

課題名：【5-1953】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

実施期間：2019～2021 年度（西暦で記載してください）

研究代表者：久保拓也

所属：京都大学 大学院工学研究科

重点課題 主：【重点課題 ⑭】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

副：【重点課題 ⑮】大気・水・土壌等の環境管理・改善のための対策技術の高度化
及び評価・解明に関する研究

本研究のキーワード：受容体、甲状腺ホルモン、内分泌かく乱化学物質、クロマトグラフィー、分子インプリント、受容体模倣、バイオマーカー、スクリーニング

■研究の背景と目的

環境省は、EXTEND 2016 やエコチル調査において、リスク管理が必要な物質の特定と未知物質の探索及びそれらの体内動態の把握を進めている。とりわけ、脆弱であるとされている子どもたちの健全な成長・発達に対して、化学物質の曝露や生活環境など環境要因が与える影響を評価する必要がある。

本研究では、EXTEND2016 及びエコチル調査において特に重要視されており、受容体構造情報が多く報告されている甲状腺ホルモン受容体（TR）をモデルとして、化学分析結果のみで TR 結合活性を評価できる革新的なスクリーニング手法を創出する。本法の確立によって、化学物質の簡便な TR 活性評価、生体・環境試料中の未知活性物質の同定、血液・尿試料中のバイオマーカー探索及び精密質量データベースの作成を目指した。

■研究の内容

サブテーマ 1、2 とともに当初の計画よりも成果得られ、最終的には TR 模倣基材を用いたクロマトグラフィーによって、既知 TR 活性物質の保持強度と生理活性強度の間に線形の関係が確認されたことから、今後、同手法を用いることで未知 TR 活性物質特定の可能性が見いだされた。また、実試料を用いた評価においては、新規 TR 活性物質は明にならなかったものの、TR 模倣基材を用いることで、環境中の TR 活性物質を完全に捕捉し、さらに、データベースから寄与率を算出することができた。また、これまで見落とされていた原因物質が特定され、さらにその物質を用いた動物実験から、特殊な内分泌かく乱作用の可能性が示唆された。本成果は、環境中における化学物質の同定とともに、今度検討すべき新たな課題創出にもつながった。

■研究成果及び環境政策等への貢献

本研究の成果は、TR のみならず受容体結合活性を有する多くの化学物質への応用が可能であり、生理活性メカニズム解明などの学術的知見の獲得に始まり、将来的には汎用のスクリーニング手法として、国内・国外での環境化学物質モニタリングに適用可能であると予想される。そのため、これらに関連する専用の分離基材及び化学物質データベース（精密質量、生理活性、化学構造）は、継続的にアップデートされる消耗品として潜在的な環境ビジネスの市場として期待できる。

