

論文審査の結果の要旨

氏名 秦 咸陽

本論文は、ヒト由来の細胞（すなわち *In Vitro* 系）を用いてビスフェノール A（BPA）曝露によるヒト健康への影響解明に関する論文であり、全四章からなっている。

第 1 章では研究の背景、特に本研究の対象である BPA のリスク評価の現状及び問題点が概説され、本論文の目的が述べられている。

第 2 章では「内分泌攪乱化学物質の影響に対して、感受性が高い個体が男児先天性生殖器異常を発症しやすい」という仮説を持ち、環境-遺伝相互作用の視点から BPA 曝露と男児先天性生殖器異常との関連に関する調査結果が述べられている。環境化学物質と関連した核内受容体や応答性遺伝子、薬物代謝酵素遺伝子の遺伝子多型と停留精巣や尿道下裂などの男児先天性生殖器異常との関連についてインフォマティクスを用いて系統的に解析している。その結果、ARNT2 遺伝子の一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism, SNP）である rs5000770 が停留精巣や尿道下裂の発症リスクと関連することを認めた。また、尿道下裂患者由来の包皮線維芽細胞を用い、マイクロアレイ解析によって低濃度 BPA 曝露による標的遺伝子を同定し、MMP11 遺伝子発現の抑制が BPA の尿道下裂の発症に重要な役割を果たすことを見出している。尿道形成の過程で包皮線維芽細胞が BPA 曝露により MMP の分泌を抑制し、上皮組織のリモデリングの異常を起こし、尿道下裂などの先天異常を起こすという仮説を提案している。さらに、本研究で同定された感受性要因と低濃度 BPA 毒性のバイオマーカーを活用し、表現型/遺伝子型の違いによる低濃度 BPA 曝露に対する感受性の個人差を確認している。これは、正確な分析と解析を通してはじめて明らかにされたものであり、BPA のリスク評価に非常に大きな貢献をするものである。

第 3 章では BPA 曝露と乳癌の発症と予後との関連について二つの視点から行っ

た実験結果を記述している。正常乳腺細胞（HMEC）を用い、細胞培養初期に BPA を一週間程度曝露すると、曝露 2 か月後の細胞培養後期に細胞周期の制御因子 Cyclin E および細胞老化因子 p16 が制御され、細胞増殖に影響を及ぼすことを見出した。また、乳癌細胞（MCF7）を用い、BPA 曝露がエストロゲン受容体 α を介して乳癌予後因子である ARNT2 遺伝子とタンパク質の発現を抑制することを見出した。ARNT2 遺伝子の発現を RNA 干渉の技術を用いて抑制することで、ARNT2 が乳癌の発生、発展や予後に影響を及ぼすことを明らかにし、さらに cDNA プレートアレー、NMR メタボロミクスなどのオーミクスの方法を用いて、その情報伝達シグナルや代謝経路を調べ、ARNT2 が HIF-1 依存の糖分解に関わることを見出した。これらの結果は、今後の乳癌の予防や治療には BPA などの内分泌かく乱物質曝露についても考慮すべきであることを示唆している。

第 4 章では本論文の内容をまとめるとともに、BPA の個別化リスク評価や環境要因を考慮した乳癌予防・治療法の構築などの今後の課題について述べられている。

なお、本論文第 2 章は小島祥敬、水野健太郎、上岡克彦、Francesco Massart、Claudio Spinelli、室谷浩二、宮戸真美、久田文、座波ひろ子、黄倉雅弘、米元純三、郡健二郎、林祐太郎、深見真紀、緒方勤、曾根秀子、吉永淳との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また、本論文第 3 章は福田智一、魏菲菲、Linqing Yang、赤沼宏美、曾勤、座波ひろ子、永野麗子、米元純三、田之倉優、曾根秀子、吉永淳との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上のように、本論文ではヒト由来細胞を用いた分子生物学的手法によって、男児先天性生殖器異常の発症リスクと BPA 曝露に対する応答性に個人差が存在すること、及び乳癌の予後因子 ARNT2 を抑制することを明らかにしている。全体として新規性のある高い水準の論文であり、環境学への貢献が大きいと判断される。したがって、審査員一同は、博士（環境学）の学位請求論文として合格と認める。