

【課題番号】 5-1953

【研究課題名】 甲状腺ホルモン受容体結合化学物質の簡便スクリーニングと
新規バイオマーカー探索

【研究期間】 2019 年度～2021 年度

【研究代表者（所属機関）】 久保拓也（京都大学）

研究の全体概要

本研究では、甲状腺ホルモン受容体（TR）結合活性物質のスクリーニング手法を確立することを目的として、TR 模倣分離基材によるクロマトグラフィー的手法と機器分析を用いた TR 結合活性評価法を開発し、さらに、同法及び酵母アッセイと精密質量分析計との組み合わせによる TR 結合活性化合物のデータベースを作成する。本法の利用によって、既知活性物質の評価法としてのみではなく、環境・生体試料中からの未知物質の捕捉と構造推定及びバイオマーカー探索が可能になると期待できる。

これらの研究目的を達成するために、サブテーマ（1）として、受容体模倣クロマトグラフィーによる簡便スクリーニングとバイオマーカー探索、サブテーマ（2）では、甲状腺ホルモン受容体結合化学物質の精密質量と生理活性に関するデータベースの作成を行う。

以上の課題を実現するために、サブテーマ（1）では、TR の X 線構造解析からデザインした分子インプリントポリマー（MIP）を合成する。MIP 充填カラムを用いて、液体クロマトグラフィー（LC）における既知 TR 陽性物質の保持時間と結合活性が相関を示す条件検討を行う。また、研究期間後半では、MIP カラムでの LC 評価を種々の化学物質に適用し、TR 結合物質の探索と同定を行う。さらに、クロマトグラフィー分離の高度化のために、モノリス型カラムを用いた分離性能の向上を目指す。サブテーマ（2）では、*in vitro* 試験（酵母ツーハイブリッド法）による約 600 種類の化学物質の TR 結合活性（アゴニスト及びアンタゴニスト）評価を行い、研究期間中盤からは、TR 結合活性陽性物質の多段階精密質量に基づく定性解析用データベースを作成する。さらに、期間終盤ではサブテーマ（1）で作製した MIP における環境水試料（下水処理場排水等）の吸着画分を測定し、TR 結合活性物質の検出及び定量から、各検出物質の寄与率を算出する。

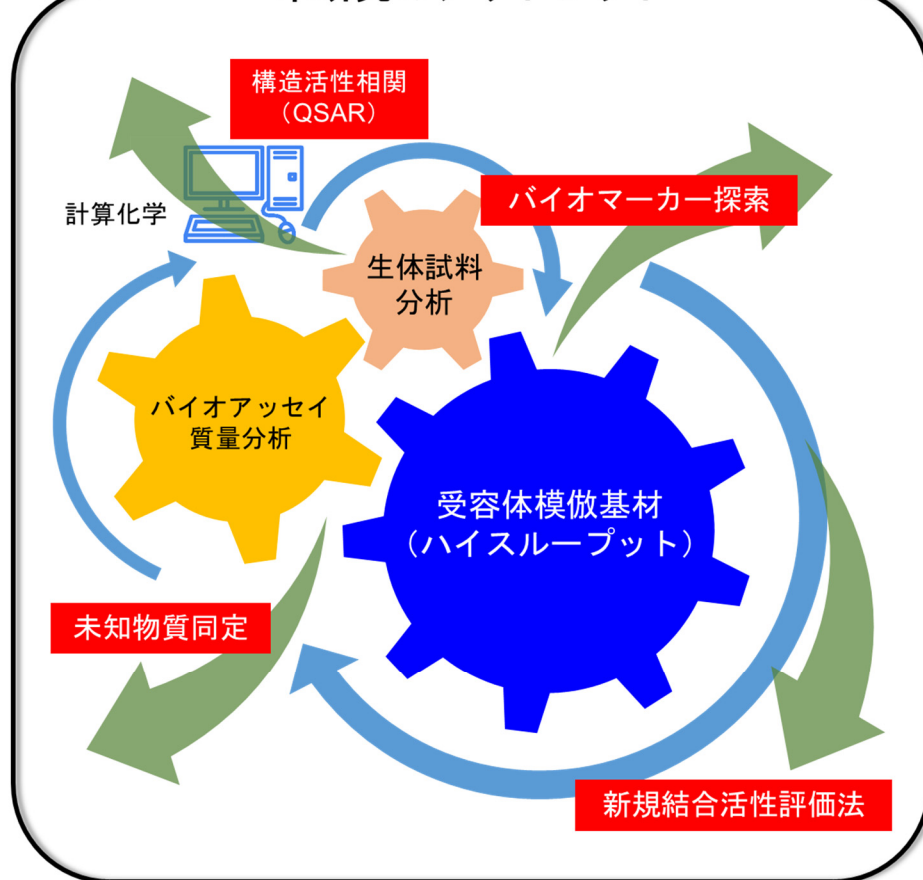
これらの成果は、EXTEND2016 の要調査物質として加えるべき TR 結合活性物質選定に寄与することが可能であると予想され、環境ばく露評価及び健康影響検出に資するノンターゲット分析法として有用である。さらに、発展的な可能性として、特に血液・尿試料の同分析によって新規のバイオマーカーの探索も可能となり、化学物質のばく露評価及びリスク評価等への貢献も期待できる。

モデルとしての TR 結合活性物質に対する本研究で得られる基礎的知見は、他の受容体への応用が可能であり、受容体結合物質スクリーニング及び新規物質探索の汎用手法として広範囲にわたる活用が期待できる。

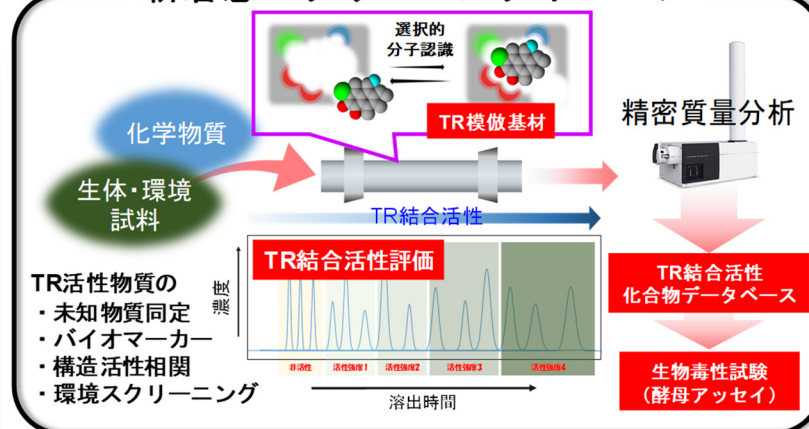
「甲状腺ホルモン受容体結合化学物質の簡便スクリーニングと新規バイオマーカー探索」

研究代表機関：京都大学

本研究のアウトプット



新着想スクリーニングイメージ



研究体制

