

家庭用電化製品に含まれる化学物質の胎児・新生児に対する危険性

渡辺 渡、清水寛美、日野あかね、黒川昌彦
九州保健福祉大学 薬学部
薬学科

【概要】家庭用電化製品などに難燃剤として含まれる化学物質の胎児・新生児の健康に対する影響を評価するために、新しい評価系を構築した。この評価系は、妊娠中から離乳期の親マウスに化学物質を摂取させ、生まれた仔マウスに Respiratory syncytial (RS) ウイルスを感染させて、その病態の変化を調べるものである。先ず PTU を対照に用いて実験系の検討を行い、その後、代表的な難燃剤を評価した。その結果、親マウスがデカプロモジフェニルエーテルに曝された仔マウスでは肺炎の増悪化が見られた。このように、家庭用電化製品に含まれる化学物質が胎児・新生児に健康被害をもたらす危険性が推察されると共に、私たちが構築した新しい評価系の有用性が明らかとなった。

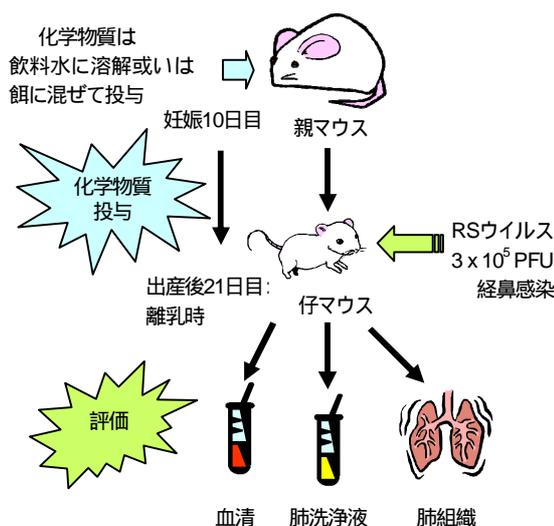
キーワード：家庭用電化製品、難燃剤、Respiratory syncytial (RS) ウイルス、プロピルチオウラシル (PTU)、デカプロモジフェニルエーテル

【研究背景】家庭用電化製品などに難燃剤として含まれている化学物質が、乳幼児などの摂取により有害作用を示すことが危惧され、母子保健衛生上の重要な問題になっている¹⁾。そして、これらの物質の多くは比較的毒性が現れ難いことが知られており、既存の毒性試験での評価が困難である為、新たな評価系の構築が必要とされている。私たちは、新しい評価系の構築に際して、乳幼児感染ウイルスである Respiratory syncytial (RS) ウイルスのマウス感染モデルに着目した。その理由は、このウイルスが、新生児や乳幼児に対して非常に罹

患率の高い呼吸器感染症の原因ウイルスであること、効率の良い治療法が確立されていないこと、そして感染病状が宿主の免疫状態を強く反映していること²⁾等からである。私たちは、このウイルス感染病態に着目することで、正常な個体では具体的な疾患として現れ難かった化学物質のリスク、特に免疫系への影響が評価できると考えた。

なお、私たちは化学物質の中で特に最近、問題視されている臭素化難燃物質に注目した。そして、これらの化合物が甲状腺への影響が疑われているため、抗甲状腺薬プロピルチオウラシル (PTU) を対照物質として利用して評価系の構築を行い、その後、二種類の臭素化難燃物質を評価した。

【実験方法】評価系の概略を下図に示した。



化学物質の親マウスへの投与：BALB/c マウス（雄；8, 9週齢、雌；6, 7週齢）を自家交配させ、雌マウスは交配日より11日後 (GD10) から出産後21日目 (PND21；離乳時) まで投与した。プロピルチオウラシルは、精製水に溶解し (0~100 ppm) 飲料水として与えた。デカプロモジフェニルエーテルとヘキサプロモシクロドデカン は、粉末餌に混ぜて与えた (0~10,000 ppm)。離乳後、親および仔マウスに通常の餌および精製水を与えた。なお、摂餌量および体重を週に一回測定した。

RSウイルス感染実験：RSウイルス A2株はヒト咽頭ガン HEp 2細胞で増殖・取得した。4週齢の子マウスに麻酔下でRSウイルス 3×10^5 PFU を経鼻感染させた。感染5あるいは6日後に眼窩採血を実施し、常法により血清を調製した。採血後のマウス気道にカテーテル経由で冷PBS(-)を注入し、肺洗浄液を取得した。その後、肺を無菌的に摘出し液体窒素中で急速凍結した。

RSウイルス感染量の測定：80で凍結保存しておいた肺組織を冷乳鉢中でホモジナイズし、その遠心上清についてHEp 2細胞を用いてブランク法により感染量(PFU/mL)を測定した。**血清中 T4 (チロキシン)および肺洗浄液中のIFN- γ の定量：**それぞれ Endocrine 社製の Rodent T4 ELISA キットおよび eBioscience 社製の Mouse IFN- γ ELISA キットを用いて添付のプロトコールに準じて定量を行った。

病理組織学的な検討：ウイルス感染マウスから麻酔下で肺を摘出し、中性ホルマリン中で固定した。この後、組織標本は(株)札幌総合病理研究所に送付し、肺組織切片作製および病理判定を委託した。なお、肺組織切片はHE染色を行い、結果はブラインド試験により判定した。

【結果と考察】

・評価系の構築

妊娠10日目から離乳期までPTUを投与した親マウスでは、体重減や摂餌量減などの毒性所見が見られなかったのに対して、PTU 100 ppmを投与された親より産まれた仔マウスでは、明らかな低体重が見られた。また、血清中のチロキシンレベルの低下は親・仔マウス共に認められた。このように親マウスでは見られなかったPTU投与の悪影響が、仔マウスでは現れた。これらの仔マウスにRSウイルスを感染させた後、肺組織中のウイルス量を測定した。その結果、PTU 100 ppmを投与された親より産まれた仔マウス群では、投与されていない群よりウイルス量が6倍程度増えていた(図-1)。

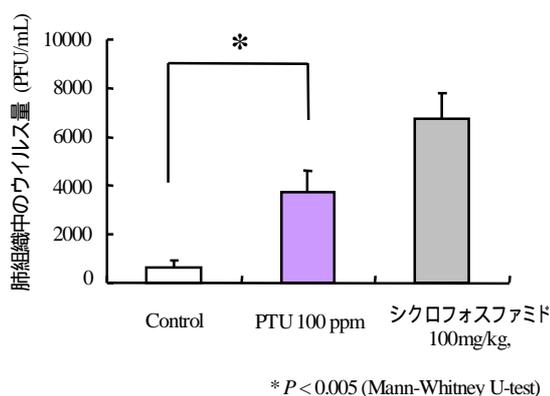


図-1 ウイルス量の増加

次に、RSウイルス感染時のヒトおよびマウスでの共通マーカーとして知られているIFN- γ について肺洗浄液中の定量を行った³⁾。その結果、PTU 10 ppmを投与された親より産まれた仔マウス群では、投与されていない群より明らかにIFN- γ のレベルが上昇していた(図2)。

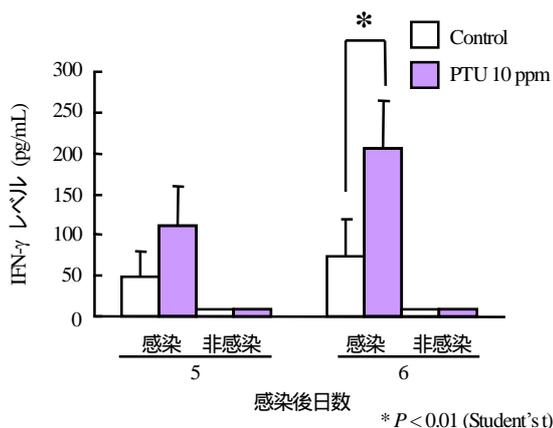
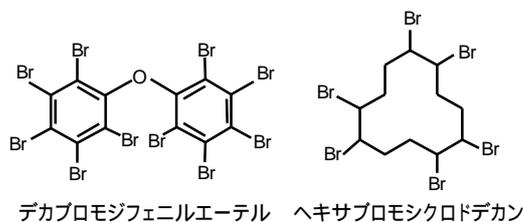


図2 IFN- γ レベルの上昇

このように、胎盤或いは乳汁を介して間接的にPTUに曝された仔マウスでは、RSウイルス感染により肺炎が増悪化することが示唆された。そこで、仔マウスの肺組織の病理組織学的な検証を行ったところ、気管支上皮の肥厚など典型的な肺炎の増悪化が確認された。このようなRSウイルスによる肺炎の増悪化現象は、様々な要因で体の免疫機能が低下した乳幼児で報告される症例と一致している²⁾。私たちの構築した実験モデルは、環境化学物質などの発達期における影響、特に免疫毒性などのリスク評価に有用であることが明らかとなった⁴⁾。

・デカブロモジフェニルエーテルとヘキサブロモシクロドデカンの評価

家庭用電化製品に含まれる代表的な難燃剤デカブロモジフェニルエーテルとヘキサブロモシクロドデカンについて、私たちの実験モデルで評価した(図3)。



2001年推定生産量*		
米国	24,500	2,800
欧州	7,600	9,500
アジア	23,000	3,900

* 単位:トン

発泡スチロールやエポキシ樹脂などに練り込まれて幅広く使用されている。

図3 難燃剤

親マウスがデカブロモジフェニルエーテルに曝された仔マウスでは、投与量に比例して肺組織中のウイルス量が増加していた(図4)。また、肺洗浄液中のIFN- γ のレベルも上昇しており、この化合物に間接的に曝された仔マウスではRSウイルスの感染進行による肺炎の増悪が示唆された。

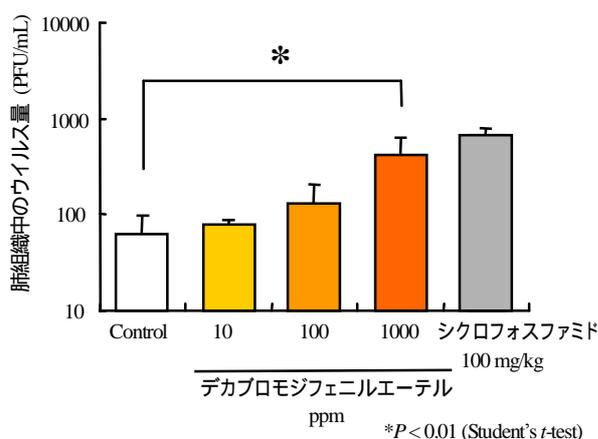


図4 デカブロモジフェニルエーテルによるウイルス量の増加

一方、ヘキサブロモシクロドデカンでは、同様のRSウイルス感染への影響が全く認められなかった。このように、評価した二種類の化学物質では、デカブロモジフェニルエーテルに新生児・胎児に対する影響が認められた。今後、作用機序の解明を含めて詳細に検討を行う。さらに、他の環境化学物質の評価も進めていく予定にしている。

【結論】

1. RSウイルス感染マウスモデルを用いて、胎児・新生児に対する家庭用電化製品に含まれる難燃剤の影響、特に免疫毒性が評価できる新たな評価系を構築した。
2. 代表的な難燃剤であるデカブロモジフェニルエーテルは、発達期のマウスに対して免疫毒性を現すことが示され、私たちの生活においても胎児・新生児期あるいは乳幼児の摂取により健康被害を与える危険性が推察された。

【参考文献】

- 1) Birnbaum, L. S., Staskal, D. F., 2004. Brominated flame retardants: cause for concern? *Env. Health Perspect.* 112, 9-17.
- 2) Sudo, K., Watanabe, W., Mori, S., Konno, K., Shigeta, S., Yokota, T., 1999. Mouse model of respiratory syncytial virus infection to evaluate antiviral activity in vivo. *Antivir. Chem. Chemother.* 10, 135-139.
- 3) van Schaik, S. M., Obot, N., Enhorning, G., Hintz, K., Gross, K., Hancock, G. E., Stack, A. M., Welliver, R. C., 2000. Role of interferon gamma in the pathogenesis of primary respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice. *J. Med. Virol.* 62, 257-266.
- 4) Watanabe, W., Shimizu, T., Hino, A., Kurokawa, M., 2007. A new assay system for evaluation of developmental immunotoxicity of chemical compounds using respiratory syncytial virus infection to offspring mice. *Env. Toxicol. Pharmacol.*, in press.