

研究課題名

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究（H27-化学一般-007）

分担研究課題名

「国内外情報収集、OECD 対応、新規毒性マーカー探索に関する研究」

研究分担者

菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所・客員研究員）

【研究要旨】

本研究班において得られた神経行動毒性所見、神経科学的所見ならびに分子生物学的な所見、及び、その獲得と解析に用いた研究手法について、国際的会合に出席し、情報発信した。その内容は、興味深く受け入れられた。国際的に、このような情報の必要性の高さは共通に認識されていることが確認されるとともに、その活用方法の検討を積み重ねようとしていることが判明した。

A. 研究目的

情動認知行動異常を呈したマウスにエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関する OECD 対応、および国内外の情報を収集する。

B. 研究方法

B-1 情報収集：

OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合：今年度は 2017 年 5 月 17 日～20 日、パリでの第 6 回会議に出席した。2017 年 10 月 4～5 日開催の第 7 回は日程等の都合により、国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・広瀬明彦部長が出席し、同氏より情報を得た。2017 年 8 月 13～18 日に Gordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology, Procter Academy, New Hampshire, USA, 2017 年 10 月 15～18 日に the 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT)、Jinan, China, 2017 年 12 月 04 日に Endocrine Disruption Strategies Workshop、Raleigh, North Carolina, USA, 2017 年 12 月 12 日に環境ホルモン学会第 20 回研究発表会、神戸、2018 年 3

月 24 日に The 33th Joint Annual Conference of Biomedical Science, Taipei, Taiwan, に出席し、本研究班における成果の一部を情報発信するとともに情報収集を行った。

（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、所属の研究機関が定める動物実験に関する指針のある場合は、その指針を遵守している。（国立医薬品食品衛生研究所は国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験等の適正な実施に関する規程（平成 27 年 4 月版）及び国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子組換え実験安全管理規則の承認を受けて行った。

C. 研究結果

C-1 情報収集：

第 6 回 OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合（2017 年 5 月 17 日～20 日、パリ）において、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を、その背景と共に口頭発表し、情報交換を行った。現状では、標準化が行われる段階に到達していない問題が明らかとなり、本研究の先行研究で開発した機材の

有用性を強調した。

第7回 OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合 2017年10月4～5日は、広瀬明彦・安全性予測評価部長が出席し、主に環境関係の論議がなされたとの報告を受けた。

Gordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology, Procter Academy, New Hampshire, USA (2017年8月13～18)において、同会長からの招致をうけ、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を口頭発表し、情報交換を行った。評価が高く、2年後の開催に向けて、企画への参画を要請された。

The 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT), Jinan, China (中国毒理学会学術年会 2017年10月15～18日)に招致され、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を基調講演として口頭発表し、情報交換を行った。1,500人ほどの参加者には若い毒性学者が多く含まれ興味を引いた。

Endocrine Disruption Strategies Workshop, Raleigh, North Carolina, USA (2017年12月04日)に全体講演者として招致され、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を口頭発表し、情報交換を行った。従来の内分泌かく乱という枠組みに収まらない中枢神経毒性という視点を強調し、所定の反響を得た。

環境ホルモン学会第20回研究発表会、神戸(2017年12月12日)にて、特別講演を行い、本研究班の成果である情動認知行動試験の成果を中心に口頭発表し、情報交換を行った。人における事例との類似性についての論議がなされた。

The 33th Joint Annual Conference of Biomedical Science, Taipei, Taiwan (台湾毒理学会、2018年3月24日)に、本研究班の成果を中心に、特別講演を行う予定である。

D. 考察

本研究班において得られた分子生物学的な所見、及び、その獲得と解析に用いた研究手法は、いずれの会合においても、興味深く受け入れられ、高評価を得たと判断できた。国際的に、このような情報のリスク評価への適応については、その必要性の高さは共通に認識されていることが確認されるとともに、その活用方法の検討を積み重ねようとしていることが判明した。

また、当研究班の成果は国内外においても評価される内容であること、研究の方向性について妥

当性と新規性があることが確認された。

E. 結論

当研究班の研究計画、成果ともに一定の評価を得た。今後の展開が期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍 なし

2) 雑誌

1. Buesen R, Chorley BN, da Silva Lima B, Daston G, Deferme L, Ebbels T, Gant TW, Goetz A, Greally J, Gribaldo L, Hackermüller J, Hubesch B, Jennen D, Johnson K, Kanno J, Kauffmann HM, Laffont M, McMullen P, Meehan R, Pemberton M, Perdichizzi S, Piersma AH, Sauer UG, Schmidt K, Seitz H, Sumida K, Tollefsen KE, Tong W, Tralau T, van Ravenzwaay B, Weber RJM, Worth A, Yauk C, Poole A., (2017) Applying 'omics technologies in chemicals risk assessment: Report of an ECETOC workshop. Regul Toxicol Pharmacol.
2. Take M, Takeuchi T, Hirai S, Takanobu K, Matsumoto M, Fukushima S, Kanno J., Distribution of 1,2-dichloropropane in blood and other tissues of rats after oral administration. J Toxicol Sci. 2017;42(2):121-128

2. 学会発表

<国内学会>

1. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Interferon signaling chemical, pentachlorophenol, identified by Percellome Toxicogenomics Project., SOT2018, San Antonio, USA
2. Jun Kanno, Nanomaterial respiratory toxicity monitored in rats after whole body inhalation. 第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会(2018.1.26) 沖縄、シンポジウム
3. 菅野 純、「シグナルかく乱」による「シグナル毒性」としての内分泌かく乱化学物質問題、環境ホルモン学会第20回研究発表会、(2017.12.12) 神戸、特別講演
4. Jun Kanno, Broadening Perspective

from Endocrine Signaling to Receptor-Mediated Signaling, Endocrine Disruption Strategies Workshop, (2017.12.4) NC USA, Plenary

5. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics for the mechanistic prediction of chemical toxicity., the 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT), (2017.10.16) Jinan, China, keynote.

6. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Interferon signaling chemicals identified by Percellome Toxicogenomics Project., Eurotox 2017, Bratislava, Slovakia(2017.9.13) poster

7. Percellome Toxicogenomics Project for Mechanism-Based Toxicity Prediction. Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura. Gordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology, Procter Academy, New Hampshire, USA (2017.8.17)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
特になし。