

謝についての研究を行っており、一部の化合物ではレセプターそのものでなくそうしたステロイド代謝に影響を与えることで内分泌攪乱作用をするのではないかという意見を得た。Dr. Kenneth Korach の研究室ではエストロゲンレセプターのノックアウトマウスを用いた研究について意見交換を行った。これらを用いた検討は内分泌攪乱物質の生体内でのターゲットおよび作用メカニズムの解明に有用である。

EPAにおいて、Dr. Ralph Cooper の研究室ではEDSについて動物実験を中心に広範な研究を行っており、同研究室スタッフとの議論により、動物試験による実際の作用についての研究と平行した形でそのメカニズムの解明に向けた研究が必要であるとの結論を得た。また、その際の方針などについても意見交換を行った。

CIITでは、Dr. Paul Foster の研究室を訪問した。一部の化合物が胎生期のごく一時期に暴露されることにより雄新生児の生殖能に影響を与える機構の研究について議論を行った。メカニズムについては、まだ未解明であるとのことであった。また、EDSの生体への影響を探るためマイクロアレイ(DNAチップ)の応用について検討を行っているとの事であった。この技術はEDSの研究だけでなく多くの毒性研究にも応用が可能であり興味深いものであった。

平成10年度 厚生科学研究「特別研究事業」

分担研究報告書

～ 研究課題「新しい日米科学技術に関する研究（毒性学）」 ～

研究協力者

山本 雅也（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部 研究員）

研究目的；

核内レセプターについての最新の情報の収集とポスター発表による討論
米国における内分泌かく乱化学物質分野に関する研究交流

研究期間 平成11年1月7日から平成11年1月17日まで（11日間）

訪問先 アメリカ合衆国（インディアンウエルズ [CA]，リサーチトライアングルパーク [NC]）

参加した国際研究集会及び訪問先

- ・アメリカ癌学会『核内レセプタースーパーファミリーシンポジウム』
（“The Steroid Receptor Superfamily”）：インディアンウエルズ [CA]、
平成11年1月8日から平成11年1月12日
- ・米国国立環境保健科学研究所（National Institute of Environmental Health Sciences [NIEHS]）：リサーチトライアングルパーク [NC]、平成11年1月14日
- ・米国環境防護庁（Environmental Protection Agency [EPA]）：リサーチトライアングルパーク [NC]、平成11年1月15日
- ・毒性に関する化学工業技術研究所（Chemical Industry Institute of Toxicology [CIIT]）：リサーチトライアングルパーク [NC]、平成11年1月15日

研究集会における発表タイトル

”Molecular mechanism of endocrine disrupting chemicals (EDCs)”

研究成果及び考察

アメリカ癌学会『核内レセプタースーパーファミリーシンポジウム』は、参加者は約220名で、講演はすべて招待演者による最新の研究で、その数は34であった。また、一般演題はすべてポスター発表で、その数は88であった。

特に注目したものは、Dr. Jan-Ake GustafssonとDr. Kenneth Korachによるestrogen receptor β (ER β) のノックアウトマウスに関する報告で、ER $\beta^{-/-}$ の雌マウスは生殖能力はあるが、野生型に比べ子供数の減少と大きさの低下が認められた。また、ER $\beta^{-/-}$ の雄マウスが、若年では異常は認められなかったが、歳をとると、前立腺と囊の過形成がみられた。

他には、転写の共役因子の機能解析とレセプター・リガンドの立体構造解析について詳しい研究が

多数発表され、この分野での研究の進展の速さを知ることができた。

また、我々の研究分野である内分泌かく乱化学物質については、興味は持たれているがそれを中心とした機能のメカニズムの解析を意図した研究はまだほとんどなく、我々の研究の重要性を認識した。その後、リサーチトライアングルパーク [NC] にある NIEHS、EPA、CIIT を訪問した。

その他；

(NIEHS)

Dr. Stokes から NIEHS 施設の説明を受け、Dr. Michael D. Shelby (Office of International Programs) から、NIEHS 組織全体の目的、役割等全般的な説明を受けた後、個別に各研究者と討論した。Dr. Michael D. Shelby (Laboratory of Toxicology) とは、内分泌かく乱化学物質のスクリーニングについての討論した。

Dr. Masahiko Negishi (Laboratory of Reproductive & Developmental Toxicology) と、エストロジェンの硫酸化とそれに関わる酵素であるヘパリン硫酸 N-デアセチラーゼ/N-スルフォターゼ 1 の立体構造に関する研究と、オファンレセプター-CAR とレチノイド X レセプターの相互作用に関する研究について説明をうけた。Ms. Retha A. Newbold とは内分泌かく乱化学物質の中でもジエチルstilbestロールの世代をこえた影響について議論した。Dr. Kenneth Korach (Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology) とは、(ER β) のノックアウトマウスについて説明を受け、エストロジェンレセプター α , β 以外のレセプターの可能性について討論した。

(EPA)

Dr. Ralph Cooper とそのスタッフと、内分泌かく乱化学物質に関する EPA としての取り組みとスクリーニング法などについて説明を受けた。また、内分泌かく乱化学物質と甲状腺ホルモンに関する研究などについて討論した。

(CIIT)

Dr. Paul Foster より、男性生殖器における化学物質の作用として、Di(*n*-butyl)phthalate に関する研究の説明を受けた。また酵母を用いたエストロジェン様作用物質検出のための実験系について討論した。

今回の各研究機関の個別の研究室訪問は、内分泌かく乱化学物質に関する取り組みの方針をじかに知ることができ、大変有意義であった。また、今後の共同研究等などを行う際に、迅速かつ円滑にことを運ぶことが可能となり、極めて意義の高いものと考えている。