

別添 4

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

発生-発達期ビスフェノール A 暴露によるエピジェネティック影響解析

分担研究者 五十嵐勝秀

国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・主任研究官

【研究要旨】

発生 - 発達期におけるビスフェノール A 暴露に伴うゲノムへの影響を DNA メチル化変化の有無について網羅的な観点から解析した。妊娠期から離乳期まで飲水投与されたマウス雄成体海馬における DNA メチル化状況を、メチル化シトシン結合蛋白 MBD2 によるメチル化 DNA 断片濃縮とプロモーター領域に特化したタイリングアレイにより検討した結果、ビスフェノール A 暴露に伴い顕著な変化が認められる領域が複数見出された。今後更に検証を進め、本現象の生理的意義の解明を進める。

A. 研究目的

中枢神経系が正常に発達する過程に DNA メチル化を始めとするエピジェネティック制御が関わっていることが報告されている。DNA メチル化は主に発達期に確立されることが明らかになっており、その後は細胞の性質を維持する、いわば「細胞記憶」を支える仕組みの一つとして働くと考えられている。よって、DNA メチル化パターンの確立過程に影響を与える化学物質は、細胞の性質を恒久的に変え、その影響が記憶され長く残る深刻な作用を有すると考えられる。

一方で、アグーチイエローマウスを用い

た解析により、ビスフェノール A が DNA メチル化に影響を与えうることが報告されている。アグーチイエローマウスは毛色に関わる agouti 遺伝子上流にトランスポゾンの挿入があり、野生型より agouti 遺伝子の発現が高く、黄色い毛色を示す。そのトランスポゾン配列がメチル化され、agouti 遺伝子の発現が低下すると野生型同様の毛色になる。よって、agouti 遺伝子上流のトランスポゾン配列の DNA メチル化状態を毛色で推測することが可能であり、ビスフェノール A 等の作用が調べられた。その結果、交配前から離乳までの投与により、ビスフェノール A や

GenisteinがDNAメチル化を変化させるという報告がなされている(PNAS. 2007:104:p.13056-13061.)。しかし、これがagouti遺伝子上流のトランスポゾン配列に限った作用であるか、ゲノムの他の領域にも生じる影響であるかは不明であり、生理的意義の解明も進んでいない。一方、研究手法の進展により、今やゲノムDNAのメチル化状況を網羅的に調べる手法が開発され利用可能になっている。

本研究ではこの手法を活用し、ビスフェノールA暴露に伴う中枢神経系のDNAメチル化変化について解析を行う。

B. 研究方法

<マウス海馬からのゲノムDNA精製>

C57BL/6NCrSlc マウスに交配時から離乳期までビスフェノールAを飲水投与した。飲水中のビスフェノールAの用量は、ビスフェノールAのTDIである50ug/kg/日を踏まえ、その前後を挟むように、0.1, 1, 10ppmとした。15週齢時に雄から海馬を採取後、ゲノムDNAをキアゲン社 All prep DNA/RNA mini kitにより精製した。一群のサンプル数は4とした。

<メチル化DNAの分離精製>

海馬から抽出精製したゲノムDNAを超音波処理にて破碎し、100~400bpの断片とし、

メチル化DNA結合蛋白質MBD2を用いたメチル化DNAの分離精製を行った。詳細は本操作をキット化しているMethylcollector (Active motif社)のプロトコールに従った。

<Promoter arrayによる解析>

Mouse Promoter 1.0R Array (Affymetrix社)にてデータを取得した。Affymetrix社のプロトコールに従い、DNAを増幅し、uracil-DNA-glycosylaseを用い短鎖化し、3'末端をビオチンラベルしたターゲット液をハイブリさせ、ストレプトアビジン-phycoerythrinにて染色し、蛍光シグナルデータを得た。

<データ解析>

Promoter arrayから得られたデータは、Affymetrix社のTAS(Tiling Analysis software)により数値化し、IGB(Integrated genome browser)を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、下記、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。「国立医薬品食品衛生研究所・動物実験の適正な実施に関する規程(平成19年4月版)」

C. 研究結果

DNA メチル化状況を網羅的に調べる手法として、メチル化シトシン DNA 断片を濃縮する方法と、DNA マイクロアレイ技術を併用した手法を用いた。メチル化シトシン DNA 断片は MBD2 のメチル化シトシン結合領域を用いた手法を使い、DNA マイクロアレイは転写開始点の上流・下流約 10kb に対応するプロンプをほぼ全遺伝子について網羅した Mouse Promoter 1.0R Array (Affymetrix 社) を用いた。データは TAS (Tilling array analysis software) により Bandwidth:250 でコントロールをゲノム DNA のデータとして解析し、IGB(Integrated genome browser)を用いて比較した。

妊娠期から離乳期までビスフェノール A を飲水投与された仔マウスについて、15 週齢時に海馬領域のゲノム DNA を精製し、網羅的 DNA メチル化解析を行った。その結果、図 1 に示すように DNA メチル化状況が顕著に変化している領域が認められた。そのような領域は染色体 2 番 (1 ヶ所)、7 番 (3 ヶ所)、9 番 (2 ヶ所)、10 番 (1 ヶ所)、14 番 (1 ヶ所)、16 番 (1 ヶ所)、17 番 (1 ヶ所)、19 番 (1 ヶ所) の合計 11 ヶ所で見出された。それらの領域に含まれる遺伝子を調べたところ、すべて Olfactory receptor 遺伝子がクラスターを形成している領域であった。各領域は 1000kbp を超える長さであり、常用される比

較的短い配列内の特徴検索を行うことは容易ではないため、現在、良い特徴解析方法を模索している。

D. 考察

今年度の検討により、ビスフェノール A の発生-発達期暴露によって海馬ゲノムの DNA メチル化が変化することが示唆された。そしてその変化はゲノム上の比較的限られた領域に認められ、その領域内には Olfactory receptor 遺伝子のクラスターが見出されるなど何らかの配列上の特徴を有していることが示唆された。

まず本結果が妥当であるか、今回用いたのとは異なる手法で検証する必要があると考えているが、見出された領域が長いため、DNA メチル化解析でよく用いられる手法であるバイサルファイトシーケンス法など短い領域に対応する手法を適用することは困難である。そこで、近年になって活用が広がっている次世代シーケンス法を併用した解析手法による検証を試みるべく準備を進めている。

E. 結論

発生 - 発達期のマウスへのビスフェノール A 飲水投与により、成長後の海馬の DNA メチル化状況に変化が生じることが示唆さ

れた。その結果の検証を進めるとともに、生理的意義の解明を進めることが肝要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

Fujiki R, Hashiba W, Sekine H, Yokoyama A, Chikanishi T, Ito S, Imai Y, Kim J, He HH, Igarashi K, Kanno J, Ohtake F, Kitagawa H, Roeder RG, Brown M, Kato S. GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination Nature. 2011 Nov 27. [Epub ahead of print]

Matsukura H, Aisaki K, Igarashi K, Matsushima Y, Kanno J, Muramatsu M, Sudo K, Sato N. Genistein promotes DNA demethylation of the steroidogenic factor 1 (SF-1) promoter in endometrial stromal cells. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Aug 26;412(2):366-72. Epub

Baba A, Ohtake F, Okuno Y, Yokota K, Okada M, Imai Y, Ni M, Meyer CA, Igarashi K, Kanno J, Brown M, Kato S. PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. Nat Cell

Biol. 13, 669-676(2011).

Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y. Endocrine disrupter bisphenol A increases in situ estrogen production in the mouse urogenital sinus. Biol Reprod. 84, 734-742(2011)

学会発表

五十嵐勝秀

Epigenetics と MicroRNA の相互制御

[第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会
シンポジウム 毒作用発現における
microRNA とエピジェネティクスの役割]
2011 年 7 月

H. 知的財産所有権の出願、登録状況

特になし

Chr2

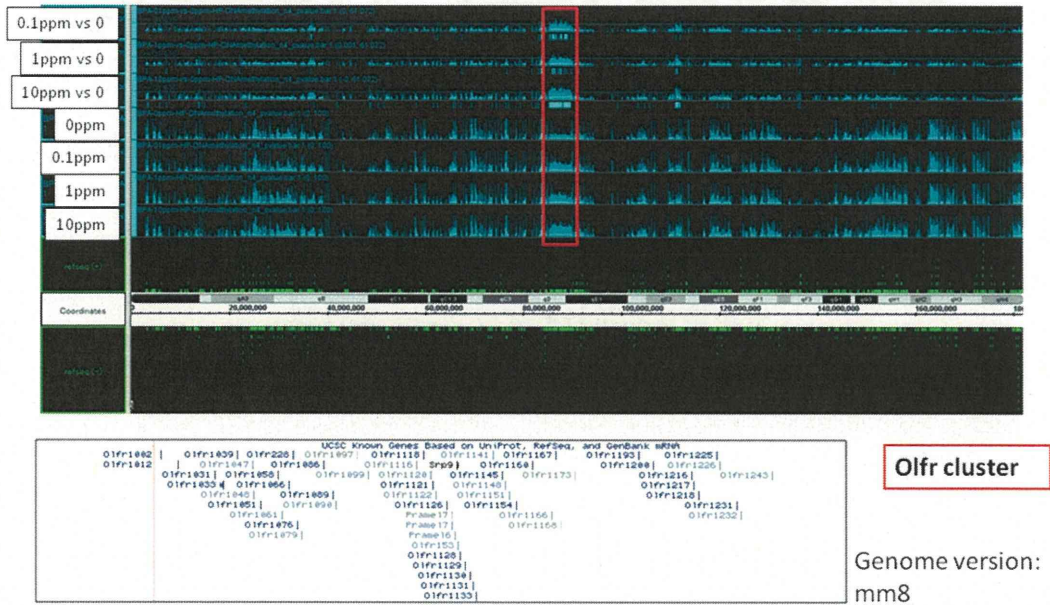


図1 BPA 投与によるマウス雄海馬ゲノム DNA メチル化状況の変化

ゲノム DNA を超音波処理にて 500bp 程度に断片化し、MBD2 タンパク質でメチル化シトシン断片を濃縮後、Mouse Promoter 1.0R Array (Affymetrix 社) にてデータを取得した。例として 2 番染色体の状況を示した。上 3 段が溶媒群とビスフェノール A 群を比較したもので、変化が顕著な領域の選別に用いた。下 4 段は各群のデータ。四角で囲んだ領域はビスフェノール A 群で顕著な DNA メチル化を示した領域。この領域には Olfr cluster が含まれていた。

発生-発達期ビスフェノールA暴露による エピジェネティック影響解析

五十嵐 勝秀
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

BPAのDNAメチル化影響？

Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development
Dana C Dolinoy, Dale Huang, and Randy L Jirtle PNAS Dolinoy, D. C., Huang, D., & Jirtle, R. L. (2007), 104(32), 13056-13061.

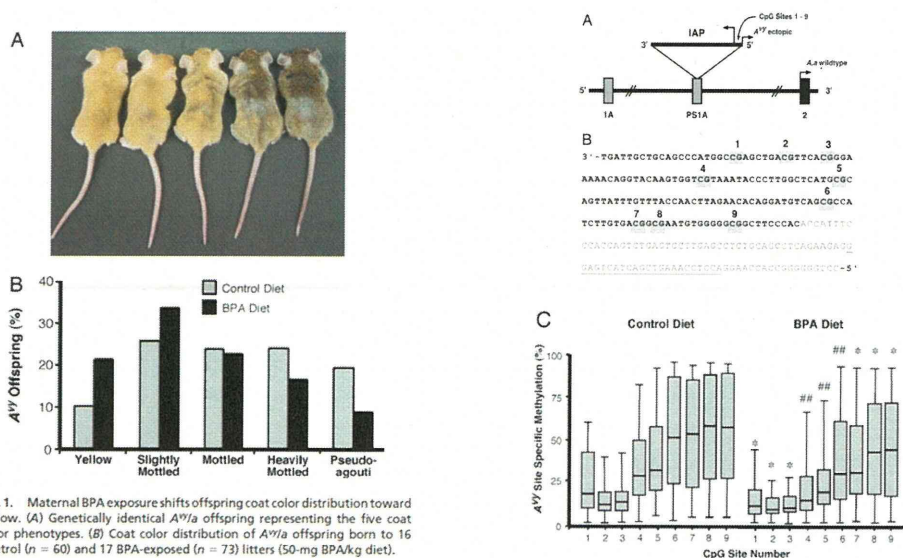


Fig. 1. Maternal BPA exposure shifts offspring coat color distribution toward yellow. (A) Genetically identical A^{y/a} offspring representing the five coat color phenotypes. (B) Coat color distribution of A^{y/a} offspring born to 16 control (n = 60) and 17 BPA-exposed (n = 73) litters (50-mg BPA/kg diet).

BPA: 5mg/kg飼料 交配2週間前～離乳まで

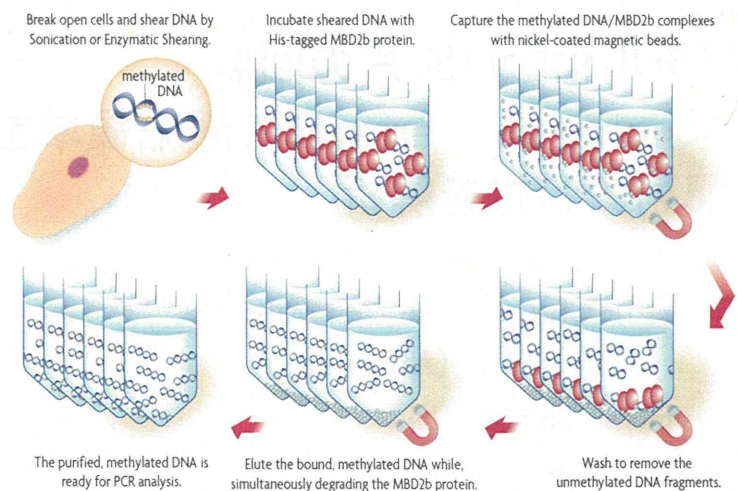
Bisulfite処理しPCR増幅後、ゲル泳動によるシーケンス

BPA暴露によるDNA methylation変化の解析

<実験条件>

BPA暴露:	0, 0.1, 1, 10ppm (飲水)
暴露期間:	交配前から離乳まで
サンプル採取時期:	雄成体
採取部位:	海馬
n数:	4
解析方法:	MBD2-IP and promoter array
データ解析:	TAS (Tiling array analysis software), Bandwidth: 250, control: Genomeで計算し、各群のデータとする。 合わせて、controlを0ppmにした計算も行い、0.1, 1, 10ppmでの変化領域同定に用いる。

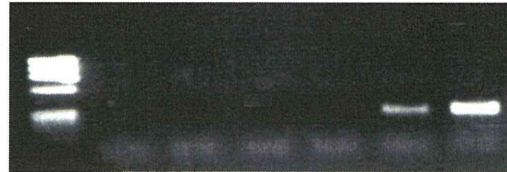
- MBD蛋白を用いたメチル化DNA断片の濃縮 -



Active motif社

メチル化DNA断片濃縮の検証 - GFAP Ex1 -

- MBD2 + MBD2
ng DNA 5 40 100 5 40 100



用いたゲノムDNA量依存的にPCR増幅



本手法によりメチル化DNA断片が濃縮されることを確認

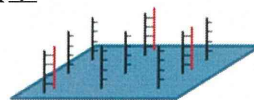
MeDIPを用いた網羅的DNAメチル化解析

手順:

1. メチル化DNA断片の回収
2. Genome tiling arrayにて濃縮領域を同定
3. 配列の特徴を解析

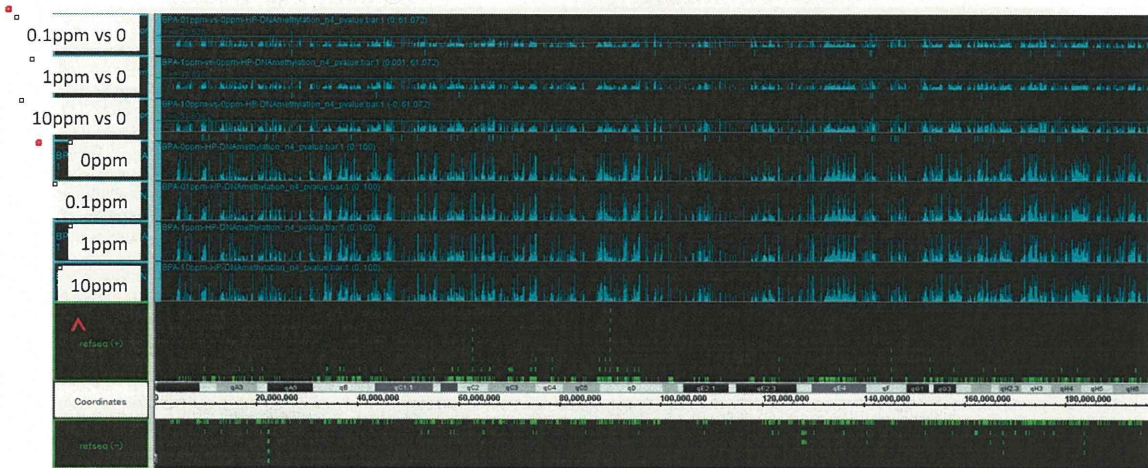
GeneChip Mouse Promoter 1.0R Array
(Affymetrix)

- ・ Promoter: 25,500以上
- ・ Perfect Match probes: 4,600,000以上
- ・ Probe長さ: 25 bp
- ・ Probe間隔: 35 bp



Chr1

変化領域の同定用: 違いを程度を示すグラフの下に、一定の閾値以上の領域を示すバーがある



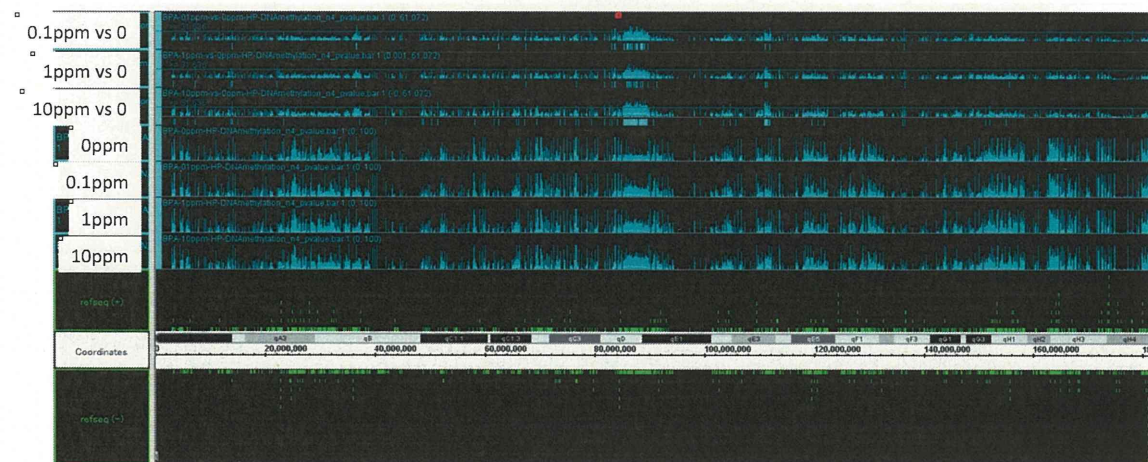
各群のデータ

BPA投与群でDNAメチル化変化を示唆する領域は認められなかった

Genome version:
mm8

Chr2

変化が顕著な領域を赤枠で囲んだ。



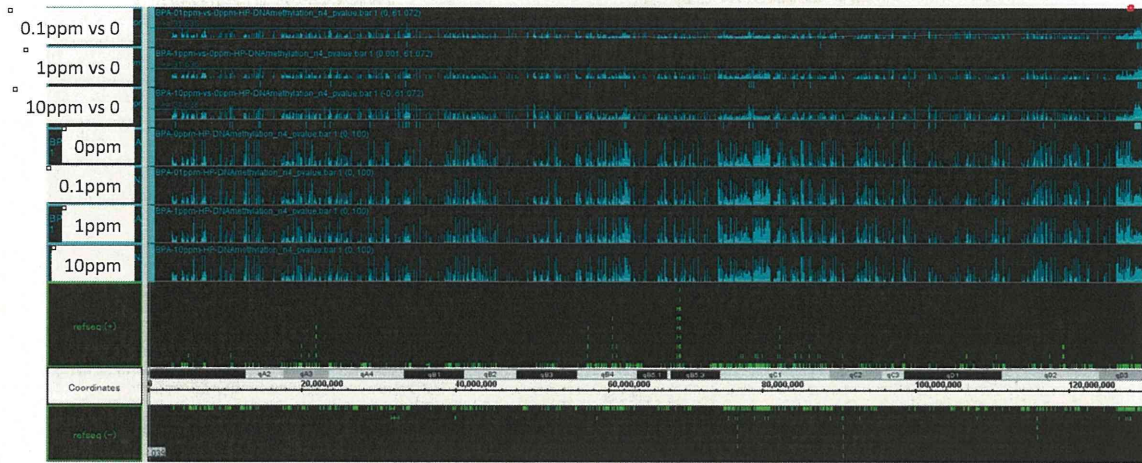
UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA

01fr1042	01fr1039	01fr228	01fr1697	01fr1118	01fr1341	01fr1187	01fr1193	01fr1225
01fr1812	01fr1847	01fr1806	01fr1999	01fr1116	01fr1150	01fr1150	01fr1208	01fr1226
01fr1033	01fr1059	01fr1065	01fr1122	01fr1146	01fr1172	01fr1146	01fr1217	01fr1240
01fr1448	01fr1809	01fr1122	01fr1151	01fr1151	01fr1151	01fr1151	01fr1217	01fr1210
01fr1051	01fr1099	01fr1122	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1231	01fr1232
01fr1051	01fr1099	01fr1122	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1231	01fr1232
01fr1676	01fr1072	01fr1122	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1154	01fr1231	01fr1232
		Prase17	Prase17	Prase17	Prase17	Prase17	Prase17	Prase17
		Prase16	Prase16	Prase16	Prase16	Prase16	Prase16	Prase16
		01fr1120	01fr1120	01fr1120	01fr1120	01fr1120	01fr1120	01fr1120
		01fr1129	01fr1130	01fr1131	01fr1131	01fr1131	01fr1131	01fr1131
		01fr1133	01fr1133	01fr1133	01fr1133	01fr1133	01fr1133	01fr1133

O1fr cluster

Genome version:
mm8

Chr10



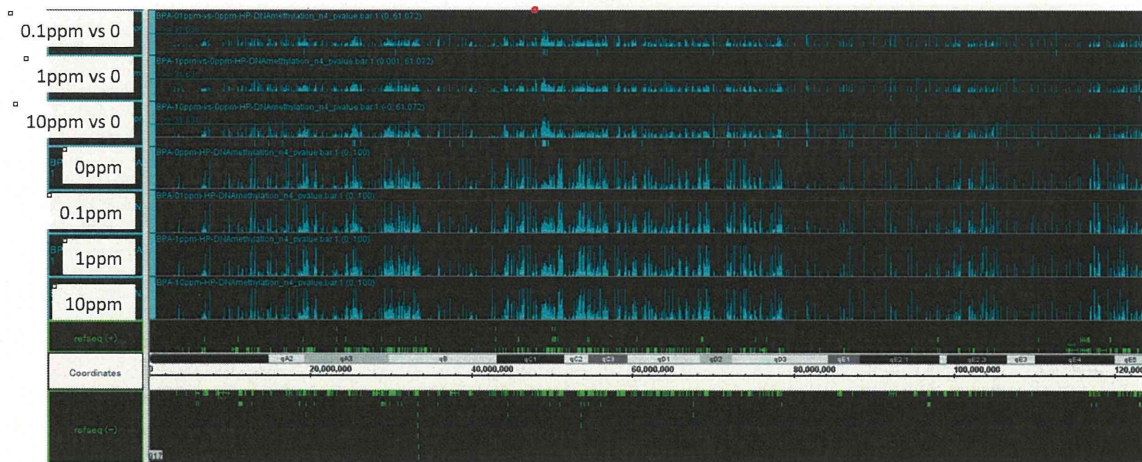
UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA

01fr763	01fr771	01fr777	01fr784	01fr791	01fr801	01fr805	01fr825
01fr769				01fr794	01fr805	01fr811	Neurod4
					01fr802	01fr806	55334 55342 55316
					01fr807		55334 55342 55316

Olfcr cluster

Genome version:
mm8

Chr14



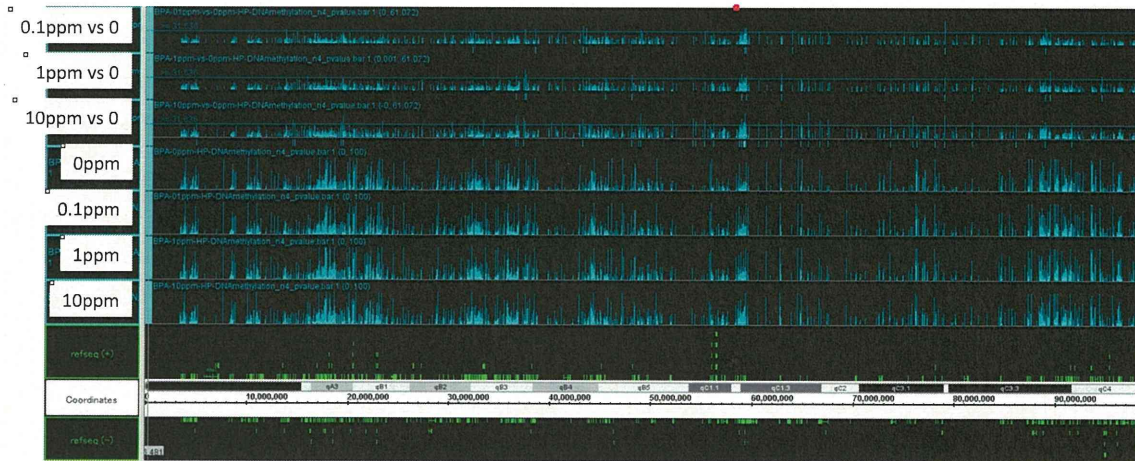
UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA

01fr783	01fr784	01fr796	01fr792	01fr795	01fr797	01fr747	01fr740
---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Olfcr cluster

Genome version:
mm8

Chr16

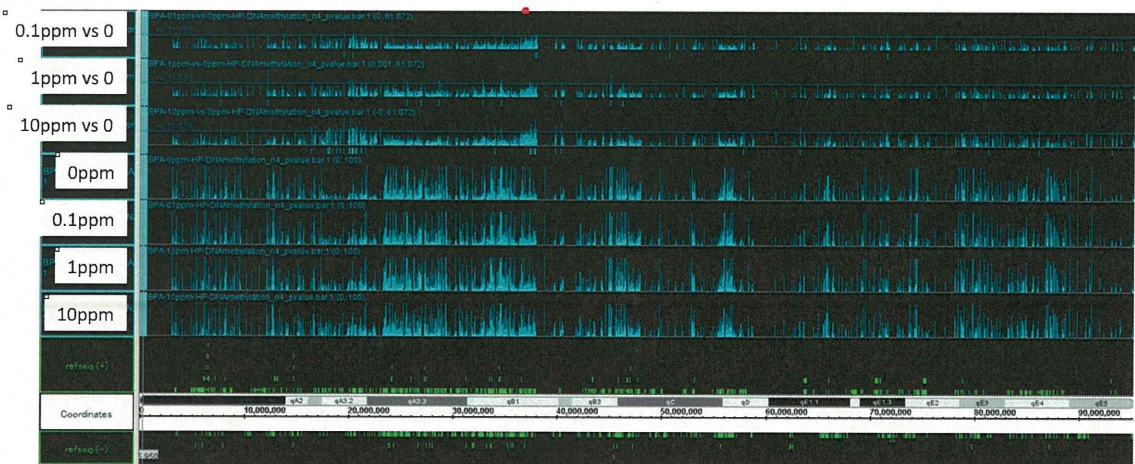


UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA
 01fr103 | 01fr181 | 01fr191 | 01fr196 |
 01fr186 | 01fr193 |
 01fr187 |

Olf cluster

Genome version:
mm8

Chr17

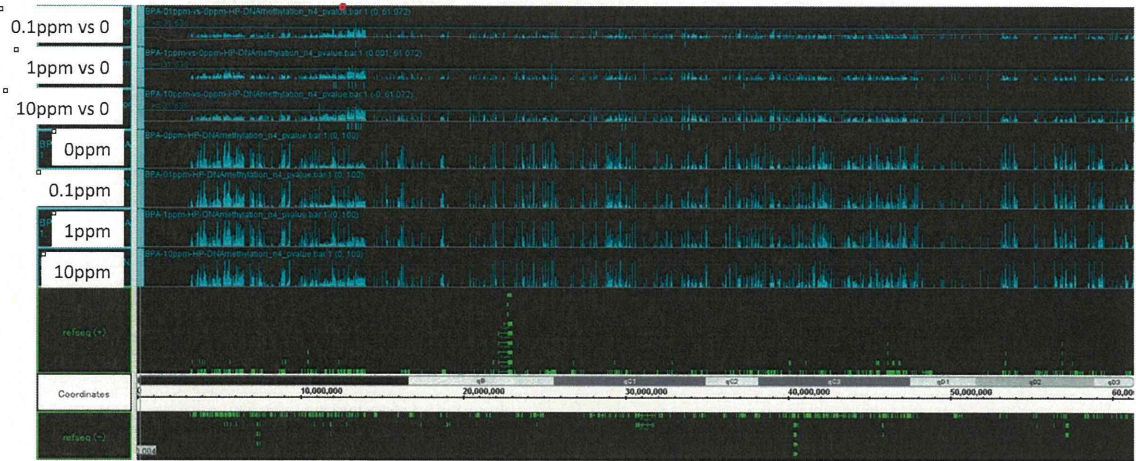


UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA
 01fr121 | 01fr124 | 01fr126 | 01fr134 |

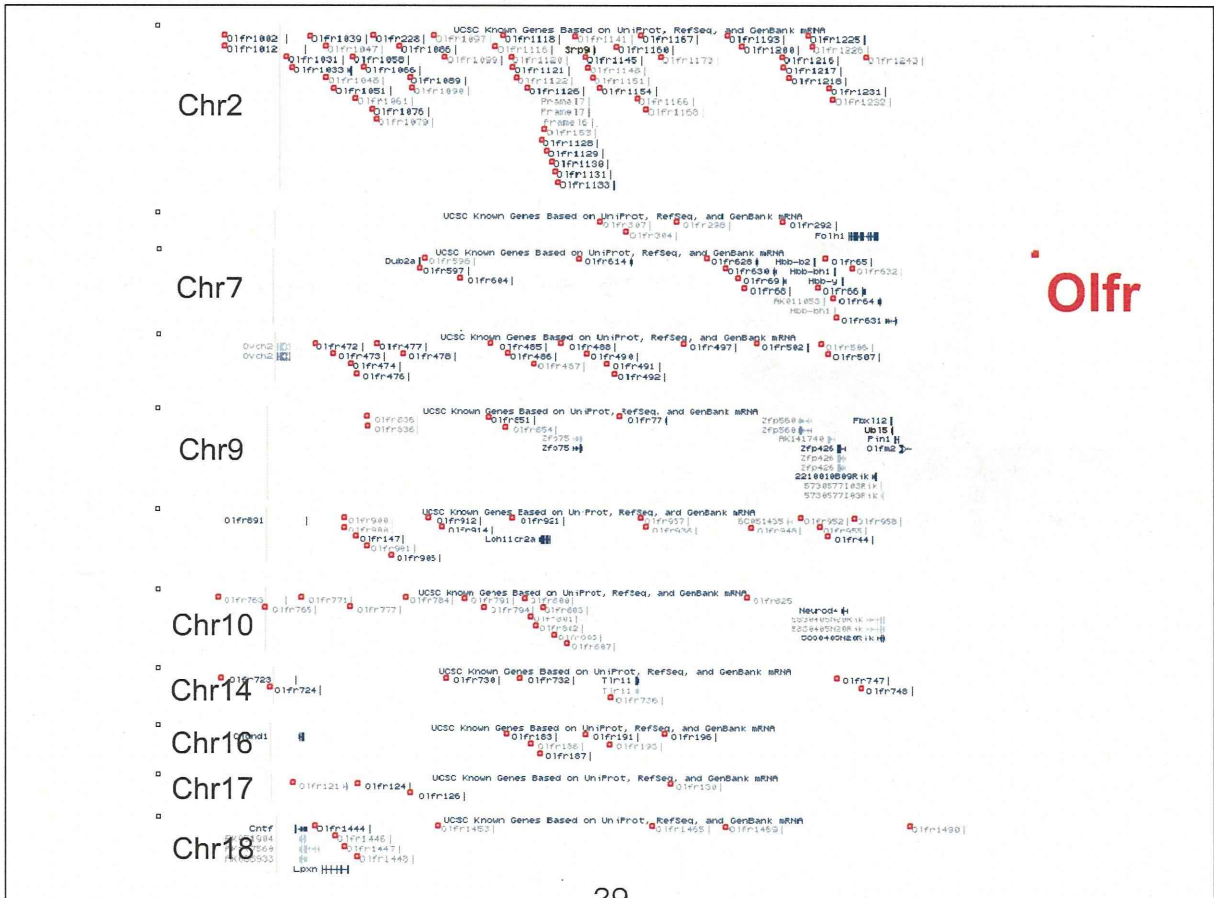
Olf cluster

Genome version:
mm8

Chr19



Cnt# [w 01fr1444] UCSC Known Genes Based on UniProt, RefSeq, and GenBank mRNA 01fr1450] 01fr1455] 01fr1459] **O1fr cluster**
 PK#51584 [8 01fr1446] 01fr1465] 01fr1468]
 PK147560 [8K+ 01fr1447] 01fr1466] 01fr1469]
 PK620933 [8 01fr1445] 01fr1467] 01fr1470]
 Loxn HHHH
 Genome version: mm8



まとめと今後の予定

- 「変化が顕著」であるとして取り上げた領域には、いずれもOlfr (Olfactory receptor)遺伝子群が含まれていた
- 各領域の長さは1000kbpを超える
- Olfr遺伝子群の近傍の塩基配列に何らかの共通性にあるのか、調べる必要がある
- 本結果の検証を次世代シーケンサーで調べるべく準備を進めている

次世代シーケンサー：Miseq(イルミナ)



特長

最速のランタイム： サンプルからデータまで最短8時間

使いやすさを追求したデザイン： 圧倒的なスピードを誇るサンプル調製と、クラスター形成とデータ解析を一体化した自動化システム

高いスループット： 約2Gbのデータ量と、1000万-1400万リードを高速ランにより産出

実績のある次世代シーケンスケミストリー： 最も高精度な変異検出と高品質データ

幅広いアプリケーション： キャピラリーシーケンサーアプリケーションに加えて、強力で低コスト、スピーディな次世代シーケンサーアプリケーションもカバー

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

発生-発達期におけるビスフェノール A の代謝動態と代謝能力に関する研究

研究分担者 岩野 英知
酪農学園大学 獣医学類 准教授

【研究要旨】

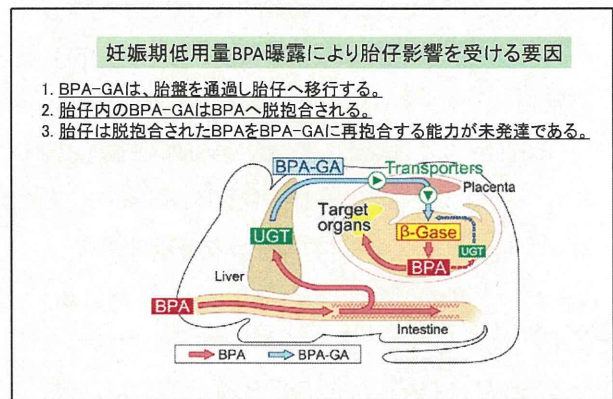
我々の研究成果から、BPA に対する胎仔期の代謝活性が脆弱であることが分かっており、特に胎盤移行の関連から妊娠後期のリスクが高いと考えている。本年度は、新生仔から出生後の発達に伴い、BPA を代謝する UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT2B1) の発現、ならびに肝臓の BPA 代謝活性を調べ比較した。また、BPA の類似物質である BPF や、BPAF についての UGT 酵素活性も調べ比較した。胎仔期から 3 日齢までは、UGT2B1 の遺伝子発現、BPA、BPF に対する酵素活性はともに低く、7 日齢から上昇することが分かった。BPA からの生体防御という面では、妊娠後期から生後 7 日くらいまでが特にリスクが高いと推察された。また、BPAF に関する酵素活性は、発達の全てのステージで低く、今後その毒性、代謝排泄に関して詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

本研究では、BPA および BPA 類似体の次世代リスクを代謝という観点から評価する。

妊娠期の BPA 暴露は、微量であっても胎仔に悪影響を及ぼし、その仔の成熟後の行動に異常をきたすことが多く報告されてきている。我々は、妊娠期暴露が胎児に影響しやすいメカニズムとして、BPA-GA (BPA グルクロン酸抱合体: BPA の代謝物) の胎盤移行メカニズムと胎仔期の代謝活性が脆弱であることを明らかにしてきた。つまり、BPA-GA が胎盤のトランスポーターを介して胎仔に移行し、移行した BPA-GA は再活性化により BPA となり、さらに胎仔では BPA の代謝能力が低いいため、胎仔内で蓄積されてしまう可能性があるというものである (図 1)。

図 1



本研究では、発生後どの時点まで BPA に対する代謝活性が脆弱なのかを以下の 2 点から検討した。

- ① BPA の代謝を担う UGT2B1 の胎仔肝臓での発現変化
 - ② BPA に対する胎仔肝臓での UGT 活性の変化
- また、同様な検討を BPA の類似体である BPF と BPAF についても検討した。以上の結果から発生-発達期における BPA による毒性リスクの高い可能性がある期間を、胎仔、新生仔側での代謝の面から考察した。

B. 研究方法

胎齢 18 日マウス胎仔、新生仔（日齢 0 日）、3 日齢、7 日齢、14 日齢、21 日齢の各仔マウス、また各々の母体肝臓における UGT の遺伝子発現量を定量的 RT-PCR により測定した。RT-PCR に用いたプライマーは、以下の配列である。定量的 RT-PCR は、サイバーグリーンを用いたキットである THUNDERBIRD qPCR Mix（TOYOBO）により、絶対定量法でそれぞれの遺伝子の発現コピー数を求め、GAPDH の発現コピー数で割ったもので比較した。

UGT1A6-F 5' -CCTCAGTGAACGCGGACACGAC-3'

UGT1A6-R 5' TTCCTGTACTCTCTTAGAGGAGCCA-3'

UGT2B1-F 5' AGATGATGGGAAGGCAGAT-3'

UGT2B1-R 5' GCAAGAGCAGAAGCAACTAC-3'

GAPDH-F 5' -TTCAACGGCAGTCAAG-3'

GAPDH-R 5' -CACACCCATCACAAACAT-3'

また、仔マウスの肝臓マイクロゾーム画分における BPA、BPF、BPAF に対する UGT 酵素活性を測定した。マイクロゾーム画分は、各臓器をそれぞれ組織重量の 4 倍量以上の Buffer (10mM Tris-NaOH (pH7.5), 150mM KCl, 0.1mM EDTA) にてホモジネートし、10000×g で 10 分間遠心した。その上清を 100000×g で 1 時間遠心したペレットを Buffer (10mM Tris-NaOH (pH7.5)) にて懸濁し、タンパク質量を定量して活性測定に用いた。UGT 活性は、10mM の UDP グルクロン酸と各種基質 (BPA、BPF、BPAF) を 1 時間インキュベートし、HPLC によりグルクロン酸抱合体を分離して定量化した。各基質のグルクロン酸抱合体の定量には、それぞれのグルクロン酸抱合体を β-グルクロニダーゼで酵素処理して、元の基質として分離された量を HPLC にて定量化することで求めた。

本実験は、酪農学園大学動物実験委員会にて審査、受理され、適切な実験計画のもとに行われた。

C. 研究結果

BPA の代謝を担う UGT2B1 の肝臓における遺伝子発現量は、胎仔期、新生仔期のオス、メスともに母親のおよそ 1/20 程度まで低い事が分かった。その後 3 日齢からは、遺伝子発現が上昇してくることが分かった (図 2、図 3)。

図 2

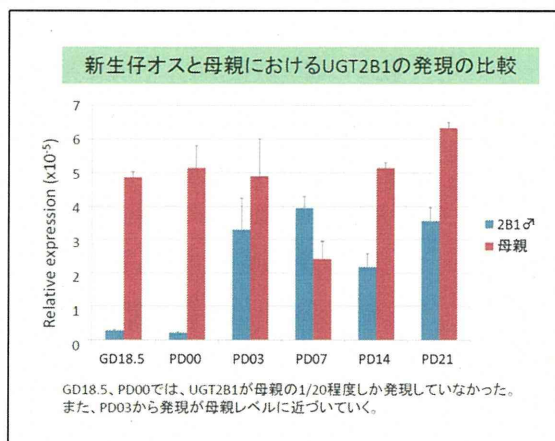
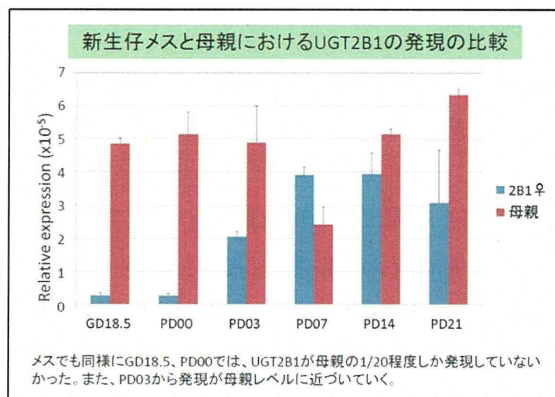
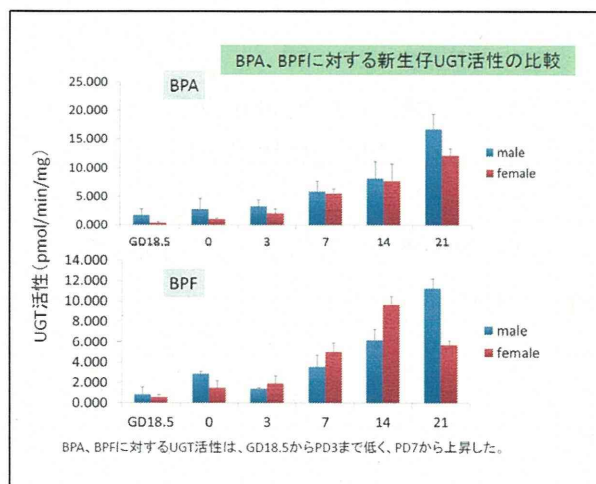


図 3



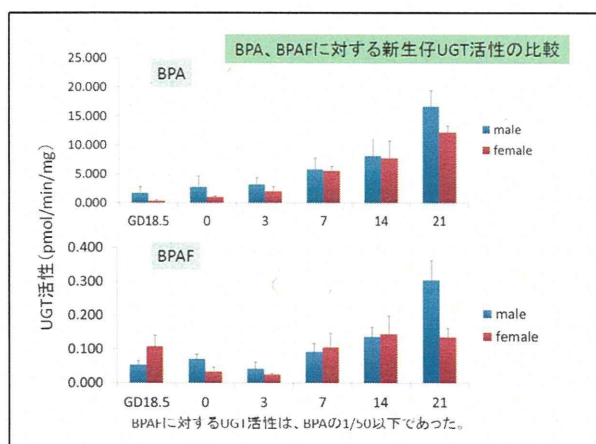
BPA、BPF に対する UGT 酵素活性は、同様な挙動を示し、胎仔期、新生仔期 7 日齢までが低く、その後日齢とともに上昇した (図 4)。

図 4



一方、BPAF に対する UGT 酵素活性は、どの日齢においても BPA や BPF のおよそ 1/50 程度まで低かった (図 5)。

図 5



D. 考察

BPF に対する UGT 酵素活性の結果から、その代謝を担うのは BPA と同様に、UGT2B1 である事が推察された。また両基質の代謝は、胎仔期から 7 日齢までが低く、この時期に影響を受けやすい可能性が示唆された。また、BPAF に関しては、どの日齢でも UGT

酵素活性が低く、代謝を受けにくい基質であることが示唆された。今後、BPAF に関して、母親での代謝や、他の臓器での代謝能力を調べること、さらに他の抱合活性も調べ、比較していく必要がある。

E. 結論

妊娠後期胎仔から新生仔 7 日齢までは、BPA、BPAF の代謝能力は低く、どちらも UGT 2B1 の低発現によるものと推察された。一方、BPAF に対する酵素活性はかなり低く、今後、BPAF の毒性と代謝排泄に関して詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (本研究に関わる主なもの 3 編に◎を付けてください)

1) 書籍

なし

2) 雑誌

① Higuchi, H., Iwano, H., Kawai, K., Ohta, T., Obayashi, T., Hirose, K., Itoh, N., Yokota, T., Tamura, Y. and Nagahata, H. A simplified PCR assay for fast and easy mycoplasma mastitis screening in dairy cattle J. Vet. Sci., (2011), 12: 191-193

② Higuchi, H., Iwano, H., Gondaira, S., Kawai, K., Nagahata, H. Prevalence of Mycoplasma species in bulk tank milk in Japan. Vet. Rec., (2011), 169:442.

③ Suzuki, K., Higuchi, H., Iwan o, H., Lakritz, J., Sera, K., Koiwa, M., Taguchi, K. Analysis of trace and major elements in bronchoalveolar lavage fluid of mycoplasma bronchopneumonia in calves. Biol. Trace. Elem. Res. (2011),

2. 学会発表（発表誌名、巻号、ページ、発行年も記入）

- 1) 環境ホルモン学会第14回研究発表会（2011年）
 - ①鈴木千鶴、細川佳純、岩野英知、井上博紀：ラット肝臓におけるビスフェノールA、ビスフェノールFおよびビスフェノールAFの抱合
 - ②加藤美保、奥山大輔、細川佳純、鈴木千鶴、岩野英知、井上博紀：ラット肝灌流モデルを用いた、ビスフェノールF動態の解明
 - ③樺澤阿子、加藤由季、細川佳純、鈴木千鶴、岩野英知、井上博紀：ラット反転腸管を用いた、ビスフェノールF動態の解明
 - ④井上博紀、加藤美保、樺澤阿子、奥山大輔、加藤由季、細川佳純、鈴木千鶴、岩野英知：臓器灌流モデルを用いた、ラット消化管におけるビスフェノールF代謝動態の解明
 - ⑤對馬澄人、岩野英知、柳沢梨沙、大谷尚子、光石和馬、塚原千恵、村上由里子、井上博紀、横田博：新生マウスの成長における肝臓のBPA代謝とUGT

発現量の変動

- ⑥菊池資英、米田倫子、佐々木千尋、村上由里子、岩野英知、井上博紀：マウス胎仔各種臓器におけるビスフェノールAグルクロン酸抱合体の脱抱合活性

2) 薬物作用談話会（2011年）

- ⑦岩野英知（招待講演）：胎仔期の化学物質暴露により引き起こされる次世代影響機序解明に向けて

H. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

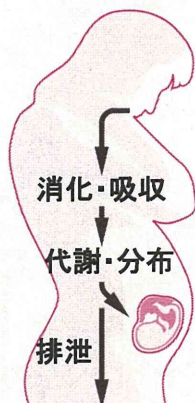
なし

3. その他

「発生-発達期におけるビスフェノールAの代謝動態と代謝能力について」

岩野 英知

(酪農学園大学獣医学部獣医生化学ユニット・准教授)



ビスフェノールA

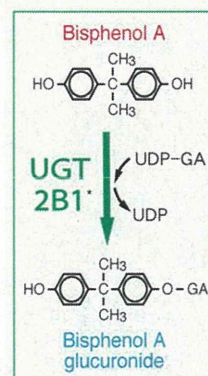
速やかに代謝(抱合)される化学物質が、なぜ次世代の高次機能に影響を及ぼすのか?

はじめに

UDP-グルクロン酸転移酵素

- 主に肝臓、腎臓、腸管などの臓器に発現し、薬物代謝の第2相酵素として知られている。
- 脂溶性の高い生体内不要物(ビリルビン、ステロイド)、生体外異物(ビスフェノール類、PCB)などにUDP-グルクロン酸のグルクロン酸部分を付加して、水溶性高い物質に変え、排泄されやすいようにする。

→成体では、BPAに対する効率的な代謝・排泄機構をもつ。



* Yokota et al. Biochem. J. 340: 405-409, 1999

妊娠期低用量BPA投与における胎児影響の報告

- 成体では十分な代謝機構があるにも関わらず、妊娠期の母体BPA曝露は低用量であっても胎児ならびに新生児に影響を及ぼす。(Domoradzki et al. 2003; Kubo et al. 2003)
- 妊娠期のBPA母体曝露は低用量であっても次世代に影響を及ぼすが、その具体的機序は未だ不明。



次世代作用機序の解明 → まず、BPAの代謝動態を解明していこう。