

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：魚類生殖内分泌系に及ぼす内分泌かく乱物質の影響の分子メカニズム

2. 研究代表者名：長濱 嘉孝 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 教授

3. 研究概要：

環境中の化学物質が示す内分泌かく乱作用の具体例の一つとして、魚類の雌化が注目されたが、基礎となる魚類の発生・分化についての科学的知見が不十分であり、本当に雌が異常に多くなっているのか、雌化しているとしてもその原因が特定の化学物質にあるのか、確たる回答が出せないのが現状である。魚類の発生・分化の基礎的理解が不可欠であり、その正確な理解は内分泌かく乱物質の生態系への影響を正しく評価する上で重要であるばかりでなく、ヒトを含めた哺乳類の性分化、内分泌かく乱作用の分子機構理解への一助となる。本研究チームはこれまでに、魚類生殖腺における性分化や配偶子形成を制御する性ステロイドホルモン因子を単離・同定するとともに、試験管内での魚類の生殖腺・配偶子形成を再現させることに成功している。

本研究では、上記の実験系を駆使して、内分泌かく乱物質の生殖過程に及ぼす影響と作用機構を分子・細胞レベルで明らかにし、遺伝子導入魚類を用いた内分泌かく乱物質モニタリングシステムを開発する事を目標とする。さらに、上記システムを用いてリスク評価を行い、内分泌かく乱物質問題への対処法を策定する事を目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

四つの研究グループが各々異なった魚種を用いて研究を進め、魚類では性ホルモンや内分泌かく乱物質の作用点は性決定過程ではなく、性決定遺伝子の働きで起こる生殖腺の性分化過程であり、その作用点は生殖腺の体細胞である、等の重要な成果を挙げている。少なくとも、魚類の性決定・性分化機構に関する基礎研究は、目標達成に向け計画通り順調に進展しているものと、高く評価される。脊椎動物の生殖内分泌系に及ぼす内分泌かく乱物質の影響、作用機構解明は世界的に活発に研究されているが、魚類での研究では世界をリードしており、国際的にも高い評価を受けている。今後、内分泌かく乱物質の遺伝子発現を介さない作用 (non-genomic effects)、膜受容体を介する作用、細胞内情報伝達機構、ステロイドホルモンの新しい作用機構等の理解が深まるものと期待されるが、本研究チームはそれをリードするであろう。

内分泌かく乱物質の影響を評価する為の細胞／器官培養系、遺伝子導入魚の開発も大きく進展しており、内分泌かく乱物質のリスク評価に関する研究が本格的に始まる事を期待したい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

性決定・性分化機構の解明 (メダカの性決定因子 DMY の同定 - 脊椎動物ではヒトの SRY に次ぎ二番目)、性ホルモンの性分化への影響の解析 (性決定過程ではなく生殖腺の性分

化過程に影響；膜受容体を介する遺伝子発現非介在作用- non-genomic action -の知見)、性の可塑性の解析(性ホルモン処理で成体魚の性転換に成功)等々及びそれらに対する内分泌かく乱物質の影響解析で数多くの先駆的な研究成果を挙げており、国際的にも高い評価を得ている。このような魚類での成果は、その他の脊椎動物における性決定・性分化に関する研究にも大きな影響を与え、種の保存の基盤である、生殖過程の基本的理解が深まるものと期待される。また、環境の現場からは魚類の生殖腺異常が数多く報告されており、それらは女性ホルモン様物質の影響によるものと推定されているが、これらの成果により、その基礎付けが可能となった意義は極めて大きく、生態毒性学(エコトキシコロジー)の観点からもレベルの高い研究成果であると評価される。今後のさらなる進展に期待したい。

内分泌かく乱物質の検出・評価系に関しても、遺伝子発現の可視化に基づく系、性転換に基づく系、等の基本的なシステムは既に開発出来ているので、今後さらに改良を重ね、スクリーニング・評価法として使用可能なものに仕上げていく事を期待したい。

4-3. 今後の研究に向けて

本研究の目的は魚類生殖内分泌系の制御に関して基礎的知見を集積する事、それらの知見を基盤として魚類生殖内分泌系への内分泌かく乱物質の影響と作用機構を解明し、内分泌かく乱物質のモニター系を開発する事にある。各グループがそれぞれ密接な関係を持ちつつ適切な役割分担のもとに研究が実施されており、基礎研究と内分泌かく乱作用の評価に特化した研究のバランスも取れており、十分練られた計画と相まって極めて順調な研究展開となっている。今後も同様に、順調に推移する事を期待したい。

4-4. 戦略目標に向けての展望

本研究チームの力量とこれまでの実績から判断して、基礎研究の部分での目標達成は確実と思われるが、実際に環境中で生じている魚類の変化を説明するには、より多くの評価系を構築する必要があるように思われる。また、内分泌かく乱物質の評価系の開発に関しては、微量化等、実用化に向けた別の観点からの研究も必要となろう。

4-5. 総合的評価

これまでの研究実績と蓄積を基に、戦略目標達成に向けた明確な研究計画を立案し、計画に基づいた堅実な研究で、着実にレベルの高い研究成果を挙げている。また、今後の研究の進展、方向性についても、正しく見通されている。研究代表者のリーダーシップと各研究グループの協力の下、研究は精力的に着実に実施されており、論文その他の発表も国際的レベルで積極的に行われている。着実に確実な成果を積み上げており、高く評価される。