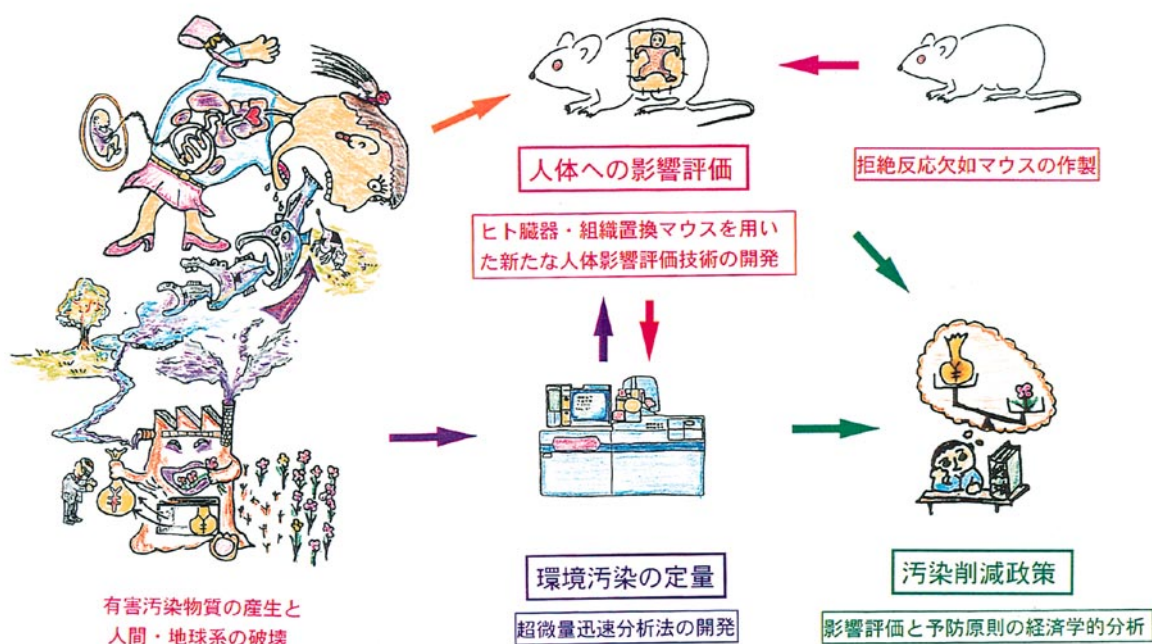


A New Technology to Evaluate the Risk of Environmental Toxic Agents to Human

有害な環境汚染化学物質の 人体影響評価技術の開発

プロジェクトリーダー 野村大成

大阪大学 大学院医学系研究科 教授



1. 研究の目的

人類文明の進歩は、無数の有害汚染物質の産生と自然生態系の破壊をもたらしています。ダイオキシン等これら環境汚染化学物質の人体影響評価は、汚染事故の疫学調査か動物実験あるいはヒト培養細胞実験等でなされてきました。しかし、正確な人体への影響評価と障害防護には、ヒト臓器・組織を用いた新たな実験法の開発が不可欠です。拒絶反応をなくした重度複合免疫不全マウス (SCID マウス) にヒト組織を移植したヒト臓器・組織置換マウスを作成することにより、2年以上の長期にわたり、ヒト臓器・組織の形態と機能を維持することを可能にしました。この方法を用い、これまで実験研究が不可能であった、環境汚染有害物質のヒト臓器・組織への直接影響を究明するシステムを開発します。また、ダイオキシンを含む環境有害物質には、定量分析の困難な同位体が多く含まれています。人体影響評価の基本となる簡易迅速かつ超微量分析法の開発を行い、社会的要望に答えます。これら相補的な2つの技術開発と、こうした影響評価に基づく汚染削減政策と予防原則について経済学的分析を加えます。以上の如く、環境汚染有害物質の迅速微量検出、ヒト生体組織への直接影響の検出、そして社会への成果の還元に至る一連のプロジェクトを推進することにより、世界に先駆け、有害な環境汚染物質の人体影響評価と評価技術の開発を行うのを目的とします。



ヒト臓器・組織置換マウス作製手術風景

2. 研究の内容

1. ヒト臓器・組織置換マウスを用いた新たな人体影響評価技術の開発：

T細胞、B細胞の両免疫細胞機能を欠いた従来のSCIDマウスでは正常T、B細胞が自然に出現することが多いため、ヒト組織を移植しても拒絶反応が起こります。また、その半数が白血病で早死にするため、ヒト移植組織の長期維持の大きな障害となっています。免疫能を欠如したSCIDマウス(IgG、IgMが検出限界以下)を選択的に近交交配することにより、SCIDマウスの改良を行うと同時に移植免疫にかかわる他の免疫機能(NK活性やマクロファージ活性)の低減を試みています。即ち、拒絶反応を欠如したsuper SCIDマウスの開発を行ったところ、ヒト臓器・組織(皮膚、肺、肝、脾、胃腸、卵巣、子宮、甲状腺、骨髄、胎芽組織等)を長期間(3年以上)にわたり維持することが可能となりました。免疫能の迅速測定には新たに開発した自動免疫能解析装置を用います。このヒト臓器・組織置換マウスを用い、人体組織に及ぼす環境有害物質の影響(形態および機能障害、分子レベルの異常、分化・成熟への影響、癌の発生等)を組織微細構造、染色体構造、遺伝子変異の自動検出装置を用い、定量的に評価する新たな人体影響評価システムの開発をすすめます。単に環境有害物質の人体組織への直接影響検出にとどまらず、ホルモンおよびホルモン産生ヒト臓器とその標的臓器(例：下垂体・甲状腺、膵臓・肝臓など)の同時移植を行い、ヒト臓器間の相互作用の再構築をマウスの身体を借りて形成します。更に、そのプロセスへの有害物質の一次的、二次的影響、即ち、内分泌機能攪乱を検出するシステムを開発します。また、公害に関連するヒト皮膚病(アトピー、アレルギー、日光角化症など)や難治性疾患の病変部を移植し、ヒト免疫細胞移植や特異的薬剤投与による発症機構究明とヒト疾患の治療・予防実験系を開発し、新薬や新治療法開発に伴う人身事故の防護にも役立てます。

2. ダイオキシン類等の超微量迅速分析法の開発：

ダイオキシン類の様に超毒性かつ異性体の多い環境汚染物質の把握には、生態系およびヒト生体試料の精密な定量分析が不可欠です。また、社会的要望に対応し、迅速簡便に測定することも重要です。高分解能ガスクロマト・質量分析装置(GC-MS)による1fg(1000兆分の1g)オーダーの超微量ダイオキシン類迅速分析法を開発し、これまで不可能であった少量生体試料(血液なら8ml、ヒト臓器・組織の他、臍帯血、胎盤、母乳等も含む)の分析を可能にすることにより、ダイオキシン類による環境・人体汚染実態、並びにそのリスク評価を試みます。また同時に、ダイオキシン類等による内分泌系の微小な変動を把握することを目的として、高分解能GC-MSによる性ホルモンの微量分析法を開発し、ダイオキシン類の内分泌毒性の解明を試みます。

3. 微量有害汚染物質の影響評価と予防原則の経済学的分析：

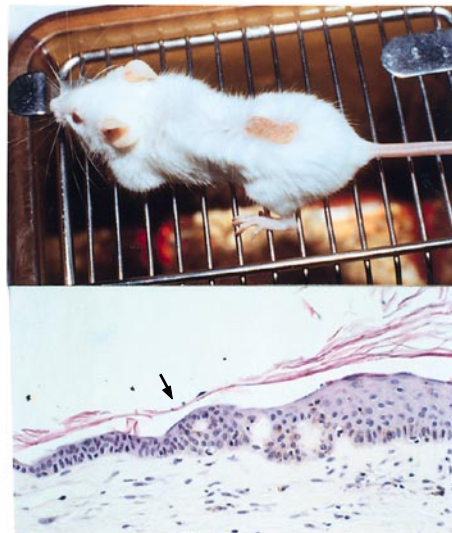
難分解性の有害汚染物質が環境中に放出される経済学的な要因と機構を分析し、人体影響評価に基づいて汚染物質の削減と被害未然防止の最適戦略(予防原則、費用便益分析、経済的手段、事後責任ルール等)を検討し、いかなる意思決定ルールと政策手段が選択されるべきかを分析します。

3. 研究の体制等

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者6名(うちポストドクトラルフェロー2名)ほか

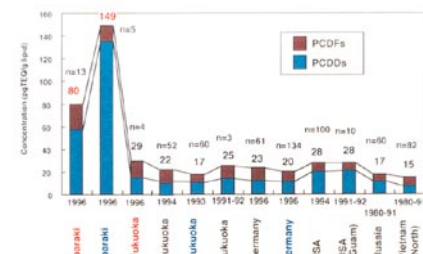
実施場所：大阪大学医学部遺伝医学・放射線基礎医学講座、摂南大学薬学部・食品衛生学講座、慶應義塾大学経済学部・環境経済論



上：ヒト皮膚置換マウス(毛の無い部分がヒト)
下：皮膚組織像(矢印より左がマウス、右はヒト)



上：自動免疫能測定装置、 下：SCID マウス改良による不良マウス(IgG、IgM >25μg/ml)の減少



超微量迅速分析装置によるヒト血中ダイオキシン量の定量