Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-05-11

内分泌攪乱化学物質の曝露による次世代性比変動に関する研究

石原, 可奈

(Degree)
博士 (農学)
(Date of Degree)
2010-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲4943
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004943

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏　　名　　　　　　　石原　可奈
博士の専攻分野の名称　博士（農学）
学 位 記 番 号　　　博い第 4943 号
学位授与の 要 件　　　学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付　　　平成 22 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

内分泌攪乱化学物質の曝露による次世代性比変動に関する研究

審 査 委 員

主 査　教 授　星　信彦
　　　　教 授　北川　浩
　　　　教 授　三宅　正史

（別紙１）　　　　　　　　　　　論文審査の結果の要旨

氏名	石原　可奈		
論文題目	内分泌攪乱化学物質の曝露による次世代性比変動に関する研究		
審査委員	区　分	職　名	氏　　　名
	主　査	教　授	星　　信彦
	副　査	教　授	北川　　浩
	副　査	教　授	三宅　正史
	副　査		印
	副　査		印

要　　旨

概要

内分泌攪乱化学物質が「内分泌系の機能に変化を与え，それによって個体やその子孫あるいは集団に有害な影響を引き起こす外因性の化学物質または混合物」と WHO（世界保健機構）で定義され，ヒトへの影響が注目されるようになって約 15 年が経過した。その間，日本においても，環境省を中心に多くの研究がなされてきた。その結果，胎子期や授乳期に内分泌攪乱化学物質にさらされることで，次世代において生殖器系，中枢神経系，免疫系への影響が明らかとなった。多くは母体経由での曝露実験であるが，父親経由，つまり，性成熟した男性のみが曝露された場合の次世代への影響の報告は少ない。しかし，今から約 30 年前，父親経由の次世代への影響を象徴する事件が起きていた。

1976 年 7 月 10 日，イタリアのセベソ近郊で化学工場の事故によりキログラムレベルのダイオキシンが放出され，広い範囲が汚染された。この時，ダイオキシン類で最も毒性が強い 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin（TCDD）に曝露された親から生まれた子は男子より女子の方が多く，さらに女子の出生率の増加は父親の血漿中 TCDD 濃度および曝露時の年齢と相関のあることが示された。ロシアのウファの農薬工場従事者で高濃度のダイオキシンに曝露された事例でもセベソの事故と同様，曝露された父親からは男子より女子の方が多く生まれたとの報告がなされている。一方，除草剤である Agent Orange を生産していた米国の工場で，TCDD に曝露された従業員の次世代性比（男子の割合）に変化はみられなかったという報告もあり，TCDD 曝露による性比変動の有無は未だ不明確であった。また，動物実験による TCDD 曝露の性比への影響に焦点をあてた報告はほとんどない。

本論文では，動物実験によりセベソ事件を忠実に再現し，雄親曝露による次世代性比の変動について検討することを意図して行われている。

第Ⅰ章では，セベソで起きた事象を検証するため，マウスを用い，雄親のみ TCDD に曝露させた場合の次世代性比およびTCDDに対する感受性と性比との関連を検討した。その結果，次世代出生時性比は TCDD 曝露用量依存的に減少し，高用量群の次世代性比は対照群に比べ有意に低下することを明らかにしている。また，この実験では，次世代出生時性比は雄親への TCDD 曝露により減少するが，出生子数は TCDD 曝露群と対照群とで変化がみられないことも明らかにしている。これらの結果より，胎盤経由ではなく直接雄親への TCDD 曝露により次世代性比は低下し，性比の変動は着床痕形成までに既に生じている可能性を示した。しかしながら，次世代出生時性比が着床までのどの時点で変動するのかは明確にはなっていなかった。

氏名	石原　可奈

そこで第Ⅱ章では，TCDD を若齢雄マウスのみに曝露させ，精子の段階での性比を評価するために Y/X 精子比率を，受精直後の性比を評価するために 2 細胞期胚の性比をそれぞれ算出することで，TCDD 曝露によりどの時期に性比が変動するかを調査している。その結果，成熟した若齢雄マウスのみへの TCDD 曝露により 2 細胞期胚の性比は有意に低下するが，Y 精子／X 精子比は有意な低下を示さないことを明らかにし，TCDD 曝露により，性比変動は受精前ではなく受精時に性比が変動することを動物実験モデルで初めて示している。

以上のように本論文は，雄親，特に若齢の雄マウスへの TCDD 曝露により，従来不明であった次世代出生時性比が有意に低下することを示すとともに，その性比決定のタイミングは受精時であることを初めて明らかにした点は，包括的分子毒性遺伝学および生殖医学の分野に新たな知見を提起している。また，雄親のみへの TCDD 曝露により次世代性比が低下するのは，TCDD 曝露群において Y 精子の受精能が X 精子の受精能より劣っていることが原因であるとの推察をし，哺乳動物の次世代性比決定機構に新たな分子形態学的メカニズムを提供するとともに畜産学，獣医学および医学を通じて内分泌攪乱化学物質の哺乳動物に及ぼす分子毒性学の展開および発展に大きく貢献するものと考えられ，価値ある研究成果の集積であると認める。よって学位申請者の石原　可奈氏は，博士（農学）の学位を得る資格があると認める。

博士論文内容の要旨

氏名　石原　可奈

専攻・講座　資源生命科学専攻・応用動物学講座

論文題目（外国語の場合は，その和訳を併記すること。）

内分泌攪乱化学物質の曝露による次世代性比変動に関する研究

指導教員　星　信彦　教授

「内分泌系の機能に変化を与え，それによって個体やその子孫あるいは集団に有害な影響を引き起こす外因性の化学物質または混合物」とWHO（世界保健機構）で定義された内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響に関して，注目されるようになってから約15年になる．この内分泌攪乱化学物質については日本の環境省でも「動物の体内に取り込まれた場合，本来，その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質」と定義してきた．しかし，これまでの複数の研究より，胎子期や授乳期に内分泌攪乱化学物質にさらされることで，次世代に生殖器系，中枢神経系，免疫系に影響が現れることが明らかとなり，現在ではWHOによる定義が広く知られている．このような次世代への影響の報告の多くは，母体経由で曝露されているが，父親経由，つまり，性成熟した男性のみが曝露された場合の次世代への影響の報告は少ない．しかし，今から約30年前，父親経由の次世代への影響を象徴する事件が起きた．

1976年7月10日，イタリアのセベソ近郊で化学工場の事故によりキログラムレベルのダイオキシンが放出され，広い範囲が汚染された．この時，ダイオキシン類で最も毒性が強い2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin（TCDD）に曝露された親から生まれた子は男子より女子のほうが多く，さらに女子の出生率の増加は父親の血漿中TCDD濃度および曝露時の年齢と相関のあることが示された．ロシアのウファの農薬工場従事者で高濃度のダイオキシンに曝露された事例でもセベソの事故と同様，曝露された父親からは男子より女子の方が多く生まれたとの報告がなされている．一方，除草剤であるAgent Orangeを生産していたアメリカの工場で，TCDDに曝露された従業員の次世代性比（男子の割合）に変化はみられなかったという報告もあり，TCDD曝露による性比変動の有無は未だ不明確である．また，動物実験によるTCDD曝露の性比への影響に焦点をあてた報告はほとんどない．

第Ｉ章では，セベソで起きた事象を検証するため，雄親のみTCDDに曝露させた場合の次世代性比およびTCDDに対する感受性と性比との関連を検討した．その結

果，次世代出生時性比はTCDD曝露用量依存的に減少し，高用量群の次世代性比は対照群に比べ有意に低下することが明らかとなった．またこの実験では，次世代出生時性比は雄親へのTCDD曝露により減少するが，出生子数はTCDD曝露群と対照群とで変化がみられないことも明らかとなった．これらの結果より，胎盤経由ではなく，直接的な雄親へのTCDD曝露により次世代性比は低下し，性比の変動は着床痕形成までに既に生じている可能性が示唆された．しかしながら，次世代出生時性比が着床までのどの時点で変動するのかは明確にはなっていなかった．

そこで第Ⅱ章では，TCDD を若齢雄マウスのみに曝露させ，精子の段階での性比を評価するために Y 精子／X 精子比を，受精直後の性比を評価するために 2 細胞期胚の性比をそれぞれ算出することで，TCDD 曝露によりどの時期に性比が変動するかを調査した．その結果，成熟した若齢雄マウスのみへの TCDD 曝露により 2 細胞期胚の性比は有意に低下するが，Y 精子／X 精子比は有意な低下を示さないことが明らかとなり，TCDD 曝露により受精前ではなく，受精時に性比が変動することが示唆された．

以上より，父親，特に若齢の雄マウスへの TCDD 曝露により，次世代出生時性比は有意に低下し，その低下のタイミングは受精時であることが明らかとなった．一連の実験では雄マウスのみに TCDD を曝露させ，無処置の雌と交配させることによりその次世代性比を評価したため，卵子数は TCDD 曝露により変化しなかったと考えられる．つまり，次世代性比が父親のみへの TCDD 曝露により低下するのは，TCDD 曝露群において Y 精子の受精能が X 精子の受精能より劣っていることが原因であると推察された．

本研究で得られた成果は父親のみへの内分泌攪乱化学物質の曝露と性比変動との関連性を解明する上で重要な基礎的知見であり，性比変動メカニズムを明らかにする研究の一翼をなすものと考えられる．