

待される。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S. *Cell*,130:811-823,2007

Effects of aromatase inhibitors on human osteoblast and osteoblast-like cells: a possible androgenic bone protective effects induced by exemestane. Miki Y, Suzuki T, Hatori M, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Nakamura Y, Uzuki M, Sawai T, Sasano H. *Bone*,40:876-887,2007

The negative regulation of Mesp2 by mouse Ripply2 is required to establish the rostro-caudal patterning within a somite. Morimoto M, Sasaki N, Oginuma M, Kiso M, Igarashi K, Aizaki K, Kanno J, Saga Y. *Development*,134:1561-1569,2007

Hypothalamus region-specific global gene expression profiling in early stages of central endocrine disruption in rat neonates injected with estradiol benzoate or flutamide. Shibutani M, Lee KY, Igarashi K, Woo GH, Inoue K, Nishimura T, Hirose M. *Dev Neurobiol*,67:253-

269,2007

学会発表

Pulmonary Toxicogenomics as a part of multi-organ Percellome Project. Igarashi K. Toxicogenomics Gordon Conference (New Hampshire, USA) June 2007

エストロゲン受容体 α 型の非翻訳領域遺伝子改変マウスの妊娠維持不良解析 五十嵐勝秀,北嶋聡,種村健太郎,菅野純,第100回日本繁殖生物学会大会 P-87, October 2007

ヒト骨芽細胞における内分泌攪乱物質の影響 三木康宏,長崎修治,赤平純一,五十嵐勝秀,菅野純,鈴木貴,笹野公伸 第34回日本トキシコロジー学会学術年会

化学物質によるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにした Percellome 解析 五十嵐勝秀,種村健太郎,中津則之,相崎健一,北嶋聡,菅野純 第34回日本トキシコロジー学会学術年会

アセフェート暴露によるマウス神経行動毒性の発現機構のPercellome解析 種村健太郎,五十嵐勝秀,中津則之,相崎健一,北嶋聡,児玉幸夫,菅野純 第34回日本トキシコロジー学会学術年会

モデル催奇形性物質を用いた発生トキシコゲノミクス(Percellome手法)解析 北嶋聡,相崎健一,五十嵐勝秀,中津則之,菅野純 第34回日本トキシコロジー学会学術年会

H. 知的財産所有権の出願、登録状況

特になし

13. 高感受性集団に於ける化学物質の有害性発現メカニズムの解明及び評価手法開発にかかる
総合研究

研究分担者 藤井 義明 筑波大学 先端学際領域研究センター 客員教授

研究要旨

ダイオキシンなどの多環性芳香族化合物は、催奇型性、発癌のプロモーション作用、クローラクネの発症、内分泌攪乱作用など多岐に渡る生体毒作用を示すが、この多岐にわたる毒性発現の殆どが生体内因子 AhR によって仲介されることが知られている。この生体毒性の発現は、AhR の正常な生理機能の裏面の作用と考えられるので、AhR による毒性発現のメカニズムを理解するには、AhR の正常な働きを理解することが重要である。そのような観点から AhR の癌抑制因子としての働き、AhR の免疫細胞における働き及び AhR と他の受容体型転写因子との相互作用について研究している。今回は、AhR の盲腸癌における抑制因子としての働き、及び抗炎症作用因子としての働きについて報告する。

A. 研究目的

AhR 欠失マウスでは、生後 11 週を過ぎると殆どすべてのマウスに盲腸癌を発症し、大腸の DSS (dextran sodium sulfate) 投与による大腸炎や LPS 投与による腹膜炎に対し易炎症性であることが明らかになった。AhR の大腸癌抑制と抗炎症作用の分子メカニズムについて報告する。

B. 研究方法

AhR 欠失マウス及び野性型マウスの腸組織及びマクロファージや T 細胞などを用いて遺伝子発現の変化や形態学的変化などについて DNA-マイクロアレイ法、RT-PCR 法、抗体染色法及び生化学的・分子生物学的方法を用いて総合的に解析し、AhR 欠失と正常マウスの組織、細胞の比較を行う。

(倫理面への配慮)

動物を扱う実験においては、筑波大学動物実験規則に従って行う。

C. 研究結果

AhR 欠失マウスの大腸癌の発症については、生後 8 週で回盲部に癌の発生が認めら

れ、生後 11 週で 100%の AhR 欠失マウスに癌の発生が認められる。癌は殆どすべて回盲部に発生し、増殖は比較的遅いが、Kaplan-Meyer 曲線でも明らかに AhR 欠失マウスは AhR ヘテロ欠失マウスや野性型マウスに比較して短命になっていた。組織標本をβ-カテニン抗体で免疫染色すると、AhR 欠失マウスではβ-カテニンのタンパク質レベルでの発現が顕著に高くなっていた。AhR 欠失マウスでのβ-カテニンの高い発現は癌の発生がまだ検出されない生後 6 週でも認められた。β-カテニンの mRNA の発現は野性型マウスと比較して殆ど変わらないことから、β-カテニンのタンパク質の蓄積はタンパク質の安定化によることが示唆された。大腸癌の発生では APC 遺伝子がβ-カテニンのユビキチン化とプロテアソームによる分解に働き、癌抑制因子として働いていることが良く知られている。最近、我々は東大分生研の加藤、大竹との共同研究によって、AhR がリガンド依存的に ERα、ERβと AR のユビキチン化とプロテアソームによる分解に関与していることを明らかにした。これはダイオキシンやメチルコラントレンに

よる内分泌かく乱作用を説明する重要なメカニズムと考えられるが、AhR 欠失マウスにおける β -カテニンの蓄積は、 β -カテニンの分解にも AhR が働いている可能性があることを示していると考えられた。その可能性を APC が変異を起こしている DLD-1 や SW480 細胞で調べると β -カテニンは AhR のリガンドである 3MC に依存してユビキチン化され、分解されることが示された。この分解が AhR の siRNA によって阻止されることから、AhR は β -カテニンの分解にも関与していることが確認された。また、APC による発癌との関係を APC^(min/+)マウスと AhR^(+/-)マウスをかけ合わせて APC^(min/+)・AhR^(+/-)あるいは、APC^(min/+)・AhR^(-/-)マウスを作製すると複合変異マウスの回盲部における癌化は顕著に早くおこり、悪性化も早まることが認められた。このことは、大腸癌の発症において APC の系による β -カテニンの分解系と AhR による分解の系が協調していることを示している。

AhR 欠失マウスは、DSS による大腸炎や LPS による腹膜炎モデルに対し、高感受性になっていることが発見され、AhR が抗炎症的に働いていることが明らかになった。LPS を投与したマウスでは、TNF- α の血中濃度が野性型マウスに対し、AhR 欠失マウスでは、投与後 2 時間で顕著に上昇し、続いて向炎症性サイトカインである IL-6 や IFN- γ の血中濃度も急速に増加することが分った。単離したマクロファージでは LPS 刺激に対し、AhR^(-/-)マクロファージでは、IL-1 β の発現が高く、向炎症性サイトカインの合成に関して過敏になっていることが明らかになった。

D. 考察 E. 結論

AhR がリガンド依存的に ER α , ER β 及び AR のユビキチン化に働き、続くプロテアソームによる分解に関与していることが明

らかになった。さらに AhR は β -カテニンの分解と関わっていることが明らかになり、AhR が大腸、特に盲腸において癌抑制因子として働いていることが分った。AhR は小腸、回盲部ではパネート細胞と幹細胞に強く発現しており、AhR 欠失マウスの腸では β -カテニンのタンパク質の異常蓄積が起こり、腸は”Cancer-prone”の状態になっていることが分った。AhR 欠失マウスの腸における β -カテニンの異常蓄積は、 β -カテニンの AhR による分解が停止したことによることが示された。APC^(min/+)・AhR^(+/-)あるいは、APC^(min/+)・AhR^(-/-)の複合欠失マウス AhR を作製すると、がんの発症が早くなることが認められ、両遺伝子の機能的な協調作用が示された。また AhR 欠失マウスは LPS による腹膜炎モデルや DSS による大腸炎モデルに過敏になっており、AhR が抗炎症作用に働いていることが明らかになって来た。その一つの原因として Caspase1 の阻害因子として知られている Pai2 の遺伝子発現が AhR によって正に制御されていて、AhR の欠失が Pai2 の発現低下を来すことにあることが示唆された。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

大竹史明, 藤井義明, 加藤茂明, 転写因子であるダイオキシン受容体はユビキチンリガーゼとして機能する, 蛋白質核酸酵素, 2007年12月号 Vol. 52, 1973-9

Hosoya T, Harada N, Mimura J, Motohashi H,

- Takahashi S, Nakajima O, Morita M, Kawauchi S, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y. Inducibility of cytochrome P450 1A1 and chemical carcinogenesis by benzo[a]pyrene in AhR repressor-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **365**, 562–567 (2008)
- Oshima M, Mimura J, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y. Molecular mechanism of transcriptional repression of AhR repressor involving ANKRA2, HDAC4, and HDAC5. *Biochem Biophys Res Commun.* **364**, 276–282 (2007)
- Nangaku M, Izuhara Y, Takizawa S, Yamashita T, Fujii-Kuriyama Y, Ohneda O, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, Hirayama N, Miyata T. A Novel Class of Prolyl Hydroxylase Inhibitors Induces Angiogenesis and Exerts Organ Protection Against Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **27**, 2548–2554 (2007)
- Matsumoto Y, Ide F, Kishi R, Akutagawa T, Sakai S, Nakamura M, Ishikawa T, Fujii-Kuriyama Y, Nakatsuru Y. Aryl hydrocarbon receptor plays a significant role in mediating airborne particulate-induced carcinogenesis in mice. *Environ Sci Technol.* **41**, 3775–3780 (2007)
- Kawajiri K and Fujii-Kuriyama Y, Cytochrome P450 Gene Regulation and Physiological Functions mediated by the Aryl Hydrocarbon Receptor, *Arch. Biochem. Biophys.* 464, 207–212 (2007)
- Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y and Kato S, Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase, *Nature* 446, 562–566 (2007)
- Goryo K, Suzuki A, Carpio CA, Siizaki K, Kuriyama E, Mikami Y, Kinoshita K, Yasumoto K, Rannug A, Miyamoto A, Fujii-Kuriyama Y, Sogawa K. Identification of amino acid residues in the Ah receptor involved in ligand binding. *Biochem Biophys Res Commun.* 354, 396–402 (2007)
- Sagredo C, Ovrebo S, Haugen A, Fujii-Kuriyama Y, Baera R, Botnen IV, Mollerup S. Quantitative analysis of benzo[a]pyrene biotransformation and adduct formation in Ahr knockout mice. *Toxicol Lett.*, 167, 173–182 (2006)
- Sekine H, Mimura J, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y. Unique and overlapping transcriptional roles of Arnt (Arylhydrocarbon receptor nuclear translocator) and Arnt2 in xenobiotic and hypoxic responses. *J Biol Chem.*, 281, 37507–37516 (2006)
- Negishi T, Kato Y, Ooneda O, Mimura J, Takada T, Mochizuki H, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y, and Furusako S, Effects of aryl hydrocarbon receptor signaling on modulation of Th1/Th2 balance, *J. Immunol.*, 175, 7348–7356 (2005)
- Baba T, Mimura J, Nakamura N, Harada N, Yamamoto M, Morohashi K and Fujii-Kuriyama Y, Ah (dioxin) receptor as a key factor in the regulation of female reproduction. *Mol. Cell. Biol.* 25, 10040–10051 (2005)
- Tauchi M, Hida A, Negishi T, Katsuoka F,

Noda S, Mimura J, Hosoya T, Yanaka A, Aburatani H, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H, and Yamamoto M. Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions. *Mol.Cell.Biol.* 25, 9360-9368 (2005)

Fujii-Kuriyama Y and Mimura J, Molecular Mechanisms of AhR Functions in the Regulation of Cytochrome P450 Genes, *Biochem Biophys Res Commun*, 338, 311-317 (2005)

Tanaka G, Kanaji S, Hirano A, Arima K, Shinagawa A, Goda C, Yasunaga S, Ikizawa K, Yanagihara Y, Kubo M, Kuriyama-Fujii Y, Sugita Y, Inokuchi A, Izuhara K. Induction and activation of the aryl hydrocarbon receptor by IL-4 in B cells. *Int Immunol.* 17, 797-805 (2005)

Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C. Altered thyroxine and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice. *Arch Toxicol.* 79, 260-7 (2005)

Nohara K, Pan X, Tsukumo S, Hida A, Ito T, Nagai H, Inouye K, Motohashi H, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C. Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes. *J Immunol.* 174, 2770-7 (2005)

Kuroda M, Oikawa K, Ohbayashi T, Yoshida K, Yamada K, Mimura J, Matsuda Y, Fujii-Kuriyama Y, Mukai K. A dioxin sensitive gene, mammalian WAPL, is implicated in

spermatogenesis. *FEBS Lett.* 579, 167-72 (2005)

2. 学会発表(発表誌名、巻号、ページ、発行年も記入)
<口頭発表>

Yoshiaki Fujii-Kuriyama, 6th World Congress on Alternative & Animal Use in the Life Sciences, "Molecular mechanisms of AhR action in physiological and toxicological responses", 2007年8月21-25日, HOTEL East 21 Tokyo

Yoshiaki Fujii-Kuriyama, DIOXIN 2007 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Plenary lecture "Mechanisms of Toxicological and Physiological Action of Ah receptor", 2007年9月2-7日, HOTEL Okura Tokyo

Yoshiaki Fujii-Kuriyama, 8th International ISSX Meeting, "Physiological and toxicological functions of arylhydrocarbon (dioxin) receptor in mice", 2007年10月9-12日, SENDAI International Center

藤井義明, 第30回日本分子生物学会年会, 第80回日本生化学会大会 合同大会, マスターズレクチャー, シトクロム P450 とその転写因子ダイオキシン受容体(AhR)の生理機能について, 2007年12月15日, パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

三村純正, 関根弘樹, 大川裕美, 藤井義明, 第30回日本分子生物学会年会, 第80回日本生化学会大会 合同大会, AhR と LPS シグナル伝達系のクロストーク, 2007年12月12日, パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

加藤茂明，藤井義明，大竹史明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，転写因子 AhR は CUL4B 型のリンド依存的ユビキチンリガーゼである，2007 年 12 月 14 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

大竹史明，馬場敦史，高田伊知郎，藤井義明，加藤茂明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，脂溶性低分子リガンドによるユビキチン依存性蛋白分解の直接制御機構，2007 年 12 月 14 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

〈ポスター発表〉

三木ひろみ，大竹史明，高田伊知郎，藤井義明，加藤茂明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

三村純正，関根弘樹，大川裕美，藤井義明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

関根弘樹，三村純正，加納和彦，竹田-志鷹真由子，梅山秀明，山本雅之，藤井義明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80

回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

馬場崇，嶋雄一，大脇亜希子，三村純正，大島基彦，藤井義明，諸橋憲一郎，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

大島基彦，三村純正，山本雅之，藤井義明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

大竹史明，馬場敦史，高田伊知郎，藤井義明，加藤茂明，第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会 合同大会，2007 年 12 月 11 日～15 日，パシフィコ横浜 横浜インターコンチネンタルホテル

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

14. CYP 遺伝子発現を制御する SXR、CAR、AhR 等の薬物受容体と免疫系制御因子 NFκB の相互作用の分子解明

研究分担者 西川 淳一 武庫川女子大学 薬学部 衛生化学研究室 教授

研究要旨

微生物感染やアレルギーにより免疫系が活性化された状態と平常時との化学物質の体内動態の違いを明らかにすることを目的に研究を行っている。細菌感染のモデルとしてリポ多糖を投与したマウス及び卵白アルブミンで I 型アレルギーを惹起したマウスを用い、薬物代謝酵素の誘導を調べた。その結果、薬物代謝酵素の誘導はリポ多糖を投与したマウスで顕著に抑制されたが、アレルギーマウスでは正常に薬物代謝酵素の誘導が見られた。この結果は、免疫系活性化経路の違いによって薬物代謝酵素誘導への影響が異なり、化学物質の体内動態に差異が生じることを示唆している。

A. 研究目的

化学物質に対する感受性が、発生段階や病態など受け手側の状態によって変化することは以前からよく知られている。本研究課題では、このうち、微生物感染やアレルギーなど免疫系が活性化された状態での薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 遺伝子の発現変化を調べている。薬物代謝酵素は体内での化学物質の構造変化を担っており、物質の極性化による排泄促進や代謝活性化を行うので、化学物質の毒性を含めた作用発現を考える上で重要な因子である。そこで、今年度は、細菌感染のモデルとしてリポ多糖 (LPS) を投与したマウス及び卵白アルブミン (OVA) を投与して I 型アレルギーを惹起したマウスに化学物質を投与して、CYP 遺伝子の発現がどう変化するかを調べた。

B. 研究方法

細菌感染モデルマウスでの CYP の発現

BALB/c 系雄マウスに LPS (1 mg/kg) を腹腔内投与して免疫系を活性化した後、3 時間後に化学物質として PCN (pregnenolon-16-carbonitrile) を 50 mg/kg の濃度で腹腔内投与した。さらに、21 時間後に LPS (1mg/kg) を再

び投与して、その 3 時間後に肝臓から RNA を抽出し、CYP3A11 の発現量をリアルタイム PCR で調べた。

薬物代謝系活性化状態における免疫系遺伝子の発現

BALB/c 系雄マウスに LPS (1 mg/kg) を腹腔内投与した後、21 時間後に再び LPS (1mg/kg) を腹腔内投与した。その後、3 時間後に PCN を投与して薬物代謝系を活性化し、24 時間後に肝臓を抽出し、IL1b、IL6、TNFα および ICAM-1 の発現量をリアルタイム PCR で調べた。

I 型アレルギーモデルマウスでの CYP の発現

BALB/c 系雄マウスに OVA とフロイント不完全アジュバンド (FIA) (2 mg/ml OVA 生理食塩水溶液: FIA=1: 1 のエマルジョン) を 50 ml/mouse で腹腔内投与して感作し、2 週間後に再度 OVA (0.1 mg/ml) を腹腔内投与すると I 型アレルギーの典型症状である全身アナフィラキシーが誘導されることを確認した。そこで、OVA+FIA で感作後、14 日目に PCN (50 mg/kg) を腹腔内投与し、その 1 日後に OVA でアレルギーを惹起した後、肝臓から RNA を抽出して、

CYP3A11 の発現量をリアルタイム PCR で調べた。

RNA の抽出と cDNA の合成

肝臓をセパゾール RNA I super(ナカライテスク) 中でホモジナイズして、total RNA を抽出した。得られた total RNA を鋳型として、oligo dIT プライマーと逆転写酵素を用いて cDNA を作製した。

Real-time PCR

SYBER Primer Ex Taq(タカラバイオ株式会社) を用い、(95°C,10sec)で初期変性後、(95°C,5sec)→(62°C,32sec)を 40 サイクルで PCR 反応させ、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) を用いて解析した。

C. 研究結果

LPS 投与による CYP 遺伝子の発現抑制

LPS は、グラム陰性細菌の細胞壁表層にある脂質と多糖の複合体であり、補体を第二経路において活性化させ、マクロファージや他の細胞からのサイトカインや他の免疫調節物質の放出を誘導する。一方、PCN はマウスにおける代表的な CYP3A 誘導剤であり、薬物受容体の PXR(ヒト SXR のホモログ) に結合して、転写レベルで CYP3A の発現を強力に上昇させる。

本実験では、まず LPS を腹腔内投与して免疫系を活性化させ、この状態のマウスに PCN を投与して CYP3A11 の発現誘導を調べた。その結果、免疫系の活性化は有意に CYP3A11 の発現誘導を抑制し (Fig.1)、細菌感染は薬物代謝酵素の誘導を阻害することを示唆するデータを得た。

逆に、PCN によって PXR を活性化し、その状態でサイトカイン遺伝子の LPS による発現誘導を調べた。その結果、PXR の活性化は IL1b、IL6、TNF α の mRNA 誘導を顕著に阻害した

(Fig.2)。これらの結果は、薬物代謝酵素を誘導するシグナル伝達経路とサイトカインを誘導するシグナル伝達経路が相互に干渉し合い、お互いに阻害する関係にあることを示唆している。

I型アレルギーマウスにおける CYP の発現

今回の実験では、即時型アレルギーであるアナフィラキシー反応を起こさせたマウスを作製して、PCN による CYP3A11 の発現誘導を調べた。マウスを OVA+FIA で感作して、14 日後に、再度同一抗原である OVA を注射することにより、典型的なアナフィラキシー反応を起こすことができた (Fig.3)。この時、血清中の IgE レベルの上昇ならびに血圧降下が起きていることを確認している。

このアレルギーモデルマウスを用いて、PCN による CYP3A11 の発現誘導を調べた。無感作群および OVA+FIA 感作後 14 日目に PCN を投与し、その 24 時間後に OVA でアナフィラキシーを惹起して 3 時間後に肝臓から RNA を抽出して CYP3A11 量を調べたと。その結果、無感作群と感作群で CYP3A11 の誘導に有意な差は認められず (Fig.4)、アレルギー状態は薬物代謝酵素の誘導に影響を与えないことが分った。

D. 考察

SXR (Steroid and Xenobiotic Receptor) は、外来異物の受容体として 1998 年に Bruce Blumberg 等によってクローニングされた核内受容体である。SXR は、外来異物依存的に薬物代謝酵素 CYP3A4 の発現を誘導するが、CYP3A4 は臨床的に用いられている薬物の 50%以上の代謝に関わる事が知られている非常に重要な酵素である。さらに、SXR は、Rifampicin、Taxol、Phenytoin、SR12813、Clotrimazole、Mifepristone、Phenobarbital、St John's wort、Ritonavir 等の多様な構造の外来異物をリガンドとし、化学物質の代謝に中心的な役割を果たしている。

薬物投与による免疫系の抑制は、かなり古くから研究されてきたテーマであるが、この現象は単に薬剤の一般的な毒性の結果と考えられてきた。しかし、最近の研究から核内受容体である SXR と免疫系制御因子 NFκB のクロストークの存在が報告され、特異的なメカニズムに関する研究が進展しつつある。

今回、我々はマウスを用いたモデル実験により、PXR(マウスの SXR ホモログ)のリガンドである PCN を投与することにより、免疫系遺伝子の発現誘導が阻害されることを示した。さらに、逆に、LPS で免疫系を活性化させたマウスでは、PCN による CYP3A11 の発現誘導が阻害され、免疫系と薬物代謝系が相互に抑制的な関係にあることが分かった。しかし、I 型アレルギーモデルマウスでは、CYP3A11 誘導に全く影響が認められず、免疫系活性化経路の違いにより、薬物代謝系への影響が異なることが分かった。来年度以降は、動物実験で得られた現象について、分子レベルでのメカニズムを解析していく予定である。

E. 結論

動物実験により、薬物代謝系と免疫系の相互関係について調べた。その結果、細菌感染のモデル系である LPS 投与によっては薬物代謝酵素の誘導は有意に阻害されたが、I 型アレルギーモデルマウスにおいては、変化は認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中西剛、西川淳一 重金属汚染による生物攪乱作用の分子基盤 *細胞工学*26: 1374-1379 (2007)

Jung J, Ishida K, Nishikawa J, Nishihara T. Inhibition

of estrogen action by 2-phenylchromone as AhR agonist in MCF-7 cells. *Life Sci.* 81: 1446-1451 (2007)

Matsumoto A, Mizukami H, Mizuno S, Umegaki K, Nishikawa J, Shudo K, Kagechika H, Inoue M. b-Cryptoxanthin, a novel natural RAR ligand, induces ATP-binding cassette transporters in macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 74: 256-264 (2007)

Ohta K, Ohigashi M, Naganawa A, Ikeda H, Sakai M, Nishikawa J, Imagawa M, Osada S, Nishihara T. Histone acetyltransferase MOZ acts as a co-activator of Nrf2-MafK and induces tumour marker gene expression during hepatocarcinogenesis. *Biochem. J.* 402: 559-566 (2007)

井上大介、松井久恵、清和成、楊敏、胡建英、荒金淳、廣辻淳二、西川淳一、池道彦 PRTR 化学物質の各種核内受容体に対する結合性 *水環境学会誌*30: 89-94 (2007)

Horiguchi K, Arai S, Nishihara T, Nishikawa J. AIB1 promotes DNA replication by JNK repression and Akt activation during cellular stresses. *J. Biochem.* 140: 409-419 (2006)

Hari S, Nishikawa J, Horiguchi K, Iida M, Nishihara T. Anti-androgenic activity of n-nitrosodibenzylamine, n-nitrosodiphenylamine and n-nitrosodicyclohexylamine. *J. Health Sci.* 52: 522-531 (2006)

Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Itoh N, Nishikawa J, Tanaka, K. Organotin compounds enhance 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in human choriocarcinoma Jar cells: potential promotion of 17β-estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochem. Pharmacol.* 71: 1349-1357 (2006)

Nakanishi T, Nishikawa J, Tanaka, K. Molecular targets of organotin compounds in endocrine disruption: do organotin compounds function as aromatase inhibitors in mammals? *Environ. Sci.* 13: 89-100 (2006)

Nishikawa J. Imposex in marine gastropods may be caused by binding of organotins to retinoid X receptor. *Marine Biology.* 149: 117-124 (2006)

Nakanishi T, Nishikawa J, Hiromori Y. et al. Trialkyltin compounds bind retinoid X receptor to alter human placental endocrine functions. *Mol. Endocrinol.* 19: 2502-2516 (2005)

Osada S, Kurita M, Nishikawa J, Nishihara, T. Chromatin assembly factor Asf1p-dependent

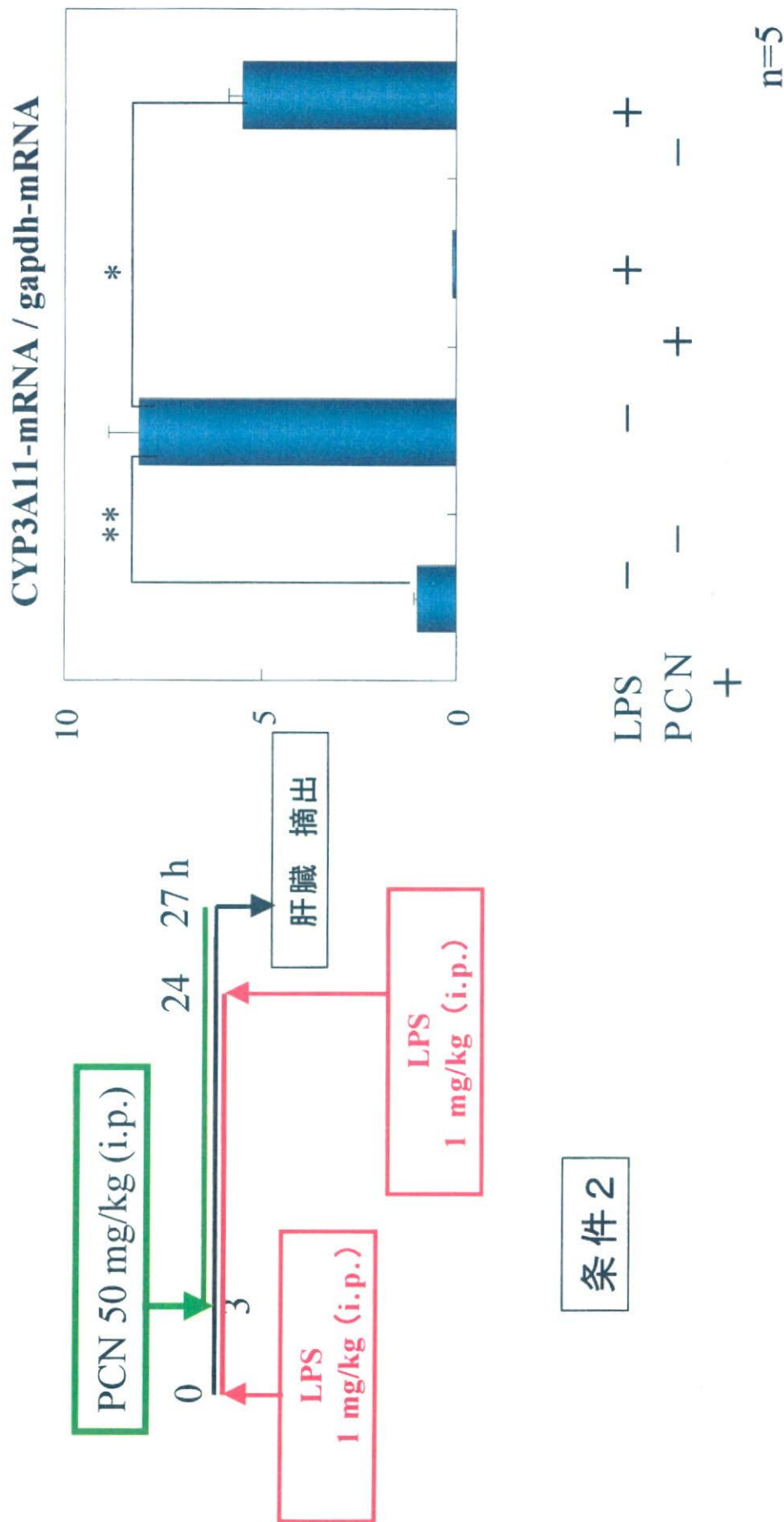
occupancy of the SAS histone acetyltransferase complex at the silent mating-type locus HMLa. *Nucleic Acids Res.* 33: 2742-2750 (2005)

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

なし

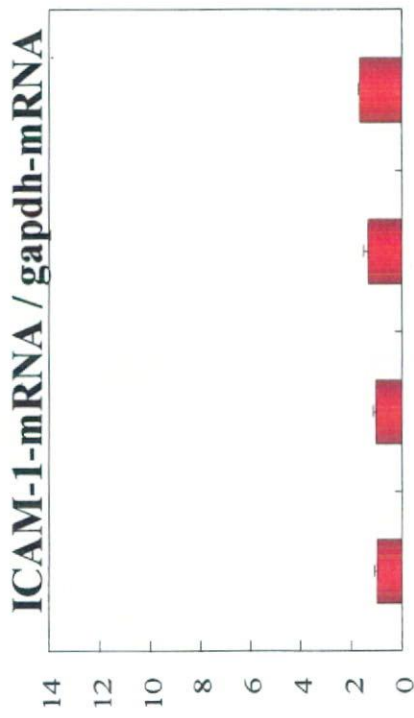
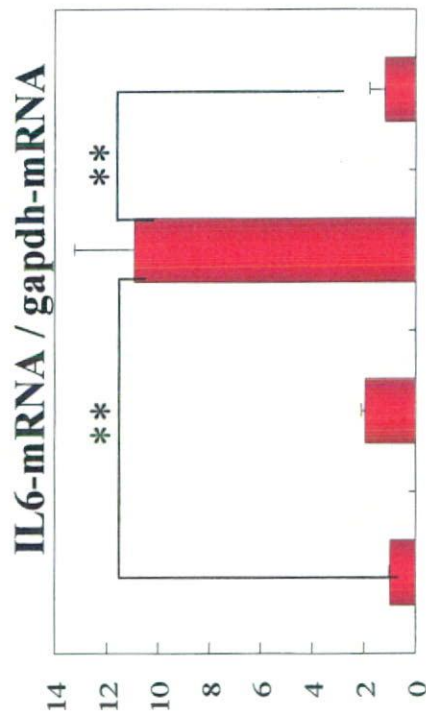
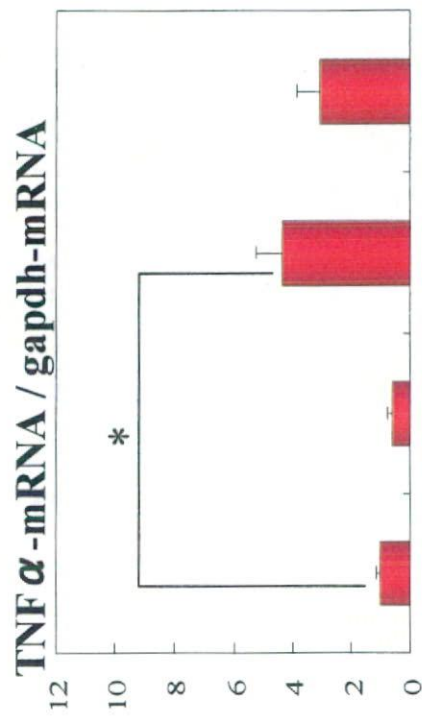
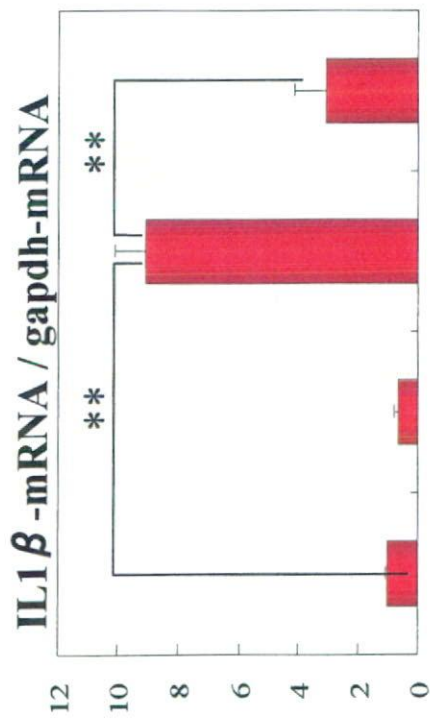
Balb/c マウス ̎

LPSの投与時期、PCNの投与量の変更



*, p<0.05; **, p<0.01; Tukey-Kramer's Analysisによる。

Fig.1 リポ多糖(LPS)投与のCYP3A11発現誘導に対する影響



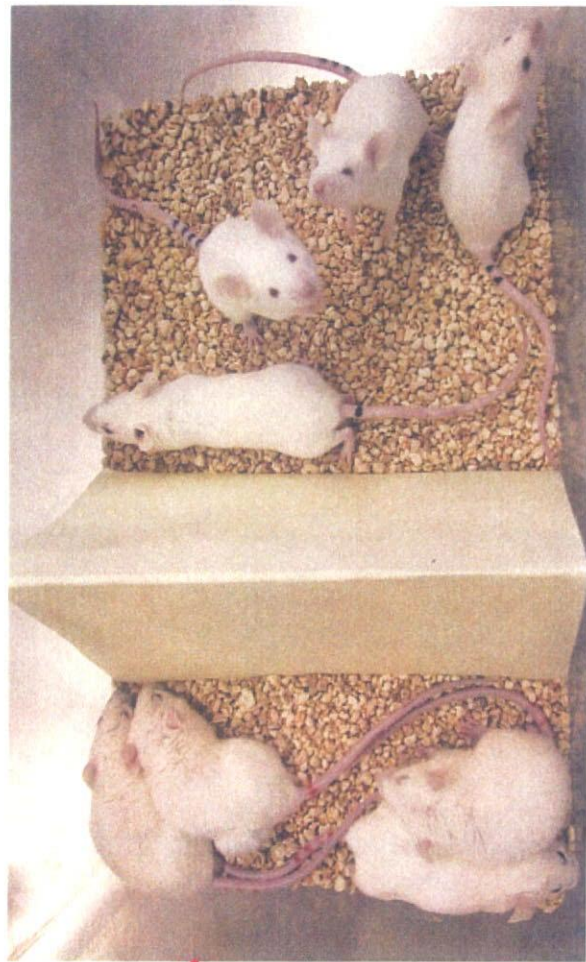
LPS - - + +
 PCN - - + -
 +

LPS - - + +
 PCN - - + -
 +

*, p<0.05; **, p<0.01; Tukey-Kramer's Analysisによる。

Fig.2 薬物受容体PXRの活性化状態におけるNFκB標的遺伝子の発現誘導

OVA感作後、2W目
に
OVA惹起(i.v.)直後



針刺し刺激後、2W目に
OVA惹起(i.v.)直後



腹部を床につけ、静止している。
血管拡張が観察される。



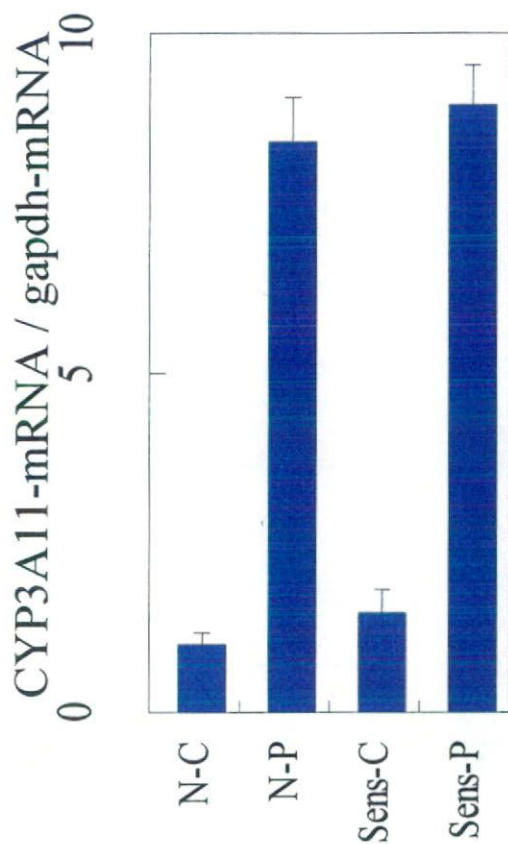
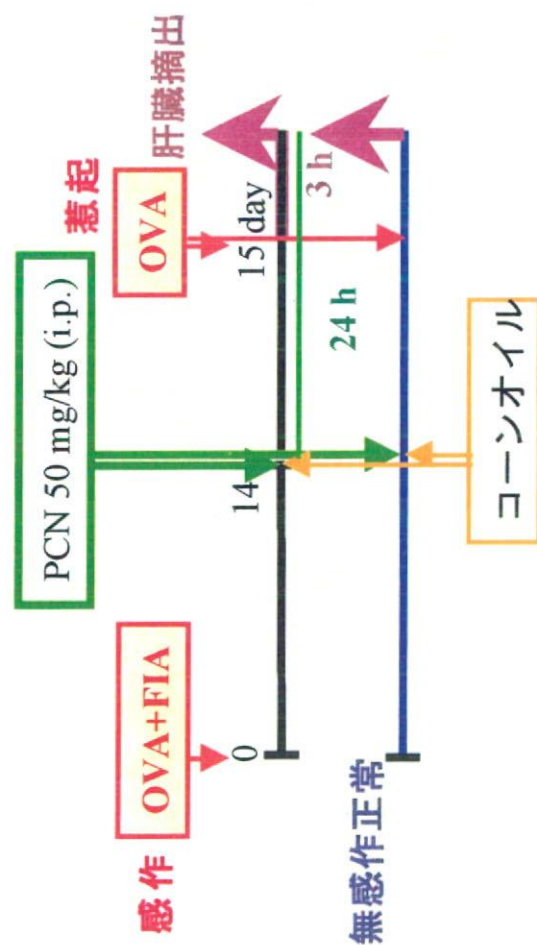
活発に活動している



Fig.3 卵白アルブミン(OVA)惹起直後のアナフィラキシー状態のマウス

＜動物＞ Balb/c マウス(♂, 8W)

＜タイムスケジュール＞



N-C: 無感作でPCN無、N-P: 無感作でPCN有
Sens-C: 感作でPCN無、Sens-P: 感作でPCN有

OVA+FIA 感作: 2 mg/mL OVA生理食塩水溶液: FIA=1:1のエマルジョン (50 μ L / mouse) i. p.

OVA 惹起: 0.1 mg/mL OVA生理食塩水溶液 (100 μ L / mouse) i. v.

OVA: 卵白アルブミン、FIA: フロイント不完全アジュバント

n = 5

Fig.4 I型アレルギーマウスにおけるCYP3A11発現誘導

【小児などの高感受性集団の評価に関する国際動向調査研究】

15. 形態形成期への影響を中心とした研究動向に関する OECD/WHO 関連等ハーモナイゼーション総括

分担研究者 井上 達

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 センター長

研究要旨

本研究は、昨年度終了した「内分泌かく乱性確定試験法および内分泌かく乱性試験法における評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究」で担当したのと同様、向後3年間、引き続き「OECD/WHO 関連等ハーモナイゼーション総括」との課題で、経済開発協力機構 OECD と世界保健機構 WHO で進められている試験法の開発や基礎研究の推進の課題と、本邦における内分泌かく乱化学物質(EDC)問題に関する調査・研究とが、スムーズな国際相互協調の下で推進せられるよう、当研究班を通じて必要な情報収集を行い、また、本邦としての独自の情報の発信や提案を行うことを目的としている。ウェイブリッジ会議（「ヒトの健康と野生生物への内分泌かく乱化学物質問題のインパクトに関する欧州ワークショップ」, 1996）以来 昨年末までの10年間にわたって、OECD と WHO は、WHO が EDC の定義の取りまとめ、リサーチ・インベントリの集約、およびグローバル・アセスメントの出版を行い、OECD がほ乳類、環境生物、試験管内試験の3分野から各種の試験法の開発を進めることで、相互に協調して活動を行ってきた。新しい10年紀に入ってこの1年の欧州共同体、米国 EPA、ならびに OECD と WHO の動きを見ると、それぞれの独自色が強まり、研究方向に散逸傾向が見える。これらの動向はいましばらく静観することとして、この新しい10年紀のはじめにあたって、いま求められている課題について、整理した。

A. 研究目的

本分担研究の目的は、諸国際組織における現段階での研究・調査活動の到達点を整理し、今後の課題を明らかにすることにある。すなわち、経済開発協力機構 OECD と世界保健機構 WHO で進められている試験法の開発や基礎研究の推進の課題と、本邦における内分泌かく乱化学物質(EDC)問題に関する調査・研究とが、スムーズな国際相互協調の下で推進せられるよう、当研究班を通じて必要な情報収集を行い、また、本邦としての独自の情報の発信や提案を行うことが研究の目的である。

B. 研究方法

諸国際組織における現段階での研究動向を整理すると同時に、併せて、平成18年11月へル

シンキで開催されたウェイブリッジ+10 国際会議（1996 にロンドン郊外のウェイブリッジで開催された「ヒトの健康と野生生物への内分泌かく乱化学物質問題のインパクトに関する欧州ワークショップ」の開催10年を記念して開催されたワークショップ）における討議事項に即して現状を検討し、内分泌かく乱化学物質問題の諸課題の到達点と今後の課題を抽出することを意図して整理した。

C, D. 結果と考察

欧州委員会(EC)、世界保健機構化学品安全計画 WHO/IPCS、経済開発協力機構 OECD（環境・健康・安全性部門）などを中心に、それらから報告されている EDC 研究活動の現状をまとめた。その概略は以下の通り。

経済開発協力機構 OECD は、従来の枠組みに沿って、哺乳綱(VMG-mammalian)、環境生物(VMG-eco)、非動物試験(VMG- Non-Animal)の3分野から各種の試験法の開発を進めている。ここでは、本邦をリード国とした試験法、子宮腫大反応法のバリデーションが進んでいる他、ハーシュバーガー法、試験管内試験法、さらには環境生物試験法の開発が進展している。

世界保健機構 WHO では、2002年のグローバル・アセスメントの出版をもって一区切りをなし、その後の内分泌かく乱化学物質問題の対象をこどもの問題に集約して、その一環として検討を進めているように見える。

米国の内分泌かく乱研究諸組織の中では、昨年末から今年に掛けて、NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences)によって、ビスフェノールAに関する2つの評価会議、すなわち CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction)による専門家パネル会議と、NIEHS のスポンサーによる研究者グループによるワークショップとがそれぞれ開催された。両者の論旨内容は大きく乖離しているが、注目される点は、CERHR の報告が裏付けとなる報文を紹介するものでなく、既存の報文に対する批判的評価が中心となっているのに対して、NIEHS ワークショップの報告は、文献の紹介を中心としたレビューの内容になっている点で、前者の主催者による“論駁成功”との宣伝文書の結論にあるほどには、両者の比較は単純ではない。

最後に、欧州共同体と OECD は協力して、平成 18 年 11 月ヘルシンキで、「ウェイブリッジ+10 国際会議」と称するいわゆるウェイブリッジ会議開催 10 年を記念したワークショップを開催した。新しい 10 年紀にあたって求められている課題について、このワークショップで取り上げられた論点に沿って、中心的な討論を行った。その主な論点は、以下の通りである。

1. 胎生期発生成長過程への影響:

不可逆性形態変化と、特異的分別性遺伝子発現についての研究が始められている。とくに特異的分別性遺伝子発現の抽出には、ストカスティックな発現プロフィールをカバーする電算生物学の支援が必要である。

2. 胎生期発生成長過程曝露の神経行動への影響:

性分化と性行動への影響については、行動指標についての多くの研究エンドポイントが設定準備されつつある。小野班で取り上げられている行動指標については、海外団体への、より効果的な発信が重要になっている。

3. 低用量影響、相加・相殺効果:

背景メカニズム毎の比較研究については、欧州共同体を中心に、相加・相殺効果に関するあたらしい実験データとその報文が徐々に増加している。

4. 発がん蓋然性と促進加齢影響:

ダイオキシンやビスフェノールAの長期曝露実験データが報告されている。ダイオキシンは、ADI 設定にも用いられた Kociba のデータで知られるとおり、薬物代謝性のエピジェネティック発がんを惹起するが、他方、これに関与する異物受容体 AhR は、生理的には、抑制遺伝子としての機能をもった、寿命延伸遺伝子であることが見いだされた (Hirabayashi Y, et al. Organohalogen Compounds, 69: 357-10, 2997)。他方、BPA については、早発老化とエピジェネティック発がんの亢進が観察されている。

5. ヒト影響の限定性とヒト曝露:

ヒトの曝露環境と環境生物の曝露環境の相違が指摘されている。ヒトに内分泌かく乱が生ずる蓋然性は、指摘されつつあるものの、他方、ヒトが食品や上水由来に摂取する内分泌かく乱化学物質の曝露リスクは、限りなく低く、傷害が発生する可能性も限りなく低いという考え方が有力である。他方、環境生物の曝露リスクは、現実的であり、十分なフォローアップが必要と指摘されている。

6. 内分泌器官の拡張:

免疫系を含む高次生命系(含・核内受容体、ステロイドホルモン系シグナル、etc.)、肝、脂肪織、マクロファージ・・・では、いずれも、性ホルモン受容体や核内受容体の発現が見られ、これに伴って、これらの臓器は、内分泌器官と同様の振る舞いを見せることが明らかになりつつある。肝や脂肪織を内分泌器官として取り扱うことには、疑義が伴うが、骨組織など、事実上、そうした取り扱いを受け入れようとする声も見られる。

7. 内分泌かく乱概念の拡張

前項の認識に伴って、メタボリック症候群のような病態に対して、内分泌かく乱の影響と受け止める考え方も普及しつつある。内分泌かく乱化学物質の生体作用として、促進加齢の蓋然性を惹起、植物ホルモン影響への警告が出されつつあり、慎重な取り扱いに関する、自助努力が必要である。

8. 症候群としての概念付け

内分泌かく乱症候群、Weybridge- Helsinki 症候群、etc. などの概念付けが提案されつつある。ヒトで直接影響が証明され得るかに疑念をなしとしないが、内分泌ホルモン受容体や核内受容体、異物受容体などが誘因となった、疾患・症候群としての概念付けが注目されるか。

E. 結論

内分泌かく乱化学物質問題は、1) 化学物質がヒトを含む哺乳綱動物の内分泌系に影響を与える可能性への疑問(メカニズム)、2) 動物実験で影響の見られない低用量での影響への疑問(低用量特異性)、3) 実環境中での曝露実態への疑問(曝露評価)が当初から投げかけられていた疑問であった。グローバル・アセスメントの編纂過程で1500件を超える報告を検討する中で明らかになったことは、世界の事例の中では、これらのいずれかの条件が崩れた時に、ヒトを含む様々な生物に内分泌かく乱現象

が現実に起こっているという事実であった。そして、全ゲノム解読の終了とともに、ヒト以外の他の種に惹起され得る事象は、種を超えた危惧を持つべきであろうという生物学的蓋然性のもとに、内分泌かく乱化学物質問題を既知の事象として、それらに対応した研究施策を図らなければならないであろう、という認識であった。

しかしながら、この認識は、未検討のまゝ論理が展開されており、臨界点曝露情報、開発途上国における曝露実態、相乗・相加効果の如何、などの基礎とともに、リスク評価の展望などがまったく検討から除外されている。平成17年、1年間の研究の進展を見ると、それらが少しづつ埋まってきているようである。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 総説

井上達(2007). 新しい視点からみたトキシコロジー—発生・成長・老化—. In トキシコロジーの到達点と新しい展望—多様性科学としてのトキシコロジー—(堀井郁夫, Ed.), pp. 15-48. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会, 名古屋.

2. 学会発表

井上達、尹秉一、児玉幸夫、菅野純、藤井義明、平林容子: ベンゼンの造血障害発現機構: 多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髓特異的異物代謝の関与の役割について. 第69回日本血液学会総会(2007.10.11)[横浜, プログラム・抄録集 pp159; 2007][Inoue T, Yoon BI, Kodama Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. Benzene induced hematotoxicity: Role of AhR and possible bone marrow specific Cyp2E1 expression.

69th Annual Meeting for the Japanese Society of Hematology (2007.10.11) [Yokohama, Meeting Abstract 159; 2007]]

井上 達、尹 秉一、李 光勲、金子豊蔵、黒川雄二、菅野 純、藤井義明、平林容子: AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 第 66 回日本癌学会総会(2007.10.3) [横浜, (日本癌学会総会記事pp122; 2007)] [Inoue T, Yoon BI, Li GX, Kaneko T, Kurokawa Y, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y, Hirabayashi Y. AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2007.10.3) [Yokohama, Proceedings 122; 2007]]

井上 達、平林容子. ギンペルツ函数を指標としたトキシコロジーにおける加齢変化の意義について第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007.6.28) [東京, (The Journal of Toxicological Sciences, **32** suppl., S90; 2007)] Inoue T, Hirabayashi Y. Relationship between toxicology and aging with a special reference to Gompertzian survival expression. The 34th Annual Meeting for The Japanese Society of Toxicology (2007.6.28) [Tokyo, The Journal of Toxicological

Sciences, **32** suppl., S90; 2007]

Inoue T, Hirabayashi Y. Gompertzian expression of the lifespan elucidates a theoretical and toxicological ultimate risk. International Congress of Toxicology XI (2007. 7.18) [Montréal, Canada, Meeting abstract PW12.259]

井上 達、平林容子: 話題提供「老化と環境化学物質生体応答」日本基礎老化学会第 30 回大会(2007.6.22) [札幌, (基礎老化研究 31(2); 44, 2007)] [Sapporo, Biomedical Gerontology 31(2); 44, 2007]]

井上 達、松下智哉、五十嵐勝秀、菅野 純、平林容子: 一般口演「環境因子」第 96 回日本病理学会総会(2007.3.15) [大阪, 日本病理学会会誌 96: 224; 2007] [Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: (英文タイトルの登録無し) . 96th Annual Meeting for the Japanese Society of Pathology (2007.3.15) [Osaka, Proceedings of the Japanese Society of Pathology 96(1): 224; 2007]]

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

16. POPs を中心とした有害性評価手法における高感受性集団対応に関する国際動向調査研究

研究分担者	広瀬明彦	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	原田友昭	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室	研究員
研究協力者	平田睦子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	鎌田栄一	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室	主任研究官
研究協力者	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室	室長

研究の要旨

本研究は、POP を中心とした化学物質暴露における高感受性集団に対応した応有害性評価手法研究の国際動向調査を行うことにより、今後のリスクアセスメント手法開発研究のための情報収集を目的としている。今年度は、第 27 回ハロゲン化有機環境汚染物質と POPS に関する国際シンポジウムに参加し、POP を中心とした化学物質暴露に対して脆弱な集団に関しての特有な有害性発現メカニズムや高感度の新評価手法の開発に関する研究、あるいはリスクアセスメントに関する最新の国際動向を調査した。

A. 研究目的

高感受性集団や小児などの化学物質暴露に対して脆弱な集団に関しての有害性評価やリスクアセスメントの手法に関しては、国際的に確立されたものは存在しない。手法開発には、恒常性維持メカニズムの中で、低用量から受容体を介するような有害的反応を高感度で検出すると共に、分子メカニズムに立脚したものである必要がある。従来の有害性評価基準とは異なるリスク評価法の確立が必要である。本研究では以上の観点から POP を中心とした化学物質暴露における高感受性集団に対応した応有害性評価手法研究の国際動向調査を行うことにより、今後のリスクアセスメント手法開発研究のための情報収集を目的としている。

B. 研究方法

今年度は、2007 年 9 月に東京で開催された第 27 回ハロゲン化有機環境汚染物質と POPS に関する国際シンポジウムに参加し、POP を中心とした化学物質暴露に対して脆

弱な集団に関しての特有な有害性発現メカニズムや高感度の新評価手法の開発に関する研究、あるいはリスクアセスメントに関する最新の国際動向を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒト 個別の症例や個別の試料を用いたり 実験動物を使用したりした研究ではなく、主に調査研究を行なったものであるため、特に倫理的に配慮すべき事項はないと考えられた。

C. 研究結果

本国際シンポジウムの発表中で、ダイキシン類や PCB、臭素化難燃材を中心とした胎児期暴露による生体影響のメカニズム等に関する研究に発表について、その概要をまとめた。

「水酸化ポリ塩化ビフェニル暴露によるラット脳発達における遺伝子発現変化」

PCB の代謝物である水酸化ポリ塩化ビフェニル(OH-PCB)の誘導体は内分泌かく乱

作用を持つ。そのため、脳の発達に対する OH-PCB 暴露の悪影響の懸念が増している。というのも脳の発達は、その人生を通じて内因性のホルモン類に最も影響されるからである。本研究において、筆者らはラット脳（大脳皮質、海馬と線条体）の発達における OH-PCB 暴露により変化する遺伝子発現を評価した。妊娠 7 日から出産後 1 日まで 1mg/kg/day の容量を投与することで、甲状腺ホルモン崩壊作用が確認される 4-ヒドロキシ 2,2',3',4',5'-pentachlorobiphenyl (OH-PCB106) を母体に作用させることにより、グルタミン酸受容体と開口分泌関連の遺伝子の mRNA の発現レベルが有意に変化し、有意な領域特異性を示した。ヒト血液中の主要な同族体である 4-ヒドロキシ 2,2',3',4',5',6-heptachlorobiphenyl (OH-PCB187) を 1mg/kg の量で PND2 に新生児暴露させることで、投与 5 時間後（広範囲の遺伝子発現分析によって確認された）の転写/翻訳に関する遺伝子の mRNA の発現レベルが変化した。明確な経路は本研究では定量的に確認できなかった。しかしながら、甲状腺ホルモンに反応する 2 つの遺伝子 (neurogranin と myelin basic protein) の mRNA は OH-PCB187 暴露によって減少し、脳発達時におけるこの同族体の抗甲状腺ホルモン様活性が示唆された。

本研究に使用した 2 種類の OH-PCB はいずれも抗甲状腺ホルモン様活性を示した。これにより、OH-PCB 暴露によるターゲットは脳発達期の甲状腺ホルモンであることが示唆された。

「PCB 混合物のリスク評価のための相対的強度を用いた神経毒性強度を用いたスキームの開発」

PCB はいくつかの作用様式によって人間と動物に毒性影響をおよぼす。最も有名な作用様式はダイオキシン様 PCB の aryl hydrocarbon receptor への結合である。しかし、

他の PCB 同族体は、異なる作用様式を持つ。ジ・オルト置換された非共平面 PCB は、Ca²⁺ homeostasis に依存する細胞内のシグナル伝達経路を妨害し、protein kinase C の転座、神経伝達物質放出と取り込みの調節、活性酸素種の形成、甲状腺関連の効果に対し変化をもたらす。ここで、筆者らはダイオキシン様 PCB に対する TEF スキームで考慮されない PCB 同族体に対する相対的強度 (REP) のスキームを提案できると考えられる。

オルト置換された非共平面の PCB 同族体に対する多くの作用様式が神経毒性作用に関係したため、この相対的強度スキームは Neurotoxic Equivalent (NEQ) スキームと称される。NEQ 値は、ダイオキシン様 PCB 同族体に対する有名な TEF 値と類似の方法で開発された。NEQ スキームには、3 つの主な利点がある：

- (1)異なる作用様式とみなした議論の推奨と関連する PCB 同族体作用強度差に関する考察の奨励
- (2)PCB 混合物の毒性予測と非共平面 PCB の他の特異的な作用様式の識別
- (3)将来的な PCB 混合物のリスクアセスメントの改善

また、この NEQ スキームは 3 つの有益な結果を生む。

- (1) NEQ スキームが、作用様式の違いから生じる各効果による同族体作用強度差を予測するのに利用できる。
- (2) PCB 混合物の毒性を予測する NEQ スキームの研究が PCB によってもたらされる作用様式の識別に役立つ。
- (3) 混合物中に存在する非共平面 PCB 同族体の毒性を評価する定量的スキームが PCB 混合物のリスクアセスメントを改良すると考える。