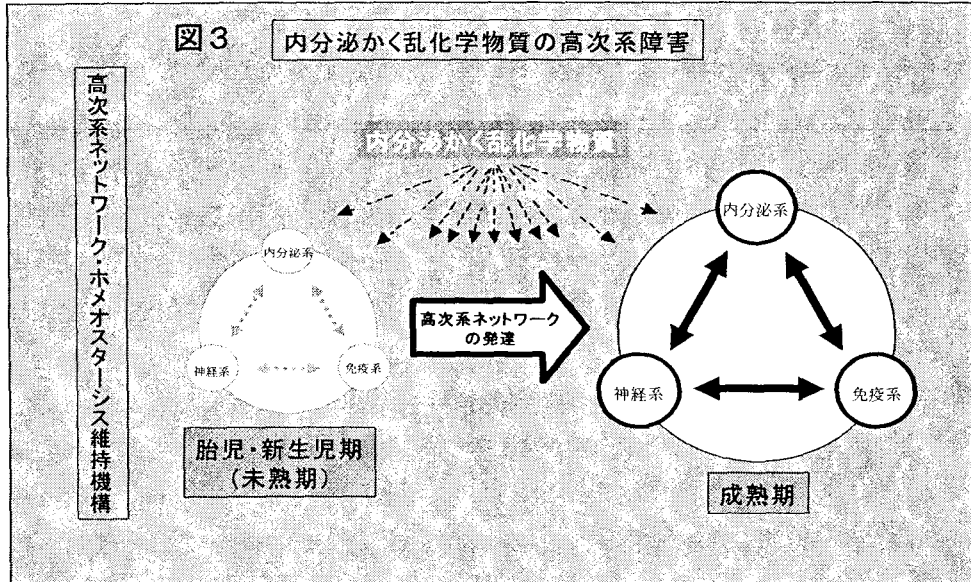


詳細試験

詳細試験に関しては、従来の多世代繁殖毒性試験の限界を認識し、その改良を含む試験法開発を2005年を目標に進めている。具体的には一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階において内分泌かく乱作用により懸念される毒性指標（神経・行動、免疫毒性等、高次生命系及びその成熟に対する障害（図3）に焦点を当てた、従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標）を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行っている。



神経系に対する影響については、新たに行動に関わる試験を導入した。

免疫系に対しては、自己免疫発症に関わるモデルを改良する。

内分泌系に関しては、従前の生殖毒性に限定せず、中枢を含む性分化への影響、生殖関連臓器の形成、発達、機能、及びその加齢変化に対する影響を視野に入れた研究を進める。

また、これを支援する基礎研究を並行している。その中には、従前の肉眼・組織形態所見のほか、遺伝子発現情報を駆使する手法も取り入れる試みがなされている。

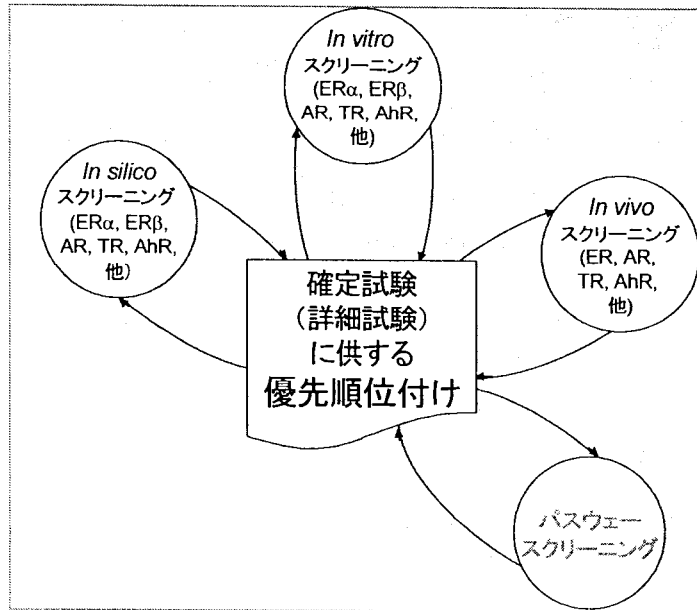
3. 今後の予定

スクリーニング試験に関しては、当初の技術的、時間的問題から、エストロゲン受容体に関わる試験法を優先して扱ってきた。それに続いてアンドロゲン受容体系と甲状腺受容体系に関わる試験系を充実させつつある。実際に、我々の体の中にある内分泌関連受容体は、この他にも多数あることから、包括的なスクリーニングが必要であることは、当初から指摘されてきたところである。

今後の予定としては、複数の受容体系を取りこぼしなく包括するための強化スキームを検討する。すなわ

ち、複数の受容体シグナル系に対する影響、及び系統間のクロストークの問題をより効率的に検討可能とするため、現行の各項目に現在利用可能な系を投入する。

更に、実際に蛋白質の構造や、分子そのものが利用出来ない受容体系を考慮した網羅的検討については、マイクロアレイ技術を用いたパスウェー・スクリーニングを第4の項目として追加することが提案される。



詳細試験については、神経・内分泌・免疫ネットワークの発生・発達・成熟・老化を考慮した「齧歯類一生涯試験法」を開発検討する。

神経障害性に関しては、必ずしも明確な器質的障害は誘導されないことが想定される。本研究では、高次行動異常を当面の焦点に、胎生期・新生児期暴露が認知機能、場面適応性や報酬効果に及ぼす影響の確認実験系の導入を予定している。

免疫系に関しては、有害性指標として自己免疫疾患モデルを用いて、化学物質による胸腺機能の修飾の影響を当面の対象として解析する。

内分泌系に関しては、生殖機能に関わる従来の指標に加えて、早発閉経等のモデルの一つとしての成熟後の機能異常の発生を中心とした解析を予定している。

以上の、神経・内分泌・免疫3要素への影響を検討することと平行して、これら3要素を限られた時間と資金で実施可能な試験系に集約する研究の実施を予定している。これには、スクリーニングに用いた手法を、詳細試験の補助手段として活用して行く予定である。

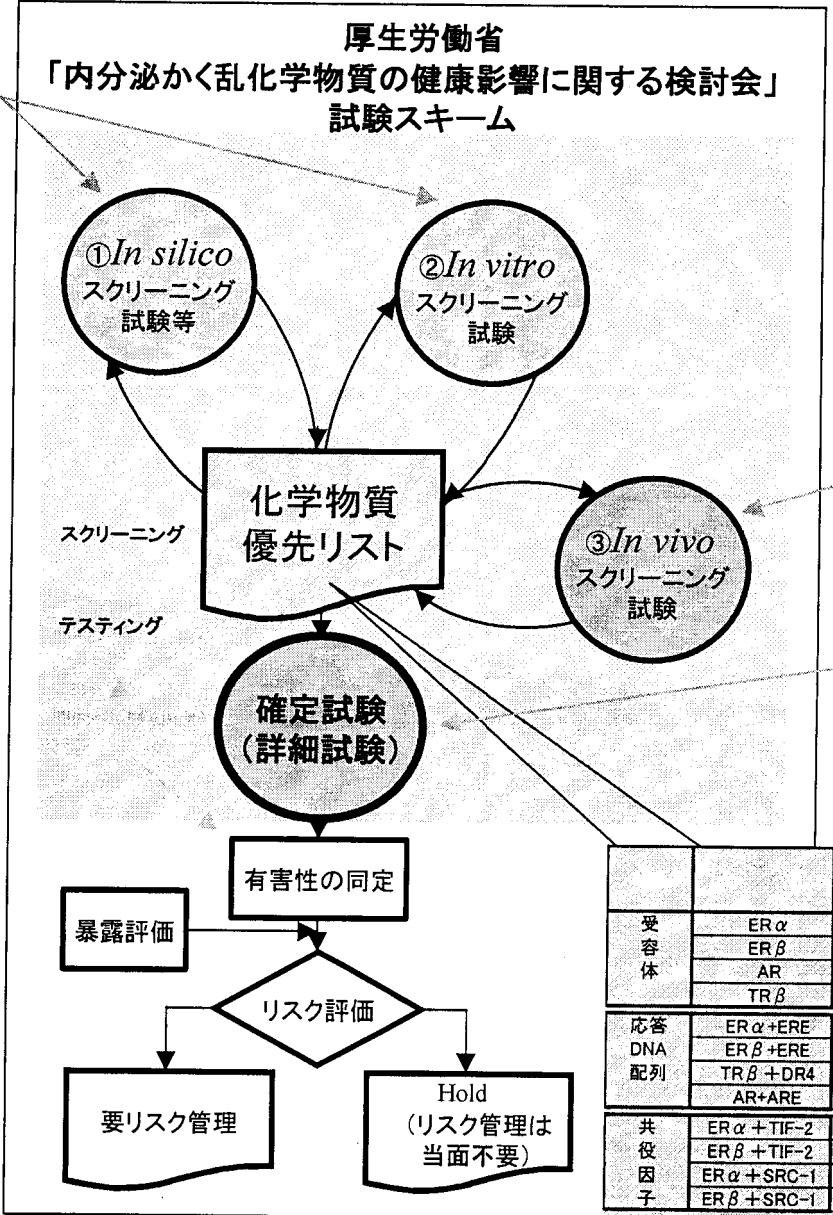
【H11~H13】内分泌かく乱化学物質の作用機構に焦点を当てた新しいハイ・スルー・プットスクリーニング法の開発 (H11-生活-017)

【H14~】内分泌かく乱化学物質の作用機構に焦点を当てたハイ・スルー・プットスクリーニング法による内分泌攪乱性の優先順位付けに関する研究 (H14-食品・化学-007)



“QSARs techniques for detection and evaluation of endocrine active compounds”. 2-3 September 2004 (ECVAM) (招聘)

1st MEETING OF THE VALIDATION MANAGEMENT GROUP FOR NON-ANIMAL TESTING (VMG-NA) OF THE TASK FORCE ON ENDOCRINE DISRUPTERS TESTING AND ASSESSMENT (EDTA) OECD 17th-18th March 2003 (座長)



Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment (EDTA) of the OECD Test Guidelines Programme; VALIDATION OF RODENT UTEROTROPHIC ASSAY (リードカントリー・リードラボ)



【H10~H12】内分泌かく乱化学物質等、生活環境中化学物質による人の健康影響についての試験法に関する調査研究 (H10-生活-018)

【H13~H15】化学物質の内分泌かく乱性を確認する試験法の確立に関する研究 (H13-生活-012)

【H16~】内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究

「齧歯類一生涯試験法」開発

		<i>in silico</i> バーチャルスクリーニング		<i>in vitro</i> レポーターアッセイ	SPR (cell-free)	<i>in vivo</i> 試験 (UT & Hersh)	
		◎/antag. ○ (20,000)	○ (20,000)	◎ (500)	↓	s.c.	p.o.
受容体	ERα	◎/antag. ○ (20,000)	○ (20,000)	◎ (500)	↓	◎ (27)	◎ (27)
	ERβ	○ (20,000)	○ (20,000)	◎ (100)	↓		
	AR	△*	△*	◎ (50)	↓	○ (5)	○ (5)
	TRβ	△*	△*	◎ (50)**	↓		
応答 DNA 配列	ERα + ERE	→	→	◎ (300)			
	ERβ + ERE	→	→	◎ (30)			
	TRβ + DR4	→	→	△ (開発中)			
	AR + ARE	→	→	△***			
共役因子	ERα + TIF-2	→	→	◎ (300)			
	ERβ + TIF-2	→	→	◎ (30)			
	ERα + SRC-1	→	→	○			
	ERβ + SRC-1	→	→	○			

*:アミノ酸配列に基づくシミュレーション
 **:TRβ・RXRα共発現系
 ***:全長蛋白待ち