

3月25日 11:30-14:15

Symposium Session:

From Conception to Cane: Unique Life-Stage Considerations for Reproductive Toxicity (受精から杖をつく年齢まで：生殖毒性におけるライフステージ特有のリスクについての考察)

Abstract No.1299

Introduction to Environmental Chemical Exposure during Reproductive Life Span and Sequelae (環境化学物質への生殖の時期の暴露とその後の人生への影響)

Dr. Kary Thompson, Janssen Pharmaceuticals Inc.

Slide 1-3

暴露に関連した感受性の高いウィンドウ期

生殖の過程には感受性の高い時期があり、暴露の時間・期間は「数時間」から「数日」、影響は「無」から「死」までである。受精前後の暴露は、親の健康だけではなく、次世代の健康にも影響する。成人期の健康は、それ以前の思春期や幼少期、胎児期、あるいは両親の世代の暴露による影響の結果かもしれない。

Slide 4

DES は、合成された、非ステロイド系の女性ホルモン剤である。1940年代から70年代にかけて世界中で流産／早産防止などの目的で使われた薬剤であり環境汚染物質ではない。DES の毒性は、動物実験やコホート調査で研究が進んでいる。4600人のDES投与された妊婦を対象にした長期追跡調査も行われている。DES投与は流産、早産を予防する効果はなかった。投与された女性に、乳がんや子宮筋腫の発生を少し増加させた。しかし、妊娠中にDESに暴露された子供たちに重篤な症状をもたらした。妊娠期暴露による晩発影響である。妊娠初期に暴露された、特に女兒に対して重い症状を起こした。そしてこれらの影響は、女兒が思春期に達するまで明らかにならなかった。それまで若い女性には見られなかった、子宮頸部、膣の形成異常が見つかった。今では、出生時点ですでに生殖器に異常が現れているということがわかっている。その後の調査で、次世代に

癌、流産、新生児死亡、不妊などにつながる事が報告されている。マウスを使った実験では、**DES** 暴露された母マウス (F0) から生まれたメスマウス (F1)、さらに次の世代 (F2) で、子宮内膜の癌や乳癌の増加、エピジェネティックな変化が報告されている。そのため、人においても、**DES** 暴露された母親の孫世代も追跡して健康状態を調べる必要がある。

Slide 5

生殖毒性物質とは

男性、女性の生殖器の構造、機能に悪影響を与え、次世代に発達毒性を与える物質で、内分泌系に影響を与える。

生殖毒性物質の特徴は、胎児に直接暴露しなくても、その影響がその後、あるいはさらに次の世代に現れるかもしれないことである。

Slide 6

今ではさまざまな生殖毒性物質が知られているが、実際には多くの物質について生殖毒性はあまり研究されていない。

- ステロイドホルモンやその類似物質
- 化学療法薬やほかの薬剤 (レチノイン酸=ビタミン A)
- 金属、微量元素 (カドミウム、ボロン、鉛、六価クロムなど)
- 農薬 (DDT、リンデン、メトキシクロル、アトラジンなど)
- 産業化学物質 (エポキシ樹脂類、プラスチック材料 (ビスフェノール A、フタル酸類)、ダイオキシン類、PCB 類、PFOA/PFOS など)
- 消費材 (タバコの副流煙、違法薬物、鎮静剤など)

Slide 7

化学物質のリスク評価

リスクの特定 (生殖毒性は、さまざまな実験で確認される)

次に「量-反応」関係、暴露評価 (どの程度の濃度がリスクにつながるのか、人はどれくらい暴露されているのか)

リスク評価 (リスクをより明らかにして、評価を行い、必要な集団に対してリスクの可能性について情報を知らせ、リスクを下げることに繋げる)

Slide 8

動物実験 – 説明できる科学

主にげっ歯類を使った実験で、特定のリスクを明らかにすることは可能である。肛門生殖器間距離、発情期のサイクル、嚢胞、精子、出生した仔の数、体重、骨、などを研究することができる。しかし、なぜそうなるのか、というメカニズムを明らかにすることは難しい。また、たった一つの化学物質の毒性を調べるために数多くの動物を使わなければならない。

Slide 9

女性の生殖毒性物質の鍵となる特徴

化学物質の問題は、その量である。過去 60 年ほどで、10 万種ともいわれる合成化学物質が作られた。毎年 1000 から 2000 種である。これらの物質すべてについて、その生殖毒性を明らかにするのは現実的ではない。どの物質に他よりも強い生殖毒性のメカニズムがあるかを明らかにする鍵となる特徴の分類が提案された。その特徴を明らかにすることで、その化学物質がどのような生殖毒性を有するかを特定し、データ分析の **starting points** となる枠組みである。このアプローチにより、研究者らは、人を対象とした疫学調査、動物実験の結果、調査、研究、ハイスループットアッセイなどの結果から、化学物質をグループ化することができる。生殖毒性物質は、人や動物の生殖に影響を与える複数のメカニズムを持つ傾向がある。同じ物質が複数の特徴を示すこともある。さらに、生殖毒性の鍵となる特徴が、**Adverse Outcome Pathway = AOP** を特定することもある。図では、提案された女性の生殖毒性への鍵となる特徴 10 種が示されている。

Slide 10

生殖の過程でこれらの物質から影響を受けるのはホルモンのかく乱（環境ホルモン作用）である。正常なホルモン機能は、ホルモンが相互に複雑に影響しあいながら適切な濃度、必要なタイミングで統合された働きをしている。それに悪影響を与えるメカニズムを持つ物質は環境ホルモンと呼ばれ、1990 年代に最初に報告された。自然界では最初に植物エストロゲンによる羊や豚などへの影響が報告された。現在では合成された化学物質が単体、または複合的に動物や生態系や人に作用することが報告されている。

Slide 11

ホルモンの主な役割は、様々な過程を調節することである。図では、生殖機能の調節機能（視床下部、下垂体、生殖腺軸からのホルモンの分泌、フィードバック、そして次のステップへと進めたり抑制したりする過程）を示す。したがって、対象となる臓器、組織へのこの過程での影響は、悪影響を及ぼす可能性がある。環境ホルモンが発見された当初、有害物質は本来のホルモン作用に似た作用を起こす、あるいは邪魔する、と報告されていたが、今では他にもさまざまなメカニズムでホルモンの有害作用を起こすことがわかってきた。ホルモンの働きを乱す経路としては、他にもホルモン受容体の発現、合成、トランスポート、循環、配分などを変えることが報告されている。ホルモンを分泌したりホルモンに反応する組織などのエピジェネティック変異を起こす可能性もある。

Slide 12

環境ホルモンの影響は孫世代まで蓄積性のある影響を与える可能性がある。CD-1 のオスマウスにエチニールエストラジオールを出生後 1-12 日間経口投与し、その後何も投与していないメスと交尾させる。ライフサイクルの初期に環境ホルモンの曝露されるとオスの生殖器官に異常を生じさせる。色のついていない四角は影響が見られない個体、色が濃くなるに従い生殖器官の奇形が重いことを示す。青い線は F0 世代のオスのみがエストロゲンを投与されたことを示し、赤い線はその後の世代も連続して投与されたことを示す。F0 世代のみの投与の場合、その後の世代での影響はほとんど見られなかった。しかし、投与を継続した世代では、奇形の出る個体が増え、奇形の度合いも重くなる。黒く塗りつぶされた四角で示す個体は、精巣が完全に機能しなくなっていた。この結果から、人の集団で環境ホルモンの数世代連続して曝露した場合の影響が懸念される。

Slide 13

これらの物質はさまざまな日常使う物質の中に含まれており、水、空気、土壌など環境中や食品中に遍満しており、人はこれらの混合物に曝露している。CDC は、人は一生の中で 100 以上の物質に常に曝露されていると報告している。また、人の臍帯からは 300 以上の農薬を含めた環境汚染物質が検出される。2021 年には、人の胎盤からマイクロプラスチックが見つかったという報告もある。さ

まざまな方法による研究結果（コンピューター、動物実験、人を対象とした調査など）からの結果から、懸念されていることを明らかにしていく必要がある。