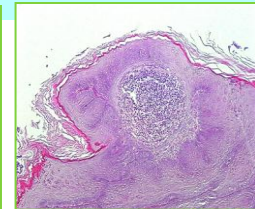
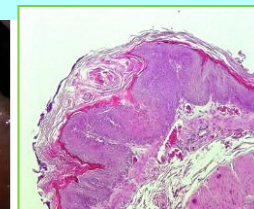


経胎盤・経授乳によるダイオキシン曝露後、

B[a]P投与で、マウス前胃に腫瘍が発症

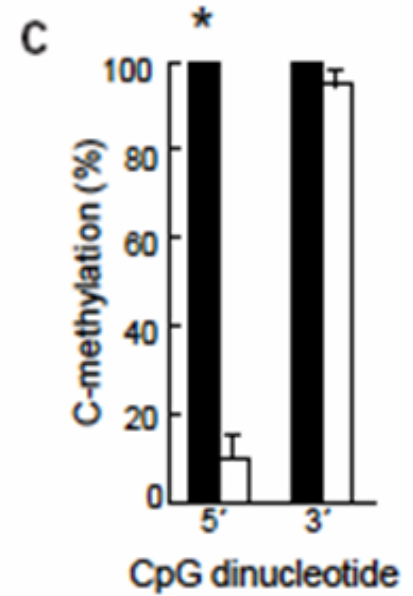
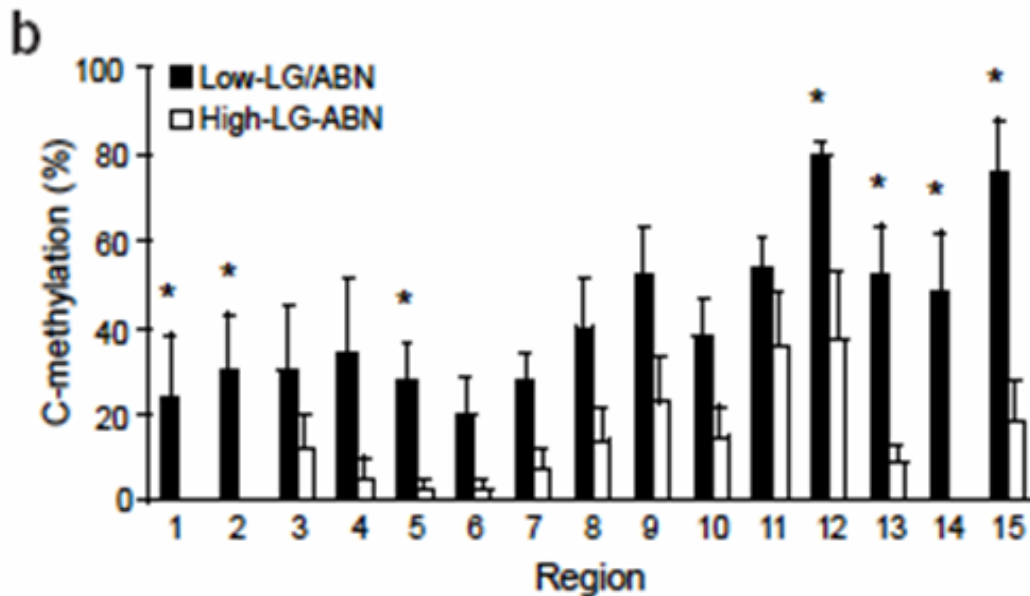
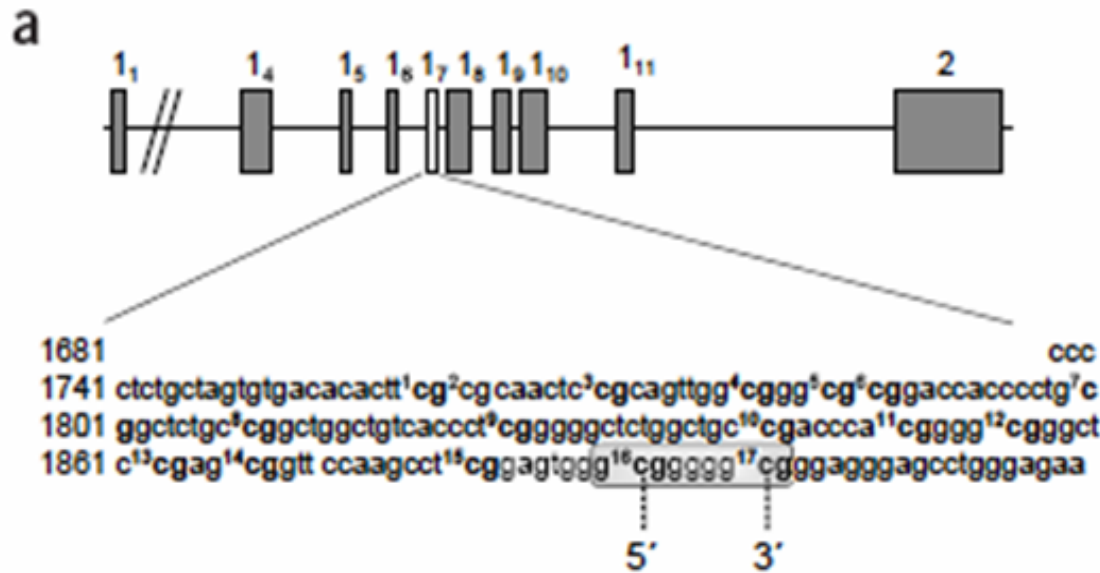


TCDD



Exposure by

resulting hippocampal GR promoter hypomethylation



nature
neurosci

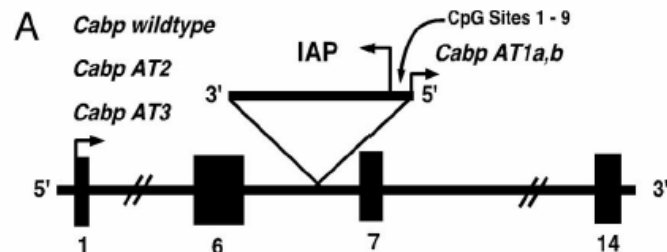
Li

Epige

Ian C G Wea
Jonathan R S

Here we report
epigenome at
LG and ABN v
differences en
with altered h
deacetylase in

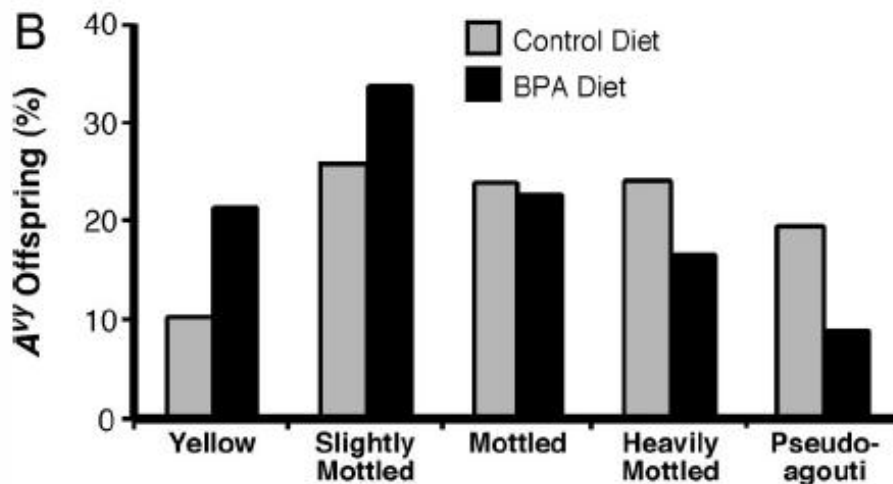
hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) responses to stress, suggesting a causal relation among epigenomic state, GR expression and the maternal effect on stress responses in the offspring. Thus we show that an epigenomic state of a gene can be established through behavioral programming, and it is potentially reversible.



B

```

3' - TGATTGCTGCAGCCCATGGCCGAGCTGACGTTACGGGA
      4 1 2 3
AAAACAGGTACAAGTGGT CGTAAATACCCTTGGCTCATGCGC
      5
AGTTATTTGTTTACCAACTTAGAACACAGGATGTCAGCGCCA
      6
TCTTGTGACGGCGAATGTGGGGGCGGCTTCCCACACTAAGGC
      7 8 9
ACCATTGCCCACTTGT TAACTGTATGCTGGTGCTTTCTTCCC
      CAGATCCATTATGCGGGGCTGC GACAACATGTGCAGTTA - 5'
    
```



胎生期にBPA曝露された
 Agouti yellowマウスでは
 毛色を司る遺伝子の低メチ
 ル化により野生型(茶色)が
 減少し黄色の個体が増加

近年の子どもをめぐる「社会性の問題」と「内分泌攪乱物質」の関連

(長崎大・篠原一之教授;原図)

限定された地域における
高用量曝露



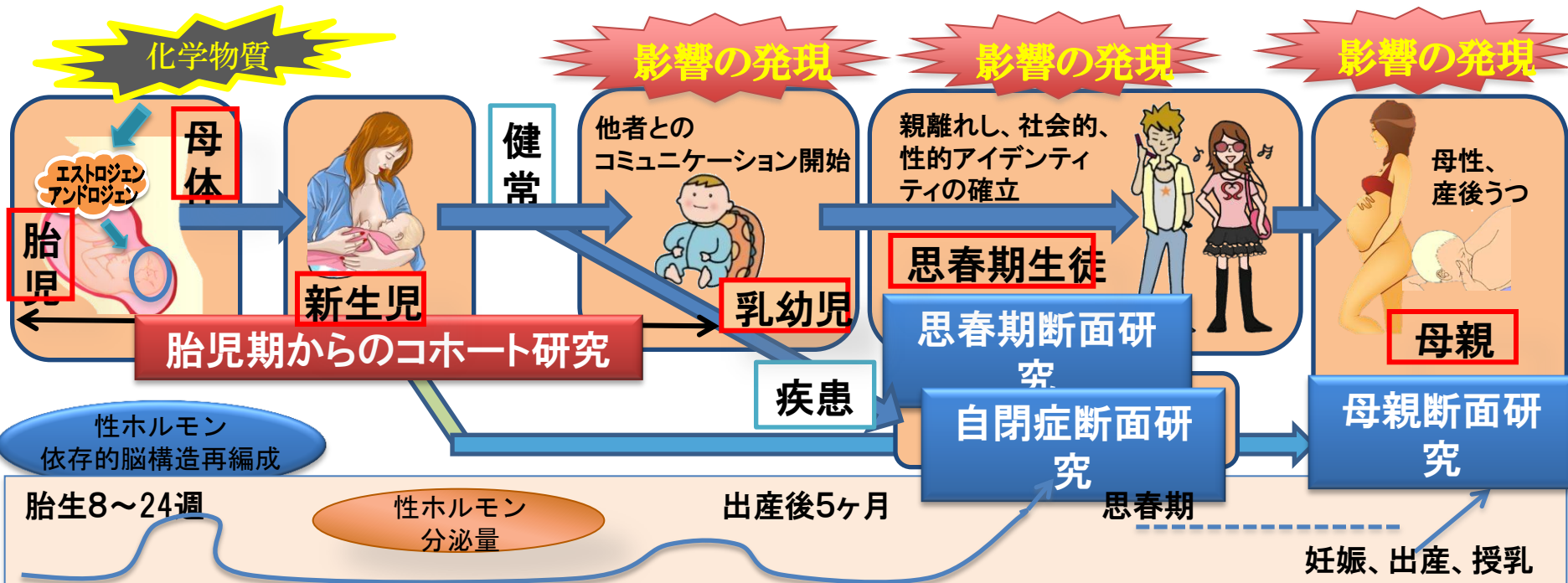
日常的に存在する低用量曝露、
次世代への影響

社会性等、精緻な脳機能変化をもたらす可能性が高い

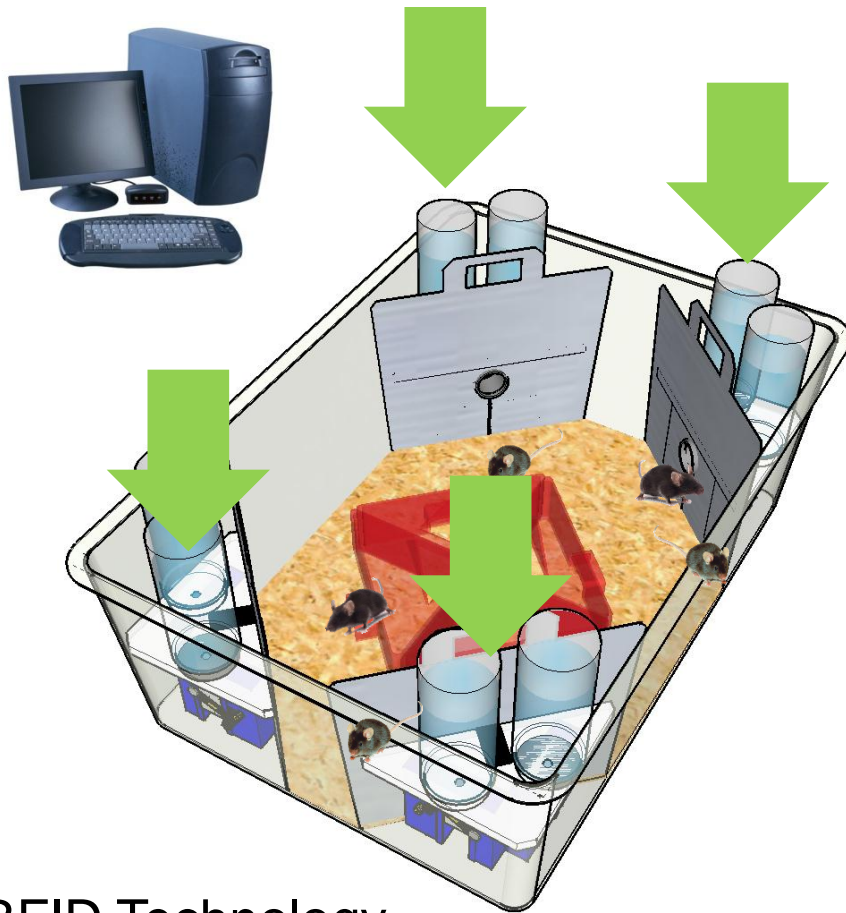
問題点...



脳の性分化が起こる時期(胎児期)は、内分泌かく乱物質に対して感受性が高いが、
症状が顕在化するのは発達が進み、内分泌機能が変わる時期との仮説



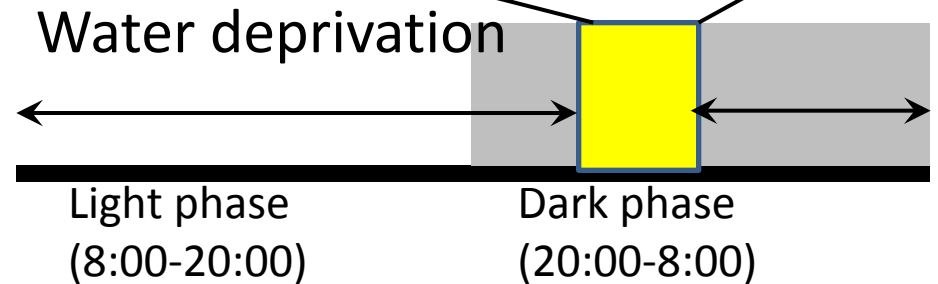
マウスの高次脳機能の定量的行動試験: 全自動集団飼育装置を用いた解析



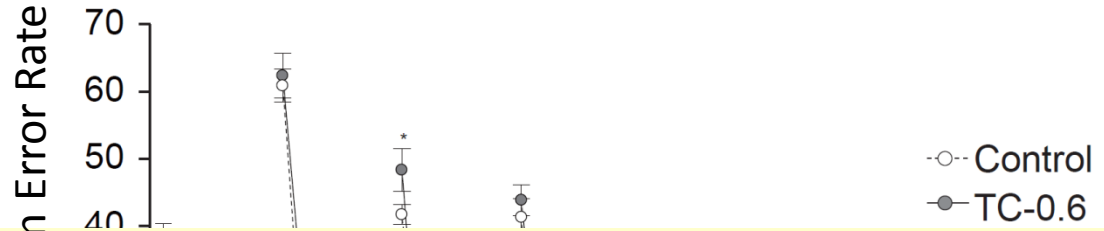
RFID Technology
IC Chip, sc



Session period (22:00-1:00)

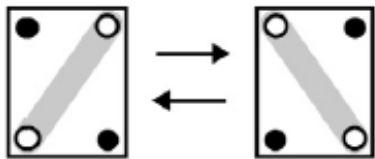


Behavioral sequencing task

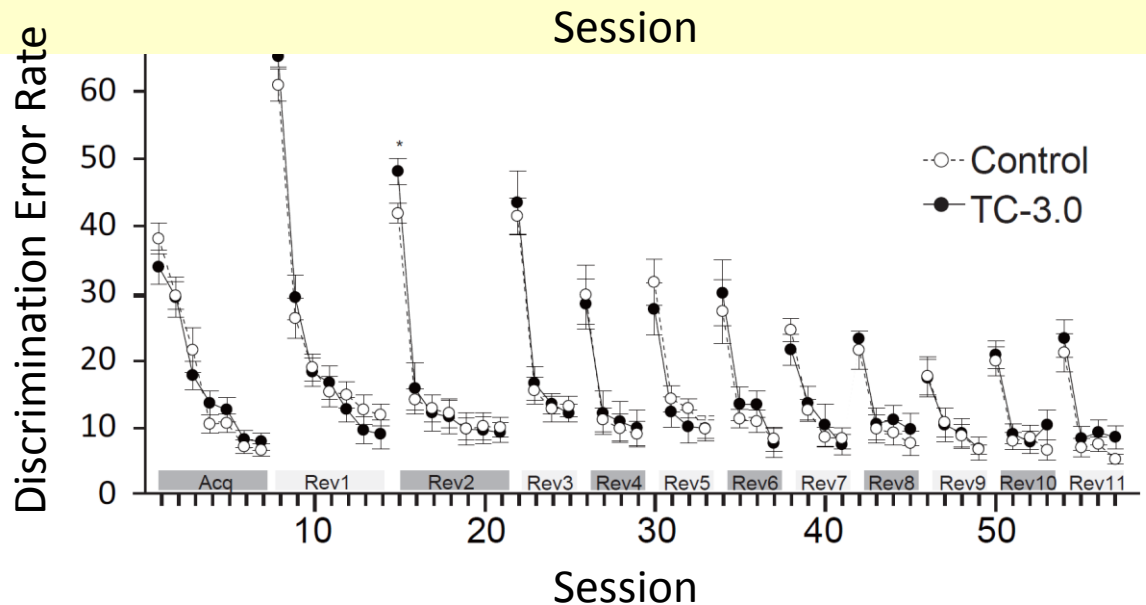


胎盤・母乳経路の低用量ダイオキシン曝露は、アタマの柔らかさ (Behavioral Flexibility) を阻害

- rewarded corner (inactive)
- never-rewarded corner



- rewarded corner
- never-rewarded corner

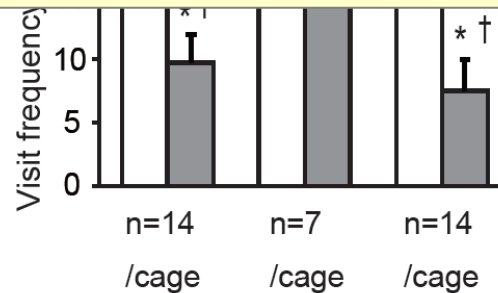
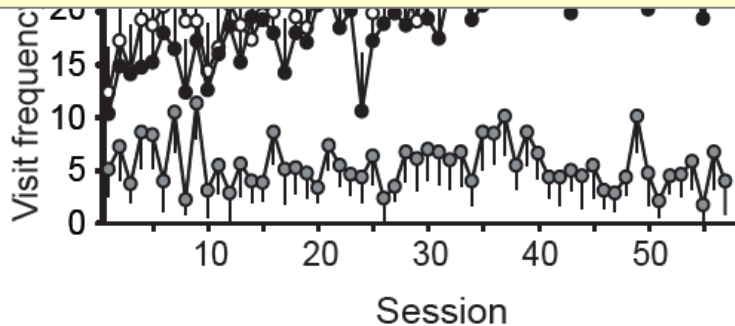


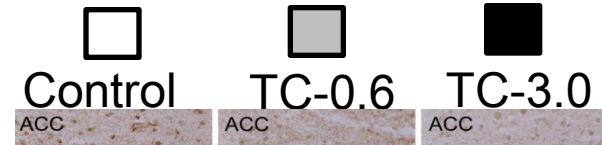
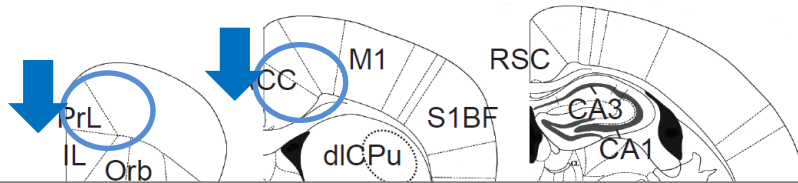
Control

TC-0.6

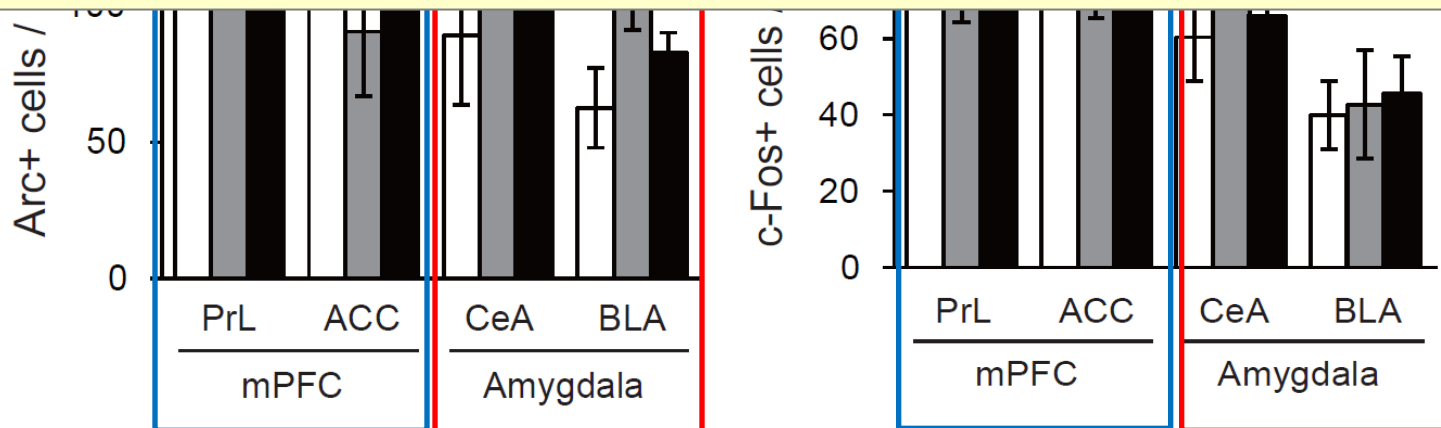
TC-3.0

胎盤・母乳経由の低用量ダイオキシン曝露は、 競争的社会環境での優位性を低下させる (Social anxiety?)





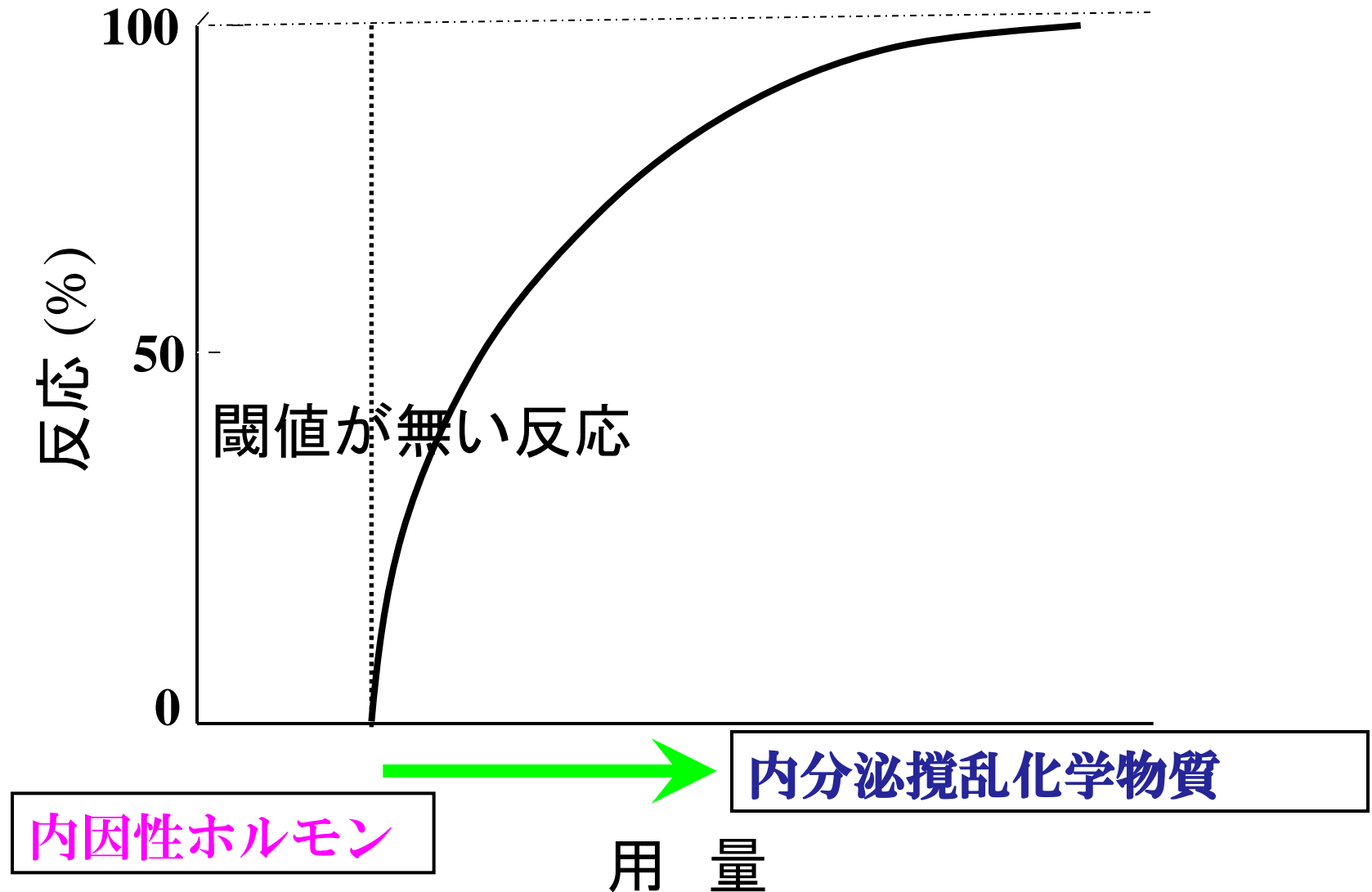
低用量ダイオキシン(TC0.6)曝露マウスでは mPFCとAmygdalaのBehavior-related Arc/c-fos発現が変化



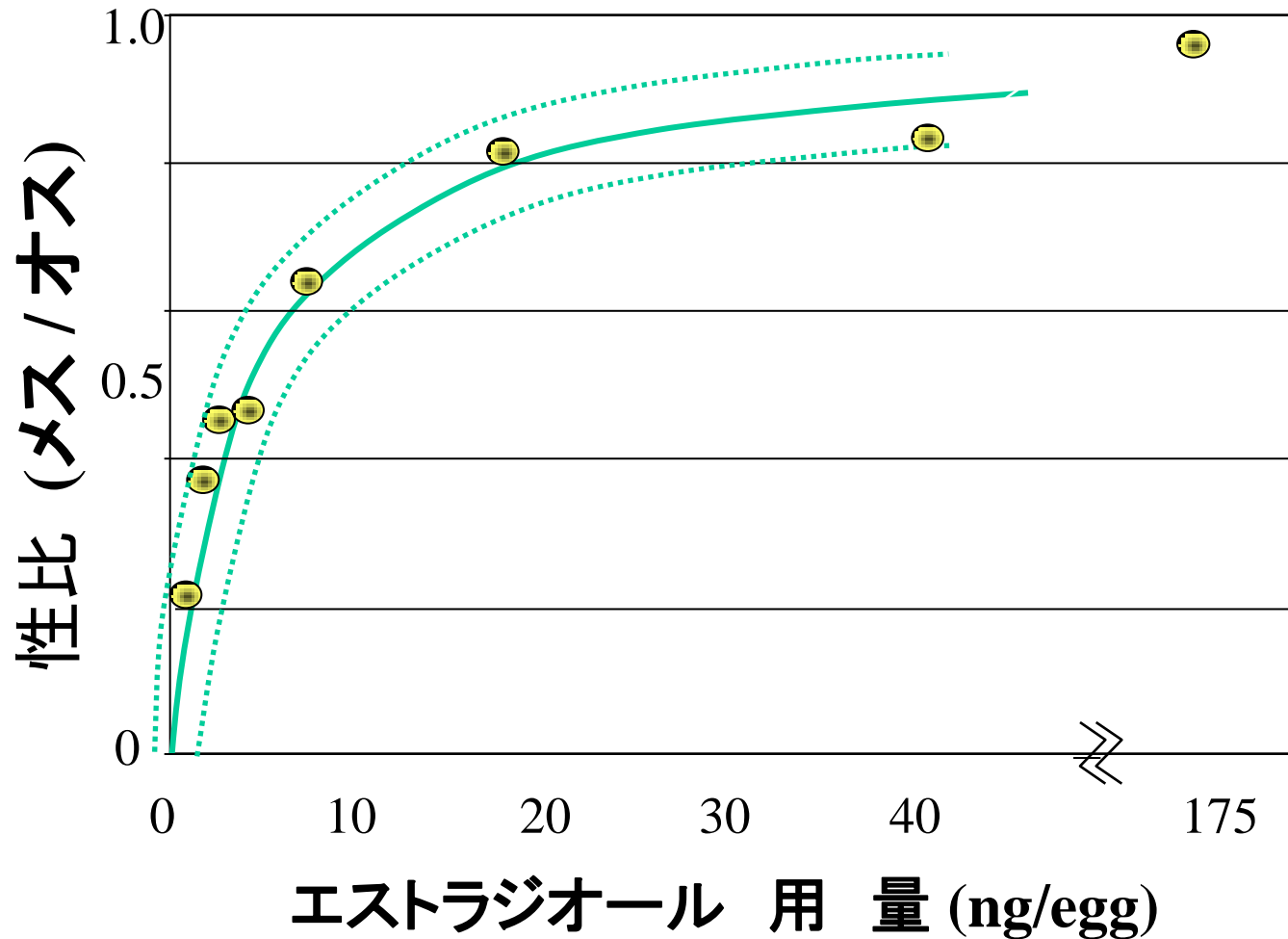
内分泌攪乱化学物質の 健康リスク研究における論点

- * 低用量影響（非単調な、用量・反応関係）
- * 影響指標は毒性学的な意味があるか？
- * 胎児期起源の成人疾患モデル
エピジェネティクス
- * 内分泌かく乱作用における閾値

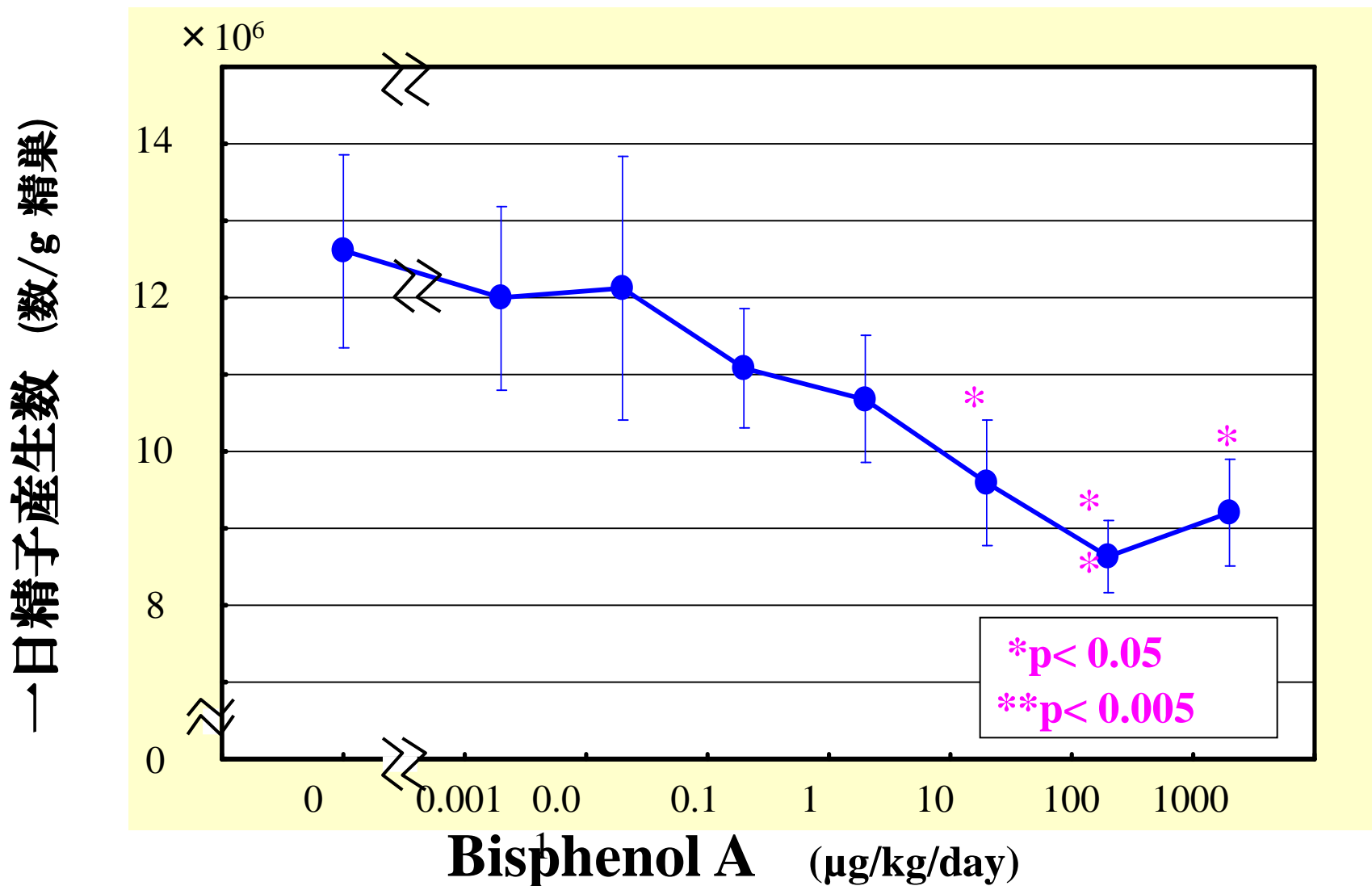
閾値がないように見える量・反応曲線



カメの性転換には一見、閾値が無い



成熟ラットにおける Bis A の 一日精子産生数への作用



従来の毒性学における毒性の分類

臓器・器官による分類

肝臓毒性、腎毒性、心臓毒性、生殖器毒性、神経毒性など

症状・疾患による分類

発がん性・変異源性

催奇形性

免疫毒性

神経毒性

内分泌毒性？

内分泌かく乱化学物質は、All-round player!

内分泌かく乱化学物質の今後のリスク評価のために

- 内分泌かく乱作用は、「メカニズム」にもとづく定義であることを改めて確認する必要あり。ある化学物質の毒性が、内分泌かく乱によるかどうかは、リスク管理上は、あまり重要ではない。
- 内分泌かく乱化学物質への曝露により、低用量影響がでたり、それが非単調な用量・反応関係を示すことは、多くの実験事実から証明されている。個々の実験について、これ以上、不毛な議論を展開することは避けなければならない。
- 「内分泌かく乱化学物質」が提起した事項である、低用量影響、影響指標の意味、閾値を考慮して、化学物質のリスク評価のあり方を見直すことが必要だろう。

参考：

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）

（目的）

第一条 この法律は、人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止するため、新規の化学物質の製造又は輸入に際し事前にその化学物質の性状に関して審査する制度を設けるとともに、その有する性状等に応じ、化学物質の製造、輸入、使用等について必要な規制を行うことを目的とする。

（定義等）

第二条 「化学物質」

除外： 放射性物質、毒物及び劇物、覚せい剤と原料、麻薬