

【5S2-12】環境化学物質による発達期の神経系ならびに免疫系への影響におけるメカニズムの解明

(H22~H25; 累計予算額 158,839 千円)

伏木 信次 (京都府立医科大学)

1. 研究実施体制

- (1) 環境化学物質への曝露による脳形成・発達への影響とそのメカニズムの解明に関する研究
 - (1)-1) 環境化学物質への胎生期・新生仔期曝露による脳形成・発達・成熟および行動への影響とそのメカニズム解明 (京都府立医科大学)
 - (1)-2) 環境化学物質への胎生期・新生仔期曝露によるゲノムならびにエピゲノムへの影響とその分子メカニズム解明 (京都府立医科大学)
- (2) 環境化学物質によるアレルギー疾患増悪メカニズムの解明とスクリーニング手法の開発
 - (2)-1) 環境化学物質によるアレルギー性喘息増悪メカニズムの解明 (京都大学、(独) 国立環境研究所)
 - (2)-2) 環境化学物質によるアトピー性皮膚炎増悪メカニズムの解明 ((独) 国立環境研究所、大分県立看護科学大学)
 - (2)-3) 環境化学物質によるアレルギー性鼻炎増悪メカニズムの解明 (大分県立看護科学大学)
 - (2)-4) 環境化学物質のアレルギー性疾患増悪影響に対するスクリーニング手法の開発 (京都大学、(独) 国立環境研究所)

相互に連携しつつ生体機能を統御する 2大高次システムに注目した実験科学的アプローチ

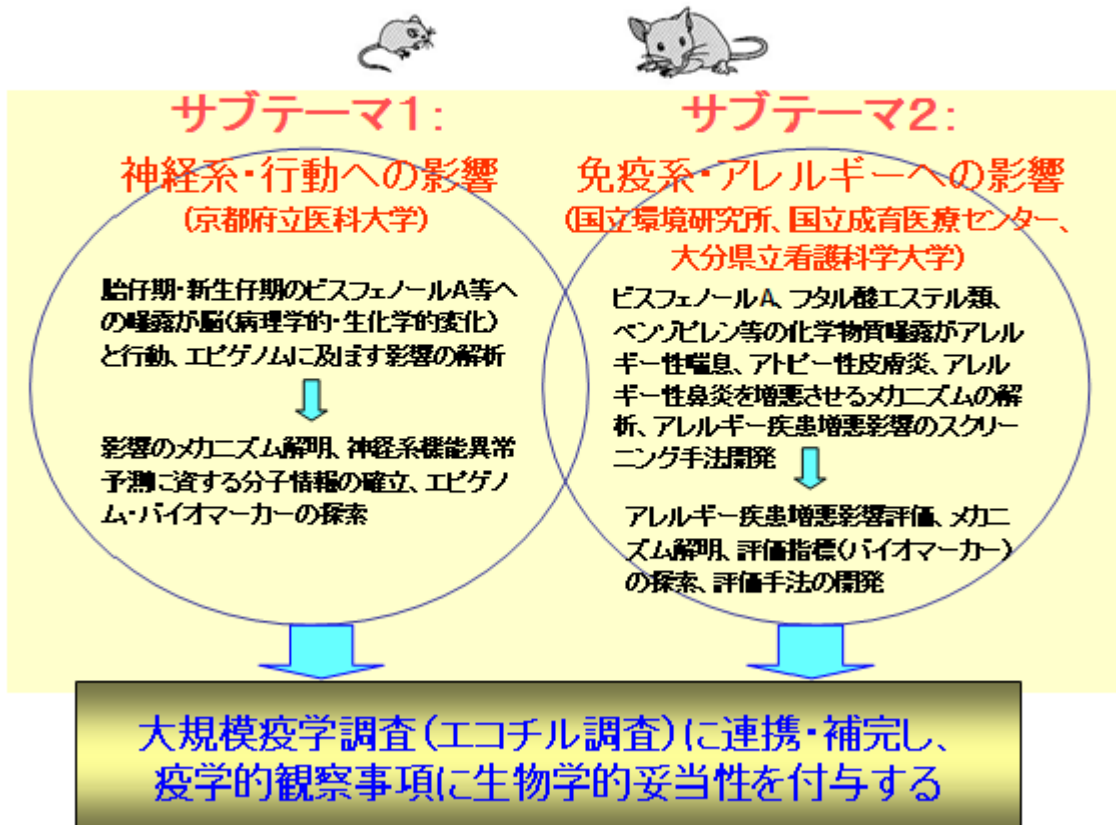


図 研究のイメージ

2. 研究開発目的

サブテーマ1では、BPAの脳形成・発達への影響を短期的影響から長期的な影響まで網羅的に解明することを目的として、以下の二つを目標とした。①胎生期から授乳期のマウスを低用量BPAに曝露したときの影響を、大脳皮質、海馬、中脳等、脳の領域ごとに病理学的・生化学的に解析するとともに、行動への影響とそのメカニズムを明らかにする。②①と同様の系を対象に、エピゲノムへの影響を多角的に解明する。血液で影響を検出できるようなバイオマーカーを探索する。

サブテーマ2では、フタル酸エステル類（DEHP、フタル酸ジイソノニル：DINP）、BaP、BPAのアレルギー増悪影響の評価とメカニズム解明、及び、環境化学物質の増悪影響を簡易にスクリーニングできる評価系の確立を目的とし、以下を目標とした。(1)アレルギー性喘息・鼻炎、アトピー性皮膚炎モデルを用い、フタル酸エステル類、BPA、BaPがアレルギー疾患に及ぼす影響を広く評価し、増悪メカニズムを明らかにする。(2)一部、次世代影響も検討する。(3) *in vitro*でも増悪メカニズムの解明を図る一方、種々の環境化学物質のアレルギー増悪影響を簡易にスクリーニングできる評価系を開発する。

3. 本研究により得られた主な成果（研究者による記載）

(1) 科学的意義

(1)-1) マウスにおいて、胎生期・授乳期における低用量BPA曝露（母体への経口投与と母乳による曝露）が、出生後の中枢神経系において、形態学的ならびに機能的な変化を引き起こすことを示した。その変化は、大脳皮質層構築の異常、性的二型核における生理的な雌雄差の逆転、行動学的に自閉性・固執性・情動性の制御のかく乱を示唆する所見、脳内神経伝達物質の変動であった。BPAに対する感受性は、脳の領域によって差異があることを世界で初めて示した。

(1)-2) 胎生・授乳期のBPA曝露によって、マウス大脳ならびに血液ゲノムへ新たに刷り込まれたエピゲノム・マークが、非曝露期間（ヒトの離乳期～思春期に相当する時期）を経たあとも維持されていることを初めて見出した。BPA曝露により生じたエピゲノム・マークに継世代伝達性があることを世界で初めて見出した。このことはエピゲノム情報によって次世代へ伝えられる脳への化学物質曝露影響が存在する可能性を示している。

サブテーマ1全体を通しての科学的意義のまとめ：BPAの曝露影響に関しては、脳の領域による感受性ならびに作用メカニズムに差異があることを示し、環境化学物質曝露の脳への影響評価に際しては複数の脳領域を対象とする解析が必須であることを科学的に提言するに至った。また脳においてBPA曝露によるメチル化変動をきたす遺伝子が、全血由来DNAにおいてもメチル化変動を示すことを明らかにし、曝露履歴評価に活用し得るという科学的提言をするに至った。胎生～新生仔期のBPA曝露によって大脳皮質ゲノムへ雌雄差なく刷り込まれたエピゲノム・マークが、非曝露期間（ヒトの離乳～思春期に相当）を経たあとも維持され、雌雄どちらの生殖細胞系列を介しても次世代の大脳皮質ゲノムへと受け継がれることを初めて明らかにした。

(2)-1) BaPおよびBPAの若齢期における低用量経気道曝露は、アレルギー性喘息を増悪すること、またそのメカニズムの一部を明らかにした。DEHPおよびDINPは、アレルギー性喘息に対する影響は軽微である可能性を示した。BaPについて、母乳を介した次世代影響が存在し、性差が存在する可能性も指摘した。

(2)-2) DINP、BPA、BaPの低用量経口曝露は、顕著ではないものの若齢期のアトピー性皮膚炎を増悪すること、またそのメカニズムを明らかにした。DINPについて、母乳を介した次世代影響が存在し、性差が存在する可能性も指摘した。

(2)-3) 低用量のBPA曝露は炎症性分子の発現を*in vitro*で、OVA特異的抗体産生を*in vivo*で高め、アレルギー反応を増強する可能性があることを指摘した。DEHPの低用量経鼻曝露が、アレルギー性鼻炎を増悪することとそのメカニズムを明らかにした。低用量のBaP曝露がアレル

ギー性鼻炎を悪化させることも示した。

(2) - 4) BaP、DEHP、DINP、BPAを対象とし、*in vitro*および*in vivo*曝露による免疫担当細胞への影響を解析した結果、樹状細胞の炎症関連因子の発現増加やサブセットの変化、喘息モデルマウスにおける免疫担当細胞の構成・機能の変化が存在し、環境化学物質によるアレルギー増悪メカニズムにおいて重要であることを初めて示すことができた。また、*in vitro*スクリーニング（簡易評価系）に有用な分子や変化も確認した。

全体を通し、(1) 一般環境でもその存在が想定されるような少量の環境化学物質の曝露が種々のアレルギー疾患を増悪しうること、(2) その発現メカニズム、(3) 物質そのもののみならず、その曝露経路や病変の主座の相違によって環境化学物質の増悪影響は異なること、(4) 経口的、あるいは、リアルワールドで存在する病変局所的な低用量曝露の影響を評価することが重要であることを初めて示し、「環境化学物質のアレルギー増悪影響の評価にあたっては、*in vitro*簡易評価系によりスクリーニングされた対象物質について、複数のアレルギー疾患モデルを用い、リアルワールドで想定される曝露経路と曝露量（少量曝露）、小児期曝露、次世代影響存在の可能性を念頭に置き、評価・解析を行うことが重要である。」ことを科学的に提言するに至った。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

(1) - 1) マウスにおいて、胎生期から新生仔期にかけての低用量BPA曝露（母体への経口投与と母乳による曝露）が、脳発達障害の原因になり得ることを示した。

(1) - 2) 環境化学物質の脳機能に与える影響に対する評価や対策の立案にあたっては、「エピゲノムの継世代伝達性」への考慮も今後必要となることを示した。

継世代性がない雄由来血液DNAのエピゲノム・マークは、脳と同等の的中率で曝露履歴を判定できたことから、血液DNAを試料とする化学物質曝露履歴マーカーの開発可能性が示された。今後このようなマーカーが開発されれば、疫学データのより詳細な解析に資するものと期待される。

(2) - 1) BPA、BaPの小児期における少量、経気道曝露が、アレルギー性喘息の増悪因子であることを示した。また、少量曝露時の乳児期曝露等の次世代影響も検討すべきことを提案できた。

(2) - 2) DINP、BPA、BaPの小児期における少量、経口曝露と乳児期曝露が、アトピー性皮膚炎の増悪因子であることを示した。また、少量曝露時の次世代影響も検討すべきことを提案できた。

(2) - 3) BaP、DEHPの小児期、少量曝露が、アレルギー性鼻炎の増悪因子であることを示した。

(2) - 4) これまでの成果から見出されたアレルギー増悪影響を反映するバイオマーカーを利用したスクリーニングにより、多種の物質の影響評価およびアレルギーを増悪しうる環境化学物質の探索が容易となり、化学物質規制対策への提言、影響の未然防止に貢献できる。

全体を通し、これまでも、また、今後も、

(1) 論文発表、学会発表などを通じ、成果の広報・普及に努める。

(2) BPA曝露の脳形成・発達への影響に関する情報やアレルギー増悪因子に関する情報を広く提供し、国民の安全・安心の確保と経済的損失の縮小に貢献する。

(3) 今回の検討対象物質や可塑剤に関する規制政策の今後の方針に役立てる。

(4) アレルギー増悪影響の簡易*in vitro*影響評価系を確立・普及し、アレルギー疾患を増悪しうる環境化学物質の探索を容易にする。また、複数のアレルギー疾患モデルを用いた*in vivo*におけ

る評価系をあわせた影響評価システムを構築し、増悪因子の特定に役立てる。ひいては、アレルギー疾患患者に対する新たな対策の提案や化学物質規制対策への提言、影響の未然防止に貢献する。

(5) 現在進行中のエコチル調査を補完し、疫学的観察事項に対し生物学的妥当性を付与すること、当該調査において脳発達障害や小児アレルギー増加との関連を優先的に調査すべき対象物質の提案、曝露履歴マーカーの開発に対する提言に貢献する。なお、実際に、関連の調査では、既に、フタル酸エステル類とアレルギーの関係が疫学的に検討されつつある。

4. 委員の指摘及び提言概要

エコチル調査における免疫学的事項結果に対する生物学的妥当性の付与という観点からは、新たな知見が得られている。しかし、本研究の成果が同調査で実施される生体試料の分析結果とエコチル参加者の神経系や免疫系の状況の関連を検証するための有効な知見となるとは言い難い。対象とした4物質のみで、スクリーニング手法のマーカー等を推定するのは無理がある。政策への具体的貢献、およびマウスを用いた結果の人への外挿が、これからの課題である。

5. 評点

総合評点：B