

# 日本における妊娠女性、胎児の内分泌攪乱化学物質の曝露状況

平原 史樹  
横浜市立大学

ご紹介ありがとうございます。このシンポジウムで私たちの研究を発表することができ、たいへん光栄に思います。私は、環境中に存在する内分泌攪乱化学物質への妊娠女性と胎児の曝露状況についてお話しします。私たちの今回の講演では、非常に限られたデータしか提供できませんが、非常に強い示唆と重要な結果が得られたと考えています。

私がお話するのは、私たちが得た結果の最初の部分です。黒澤先生がその次の部分について話すことになっています。本日私がお話するテーマは2つあります。1つ目が「日本における尿道下裂発生率について」、2つ目が「胎児と妊娠女性における内分泌攪乱化学物質曝露について」です。黒澤先生は「尿道下裂とビスフェノール A」について話すことになっています。

スライドに示したように、我々の周りには数多くの催奇形因子が存在します。例えば、ウイルスなどの感染病原体、サリドマイドや抗てんかん薬などの医薬品、放射線や電磁波がありますが、内分泌攪乱化学物質もそうした催奇形因子のひとつです。

ここに、男性の生殖異常に関係する内分泌攪乱化学物質を挙げました。精子数の減少、停留精巣、尿道下裂などです。精巣がんも内分泌攪乱化学物質が一因になっているのではないかとの疑いがあります。また、女性の生殖異常をスライドに挙げました。今回の研究の目的は、ヒトの妊娠期間中での、内分泌攪乱化学物質であるビスフェノール A への胎児と母体の曝露状況を評価することです。

ここで少し、この研究の背景についてお話しします。日本産婦人科医会先天異常モニタリングによれば、尿道下裂を含むいくつかの奇形の発生率が増加する傾向にあります。これは日本における 1972 年から 2001 年までの尿道下裂の発生率です。我が国における尿道下裂の推移を示した図です。出生 10,000 人あたりの率で表しています。このデータは日本産婦人科医会先天異常モニタリングで集められたものです。

日本産婦人科医会先天異常モニタリングのセンターは私たちの大学にあり、国際先天異常監視機構に参加しているプログラムです。これが日本産婦人科医会先天異常モニタリングの対象区域です。この 9 つの区域のうち、我々の本部は、東京に近い横浜に有ります。広島はここです。

日本産婦人科医会先天異常モニタリングについてもう少し説明します。この登録は、1972 年に始まった病院ベースの全国規模の監視機構で、日本の全出生の内およそ 10% をカバーしています。妊娠第 22 週から出生第 7 日までの間の、150 を超えるマーカーが登録されます。

国際先天異常監視機構によると、これらの国々(米国、フランス、チェコ、フィンランド、日本)では尿道下裂が増加しています。これらの国々(カナダ、英国、南米諸国)では変化していません。とくに英国ではまったく変化が記録されていません。ともあれ、日本は増加国のひとつです。ただし、尿道下裂が減少しつつあるという国はひとつもありません。

我が国における尿道下裂の有病率は 10,000 人あたり 3~4 人です。西洋諸国に比べてとりたてて高い数字ではありません。およそ 500 人の尿道下裂児が毎年生まれています。そこで、こうした尿道下裂について、ここに挙げたような原因を考える必要があります。

疫学的には、尿道下裂は増加傾向にあります。その一方で、内分泌攪乱化学物質がその原因の 1 つとして疑われています。そこで次のような疑問が浮かびあがってきます。尿道下裂をはじめとするヒトの先天異常と内分泌攪乱化学物質との間にはどのような関係があるのでしょうか。

そこで私たちは、ヒトの妊娠期における胎児の内分泌攪乱化学物質曝露量の評価を開始しました。対象としてはビスフェノール A を選びました。この物質は弱いエストロゲン様物質のひとつですが、私たちの日常生活の中で、食品の缶詰や食品容器、コンパクトディスク、ガラス製食器などに広く使われており、曝露しています。

血液サンプルの採取は、妊娠第 1 三半期から行い、妊娠第 36 週、分娩時に行い、臍帯血も採取しました。また、臨床情報も集めました。サンプルの分析は ELISA で行いました。

各被検者から血清を 1 ml 採取し、抗 BPA ポリクローナル抗体を用いてビスフェノール A に対する免疫反応の ELISA を行いました。このアッセイ系は大塚アッセイ研究所と矢内原研究所が作成したものです。このアッセイ系によるデータは、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)のデータと優れた相関を有しています。

これが、私たちの研究のデータです。妊娠女性 815 名のうち、790 名すなわち約 97%において検出されました。言い換えれば、約 97%の女性が汚染されていたということになります。ビスフェノール A の平均濃度は 0.4 ng/ml でした。

それに対して 398 名の出生児の臍帯血では、サンプルの 100%で検出されました。これがそのデータで、1.37 ng/ml でした。この図を見てください。こちらが妊娠女性における濃度で約 0.4 ng/ml です。対して、臍帯血における濃度は妊娠女性よりもずっと高い値です。

私たちは、妊娠女性の尿と血液についても調べました。両者のデータは非常に似通っており、有意差はありませんでした。

妊娠女性におけるビスフェノール A の濃度を、妊娠週数に沿って調べてみましたが、顕著な変化は見られませんでした。第 6 週ないし第 9 週から第 36 週までの間に、妊娠経過に伴う大きな変化はありませんでした。

母体の BPA と臍帯血の BPA との間の関連を見ても、この 2 つの値の間に有意な相関は見られませんでした。しかし、得られた母体の BPA 値を、0.45 ng/ml 未満の群と 0.45 ng/ml 以上の群の 2 つに分けてみると、臍帯血 BPA のデータに有意差が現れました。つまり、母体の濃度が高いほど、臍帯血の BPA 値が高くなることが分かりました。

臍帯血の BPA が高くなるのはなぜでしょうか。現時点では、この現象に対する明確な説明を私たちは持ち合わせていませんが、そのメカニズムについて推測することは可能です。その考えられるメカニズムの 1 つが、蓄積です。そこには、BPA を蓄積させるようなある種のメカニズムであったり、胎児の代謝における特殊事情であったり、あるいは能動輸送が関係するかもしれませんが、はっきりとした証拠は今のところありません。

問題は、高濃度の BPA は胎児にとって有害かどうかということです。フォン・サール博士をはじめとして、様々な研究者が、動物実験によって有害であるというデータを報告していますが、ヒトについてのデータは、今のところありません。

私たちの研究では、非常に少数の先天異常の症例しか集められませんでした。このデータによれば、母体の BPA 濃度は 0.65 ng/ml であり、正常対照群に比べて若干高い値です。

結論です。日本において、尿道下裂は徐々に増加しつつあります。そうした傾向の理由については、現在のところは明らかになっていません。臍帯血の BPA 値は、母体の BPA 値よりも高い値を示します。環境毒性リスク評価のためには、疫学や発生病理学などの方法による研究がさらに必要です。

謝辞をここに示します。ご静聴ありがとうございました。

## 質疑応答

トッパリ：興味深いデータをありがとうございます。そろそろ休憩の時間ですが、短い質問を1つか2つお受けしましょう。お聞きになりたいことはたくさんあると思いますが、短くお願いします。

西川：三菱化学の西川と申します。今、妊娠 0.82 と 0.40 という値を比較されました。日本の尿道下裂のお子さんを産んだお母さんの血中ビスフェノール A は 0.82 ということでした。このお母さんは、子どもを何年前に産んだお母さんという理解でよろしいでしょうか。

黒澤：子どもの年齢の幅は 1~16 歳ありますので、つまり子どもを産んでから 1~16 年という幅があります。

西川：そうしますと、妊娠女性は 0.40 ということでしたが、対象群ではありません。対象群であれば、何年前に子どもを産んだ、あるいは子どもを全然産まない正常の女性と比較すべきであると思いますが、その値はいかがだったでしょうか。

黒澤：ご指摘のとおりで、かなりの人数を対象としてやっている実験で、コントロールを取るのが難しいということです。それは正確なコントロールを取ることを我々の今後の課題としております。ご指摘のとおり、そういう意味ではこれが完全に正確なコントロールを取ったデータというのは言い過ぎかもしれません。

西川：だいぶ言いすぎですよ。妊娠中と正常な妊娠をしていない人との差はいかがでしょうか。それもデータがないのですか。

黒澤：データはありません。妊娠していない普通の母親年齢と、今回の調査の母親年齢に相当する母親、少なくとも子どもを産んだ経験のある母親のデータということです。ありません。

西川：先生方はそういうデータをお持ちでないかわかりませんが、いくつかそういう報告があります。そうしますと、このシンポジウムの初日でも堤先生が 2 ng/ml ということを報告されていました。それを

仮にコントロールとすると、逆にビスフェノールは少ないというか、先生方によって分析のやり方も違うでしょうから、いちがいに比較はできないかもしれません。しかし、正常な女性といえますか、妊娠中でない女性の値と比較して、今回の尿道下裂の女性の濃度が高いというのはおかしいと思いました。

黒澤：ありがとうございます。

岩本：3つあります。

1つはビスフェノール A をお測りになったときに、ポリクローナル抗体をお使いですが、これは非常に危険です。ほかのものも全部くっつけてしまうのです。それは HPLC でご確認だと思いますが、retention time が違いますと変なものを全部ひっかけてくるということで、もう一度、モノクローナルでおやりになったらいかがかと思います。それが1つです。

それから、先程のジレット先生の話もそうですが、最初から結論ありきというような・・・。ジレット先生は農薬ですね。それで曝露している、していないという話でした。そういうやり方での epidemiology は非常に危険だと思うのです。というのは、今回も血中にダイオキシンやヒドロキシ PCBなどを測っておられるのでしょうか。そういうものが完全にあるはずで、関係者のお話ですと、大体数十ピコで、先程の田辺先生の話でも、日本は結構高いと。そういうものが、かなり影響しているのではないかと思います。

最後は、お母さんの年齢について、あまり若いとよくそういうことが起こるのですが、その辺の解析はなされているでしょうか。

平原：先程のご指摘ですが、測定法に関しては、確かにご議論があらうかと思えます。ただ我々としては今回、こういうアッセイ系で動かせるのは、少量の血液ででき、大量に検体が扱えるという問題をクリアできなければ、なかなか先へ進まないということなので、こういうアッセイ系でやったのです。パイロットデータとしては、先程もお話しましたが HPLC との良好な関係があることを前提としてスタートしておりますので、そのあたりのところは、データの処理としては可能だと思っております。

それからあと、さまざまな問題点があらうかと思えますので、もちろん、コントロールの取り方や、

別にこれで我々が結論を出しているわけでは決してありません。あくまでもこれは中間的な報告です。しかもデータとしては非常にまだまだ分析しなければいけないファクターがたくさんあるかと思いますので・・・。

トッパリ：時間を守らなければなりませんので、こ

れで討論は終了します。ディスカッションの前に休憩を取りたいと思いますので、時間表通り進めさせていただきます。活発な討論をありがとうございます。先生の講演に感謝申し上げます。ディスカッションの際に全員が参加できる機会があることを期待します。ありがとうございました。