

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名：ダイオキシン受容体の生体における本来的機能の解明

2. 研究代表者：藤井 義明（筑波大学 先端学際領域研究センター 客員教授）

3. 研究概要：

ダイオキシンは様々な生体毒性を示す化学物質であり、内分泌攪乱物質としての作用が注目されている。通常、ダイオキシンは転写因子であるダイオキシン受容体(AhR:アリルハイドロカーボン受容体)との結合を介して、その作用を発揮する。この AhR は動物界に広く保存されているので、生体内の環境(内環境)や応答系に関し AhR が機能する側面が予想され、このような機能を解明することが、内分泌攪乱物質としてのダイオキシンの作用を明らかにする上で極めて重要である。SORST 研究ではそれら機能の解析や役割について明確にしていくとともに、AhR シグナル伝達系の本来的機能の追求も行った。

研究チームは AhR の機能を追求する研究代表者藤井グループの所属する筑波大学先端学際領域研究センターを中核に、東京大学分子細胞生物研究所、埼玉県立がんセンター、持田製薬(株)が共同研究に加わり、一方生殖との関わりは岡崎基礎生物研究所の諸橋教授(2年間)と共同で行った。

以下、研究成果の要点をまとめる。

3-1. AhR のガン抑制因子としての役割

AhR 欠失マウスの 11 週令で殆どすべてのマウスの大腸回盲部を中心にガンが発生することが明らかになった。この原因として知られている β -カテニンの異常蓄積が大腸回盲部で認められた。ガン化速度はAPC遺伝子やAhRの二重欠損で促進されることから、逆にAhRの分解系の活性がリガンドによって亢進されて β -カテニンの分解が進むと、発ガンを抑制出来る可能性が考えられたが、予測通りこのことはマウスを用いた実験によって証明された。

3-2. AhRの炎症・免疫における役割

AhR欠失マウスの生後 10 週令の大腸組織を観察すると組織へのマクロファージやT細胞の浸潤が認められ、血清の炎症性サイトカインの著しい増加があり、免疫細胞の活性が確認された。AhRが自然免疫の調節因子であるという本研究における報告等が契機になり、多くの研究者が参入する活発な研究分野になってきた。

3-3. AhRとER(エストロゲン受容体)との相互作用

AhR のリガンドにより ER や AR 等のステロイドホルモン受容体の分解が促進されるが、この分解は AhR が Cul4B、DDB1、Roc1 やプロテアソームの構成成分と複合体を形成したユビキチン・プロテアソーム系によって行われることが明らかになった。この結果から AhR リガンドに依る内分泌攪乱作用の重要なメカニズムの一つが明らかにされた。

3-4. 生殖における AhR の役割(諸橋グループ)

雌個体における機能を解析した結果、AhR がアロマトラーゼ(エストロゲン合成酵素)遺伝子の転

写を通じ、卵巣におけるエストラジオール(E_2)産生を制御していることが明らかになった。これによって雌マウスの生殖能の低下の原因の一つはエストロゲン産生の低下である事が示された。一方、AhR 遺伝子破壊雄マウスの生殖能の低下は僅かであるが、その原因の一つは精巣で産生されるテストステロンの低下によることが分かった。

以上 SORST 研究を通じて、AhRの本来的機能(生理機能)が明確になりつつある。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

発表論文: (邦文) 7 件 / (英文) 116 件

口頭発表: (国内) 111 件 / (海外) 51 件

出願特許: (国内) 0 件 / (海外) 0 件

環境問題の一つであるダイオキシンにつき、その受容体(AhR)の生体における本来的機能の解明を目的としてAhRを介したガン抑制、炎症や自然免疫との係わり合い、 E_2 生合成の律速酵素であるアロマターゼ発現制御、等を明らかにした。なかでも、AhR 欠損マウスにおける大腸ガンの発症は極めて興味深く、AhRが生体防御反応の中心的役割を果たしていることを示した。

以上のような分子生物学的展開に対し、生殖との関わりに関する研究については、分担研究者の岡崎基礎生物研究所・諸橋教授が特定研究「性分化」の研究代表者に就いてチームから抜けたが、このテーマは一応の結論を得て平成17年度に終了した。この研究成果に加えて、AhR リガンドによる性ホルモン受容体の分解等の発見は、ダイオキシン等の内分泌攪乱物質がどのような作用を生体に及ぼすかについてのメカニズムを明らかにした点で注目される。

しかし、数多くの発表論文に対し、特許出願が1件もなされていないのは、特許になじまない研究ではあるが、SORST 研究として十分ではなかったと言わざるを得ない。

4-2. 成果の科学技術への貢献

AhR 欠損マウスを広範に活用し、発ガン、免疫・炎症といった多面的な生理機能の解析において、分子生物学上の貢献と言える大きな成果があった。特にAhRが単なる転写因子としてだけではなく、ユビキチンE3リガーゼ活性を持つこと、それが結果的に β -カテニンの分解をもたらし、大腸ガンの抑制因子として働くこと、等からAhRのリガンドを指標にガン予防薬開発の可能性を示した。このことは当該分野だけでなく広く医学、生物学研究に対しても大きなインパクトを与えるものである。

4-3. その他の特記事項

研究代表者は自身の提案に沿って「AhR の作用機構の解明等を理解すればリガンドの効果が分かるという立場」で研究を推進することで成果を上げているが、生物系ではなく、化学系分野のSORST 研究のフィールドのなかでこのようなテーマが推進されてきたことに対する評価者の見解は分かれた。