

核内ホルモン受容体と環境化学物質

○西川淳一（大阪大学大学院薬学研究科）

環境庁が1998年5月に発表した「外因性内分泌かく乱化学物質問題への環境庁の対応方針について」の冒頭に、「外因性内分泌かく乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）とは、”動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質”を意味する」とある。通常省略されて内分泌かく乱物質（Endocrine Disruptors）とよばれる。また、主にホルモン様作用を示す化学物質が多いことから「環境ホルモン」ともよばれる。

1962年レイチェル・カーソンにより「Silent Spring」（日本語訳は当初「生と死の妙薬」その後「沈黙の春」）が出版され、化学物質の乱用に大きな反響を与えた。それ以来、ヒトを含む地球上の生物すべての将来を考慮し、地球環境を保全することが我々人類にとって最重要課題になっている。ヒトに対しては、毒性特に発癌性が問題であり、各種試験が考案され厳しいチェックを受けるようになってきている。そのような中、1996年「Our Stolen Future」（日本語訳1997年「奪われし未来」）が米国副大統領の「序」付きで出版され、またまた大きなショックを受けることとなった。その概要は、種々の化学物質が体内に入ると、その個人に対する影響だけでなく、次世代にも影響を与え、やがて人類も他の生物も子孫を残せなくなるというものである。ヒトにおいては、精子数の減少・停留睾丸の増加・乳癌の増加など、野生生物では、カワウソなどの激減・カモメなどの減少・雄ワニのペニス異常・巻貝のメスの奇形などである。1997年にもよく似た内容で「The Feminization of Nature」（日本語訳1998年「メス化する自然」）も出されている。これらのキーワードは「内分泌かく乱物質」あるいは「ホルモン様作用」である。文字通り、「生体内の内分泌系をかく乱する物質、あるいは生体内でホルモンのような作用を有する物質」である。しかし、ホルモン系のかく乱を解析するためには本来、ホルモンがどのように働いているかを知る必要がある。そこで、本講演ではその概要を紹介するとともに、それを利用した内分泌かく乱物質の検出方法について触れたい。

ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、ビタミンA、D等の脂溶性生理活性物質はそれぞれの標的器官の細胞内に存在する特異的なレセプターを介して、その作用を発揮する。これらの生理活性物質に対するレセプターは現在までにほとんどクローニングされており、それらはzinc fingerと呼ばれるDNA結合ドメインとリガンド結合ドメインから成る非常に似た構造をしており、核内レセプター・スーパーファミリーと呼ばれている。核内レセプター群は、リガンド作動性の転写調節因子であり、ホルモンのような離れた器官で産生された信号を、標的器官に遺伝子発現という形で伝える役割を担っている。このような核内レセプター群は、リガンドが分かっていないオーファンレセプターも含めると50を超え、個体の発生や細胞の分化・増殖、恒常性の維持など、広範な生命現象にこれらのレセプターが関わっている。

近年、核内ホルモン受容体を介する転写調節機構に関して重要な発見がなされ、転写共役因子と呼ばれるタンパク質群がレセプターのリガンド依存的な転写の活性化に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。これらのタンパク質はリガンド依存的にレセプターと相互作用し、そのシグナルを基本転写装置に伝えていると考えられる。我々は、細胞系を用いた遺伝子ノックアウトで、これら転写共役因子の核内レセプターを介するシグナル伝達への関与を解析しており、これらの結果について紹介する。また、核内レセプターと転写共役因子のリガンド依存的な相互作用を利用した一般化学物質のホルモン様作用検出法の紹介と、それを利用した一般化学物質のホルモン様作用についても報告する。