

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	化学物質の多面的プロファイリングによる毒性予測：発がん性試験代替法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	産業技術総合研究所・主任研究員（本学客員共同研究員）	氏名	竹下 潤一
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目	ラット肝発がん性物質の核内受容体活性化作用
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>現在、医薬品、食品添加物、農薬、化粧品などの新規化学物質のヒトでの安全性は、動物実験を基に評価されている。しかし、動物愛護や動物福祉、開発の低コスト化・効率化の観点から、動物実験に替わるインビトロ試験やインシリコ手法を利用した評価法の開発が求められている。これまでに、皮膚刺激性や遺伝毒性などでは動物実験代替法が開発されているが、安全性評価に重要で、全身毒性を評価する反復投与毒性試験や発がん性試験に関しては全く開発が進んでいない。そこで本研究では、発がん性試験の代替法開発を最終的な目標として研究を行った。</p> <p>当研究室では食品安全委員会で公開されている農薬評価書の毒性試験情報を収集しデータベース化を進めている。このうち2年間ラット発がん性試験結果がある農薬（雄365農薬、雌364農薬）のデータを調べたところ、雄で87農薬、雌で71農薬がいずれかの臓器・組織で腫瘍を発生させ、そのうち約6割の標的は肝臓と甲状腺であった。化学物質による肝がんの主要な発現機序として、核内受容体 CAR 及び PPARα 並びに類似の受容体型転写因子である AHR の活性化が知られている。また、甲状腺がんに関しては、これら転写因子の活性化に伴う肝薬物代謝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴う甲状腺刺激ホルモンの発現亢進、甲状腺濾胞細胞の増殖や肥大が主要な機序であることが知られている。したがって、これら受容体型転写因子の活性化作用の評価が発がん性予測に有用であると考えられた。そこで、肝発がん性物質がこれら受容体の活性化作用を示すか否かを明らかにするために、肝発がん性を示した35種の農薬について、哺乳動物ワンハイブリッドアッセイによりラット PXR 及び PPARα 活性化作用を、ラット肝がん由来 H4IIE 細胞を用いたレポーターアッセイにより AHR 活性化作用を、ラット初代培養肝細胞における CAR 標的遺伝子 <i>Cyp2b1</i> の mRNA レベルの測定により CAR 活性化作用を評価した。その結果、35種の被験物質のうち、5種が AHR 活性化作用を、2種が PPARα 活性化作用を、18種が CAR 活性化作用を、1種が PXR 活性化作用を示した。いずれの核内受容体も活性化しなかった物質は2種のみであった。以上の結果から、これら受容体の活性化作用評価が発がん性評価に有用であると考えられた。</p> <p>今後、反復投与毒性試験のデータを参照して、適切な陰性物質を選択し、同様のアッセイを行う予定である。その後インビトロ試験結果と化学構造情報を利用した類似性評価による発がん性を予測するためのリードアクロス手法の開発を目指す。また、肝がん、甲状腺がんの次に多いがんは、雄では精巣がん、雌では子宮がんであったことから、現在性ホルモン関連受容体の活性化作用を評価しており、肝がんや甲状腺がんと同様の手法で解析を進める予定である。</p>