

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：生殖系での低濃度内分泌攪乱物質関連遺伝子データベースの構築

2. 研究代表者名：宮本 薫 福井大学 医学部 教授

3. 研究概要：

環境中に存在する程度の、低濃度の化学物質が生殖内分泌系、特に女性生殖器系に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、それを示す具体的なデータが不足しているのが現状である。生殖内分泌系への影響を系統的・網羅的に理解するためには、通常の毒学的検討に加え、トキシコジェノミックスの観点からの解析も必須の要件となる。

本研究では、低濃度の内分泌かく乱物質が女性生殖器系に及ぼす影響を遺伝子発現の変化として捉え、それらの遺伝子を同定し、データベースを構築して公開する事を目標とする。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

技術的に容易とは言えない サブトラクションクローニング法を更に微量化し、マイクロ RDA 法を駆使して、初期の目的通り、ラット卵巢顆粒膜細胞、ラット胎盤細胞等でダイオキシンにより誘導・抑制される遺伝子群を数多く明らかにする事が出来た。地道で多大な労力を要する研究を誠実に遂行し、初期の目標を達成した事を評価したい。また、得られた成果をデータベースとして公開し、遺伝子サンプルを供給する体制も築きつつある。「内分泌かく乱物質研究」の共通基盤技術・情報の底上げに大きく貢献する事を期待したい。

ヒト卵巢顆粒膜細胞等を用いた研究では、細胞培養の困難性のため難渋しているが、単一細胞サブトラクションライブラリー作成法の開発が順調に進んでいるので、今後の進展に期待したい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

100pM の TCDD 曝露で発現が変動する遺伝子を、ラット卵巢、胎盤、卵巢顆粒膜細胞、FSH で分化誘導した卵巢顆粒膜細胞を用いて解析し、誘導性・抑制性の遺伝子を多数同定した。多くのものは機能既知の遺伝子であったが、殆どが始めて TCDD 感受性の明らかになったものであった。既存のデータベースに登録されてはいるが機能未知なものや全くの新規遺伝子も数多く得られた。それらの遺伝子に関しては、データベース（基本情報として遺伝子名、染色体位置情報、機能、疾患との関連、臓器情報、SNP 情報、3次元構造等を含む）として公開するとともに、全長クローンの配布を可能とする体制を構築した。今後、発現が変動する遺伝子の機能解析、生物学的意味付けが進み、様々な研究に利用され得るデータベースとして進化して行く事を期待したい。

研究自体の性格から、現時点でそのレベル、成果のインパクトを云々する事は時期尚早と謂わざるを得ないであろう。現在開発中の、単一細胞での網羅的解析手法を確立出

来れば、ヒト細胞、臨床サンプルでの解析等が可能となり、その汎用性、応用分野の広さから、間違いなくインパクトは大きいものと思われる。その確立を期待したい。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

今後の問題として、このままデータベースの拡大を図るのではなく、今回得られた材料から、よりダイオキシン作用の本質に迫り得る部分を抽出して、新しい展開を遂げるのが望ましい。従来から、高い技術力を駆使して先駆的な研究を行い、レベルの高い専門誌に数多くの論文を発表して来たチームなので、その高いポテンシャルを機能解析、生物学的意味付け等の研究にも振り分けて欲しい。データベース構築と内分泌かく乱作用の解析に注ぐ労力の配分を柔軟に考えるのが良いように思われる。

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

当初の戦略目標は、ダイオキシン等の毒性評価をトキシコジェノミックスの観点からサポートするために、共通基盤となるデータベースを構築して広く一般に公開し、公共の利益に資する事であった。その意味では、戦略目標は既に殆ど達成していると言っても過言では無いであろう。

しかし、一方でトキシコジェノミックスの手法が広範に応用される様になり、得られた結果のより高度な解釈が求められる様になってきた事から、また一方で構築したデータベースの応用性の観点から、戦略目標をもう一段上げて、生物学的内容の濃いものにステップ・アップして欲しい。

本研究チームのポテンシャルの高さから判断して、決して困難な目標ではなく、残りの研究期間で十分達成可能と思われる。また、それが本研究チームにとって、より適切な研究成果を生み出すものと思われる。

#### 4-5. 総合的評価

多大な労力を要するプロジェクトである事は研究者自身も、採択する側も、初めから予想していた所である。そのプロジェクトを誠実に遂行し、初期の目的を短時間にほぼ達成した事及びその努力に対して、高い評価を与える事では見解は一致している。しかし、その後の状況の変化や研究チームの力量をも加味すると、変動する遺伝子の生物学的意味付けや、ダイオキシンの毒性に対する総体的なメッセージの発信等の方に、より強い期待を寄せざるを得ない。その意味で、研究期間の途中で目標をステップ・アップすると言う困難を敢えて要望したい。