

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



研究課題名 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性

九州大学・大学院理学研究院・教授

しもひがし やすゆき
下 東 康 幸

研究分野：複合新領域

キーワード：内分泌かく乱物質、ビスフェノール、核内受容体、シグナル毒性

【研究の背景・目的】

内分泌かく乱化学物質・ビスフェノール A の低用量作用が懸念されるなか、我々は特異的ターゲットとしてエストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) を世界に先駆けて発見した。一方、最近、ビスフェノール A の代替としてビスフェノール AF、B、C2、E、Z などを原料とする新プラスチックが続々と開発され、これら新世代ビスフェノールの内分泌攪乱作用が心配されている。こうしたなか我々は、ビスフェノール AF がエストロゲン受容体 α 型 (ER α) にアゴニスト、 β 型 (ER β) にアンタゴニストとして強力に働くことを発見した。

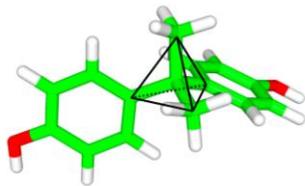


図1 最安定立体構造のビスフェノールA

ビスフェノール A が結合する ERR γ は、特に胎児の脳で高濃度に発現し、したがって、ビスフェノール A が脳神経の発達に悪影響を及ぼしていると強く懸念されている。我々は最近、ERR γ を中心にして、他の核内受容体や転写因子が関与するフィードバックシステムを発見した。本研究の目的は、ビスフェノール A、さらには、ビスフェノール AF などの新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性、内分泌攪乱作用の分子機構を解明することである。

【研究の方法】

本研究では、ビスフェノール A、新世代ビスフェノールが胎仔期における神経成長などへ及ぼす影響を明らかとし、その分子機構を解明するため、以下の項目について調べる。① マウス胎仔脳の ChiP アッセイにより、核内受容体の標的遺伝子を同定。② その遺伝子の発現リズムの解析 (リアルタイム PCR)。③ ビスフェノール A 食餌による発現リズムの変化とその原因の解明。④ ビスフェノール A 代替の新世代ビスフェノールの影響・効果の解析。⑤ ビスフェノール AF の ER 受容体応答についての詳細な解析 (変異受容体での解析、X線結晶構造解析)、受容体応答に起因するシグナル毒性の解析、その他。

【期待される成果と意義】

『ビスフェノール A が ERR γ に非常に強く結合する』という世界に先駆けた新発見を起点として、新世代ビスフェノールを含めて、脳神経への影響を明らかにする新しい視野での解析から、神経細胞におけるシグナル毒性、内分泌攪乱作用の分子メカニズムが解明されると期待される。これにより、ビスフェノールの真正なリスク評価の分子基盤が確立されることになり、きわめて意義深い。

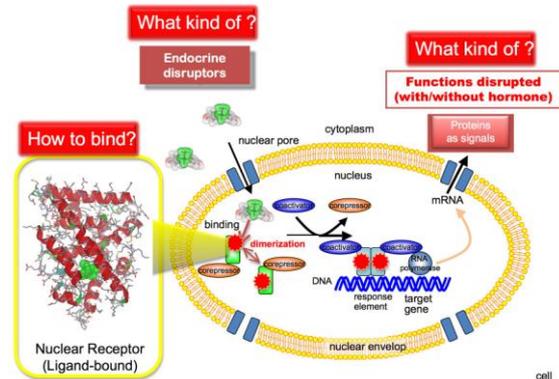


図2 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性の模式図

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

A. Matsushima, X. Liu, H. Okada, M. Shimohigashi, and Y. Shimohigashi: Bisphenol AF is a Full Agonist for the Estrogen Receptor ER α , but a Highly Specific Antagonist for ER β . *Environ. Health Perspect.*, in press. Online 28 4 2010 | doi:10.1289/ehp.0901819

A. Matsushima, Y. Kakuta, T. Teramoto, T. Koshiba, X. Liu, H. Okada, T. Tokunaga, S. Kawabata, M. Kimura, and Y. Shimohigashi: Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERR γ . *J. Biochem.*, **142**(4), 517-524 (2007).

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
120,600千円

【ホームページ等】

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp/>
E-mail: shimo@chem.kyushu-univ.jp