

ビスフェノールA (BPA) の 免疫かく乱作用

国立環境研究所環境リスク・健康研究センター病態分子解析研究室室長 小池英子

健康にかかわる 化学物質問題

健康にかかわる要因には、外的因子（環境因子）と内的因子があります。外的因子は病原微生物やアレルゲンなどの生物学的因子、電磁波や放射線のような物理的因子、大気汚染物質や生活用品に由来する化学物質、食品添加物など化学物質が関係する化学的因子があります。内的因子は、年齢や遺伝的な素因などの不変的因子、運動不足や過労など生活習慣に関する可変的因子、医療や衛生水準などの社会的な因子があります。

本日は、化学的因子についてお話をします。化学物質は、自動車や工場、家庭などから排出されます。私たちは、空気を介して吸い込んだり、食品へ移行したものを食事の中で取り込んだり、直接、皮膚に接触するという経路で化学物質に曝露されます。もちろん、曝露されたらすぐに病気になるというわけではありません。病気は、疾患関連遺伝子だけではなく、前述の外的因子や内的因子によっても規定されるからです。近年は、特に子どもについて化学物質曝露による影響が懸念されています。免疫アレルギーや、精神・神経発達障害も近年増えており、環境省が「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」という大規模な調査により、化学物質曝露との関係性を調べています。

増加する アレルギー疾患

アレルギーとは、本来異物から体を守るための有益な機構ですが、花粉や食べ物な

ど無害なものに対して過剰に反応してしまう状態を指します。アレルギー疾患には、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎やアレルギー性皮膚炎等があります。アレルギー性鼻炎の患者数は非常に多く、特に花粉症の方が多くことに起因していると思いますが、日本の人口の40～50%の方が罹患しているといわれています。また、何らかのアレルギー疾患に罹患している日本人の割合は、厚労省のリウマチ・アレルギー対策委員会の平成17年の報告書では約3人に1人でしたが、平成23年の報告では約2人に1人と、急速に増加しています。

日本では1960年代後半からアレルギー疾患が急増し、特に小児喘息や花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどが著しく増加しています。小児喘息の患者数は、2011年前後のピーク時では20年間で約3倍にも増えました。ここ数年は減少していますが、依然として患者数が多く、増悪因子として環境中の化学物質の影響が懸念され、疫学調査や実験的研究の結果、大気汚染物質やBPAなどの生活用品に含有される化学物質への曝露とアレルギー発症・悪化との関連性が指摘されています。

BPAとは

BPAはエストロゲン様作用などを示す内分泌かく乱物質で、生殖、中枢神経、代謝・内分泌系に加えて、近年は免疫系への影響も指摘されています。BPAは、ポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂の原料で、電子・電気機器、プラスチック製の容



小池英子氏

器、医療機器類、缶詰の内面のコーティング剤など金属の防蝕塗装などに使われています。

BPA への曝露経路は、多くは食品への移行を介した経口曝露ですが、大気や室内機、ダスト中からも検出されており、経気道曝露（吸入）や経皮曝露もあると考えられます。BPA の血中半減期は5時間程度と、蓄積性はほとんどないのですが、一般の方からもコンスタントに検出されることから、一般的な生活環境でも日常的な曝露がある化学物質と考えられます。

BPA の 規制動向

日本では、健康に悪影響を及ぼさないと推定される耐一日摂取量（TDI）が1993年に50 μ g/kg/day（一日あたり、体重1kgあたり50 μ g）と定められました。食品衛生法では、プラスチック製器具、容器・包装などの溶出量が2.5ppm以下または含有量が500ppm以下に制限されています。また業界の自主規制により、ポリカーボネート樹脂技術研究会では食品衛生法の規制値を半減させ含有量を250ppm以下とし、日本製缶協会は、溶出量を飲料缶について0.005ppm以下、食品缶について0.01ppm以下という基準を設けました。レシートなどの感熱紙の顔色剤用途については、日本では2000年ごろまでにBPAからビスフェノールS（BPS）などの代替物質に転換が終了済みです。さらにポリカーボネート製の哺乳瓶や食器の製造販売は現在行われていません。こうした取り組みの結果、BPAの曝露量は低減されてきましたが、今でもゼロではなく、加えてリスク評価がほとんどなされていないBPAの代替物質の使用が増加していることも問題です。

海外でもBPAの規制は進展しています。EUでは、2015年に欧州食品安全機関（EFSA）がTDIを50 μ g/kg/dayから4 μ g/kg/dayに低減しました。低用量でも乳腺、生殖、代謝、神経、免疫系への影響を示唆するデータが蓄積されてきたからで

す。2017年には「化学物質の登録、評価、認可及び制限に関するREACH規則」で生殖毒性と内分泌かく乱性（ヒト健康）があるとして高懸念候補物質に追加されました。米国、フランス、カナダなどでも、乳幼児が口にするようなものや容器を中心に規制がされています。

直近の動向では、日本の食品の安全委員会が平成25年度に「BPAの食品健康影響評価に関する評価手法の調査及び情報収集・分析」を実施しました。また、米国のCLARITY-BPA Programをはじめ、BPAの曝露影響に関し蓄積された知見にもとづいて、リスク評価を再開する準備をしています。このプログラムでは、米国の食品医薬品庁と国立毒性研究センターがBPAの低用量曝露影響の検証を含むラットの2年間の慢性毒性試験を行い、2019年秋に最終報告書を公表する予定になっています。欧州のEFSAもこのプログラムの結果を活用して2020年までにBPAの再評価を行う計画です。

BPA による 免疫応答のかく乱

私たちの体の中には免疫系、内分泌系、神経系があり、それらが相互に作用しています。内分泌かく乱物質の曝露により、内分泌系への直接的な作用の他、生体システムの相互作用を介して二次的な反応として影響が出ることもあります。たとえば、免疫系ではアレルギー疾患、自己免疫疾患、感染に対する脆弱性などの健康影響が指摘されています。

BPAは細胞表面受容体に作用したり、核内受容体に結合し影響を与えることもあります。エストロゲンなどのホルモンの受容体は核内受容体の一種です。また、遺伝子の配列の変化を伴わないエピジェネティック修飾による作用や、酸化ストレスを介しDNA損傷や炎症を引き起こすこともあります。

免疫担当細胞の機能や炎症性・抗炎症性因子の発現の変化により、アレルギー疾患

や自己免疫疾患など免疫系が関与する疾患が生じることがあります。BPAによる免疫担当細胞機能かく乱の例としては、アレルギー反応の起点を担う重要な抗原提示細胞である樹状細胞の活性化があります。

たとえばアレルギー性炎症は次のようなメカニズムで起こります。体の中にアレルギーの原因となるアレルゲンが入ると、樹状細胞がアレルゲンを食べ、消化して、こういう物質が来たよという情報を細胞の膜の表面に提示します。次にT細胞というリンパ球がその情報を受けて、アレルギー反応で重要な役割を担うTh2というタイプの細胞に分化・増殖します。Th2細胞はIL-4やIL-5というタンパク質を分泌することにより、抗体産生が起きたり、炎症細胞が活性化され、アレルギー性炎症が発症します。BPAに曝露されると、樹状細胞の分化マーカーや、活性化にかかわるMHC Class2、CD86という分子の発現レベルが増加します。この樹状細胞をT細胞と混合培養すると、アレルギーに重要なTh2反応を誘導しますが、エストロゲンの受容体に対する作用を抑える拮抗薬ICIを加えると、誘導されてきた反応が阻害されることから、BPAの曝露にはエストロゲン受容体を介した反応が関与しているといえます。

BPAがアレルギー性喘息に及ぼす影響

BPAがアレルギー疾患に及ぼす影響としては、喘息やアトピー性皮膚炎との相関性を示唆する疫学報告や、アレルギー性喘息のモデル動物を用いた実験において周産期曝露や、成人期曝露によるアレルギー性気道炎症の憎悪が報告されています。また、TDIレベルの周産期曝露による食物アレルギーの免疫寛容の障害も指摘されており、これは近年のTDIの改正にも関与した知見です。

アレルギー性喘息についてみると、これまでの報告はTDIレベルよりも高用量の経口曝露に限定された試験でした。そのた

め、若齢期（小児期から成人期）の曝露の影響や、実環境を勘案した低用量曝露の影響、経気道曝露の影響は不明でしたので、私たちの研究グループで取り組むこととしました。

BPAの経気道曝露がアレルギー性喘息に及ぼす影響を調べる実験ではBPAをマウスの気管内に投与しました。また、若齢期の曝露を調査するため、6週齢のマウスを使用しました。BPAの曝露量は、一般環境大気の前最大曝露量である0.0003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の1/4相当を下限値とし、5倍、100倍の3種類の用量を設定しました。対照群とBPAの単独群、そして、アレルギー喘息を誘発するために使った卵白アルブミン（OVA）の単独群と、OVA + BPA併用曝露群の8つの実験群で実験し、肺の炎症病態と各免疫パラメーターの解析を行いました。

肺の炎症については、BPAの単独曝露群で変化がなかったのに対し、OVA + BPA併用曝露群では、好酸球やリンパ球といった炎症細胞の浸潤が、特にBPA中用量群で顕著に現れました。肺胞内の細胞と肺組織の炎症性タンパクについても、OVA + BPA併用曝露群で炎症性の変化があり、特に低用量群と中用量群で顕著でした。このように、BPAの経気道曝露は、低用量・中用量の曝露で特にアレルギー性肺炎を促進するという結果が得られました。

アレルゲンのOVA特異的な抗体産生では、3種類の抗体のいずれも、OVA + BPA曝露によって増加する傾向を示し、特にIgE抗体については、やはり低用量・中用量での増加が大きいという結果でした。

次に、免疫担当細胞の活性への影響についてみるため、肺の所属リンパ節細胞について検討しました。炎症が起きるとリンパ節が腫れますが、それはリンパ節の中の免疫細胞が活性化されて増殖が促進されているからです。肺の炎症にかかわる所属リンパ節の細胞数はOVAの投与で増加し、OVA + BPA低用量・中用量群では特に強い増加が観察されました。リンパ節細胞

のうち、抗原提示細胞である樹状細胞などの活性化にかかわる分子の発現がBPA低用量・中用量群で特に強く増強されることが分かっています。このリンパ節の細胞をOVAの再刺激下で3日間培養し、培養調整中にどういったタンパク質が産生されるかを調べたところ、IL-4やIL-5が、BPAの低用量群で顕著に増加していました。

脾臓も免疫応答に重要な役割を担っている臓器であることから脾臓の細胞についても調べました。脾細胞ではBPA曝露用量依存的にIL-4の産生が低下しました。一方で抗炎症に寄与するIL-10は増加しました。BPA曝露により、脾臓の細胞に対しては免疫を抑制する作用を誘導することがわかりました。この結果から高用量群で観察された炎症促進の減弱つまり炎症抑制に一部寄与しているのではないかと考えられます。

抗炎症性因子の変動に関連し、コルチコステロンというホルモンの血中濃度と肺のエストロゲン受容体ER β の遺伝子発現を調べました。コルチコステロンについては、OVA + BPA低用量群で低下したことから、炎症の促進に寄与しているのではないかと考えられます。炎症を抑制するホルモンが低下しているため、炎症が促進されるという考え方です。エストロゲン受容体ER β の肺組織における遺伝子発現が上がると炎症抑制が働きますが、OVA投与で一度抑制され、そこにBPAの曝露が加わると回復するという現象がみられました。すなわち、高用量群で観察された炎症促進の減弱、炎症抑制に寄与している可能性が考えられます。このように非常に複雑なのですが、BPAは、抗炎症性因子のレベルも変化させることが分かっています。

BPAの経気道曝露の影響の結果をまとめると、低用量・中用量群では炎症促進に働くものが強く作用しており、高用量群では逆に炎症促進にかかわる部分が弱まって、炎症抑制にかかわる部分の働きが強くなる現象が起きているといえます。

本日は経口曝露についてお話をする時間はありませんが、BPAの経口による予測最大曝露量0.0901 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を基準とし、その10倍、100倍の値で実験を行いました。高用量群でも、EFSAが低減したTDI (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) の2倍程度の9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ です。これまでの経口リスク評価での無毒性量が500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ なので、圧倒的に低いレベルで実験をしていることがお分かりいただけると思います。結果として、経気道曝露と同じように、アレルギー性喘息の増悪が観察されました。

今回行った若齢期におけるBPA曝露の実験からは、経気道・経口経路どちらにおいても、これまでにいわれている無毒性レベルやTDIよりも低いレベルで、アレルギー性喘息の肺炎を悪化させることが明らかになりました。そのメカニズムには、BPAによる免疫応答のかく乱（免疫担当細胞の産生・動員も含めた各段階の修飾）が関与している可能性があります。

BPAの健康リスク評価に向けた課題

BPAは免疫応答の増強と抑制の両方向への作用を有し、免疫系をかく乱する可能性があります。反応は、直線性の量-反応関係ではなく、曝露用量により作用メカニズムが異なります。発達期等の脆弱な時期やアレルギー疾患等の有病者に対しては、低用量で悪影響を及ぼす可能性があります。こういったことから、健康リスク評価の今後の課題として、脆弱性や感受性の問題や、今回のBPAのように、定量的評価が困難なかく乱作用をもたらす低用量曝露影響の問題があります。また、単に免疫系や内分泌系だけに作用しているわけではなく、生体システムの相互作用といった複雑な作用も考慮しなければなりません。代替物質の影響の考慮も不可欠です。私たちは、こういった点を考慮しながら研究を進めていきたいと考えています。

(報告者 橋高真佐美)