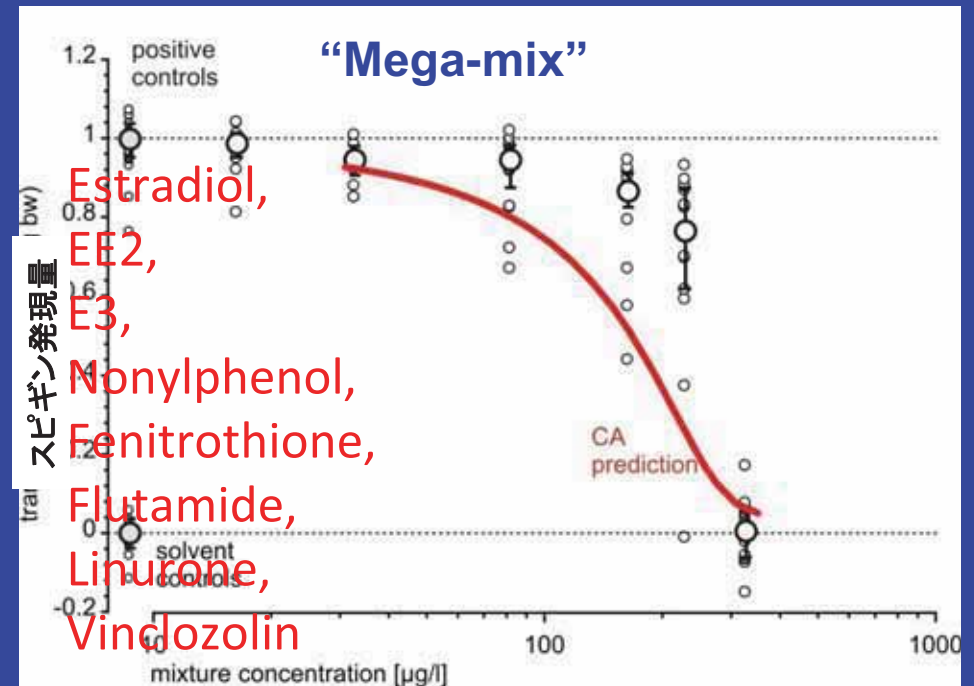
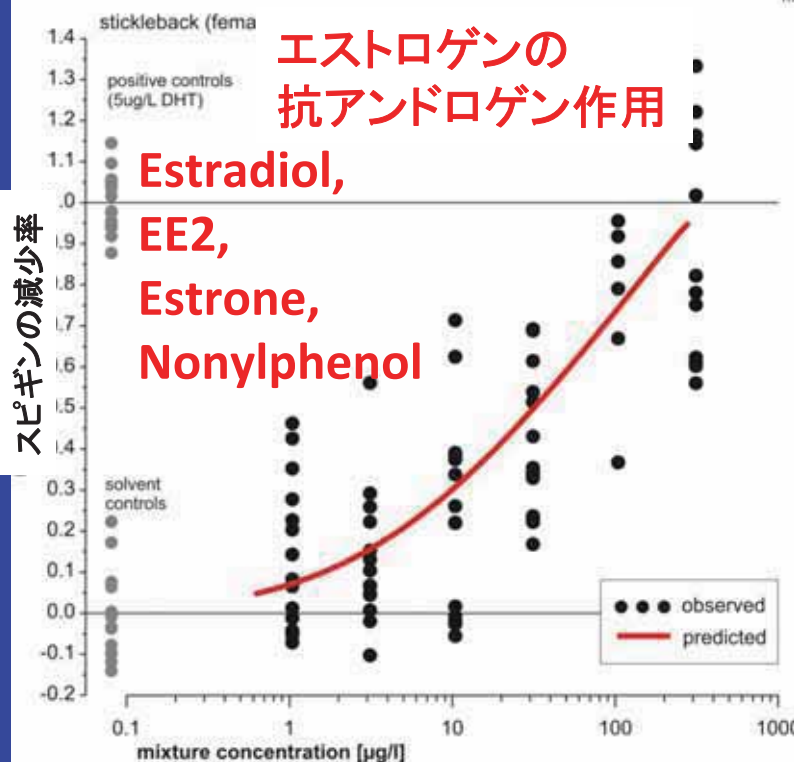
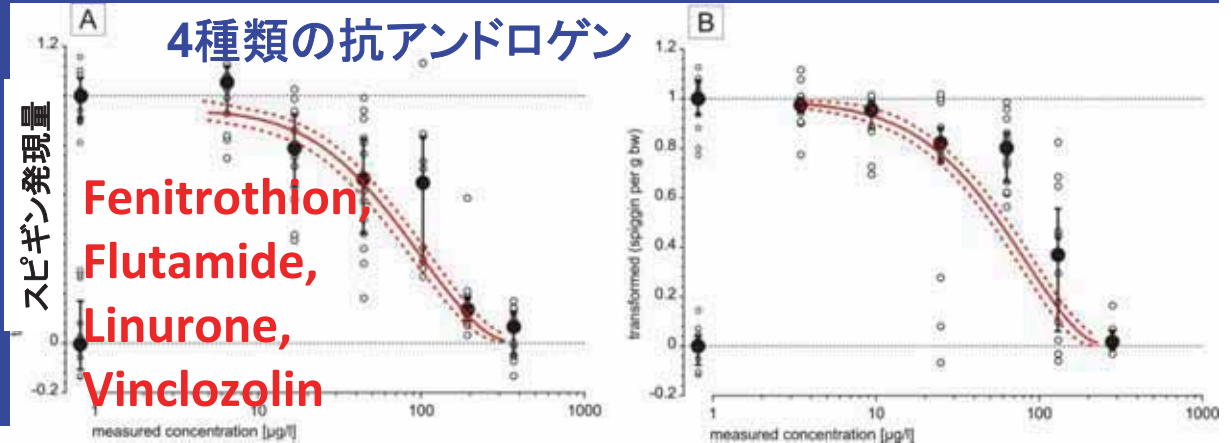


4. 複合影響の研究例

トゲウオのスピギン(接着タンパク) 発現への影響





- 下水処理放出水の近くにケージに入れたニジマスをおいてピテロゲニン発現を検出

- 現実には複合曝露

- 実験室での実験と実環境中での出来事に大きな乖離

- 相加か相乗か？

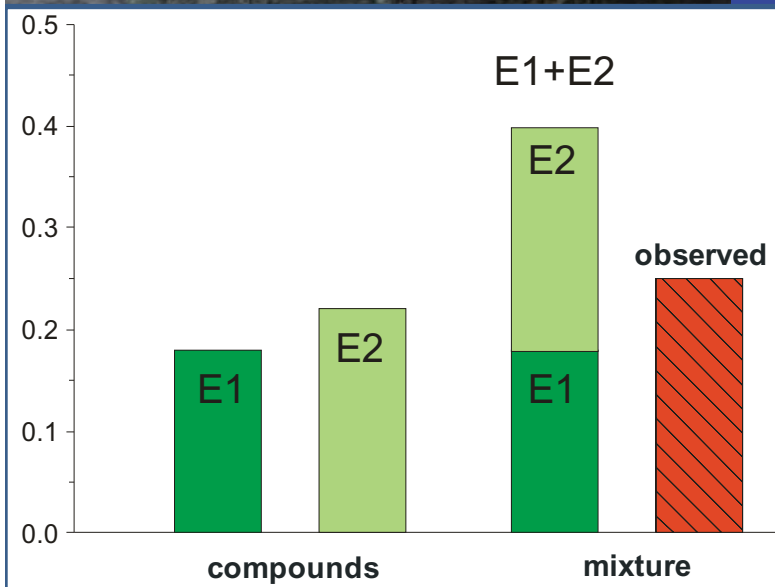
- 10年前：相加実験

- 複合影響を調べるための実験系の開発

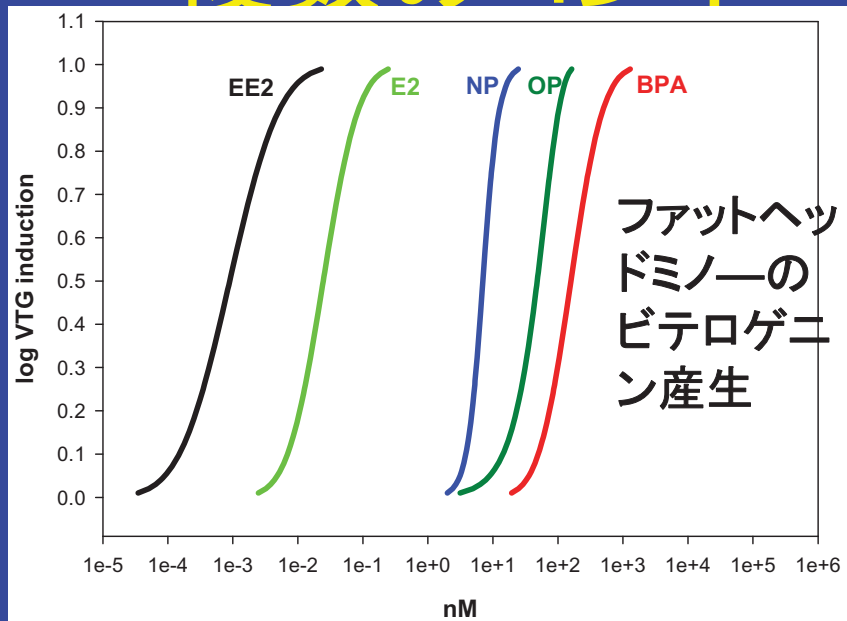
- 相加作用、拮抗作用

- 仮定：物質は互いに影響しあわない

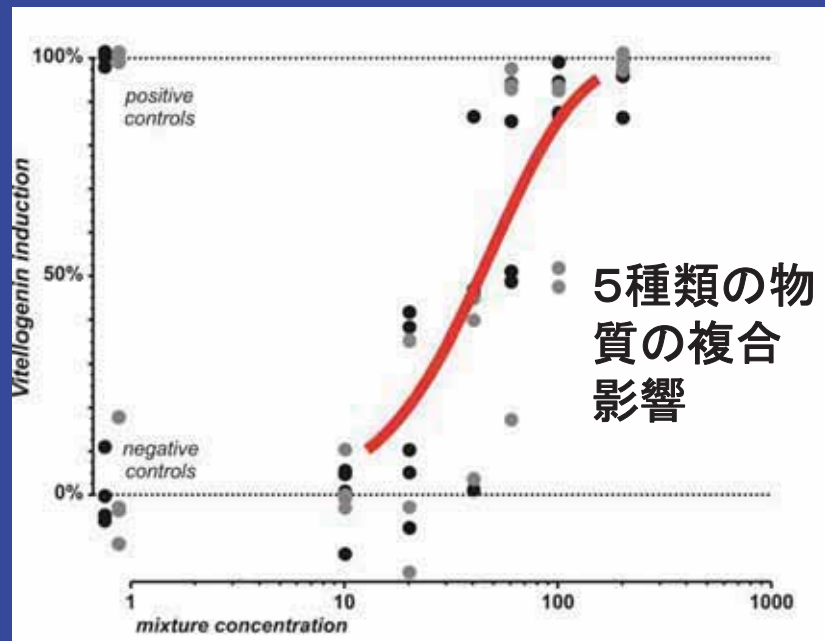
- コンポーネントに基づいた研究



複数のコンポーネントによる複合



- コンポーネントの選択
- 全てのコンポーネントの濃度依存性の解析
- 複合の割合の決定
- 組合せの影響の計算予測
- 予測の検証



エストロゲン作用物質の複合
ファットヘッドミノーのビテロゲニン
(卵黄タンパク) 発現

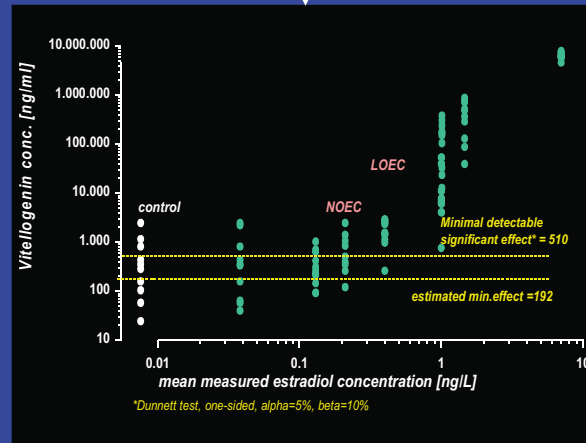
Brian *et al.* (2005) EHP 113, 721.

流域スケールでの複合影響のモデル化

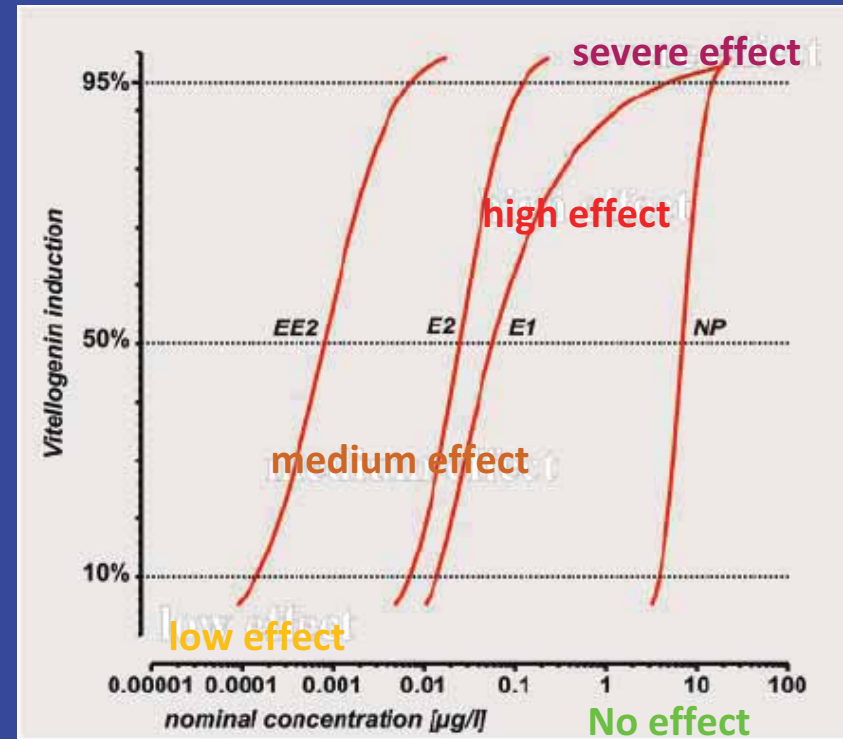
科学的な観点からの複合影響の考慮
化学物質のリスク評価では通常、複合影響は考慮されていない
曝露: 複数の物質の曝露がある

単一物質

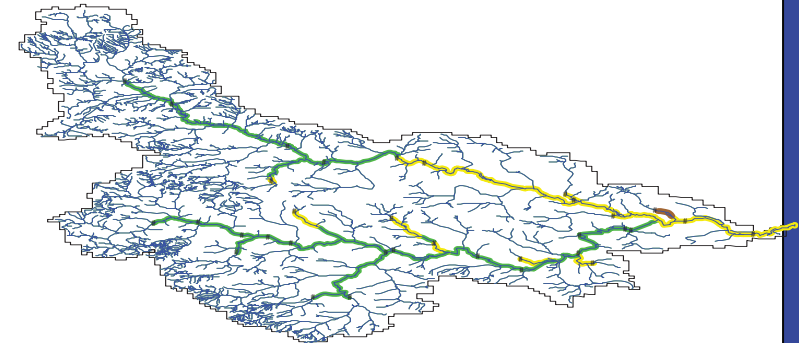
河川中での濃度測定



Sumpter et al. (2006)
Environ. Sci. Technol. 40,
5478-5489

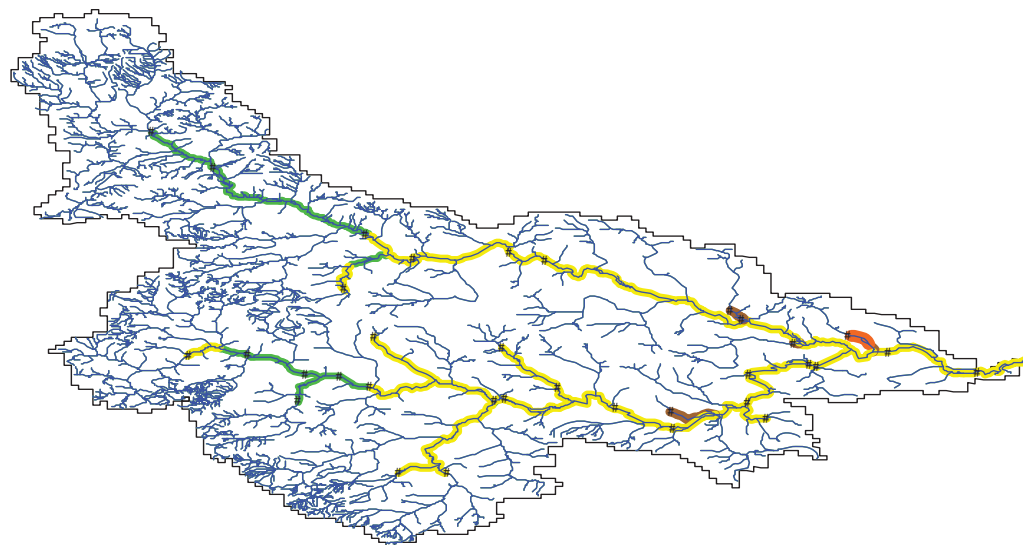


影響地図

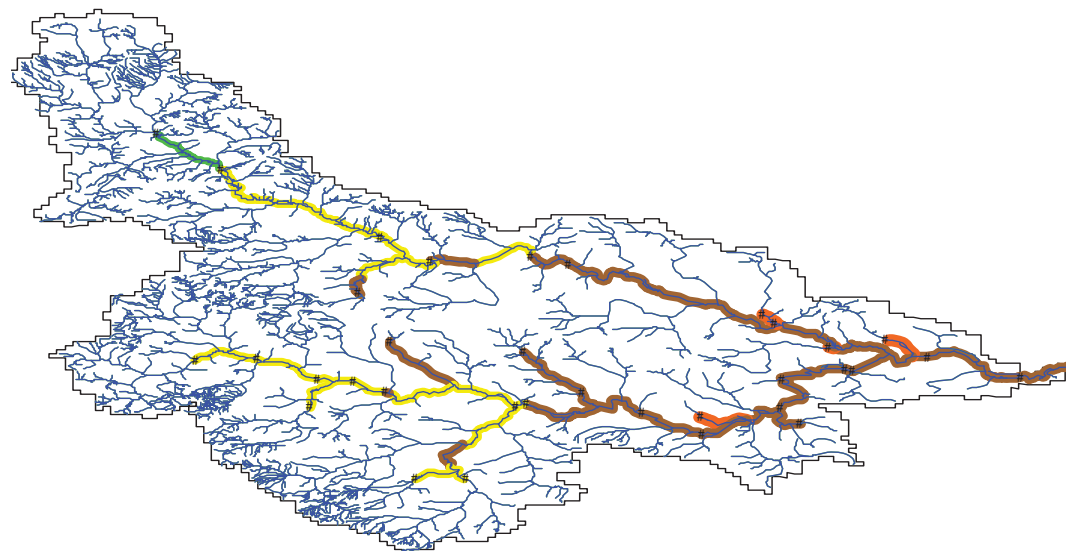


ローチの卵黄タンパク発現を基にした影響地図

エストロン



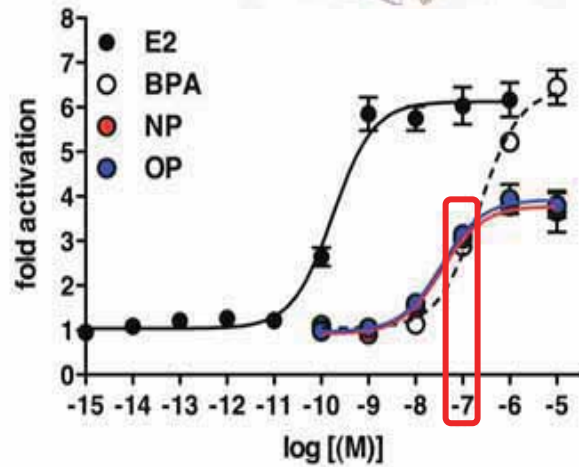
エストロン
エストラジオール
EE2
ノニルフェノール



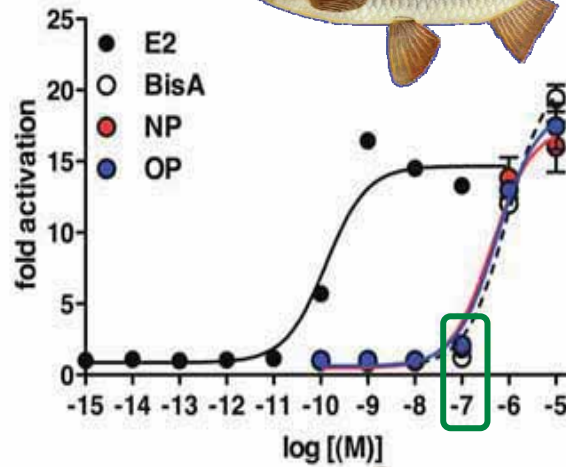
5. 受容体サブタイプごとの機能解析 (ER, AR, TR, GR etc.) *in vivo vs in vitro*、ERサブタイプのノックダウン

Transcriptional activities of fish ER α s by bisphenol A, nonylphenol and octylphenol

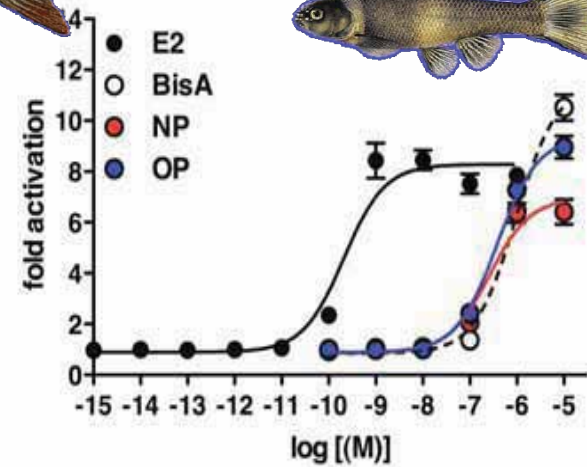
medaka



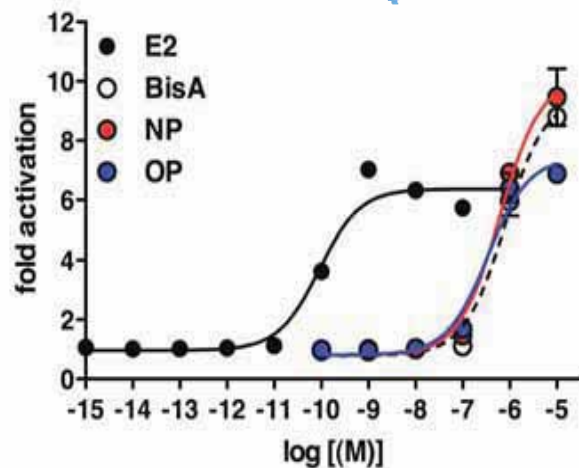
roach



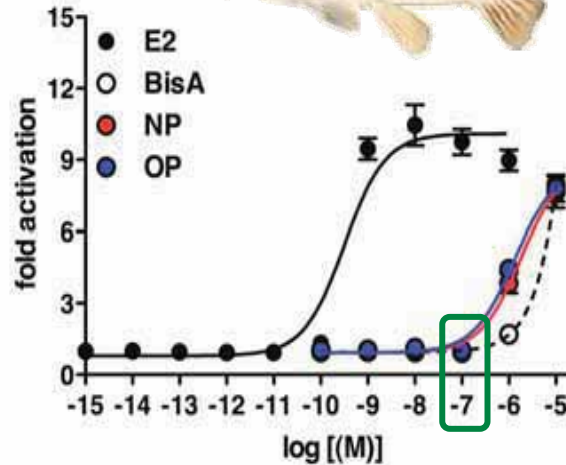
fathead minnow



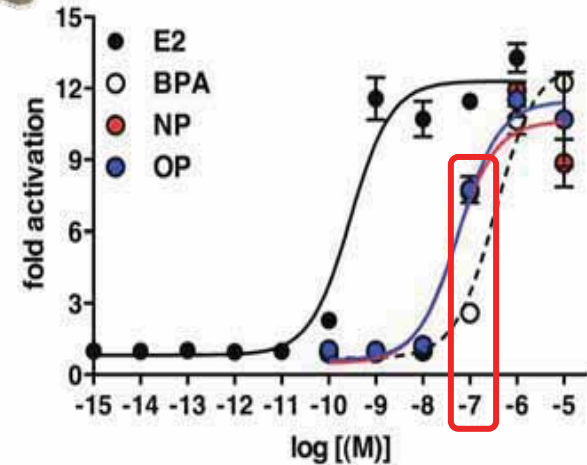
zebrafish

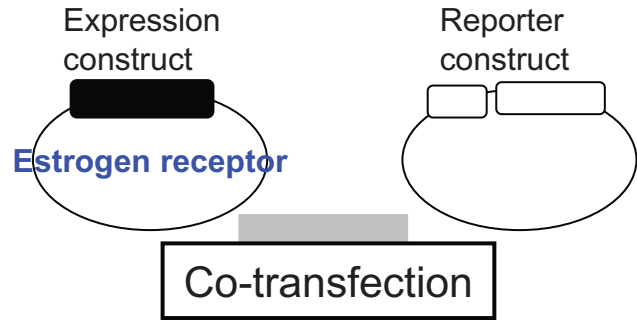


carp



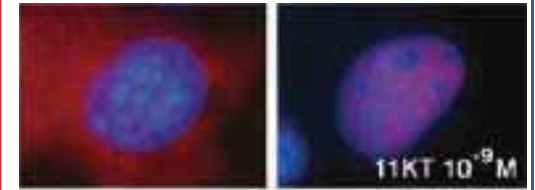
stickleback



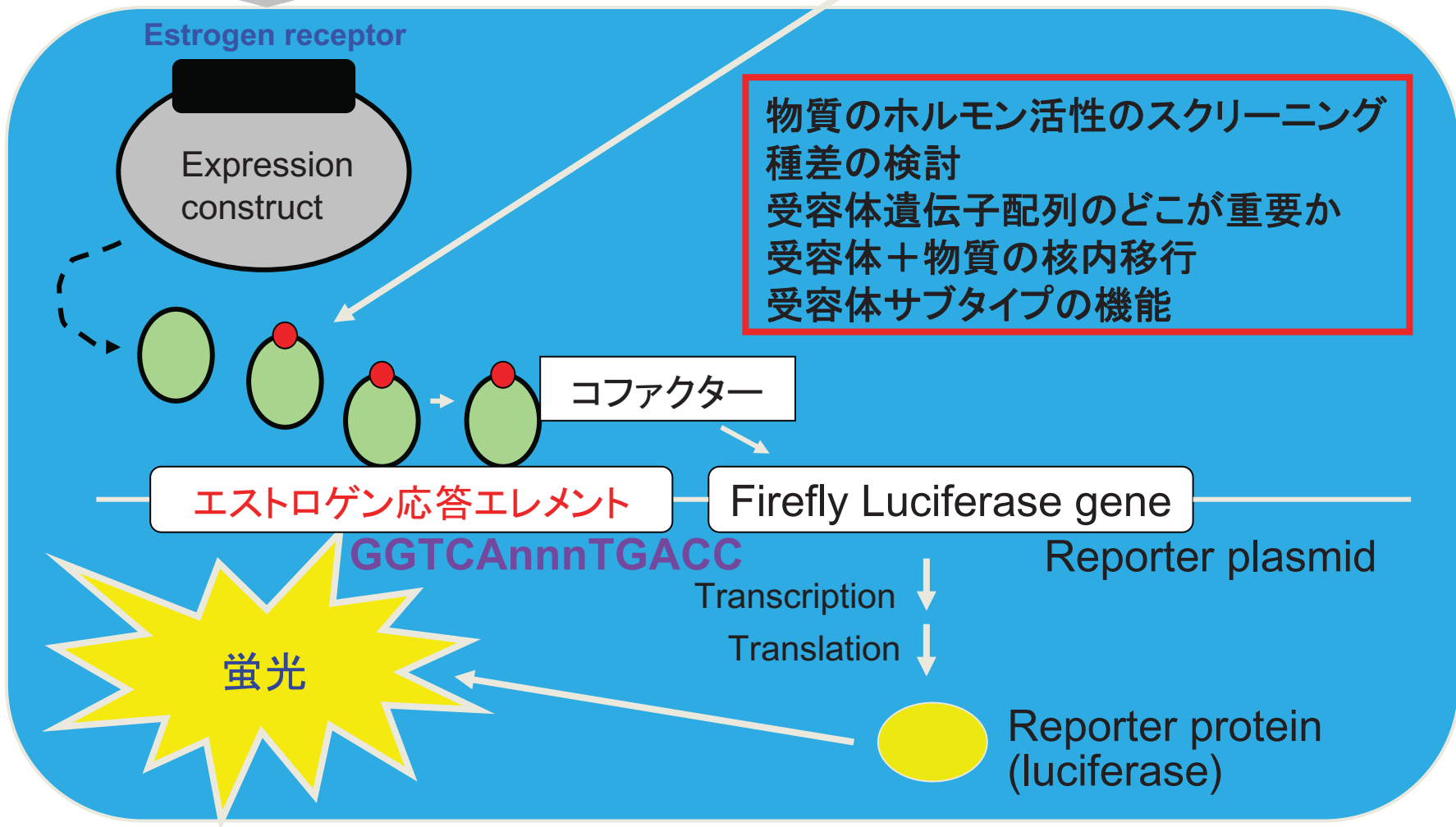


レポーター遺伝子アッセイ

エストロゲン受容体遺伝子
 アンドロゲン受容体遺伝子
 甲状腺ホルモン受容体遺伝子
 副腎皮質ホルモン受容体遺伝子

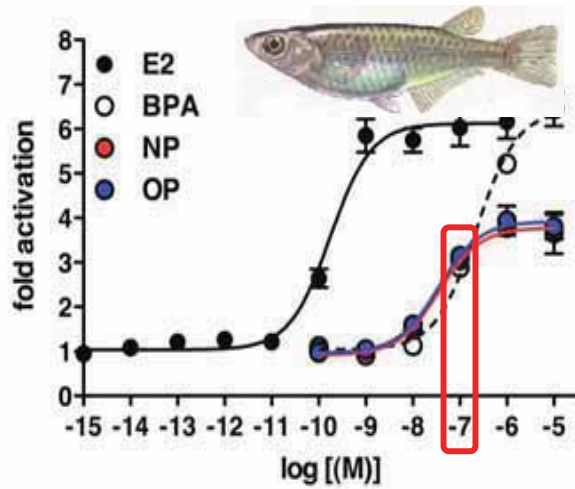


● 物質

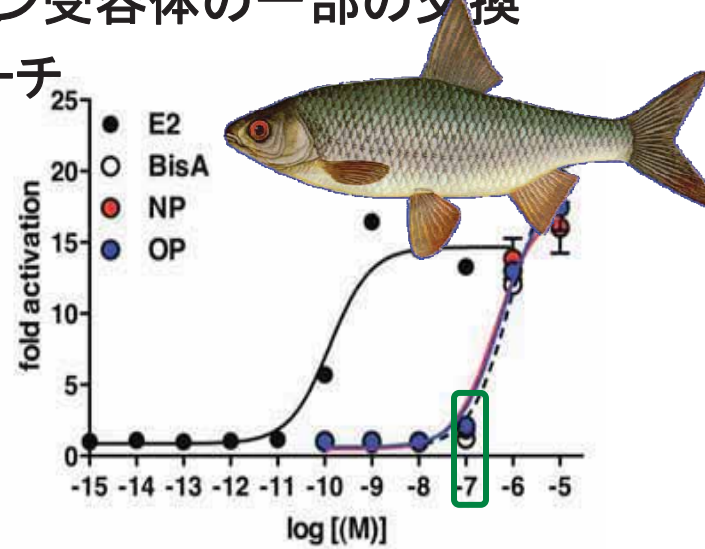


メダカとローチのエストロゲン受容体の一部の交換

メダカ



ローチ



メダカ



ローチ



DNA結合領域

LBDリガンド結合領域

メダカERα



ローチERα



メダカERα (LBD-ローチERα)

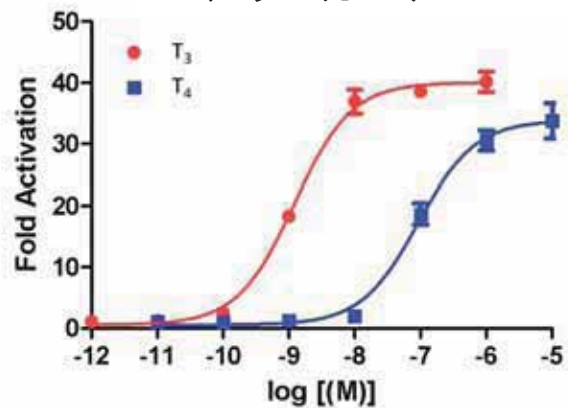


ローチERα (LBD-メダカERα)

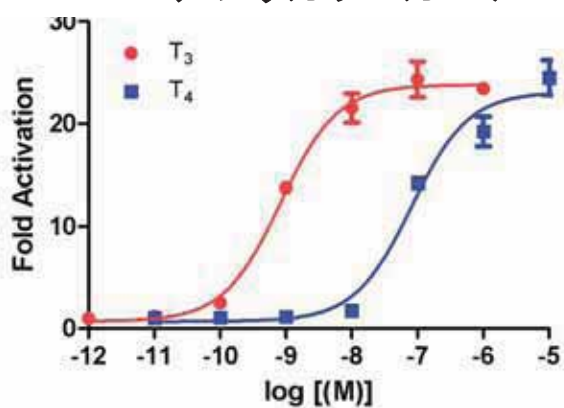


甲状腺ホルモン受容体遺伝子(TR β)を用いたレポーターアッセイ

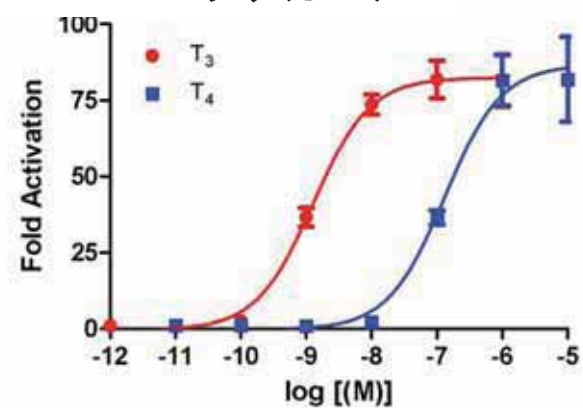
ニシツメガエル



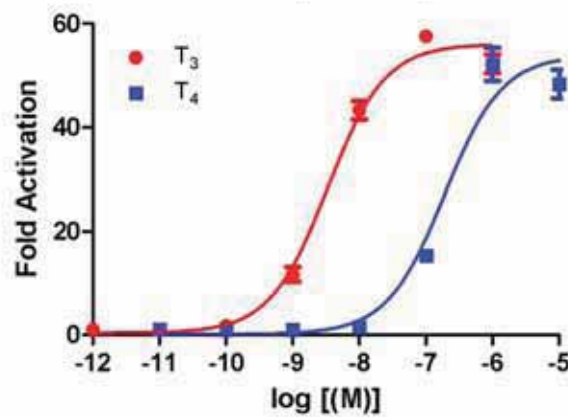
アフリカツメガエル



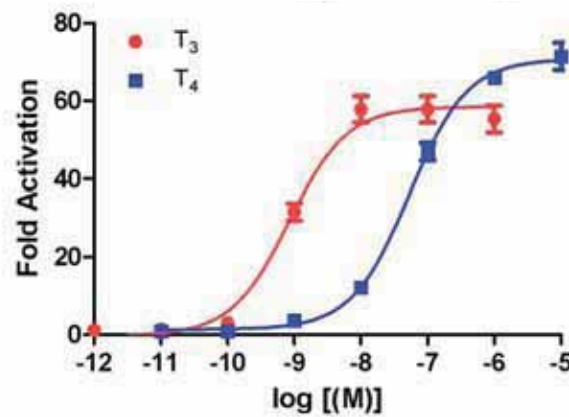
ツチガエル



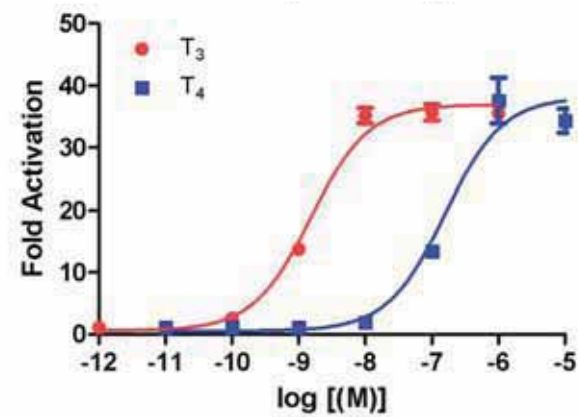
メダカ



アメリカワニ



ヒト



メダカでは3種類のエストロゲン受容体がある
どの受容体のサブタイプが重要か？

現在進行中：

エストロゲン受容体サブタイプの機能解析

ER α

ER β 1

ER β 2

それぞれの受容体のノックダウン
2種類のサブタイプのノックダウン

2種類のアンドロゲン受容体

6. トキシコゲノミクス、メタボロミクス等の化学物質の安全性評価への利用

ビテロゲニン発現抑制のメカニズム解析



脳 (視床下部)

下垂体

血液

生殖腺 (性ホルモン産生細胞、卵細胞)

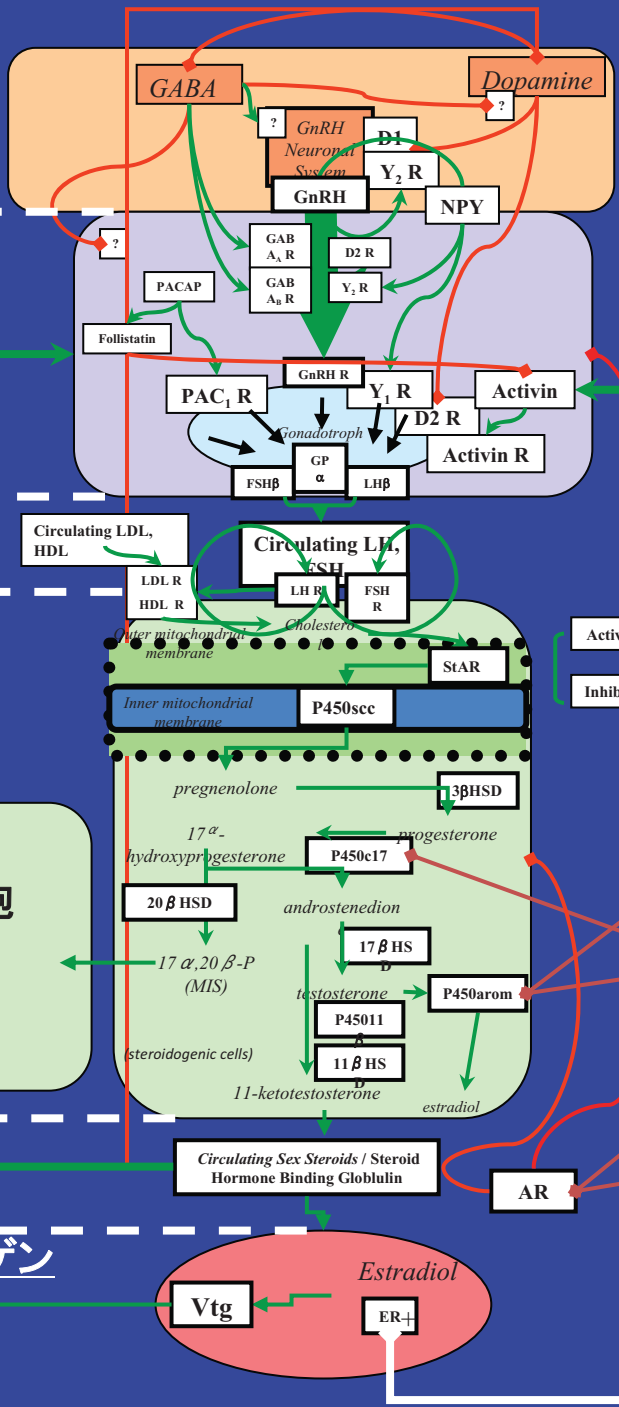
卵細胞

血液

アンドロゲン / エストロゲン

応答組織

(肝臓、脂肪、生殖腺、)



- ファドロゾール** アロマターゼ阻害剤
- プロクロラズ** アロマターゼ阻害剤
- αトレンボロン** アンドロゲン作用
- βトレンボロン** アンドロゲン作用
- フェナリモル** エストロゲン作用
抗エストロゲン作用

遺伝子発現応答から 悪影響を： システム毒性学的 アプローチ

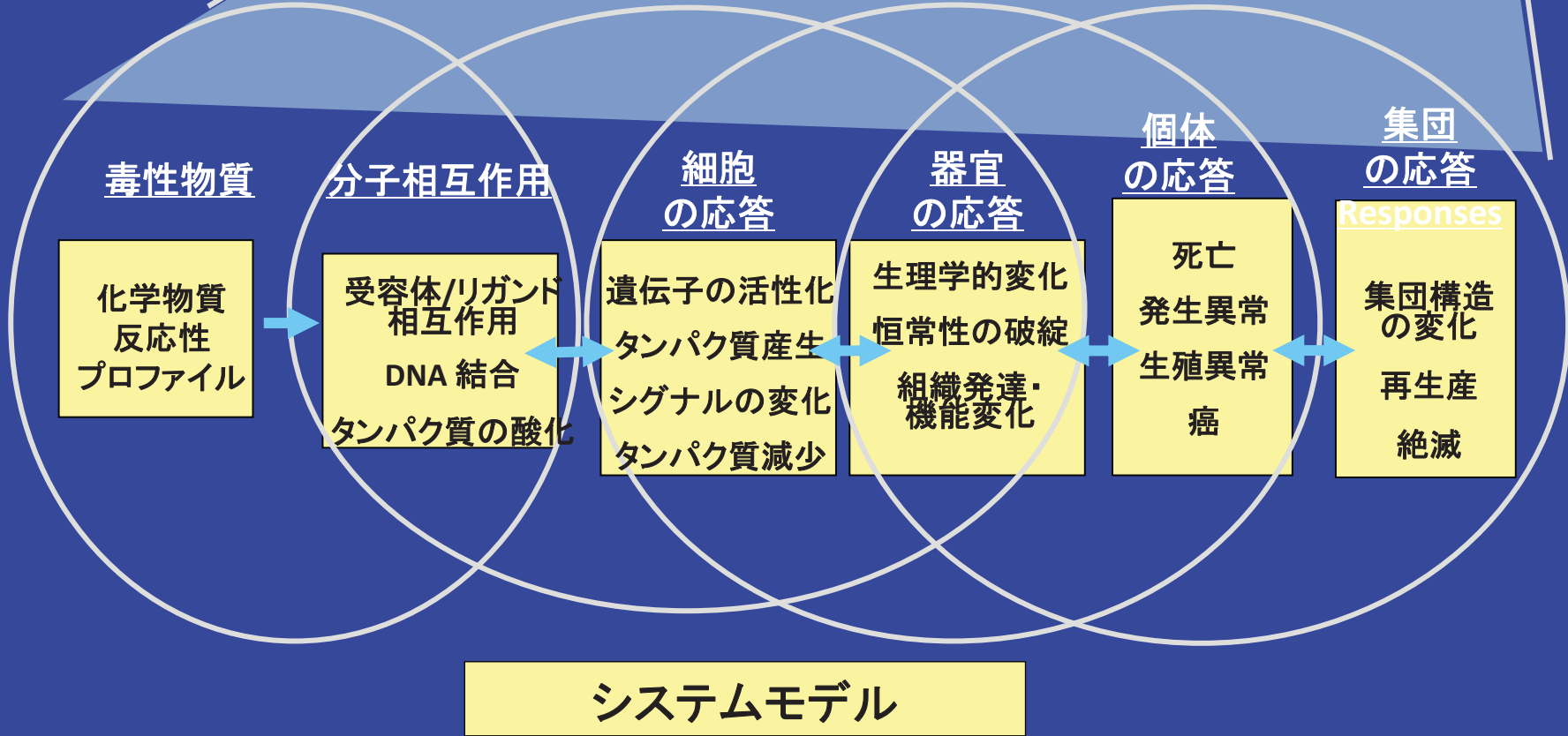
生物学的
変化



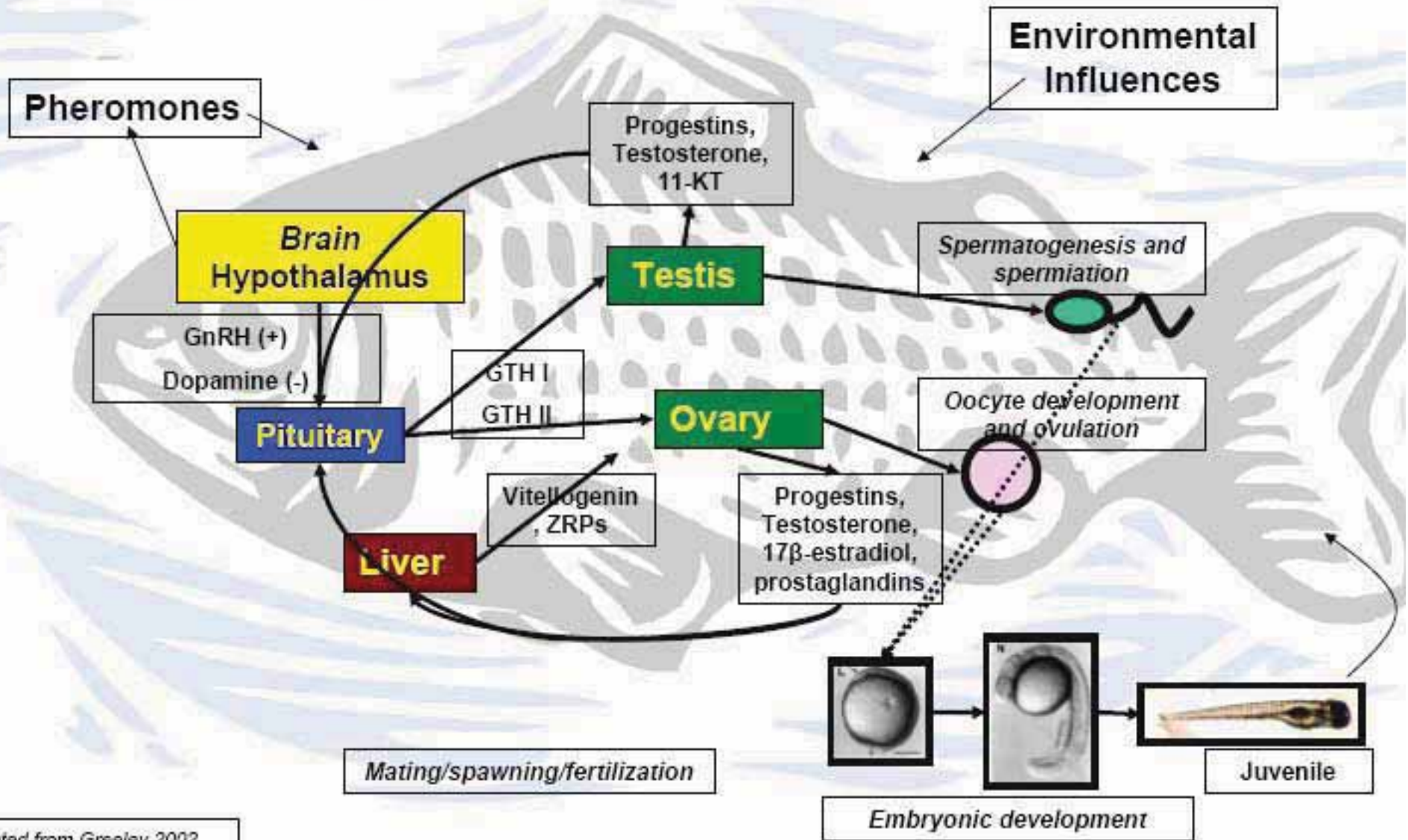
影響/悪影響



Systems Biology
Systems Toxicology



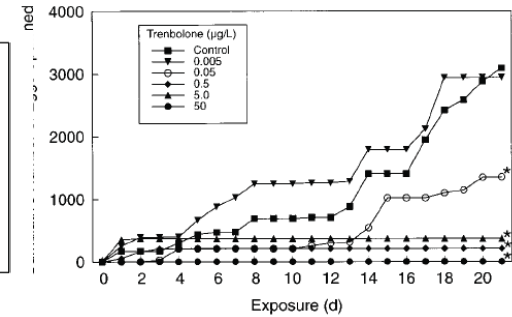
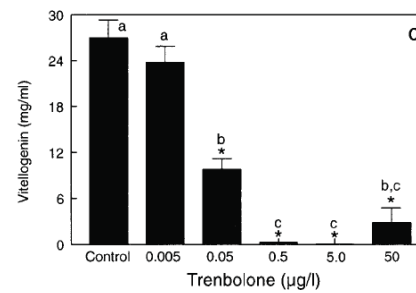
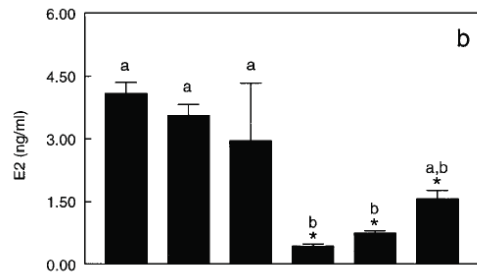
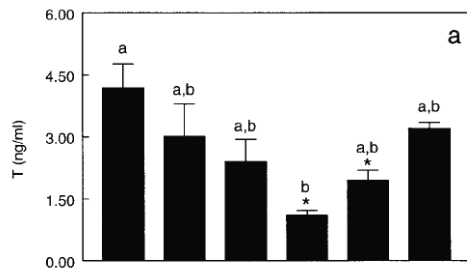
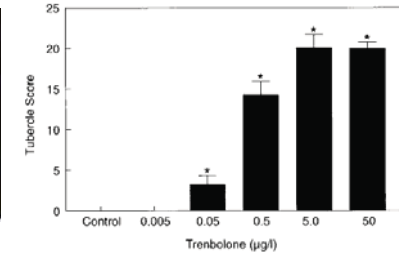
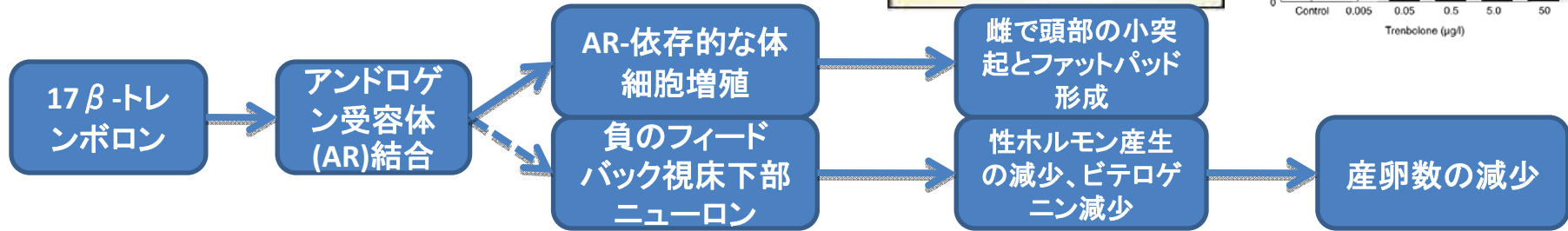
Overview of Fish Reproduction



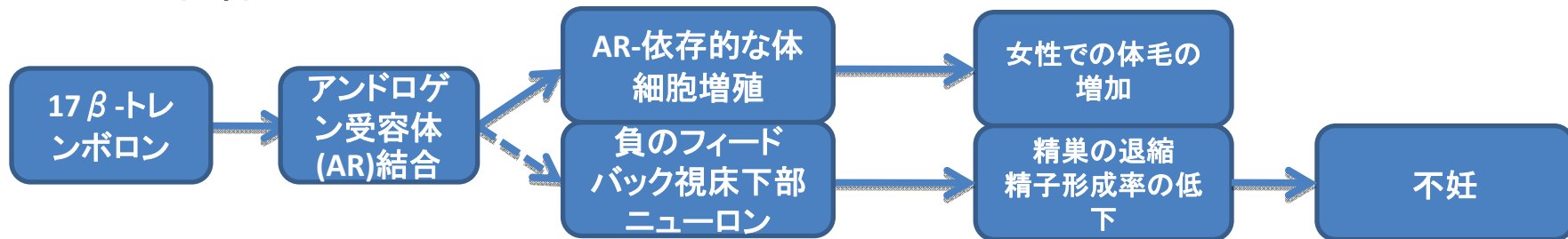
Adapted from Greeley 2002

強いアンドロゲンアゴニスト

ファットヘッドミノーでの悪影響

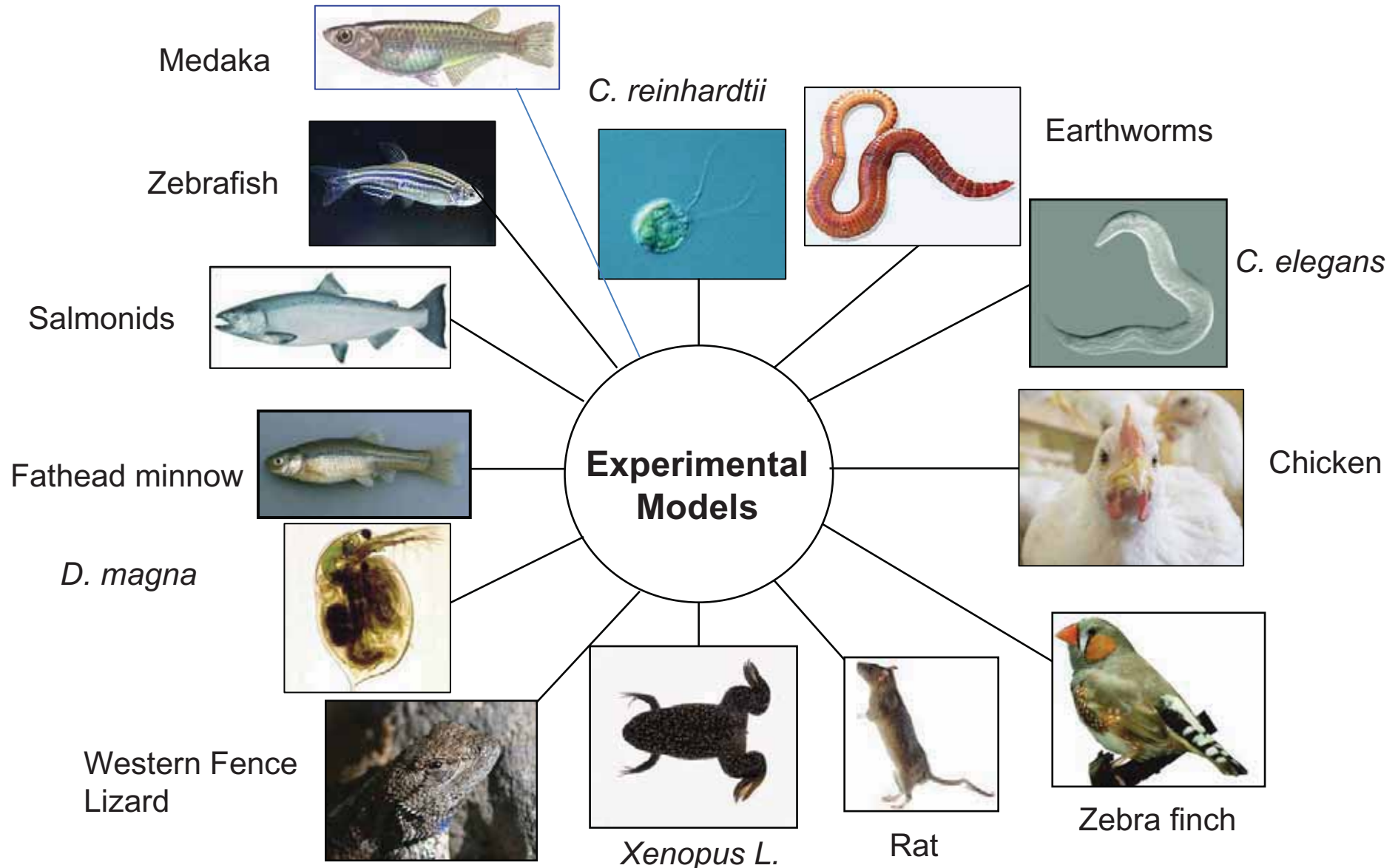


ヒトでの悪影響

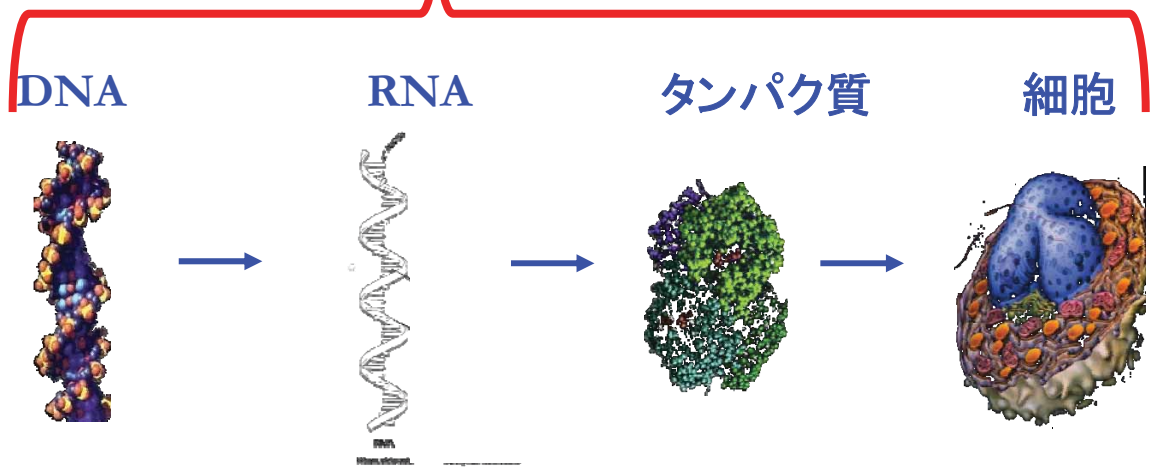
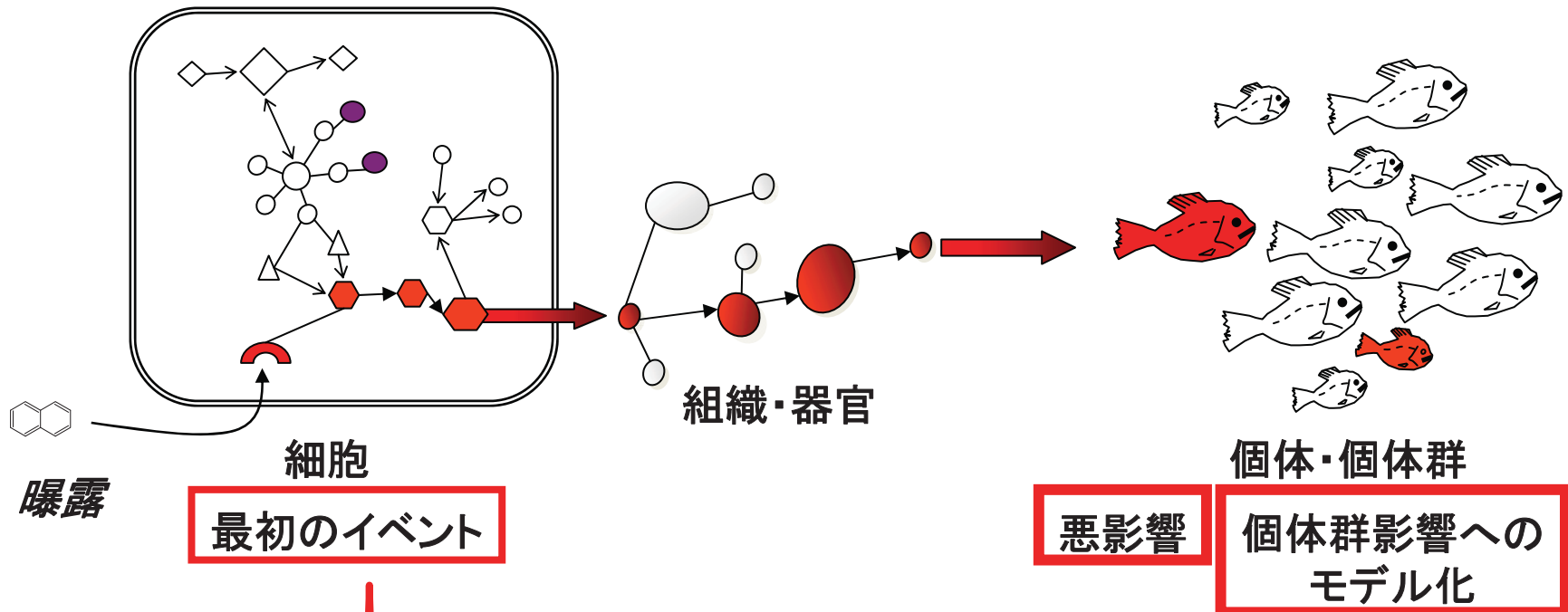


Comparative (eco)toxicogenomics

(OECD Molecular Screening and Toxicogenomics)



反応から悪影響をどうつなぐか



- 1. 内分泌かく乱に関するシンポジウム・会議
- 2. 日英共同研究: ローチを用いた研究例
- 3. カナダの湖を用いた研究例
- 4. 複合影響の研究例
- 5. 受容体サブタイプごとの機能解析
- 6. トキシコゲノミクス、メタボロミクス等の化学物質の安全性評価への利用

OECD VMGnon-animal

OECD Molecular Screening and Toxicogenomics

UK-Japan

US-Japan