

3月17日 14:45-16:15

Symposium Session:

Across the Life Span: Emerging Mechanisms of Prenatal and Transgenerational Toxicity (生涯を通じた健康影響：胎児期および経世代の毒性についての新しいメカニズム)

Abstract No. 1158

Perinatal Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Accelerates Biomarkers of Reproductive Aging in a Multigenerational and Transgenerational Manner in Female Mice (周産期フタル酸暴露がメスのマウスの複数世代、経世代に生殖の老化を促進させることを見つけるバイオマーカーについて)

Dr. Brehm, University of Illinois

Slide 1-4

フタル酸類は日常生活で使われるさまざまな製品に使われており、人は日常的に呼吸、摂取、皮膚接触暴露をしている。フタル酸類の中で多く使われているのは、フタル酸ジエチル、DEHP、フタル酸ジブチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ベンジルブチルなどである。(イリノイ州での「iKids Study」より) 今回の実験では、これらを混ぜたものを **Mixture** として使用した。フタル酸類は環境ホルモンとして知られ、男性(オス)では精子の質の悪化、包皮分離の遅延、肛門生殖器間距離の短縮化(テストステロン分泌量の低下を示す)など、女性(メス)では原始卵胞細胞の発生早期化、性周期の乱れ、卵巣ステロイド生産の遅延などが報告されている。

Slide 5

フタル酸は女性(メス)において生殖年齢を老化させるのではないかという報告がある。

正常な生殖年齢の老化は以下の点に特徴づけられる：

- 卵胞の枯渇
- 視床下部—下垂体—性腺 (HPG) 軸の調整不全

- 性周期の消失
- 上記すべてが不妊に影響する

卵巣の老化の特徴は以下のとおり：

- 炎症の増加
- 繊維症状の増加
- 活性酸素の増加
- げっ歯類においてはのう胞の増加

Slide 6, 7

出生前のフタル酸暴露がどのようにその後の世代に影響を与えるかを調べた。妊娠中のマウス(F0)にフタル酸類を与えると、胎仔(F1)と、原始生殖細胞時に暴露された F2 世代は **multigenerational** に暴露された世代である。さらにその次の F3 は、直接には暴露されていない。この世代は **transgenerational** 暴露である。しかし、周産期 (**perinatal**) のフタル酸暴露が生殖の老化に影響しているかはほとんど調べられていない。またこれらの影響が **Transgenerationally** に影響するかはさらに調べられていない。

Slide 8

生殖の老化は、卵胞数の減少によって特徴づけられる。ヒトでは、年齢と共に卵胞の数が減り閉経を迎える。げっ歯類では、のう胞の増加が知られている。しかし、なぜのう胞が増えるのかは明らかになっていない。

Slide 9, 10

生殖の老化のもう一つの特徴は、**HPG** 軸の調整不全である。視床下部からゴナドトロピン放出ホルモンが分泌され、それにより下垂体から卵胞刺激ホルモン (**FSH**)、黄体形成ホルモン (**LH**) が分泌され、血流によって卵巣に到達し、卵巣からはインヒビンが分泌されて下垂体に働いて **FSH** の分泌を抑制し、卵巣からはまたエストロゲン、プロゲステロンが分泌されてこれらは視床下部や下垂体に働いて性ホルモンを分泌させたり抑制したりする、という調整が働いている。しかし、生殖の老化により卵胞が急速に減少し、これによりインヒビン、エストロゲン、プロゲステロンの分泌が抑制され、調整機能が失われる。

Slide 11

妊娠中の母ネズミに混合フタル酸を 0、20 μ g (ヒトの生活の中で、あるいは労働衛生環境下で暴露する濃度)、200 μ g (同左)、200mg (医療用品経由で暴露する可能性のある濃度)、500mg/Kg/Day 与え、F3 世代までつくり、F3 を 13 か月間育て、卵巣組織、血清中ホルモン濃度を調べた。

Slide 12

F2 までは変化は見られなかった。F3 では 20 μ g、200 μ g、500mg/Kg/Day で発情期の日数が減り、同じ濃度で非発情期が増えた。フタル酸が卵巣の老化を早めることが示唆された。

Slide 13-16

F1 世代では、フタル酸類は primordial 原始卵胞、primary 一次卵胞、preantral 前胞状卵胞、antral 胞状卵胞の数 (follicle pool における%)に変化はなかった。F2 世代では、胞状卵胞に 500mg/Kg/Day の高濃度のフタル酸暴露にのみ減少が見られた。F3 世代では、前胞状卵胞の数が 20 μ g、200 μ g で減少し、胞状卵胞の数が 20 μ g で減少する傾向が見られた。また、卵巣のう胞は F3 世代で 200 μ g、500mg/Kg/Day で増加した。フタル酸が卵巣の老化を早めることが示唆された。

Slide 17

フタル酸による性ステロイドホルモンへの影響を見た。エストラジオールについては F1、F2、F3 とも変化なし。テストステロンは F1 世代で高濃度の暴露で、F2 世代では 20 μ g 以上の濃度ですべて減少したが F3 世代では変化は見られなかった。プロジェステロンは F2 世代で 200 μ g と 200mg で減少した。

Slide 18

性腺刺激ホルモンへの影響を見た。FSH では、F1 世代で 20 μ g 以上のすべての濃度で上昇し、LH でも F1 世代で 200 μ g と 500mg/Kg/Day で上昇した。これらのデータも、卵巣の老化を早める可能性を示唆している。インヒビン B のレベルには変化は見られなかった。

Slide 19

ここまでのサマリー：

周産期のフタル酸暴露は F3 世代において非発情期の期間を長くする。また、卵胞生成を変化させ、げっ歯類では卵巢のう胞を増加させ、HPG 軸のホルモン調節を乱す。

Slide 20-23

不妊への影響を見た。性ホルモン周期が乱れていると、不妊状態になる。ホルモン調整不全は卵胞の減少と HPG 軸の不全状態と共に不妊の原因となる。そこで、妊娠中の F0 世代にフタル酸類を与え、F1 世代の妊娠の状態を見た。11 か月後では mating (かけ合わせたペアの中で vaginal sperm plugs ができた率) も pregnancy (かけ合わせたペアの内メスが妊娠した率) も fertility (vaginal sperm plugs ができたメスの内妊娠したメスの率) には変化はなかった。gestation (妊娠したメスの内、出産した率) は、減少傾向はあったが有意ではなかった。出産率 (かけ合わせたペアの内メスが出産した率) は 200 μ g と 200mg で減少する傾向が見られたが有意ではなかった。

Slide 24-25

13 か月で見ると、統計的に有意ではなかったが、200 μ g で pregnancy と fertility 率が下がった。妊娠はするが、妊娠の継続が困難になるのかもしれない。Gestation は 200 μ g と 200mg で有意に減少し、出産率も 200 μ g で有意に減少した。

Slide 26

ここまでのサマリー：

周産期のフタル酸類への暴露は、次世代の妊娠の可能性と出産の可能性を低下させる可能性がある

Slide 27

結論：

メスの周産期のフタル酸暴露は次世代、さらに次の世代の生殖を老化させ、不妊を増やす可能性がある。