

世界初、環境ホルモン「ビスフェノールA」の受容体を発見 ビスフェノールAの低用量作用解明に糸口

国立大学法人九州大学（総長 梶山千里、以下「九州大学」という）は、環境ホルモン・ビスフェノールAの受容体を世界で初めて発見しました。

ビスフェノールAは、代表的な環境ホルモン「内分泌攪乱物質」です。「ビスフェノールAには、女性ホルモンと似た作用があるが、その生体影響は無視できる」とこれまでされてきました。しかし、今回、本研究グループ（九州大学大学院理学研究院化学部門（構造機能生化学）・下東康幸研究室）は、その効果を調べてきた標的（女性ホルモン受容体）が見当違い、的外れだったことを世界で初めて明らかとしました。実は、ビスフェノールAは女性ホルモン受容体とはまったく別の受容体、「エストロゲン関連受容体 γ 型」（ERR γ ）に天然のホルモン並に非常に強く結合することが判明しました。このエストロゲン関連受容体 γ 型は、特に胎盤や胎児の脳に高濃度に発現しております。一方、ビスフェノールAには脳での悪影響「低用量作用」が知られております。ビスフェノールAの低用量作用がERR γ を介したのか、今後の研究の展開が期待されます。

■ 背景

ここ数十年において、子供の行動にかつて見られなかったような異常性が現れ、脳に変化が起きているのでは？ と世界的に危惧、懸念されています。こうしたなか、ここ数年、ビスフェノールAという化学物質の、脳における悪影響が心配されています。

ビスフェノールAは、プラスチック（ポリカーボネート樹脂）や接着剤（エポキシ樹脂）などの原料で、生産量は年々拡大し、2004年の統計では、全世界で320万ト、日本で80万トにのぼります。ビスフェノールAは、プラスチック・ポリカーボネート樹脂としては、電気・電子部品、自動車部品、ほ乳びん、CD、給食用食器、飲料水ボトル、ゴーグルなどに、また、接着剤・エポキシ樹脂としては、電気・電子部品、塗料用、歯科用充填剤（シーライト）、缶詰・飲料缶の缶内面塗料、土木用接着剤など用いられています。こうした製品からの溶出基準は、日本においては2.5 ppm、欧米においては3 ppmと定められています。

ところが、ビスフェノールAには、こうした溶出基準より何桁も小さい、きわめて低濃度で悪影響があるとする「低用量効果」「低用量作用」が相次いで報告されています。例えば、精子数減少、流産とダウン症候群、前立腺腫瘍増殖など、生殖関連での悪作用があります。一方、最近特に注目されている低用量作用は、学習障害、性行動変化、攻撃性の増加、異常行動など、脳での悪影響があります。つい最近でも、ビスフェノールAは低用量で「脳中シナプス形成の変化」や「胎児の脳形成の異常」を引き起こす、と報告されています。

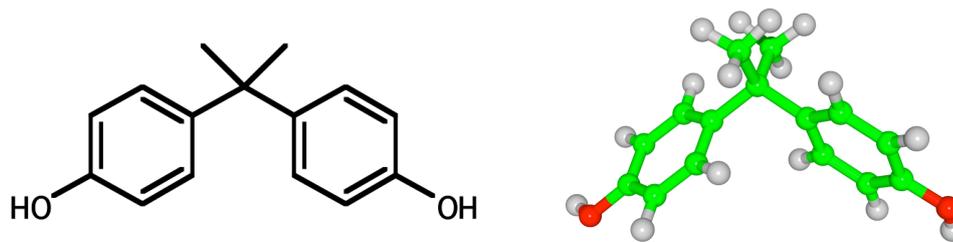


図1. ビスフェノールAの化学構造と立体構造

ビスフェノールAの生殖関連での低用量作用は、その真偽自体を含めて、学界と産業界で議論の対象となってきました。しかし、脳での悪影響が明らかになるにつれて、低用量作用の実態、メカニズムを解明することが急務となっています。

プラスチック（ポリカーボネート樹脂）や接着剤（エポキシ樹脂）の製造においては、ビスフェノールAが原材料のままでごく少量残留しています。このため、食品衛生法で溶出基準が定められていますが、ビスフェノールAの低用量作用はこれより何桁も低い濃度で起こるとされています。これまで、ビスフェノールAは女性ホルモンに似た作用があり、これは『女性ホルモン受容体』を介した作用とされてきました。しかし、実際にはビスフェノールAの女性ホルモン受容体への効果は、天然の女性ホルモンの1000分の1から10000分の1も弱く、低用量作用の原因とは考えにくいものです。

■ 内 容

私共の研究グループは、「ビスフェノールAには、本当の受容体が女性ホルモン受容体とは別にあるのではないか？」 「その本当の受容体を通じて、こうした低用量作用を示すのではないか？」と考え、研究を進めました。

女性ホルモンは、エストロゲンとよばれるステロイドホルモンです。その受容体は、『女性ホルモン受容体』と呼ばれ、ERと略称されます。ヒト（人間）では、『女性ホルモン受容体』と同じステロイドホルモン受容体には、これを含めて合計9種類あります。うち6種類については、ホルモンがそれぞれ分かっています。残り3種類は、「エストロゲン関連受容体」（ERRと略称）と呼ばれ、 α 、 β 、 γ の3つの型があります。これらはホルモン無しでも高い活性を示し、特別に「オーファン受容体」と呼ばれます。いずれも天然のホルモンが存在するのか、どうか、現在まで分かっていません。

今回私共は、「エストロゲン関連受容体」ERRのうち、 γ 型だけにビスフェノールAが非常に強く結合することを発見し、証明しました。この「エストロゲン関連受容体 γ 型」は、ヒトゲノム解析のさなか、1998年に発見されました。「エストロゲン関連受容体 γ 型」は、成人では脳や脾臓、肺、骨髄、副腎、前立腺、胃などに高濃度に発現しています。また、胎盤には最も高濃度に発現しています。特に注目されるのは、ヒト胎児で脳に非常に高濃度に発現していることです。

この「エストロゲン関連受容体 γ 型」は、脳の性的分化や成熟、脳神経系の発達に関与していると推測されています。一方、ビスフェノールAをマウス胎児に暴露すると、中枢神経系での雌雄性差の解消、行動異常などをきたすと報告されています。このような「エストロゲン関連受容体 γ 型」にビスフェノールAが非常に強く結合することが、今回、明らかとなりました。

ビスフェノールAが「エストロゲン関連受容体 γ 型」と結合する力は、天然のホルモン並みに強いものです。これまで、このように強い結合力は、どの環境ホルモンでも、どの受容体でも観察されることがありません。今回、初めて発見されました。

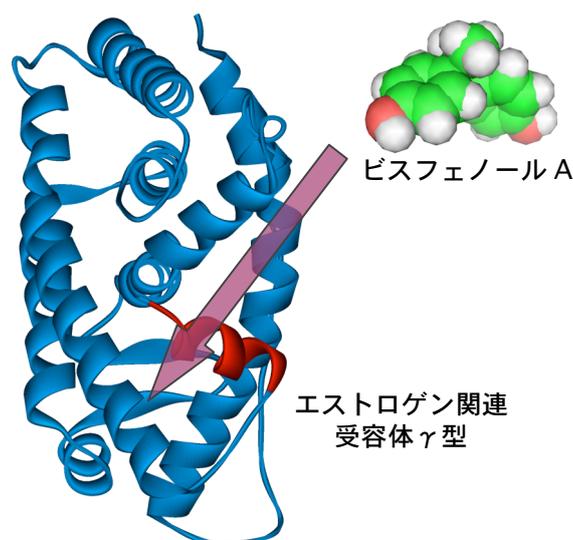


図2. ビスフェノールAが(BPA) エストロゲン関連受容体 γ 型と結合するイメージ図

また、この結合の様子は、エックス線で結晶構造解析し、ピッタリと入り（図2）、結合した様子が実証されました。ビスフェノールAとエストロゲン関連受容体 γ 型との結合は、あたかも天然のホルモンとその受容体のように符合し、しっかりと結合したものでありました。このような、環境ホルモンとその受容体と結合体が、エックス線での結晶構造解析されたのも、世界で初めてのことです。

また、どのような結合力、相互作用で結合しているかも、遺伝子操作した受容体を用いて明らかにしました。これらの研究の詳細は、先般（11月11日、12日）東京都内で開かれた環境ホルモン学会で報告しました（プログラムを参照：<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsedr/sympo/9sympo/oral.htm> 講演B-4-2 および <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsedr/sympo/9sympo/poster/9pos.htm> PB-18～PB-24の7演題）。

「エストロゲン関連受容体 γ 型」と結合する化合物（化学物質）に、乳ガンの治療に用いられる4-ヒドロキシタモキシフェン（4-OHTと略称）があります。ビスフェノールAと4-ヒドロキシタモキシフェンは、同じくらい強く「エストロゲン関連受容体 γ 型」と結合します。その結合能力は、環境ホルモンとして認定されているノニルフェノールよりも数十倍強いものです。また、アメリカで流産防止薬として使用され、健康被害を出したジエチルスベシトール（DESと略称）よりも、5倍ほど強いものでした。

女性ホルモン（ 17β -エストラジオール、E2と略称）は、「エストロゲン関連受容体 γ 型」に結合しません。女性ホルモンは、『女性ホルモン受容体』ERに非常に強く結合します。4-ヒドロキシタモキシフェンも強く結合します（この4-ヒドロキシタモキシフェンは両方の受容体に強く結合し、「非特異的」と呼ばれます。）（図3）

『女性ホルモン受容体』へのビスフェノールAの結合能力は、女性ホルモンに比べて数百分の1以下と、きわめて弱いものです。また、『女性ホルモン受容体』でのビスフェノールAのホルモン活性は1000分の1から10000分の1と、きわめて弱くしか結合しません。こうしたことが、「生体影響は無視できるほど弱い」とされてきた根拠でした。

しかし今回、ビスフェノールAは、この『女性ホルモン受容体』ERとは全く別の「エストロゲン関連受容体 γ 型」ERR γ と結合することが明らかとなりました。ビスフェノールAにとって、『女性ホルモン受容体』は標的違いだったことになりました。つまり、「的はずれ」であったことが判明

しました。以上のことは、毒性学の国際学術誌「トキシコロジー レターズ」の最新号（12月1日号：167巻2号95-105頁）に掲載されました。

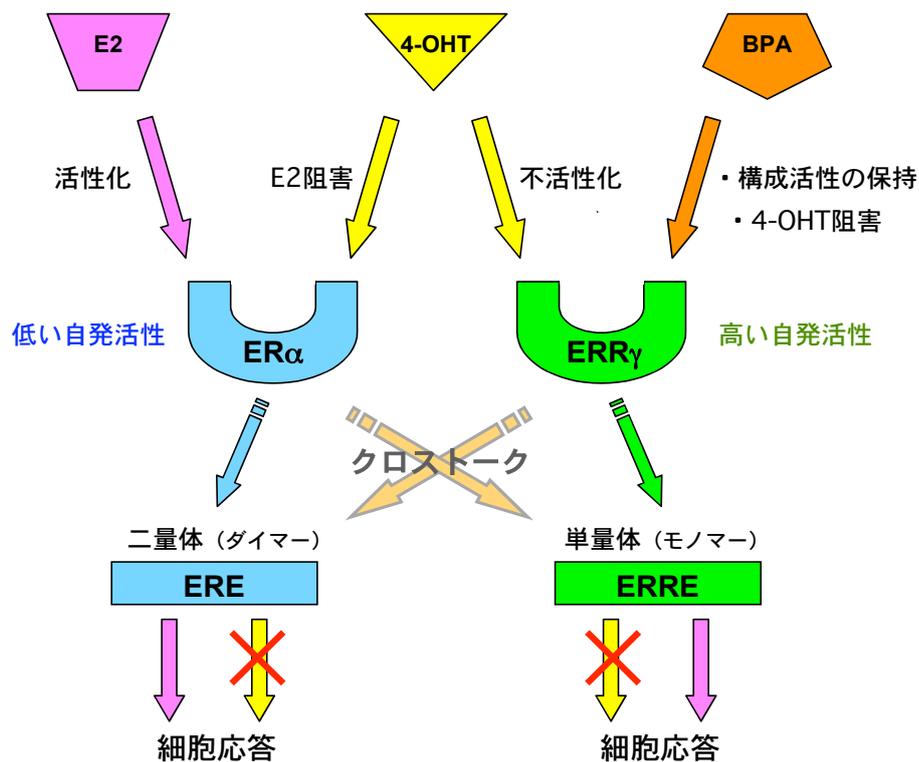


図3. ビスフェノールA (BPA)、4-ヒドロキシタモキシフェン (4-OHT)、女性ホルモン (17β-エストラジオール、E2) の受容体応答の模式図

■ 効 果

エストロゲン関連受容体γ型も女性ホルモン受容体も、ともに「核内受容体」と呼ばれるグループに属します。ヒトでは、全部で48種あります。これらの受容体は細胞の核の中にあり、分泌されたホルモンと結合すると、そのまま、遺伝子DNAと結合して遺伝子の合成を始める重要な物質、タンパク質です。侵入した環境ホルモンが結合しても、これをまがい物、にせものとして識別することができず、遺伝子の合成を始めたり、遮断したりして、攪乱が起こります。

これまで、攪乱作用は女性ホルモン受容体、男性ホルモン受容体、甲状腺ホルモン受容体の3種類の核内受容体に限って調べられてきた、と言っても過言ではありません。48種ある核内受容体のうち、たった3種類の受容体に限って調べられてきました。こうしたなか、私共は、「ビスフェノールAが結合し、作用する受容体は女性ホルモン受容体以外にある」と、考えました。

また、「環境ホルモンが作用するのは、48種、どの受容体にも可能性があるはずだ」と考え、すべての核内受容体を調べる必要があると考えました。そして、ヒトゲノム解析で発見されたこれら48種の受容体すべてを対象に分析を続け、今回の発見に至りました。約4年かかりました。

ビスフェノールAの「エストロゲン関連受容体γ型」への強い結合力は、濃度に換算すると1.25ppbとなります（解離定数5.50nMを根拠に算定）。食品衛生法の溶出基準（2.5ppm）の約2000分の1の低濃度でも、作用する計算になります。ビスフェノールAは、「エストロゲン関連受容体γ型」に対して、きわめて「低用量」で強い結合力を示します。

この、「低用量」ビスフェノールAが「エストロゲン関連受容体 γ 型」を介して、脳でどのように作用するのか？ 前立腺でどのように作用するのか？ 等々、今後、火急に取り組むべき研究課題は多いと思われます。多くの研究者、専門家、そして産官学をあげての取り組みが期待されます。

■ 今後の展開

今回の研究成果で分かったもう一つの重大なポイントは、『環境ホルモンの研究がまだ、入り口付近にあり、端緒に着いたばかりである』という現実です。ビスフェノールAの受容体が発見され、この受容体にまつわる様々のことが、まさにこれから解析され始める、端緒に着いたと言えます。

これまで世界中で得られた的違いの受容体、『女性ホルモン受容体』に対する膨大な研究成果を生かすためにも、今回の「ビスフェノールAの受容体は、エストロゲン関連受容体 γ 型である」という研究成果を起点とした新たな研究展開がはかられるべきであると思われます。このように、今回の発見は「環境ホルモン」問題に、新たな展開をもたらすと思われる。私共も、そうした研究を鋭意に進めて行きたいと考えています。

【用語解説】

- ① 環境ホルモン「内分泌攪乱物質」
生体内において、内分泌ホルモンのまがい物として受容体に結合し、ホルモン活性を発揮したり、遮断したりして、内分泌の調和した系を不要に攪乱させる化学物質、化合物。ビスフェノールA、ノニルフェノール、フタル酸エステルなどが代表的な内分泌攪乱物質として知られている。
- ② ビスフェノールA
中心の炭素原子に2つ（ビスの語源）のフェノールが結合した、高分子ポリマー・ポリエーテルの原材料。1993年、アメリカの研究者が「ポリカーボネート製のプラスチックから極く微量溶け出して、女性ホルモンに似た作用を示した」と報告して以来、環境ホルモンとして注目された。日本では先年、学校給食用食器などが社会問題化した。
- ③ 低用量効果（低用量作用）
ビスフェノールAなど化学物質が、その溶出基準の何桁も低い濃度でもホルモン活性を示すこと。一般的には、女性ホルモン受容体ERに対する作用が非常に弱い化学物質が、ある試験系で強い作用を示すことを低用量効果と言い、その作用を低用量作用と言う。
- ④ 核内受容体
細胞の核の中であって、DNAに結合し、遺伝子mRNAの生合成を開始させる「転写因子」。ステロイドホルモンなどの有機化合物などをリガンドとし、mRNAからタンパク質の合成するプロセスにおいては、根幹に関わる重要な物質。最近、リガンド無しでも活性を示す核内受容体も存在することが分かった。環境ホルモンの標的は核内受容体であり、ヒト（人間）では、女性ホルモン受容体、男性ホルモン受容体、甲状腺ホルモン受容体など48種類存在する。

【お問い合わせ】

理学研究院教授 下東 康幸

電話： 092-642-2584

FAX： 092-642-2584

Mail： shimoscc@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp