

## 野生生物の生物学的知見研究、基盤的研究及び関連する研究について

### 1. 今年度の取組

今年度、実施している研究課題について、以下に示す。(詳細は別紙 1 参照)

#### (1) 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究

平成 22 年度に実施された研究成果の評価を行った上で選定された以下の 7 課題について、研究を実施している。

野生 1 : 底生甲殻類の成長や成熟に見られる異常のスクリーニングと環境の影響評価に関する研究

野生 2 : 海底質中エストロゲン様物質経由のばく露とそのリスク評価

基盤 1 : 化学物質誘発性のエピジェネティック修飾による DOHaD モデルの検証

基盤 2 : 無脊椎動物(アミ類)における生殖・発生異常とその発生メカニズム

基盤 3 : 改良型ミジンコ繁殖毒性試験を用いた新たな数理生態学的解析手法の検討

基盤 4 : 多動性に関わる内分泌系因子の同定とかく乱物質の影響に関する研究

基盤 5 : 易代謝性化学物質の体内動態と次世代への影響に関する研究

#### (2) フィージビリティースタディー研究

EXTEND2010 に基づく野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の実施につながる研究課題候補として、平成 23 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関するフィージビリティースタディーを公募した(別紙 2 参照)。

応募のあった 17 件の研究課題候補(別紙 3 参照)について、EXTEND2010 野生生物の生物学的知見研究検討部会及び EXTEND2010 基盤的研究企画評価検討部会による合同ヒアリング及び合同評価会(平成 23 年 7 月 26 日開催、非公開)において評価を行い、5 課題を採択した。

FS 1(野生): ボラ・マハゼ・二枚貝を用いた日本沿岸域における底質蓄積性化学物質の生物影響の解明

FS 2(野生): 野生の歩哨動物 *Rattus* sp.を用いた環境化学物質による野生動物のゲノム・ストレスと適応の検証

FS 3(基盤): 内分泌かく乱作用を持つ化学物質の行動影響評価とその脳内作用機序解析に関する基盤研究

FS 4(基盤): 脳神経発達へ影響を及ぼす甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発

## FS 5(基盤)：医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価

### (3) その他の関連研究課題

野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の他に、EXTEND2010を進めるに当たり必要と考えられる以下の研究を実施している。

課題1：生物蓄積性内分泌かく乱候補物質によるわが国の野生生物汚染の実態解明

課題2：ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析

課題3：トキシコゲノミクスを応用した化学物質の内分泌かく乱作用スクリーニング手法の開発

## 2. 今後の進め方(案)

- ・今年度実施している研究課題については、今年度末に両部会による研究成果合同ヒアリング(非公開)を開催して、成果についての評価を行い、来年度の研究の継続の可否を判断する。
- ・来年度以降に募集する研究課題については、EXTEND2010野生生物の生物学的知見研究検討部会及びEXTEND2010基盤的研究企画評価検討部会において検討する。

## 採択した課題の研究概要と平成 23 年度の実施内容

## 野生 1 : 底生甲殻類の成長や成熟に見られる異常のスクリーニングと環境の影響評価に関する研究 (H21~)

- (1) 研究者：岡山大学 理学部：三枝誠行(代表研究者)、山崎美穂、J. P. Ubaldo、細川雄平、岡山県水産試験場：増成伸文、水産総合研究センター 日本海区水産研究所：高田宜武、農業生物資源研究所：畠山正統
- (2) 研究概要：生物界には、しばしば雄雌の中間的な形態を持つ生物が見つかる。このような生物を間性個体 (intersex individual) と呼び、完全な雌雄モザイクの個体から、性別は明らかであるが、異性の形質が発現する個体まで幅広く存在する。後者のタイプの間性個体に関しては、環境汚染化学物質による内分泌かく乱の影響が強く疑われている。しかしながら、野外の甲殻類の個体群において、内分泌かく乱による脱オス化を明確に示した研究は全く行われていないのが現状である。干潟の代表的生物であるアナジャコ類を対象に、自然界における脱オス化の証拠として、メスの特徴である第 1 腹肢がオスにも生える現象を発見した。本研究の一つの目的は、第 1 腹肢の生じる時期を特定するとともに、人工巣穴を用いた移植実験により、間性的性質が環境中に存在する汚染物質の影響であることを示すことである。本研究のもう一つの目的は、環境汚染と間性形質の関係を明らかにするために、内湾に広く分布する 3~4 種類の甲殻類を対象に、形態異常と相対成長の面から、多くの個体と個体群を調査することである。
- (3) 平成23年度実施内容：
- ・アナジャコ類 (アナジャコ及びヨコヤアナジャコ) の成長や成熟の制御に関わる遺伝的要因と環境要因の分析：人工巣穴による移植実験
  - ・アナジャコとヨコヤアナジャコ雄の第 1 腹肢が発現する時期の特定と原因の分析：人工巣穴による飼育実験
  - ・第 1 腹節の外被にみられる傷の生じる原因：同じ環境中に生息するある種のカニによる食害の可能性の検討
  - ・ケフサイソガニを使った間性個体 (intersex male) の判定
  - ・内湾に広く分布する甲殻類における間性化した個体と個体群の探索
  - ・ヒライソガニの鉗脚に表れる間性的形質
  - ・ガザミの幼生や幼若個体を使った甲殻類の成長と成熟、及び環境因子の影響解析
  - ・アナジャコ類の雄に生える第 1 腹肢の原因となる環境因子の分析と実験系の確立

## 野生2：海底質中エストロゲン様物質経路のばく露とそのリスク評価（H22～）

- (1) 研究者：鹿児島大学 水産学部：宇野誠一(代表研究者)、北里大学 海洋生命科学部  
：天野春菜
- (2) 研究概要：海産魚で高濃度ビテロゲニン(Vtg)誘導あるいは精巣卵が観察される一方、海水中エストロゲン様物質が低濃度であることから、これらの物質の魚類に至る主たるルートや由来を明らかにすることが早急に求められる。本研究では、底質中エストロゲン様物質の食物連鎖経路での移行と、それに伴う魚類の内分泌かく乱の検証を行い、底質の内分泌かく乱リスクを明らかにする。平成22年度の結果によれば、底質中エストロゲン様物質のイソゴカイへの移行は大きくはなかったが、大阪湾で採取したゴカイあるいは二枚貝から高濃度のNP、E2などが検出され、餌生物経路でのエストロゲン様物質が魚類内分泌をかく乱することが考えられたため、Vtg誘導を引き起こす餌中エストロゲン様物質濃度を明らかにすると共に、底質中エストロゲン様物質のマコガレイへの直接的移行とVtg誘導の有無を検証する。さらにその寄与を比較するため、マコガレイによる水中エストロゲン様物質取り込みとVtg誘導についても検証する。これらの結果から、従来全く明らかにされていない底質内分泌かく乱リスクを解明する。
- (3) 平成23年度実施内容：
- ・ベントス（イシイソゴカイ）による底質中エストロゲン様物質取り込みの検証
  - ・マコガレイによる餌中エストロゲン様物質取り込みとそれによる Vtg 誘導検証
  - ・マコガレイによる底質中エストロゲン様物質直接的取り込みと Vtg 誘導検証
  - ・マコガレイによる水中エストロゲン様物質取り込みと Vtg 誘導検証（食物連鎖経路の取り込みとの寄与率の比較）

## 基盤1：化学物質誘発性のエピジェネティック修飾による DOHaD モデルの検証（H20～）

- (1) 研究者：東京大学大学院 医学系研究科：大迫誠一郎(代表研究者)、麻布大学 医学部：山本雅子、坂上元栄
- (2) 研究概要：エピゲノム変化の検出された遺伝子に関与する病態として、DOHaD モデルの検証試験を行う。胎児期 BPA ばく露及び DES ばく露による海馬でのシナプス形成への影響について、シナプス形成関連タンパク質に対する抗体を用いた蛍光免疫組織化学染色を行い、組織切片上における蛍光強度を測定、比較することで検討を行う。引き続き網羅的 DNA メチル化解析法の開発を継続する。開発中のインターフェースで遺伝子の予想を行い、予測性の確認をする。最終的には BPA による各種臓器 DNA メチル化の微細な変動検出を目的とする。
- (3) 平成 23 年度実施内容：

- ・ BPA 及び TCDD の脳及び肝臓発達に対する影響
- ・ BPA 及び DES の脳発達に対する影響
- ・ 網羅的 DNA メチル化解析法

## 基盤 2：無脊椎動物(アミ類)における生殖・発生異常とその発生メカニズム (H21～)

- (1) 研究者：熊本県立大学 環境共生学部：古賀実(代表研究者)、有菌幸司、内田雅也
- (2) 研究概要：平成 23 年度は、当研究グループで所持している NP 異性体 18 種のうち平成 22 年度に実施した NP 異性体以外の急性毒性及び成長・成熟への影響評価も引き続き実施する。また、今年度作製した DNA マイクロアレイを利用して、環境中のアミの生体内における影響も評価する。対象化学物質としては、4-NP 並びに NP 異性体(NP-N 及び NP-Q)を予定している。DNA マイクロアレイ解析の結果から、NP 及び NP 異性体が脱皮におよぼす影響について多角的に検討し、アミの内分泌調節機構への影響を調査する。また、NP のばく露によって見られた脱皮の減少が NP の一般毒性ではなく、脱皮阻害であることの確認を実施するため、一昨年度に確立した競合 EIA による 20-hydroxyecdysone の測定法を用いて 20-hydroxyecdysone の分泌量を対照群と脱皮減少が見られたばく露群(NP-N 及び NP-Q)において比較し脱皮阻害について検討を行う。また今年度はミジンコで繁殖阻害が見られた NP の濃度におけるアミへの影響を詳細に調査し比較する。また既知の報告でミジンコに繁殖阻害を及ぼすトリクロサンについてもアミへの影響を調査する。
- (3) 平成 23 年度実施内容：
- ・ NP 異性体の急性毒性試験及び成長・成熟影響評価試験
  - ・ DNA マイクロアレイを用いた NP 及び NP 異性体の生体影響評価
  - ・ 競合 EIA による 20E の測定
  - ・ ミジンコとの影響の比較(NP 及びトリクロサン)

## 基盤 3：改良型ミジンコ繁殖毒性試験を用いた新たな数理生態学的解析手法の検討 (H21～)

- (1) 研究者：国立環境研究所 環境リスク研究センター：田中嘉成(代表研究者)、鏑迫典久
- (2) 研究概要：ミジンコの繁殖阻害試験 (OECD TG211) のデータを基にして、母系からの影響、仔虫性比への影響、パルスばく露と連続ばく露の違い、回復性試験などの結果について数理的考察を加えて生態リスクを解析する。ミジンコ雄仔虫生産誘導効果が確認されている昆虫成長制御剤をモデル化学物質として用いて繁殖毒性試験を行い、繁

殖開始時期、産仔数、仔虫性比、試験個体の生死等のデータを得る。またばく露シナリオの違いが産仔数や仔虫性比へどのように影響してくるのかを調べるために、平均ばく露濃度は同じであるが一定濃度ばく露の場合とパルスばく露の場合の2通りのばく露デザインで、OECD TG 211 をベースとした実験を行う。生態リスク評価にため、性比かく乱作用を組み込んだミジンコ個体群変動モデルを作成し、内分泌かく乱作用とその他の一般化学物質の個体群レベル影響を比較評価できる生態リスク評価法を開発する。

(3) 平成 23 年度実施内容：

- ・ ライフサイクル試験による内分泌かく乱物質の繁殖阻害及び性比かく乱効果の推定
- ・ 性比かく乱作用を組み込んだミジンコ個体群動態モデルによる生態リスク評価
- ・ 実験個体群を用いた室内ばく露実験によるシミュレーション

#### 基盤 4：多動性に関わる内分泌系因子の同定とかく乱物質の影響に関する研究（H22～）

(1) 研究者：群馬大学大学院 医学系研究科：鯉淵典之(代表研究者)、下川哲明、岩崎俊春、高鶴祐介

(2) 研究概要：ヒト注意欠陥多動性障害(ADHD)病因は未だ明らかではない。先天性内分泌機能障害や環境化学物質ばく露で多動となることから内分泌系や環境化学物質と多動性発現には何らかの関連が示唆されるが、詳細は明らかではない。そこで本研究では、本申請者らが作製した多動症モデルマウスと、多動性を示す甲状腺機能低下症ラットを用いて多動性発現における内分泌系の関与と環境化学物質の影響を解析する。本研究により、ADHDの発症における内分泌系の関与と環境化学物質の神経毒性メカニズムの一端が解明されることが期待できる。

(3) 平成23年度実施内容：

- ・ ドーパミン系シグナルと多動性発現メカニズムとの解析
- ・ 多動性発現におけるドーパミン系シグナルと甲状腺ホルモン系とのクロストーク
- ・ 環境化学物質投与による多動性発現機構の行動学的解析
- ・ *in vivo* マイクロダイアリシスによる神経伝達物質質量変化の同定
- ・ クロマチン免疫沈降法 (ChIP) による甲状腺ホルモン標的遺伝子への経時的集積・分散の解析
- ・ 多動症マウスの新たな表現型である「育仔放棄」の分子メカニズムと環境化学物質への影響の解析
- ・ 培養小脳細胞を用いて、分子レベルでの甲状腺ホルモン受容体とドーパミンシグナルやその他のシグナル伝達系とのクロストークを解析するとともに、環境化学物質による修飾作用を解析

## 基盤5：易代謝性化学物質の体内動態と次世代への影響に関する研究（H22～）

- (1) 研究者：酪農学園大学：井上博紀(代表研究者)、横田博、岩野英知
- (2) 研究概要：妊娠動物が化学物質ばく露によって引き起こされる次世代への影響は、憂慮される環境問題の一つであり、そのメカニズムは早急に解明されるべき課題と言える。しかしながら、この健康影響を説明する上で不可欠な、1)母体が経口的に摂取した化学物質がどのような過程を経て胎児へと移行するのかについては未だ明確な結論が得られていない。さらに、化学物質が胎児に与える影響については、生殖器等に対するエストロゲン様作用への関心が先行し、2)幅広い視点から恒常性変化を捕らえようとする研究に乏しい。本課題は、ビスフェノールAを含む類似の易代謝性ポリマー系素材を対象として、1)臓器灌流モデルによる薬物動態学的手法と、2)メタボロミクス技術を主軸においた代謝機能変化の網羅的解析によって、前述の2点の課題を補い、化学物質による次世代への影響発生メカニズムを総合的に解明する。また併せて化学物質のリスク評価を行うためのデータを提供する。
- (3) 平成23年度実施内容：
- ・母体が化学物質にばく露を受けた後、これらの化学物質が胎児に到達するまでの体内動態の解明
  - ・化学物質ばく露が引き起こす代謝変化の解析及びそれによって生ずる健康影響の予測

## FS1(野生)：ボラ・マハゼ・ニ枚貝を用いた日本沿岸域における底質蓄積性化学物質の生物影響の解明（H23～）

- (1) 研究者：長崎大学大学院：征矢野清(代表研究者)、長江直樹、高尾雄二
- (2) 研究概要：底質蓄積性化学物質が魚類の生理現象に及ぼす影響を、環境中の化学物質分析と分子生物学的手法を含む繁殖生理学のアプローチにより把握する。
- (3) 平成23年度実施内容：
- ・卵黄タンパク質前駆物質ビテロゲニンの測定
  - ・エストロゲン受容体遺伝子及び生殖腺刺激ホルモン遺伝子発現解析
  - ・生殖腺の組織学的観察
  - ・生物採集地における環境エストロゲン類の定量
  - ・餌生物からの化学物質蓄積の検討
  - ・データアーカイブバンクの構築

**FS 2(野生)：野生の歩哨動物 *Rattus* sp.を用いた環境化学物質による野生動物のゲノム・ストレスと適応の検証 (H23～)**

- (1) 研究者：北海道大学大学院：石塚真由美(代表研究者)、池中良徳
- (2) 研究概要：内分泌かく乱化学物質のゲノムへの修飾的影響について、野生ラットにおけるサーベイランス及び室内実験によって、フィールドにおける野生動物への作用を明らかにする。
- (3) 平成23年度実施内容：
  - ・野生ラットの採集
  - ・マイクロアレイ法によるトランスクリプトのスクリーニングと汚染の関係把握
  - ・既存の代表的バイオマーカーの検出と化学物質の関連性に関する解析
  - ・ゲノムのメチレーション解析

**FS 3(基盤)：内分泌かく乱作用を持つ化学物質の行動影響評価とその脳内作用機序解析に関する基盤研究 (H23～)**

- (1) 研究者：筑波大学大学院：小川園子(代表研究者)、坂本敏郎、長崎大学大学院：西谷正太
- (2) 研究概要：エストロゲン様内分泌かく乱作用の疑われている化学物質の中枢作用について、マウスを用いて、行動指標に基づく評価法を確立し、脳内作用機序の解明にむけての基礎研究を行う。
- (3) 平成23年度実施内容：
  - ・Diethylstilbestrol及びBisphenol Aについて、周生期ばく露が思春期での行動表出に与える影響の評価

**FS 4(基盤)：脳神経発達へ影響を及ぼす甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発 (H23～)**

- (1) 研究者：広島大学：柏木昭彦(代表研究者)、太田茂、山本卓、柏木啓子
- (2) 研究概要：高感度レポータートランスジェニックツメガエルを用いて、甲状腺ホルモンかく乱作用を持つ化学物質の脳神経系発達に対する影響を*in vivo*で評価し、スクリーニングするシステムを確立する。
- (3) 平成23年度実施内容：
  - ・簡便なスクリーニング法確立に向けたトランスジェニックアフリカツメガエルの基礎



的データの収集と検討

- ・レポーター活性の高い脳領域及び神経細胞の同定と甲状腺ホルモン応答性遺伝子の発現解析
- ・トランスジェニックニシツメガエルの作製開始

**FS5(基盤)：医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価 (H23～)**

- (1) 研究者：愛媛大学 沿岸環境科学研究センター：仲山慶(代表研究者)、磯部友彦、国立環境研究所：鈴木剛
- (2) 研究概要：環境中の糖質コルチコイドによる生態影響評価を行うための基礎的知見を集積する。
- (3) 平成23年度実施内容：
  - ・河川及び港湾より採取した水試料中の糖質コルチコイド受容体アゴニスト活性の *in vitro* バイオアッセイでの測定
  - ・河川及び港湾より採取した水試料中の糖質コルチコイドの機器分析
  - ・環境中より検出された糖質コルチコイド受容体アゴニスト活性の総和における医薬品の寄与の解明

**その他の関連研究課題1：生物蓄積性内分泌かく乱候補物質によるわが国の野生生物汚染の実態解明 (H17～)**

- (1) 研究者：愛媛大学 沿岸環境科学研究センター：田辺信介、高橋真、磯部友彦
- (2) 研究概要：最近になって有機臭素系難燃剤など新たな環境化学物質が登場し、既存のPOPs (Persistent Organic Pollutants: 残留性有機汚染物質) と類似の内分泌かく乱作用や生態系の汚染が危惧されている。本研究では、生物蓄積性の有機臭素系難燃剤として知られるPBDEs (ポリ臭素化ジフェニルエーテル) 及びHBCDs (ヘキサブROMシクロドデカン) に注目し、生態系の高次生物をモデル動物として汚染実態・ばく露量調査・蓄積特性等の解明に取り組んでいる。平成21～22年度は、琵琶湖カワウの汚染実態とばく露量調査及び成長に伴う濃度変動や生物濃縮特性、母卵間移行、経年変化などについて研究を展開した。平成23年度は、鳥類生態系の頂点に位置する猛禽類の汚染実態と蓄積特性、リスク評価等に関わる研究計画を遂行して鳥類の汚染研究をまとめるとともに、その成果を他の陸棲高等動物の汚染モニタリングに発展させ、今後数年間で野生生物全体の包括的な整理を試みる。
- (3) 平成23年度実施内容：

- ・汚染の実態解明
- ・蓄積特性の解明
- ・リスク評価

### その他の関連研究課題 2 : ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析 (H17~)

- (1) 研究者：自然科学研究機構 基礎生物学研究所：井口泰泉、宮川信一、宮川一志、平川育美
- (2) 研究概要：幼若ホルモン類似物質のばく露により、単為生殖のオオミジンコがオスを産む現象に関与する遺伝子及び生殖腺分化に関連する遺伝子を探索する。さらに、数種の新たな幼若ホルモン及び幼若ホルモン類似物質を用いて、TG211 に準拠し、生後 24 時間以内に化学物質をばく露し、48 時間後の発現変動遺伝子を解析し、知見を集積する。現在までに得られている、3 種類の幼若ホルモン類似物質による発現変動遺伝子と比較検討し、幼若ホルモン応答遺伝子を明らかにする。また、日米二国間協力では、アミ、コペポッド及びオオミジンコで同じ物質を用いて試験を行うこととなっているので、日米二国間協力で用いる物質をばく露した時の発現変動遺伝子の解析も行う。さらに、オオミジンコの内分泌系を理解するために、幼若ホルモン及び脱皮ホルモン合成系及び分解系の経路を明らかにするために、両ホルモンの合成系・分解系に関わる酵素群の遺伝子の単離を開始する。
- (3) 平成 23 年度実施内容：
- ・数種類の幼若ホルモン類似物質、日米二国間協力の無脊椎動物試験に用いられている物質のばく露による発現変動遺伝子のマイクロアレイによる解析
  - ・オオミジンコの幼若ホルモン及び脱皮ホルモン合成系・分解系を明らかにするとともに、これらの系に関与する酵素の遺伝子の単離を開始
  - ・オオミジンコの性分化及び生殖腺分化に関与する遺伝子の探索

### その他の関連研究課題 3 : トキシコゲノミクスを応用した化学物質の内分泌かく乱作用スクリーニング手法の開発 (H22~)

- (1) 研究者：自然科学研究機構 基礎生物学研究所：井口泰泉、宮川信一、平川育美
- (2) 研究概要：OECD及び日本の環境省では、化学物質の内分泌かく乱作用の試験に、魚類(メダカ)、両生類(アフリカツメガエル、ニシツメガエル)や無脊椎動物(オオミジンコ)が利用されている。特に、SPEED'98ではメダカを用いて30物質以上の化学物質の内分泌かく乱作用が評価されている。OECDでは21日間魚類試験によりビテロゲン発現を指標としたエストロゲン作用のスクリーニング手法がガイドライン化されているほか

(TG230)、ファットヘッドミノールを用いた短期試験に産卵数をエンドポイントに加えたTG229もできている。また、性比をエンドポイントにしたFish Sexual Development Testの開発もOECDで行われている。さらに日米二国間協力では、確定試験としてメダカの多世代試験のプロトールを整備しながらデータを取得している。これらの試験法をサポートし、さらに短期間のスクリーニング系につなげるために、本研究ではメダカを用いて、化学物質の内分泌かく乱作用のスクリーニング手法を開発することを目的とする。また、化学物質ばく露により引き起こされる生殖や発生に対する(悪)影響をより早い段階で予測するために、短期間の化学物質ばく露により発現変動する遺伝子をマイクロアレイ手法により把握し、短期及び長期ばく露による(悪)影響との関連を明確にする手法を開発する。さらにメダカを用いたアンドロゲン応答遺伝子の整理にも着手する。他にも、日米共同で両生類の生殖試験としてニシツメガエルを用いた試験を行っている。この試験ではエチニルエストラジオールのばく露により精巣卵が多発することを明らかにしている。ニシツメガエルの生殖腺をマイクロアレイを用いて発現遺伝子の変動を解析することにより精巣卵のマーカー遺伝子を明らかにする。発現変動遺伝子から悪影響を推定するためのデータ蓄積が重要となっており、OECD VMG Molecular Screening and Toxicogenomicsグループの中にEcotoxicogenomicsグループができているが、メダカ、オオミジンコ及びニシツメガエルを用いた遺伝子発現データを提供し、多種類の動物での発現変動遺伝子のデータベース化に貢献する。

(3) 平成 23 年度実施内容：

- ・メダカのエストロゲン応答遺伝子の発現を基にしたスクリーニング手法の開発
- ・マイクロアレイを用いた、化学物質ばく露によるメダカやニシツメガエルの生殖腺で発現変動する遺伝子の整理及びデータベース化
- ・メダカのアンドロゲン応答遺伝子の探索

## 平成23年度化学物質の内分泌かく乱作用に関するフィージビリティースタディー 公募要綱

### I. 化学物質の内分泌かく乱作用に関するフィージビリティースタディーの実施

環境省では、平成17年3月に公表した「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について—ExTEND2005—」に基づき、野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究を推進してきました。

平成22年7月には、これまでの取組み及び諸外国の動向等を踏まえ、環境省の今後5年間の対応の方向性として「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応—EXTEND2010—」\*を取りまとめ、ExTEND2005が採用した枠組みを踏襲し、引き続き野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究を推進することとしております。

本年度も今後の新規研究課題の候補として、フィージビリティースタディーを公募します。フィージビリティースタディーでは、平成23年度研究計画承認後から平成23年度末までに、平成24年度以降の研究の実行可能性を検証することとなっております。

\* [http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2010/extend2010\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2010/extend2010_full.pdf)

#### 1. 研究内容

EXTEND2010に即した研究であること。

##### (1)野生生物の生物学的知見研究

- 1)野生生物において認められた個体(群)の変化やその前兆(行動の変化を含む)について化学物質ばく露の関連性を把握する研究
- 2)化学物質ばく露がその原因として疑われる野生生物における異変のメカニズムを実験的に検討・検証する研究

※ 対象生物としては、生態毒性試験の対象生物種やその近縁種など、生態系に対するリスクの評価において要となる生物のほか、食物連鎖を通じて化学物質の蓄積が進みやすいほ乳類・鳥類などの高次捕食動物等を優先します。

##### (2)基盤的研究

- 1)個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究  
化学物質が有する内分泌かく乱作用による個体(群)レベルでの個体の行動の変

化を含む影響について、検出・同定するための技術開発に関する研究。試験動物種ごとに内分泌系が関与している生体調節機能(恒常性)、試験条件や個体差によるそれらの変動範囲等の基礎的知見を把握する研究、化学物質の内分泌かく乱作用の検出に活用できるバイオマーカーやエンドポイントの探索等。(脳神経系や免疫系への影響に係る研究も含む)

2)細胞・分子レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究

化学物質が有する内分泌かく乱作用による毒性発現メカニズムの解明に関する実験的研究。遺伝子発現解析技術、タンパク質解析技術(プロテオミクス)、代謝物解析技術(メタボロミクス)などの有用技術を取り入れつつ、エピジェネティクスなども含めた化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムの解明に関する研究等。

3)個体レベルでの有意な変化と細胞・分子レベルでの変化との関連性を把握する研究

4)化学物質による内分泌かく乱作用を(既存の、または新たな)リスク評価及びリスク管理手法に組み込むことを目的とした研究

5)発達段階や感受性の高い個体に対する影響や化学物質の複合ばく露による影響の把握に関する研究

2. 研究費の規模

1 課題当たり 400 万円程度(平成 23 年度)。

3. 採択予定課題数

野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究を合わせて、4 課題程度。

4. 研究期間

野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会による研究計画書承認後～平成 24 年 3 月 23 日(金)。

5. 研究成果

今年度の研究成果及び来年度以降の計画案については野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会の研究成果合同ヒアリング(平成 24 年 3 月中旬東京にて開催予定。非公開。発表者 1 名分の旅費を支給いたします。)にて発表することとします。発表の内容について、野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基

盤的研究企画評価検討部会で審査を行い、実行可能性が高いと判断された研究については、野生生物の生物学的知見研究または基盤的研究として平成24年度以降も研究を継続することが可能です。

## II. 応募要件

### 1. 提出物

(1)平成23年度 化学物質の内分泌かく乱作用に関するフィージビリティースタディー研究応募票(別紙1)

(参考:別紙2記載例)

なお、研究応募票には、応募した課題が「野生生物の生物学的知見研究」または「化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究」のどちらの研究内容に対応するものかを記載してください(応募票に記載する欄があります)。

(2)研究概要を説明するパワーポイント資料(スライド6～8枚程度、発表時間として10分程度)

### 2. 応募受付期間

平成23年6月6日(月)～7月6日(水)

### 3. 提出先

(事務局)

日本エヌ・ユー・エス株式会社

TRMユニット 清水亜希子 宛

E-mail: EXTEND@janus.co.jp

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 7-5-25 西新宿木村屋ビル5階

TEL: 03-5925-6740(代表)、FAX: 03-5925-6745

※ メールタイトルは「フィージビリティースタディー応募(所属・氏名)」としてください。また、メールの容量が2MBを超える場合は、パワーポイント資料をCD-Rに記録し郵送してください(7月6日(水)消印有効)。

## III. 研究課題の採択

応募要件を満たした研究課題について、野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会の研究計画合同ヒアリング(平成23年7月26日(火)東京にて開催予定。非公開。発表者1名分の旅費を支給いたします。)において審査を行います。その際、応募者には、この場でヒアリングを受けていただきます。ヒアリングの詳細については、別途メールにて連絡します。なお、応募者が参加出来ない場合には、代理人の参加も可能です。さらに、応募者多数の場合は、応募提出物をもとに

一次選考を行います。

検討委員による審査の後、採択する研究課題を決定し、結果を応募者に通知します。

#### IV. 研究課題採択後の流れ

検討委員による審査の後、採択された研究課題については、改めて、合同検討部会からの意見を踏まえた詳細な研究計画書及び詳細な見積書を提出し、野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会での承認の後、研究を開始することとなっています。

#### V. その他

平成22年度には、EXTEND2010に基づき、野生生物の生物学的知見研究、基盤的研究、フイージビリティースタディー及びその他の関連研究として別添(別紙3)の研究課題を実施しました。

## 応募された研究課題

応募された研究課題について、研究区分及び研究内容（テーマ）に従って分類し、以下に示した。

### (1) 野生生物の生物学的知見研究課題及び応募研究課題名（計 2 課題）

- 1) 野生生物において認められた個体(群)の変化やその前兆(行動の変化を含む)について化学物質ばく露の関連性を把握する研究
  - ・ボラ及びマハゼを用いた日本沿岸域における底質蓄積性環境ホルモンの生物影響解明
  
- 2) 化学物質ばく露がその原因として疑われる野生生物における異変のメカニズムを実験的に検討・検証する研究
  - ・野生の歩哨動物 *Rattus sp.*を用いた環境化学物質による野生動物のゲノム・ストレスと適応の検証

### (2) 化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究課題及び応募研究課題名（計 15 課題）

- 1) 個体(群)レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究
 

化学物質が有する内分泌かく乱作用による個体(群)レベルでの個体の行動の変化を含む影響について、検出・同定するための技術開発に関する研究。試験動物種ごとに内分泌系が関与している生体調節機能(恒常性)、試験条件や個体差によるそれらの変動範囲等の基礎的知見を把握する研究、化学物質の内分泌かく乱作用の検出に活用できるバイオマーカーやエンドポイントの探索等。(脳神経系や免疫系への影響に係る研究も含む)

  - ・情動・認知行動に影響する化学物質の胎生期ばく露による内分泌かく乱メカニズム
  - ・内分泌かく乱作用を持つ化学物質の行動影響評価とその脳内作用機序解析に関する基盤研究
  - ・分化誘導系胎盤幹細胞を用いた新規 *in vitro* 試験法の確立と被災地での検証
  - ・ヒト脳発達における化学物質ばく露影響を測る分子マーカーの探索と同定
  - ・脳神経発達へ影響を及ぼす甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発
  - ・魚類の行動解析とメチローム解析を用いた内分泌かく乱作用の次世代への影響評価に関する研究



- ・タガメの絶滅要因としての内分泌かく乱物質

## 2)細胞・分子レベルのアプローチによる化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムに関する研究

化学物質が有する内分泌かく乱作用による毒性発現メカニズムの解明に関する実験的研究。遺伝子発現解析技術、タンパク質解析技術(プロテオミクス)、代謝物解析技術(メタボロミクス)などの有用技術を取り入れつつ、エピジェネティクスなども含めた化学物質の内分泌かく乱作用のメカニズムの解明に関する研究等。

- ・生殖器官形成におけるアンドロゲンシグナルの生理的意義の解明と化学物質影響評価系の開発
- ・新生児期化学物質ばく露による甲状腺系かく乱に関与するエピジェネティックな変異の解析
- ・マウス視床下部—脳下垂体—生殖腺軸に対する環境化学物質の影響と作用機構に関する研究
- ・マルチオミクスによる化学物質の内分泌かく乱作用の予測手法確立のための基盤的研究

## 3)個体レベルでの有意な変化と細胞・分子レベルでの変化との関連性を把握する研究

- ・魚類産卵誘導を標的とした化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究

## 4)化学物質による内分泌かく乱作用を(既存の、または新たな)リスク評価及びリスク管理手法に組み込むことを目的とした研究

- ・医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価
- ・環境行政に資する内分泌かく乱物質の個体群レベル生態リスク評価管理手法の開発
- ・バイオマス燃料利用過程から排出される内分泌かく乱作用物質に関する研究

## 5)発達段階や感受性の高い個体に対する影響や化学物質の複合ばく露による影響の把握に関する研究

なし