

# ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

June 2024  
Vol. 27 No. 1

Japan Society of Endocrine Disrupter Research  
日本内分泌攪乱物質学会(旧 環境ホルモン学会)

<http://www.jsedr.org/>

## 目次

巻頭言..... 1

INFORMATION..... 8

研究最前線 ..... 2

## 第1号

### 巻頭言

内分泌攪乱物質とバイオインフォティクス：New Approach Methodologies (NAMs) の重要性



岩田 久人  
愛媛大学  
沿岸環境科学  
研究センター

毒性学・環境毒性学の現在の課題の一つは、ヒトや野生生物を対象に、化学物質の有害性について先進的な評価法を開発し、そのリスクを高精度に評価することである。これまで化学物質の環境汚染による有害性（毒性）評価は、げっ歯類などのモデル動物を用いた*in vivo*毒性試験による毒性影響を直接測定する試験に依存していた。一方、倫理的問題や施設・費用の観点からヒト・野生生物に対する直接的な曝露実験は困難である。また、化学物質に対する反応、すなわち感受性には動物種差がある。特定のモデル動物に依存した試験結果を他種へ外挿する場合には、科学的根拠のない不確実性係数を利用せざるを得ない状況にある。

このような現状に対して、毒性学・環境毒性学の新たな方向性として注目されているのがNew Approach Methodologies (NAMs) である。NAMsは、従来の動物実験に代わる、より先進的な化学物質の有害性評価手法を意味する。欧州連合では、NAMsを使用

した化学物質の有害性評価に関する規制が2018年に始まり、*in vivo*での動物実験に依存しない評価法の開発が促されるようになった。同様に、米国の環境保護庁もNAMsの開発・導入を推進している。したがって毒性学・環境毒性学分野でも、NAMsとしてバイオインフォマティクスとケモインフォマティクスや*in vitro*実験・*in silico*実験などの手法を組み合わせ、より効率的・倫理的・高精度に化学物質の有害性・リスクを評価することが期待されている。

本号では、NAMsを活用して内分泌攪乱物質を研究している6名の研究者に自身の研究成果や最新の研究トレンドについて解説いただいた。

# バイオインフォマティクスによる化学物質の影響の新たな理解

九州工業大学大学院 情報工学研究院 物理情報工学研究系

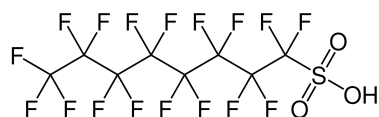
飯田 緑

バイオインフォマティクスは、生命科学や医療の問題を情報科学の手法で解決する学問分野です。近年、毒性学や環境毒性学でも、遺伝子配列や生体分子間の相互作用など、大規模で多様なデータを扱うようになり、バイオインフォマティクスが重要になっています。本ニュースレターでは、バイオインフォマティクスを用いた研究の具体例を紹介します。

## 【人工知能技術を用いた化学物質の結合特性予測】

機械学習などの人工知能技術は、コンピュータにデータを学習させ、パターンを抽出し、新たなデータに対して、学習したパターンを基に予測を行います。毒性学分野では、特に、構造活性相関モデルの構築に機械学習が用いられます。ただし、従来のモデルでは、どの特徴が予測に寄与しているのかが不明確でした。これは例えば、化学物質とある受容体の結合力を予測する構造活性相関モデルを構築したとします。このモデルは、化学物質の構造的な特徴を基に受容体との結合力を予測します。しかし、化学物質のどのような特徴が受容体との結合に重要だったのかは不明です。この問題はブラックボックス性と呼ばれ、特に医学や毒性学などの予測の根拠を明確に求められる分野において大きな課題です。

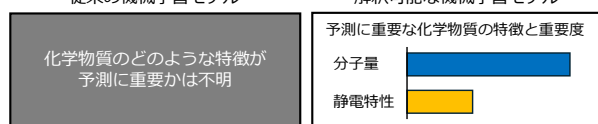
そこで、愛媛大学石橋弘志教授らの研究グループは、有機フッ素化合物 (PFAS) と脂質代謝に関わる受容体 (PPAR $\alpha$ ) の結合力を予測する“解釈可能な”機械学習モデルを開発しました<sup>1)</sup>。この研究では、約7000種のPFASの構造的な特徴とPPAR $\alpha$ との結合力を学習し、結合力を予測する機械学習モデルを構築しました。さらに、このモデルがPFASのどのような構造的な特徴を重要としているのかを算出しました。これにより、炭素原子やエーテル基を多く有する代替PFASは、既存のPFASと比較してより高いPPAR $\alpha$ 結合親和性を示すことが明らかとなりました。この研究で開発された機械学習アプローチは、PPAR $\alpha$ とPFASだけでなく、他の受容体と化学物質の結合にも適用することが可能であり、さまざまな受容体とリガンドへの応用が期待されます。



入力

従来の機械学習モデル

解釈可能な機械学習モデル



出力

予測された結合力：-5.31 kcal/mol

図1 従来の機械学習モデル (左) と開発された“解釈可能な”機械学習モデル (右)

## 【ネットワーク生物学を用いた薬剤組み合わせの予測】

生体内の分子は、単独で働くのではなく、他のさまざまな分子との相互作用によりその機能を発揮します。ネットワーク生物学は生体内で起こる現象を生体内分子の相互作用の結果として理解しようという、比較的新しい学問領域です。これまで、ネットワーク生物学の研究から、インタラクトーム上で疾患に関わる部分 (疾患モジュール) と薬剤応答に関わる部分 (薬剤モジュール) が近くにある場合、その薬剤はその疾患に効果を及ぼしやすいことが明らかとなっていました<sup>2)</sup>。また近年の研究から、疾患モジュールと薬剤モジュールの位置関係と距離関係から、2つの薬剤の疾患に対する効果が予測できることが報告されました<sup>3)</sup>。そこで、本研究グループは、モジュール間の距離関係・位置関係だけではなく、モジュールを構成するタンパク質をコードする遺伝子発現量の相関関係を計算し、相乗効果を持つ薬剤の組み合わせを探索しました<sup>4)</sup>。この結果、高血圧など6つの疾患において、従来の方法に比べて高い精度で相乗効果を持つ薬剤の組み合わせを予測できることが示されました。また、これまでの我々の研究から、疾患モジュールと環境化学物質応答に関わる部分 (化学物質モジュール) が近くにある場合、その化学物質は疾患と関連しやすいことが明らかとなっています<sup>5)</sup>。今後、本研究で開発した計算手法を環境化学物質に応用することで、環境化学物質の複合影響の予測が可能となると考えられます。

## 【まとめ】

現在、バイオインフォマティクスの技術は毒性学や環境毒性学の多様な側面に応用されています。今後、大規模かつ多様なデータセットを活用した毒性予測モデルの構築や計算科学的な解析手法の開発が進むことで、動物実験の依存度を低減しつつ、より低コストで迅速な化学物質の安全性評価や発現機序の解明ができること期待されます。

## 参考文献

- 1) K. Maeda, et al., *Environ. Sci. Technol.* **58** (2024).
- 2) E. Guney, et al., *Nat. Commun.* **7**, 10331 (2016).
- 3) F. Cheng, et al., *Nat. Commun.* **10** (2019).
- 4) M. Iida, et al., *Commun. Med.* in press (2024).
- 5) M. Iida, K. Takemoto, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **160** (2018).

## 化学分析・毒性影響解析のための化合物データベース

千葉大学予防医学センター

江口 哲史

ヒトは有害性が指摘されている化合物を含む様々な化学物質の曝露を環境からうけており、それらの曝露に伴う健康影響が懸念されている。中でも残留性有機汚染物質 (POPs) は有害性・蓄積性からヒト・環境試料を問わず分析が進められてきたが、近年では、既知の物質だけでなく、未知の新規環境化学物質を含めた網羅的な分析へと移行しつつある。これにより、標準品の不足などから分析が困難であった新規物質のモニタリングが可能となりつつある。

また、既存研究では化学物質曝露の影響評価を単一の化学物質ごとに実施することが主であるが、実環境においてヒトは様々な化学物質の曝露を受けているため、現実世界において曝露影響を推定する際には、複合曝露影響について評価する必要がある。

これらの課題に対して、化学物質の構造と作用に関する情報を提供する化合物データベースが重要な役割を果たしている。例えば、PubChemLite for Exposomics<sup>1</sup> (以下 PubChemLite) や Distributed Structure-Searchable Toxicity Database<sup>2</sup> (DSSTox), The Toxin and Toxin Target Database<sup>3</sup> (T3DB) などのデータベースは、化学物質の構造式や物性情報、毒性データなどを収録しており、複合曝露影響解析において化学物質の構造や作用を考慮するために活用されつつある。

T3DBは登録化合物数が3600種程度のデータベースであり、これらの化合物情報と標的や毒性影響、閾値、作用メカニズムのデータが統合されている点が特徴である。また、これら化合物データの一部には核磁気共鳴 (NMR) や質量分析 (MS) により得られたスペクトル情報が登録されており、計測データと組み合わせることも可能である。アノテーションできた化合物に関する毒性学的な背景情報を追加し、曝露影響について考察できる点が有用である。一方、データベースの最終更新が2015年である点には注意が必要であるが、開発者らが ContaminantDB<sup>4</sup> という登録数50000化合物以上の新規データベースを開発中であり、公開が待たれる。

PubChemLite は40万種弱の化合物が登録されたデータベースである。PubChem, NORMAN Suspect List Exchange<sup>5</sup> のような他のデータベースや MetFrag<sup>6</sup> などの *in silico* MS/MS

スペクトルと連携することで、高分解能質量分析計 (HRMS) を用いた網羅計測データ中における化合物アノテーションの支援を行うことに重点が置かれたデータベースである。また、データベースに登録された化合物用途情報が登録されており、曝露起源の探索や内因性・外因性化合物の切り分けなどへの活用が期待される。

DSSToxデータベースには現在100万種以上の化合物の登録があり、構造活性相関解析のための構造データや毒性・活性・化学特性に関するデータなどが収録された巨大なデータベースである。化学構造データはSDF形式で提供されており、様々な外部ソフトウェアで利用する際に便利である。また、ChemMaps<sup>7</sup> などをはじめとする様々な外部ソフトウェアや統計モデルとの連携が図られており、環境化学領域における計算化学の基盤となるデータベースであると考えてよいだろう。一方、T3DBや PubChemLite がエクセルで表示可能な csv ファイルでデータベースが配布されていることに対し、DSSToxデータベースはコマンドでの処理が必要となるMySQLというデータベース管理システムに多数のデータが格納されているため、十分に使いこなすには慣れが必要になるだろう。

今回は環境化学物質関連データベースについて紹介したが、もちろんこれら以外にも筆者が触れたことのないデータベースが存在し、それらが研究において有用である可能性は十分にある。また、単独のデータベースのみを利用するのではなく、これらを組合せて利用することもデータベースを活用するうえで重要なポイントになるだろう。

## 参考文献

1. PubChemLite for Exposomics, <https://zenodo.org/records/11070224>
2. Distributed Structure-Searchable Toxicity Database, <https://www.epa.gov/comptox-tools/distributed-structure-searchable-toxicity-dsstox-database>
3. The Toxin and Toxin Target Database, <http://www.t3db.ca/>
4. ContaminantDB, <https://contaminantdb.ca/>
5. NORMAN Suspect List Exchange, <https://www.norman-network.com/?q=suspect-list-exchange>
6. MetFrag, <https://ipb-halle.github.io/MetFrag/>
7. ChemMaps, <https://sandbox.ntp.niehs.nih.gov/chemmaps/>

# 環境汚染物質によるアザラシ エストロゲン受容体のin vitro転写活性化能を予測するin silico解析

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター  
岩田 久人

## 【背景】

残留性有機汚染物質 (POPs) を含む環境汚染物質は世界各地の水圏生態系を汚染している。ロシアの極東・バイカル湖に生息する固有種・バイカルアザラシ (*Pusa sibirica*) は、世界中の他のアザラシと比べても高濃度のPOPs、特にDDTsやPCBsを蓄積している。エストロゲン受容体 (ER) はエストロゲンに対する細胞応答において重要な生理学的役割を果たしており、哺乳類ではER $\alpha$ とER $\beta$ の二つのアイソフォームが存在する。環境汚染物質によるERを介したエストロゲン作用の攪乱は、乳がん・子宮内膜症・骨粗鬆症・神経変性疾患・肥満などの疾患に関連すると考えられている。

先行研究で我々の研究グループは、バイカルアザラシからエストロゲン受容体 (bsERs) のcDNA配列を解読した。さらに、bsER $\alpha$ またはbsER $\beta$ タンパク質を発現させたin vitroレポーター遺伝子アッセイ系を確立し、環境汚染物質によるbsERsのアゴニスト活性をスクリーニングした (Yoshinouchi et al., 2019)。その結果、*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDE曝露により、bsER $\alpha$ とbsER $\beta$ の両方が有意な用量依存的応答を示したが、PCB異性体・同族体には応答しなかった。

ERを介したシグナル伝達経路は脊椎動物間で高度に保存されているが、ERの外因性リガンドに対する感受性には種間差が存在する。しかしながら、異なる種間でのERに対する感受性の違いの分子基盤は不明である。

そこで本研究では、in vitroおよびin silicoアプローチを組み合わせ定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを構築し、bsERの潜在的なリガンドの予測を試みた。

## 【方法】

11種類のビスフェノール類 (BPs) および9種類の水酸化PCBs (OH-PCBs) の転写活性化能を、COS-1細胞に一過性に発現させたbsER $\alpha$ またはbsER $\beta$ を用いたin vitroレポーター遺伝子アッセイシステムで測定した。次いで、Molecular Operating Environment (MOE) ソフトウェアを用い、ヒトER $\alpha$ およびER $\beta$ タンパク質の立体構造 (Protein Data Bank IDs: 1EREおよび3OLS) をテンプレートとして、in silico でbsERsのホモロジーモデルを作成した。さらにbsERsのホモロジーモデルを用いて、上記BPs・OH-PCBsや*p,p'*-DDT・*p,p'*-DDE・17 $\beta$ エストラジオール (E2: 陽性対照) とドッキングシミュレーションを実施した (Hirano et al., 2005)。ドッキングシミュレーションのパラメータ (相互作用エネルギー (U-dock) およびProtein-Ligand Interaction Fingerprint (PLIF) 指数) (Dau et al., 2022) およびMOE-VSAやMACCS (Molecular ACCess System) を含む分子記述子を説明変数に、in vitroレポーター遺伝子アッセイで得られた試験物質のアゴニスト活性を目的変数にしたデータセットを用意し、複数の機械学習アルゴリズムを使用して、bsERの構造活性相関 (QSAR) モデルを構築した。

## 【結果と考察】

22種類の試験化学物質のうち、bsER $\alpha$ およびbsER $\beta$ に対してそれぞれ21および18種類の化学物質がアゴニスト活性を示した。その用量応答曲線から、bsER $\alpha$ およびbsER $\beta$ に対してそれぞれ19および15種類の化学物質がEC<sub>50</sub>値を示し、これらの値はE2に対して0.2倍から $>6.0 \times 10^5$ 倍の範囲にあった。ほとんどの場合、bsER $\alpha$ のEC<sub>50</sub>値はbsER $\beta$ よりも小さく、bsER $\alpha$ がこれらの化学物質に対してより感受性が高いことを示唆した。部分最小二乗回帰 (PLS) モデルから計算されたbsER $\alpha$ ・bsER $\beta$ のEC<sub>50</sub>値は、in vitroレポーターアッセイから観察された値と高い相関を示した ( $R^2 > 0.9$ )。PLS判別分析 (PLSDA) モデルも、高い精度 (75%以上) で活性化学物質と非活性・低活性化学物質を区別した。これらのQSARモデルから、特定の変数 (化学物質の極性・疎水性・架橋炭素の構造、および特定のアミノ酸残基との相互作用) によって、試験化学物質のbsERアゴニスト活性が説明できることがわかった。

## 【結論】

本研究は、BPs・OH-PCBsの多くがbsER $\alpha$ およびbsER $\beta$ の転写活性化を介してバイカルアザラシのエストロゲンシグナル伝達系を攪乱する可能性があることを示した。QSARモデルのデータセットが小さいにもかかわらず、in silicoパラメータと分子記述子を組み合わせin vitro活性を予測することに成功した。これらの結果は、小規模なデータセットであっても、in silico実験と分子記述子の両データセットがbsERの潜在的なリガンドをスクリーニングするのに有用であることを示唆している。

本研究の詳細はNguyen et al. (2023) を御覧ください。

## 【引用文献】

- Dau, P.T., Ishibashi, H., Tuyen, L.H., Sakai, H., Hirano, M., Kim, E.Y., Iwata, H. Assessment of binding potencies of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers with Baikal seal and mouse constitutive androstane receptors: Comparisons across species and congeners. *Science of the Total Environment*, 806, 150631, 2021. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.150631
- Hirano, M., Hwang, J.-H., Park, H.-J., Bak, S.-M., Iwata, H., Kim, E.-Y. In silico analysis of the interaction of avian aryl hydrocarbon receptors and dioxins to decipher isoform-, ligand-, and species-specific activations. *Environmental Science & Technology*, 49 (6), 3795–3804, 2015. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es505733f
- Nguyen, T.H., Yoshinouchi, Y., Hirano, M., Nomiyama, K., Nakata, H., Kim, E.Y., Iwata, H. In silico simulations and molecular descriptors to predict in vitro transactivation potencies of Baikal seal estrogen receptors by environmental contaminants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 265, 115495, 2023. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115495
- Yoshinouchi, Y., Shimizu, S., Lee, J.-S., Hirano, M., Suzuki, K.-I. T., Kim, E.-Y., Iwata, H. In vitro assessment of effects of persistent organic pollutants on the transactivation of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) from the Baikal seal (*Pusa sibirica*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 181, 463–471, 2019. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.06.033

# 深層学習によるタンパク質構造予測が拓く環境毒性学研究

北里大学獣医学部毒性学研究室

武田 一貴

内分泌攪乱物質の多くはホルモン様物質＝低分子化合物であり、各種受容体とアゴニスティック/アンタゴニスティックに結合しその作用を発揮する。このような受容体と化学物質の結合を推計するシミュレーション手法に分子ドッキングがある。分子ドッキングはこれらの立体構造を用い、最も安定して結合する際の化学物質構造とその結合サイト、結合親和性を予測する計算アプローチである。Autodock vina等の無償かつプログラミング知識なしで簡単にドッキング計算ができるソフトウェアもある事から、内分泌攪乱物質を分子ドッキングで評価した研究は数多く存在する。

分子ドッキングの環境毒性学への応用に際し、化学物質の立体構造は容易に用意できるのに対し、タンパク質立体構造の実験的観察はクライオ電顕等の大型機器が必要な事が課題である。このため実験的観察構造はヒトやウイルスといった医学的に重要な生物種がほとんどで環境生物のタンパク質構造情報はごく限られていた。これに対しタンパク質立体構造の高精度予測深層学習手法AlphaFold2(AF2)の公開がブレイクスルーとなった<sup>1</sup>。AF2はアミノ酸配列のみから構造予測を行うため、配列情報が入手できる限り全ての動物種のタンパク質構造情報を取得可能になったと言う事ができる。また、ウェブブラウザ上で無償で予測できるColabFold<sup>2</sup>やUniprotに収載された全アミノ酸配列2億種超に対し網羅的に予測を実施したAlphaFold Protein Structure Database<sup>3</sup>の登場でその利用は爆発的に広がった。

図1はAF2で予測されたヒト及びピューマのエストロゲン受容体(ESR1)である。AF2では予測精度をpLDDT(predicted Local Distance Difference Test)値という0~100のスコアで評価しており、構造上の色付けにも使用されている。ER1のリガンド結合ドメイン(LBD)はほぼ正確に予測できている反面、C/N末端領域や天然変性領域の予測精度は低くなっている。これらは生体内でも可動性が高い領域であり実験的観察も困難であり、多くの核内受容体構造も同様の傾向を示す。図2ではAF2予測構造及びProtein Data Bankから取得した実験的観察構造(PDBID: 1A52)に加えAF2と比肩する予測精度を有するRoseTTAFold2(RF2)<sup>4</sup>とAF2の60倍高速な予測を実現したESMFold<sup>5</sup>によるヒトER1予測構造を用い、当研究室が報告した古紙再生工場排水由来の新興内分泌攪乱物質であるベンジル2ナフチルエーテル<sup>6</sup>のドッキング結果を比較した。全ての構造でほぼ同一の結合ポーズが得られた。一般的にリガンド結合状態で結晶構造解析されているPDB構造の方が良好なドッキングスコアを示すが、本研究ではAF2がほぼ同等か僅かに上回るスコアを示した。また、RF2、ESMはこれらより大きく下回る結果となった。今回の単一の受容体の結果のみから分子ドッキングの標的としてAF2が一番優れていると断言出来ないが、複数の予測手法/実験的観察

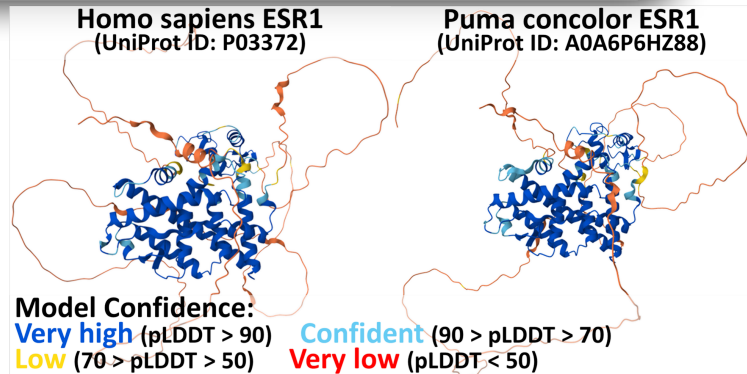


図1. ヒトER1のAF2予測構造。予測精度が高い領域は青く、低い部分は赤色で示されている。

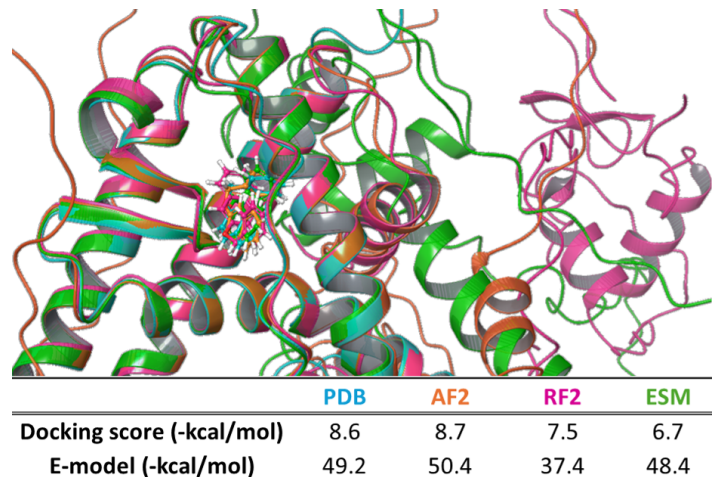


図2. 4手法で得たヒトER1構造のドッキング像。各手法の色と各構造の色は一致している。ドッキングスコアは結合力を、E-modelは結合像の尤もらしさを表す。

構造を混在させて使用すべきで無い事が示唆される。

本原稿執筆中の2024年5月8日に待望のAlphaFold3がnature本誌へ報告された<sup>7</sup>。AF2はタンパク質構造のみの予測であり化学物質や核酸・金属原子の結合は予測しないが、AF3はこれら全てを含む構造予測が可能である。現在AF3のコードは公開されておらず、またデモ版の構造も分子ドッキングの標的としての使用は禁止されているため上記用途での使用は現状不可能である。しかしながら、AF2の登場以降タンパク質構造予測研究の競争速度は増す一方であり、今後も注視する必要がある。

## 参考文献

1. Jumper et al., *Nature*, V596, pp583–589 (2021)
2. Mirdita et al., *Nature Methods*, V 19, pp679–682 (2022)
3. Varadi et al., *Nucleic Acids Research*, V50(D1), ppD439–D444 (2022)
4. Baek et al., *bioRxiv*, 542179 (2023)
5. Lin et al., *bioRxiv*, 500902 (2022)
6. 更田ら、環境化学物質3学会合同大会、2022年6月
7. Abramson et al., *Nature*, in press (2024)

## ゲノム情報から探る“解毒”酵素の進化と種差

国立環境研究所 生物多様性領域 生態リスク評価・対策研究室

近藤 充希

人間社会の急速な発展の裏で、環境化学物質は全世界で広範の野生動物に影響を与えており、化学物質汚染による“種の絶滅”や“生態系の崩壊”が起こりうる問題として緊急な対応が必要である。これら環境化学物質の“解毒”は化学物質代謝酵素群で担われており、Cytochrome P450 (P450)、グルクロン酸転移酵素 (UGT) や硫酸転移酵素 (SULT) などが存在するが、代謝能は種によって1000倍も違うことがあり、化学物質感受性の特定に必須要素である。環境化学物質の影響が強く懸念される野生動物種では、これらの解毒酵素の遺伝的性状や酵素的性状はほとんどわかっていない。

解毒機能の解明には主に遺伝的性状解、in vitroによる酵素性状解析、in vivoによる代謝能の総括的評価が求められるが、野生動物においてはサンプル採取の限界などからin vivo、in vitro評価が困難なことがほとんどである。そこで、私の研究では主に遺伝的性状に着目した比較生物学的解析により、野生動物の解毒酵素の遺伝的性状を明らかにしてきた。

特に近年の遺伝子解析技術は次世代シーケンサー (NGS) やロングリードシーケンサー等の台頭に伴い急速な進化を遂げており、トッププレデター種含む非常に多くの哺乳類・鳥類においてドラフトゲノムの参照配列が発表されている。特に近年ではzoonomiaプロジェクトでは131の新種を追加した240種の哺乳類においてのゲノム、および比較ゲノム解析を可能とするデータを発表し(Goodman et al., 2023)、鳥類においてもBird 10,000 Genomes (B10K) Projectなどが率先して解析を行い92.4%の鳥類科を網羅したゲノムが利用可能となっている(Feng et al., 2020)。

このようなデータは環境毒性分野においても非常に有益であり、野生動物を含めた豊富な種で様々な解毒遺伝子、レセプター遺伝子、トランスポーター遺伝子等の性状を簡便に種間比較することが可能となっている。これらデータを利用して、特に私の研究ではトッププレデターの多い食肉目 (ネコ科、イヌ科、クマ科、イタチ科、アザラシ科などの動物を含むグループ) に着目したP450、UGT、SULTの遺伝的性状を解析してきた。その結果、P450の遺伝子系統解析の比較結果では、雑食性の強いヒグマ・クロクマ・アナグマ・イヌなどでは2A,2C,3Aなどのサブファミリーで遺伝子の特異的重複が起こっていることが明らかとなった。また、UGTにおいて同様の検討を行い、同様に雑食性の動物であるヒグマ、クロクマ、イヌ、アナグマではUGT1Aおよび2Bで遺伝子の数が増えていることが明らかとした一方で肉食性の強い鯨脚類、ネコ科では遺伝子の数が少なくなっていることを明らかとした(Kondo et al., 2022) (図)。他の重要な解毒酵素であるSULTにおいても鯨脚類でSULT1E1の遺伝的欠損を明ら

かとし、これら結果を踏まえ食肉目の中でもシロクマ、ネコ科・鯨脚類は解毒の機能の弱い種である可能性が明らかとなってきた。

これらの遺伝的探索・系統解析は種々のゲノム配列解読済みの動物において容易に適応可能であり、現在アフリカゾウ、アジアゾウを含めた希少種、その他鳥類への応用も行っている。国内希少種においては国立環境研究所が環境ゲノム科学研究推進事業で国内の希少動物のドラフトゲノム配列を提供しており利用可能である(国立環境研究所(2018)ゲノムデータベース, 国立環境研究所 生物多様性領域.)。ゲノム配列が未解読の種においてもOxford Nanopore long reads (ONT)などのロングリードシーケンシング技術の台頭に伴い比較的簡便かつ安価で高質ゲノム配列を解読・決定をすることも可能となりつつあり(Rhie et al., 2021)、解毒機能予測に有用である。

上記のように遺伝的な探索は簡便かつ網羅性をもって行うことができるが、現状の問題として遺伝的性状と実際の酵素機能の関係を明らかにすることは不可欠である。我々の先行研究では実際の新鮮な肝組織を死後直後の野生動物から採取しin vitroでの活性評価を行うことで、遺伝的性状との関係を解明してきたが、特に絶滅危惧種などの評価には肝臓サンプルが使用不可能なことがほとんどである。そこで今後は上記解析で明らかとなった遺伝的性状・配列情報をもとにリコンビナント酵素による活性評価、およびin silicoにおける酵素活性予測、各動物の主要解毒酵素での基質となりうる化合物スクリーニングなどを合わせることで、より網羅的な化学物質、および絶滅危惧種をも視野に入れた“解毒”機能の評価を行う必要がある。

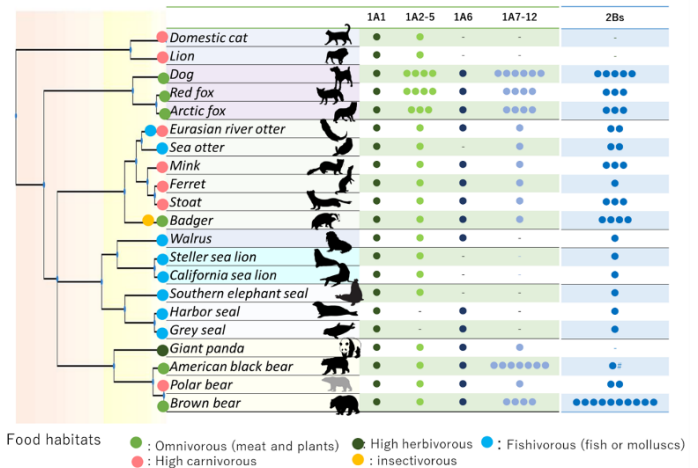


図: UGTの分子種数の動物種間比較 丸の数が遺伝子の数を示し、種名の横の丸はそれぞれの食性を示す。イヌ科、ヒグマ、クロクマでは遺伝子拡張が見られているがホッキョクグマ、ネコ科、鯨脚類 (アザラシ・アシカ等) では遺伝子の縮小が見られた。

## 参考文献

- Feng, S., Stiller, J., Deng, Y., Armstrong, J., Fang, Q., Reeve, A. H., Xie, D., Chen, G., Guo, C., Faircloth, B. C., Petersen, B., Wang, Z., Zhou, Q., Diekhans, M., Chen, W., Andreu-Sánchez, S., Margaryan, A., Howard, J. T., Parent, C., ... Zhang, G. (2020). Dense sampling of bird diversity increases power of comparative genomics. *Nature* 2020 587:7833, 587(7833), 252–257. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2873-9>
- Goodman, D. B., Lind, A. L., Redlich, R. W., Brown, A. R., Teeling, E. C., Andrews, G., Armstrong, J. C., Bianchi, M., Birren, B. W., Bredemeyer, K. R., Breit, A. M., Christmas, M. J., Clawson, H., Damas, J., Di Palma, F., Diekhans, M., Dong, M. X., Eizirik, E., Fan, K., ... Zhang, X. (2023). Evolutionary constraint and innovation across hundreds of placental mammals. *Science*, 380(6643). [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABN3943/SUPPL\\_FILE/SCIENCE.ABN3943\\_DATA\\_S1\\_TO\\_S3.ZIP](https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABN3943/SUPPL_FILE/SCIENCE.ABN3943_DATA_S1_TO_S3.ZIP)
- Kondo, M., Ikenaka, Y., Nakayama, S. M. M., Kawai, Y. K., & Ishizuka, M. (2022). Duplication, Loss, and Evolutionary Features of Specific UDP-Glucuronosyltransferase Genes in Carnivora (Mammalia, Laurasiatheria). *Animals*, 12(21), 2954. <https://doi.org/10.3390/ANI12212954/S1>
- Rhie, A., McCarthy, S. A., Fedrigo, O., Damas, J., Formenti, G., Koren, S., Uliano-Silva, M., Chow, W., Fungtammasan, A., Kim, J., Lee, C., Ko, B. J., Chaisson, M., Gedman, G. L., Cantin, L. J., Thibaud-Nissen, F., Haggerty, L., Bista, I., Smith, M., ... Jarvis, E. D. (2021). Towards complete and error-free genome assemblies of all vertebrate species. *Nature* 2021 592:7856, 592(7856), 737–746. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03451-0>
- 国立環境研究所 (2018) ゲノムデータベース, 国立環境研究所 生物多様性領域. (n.d.). Retrieved May 10, 2024, from <https://www.nies.go.jp/genome/index.html>

# Information

## ■第21回毒性評価国際シンポジウム (ISTA21) 開催

会期：2024年8月25日（日）～30日（金）

主催：第21回毒性評価国際シンポジウム (ISTA21)  
実行委員会

共催：国立環境研究所

## ■第51回日本毒性学会学術年会

会期：2024年7月3日（水）～5日（金）（3日間）

主催：一般社団法人日本毒性学会

年会長：上原 孝（岡山大学学術研究院医歯薬学域）

副年会長：西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院）

会場：福岡国際会議場

詳細はこちら：<https://www.jsot2024.jp>

## ■第32回環境化学討論会

（2024年環境化学物質2学会合同大会）

会期：2024年7月2日（火）～5日（金）

主催：一般社団法人日本環境化学会（JEC）、  
日本環境毒性学会（JSET）

会場：JMSアステールプラザ（広島市中区）

詳細はこちら：<https://j-ec.smartcore.jp/M022/forum/touron32>

## ■第26回日本内分泌攪乱物質学会研究発表会 開催

日時：2024年12月6日(金)・7日(土)

開催会場：東京大学 弥生キャンパス

フードサイエンス棟 中島ホール

大会実行委員長：鑓迫 典久 (愛媛大学)

開催形態：本会単独開催

開催方法：オンサイトおよび一部オンライン  
(予定)

## ■日本内分泌攪乱物質学会『賛助会員』募集

現在、本学会の活動をご支援して下さる賛助会員（企業）を募集しております。

一社当たり年間8万円になります。自薦、他薦問いません。

お心あたりありましたら是非本学会事務局までご一報ください。

## 編集後記

巻頭言でも述べましたが、毒性学・環境毒性学分野でNew Approach Methodologies (NAMs) 研究は欧米を中心に積極的に推進されています。最近はその学会でもNAMsに関するセッションが開催され、多様な試験法の有効性や精度が議論されるようになってきました。NAMsが今後どの程度まで*in vivo*毒性試験を代替できるのか、その結果として費用対効果が高く的確な有害性評価・リスク評価や、透明性が高い規制導入や政策決定が実現できるのか、このトレンドに注目したいと思います。（岩田久人）

日本内分泌攪乱物質学会 (旧 環境ホルモン学会)  
〒141-0022 東京都品川区東五反田1-10-4 エムアイビル4F  
株式会社プライムインターナショナル内  
Tel: 03-6277-0095 Fax: 03-6277-0118 E-mail: [secretariat@jsedr.org](mailto:secretariat@jsedr.org)