ティナ・コル・イエンセン博士講演

欧州の最新研究で分かった脳、免疫、生殖への悪影響

［報告者］ 理事 成嶋悠子

JEPAでは、内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）について、今どこまでわかってきているのか、最前線の研究成果について学ぶための国際市民セミナーを企画しました。その第1回目として、2022年8月3日、ティナ・コル・イエンセン博士をお招きし、環境ホルモンの問題点及び最前線の研究についてお話しいただきました（オンライン開催）。本稿では、その概要をお伝えします。講演の資料及び動画を、JEPAのホームページに掲載していますので、あわせてご覧ください。

ティナ・コル・イエンセン博士
医師、環境疫学者、南デンマーク大学・臨床薬理学・薬学・環境衛生学部教授、国立ハンス・クリスチャン・アンデルセン小児病院。生殖と疾病の発生起源に関する分野で、175以上の論文を発表。

1. 内分泌かく乱化学物質とは

(1) 内分泌系（ホルモン）とは

ホルモンは、体内のある器官で生成されますが、その働きが発揮されるのはどこか別の器官です。ホルモンや神経伝達物質は、50種類ほど存在します。例えば、コルチゾールというホルモンは、副腎で生成されますが、血液を通して全身に運ばれて作用します。コルチゾールの量が多すぎると、ムーンフェイスと呼ばれる満月のようなむくんだ顔になります。皮膚が薄くなり、頭皮が失われ、お腹に脂肪がつきます。

ホルモンの作用の仕方はとても複雑ですが、簡単に説明すると、ホルモンは全身に運ばれ標的となる細胞にある受容体に結合します。ホルモンと受容体が結合した複合体は、細胞の中の核に入り、DNAに作用して、新しくたんぱく質を生成させます（スライド1）。

(2) 内分泌かく乱化学物質とは

内分泌かく乱化学物質とは、本当のホルモンではないのに、体内でホルモンのように働く、ホルモンの真似をする化学物質のことです。多くの種類があり、私たちの日常生活のあらゆる製品に使われています。有機フッ素化合物（PFAS）、フタル酸エステル類、ビスフェノールA、農薬、日焼け止め成分などがあります。ビスフェノールAは、プラスチックを硬くします。フタル酸エステル類は、プラスチックを軟らかくします。ビスフェノールAは、プラスチックを硬化させるので、歯科の詰め物や、缶詰の内面塗装、硬いプラスチック製品などに使われています。日焼け止め成分は、日焼け止めローションだけでなく、衣類の褪色（たいしょく）防止のために洗剤にも使われています。

これらの化学物質に、胎児期や新生児期にばく露すると、その後の人生全体にわたり様々な病気のリスクに影響を与えることになります。例えば、ADHD（注意欠如・多動症）やIQなどの神経発達への影響、不妊や肥満などです（スライド2）。

(3) 内分泌かく乱化学物質の特徴

内分泌かく乱化学物質には、6つの特徴があります。

❶ 高用量での影響から低用量の影響を予測できない

すべての物質には毒性があり、毒性を発生するほどの多い量にばく露すれば、すべての化学物質は有害になります。水ですら取りすぎると危険なのです。

写真の右側のマウスは、胎児期に母親の子宮の中で低用量の内分泌かく乱化学物質にばく露したマウスです。このマウスに、高用量をばく露させると、化学物質の毒性

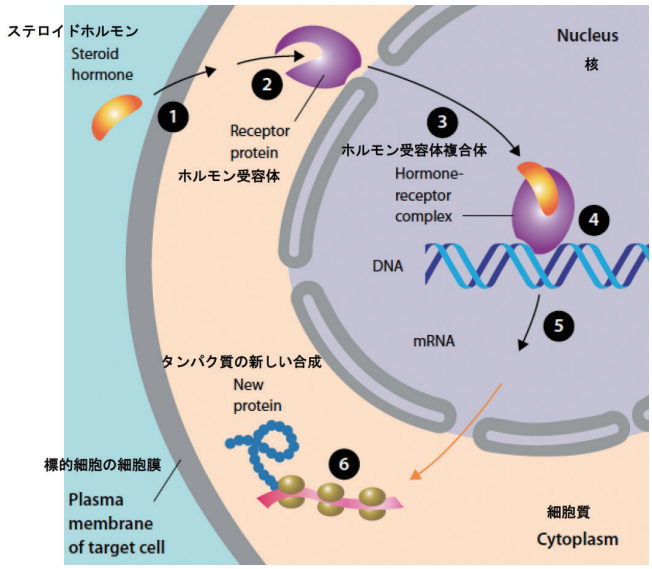
同じ系統のマウス Same strain of mice
同じカロリー摂取量Same caloric intake
同じ活動量 Same activity levels

の影響で体重が減少します。このように、高用量では体重が減少しますが、低用量では逆に体重が増えます。これは恐ろしいことです。動物実験では、通常、高用量をばく露させ、より少ない量での影響を予測しますが、低用量での実験は行わないので、事前に知ることができないからです。

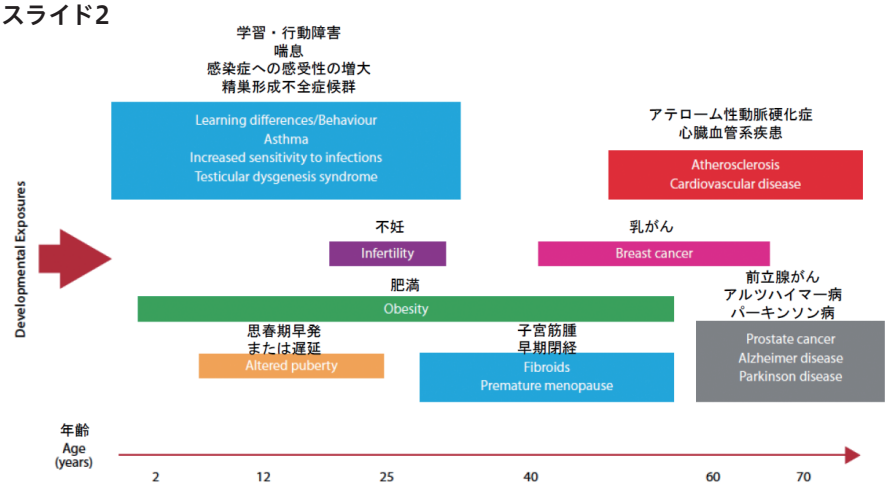
❷ 非特異的影響

内分泌かく乱化学物質による影響は、非特異的となります。つまり、ある内分泌かく乱化学物質にばく露したらがんになるといった1対1の関係ではなく、様々な種類の病気になる可能性が増えるのです。ホルモンのように、全身に影響を与えるからです。例えば、男性ホルモンのテストステロンは、単に筋肉を肥大させるという作用だけでなく、脳の働きを良くしたり、より活動的にしたり、血圧を上げたりする作用があります。男性でテストステロン量が少ないと、疲れやすくなり、エネルギーが失われますが、テストステロンを補充すると、自信がわき、気落ちしにくくなります。

スライド1



スライド2



❸ 長い潜伏期間

胎児期にばく露したとしても、その影響が判明するのは、成人の生殖期での不妊であったり、中年期の肥満であったりします。影響が出るまで長い時間がかかるのです。

❹ 世代を超えて影響が継続

その例が、DES という合成エストロゲン薬のケースです。この薬は、妊娠中の女性に、つわりを減らす薬として処方されました。妊娠中の女性には効果がありましたが、生まれた女の子に、数十年後に膣がんが多く見つかりました。母親自身には影響がなかったものの、子どもに対して、25年も経ってから影響が見つかったのです。さらに、これらの子どもたちはその後の経過観察で、乳がんのリスクも上昇したことが分かりました。その孫の世代でも不妊が多くなりました。この例は、内分泌かく乱化学物質には長い潜伏期があること、様々な臓器や組織に影響を与えることを示しています。

詳しくはまだ解明中ですが、これらの化学物質は遺伝子を損傷するような遺伝毒性はないものの、遺伝子の発現を変える作用があることが分かってきています。

❺ カクテル効果（複合影響）

私たちは一種類の化学物質にばく露しているわけではなく、同時に数百数千の化学物質にばく露しています。これらの化学物質は、相乗的に作用したり、相互に作用を増強したり、阻害したりするなどの複合作用を起こす可能性があります。

❻ 全員がばく露している

そして、私たち全員がばく露しています。赤ちゃん、小児、思春期の子ども、妊婦のばく露を示したグラフを見ると、全員がばく露していることが分かります。

2. オーデンセ・子どもコホート研究

この研究には、2550人の母親と子どもが参加しました。フェイスブックページも作っています。母親の妊娠段

階から子どもが12歳になるまで追跡します。さらに18歳まで延長する予定です。その間に、知能指数（IQ）やADHD発症の有無、思春期の時期、感染症の有無、BMI、骨密度など多くの項目を調査します。全部で27万7000件の血液と尿、髪の毛のサンプルを採取し、農薬、ビスフェノール類、パラベン、フタル酸エステル、PFASなどの化学物質を測定しました。その中で、懸念される化学物質の例を紹介していきましょう。

3. PFAS

（1）PFASの特徴

PFASは、1940年代から生産され、耐水性と耐油性に優れるという特徴を持っています。長い炭素鎖を持っていて、そこにフッ素が結合しています。PFASの問題は、私たち全員がばく露しているということと、半減期がとても長いことです。いったん体内に入ると、その量が半分になるまでに4年から8年かかります。

PFASは、マフィンの包装紙や家具、テフロン加工の鍋や防水加工のされた子どもの衣類等、あらゆる生活用品に使われています。特に重要なのは、泡消火剤にも使われていることです。消火剤の泡には、PFASが大量に含まれています。私たちは、食べ物や水、家の中のホコリなどを通じてばく露します。

デンマークでは、消防署の防火訓練地域の近くの放牧場の牛の肉を食べた人たちの汚染事件が起こりました。PFASに汚染された水を飲んだ牛の肉を食べてしまったのです。子どもや妊婦からも、とても高い濃度のPFASが検出されました。

（2）PFASの影響と研究成果

PFASの影響は、流産や赤ちゃんの低体重、母乳授乳期間の減少、脂質代謝異常、感染症、抗体の減少、知能指数の低下などに関連します。

母乳授乳期間への影響についてはまだ解明途中ですが、PFASにばく露した母親では授乳期間が短くなるという複数の研究があります。これは恐ろしいことです。PFASが妊娠中に母親から胎児に移行するだけでなく、母乳を通じても赤ちゃんに移行することを示しているからです。母親から胎児や子どもに移行するため、女性の方が男性よりもPFASの体内濃度が低い傾向にあります。

私たちのコホート研究では、子どもの感染症を調べる調査をしました。その結果、PFASのばく露が感染症リスクの上昇と関連することが分かりました。つまり妊娠中のPFASばく露濃度が高い子どもほど、感染症で体温が38℃以上になる日数が増えていたのです。また、入院のリスクとも関連していました。胎児期にPFASにばく露した子どもたちは、感染症で入院する件数が多かったのです。フェロー諸島の研究では、子どものワクチン接種に対する反応への影響も分かりました。子どもたちのPFAS濃度を測定し、またワクチン接種後にできる抗体の量も測定しました。PFAS濃度が高い子どもたちでは、低い子どもたちに比べて、ワクチンへの反応が弱く感染予防に必要な抗体の量も少ないことが分かりました。まさに、免疫システムに影響を与えることが推察されます。EUの食品安全機関（EFSA）やアメリカの食品医薬品局（FDA）は、こうした免疫の影響を元に、ばく露基準の上限値を下げました。私たちが行った研究が、人々のPFASのばく露を減らすことに貢献したのです。しかし一方で、規制を阻む大きな経済的利権も存在します。

4. フタル酸エステル類

（1）フタル酸エステル類の特徴

フタル酸エステル類は、プラスチック、おもちゃ、食品包装容器、薬のカプセル、飲料ボトル、化粧品、建築材料、ビニールのフローリング材や塗料などに使われています。毎日の生活の中でばく露し続けているため、誰もばく露を避けることができません。例えば、子ども部屋のコンピュータのホコリにもたくさん含まれています。PFASに比べれば、体内半減期はとても短く、せいぜい1日か2日ほどです。しかし、毎日ばく露し続けているので、すべての人たちから検出されます。

（2）フタル酸エステル類の影響と研究の成果

フタル酸エステル類も、神経発達の遅れ、喘息、肥満、肛門性器間距離の変化、思春期の時期など多くの影響と関連します。

肛門性器間距離とは、「肛門から生殖器までの長さ」のことをいいます。胎児期のオスのラットにフタル酸エステル類をばく露させると、肛門性器間距離が短くなります。「雄フタル酸症候群」と呼んでいます。オスのラットがほんの少しメス化するわけです。メスの方が、オスよりこの距離が短いからです。そこで、私たちは、人間でもこの距離が測定できるだろうと考えました。そして多くの研究で、人間でも胎児期にフタル酸エステル類にばく露した男の子は、ラットと同様にこの距離が短くなることがわかりました。

また、フタル酸エステル類とビスフェノールAのばく露についての論文では、フタル酸エステル類は、一貫して

肥満と関連しており、その関連は性や年齢に依存的でした。

さらに、私たちのコホート研究では、男の子で胎児期にフタル酸エステル類にばく露した場合、2歳段階で話せる言葉の数が少ないことが分かりました。2歳段階で話せる言葉の数なんて重要ではないと思われるかもしれませんが、そうではありません。2歳段階での言葉の数が、その後の学業期や入学試験などでの成績を決定する要因にもなるからです。私たちのコホート研究や他の多くの研究で、フタル酸エステルのばく露は、子どもの知能指数やADHDの発症に影響を与えることが分かっています。

5. 良いニュースと悪いニュース

(1) 良いニュース――規制の動き

良いニュースは、消費者の行動が大きな影響力を持つということです。もし消費者がプラスチック製品を買わなければ、製造されなくなるでしょう。さらに、この問題は、欧州連合（EU）や世界保健機関（WHO）でも認められていることです。そしてこれらの化学物質が私たちの社会にどれだけの経済的コストを与えているかの計算もされています。これらの化学物質の規制をすることで使用が減り、人々のばく露レベルも減っていくことになります。例えば、デンマーク政府は、食品の容器包装紙に含まれるPFASの使用を禁止することを決定しています。全ての種類のPFASについて食品の容器包装紙への使用が禁止されます。EUもこの動きに追随することを期待しますが、いくつかの食品企業では自主的規制が始まっています。

(2) 悪いニュース――代替物質の増加

男児の尿中のフタル酸エステル類の濃度を示したグラフ（2009年、2013年、2017年のデータ）を見ると、多くのフタル酸エステル類の尿中濃度が減少してきています。規制の効果があったということです。しかし他方で、いくつかの新しいフタル酸エステル類が増加しています。つまり、規制により、フタル酸エステル類の代替物質が増加しているのです。これが悪いニュースです。ある化学物質のばく露が減っても、化学構造が類似した別の化学物質に代替され、規制された化学物質のばく露は減りますが、代替物質のばく露が増えることになります。ビスフェノールAは減りましたが、ビスフェノールSに代替されました。ビスフェノールA不使用のボトルには、ビスフェノールSが使われています。化学物質の構造を見るととても類似しているのに、一方は禁止され、一方は野放しです。この点については、予防原則を採用して、化学構造が類似している物質については、同様に禁止すべきです。PFOAとPFOSについても同様です。PFOSとPFOAは劇的に減ってきていますが、産業界は代わりにPFHxSやPFDAを使用しています。これらはほぼ同じ構造で、炭素の数に違いがあるくらいです。

6. 現在進行中の研究

今後、子どもたちのフォローアップを継続する予定です。今後の予定を簡単に紹介します。

18か月目と5歳段階でのワクチン接種による抗体の量を測定する予定です。また、7～8歳段階の知能指数の測定を実施中で、すでに1502人の子どもの知能指数の測定を完了しています。さらに12歳の段階でもフォローアップする予定です。すでにこれらの化学物質が子どもの知能指数へ影響することが分かっていますが、その影響には性による違いがみられるからです。例えば、フタル酸エステル類は、女児よりも男児の知能指数に影響を与えます。そのため、12歳の段階で、男女差に特異的なテストをすることを決めました。性別の違いが、思春期でも見られるかを知るためです。子どもたちは思春期を迎えようとしているので、思春期の性ホルモンの測定も行います。また、鎮痛剤の一種であるパラセタモールにも内分泌かく乱作用があるため、この測定も行う予定です。子どもと妊婦のサンプルから、測定する化学物質を増やしていきたいと思っています。化学物質は思春期や生殖、神経発達に影響するだけでなく、代謝にも影響します。そのため、体重や身長、コレステロールや脂質なども測定します。またDXA法のスキャンを使い、全身の脂肪の分布、ウエスト周りの脂肪などを正確に測定します。そうした測定によって、これらの化学物質が代謝に影響を与え、糖尿病や脂肪の分布に変化を与えるのかを調べます。

7. 終わりに

（バルコニーで二人が会話している写真を示して、）この写真は私と息子です。BBCとEU、デンマーク国営テレビによるドキュメンタリー番組で、「それでもプラスチックは必要ですか？」という番組です。このバルコニーでは、私の妊娠中のばく露が息子の生殖能力に影響を与えているのかについて話をしていました。今回紹介したように、妊娠中の女性が注意すべきことが沢山あります。幸い私の息子は大丈夫でした。最初に示した、内分泌かく乱化学物質の6つの特徴が非常に重要です。