

**Advanced Study for Toxicity Induced by Hazards in the Aquatic Environment via Signaling  
Pathways of Nuclear Receptors**

中西 剛 (Tsuyoshi NAKANISHI)

岐阜薬科大学 (Gifu Pharmaceutical University)

現在、水環境汚染問題は新興国を中心に地球規模で広がりを見せている。また先進国においても新たな環境汚染が発生し、問題が多様化する可能性もある。水環境中の化学物質は、汚染原水が使用された上水を通して、あるいは汚染水系環境中に生息する魚介類を捕食することで人に曝露されることから、このような環境化学物質のリスク評価は、衛生薬学領域における重要な研究課題である。我々は、人の健康を脅かす可能性のある環境化学物質（ハザード）の作用点として核内受容体に着目し、(1) 海洋、(2) 下水処理水、(3) 飲料水、を対象に系統的な研究を進めてきた。以下にその詳細を紹介する。

(1) 海洋中に存在するハザード

海洋汚染物質であるトリブチルスズ (TBT) 等の有機スズは、一部の雌巻貝類に雄の性徴発達を誘導する「雄化」作用を有するが、人への影響や詳細な作用機構は不明であった。我々は、発生過程に重要な役割を担う胎盤内分泌機能に着目し、これらの有機スズの影響を検討した。その結果TBTは、ヒト血中で検出されているnMレベルにおいて、アロマトラーゼ等のステロイドホルモン合成酵素のmRNA発現を上昇させることで、エストロゲン産生を誘導することを見出した。一方で16種類の核内受容体に対するリガンドスクリーニング系を構築し、環境省で優先評価化学物質とされていたものを対象に検討を行った際に、偶然にもTBTがnMレベルでRetinoid X Receptor (RXR) と Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)  $\gamma$  のアゴニストとして作用することを見出した。また前述のヒト胎盤への影響と雌巻貝類の雄化は、一見相反する作用と思われたが、どちらの影響もRXRを介して誘導されることを明らかにした。以上有機スズは、様々な生物種に対してこれらの受容体を介した生体影響を誘発する可能性が示唆された。

(2) 下水処理水中に存在するハザード

北京の下水処理場の処理水中に魚の奇形を誘発する化学物質の存在が疑われたことから、我々はそのハザードの同定を試みた。その結果下水処理水中には、催奇形性を有するレチノイン酸 (RA) の受容体 (Retinoic Acid Receptor : RAR) に対してアゴニスト作用を示す物質の存在が示唆された。この原因物質の同定を試みたところ、RA代謝物である2種類の4-oxo体RAが同定された。即ち北京のような大都市では、し尿由来の4-oxo体RAが下水中に大量に混入すると考えられるが、通常の下水処理法ではこれを除くことができず、そのままハザードとして下水処理水中に残存したものと考えられた。

(3) 飲料水中に存在するハザード

現在飲料水用のペットボトルには、エストロゲン受容体 (ER) 作用を攪乱することが懸念されているビスフェノールA (BPA) を含まないものが用いられているが、我々はこのようなBPAフリーのペットボトルから、BPA代替品であるFluorene-9-bisphenol (BHPF) が飲料水中に溶出していることを見出した。またこのBHPFは、ER $\alpha$ および $\beta$ に対して乳がん治療薬であるタモキシフェンの1/10程度の強いアンタゴニスト作用を示すと共に、妊娠マウスを用いた実験では生殖発生毒性を有する可能性が見出された。さらにBHPFは中国の学生ボランティアの血液からも検出され、このようなハザードが人にも曝露していることが初めて確認された。これまでBHPFの毒性に関する報告は全く存在しなかったことから、本結果は世界に衝撃を与えるものとなった。

【謝辞】永瀬久光教授 (岐阜薬大) を始め、田中慶一教授 (元阪大院薬)、西川淳一教授 (武庫川女子大薬)、胡建英教授 (北京大)、LFC Castro教授 (ポルト大) などの共同研究者各位に深謝します。