

パトリシア・ハント博士 講演

ビスフェノールA (BPA) は 人間の卵子の発達を阻害する!

【報告/文責】 理事 水野玲子

ビスフェノール類はプラスチックの原料で酸化防止剤や安定剤としても多用されている環境ホルモン(内分泌かく乱物質:EDCs)です。哺乳類の生殖システムに及ぼす影響について、パトリシア・ハント博士はBPAが卵子の染色体異常を引き起こすことを実験で示しました。その後博士の研究チームはBPAだけでなく、その代替品として使われているBPSやBPFなどにも同様の作用があることを明らかにしました。その影響は、祖母から母、娘へと世代を超えて受け継がれる可能性があるのです。少子化に直面する私たちにとって、身の回りのプラスチックから溶けだす有害物質が卵子に悪影響を与えることは重大な問題です。



パトリシア・ハント博士
ワシントン州立大学分子生物学部教授

わずかなホルモンの変化は 卵子に影響を与える

私は生殖遺伝学を専門としており、卵子や精子がどのように形成され、その形成プロセスがどのようにコントロールされミスが起きるのかについて、関心を持ってきました。

ヒトにおいても妊婦の年齢が上昇すると、胎児の染色体異常が増えます。わずかなホルモンの変化が卵子に影響を与え、減数分裂の際に染色体に何らかの異常が起きることがあります(減数分裂は、父母それぞれの情報を子に受け渡すために、精子と卵子の染色体を半分にする特別な分裂)。こうした染色体の異常は、母親の年齢が30歳を超えると急激に発生率が上昇します。40代では50%ぐらいの確率で何らかの染色体異常が発生します。

ダウン症は21番染色体のトリソミー(本来2本のペアである染色体の一部が3本になる異常)で、30代より若い女

性でもトリソミーが起きることがあります。染色体異常をもつ胎児の多くは流産や子宮内で死亡していますが、ダウン症はごく小さな遺伝上の変異ですので、子どもは生き延びることができます。

そもそも、ホルモンは卵子排卵のコントロールを司っており、思春期直後から月経サイクルにおいても様々なエラーが生じ、それが閉経まで続きます。それに対して近年、卵巣は卵子の成長と成熟に対して最適な環境を提供していないのではないかと考えられます。

私たちは実験室で様々なマウスの卵子を検証しました。その結果、メスマウスの年齢が上がると卵子のエラー発生率が上昇すること、また、ごく微量なホルモンの影響でも卵子にたくさんのエラーが発生することが分かりました。

その結果を発表しようとしたときにある問題が生じました。有害物質にばく露してない正常なメス(コントロール:対照群)にたくさんのエラーが見つかったのです。ある時、一作業員が間違った洗剤を用いてマウスのケージと給水ボトルを洗ってしまったのです。本来ならば卵子の中央に一直線に並ぶはずの染色体がバラバラに散らばってしまいました。染色体異常をもつ卵子の数が増えたのです。

その原因がBPAだということが分かるまでに何か月もかかりました。BPAはEDCsで、ヒトのホルモンの働きを阻害します。この論文を20年前に私が発表した時には、大きくメディアで取り上げられました。マウスで起きたことがヒトでも起きることが懸念されたからです。日々私たちはBPAにばく露しています。ヒトではそのばく露によって流産や先天異常が増加する可能性が考えられます。BPAはポリカーボネート製の哺乳瓶からも溶出する可能性があるため、米国では哺乳瓶の素材が切り替えられました。

グランドマザー効果 ——3世代影響

胎児期のばく露はきわめて重大な問題です。というのは

妊娠中にBPAにばく露すると、母親と同時に胎盤を通して胎児(子世代)がばく露を受けるだけでなく、その体内で後に孫世代となる卵子も影響を受けるからです。1回のばく露で3世代が影響を受けることになります。その意味で妊婦のばく露が非常に深刻な影響を及ぼします。

同僚の科学者は、BPAは異なる種でもメスに同じ影響があることを、リーザスモンキーや体が透明で体内で卵子形成の様子が見えるセンチウ(線虫)で検証しました。その結果、異なる種でも同様の影響が確認されました。また、BPAの代替品であるBPSなどでもほぼ同じ影響がありました。

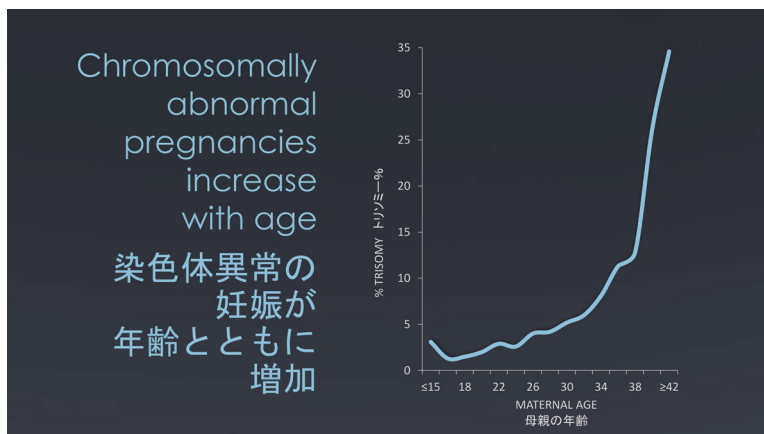
BPAはたくさんあるEDCsのほんの一つにすぎません。同様のことが起きる可能性のある容疑物質のグループは、BPA以外にも農薬、除草剤、PFAS、難燃剤、重金属(鉛、水銀など)、DDT、PCBをはじめとするPOPsなどたくさんあります。しかし、これらすべてを検証することは不可能なのです。

また、EDCsは単に性機能に影響を与えるだけではなく、代謝、行動、睡眠、成長など幅広い機能に影響を与えます。EDCsはラジオの雑音のようなもので、雑音によってホルモンの正常なシグナルが乱されたりかき消されたりして、正常な機能を果たせなくなってしまうのです。EDCsに対してヒトが最も脆弱なのは胎児期で、その時期が最も影響を受けやすいのです。またEDCsの影響は不妊だけでなく、肥満、糖尿病、心疾患、自閉症など広範囲に及びます。したがってEDCsは単なる公衆衛生上の問題ではなく、地球規模の健康問題といえます。

男性の生殖機能への影響は

精子形成は卵子形成の過程と全く違いますが、精子の問題もきわめて重要です。ヒトの精子形成のプロセスは、胎児期から始まっています。実際に精子が形成されるのは成熟後ですが、精巣や将来精子になる精原細胞は胎児期につくられます。この胎児期の精子形成のプロセスも化学物質のばく露に脆弱であることが分かっています。

周産期でも精巣の幹細胞が精子を形成する時期でもBPAにばく露すると、染色体の複製にミスが増えること

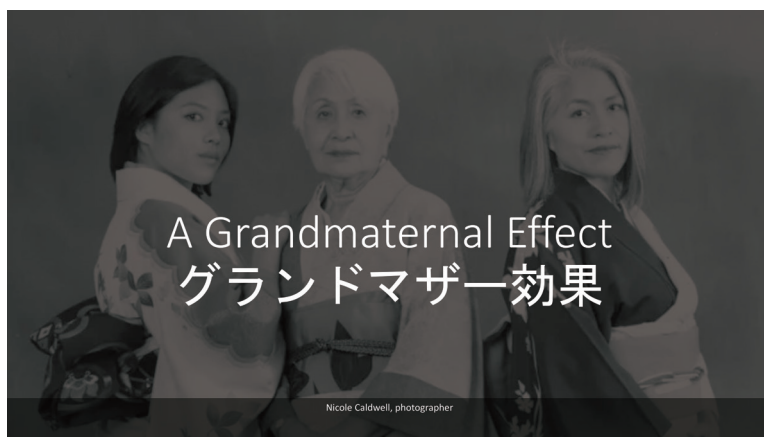


BPA exposure = miscarriages, birth defects
BPAばく露 = 流産、先天異常

Bisphenol A Exposure Causes Meiotic Aneuploidy in the Female Mouse

are the leading cause of miscarriage, congenital defects, and mental retardation [1]. Because almost all such aneuploidy derives from meiotic errors, considerable effort has been directed at identifying factors that increase meiotic nondisjunction. A number of potential risk factors, including irradiation (e.g., [2, 3]), smoking or drinking (e.g., [4, 5]), oral contraceptives and fertility drugs (e.g., [6, 7]), and environmental pollutants/pesticides (e.g., [8, 9]), have been suggested. However, significant effects have been small and difficult to verify or disprove. In part, this may reflect difficulties in detection. For example, the extraordinary effect of maternal age on aneuploidy may obscure less obvious associations. Further, previous studies may have focused on the "wrong" population that is most affected by miscarriage. Thus, the contribution of environmental insults to meiotic chromosome errors remains unknown.

We recently experienced an inadvertent environmental exposure in our mouse colony to 2,2-(4,4-dihydroxydiphenyl)propane, or bisphenol A. Bisphenol A (BPA) is a variety of reproductive complications have...



が確認されています。女性の卵子は多少のエラーがあっても成長しますが、男性の精子のエラーは高い確率で排除されるので、その結果、精子数が減ってしまいます。『Count Down』(2020年/邦訳『生殖の危機』)で、シャナ・スワン博士は、化学物質のばく露によって精子数が減少することを示しましたが、私たちのデータはその証拠をさらに裏打ちしました。

化学物質の継代的影響

一方、スキナー博士らは、ばく露した個体(F0)だけでなく、その仔(F1)、孫(F2)、ひ孫(F3)世代まで続



与したマウスでは、第3世代になると精巣における精子形成能力をほぼなくしてしまったのです。それでは何世代目になったら、ばく露の影響が消えるのでしょうか。ホラン研究では、1回のばく露の影響が3~4世代目までは続くことが分りました。

どの程度の EDCs ばく露なら安全なの？

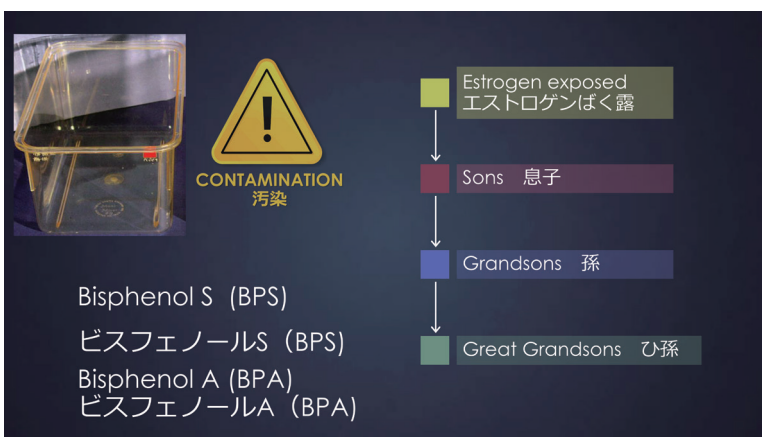
EDCs はきわめて低用量でも細胞や体に影響します。特に胎児期は非常に影響を受けやすいのです。また、母親が受けているストレス、肥満、飢餓、生殖補助医療などの状況によっても影響は大きくなります。私たちがどの程度 EDCs にばく露しているのかについて明確な答えはありません。ばく露の状態は常に変化しているのです。

BPA の有害性についてはこれまでに科学的な証拠が蓄積されていますので、代替品に変わりつつあります。しかし、BPA 代替品「BPA free」だからといっても、その物質の化学構造は似ているので、より安全という保証はなく、むしろ危険ですらあるのです。

それでは、なぜ、これらの化学物質は規制されないのでしょうか。化学物質の規制は米国ではかえってより緩くなっているといわざるを得ません。従来は、ばく露の量が多くなれば影響が大きいという線形モデルを用いていましたが、それは EDCs には通用しません。非単調曲線といって、ごく低用量でも非常に大きな影響があるのが EDCs だからです。

私たちにできるのは 化学物質に対する意識を高めること

—消費者としてどんな対策ができるのでしょうか。まずは化学物質に対する意識を高め、賢い消費者になることです。表示をきちんと読むこと、パーソナルケア製品や洗剤などにどんな EDCs が入っているのか確認し、避けることです。電子レンジ、皿洗い機にプラスチックを入れないことです。たとえ耐摩耗性をうたっているプラスチックでも、時間が経つとプラスチックが劣化して有害物質が溶出する可能性があります。消費者が立ち上がり、メーカーに対して自分たちはどんな製品が欲しいのか声を上げることが大切です。



くこと、つまりばく露の影響の一部が世代を超えることをマウスの実験で示しました。このような実験は通常、EDCs を胎児期の実験動物にばく露させて検討します。ばく露された個体が成長した後にはどうなるか、2世代や3世代目がどうなるかを検証するのです。

私たちの実験室では、ホラン博士がマウスの精巣に対して、エストロゲン（女性ホルモンの一種）のばく露がどのように継代的に影響を及ぼすのかを検証しました。この結果、影響は世代を追うごとに高まる、むしろ悪化することが示されました。この実験は、私たちヒトの現実の世界に近い状況を検証したことになります。エストロゲンを投