

---

## リスクを正しくとらえる

### ビスフェノール A の低用量作用による 生殖ならびに発育への影響に関する証拠の評価

George Gray, Ph.D., Joshua Cohen, Ph.D.

---

#### はじめに

ビスフェノール A (BPA) は、プラスチック製のボトル、ジョッキ、ほ乳瓶、その他多くの製品に使用されているポリカーボネート樹脂を製造する際の原料 (モノマー) である。また、食品缶や飲料缶の内側をライニングする用途にも使用されている。その結果、一般集団の BPA 曝露は広範囲に広がっているが、米国環境保護庁 (EPA) が行った評価に基づくアセスメント (評価) によると、幸いにしてこれらの BPA 曝露は、一般に無害と考えられているレベルを大幅に下回っている。しかし、一部の科学者は、BPA は合成エストロゲンの役割を果たし、これまで考えられていたよりはるかに低いレベルで生殖や発育に有害毒性を引き起こすことがあると考えている。一部の実験室における動物研究ではこの仮説を裏づけているが、相反する結果を示す実験結果も存在するのが実情である。

今回ハーバード大学・リスク分析センター (HCRA: Harvard Center for Risk Analysis) が招集したパネルでは、2002年4月現在までに発表された BPA 研究における証拠の重み付け (weight of evidence) を評価した。

雄の潜在的生殖影響に焦点を合わせながらその他の疑わしいホルモン様作用に関連する評価項目も考慮したが、パネルでは、いずれの評価項目についても低用量 BPA 作用についての一貫した肯定的証拠を見出すには至らなかった。さらに各種のげっ歯類実験動物種についての実験の場合での反応結果が一貫していないことも、ヒトに対する影響を一般化する可能性についても疑問を投げかけている。また、既知のエストロゲン化合物と比較した場合の BPA の反応パターンとの相違が、BPA の低用量作用メカニズムとしてのエストロゲン様活性に対する疑いを増幅させている。これらの系統的評価は、規制当局の意思決定に有用な情報を提供するだけでなく、確定的な科学データがまだ得られていないという、よく見られる状況において、このような問題にいかに取り組むべきかを示す事例を提供している。

パネルの座長は、Donald Mattison 氏 (マーチ・オブ・タイムス財団の元医学部長で、現在は国立小児保健発育研究所の母子研究センターの理事会上級顧問) であり、研究資金は、米国プラスチック

協会 (American Plastics Council) から提供された。本論文は、ピア・レビューを経て学術誌 *Human and Ecological Risk Assessment* に発表された報告書を要約したものである。

### ヒト曝露と危険有害性の疑い

BPAは食品容器などに使用されるプラスチックの製造に使用されているので、この物質への曝露は広範囲に広がっていると考えられ、さらにポリ塩化ビニール製造施設やその他の製造工程におけるBPAを使用するサイトの近辺では、局部的BPAへの高い環境曝露があるものと見られている。また、BPAは歯科用シーラントや紙にも使用されているが、これらの製品の曝露への寄与についてはほとんど考慮する必要がないことがわかっている。

欧州連合 (EU) の科学機関は、食品やワインからの曝露を 0.0005 ~ 0.009 mg/kg/日と推定したが、これは米国EPAが無害と考えている1日曝露の平均レベルの基準用量 (RfD) である 0.05 mg/kg/日を大きく下回っている。EPAのRfDは、実験用ラットを使用した実験から有害作用に対応する最低曝露レベルを 50 mg/kg/日と判定し、さらにこの 50mg/kg/日という有害作用の最低影響量 (LOAEL) を安全係数 1,000 で割って算定したものである。

しかし、LOAELを50mg/kg/日に特定したことで話を終えるだけでは、EPAのRfDは十分に安全を確保しているとは言えないのではないかという疑問が払拭できず、BPAは明らかに低用量環境エストロゲンの部類に入る内分泌類似の化合物であるとする研究者もいた。動物実験ならびにヒトを含む多数の種から取り出された組織、細胞、あるいは細胞成分などを使用した *in vitro* 実験から、BPAは、天然エストロゲンよりかなり効力が弱いものの、エストロゲン様活性を示すことも示唆された。

最近の実験動物での研究からBPA曝露による広範囲の作用が検討され、それらが内分泌かく乱作用によるものではないかとの仮説が立てられた。中でもあるグループの研究が大きな関心を集めた (vom Saal et al., 1998 参照)。この一連の研究では、母親が非常に低い 0.002 ~ 0.02 mg/kg/日を曝露した場合の子の雄生殖器 (前立腺および副睾丸) の重量変化と精子生産量の変化について報告がなされている。この曝露レベルは、ヒト曝露の推定レベルとほぼ同等であり、ラットの LOAEL の 50mg/kg/日を大幅に下回することは、もちろん、EPAの 0.05 mg/kg/日という RfD をも下回っている。

しかし、これまでの研究から作用の肯定的所見または否定的所見を示す個々の報告だけでは単に科学的論争の始まりを示すものにすぎず、HCRAパネルが招集された理由も、このような相関関係が存在するのかどうかについて曖昧にさせる要因が多数見られるためであった。微妙な研究デザインに関する問題が、事実とは裏腹にBPAが作用を引き起こしているという結果を示すことがある反面、別の要因が真実の関係の存在を覆い隠すこともある。たとえば、器官重量の精密測定の実験ミスがこの数値の差の影響を曖昧にするケースが考えられる。そして、仮に実験動物での作用が検証されたとしても、最終的に動物への影響をヒトに当てはめて推定することができるのかどうかについて、あるいは研究で必要な場合に、往々にして使用される高用量の結果をヒトが通常経験する比較的低レベルの曝露時の影響に当てはめることができるのかどうか、などについては明らかではない。従ってパネルの任務は、科学的文献を全般的に調査し、“BPAのケースに関する謎を解く”よう努めることであった。

## 証拠評価方法

以上の目的のため召集されたハーバード大学・リスク分析パネルは、2002年4月までに発表された、実験動物にBPAを低用量曝露(LOELの10分の1の5mg/kg/日以下)させた後の健康影響を研究した19の実験動物研究を再検討した。一部の研究はBPA曝露が実験動物の健康影響に関連していることを報告しているが、相反する結果を報告している研究の方が多数であった。各研究間の比較は、使用した動物の種類、調査した健康影響の種類、さらにその他の方法論の相違によって込み入ったものとなった。これらの実験で動物に投与した食餌の種類さえも、結果に影響を及ぼすことが考えられた。

パネルは、Gray et al. (2001)に記述されている専門家パネルが作成した枠組みを使って、BPAの低用量作用に関する証拠の重み付けの評価ならびに共通曝露を与えた場合の潜在的関連度の評価の指針とした。

観察された作用が実際に実験動物に起きているのかどうかを評価するにあたり、パネルは、以下の基準に基づく所見を重視した。

### ・**確証**

同様の複数の研究における所見の反復および関連条件下における同様の作用の観察は、その所見が実験動物に実際に作用していることを示す信頼性を向上させる。

確証の欠如は、単一の所見の有効性を疑う原因となる。次世代に及ぼす影響試験では、作用が各世代にまたがって現れた場合には確証が支持され、各世代に共通して現れなければ確証は支持されない。

### ・**厳密性**

研究は、その実施と分析に対して評価されなければならない。より厳密に実施された研究や医薬品安全性試験実施規準(GLP: good laboratory practice)に従った研究がより高い評価を受ける。

### ・**検出能力**

特に低レベルの反応を無反応と取り違える可能性のある「作用の否定的」研究では、ある一定の大きさの作用を検出する能力に関して実験デザインの統計学的な検出能力を検討しなければならない。

実験動物における肯定的所見をヒト種に適用すべきか否か、あるいは、高実験用量での結果を比較的低レベルであるヒト曝露環境にまで適用すべきか否かという問題については、以下の基準が適用される。

### ・**普遍性**

複数の有効実験動物種で作用が一貫して再現される程度が高ければ、その結果がヒトにも当てはまる可能性の信頼性を高める。しかし、結果が単一の種または1つの族、あるいは1つの投与経路(経口、皮下注射、吸入など)だけに現れ、他の場合には現れなかった場合には、一般化可能性は低くなる。

### ・近似性

ヒトに近い種における作用の発現、ならびにその用量や投与経路がヒト曝露に類似している場合には、一般化可能性は有利に傾く。

最後に、科学的仮説の評価にとって鍵となる要素は、信憑性である。BPAの場合、この物質が他のエストロゲン物質と特性を共有しているのかどうか、その分子メカニズムはヒトでは機能するのかどうか信憑性の鍵である。生物学的信憑性を評価する場合の公式基準は、次の通りである。

### ・一貫性

データに一貫性があり、簡明で生物学的に説得力のある説明が可能な程度が高い場合には、特別な説明や一般的パターンからの例外を必要とするような一貫性の欠如した状況に比べて、高い評価を受ける。

### ・関連性

実験動物の毒性反応に関する基礎的生物学の根拠ならびにヒト生物学についての既知事項から、実験結果と同様の代謝、損傷・修復メカニズム、および毒性作用の分子目標などが、実験動物におけると同様にヒトで機能するかどうかについて判断することができる。

## 所見

パネルが調査した文献の所見は、全般的に見て上記の基準の一つまたは複数を満たしていないため、パネルは、いずれの評価項目についても、BPAの低用量作用についての一貫した肯定的証拠はないと判断した。

既述の通り、BPAと前立腺重量の潜在的関連性が特に重要とみなされた。いくつかの研究は、この作用とBPA曝露との関連性を見出していないが、パネルは、この関連性を覆い隠している可能性のある要因として、次のような多数の要因を発見した。

- ・前立腺測定方法の相違
- ・統計的検出力が不十分。ただし、関連性を見出さなかった研究の方が、関連性を見出した研究よりも大規模で統計的検出力が高かった点は要注意である。
- ・使用した動物種の相違。他の種よりBPAの作用に元々敏感な動物を使用した研究があると見られるが、その敏感と推定される種の特徴をヒトが共有するかどうかについては不明である。
- ・その他の研究設計因子(使用した食餌の種類や供試された動物の解剖・実験時の年齢など)。

他方でパネルは、作用が実際には存在しないにもかかわらず、BPA曝露に関連する作用の出現を引き起こしたケースの要因を特定した。これらの因子には、以下のものが含まれている。

- ・個々の動物の体重、実験動物の個別飼育と集団飼育などの交絡因子の管理が不十分であった。
- ・子宮内における位置関係の潜在的作用を説明できない(出生前の発育期間中に雄または雌に近接していたための天然ホルモン曝露の変動)。

矛盾する研究の内容とその所見に影を投げかける潜在的問題を考えると、低用量エストロゲン作用仮説の生物学的信憑性が特に重要な課題であったが、パネルの文献調査から、BPAはエストロゲン物質に典型的ないくつかの主要な特徴を示さないことがわかった。たとえば、天然エストロゲンは高用量で癌を引き起こすが、BPAは引き起こさない。

そこでパネルは、BPAはこれを含むその他の確定的なエストロゲン特徴も共有しないところから、論議の対象となっている雄の生殖能力へのエストロゲンの特徴を示すとは考えにくいという結論に達した。

いずれにせよパネルは、様々な動物種における作用に一貫性のないことから、マウスで実際的に観察された作用がヒトに適用できるのかどうかに対して大きな疑問を投げかけている。この点に関して、2つのラットを供試した大規模かつ適切に実施された多世代生殖発育研究をはじめとした一連のラット研究では、一般に低レベルのBPA曝露によるエストロゲン作用はないことが報告されている。

## 結 論

公衆衛生に関する多くの重要な問題が、矛盾する証拠や解釈に直面しているのが実情であるにもかかわらず、答えが明確になる前に意思決定を下さなければならないケースが多い。ここで述べたような証拠の重み付けを評価する組織立った系統的なアプローチは、現在における科学的証拠のある「最良推定値」についてより信頼性の高い特徴づけを提供すると共に、不確実性を前にしながらリスク・マネジメントの意思決定を行うために、より多くの情報をより早く知らせることができると考える。このような科学的状況に関する特徴づけはリスク・アセスメント・プロセス(リスク評価過程)における重要なステップであるが、このリスク・マネジメント・プロセスでは決定に際して、偽りの肯定的結果あるいは否定的結果の相対的な有意性などの他の因子も評価することができることも認識すべきである。

パネルで検討した証拠から、**BPAの低用量作用の証拠の重みは非常に低いことが示唆された。**各種研究結果は矛盾を示しており、その作用はわずかで、実際に作用したとしても機能的重要性には疑問符が付く。また「BPAはエストロゲンとして作用する」との提示された仮説の作用機序に関するデータも矛盾している。

結論としてパネルは、BPAの低用量作用に関する追跡研究を以下のように提案した。

- ・同じ実験動物種を使用する。
- ・用量範囲、曝露経路、飼育箱、食餌、その他多くの設計問題などの方法論的アプローチを均質にする。
- ・げっ歯類の結果をヒトに適用できるかどうかを判断するためのモデルを開発する。広く使用可能な、ピアレビューを経た、生理学に基づく薬物動態学(PBPK)モデルが、各種動物種における作用の類似性と相違性を理解する上で効果的であろう。

## **パネル報告書の共同著者**

Gerald Cunha(カリフォルニア州大学解剖学部、サンフランシスコ)

Claude Hughes(Quintiles Inc.)

Ernest E. McConnell(ToxPath Inc.)

Lorenz Rhomberg(Gradient Corp.)

I.Glenn Sipes(アリゾナ大学薬理毒物学部)

Donald Mattison(国立小児保健発育研究所母子研究センター)

## **その他のパネルメンバー**

論文中でその貢献に対して謝意を表されながら著者としてはリストアップされなかったメンバー

Paul Foster(NIEHS)

Marvin Meistrich(テキサス大学、ヒューストン)

Heinz Nau(ハノーバー獣医学大学)

Richard Sherins(Genetics and IVF Institute)