

ハザード評価における受容体結合性の扱いについて(その4) —トキシコゲノミクスの展開に期待されること—

星川欣孝ケミカルリスク研究所

多細胞生物を構成する細胞は、さまざまな外部刺激に応答してシステムの恒常性を維持するため、あるいは、生存の必要に応じて増殖/分化するため、各種遺伝子を適宜発現している。DNA アレイは各種細胞活動における遺伝子発現を同時に多数検出できることから、化学物質と細胞の相互作用を遺伝子レベルで分析する手段として、内分泌攪乱性との関連もあり、毒性学分野で最近注目されてきた。本報では、化学物質に関連する遺伝子発現の以下の研究事例などを概観した後、トキシコゲノミクスへの期待に関して考察を試みた。

(1) エストロゲン性相対ポテンシーの分析

M.Jergensen et al., Assaying Estrogenicity by Quantitating the Expression Levels of Endogenous Estrogen-regulated Genes. *Environ. Health Perspect.* 108 (5) :403-412 (2000)

(2) 有害物質作用モードの分析

M.Bartosiewicz et al., Applications of Gene Arrays in Environmental Toxicology: Fingerprints of Gene Regulation associated with Cadmium chloride, Benzo (a) pyrene, and Trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.* 109 (1) :71-74 (2001)

(3) 各種肝毒性物質の類型化

J.F.Waring et al., Clustering of Hepatotoxins based on Mechanism of Toxicity using Gene Expression Profiles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 175:28-42 (2001)

(4) 各種がん細胞の遺伝子発現プロファイル分析

G.M.Hellmann et al., Gene Expression Profiling of Cultured Human Bronchial Epithelial and Lung Carcinoma Cells. *Toxicol. Sci.* 61:154-163 (2001)

これらの事例は必ずしも網羅的ではないが、毒性学での DNA アレイの利用が化学物質ハザード評価に大きなインパクトを与えうることを明瞭に示唆している。しかし、トキシコゲノミクスが化学物質ハザードの適切なスクリーニング手法となるためには、遺伝子発現プロファイルと細胞・組織レベルでの有害影響との関係など、今後解明されるべきいくつかの課題が指摘されており、今後の展開に対して私見を述べる。

Implications of the Receptor-binding for the Hazard Evaluation of Chemicals

4. Expectations for Refining the Toxicogenomics

Yoshitaka HOSHIKAWA, Chemical Risk Consultants

In this paper, we reviewed several articles concerning to the application of gene expressions by chemicals, in order to consider the present state of DNA array technology and main issues to be established. The articles reviewed are on ranking of estrogenicity, categorizing various kind of toxic chemicals, comparison of cultured human cancer cells, etc. and we have such a perspective that the most important issue to be established is to clarify relationship between gene expression patterns and cellular or organ adverse effects by chemicals, along with discriminating various adaptive responses from them.