



# 内分泌攪乱物質の核内受容体を介した低用量シグナル毒性の評価法開発

～核内受容体を用いた環境化学物質のリスク評価・リスク分子機構解明～

## 研究シーズ概要

環境化学物質(通称:環境ホルモン)の内分泌攪乱作用は、社会的にも大きな未解決の課題です。特にビスフェノールA(BPA)(図1)は、ごく微量で強いエストロゲン様活性を示し、胎児・乳幼児の脳神経系や生殖腺系に悪影響を及ぼすため、世界保健機構(WHO)を中心として国際的な研究が展開されています。現在、BPAを原料とするプラスチック製品の使用は多くの国で禁止されています。そこで近年は、BPA代替の「新世代ビスフェノール」が続々と開発されており、その生産が急ピッチで進んでいます。

ところが、それらの毒性解析はほとんど未実施であり、リスクが強く懸念されていますが放置状態のままです。本研究では、社会的・国際的な要請として、こうした新世代ビスフェノールのリスク評価、毒性発現の分子メカニズム解明に取り組んでいます。

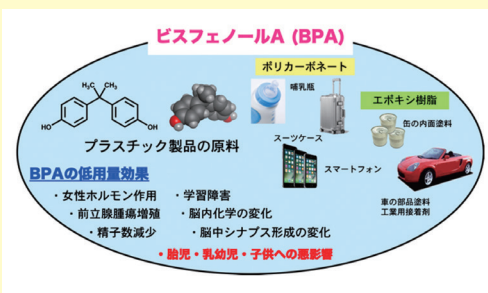


図1 ビスフェノールA

## 利点・特長・成果

核内受容体は生命維持の根幹に係わる遺伝子転写制御に関与し、がんをはじめとするさまざまな疾病に関連します。ヒトには、48種類が存在します(図2)。私たちはこれまでに、BPAの標的核内受容体ERR $\gamma$ を発見し、さらに、「BPAの強いエストロゲン様活性は核内受容体どうしの協働作用に因ること」、「ビスフェノールAFはER $\alpha$ にはアゴニスト、ER $\beta$ にはアンタゴニストとして作用すること」など、多くのきわめて重要な事象を発見してきました。また、ごく最近では、新世代ビスフェノールの核内受容体に対する統合的なリスク評価に成功し、シグナル毒性の懸念を立証しました(Liu, X. et al., 2019)。こうした核内受容体を介したシグナル毒性分子機構解明の研究は、新しい創薬ターゲットの発掘へと研究進展することが強く期待されています。

TR $\alpha$	PPAR $\beta$	ROR $\gamma$	CAR	TR2	EAR2	GR	NOR1
TR $\beta$	PPAR $\gamma$	LXR $\alpha$	HNF4 $\alpha$	TR4	ER $\alpha$	MR	SF-1
RAR $\alpha$	Rev-erba	LXR $\beta$	HNF4 $\gamma$	TLX	ER $\beta$	PR	LRH-1
RAR $\beta$	Rev-erb $\beta$	FXR	RXR $\alpha$	PNR	ERR $\alpha$	AR	GCNF1
RAR $\gamma$	ROR $\alpha$	VDR	RXR $\beta$	COUP-TF1	ERR $\beta$	NGFI-B	DAX-1
PPAR $\alpha$	ROR $\beta$	PXR	RXR $\gamma$	COUP-TF2	ERR $\gamma$	NURR1	SHP

■ = NR1, □ = NR2, ■ = NR3, □ = NR4, ■ = NR5, □ = NR6, □ = NR0

図2 ヒト48種核内受容体

## その他の研究シーズ

- ビスフェノールの乳がんの発症における分子機構の解明
- 自発活性化型核内受容体の機能解明と天然リガンドの探索

**キーワード** 内分泌攪乱物質、ビスフェノール、核内受容体、シグナル毒性、リスク評価、低用量効果、転写制御、がん

## 本技術に関し、対応可能な連携形態(サービス)

知財活用	可	技術相談	可	共同研究	可
施設機器の利用	可	研究者の派遣	可	技術シーズ水平展開	否

## 開発段階

5	第5段階	製品・サービス化(試売/量販)段階	2	第2段階	試作(ラボ実験レベル)段階
4	第4段階	ユーザー試用段階	1	第1段階	基礎研究・構想・設計段階
3	第3段階	試作(実証レベル)段階			

## SDGsの目標

3 すべての人に健康と福祉を

