

氏 名 かわもと ゆうこ
 学位の種類 博士 (工 学)
 学位記番号 工博第 2375 号
 学位授与の日付 平成 16 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 研究科・専攻 工学研究科環境地球工学専攻
 学位論文題目 内分泌攪乱物質によるヒト健康リスク評価枠組みの構築
 ——ビスフェノールAを対象にして——

論文調査委員 (主査) 教授 森澤真輔 教授 松井三郎 教授 内山巖雄

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、内分泌攪乱物質への曝露によりヒトに誘発が懸念される健康リスクを予見的に評価し、有効な対策について検討するための工学的枠組みについて検討すると共に、ビスフェノールA (BPA) を対象にして具体的適用を試みた研究の成果をとりまとめたものである。本論文は、9章で構成されている。

第1章では、本研究の背景とその意義について述べ、全体の構成を示すと共に本研究の目的を設定している。

第2章では、ヒトに対する健康リスクを予見的に評価するための枠組みを設定し、現時点において実施可能な動物実験、培養細胞実験データ等に基づいてヒトの健康リスクを評価するサブモデル群の位置づけを明らかにしている。

第3章では、わが国におけるBPAの消費量と環境構成要素中での濃度とを関連づけるフガシティモデルを構築し、モデルによるシミュレーション結果を環境モニタリングデータと比較することによりモデルの妥当性を検証している。

第4章では、食品などに含まれるBPA濃度の実測値から平均的な日本人によるBPA経口曝露量を評価している。

第5章では、妊娠ICRマウスに¹⁴Cで標識したBPA (¹⁴C-BPA) を経口投与し、その代謝生成物質を含め、BPAの吸収と母体内での分配、腸管循環、胎児への経胎盤移行および胎児体内での移行と分配を実験的に把握し、以下の知見を明らかにしている。母体では、肝臓、腎臓、消化管でBPAの濃度が大きく、胎児中の濃度レベルは母体の1/10程度であるが、母体から胎児への経胎盤移行は速やかであることを確認している。胎児中濃度のピークは母体より遅く現れ、母体中濃度が減少している投与24時間後でもなお増加傾向にあった。胎児へのBPAの移行量は小さいものの消失は遅く、胎児体内に蓄積する可能性が示唆された。胎児中の主要成分は未変化体BPAであり、母体血液中にはBPAのグルクロン酸包含体であることを確認している。¹⁴C-BPAの繰返投与により、単回投与に比べて母体では¹⁴C濃度はあまり変化しなかったが、胎児では増加が見られ、胎児においてより蓄積し易いことを示した。母体に摂取されたBPAは主に糞中に排泄され、投与後1週間ではほぼ全量が体外に排出された。

第6章では、妊娠マウスに対するBPAの生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築している。独立した*in-vitro* 実験により臓器・組織/血液分配係数などのパラメータ値を設定した後、10mg/kg単回実験結果へのフィッティングにより関連パラメータ値を定め、10倍および1/10倍量単回投与実験、10mg/kgの繰返投与実験の結果に照らしてモデルを検証している。腸肝循環機構をモデルに組み込むことにより、血液中濃度ピークの繰返し出現および濃度減少の遅延、胎児中濃度の持続的な増加並びに減少の遅延を再現することに成功している。また、胎盤を介する物質交換の機構に濃度勾配による拡散を仮定することにより、実験において母体中臓器・組織とは異なる推移を示した胎児中BPA濃度を適切に再現しており、構築したマウスPBPKモデルにより胎児のBPA曝露レベルを良好に予測できることを確認している。

さらに、同モデルの生理学的パラメータおよび生化学的パラメータをヒトの値に置換することにより、ヒトPBPKモデルを得ている。平均的な日本人のBPA摂取量を1日3回の食事により連続的に摂取する場合を想定し、同モデルを適用したシミュレーションにより母体中BPAおよび代謝物濃度が食事毎に上昇し、摂取後1～2時間でピークに達した後、次の食

事まで減少を続けるパターンを繰り返すことを予測している。胎児中BPA濃度はBPA摂取の繰り返しにより妊娠初期に急速に蓄積を重ね、速やかに摂取量に応じた一定値に収束すると予測している。シミュレーション結果をヒトの臨床データと比較し、母体血液中BPA濃度の予測値が実測値より2～3オーダー程度小さく、胎児中BPA濃度も実測値より3オーダー程度小さい値になることを示し、肝臓中代謝酵素含有量、BPAの能動的肝臓移行機構、吸収速度等の種差の詳細な検討が必要であることを示唆している。ヒトのBPA体内曝露レベルはマウス実験から予測されるよりかなり大きくなる可能性をシミュレーションにより明らかにしている。

第7章では、第2章で提案したリスク評価の枠組みを適用することにより、BPA曝露によるヒト胎児の健康リスク評価を試みている。胎児期にBPAに曝露されたラット新生仔の小脳重量減少、小脳培養細胞の生存率低下およびマウスセルトリ細胞の生存率低下を採り上げ、用量-反応関係を表す数式を導出した後、ヒト胎児血液中BPA濃度の実測報告値から、ヒトリスクの参考値を得ている。ヒトに対する健康リスクを評価するためには、BPA体内動態の種差および成人と胎児との差をなお詳細に検討する必要があることを指摘している。

第8章は結論であり、本論文の成果をとりまとめている。また、第9章は付章であり、本論文で構築したヒト健康リスク評価の枠組みを生態系リスク評価に拡張する可能性について考察している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、内分泌攪乱物質への曝露により誘発が懸念されるヒト健康リスクを予見的に評価し、有効な対策について検討するための工学的枠組みについて検討すると共に、ビスフェノールA (BPA) を対象にして具体的適用を試みた研究の成果をとりまとめたものである。得られた主な成果は以下の通りである。

1. 動物実験や培養細胞を用いて鋭敏に検出されるバイオマーカーの変化を指標にして、内分泌攪乱物質への曝露によりヒトに誘発される健康リスクを評価するための工学的枠組みを提案している。
2. 妊娠ICRマウスに¹⁴Cで標識したBPAを経口投与し、その代謝生成物質を含め、母体内でのBPAの吸収と分配、胎児への経胎盤移行および胎児体内での移行と分配を実験的に把握し、母体に吸収されたBPAが速やかに胎児に移行し、胎児体内に蓄積することを明らかにしている。
3. マウスの臓器・組織等を用いたin-vitro実験により、BPAの臓器・組織/血液間分配係数等のパラメーター値を実測し、マウス体内でのBPAの動態を評価する生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築すると共にその妥当性を実験データに照らして検証している。
4. マウスPBPKモデルの生理学的パラメータをヒトPBPKモデルに拡張し、その妥当性を吟味している。平均的なBPA曝露状態下にある日本人を対象に、母胎および胎児の臓器・組織中BPA濃度を算定し、モデルの予測精度を吟味している。
5. 培養細胞等を用いて確認された小脳細胞の増殖抑制などのバイオマーカーの変化を指標に設定し、ヒト臓器・組織中のBPA濃度の報告値を用いて、BPA曝露によるヒト胎児の健康リスク評価を試みている。

以上要するに本論文は、ヒトに対する内分泌攪乱作用が最も強く懸念されるBPAに注目し、バイオマーカーの変化を指標に設定した健康リスク評価の枠組みを提示すると共にその事例研究の成果をとりまとめたものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成16年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。