

## BPA 作用メカニズムを考察する: c-Myc の役割

Julia R. Barnett

翻訳：五島廉輔・五島綾子・上田昌文

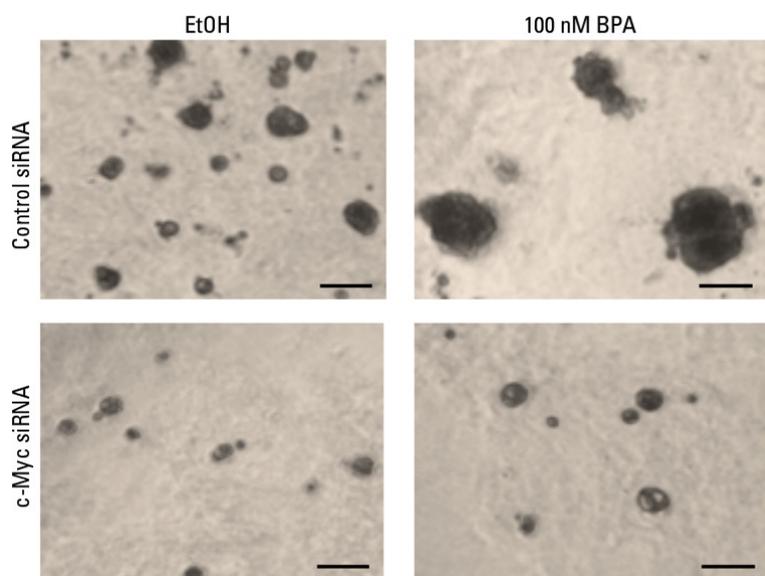
『環境健康展望』(Environmental Health Perspectives) 123 巻 12 号、2015 年 12 月

*Environmental Health Perspective, 123, number 12, December 2015, A304*

原題：Examining BPA's Mechanisms of Action: The Role of c-Myc

(原文は <http://ehp.niehs.nih.gov/123-A304/>)

ビスフェノール A (Bisphenol A) はヒトや動物を用いたモデル研究により内分泌情報伝達を破壊する能力があることが示され、乳癌を含めた内分泌性疾患の発生における因子であるかもしれないという疑いが高まってきた (文献 1)。動物実験の研究はその疑いを支持するように思われる。しかし BPA 暴露がヒトの癌化を誘導する正確な分子メカニズムについては十分に解明されていない (文献 2,3)。これまでの研究では BPA 暴露による癌の発生の特徴を示す乳房細胞の分子レベルの事象と結びつけていた (分家 4)。Environmental Health Perspectives (EHP) のこの号に報告された新しい研究は以前に実証されたメカニズムのさらに上流の遺伝子と関係づけている (文献 5)。



上の左：エタノールで処理したコントロール細胞

上の右：BPA で処理された細胞 (3D 培養システムで細胞の球状体で示されたように細胞増殖を促進)

下の左右：細胞増殖の促進は cMyc siRNA を用いて cMyc の発現を抑制した時消失した (文献 5)。

BPA はポリカーボネートプラスチック、食物や飲料水の容器、コーティングした紙（例えば感熱紙）を含む多種の生産物に使用されている。BPA は多くの供給源があるので、その暴露はありふれており、そして多くのヒトは体内に低濃度（ナノモル濃度）の BPA を持っている。

しかしながら、ヒトに対する BPA の暴露効果を測定することは困難である。なぜなら比較のための暴露されていないヒトの集団が存在しないからである。また BPA はヒトの体内で一日以内にほとんど排泄され、その半減期は短い（文献 7）。その結果、研究者は制限された方法で BPA の細胞レベルでの効果を調べるために *in vitro*（試験管内）培養細胞システムに立ち返っていった（文献 4）。

これらの研究は BPA が乳房組織を傷つけるメカニズムについて多くの仮説を導いたが、その結論はヒトで測定された BPA 濃度より高い濃度が実験にしばしば用いられるために注意深く考察されてきた（文献 1）。*in vitro*（試験管内）研究の方法で、BPA は適切な場所と時間で作用して下流効果（流れに沿った効果）を誘導する特異な化学伝達物質を通常必要とする情報伝達系を破壊することを示した（文献 8）。これらの破壊はシグナルやそれがコントロールする細胞過程（癌に関係する増殖、移動性、発育、プログラム細胞死を含む）を変えるかもしれない（文献 8）。

今まで観察された BPA の内分泌を攪乱する性質の多くはエストロゲン受容体  $\alpha$ （ER $\alpha$ ）との相互作用にあるとされていた、そして BPA が ER $\alpha$  陽性乳癌細胞の増殖を誘導することはよく知られている（文献 1）。しかしながら、ER 相互作用と関係がないかもしれない BPA の発がん性についての研究は欠けている。それ故に、最近の研究ではナノモル濃度における BPA 暴露の効果を研究するために、ER $\alpha$  を欠損している 3 種の乳癌細胞と ER $\alpha$  を発現している乳癌細胞を使用した（文献 5）。

研究者らは BPA に暴露された細胞はがん促進たんぱく質である cMyc の発現が高まったことを発見した。加えて、BPA で処理すると DNA に損傷を与える活性酸素種のより高い生成、DNA のより多い損傷、細胞増殖をより盛んにすることと関連していた。cMyc 遺伝子の転写を阻害すること（言い換えれば、cMyc たんぱく質の生成を減少させること）はこれらの効果を抑制した。彼らは cMyc が環境レベルの濃度で乳がんを誘導する BPA の潜在能力を左右する重要な役割を果たしていると結論づけた（文献 5）。

共著者の Mickey Hu（Stanford Medical School, 准教授、産科学、婦人科学）は次のように述べている。この研究の重要性は胸部の健康に BPA は非常に深刻な影響を与えることを示したことである、ヒトの健康において BPA の有害影響をどのようにして抑制するかを知るために、BPA の標的として cMyc の発見は我々にとって実際に非常に有意義な一歩である。”

しかしながら、この発見は BPA が確実に乳癌を生じると述べていると解釈すべきではないと Hu は警

告している。“もし BPA に暴露したら、乳がんになるだろう（これは真実でない）とは 100%言えない。がん発生には多くの遺伝子が関与し、我々が見出したことよりもっと複雑である”と述べている。

in vitro で健康なヒトの乳房細胞を用いて BPA や他のエストロゲン様化学物質の影響を研究している Shanaz Dairkee (California Pacific Medical Center Research Institute, 科学者) は ER $\alpha$  陰性乳房細胞に誘導される効果に困惑させられていると (文献 4,9)。何故なら、他の組織にも同様に有害な影響を与えることを示唆しているからである。

しかしこの研究に関与していなかった Dairkee によると多数の研究からエストロゲン様化学物質が分子、細胞または組織レベルの統合性を変えることを発見したが、発癌物質としてそれらを分類することはまだ決まっていないと述べている。ヒトの発癌において環境化学物質の明白な役割を証明するために用いる実験モデルは最近世の中にある以上のより広い範囲の投与量、人口に基づいた生存テストサンプル、癌のエンドポイントを取り入れたデータマトリックス（データ行列）を必要とするであろうとも述べている。

## 著者について

Julia R. Barrett : サイエンスライター、編集者

The National Association of Science Writers and the Board of Editors in the Life Sciences のメンバー

注:

cMyc gene 癌遺伝子の一つ

siRNA small interfering RNA の略 遺伝情報発現の制御に用いられる RNA 断片

## 文献

1. Jenkins S, et al. Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. J Steroid Biochem Mol Biol 129(3-5):191-200 (2012); doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.003.
2. Muñoz-de-Toro M, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. Endocrinology 146(9):4138-4147 (2005); doi: 10.1210/en.2005-0340.
3. Ayyanan A, et al. Perinatal exposure to bisphenol A increases adult mammary gland progesterone

response and cell number. *Mol Endocrinol* 25(11):1915–1923 (2011); doi: 10.1210/me.2011-1129.

4. Dairkee SH, et al. Bisphenol-A-induced inactivation of the p53 axis underlying deregulation of proliferation kinetics, and cell death in non-malignant human breast epithelial cells. *Carcinogenesis* 34(3):703–712 (2013); doi:10.1093/carcin/bgs379.

5. Pfeifer D, et al. Effects of low-dose bisphenol A on DNA damage and proliferation of breast cells: the role of c-Myc. *Environ Health Perspect* 123(12):1271–1279 (2015); doi: 10.1289/ehp.1409199.

6. 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.

7. Thayer KA, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int* 83:107–115 (2015); doi: 10.1016/j.envint.2015.06.008.

8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674 (2011); doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

9. Luciani-Torres MG, et al. Exposure to the polyester PET precursor—terephthalic acid induces and perpetuates DNA damage-harboring non-malignant human breast cells. *Carcinogenesis* 36(1):168–176 (2015); doi:10.1093/carcin/bgu234.