

ビスフェノールAの脳皮質形成への影響

京都府立医科大学・大学院医学研究科・分子病態病理学教授 伏木信次氏



内分泌攪乱作用が懸念されながらも一旦は安全と評価されたビスフェノールA（BPA）は、2008年に国内外で再度胎児への影響について危険性が指摘され話題となっている。12月6日国民会議総会記念フォーラムで、このBPAが脳発達へ及ぼす影響について最先端のご研究をなさっている伏木信次先生にご講演頂いた内容の概要をご報告する。

1. 脳の形成・発達に重要な現象

本題に入る前に、正常な脳が形作られるには、以下の4つの現象が過不足なく、しかも秩序正しく機能することが必須であることを念頭に入れておきたい。

1) 細胞増殖：神経細胞とグリア細胞の母である神経幹細胞が適正な数に増殖することは脳形成の最も基盤をなす。

2) 細胞死：神経幹細胞の増殖や神経細胞の産生が過剰になるとそれら細胞が死ぬことによって調節を受ける。これは正常な脳形成に重要である。

3) 細胞分化：神経幹細胞から神経細胞、グリア細胞が生み出される。神経細胞では突起が伸長しシナプスを形成するなど特有の分化が起こる。

4) 細胞移動：分化に伴い神経細胞は脳内の本来占めるべき位置に移動し、一定の配列をとり、そのうえで細胞相互の間で神経回路を形成する。

これらの現象には、遺伝要因と環境要因の両方が関与する。ヒト脳の特徴である高次機能を担う大脳皮質の発生過程に着目すると、妊娠7～15週で、大脳皮質の神経細胞は1分間に平均25000個産生される時期があり、この段階で作用する環境要因は特に重要である。これらの神経細胞は大脳皮質内で移動し、層構造を構築するが、そのメカニズムは複雑で、多くの分子、遺伝子が関与している。妊娠中には、たとえば大脳皮質と脊髄を繋ぐ重要な神経回路も形成され、左右の大脳

皮質神経細胞に発した神経突起は延髄で交叉し（錐体交叉と呼ばれる）、このため右半身は左脳の、左半身は右脳の支配を受ける。これらの神経回路形成も、遺伝要因と環境要因の影響を受ける。環境要因が脳形成に重要であることは、胎生期放射線被曝により、大脳皮質神経細胞の正常な移動が遅延し、その結果、ヘテロトピー（異所性灰白質：神経細胞の配置異常）や小頭症が発症することを研究してきた経緯からも注目してきた。

2. BPAについて

BPAは、1936年に女性ホルモンであるエストロゲン類似物質開発のために合成された化学物質で、後にプラスチック原料として多くの用途に使用されてきた。BPAについては、近年内分泌系や生殖系だけでなく、神経系への影響（行動を含む）に関するデータも蓄積され、さらにヒトの尿、血清、羊水、胎盤、母乳などで検出され、胎齢15～18週では羊水中濃度が母体血清より高いという報告もあることから、胎児期曝露による脳形成・発達への影響を懸念して研究を開始した。

3. BPAの発達期脳への影響

BPAを、妊娠マウスに妊娠直後から連日、体重1kg当たり20 μ gと低用量皮下投与し、妊娠経過を追って、胎仔脳の発生過程を組織学的ならびに遺伝子発現の面から解析した。その結果、大脳皮質の形成過程である妊娠12.5日～16.5日の間で、BPA投与群では神経細胞の分化や細胞移動が、非投与群に比べ促進していた。この時期の大脳皮質における遺伝子の転写活性（遺伝子発現）を調べると、神経細胞分化に関わる転写因子（遺伝子発現を調節する因子）の遺伝子や甲状腺ホルモンの影響を受ける遺伝子の転写活性が大きく

変化しており、組織学的変化同様に、発生をより促進する方向に働いていることがわかった。BPAは、神経細胞分化に関わる活性型転写因子の作用を高める一方、抑制型転写因子を抑え、さらに脳の発達に重要な甲状腺ホルモンの作用を攪乱して、妊娠中の脳形成過程に影響を及ぼしていた。

4. BPAの脳形成期への影響は成熟してからも持続するか？

胎生期にBPA曝露したマウスの成長後の影響を知るため、生後3週の大脳皮質を調べると、正常では神経細胞が6層の秩序ある配列をとるが、BPA曝露群では、IV層にあるべき神経細胞が上下の層に広がって分布し、神経細胞の配置に明らかな異常が観察された。さらに大脳皮質と脊髄を結ぶ重要な経路となる、大脳皮質と視床を連絡する視床皮質路を調べたところ、正常では神経回路の線維が収束しているのに対し、BPA投与群では神経線維が広く分散していた。これらの結果から、BPAは胎児期の脳形成段階で影響を及ぼすだけでなく、成長後の大脳皮質神経細胞の配置異常や、視床皮質路における神経回路形成異常など、持続的な影響をもたらすことが明らかとなった。

5. BPAによるエピジェネティクス（注）への影響

次にBPAの作用メカニズムを調べるために、遺伝子を働かせるオン・オフのスイッチを入れる仕組みであるエピジェネティクスに対する影響を解析した。個体発生、細胞分化の過程で、どの遺伝子のスイッチがオン・オフになるかは大変重要である。妊娠初期からBPAを低用量投与された、妊娠12.5-14.5日の仔マウス大脳皮質を含む終脳領域のDNAを特定の酵素で切断して得たDNA断片を2次元上のスポットとして描出した（RLGS法）。BPA投与群とBPA非投与群の間でスポットを比較したところ、スポット全体の1.9%に相当する48個が変動を示した。それら変動したスポットから決定した2種類の遺伝子について、その遺伝子発現（mRNAの産生）を調べたところ、BPA曝露群で遺伝子発現が亢進していた。これらの結果から、BPAを胎生期に曝露すると遺伝子本体であるDNA上のオン・オフのスイッチに変化が起これ、脳形成・発達に影響を及ぼす可能性が示唆された。

環境化学物質のエピジェネティクスへの影響に関しては、農薬ビンクロゾリンでも報告があり、この例では妊娠中に曝露すると仔ラットに影響が出るだけでなく、4代後までの仔ラットに、不妊などのリスクが高くなるという。

6. 結論

以上の結果より、BPAは胎児期曝露により、脳の形成過程に影響を及ぼすこと、さらにその影響は成熟してからも、神経回路形成異常など持続的な変化をもたらすことが判明した。これらのメカニズムは甲状腺ホルモンの攪乱、遺伝子の転写因子の攪乱、エピジェネティクスへの影響など、複数の経路を介していることが明らかとなったが、その作用メカニズムに関しては今後さらなる研究が必要である。

（注）エピジェネティクスとは、最近注目されている分野で、遺伝子の本体であるDNAがメチル化（DNAへのメチル基の結合）などの修飾により、遺伝子の転写（遺伝子発現）がオンからオフになるというメカニズムで、細胞が特定の蛋白質を作りその機能を発揮するために不可欠な遺伝子調節機構である。転写因子やホルモンなどと違い、一旦DNAメチル化が起こると、細胞分裂後も引き継がれ、その影響は場合によっては生涯持続し、さらにメチル化の場所によって、子孫に引き継がれることがある。環境化学物質だけでなく、栄養状態やストレスなどの環境要因の影響を受けることがわかっており、疾患との関連が注目されている。（報告：黒田純子）

出典

- 1) Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J Neurosci Res* 2006;84:1197-205.
- 2) Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neurosci Lett* 2007;420:100-5.
- 3) Watanabe S, Kawai J, Hirotsumi S, Suzuki H, Hirose K, Taga C, Ozawa N, Fushiki S, Hayashizaki Y. Accessibility to tissue-specific genes from methylation profiles of mouse brain genomic DNA. *Electrophoresis* 1995;16:218-26.
- 4) Yaoi T, Itoh K, Nakamura Y, Ogi H, Fujiwara Y, Fushiki S. Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;376:563-7.

粉ミルク缶からのビスフェノールAの溶出調査の中間報告

環境監視研究所 中地重晴



●調査することになった動機

ビスフェノールA（以下BPA）は環境ホルモン物質として問題になった物質の中でも、1997年にアメリカのサール博士によって、ビスフェノールAの逆U字現象が報告されたことで、環境ホルモンが社会問題化するきっかけを作った物質です。環境省の発表したSPED98の環境ホルモンの疑いのある物質リストの中にも入っています。環境省が、ExTEND2005発表し、このリストを削除したことで、環境ホルモン問題は終わったとして、マスコミにも取り上げられなくなってきました。

ところが、昨年（2008年）3月に厚労省が低容量のBPAが胎児に影響すると発表し、10月には食品安全委員会に健康影響リスク評価を依頼しました。同時期、4月には米国NTPが低容量のBPAが乳幼児の神経発達に影響する懸念を発表したり、カナダ政府がポリカーボネート哺乳瓶の販売輸入を禁止する措置を発表しました。にわかに環境ホルモン物質としての健康影響がクローズアップされました。

また、9月に国民会議で開催した国際市民セミナーで招待したピーターマイヤーズさんから、缶からのBPAの溶出問題について話を聞き、飲料缶は対策がとられたが、粉ミルク缶は対策されていないという情報を得、調査を実施することにしました。

●粉ミルク缶の現状

現在市販されている乳幼児用粉ミルクは、大きく分けて2種類あります。①0カ月～9カ月の乳児用ミルクと、②9カ月～3歳児までのフォローアップミルクです。より影響を受けやすいと考えられる乳児用ミルクを対象に調査しました。乳児用の粉ミルクの場合、販売者は主に6社で、森永「はぐくみ」、明治「ほほえみ」、和光堂「レーベンスミルクはいはい」、雪印「ぴゅあ」、アイクレオ（グリコ系列会社）「バランスミルク」、ビーンスターク「すこやか」と

いう製品が販売されています。だいたい900g程度の大きな缶と、300g程度の小さな缶があり、小さな缶を購入し、溶出試験を実施しました。

●調査の方法と結果

今回の調査は、300g程度の小さな缶ミルクを購入し、95℃のお湯に30分間放置した場合と、常温で（20℃）ヘプタンに60分放置した場合の2条件で、BPAの溶出があるかどうか分析しました。溶出試験の結果は表のとおりです。わずかですが、3社の缶からBPAの微量の溶出を確認しました。ただし、粉ミルク各社が缶からの溶出の目安としている、1～5ppbよりは十分の一程度以下の溶出しか確認できませんでした。

●今後の取り組み

今回の調査結果からは、粉ミルクにまでBPAが移行することはないと判断されますが、溶出試験の実施と並行して、粉ミルク各社に缶の素材とBPAの使用、溶出するかどうかについて質問状を出しました。5社から回答が返ってきましたが、明治からは回答がありませんでした。大きな缶しか販売していない2社については、これから溶出試験を行う予定です。質問状の回答と溶出試験の結果については、あらためてご報告したいと思います。

表 BPAの溶出試験結果

	溶出条件	BPA濃度 (μg/L)	回収率%
アイクレオ	水95℃	0.01	89.7
	ヘプタン	t r	51.7
森永	水95℃	n d	93.9
	ヘプタン	n d	61.8
ビーンスターク	水95℃	0.10	87.3
	ヘプタン	t r	69.7
和光堂	水95℃	0.08	75.3
	ヘプタン	t r	62.1

定量下限0.01 μg/L t r (こん跡) >0.005 μg/L

汚染米とメラミン汚染

国会議員副代表・弁護士 神山美智子



1 はじめに

この二つは別々に発覚したのですが、食べた人のところで一緒になってしまいました。汚染米は三笠フーズなどを通して、食用に転用され、全国に流れていき、焼酎、せんべいなどから、学校給食用オムレツの増量剤まで、驚くほどの広がりを見せました。鹿児島県の焼酎に流れた米は、アフラトキシンという発ガン物質を作るカビが発生したものでした。その他の米はメタミドホスなどの農薬が基準値を超えて残留していたのです。

メラミンは中国で牛乳中のたんぱく質を測る指標として窒素含有量を使っていたことから、工業用メラミンを故意に入れたものです。日本は中国から乳製品をたくさん輸入しており、クリームパンダという、子どもが喜びそうな名前のお菓子は37ppm、チョコピロースは54ppm、かぼちゃ饅頭41ppmなど高濃度汚染がみつかりました。

汚染米とクリームパンダが、日進医療食品などを通して、学校給食や病院給食、高齢者施設の給食に使われていました。これはこうした施設の給食費が低く抑えられている証拠です。

大人が質の良い食べ物を食べ、子どもや病人、高齢者が質の悪いものを食べているのです。これではひどく流行った「国家の品格」が泣きます。

2 汚染米問題

今回の汚染米問題は政府管理のミニマムアクセス(MA)米で起きました。MA米は、毎年一定量の米を輸入するもので、関税化した今もなくなることはなく、現在年間約77万トン輸入されています。この米は安いので、日本の米農家を保護するためとして主食用ではなく、酒、味噌、醤油などの加工用、あるいは援助米や飼料用に使われてきました。これらは主食用に転用されないよう、破碎して売られ、あ

るいは破碎されて輸入されていました。

今回の事故米というのは、保管中にカビ(アフラトキシン)が生えた米9.5トン、保管中に農薬規制が強化されたため検査した結果メタミドホスが基準を超えて残留していた米3,469トン、輸入検疫で基準を超えるアセタミプリドが検出された米598トンなどのことです。こうした事故米については、農水省で処理要領を作っていますが、何とその最初に「極力主食用に販売すること」と書かれているのです。この場合の事故米は、袋が破れたり、水に濡れてはいるが、食べるのに支障はない米のことです。そして農政事務局長が、主食用にはできないと判断した米は、飼料用や工業用に売るとされています。

今回の事故米は大量に発生したので、農政事務所ではなく、農水省本省が、すべて工業用糊の原料として販売するという方針を立て、三笠フーズ、浅井、太田産業、島田化学工業に販売しました。このとき、本当に工業用糊の需要があるのか、農水省は確認せず、三笠フーズの言を鵜呑みにしたそうです。しかし前年の実績が200万トン強なのに、3000トンを超える事故米が工業用糊に使われるはずがありません。

さらに問題なのは、こうした事故米が米の形のまま販売されたことです。農水省はカドミウムが0.4ppmから1ppmまで残留している米を買い上げて、工業用糊原料として売っていますが、この場合横流しを防ぐため着色し破碎します。食品衛生法による基準値が1ppmなので、それ以下の米は食用に流通するおそれがあると判断したためです。しかし、汚染米は食品衛生法違反品だから、食用に売ると処罰されると伝えて売ったので、転売されないと思ったそうです。三笠フーズは米穀販売の届出をし、加工用米も買っているいわば米屋です。米屋に丸米を売れば、不正転売されると思うのが常識です。

三笠フーズについては、以前から不正の疑いがあ

るとの通報もあって、一応調査はしているのですが、まったく見抜けませんでした。それどころか、調査のため、多量の米袋を移動してもらったとしてお礼まで言っています。

福田前総理は消費者庁前倒しの意味で、検証委員会を立ち上げると明言し、急遽9月19日に、事故米穀不正規流通問題に関する有識者会議が開かれました。私もその一員として参加しましたが、1週間に2回も開催するという強行日程で、11月25日、調査報告書第一次とりまとめを公表しました。

そして政府は、2度と汚染米を流通させませんという新聞全面広告まで出したのですが、12月に、またもアフラトキシンのカビが生えたMA米（タイ産）を流通させたことが明らかになりました。購入した会社が発見し農水省に報告して廃棄し、保管中の他の米の検査もしたそうです。アフラトキシンは日本にないカビなので、MA米に孢子がついてくるのです。今、世界的に食糧危機と言われていることを考えれば、MA米制度は見直すべきです。

農水省は汚染米問題を受けて、米のトレーサビリティ制度と米製品の原料原産地表示制度を作ることにはしていますが、規制緩和で導入した米販売の届出制は維持すると言っています。それまでのように登録制なら悪質業者の登録を取り消すことができますが、届出制ではそれもできません。無届けの場合の罰金もありますが、一度も適用されたことはないそうです。つまり実態調査もしていないのです。

また飼料用などの安い米を食用に転売することを禁止し、違反者には罰金と業者名公表というペナルティを課すそうですが、知らずに売ったスーパー名

の公表は無理ではないかと農水省は説明しており、実効性が疑問です。農民連が調査した結果によると、スーパーで売られている激安米は、屑米に少し普通の米を混ぜただけのものだったのです。このスーパーが知らなかったですむのでしょうか。

3 メラミン汚染問題

メラミンは、アメリカでペットフードに混入した事件のとき、日本も気が付くべきだったと言われています。中国で多くの子どもが腎臓結石などの健康被害を受けました。日本でもたくさんのメラミン汚染食品が流通しました。

しかし問題は食品安全委員会が早々と安全宣言を出したことだと思います。9月の時点で食品安全委員会は、子どもでもクリームパンダを7個以上食べなければ大丈夫としていました。しかしその後シアヌル酸という不純物がみつかり、カナダやEUがT D I（耐用1日摂取量）を10倍厳しくし、乳製品の廃棄基準を2.5ppm（カナダは乳幼児用粉乳1.0ppm）と設定したため、食品安全委員会も従来の情報を削除しました。この基準と比べればクリームパンダは14.8倍の汚染です。7個食べられるどころの話ではありません。新しい情報で以前の情報を更新することは当然ですが、その経緯を説明する必要があります。すべてのクリームパンダが回収されたわけではないでしょうから、未だに前の情報を信じて食べている子どもがあるかもしれません。国民の不安を沈めようとするあまり、少ない情報のまま科学的安全宣言を出すのは食品安全委員会の仕事ではないと思います。

神山美智子氏(国民会議副代表) エイボン女性賞受賞！

エイボン女性賞は1979年から社会的にめざましい活躍をし、功績をおさめている女性に贈られました。2008年度の受賞者（2名）に国民会議副代表神山美智子氏が選ばれました。（もう1名の受賞者はアフリカの障害を持った人々に義肢を提供するNGO「ムリンディ/ジャパン・ワンラブ・プロジェクト」日本事務所代表ルダシングワ真美氏、大賞受賞者はトイレ設計の専門家である建築家、設計事務所ゴンドラ代表小林純子氏）

「命につながる食の安全に取り組んで30年。安

心して食品を選べる社会を目指し、独自の食の安全調査や監視、行政や企業への提言・意見交流などの活動を粘り強く続けている」ことが受賞理由です。神山副代表の「食の安全・監視市民委員会」や国民会議等での活躍が評価されたものと思われ、ともに活動する私たちとしても大変うれしい出来事でした。

