

# 予期されなかった活性: BPA代謝産物が肥満の原因になる証拠

Wendee Nicole

翻訳：五島廉輔・五島綾子・上田昌文

『環境健康展望』(Environmental Health Perspectives) 123巻12号、2015年12月

*Environmental Health Perspective, 123, number 12, December 2015, A303*

原題：Unexpected Activity: Evidence for Obesogenicity of a BPA Metabolite

(原文は <http://ehp.niehs.nih.gov/123-A303/>)

ビスフェノールA (BPA) は肥満原因物質—脂肪細胞の成長や脂肪の蓄積を促進して脂肪代謝を変える物質—と指摘されてきた (文献 1,2)。BPA は体内で速やかにその主な代謝産物である BPA-β-D-glucuronide(BPA-G)に変化する。この物質は生物学的に不活性であると考えられていた (文献 3)。しかし、Environmental Health Perspectives のこの号に報告された研究では、BPA-G がその元の物質である BPA と同様に成熟して脂肪細胞になる脂肪前駆細胞 (preadipocyte) と呼ばれる前駆細胞を誘導できることを示している (文献 4)。



脂肪前駆細胞は新しい脂肪細胞—エネルギーとして利用する脂肪を集め、貯蔵する細胞—を再生する源である。肥満原因物質は脂肪前駆細胞を脂肪細胞に分化するのを促し、そして多くの脂肪を集める成熟した脂肪細胞を生じる。

© Gary Carlson/Science Source

一つの実験ではマウスの脂肪前駆細胞が  $10\mu\text{M}$  の BPA-G で処理された。この実験では脂肪蓄積の顕著な増加とたんぱく質である3種の脂肪生成マーカー (lipoprotein1, aP2) と adipon3) の高い発現を示すことを見いだした。一方ヒトの脂肪前駆細胞に  $0.05\mu\text{M}$  と  $0.25\mu\text{M}$  の BPA-G を作用させて aP2 たんぱく質レベルを測定した結果、脂肪細胞への分化が促進されたことを見出した。しかしながら、乳がん治療に用いられるエストロゲン受容体 (ER) 拮抗剤であるフルベストラントと共に作用させると BPA-G 単独でみられた変化は阻害されていた (文献4)。

著者らは BPA-G は元の物質 BPA と違って直接的なエストロゲン活性を持たないことも観察している。同時に脂肪生成に対する効果は ER 拮抗剤によって阻害された。さらに非古典的な ER シグナル伝達系の効果、言い換えれば ER と DNA 間の直接的相互作用が関与しない効果であることも示唆している。そして別のまだ同定されていないメカニズムの可能性をも認めている (文献4)。

著者らは異なった種がどのように反応するかについて差があるかどうかを調べるためにこの実験にヒト細胞を加えた。チームリーダーの Ella Atlas (Health Canada's Environmental Health Science and Research Bureau, 科学者) は次のように述べている。

“論文にみられるようにヒト細胞も同様に反応した。我々は BPA-G が活動的であり、ヒトの脂肪前駆細胞においてより効果があると思えたことに驚かされた” と。

BPA は現在多種の製品 (ポリカーボネートプラスチック、食物や飲料水の容器、コーティング紙 (例えば感熱紙) など) に用いられている (文献5)。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は最近食品と食品包装紙の BPA レベルの安全性を検討している (文献6)。女性広報官の Marianna Naum は FDA の研究者らがこの新しい研究を検討して、この実験結果が FDA の評価を変更するための基準を提供していないと結論づけたと述べている。この BPA の安全性についての評価は欧州食品安全機関のそれと同様で、カナダ保健局のそれとも一致しているとも述べている。

しかし、至る所で BPA 暴露を受けるので、この論文の発見は取り組まなければならない重要な問題を提起している (文献5)。“これはこれまで不活性物質としてみられていた BPA-G が *in vivo* (生体内) において作用する可能性を証明した興味ある論文である。この研究に関与していない Bruce Blumberg 教授 (University of California, Irvine, 生物学) はこの論文の著者らが正しいならば、BPA は投与後直ちに BPA-G に抱合して無毒化し、不活性になるという論拠は不正確で、誤った方向に導くものであると述べている。

## 著者について

Wendee Nicole は Discover, Scientific American, 他の刊行物に記載している。

## 注：

リポたんぱく質をトリグリセリドの分解する酵素  
分化した脂肪細胞に発現しているたんぱく質 Adipocyte protein2 の略  
脂肪細胞から産出されるセリンプロテアーゼ

## 文献

- ・ここで言及している同じ号の EHP に掲載の論文

In Vitro Effects of Bisphenol A  $\beta$ -D-Glucuronide (BPA-G) on Adipogenesis in Human and Murine Preadipocytes Jonathan G. Boucher, Adèle Boudreau, Shaimaa Ahmed, and Ella Atlas

1. Masuno H, et al. Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 84(2):319–327 (2005); PMID: [Pubmed].
2. Wang J, et al. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *Int J Obes (Lond)* 37(7):999–1005 (2013); doi:10.1038/ijo.2012.173.
3. Volkel W, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15(10):1281–1287 (2002); PMID: [Pubmed].
4. Boucher JG, et al. In vitro effects of bisphenol A  $\beta$ -D-glucuronide (BPA-G) on adipogenesis in human and murine preadipocytes. *Environ Health Perspect* 123(12):1287–1293 (2015); doi: 10.1289/ehp.1409143.
5. Vandenberg LN, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 118(8):1055–1070 (2010); doi: 10.1289/ehp.0901716.
6. FDA. Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application [website]. Silver Spring, MD:U.S. Food and Drug Administration (updated 6 January 2015). Available: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm> [accessed 5 November 2015].

7. Health Canada. Bisphenol A [website]. Ottawa, Ontario:Health Canada (updated 15 December 2014). Available:<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-embal/bpa/index-eng.php> [accessed 5 November 2015].

8. EFSA. Bisphenol A [website]. Parma, Italy:European Food Safety Authority (updated 28 October 2014). Available:<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol> [accessed 5 November 2015].