

ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

October 2025
Vol. 28 No.2

Japan Society of Endocrine Disruptors 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

研究最前線

田辺信介先生を偲んで

INFORMATION.....

第2号

巻頭言

研究最前線：NAMs / 田辺信介先生を偲んで



石塚 真由美
北海道大学大学院
獣医学研究院毒性学教室
教授

本号では、研究最前線として新規アプローチ手法（NAMs）の活用例をご紹介しますとともに、去る2025年に急逝された田辺信介先生を偲ぶ追悼特集を掲載いたしました。田辺先生は長年にわたり、内分泌攪乱物質をはじめとする環境化学物質研究の国際的第一人者として活躍され、世界各地での調査・研究を通じて環境汚染の実態を明らかにされました。特に、愛媛大学沿岸環境科学研究センター（CMES）において整備されたes-BANKは、未来に向けた環境試料の「タイムカプセル」として、今後多くの研究者に活用され続けることと思います。

田辺先生はまた、アジアを中心とした国際共同研究を推進し、数多くの若手研究者を育成されました。そのネットワークは今や世界に広がり、研究成果のみならず人的基盤の面でも大きな遺産を残されました。先生が常に口にされていた「Never

Sleep, Study Hard」という言葉は、多くの後進にとって田辺先生の研究への姿勢を象徴する言葉として受け継がれていくに違いありません。

一方、本号の研究最前線では、NAMsによる新たな毒性評価法の実践例をご紹介します。発生毒性試験におけるex ovoニワトリ胚培養法、シャチERαに対する新規in silico/in vitro統合解析、油症患者のPCB代謝特性解析、質量分析を駆使したOMICSによる神経毒性評価、そしてAlphaFoldを用いた網羅的ドッキング解析など、多彩なアプローチが報告されています。いずれも、動物実験の削減・代替を目指しつつ、分子レベルでの理解を深化させる取り組みであり、今後のリスク評価体系の構築に大きな貢献が期待されます。

本学会は、これら新しい潮流を積極的に紹介し、議論の場を提供することで、内分泌攪乱物質研究のさらなる発展に寄与してまいります。本号が、会員の皆様にとって新たな研究の示唆や交流の契機となることを願っております。

田辺信介先生を偲んで

鯉淵 典之

内分泌攪乱物質学会 会長

田辺信介先生とは内分泌攪乱物質学会でのお付き合いが中心で、プライベートなお付き合いはそう多くはなかった。そのため本稿では田辺先生の研究について私の印象をお話したい。楽しそうに研究のお話をされる田辺先生の笑顔は今も心に残っている。

田辺先生とは私が内分泌攪乱物質学会に入会直後からの付き合いである。田辺先生は学会創設期のメンバーのお一人で、既に多くの研究発表をされていた。その中でも特に気になったのがバイカルアザラシを用いた研究である。

自分が浅学だったせいもあるが、最初に抱いた疑問が「なぜアザラシ？なぜバイカル湖？なんでわざわざそんな不便な地まで行って研究？」だった。バイカル湖といえば、地質学上最も古い湖で、世界最大深度を誇り、透明度が高く、世界遺産にも登録されている美しい場所、というイメージだった。また、独自の生態系を持ち、多くの固有種が生息していることも知っていた。高校の時から地理と生物が好きだった自分にとって、一度（もちろん観光で）訪れてみたい場所の一つではあった。しかし、こと研究となると別で、バイカルアザラシを用いた内分泌攪乱物質研究にどのような意義があり、一般化できるのか、ということは正直最初全くわからなかった。しかし、何度か田辺先生やそのグループの発表を聞く機会に恵まれ、また、個人的にも研究について言葉を交わすようになって、この研究に種の保全を超えた大きな意味があることに気づき、また、田辺先生の深い洞察力にも驚かされた。

バイカル湖の地質上の特徴は流入河川が336本ある一方で、流出河川が一つしかない（排水量は湖水の約0.3%）こと、その一方、深度が深く、貯水量も淡水湖としては世界一な多いため、水の交換率が非常に悪い、ということである。したがって一旦汚染が始まるとどんどん深刻化していくことになる。実際、バイカル湖の汚染がかなり進んでいることを田辺先生から聞かされた。バイカルアザラシは食物連鎖の最上位に位置するため、化学物質の生体濃縮が進み、種々の影響が出ている。最も有名なのは免疫力低下によると思われるジステンパー感染で、1887年から1988年にかけて約8,000頭が大量死して

いる。他から孤立している湖沼系であり、生態系における環境汚染の影響を調べるには非常に良いモデルシステムであることに気づかされた。

田辺先生のグループは、バイカルアザラシに高濃度のダイオキシン類やPCB類などの有機塩素化合物(1)や有機フッ素化合物(2)が蓄積していることを世界に先駆けて報告した。化学物質の測定にとどまらず、分子生物学的手法を駆使して、バイカルアザラシのArylhydrocarbon receptor (AhR) (3)やConstitutive androstane receptor (CAR) (4)および関連遺伝子を次々とクローニングし、さらに*in vitro*の試験系も用いて環境化学物質の毒性を解析した。現在、岩田久人先生をはじめとする田辺先生の門下の研究者により、研究はさらに大きく発展し現在に至っている。大変ユニークな研究であり、ヒトを含め生態系の頂点に立つ動物に対する環境化学物質の影響を調べる優れたモデル系を確立し、それが発展を続けていることに、田辺先生の深い先見性を感じる。

まだまだご活躍されと思っていた矢先の突然の訃報に、大変驚いた。ご本人もやり残したことがあると感じておられたのではないかと思うと、誠に無念でならない。田辺先生のご遺志を受け継ぎ、内分泌攪乱物質学会をさらに発展させ、環境化学物質研究を再び活性化させていきたい。

参考文献

1. Tanabe S, Niimi S, Minh TB, Miyazaki N, Petrov EA. Temporal trends of persistent organochlorine contamination in Russia: a case study of Baikal and Caspian Seal. Arch Environ Contam Toxicol. 2003;44:533-545.
2. Ishibashi H, Iwata H, Kim EY, Tao L, Kannan K, Amano M, Miyazaki N, Tanabe S, Batoev VB, Petrov EA. Contamination and effects of perfluorochemicals in Baikal seal (*Pusa sibirica*). 1. Residue level, tissue distribution, and temporal trend. Environ Sci Technol. 2008;42:2295-2301.
3. Kim EY, Hahn ME, Iwata H, Tanabe S, Miyazaki N. cDNA cloning of an aryl hydrocarbon receptor from Baikal seals (*Phoca sibirica*). Mar Environ Res. 2002;54:285-289.
4. Sakai H, Iwata H, Kim EY, Tsydenova O, Miyazaki N, Petrov EA, Batoev VB, Tanabe S. Constitutive androstane receptor (CAR) as a potential sensing biomarker of persistent organic pollutants (POPs) in aquatic mammal: molecular characterization, expression level, and ligand profiling in Baikal seal (*Pusa sibirica*). Toxicol Sci. 2006;94:57-70.

田辺信介さんを偲んで

井口 泰泉

自然科学研究機構・基礎生物学研究所（名誉教授）、横浜市立大学（特任教授）

田辺さんとは同学年、生年が同じで、田辺さんが一か月先輩になります。田辺さんとの思い出を思いつくまに紹介させていただきます。

田辺さんの、膨大な研究については知ってはありましたが、なかなか直接お会いする機会がなく、1997年が最初だったと思います。環境庁のダイオキシン・PCB関連の会議に引き続き、内分泌攪乱物質に関する会議も始まり、お会いする機会は増えましたが、会議終了後に直ちに愛媛に戻られるので、ゆっくり話す機会はありませんでした。実は、田辺さんにお会いする前に、立川 涼先生（愛媛大学名誉教授・高知大学学長）にお目にかかったことがあり、環境問題は難しいが、主張したいことは主張して、しっかりやりなさいと激励されました。また、「田辺君は学生時代はマージャンに明け暮れていたが、あの集中力が研究に向けば大物になると思っていた」、とのお話も伺いました。立川先生は私の恩師の高杉 暹先生（横浜市立大学名誉教授・同大学学長）とも面識があり、話しやすい大研究者で、仲良くしていただきました。

1998年から、環境庁をはじめとして、各庁で、内分泌攪乱物質に関する会議が始まりました。ある庁での初会合で、私と田辺さんが、会議の趣旨説明に対して、いくつか質問をしたのですが、それが気に食わなかったのか、その庁の会議には二人とも2度と呼ばれませんでした。「ブラックリスト」入りしたのだと思います。素直な質問はご法度という、経験をさせていただきました。後に、その時のことを笑い話にしたこともありました。それ以来、田辺さんとは、短時間でしたが、いろいろと愚痴を言いあいながら研究の話も楽しみました。田辺さんは、研究が趣味と言っておられたように、研究の話になると、一段と元気になり、海外での失敗談も含めて面白い話を伺いながら、その行動力に感嘆していました。田辺さんの定年退官の折には、膨大な執筆論文や総説入りのCDを送っていただきました。

田辺さんは、実に律儀な方で、1998年に出版された、岩波ブックレットのタイトルに「環境ホルモン・何が問題なのか」を使ってもよいか、と連絡を頂いたことがありました。勿論、どうぞ、と返事をしたのですが、当時、私の講演ではこのタイトルで話していましたので、気を使ってくださったのだと思います。

「Our Stolen Future」の出版時のことですが、Theo Colborn

さんと話していた折に、「日本には、Shinsuke Tanabeがいるが、知っているか」、と聞かれたことがありました。「田辺さんの研究は世界的にも極めて重要」と、激賞していました。Colbornさんが日本人研究者の名前を出したのは田辺さんだけでした。

アメリカでの恩師のHoward Bern教授（UC Berkeley）に紹介されて、1994年にLouis Guillette教授（U. Florida、後にSouth Carolina Medical U.・Hollings Marine Laboratoryに移動）に会い、農薬工場の事故で農薬が流入したアポプカ湖、スペースシャトルやロケットの打ち上げ等で大量に放出される化学物質の汚染がある、Kennedy Space Centerの依頼で、毎年夏に訪問して、アリゲーターの産卵数、孵化率、性比、などについて共同研究を行っていました。両方のフィールドでは、汚染物質の詳細や濃度も不明であり、田辺さんを巻き込んだ共同研究が必要と話していました。2015年8月にジレットさんが逝去し、このプロジェクトは立ち消えになりましたが、最近、田辺さんがジレットさんと一緒に、捕獲したアリゲーターにまたがっている写真を見ました。ジレットさんの生前に共同研究が始まりつつあったものと思います。私自身は、ジレットさんとの共同研究で、アリゲーターの各種ホルモン受容体遺伝子のクローニングなどに加えて、温度依存性性分化のメカニズムの一端として、オスになる温度を受容する温度センサー遺伝子（TRPV4）を見出し、共著論文が出版されたのが2015年の秋で、12月のジレットさんの追悼会での報告になりました。お二人がお元気であれば、メキシコ、アルゼンチン、ブラジル、南アフリカなどでの、化学物質のワニへの影響の研究も進められたのではないかと心残りです。

田辺さんが残された、愛媛大学沿岸環境科学研究センター（CMES）の先生方は、アジア各国での各種の環境調査のみならず、アジア各国の大学の教員及び大学院生の共同研究を受け入れ、アジア各国の調査・研究を指導するとともに、それにより、研究水準の向上を後押しされています。田辺さんは頼もしい研究者集団を作られたと感嘆しています。CMESの年次報告書で、研究の進展を見るのが楽しみになっています。微力ながらこのセンターの委員として、コロナ前には田辺先生にもお会いし、楽しい打ち上げ会にも参加できました。

田辺さん、ありがとうございました。

田辺信介先生を偲んで

有菌 幸司

熊本県立大学 名誉教授

田辺信介先生のご訃報に接し、深い悲しみとともに、これまでの感謝の思いがあふれてまいります。有菌は2021年よりインドネシアに在住しており、この2、3年は各種学会にも参加できず、先生が体調を崩されていることを気に掛けておりました。田辺先生がお亡くなりになったとの報せをいただいた際は、ただただ茫然とするばかりでした。

私が田辺先生に最初にお会いしたのは、長崎大学薬学部に在籍していた時期、シドニーで開催された国際学会でした。先生が自ら調査の先頭に立ち、地球規模の生態系への化学汚染について、海洋哺乳類や鳥類における環境化学物質の蓄積を検証・実証した結果を研究室のメンバーと共に報告された内容は参加者の注目を大いに集めていました。当時、私は研究室での動物実験だけでなく、化学物質の生体・生態への影響をフィールド調査での研究活動に加えることで、実学としての研究を実践し、その成果を衛生化学の講義に活かしたいと模索している時期でした。生態系高次生物のPOPs汚染と暴露リスクを地球的視点から評価し、環境化学や生態毒性学の先駆的な研究成果を通じて、環境化学物質汚染が野生生物・生態系に異変をもたらしていると警鐘を鳴らし、早急な国際的対応の必要性から多くの国際共同研究を推進する先生の姿から、私は研究者としての心構えや社会貢献への姿勢を深く学びました。

先生は、海棲哺乳類は有機塩素化合物などの脂溶性の高い環境化学物質を代謝する能力が低く、感受性も多様であり、母乳による母子間移行によって次世代に直接的な影響、すなわち内分泌攪乱作用を引き起こすことを具体的に示されました。その研究成果は、環境化学物質による野生生物の内分泌攪乱影響の実態を明らかにしただけでなく、内分泌攪乱物質問題が一般の人々にも関心を持たれる一因となりました。日本内分泌攪乱物質学会でも、設立当初から毎年多くの研究成果を発表され、学会を支えてくださった先生のご貢献は計り知れません。

先生は1999年に愛媛大学沿岸環境科学研究センター（CMES）に異動され、さらに研究を推進されました。特に、世界各地の生態試料を長期的に保存することを目的とした生物環境試料バンク施設（es-BANK）の整備とその活用は、先生の見識の明を示す卓越した活動の一つです。先生は、一連のフィールド活動から得られた生物や環境試料を「タイムカプセル」のように保存すること

で、将来の環境汚染状況の把握や新たな分析技術の開発に役立てることを考えておられました。保存庫の維持には大変なご苦勞があったと伺っており、それがes-BANKの設置によって実を結んだと喜んでおられたことを思い出します。es-BANKには世界で採取した約1500種、12万5000点以上の貴重な生物試料が冷凍保存されており、先生のご遺志は今後も、この世界最大級の試料データベースとして長く引き継がれていくことでしょう。

先生は世界各地の研究機関と積極的に共同研究を行い、多くの国際的なプロジェクトを主導されるとともに、ASEAN各国をはじめとした新興国から多くの研究者を受け入れ、次世代の環境系研究者の育成にも尽力されました。ASEAN各国では、急速な経済発展に伴う産業活動の活発化や農業における農薬使用、プラスチック廃棄物問題など、多様な環境汚染源を抱えています。先生のもとで学んだ留学生やポスドクは帰国後、母国の研究機関で共同研究を継続し、国際的なネットワークを構築しています。有菌が環境問題の解決・改善を支援しているインドネシアでも、田辺研究室出身の研究者が指導的立場で貢献しています。地域に根付いた彼ら研究者の連携によって得られたデータは、ASEAN各国のネットワーク研究を通して、グローバルな視点での環境汚染問題の解決を可能にしています。

複雑化・深刻化する地球環境問題の解決に向けて、田辺先生のご遺志を胸に、私は今後もASEAN各国と関わり、微力ながら貢献していきたいと考えています。先生からいただいた数々の教えとご恩に、心より深く感謝申し上げます。安らかに眠りください。



田辺信介先生をしのんで

石塚 真由美

北海道大学大学院獣医学研究院毒性学教室 教授

田辺先生に初めてお目にかかったのは、私が北海道大学の学生であった頃のことです。本学でご講演を賜りましたが、その第一印象は「とにかくパワフルな先生」というものでした。すでに世界を舞台に研究を展開され、そのエネルギーと存在感に圧倒されたことを、今でも鮮明に覚えております。私が教員として北大に着任して数年後、研究室としてアフリカを拠点に調査を行うようになりましたが、海外フィールドを志す大きなきっかけは、間違いなく田辺先生の影響であったと、今にして深く感じております。

忘れがたい思い出もあります。先生の退職記念講演で愛媛大学を訪問した折、記念品としていただいたUSBメモリには、「Never Sleep, Study Hard」と刻まれておりました。愛媛大学の方から、それが先生の口癖であり、まさに先生を体現する言葉であると伺いました。そのとき、私はある出来事を思い出しました。北大に着任して間もない頃、深夜1時に先生へメールを差し上げたところ、わずか10分後にお返事をいただいたのです。それも一度や二度ではなく、夜中でも明け方でも、常に迅速にご対応くださいました。そのひたむきな姿勢こそ、研究に真摯に向き合われた田辺先生のお人柄を示すものであったと思います。

その後も、先生には幾度となくお会いする機会をいただきました。愛媛大学と北大との共同セミナーやシンポジウムを通じて、2年に一度は愛媛大学を訪問するのが慣例となり、その際にはご多忙の中、学内をご案内くださったこともありました。愛媛大学は環境汚染や環境毒性研究の分野で国内随一の設備を誇り、その維持管理には多大なご苦勞があったはずですが、先生は常に笑顔で裏話を交えて語ってくださり、研究環境を大切に守り続けてこられたお姿が今も心に残っております。

また、先生のもう一つの大きな功績は、数多くの優秀な人材を育てられたことだと思います。国内外の研究機関や大学で活躍する先生の門下生の方々は、先生の薫陶を受けて力強く歩まれています。研究の厳しさを説きながらも、常に温かく人を励まし、背中を押してくださる存在であったと、多くの方々からうかがっています。先生のご指導の根底には「人を育てることが未来をつく

る」という揺るぎない信念があったのだと、改めて実感いたします。

パワフルでありながら常に温厚で、多くの門下生を国内外に送り出された先生。私にとって先生は、いつも元気なお姿が思い浮かぶ存在でした。その先生がご逝去されたことは、まことに痛恨の極みであり、残念でなりません。今年10月に愛媛大学を訪問する予定であり、その際にまたお目にかかれる可能性があるかもしれない...と思っておりましただけに、その思いは一層強く感じております。

しかしながら、田辺先生が残された功績はあまりにも大きく、そして尊いものです。国内外に誇れる環境汚染研究の拠点を築き、強固な国際研究ネットワークを形成されました。全力で駆け抜けられた研究人生であったと拝察いたしますが、どうか今は安らかにお休みください。そして私たち後進は、先生から学んだ「Never Sleep, Study Hard」の精神を胸に刻み、研究に励んでまいりたいと思います。

田辺信介先生との日々を振り返って

岩田 久人

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

田辺信介先生が旅立たれたことに、深い悲しみと喪失感を覚えています。私が初めて田辺先生と出会ったのは、愛媛大学農学部環境化学研究室に通い始めた1989年1月でした。他大学学部卒業と愛媛大学修士課程への入学を控えた時期に、いわば「もぐり」で研究室に出入りさせていただきました。先生から教えを受けた35年の日々の一つひとつが、今となっては貴重な財産です。私にとって田辺先生は、研究者としての師であると同時に、人生の方向を示す羅針盤のような存在でした。ここでは、私が先生から学び、心に深く刻まれている思い出をいくつか振り返ることにします。



在りし日の田辺信介先生

1) 即断即決、最速で土台を整える

先生は即断即決の人でした。新しいテーマに関心を寄せられると、すぐに必要な情報を整理し、担当学生を指名し、関係者との打ち合わせを始めます。研究に必要と判断すれば、試薬も器具もすぐに注文。出入りの業者に「大至急持ってきて」と電話口で言うのが口癖でした。私が大学院生だった当時は研究費が潤沢にある時代ではなく、資金繰りに苦労されていたはずですが、学生にその心配を背負わせることは決してありませんでした。私たちは研究費の不安を感じることなく、ひたすら実験に没頭することができました。些細に見えることですが、研究が進展するか否かはこうした姿勢に大きく左右されます。田辺先生は、研究に向き合うための土台をいつも最速で整えてくださっていました。そして、世界に先駆けて成果を発表するには、まさにこのような迅速かつ果断な姿勢こそが重要なのだと、先生から教えられました。

2) 論文は手間暇をかけてでも英語で発表する

先生は英語で論文を書くことに強いこだわりを持っておられました。日本語で執筆するよりも、英語で発表する論文の方が十倍の価値があると、繰り返し強調しておられました。

修士課程での研究成果をもとに、私は初めて論文執筆に取り組みました。それが、低緯度で使用された化学物質が北極圏の海水に集積することを示した論文 (Iwata et al., Environmental Science and Technology, 27, 1080–1098,

1993) です。この原稿が完成するまでには、ほぼ1年を要しました。なぜなら、先生が徹底的に指導してくださったからです。私の英語原稿は、先生手書きの真っ赤な文字で埋め尽くされ、時にはページ一枚まるごと書き直しを求められました。最初の原稿は全面書き直し、二稿目以降も何度も赤字が入りました。こちらの意図が伝わらない部分については議論を交わし、その後再び修正。そうしたやり取りを重ねるうちに、論文は確実に良くなっていくのを実感しました。

完成した論文が掲載されたとき、私はようやく研究者として世に出ることができたと感じました。その後も英語で論文を世に出し続けられていることは、この時の先生の厳しくも的確な指導があったからにほかなりません。私はこの経験から「論文は手間暇をかけてでも英語で書く」という姿勢を学びました。

3) 研究は常にグローバルな視点で

私の大学院生当時、研究室には、複数のインド人留学生が在籍していました。有機塩素系農薬の使用国として注目されていたインドから学生を受け入れることは、調査を進めるうえで理にかなった選択でもありました。その後も先生の研究が国際的に注目を集めるにつれ、韓国やタイ・イタリア・ポーランド・スリランカなどから留学生や研究員がやってきて、研究室は常に国際的な空気に包まれていました。先生は制度や流行に頼らず、自らの裁量と信念で国際的な環境を作り上げておられました。

ゼミでは留学生と英語で議論を重ねることが日常であり、それが後の学会発表や留学先での経験に大いに役立ちました。ときにはデータの解析に関して深い議論が必要でしたが、そうした環境によって私たちは鍛えられました。さらに、当時の留学生との縁が、後の国際共同研究へと発展していったのは間違いありません。

今日、あらゆる分野で「グローバル化」が叫ばれていますが、思えば35年以上も前、私たちは既に国際色豊かな環境で鍛えられ、グローバルな視点を培うことができました。この何物にも代えがたい経験は研究者としての生涯の財産であり、その機会を与えてくださったことに心より感謝しております。

4) 研究を発展させるには真摯な議論が不可欠

1990年の夏、台湾・ソロモン諸島・パプアニューギニア・オーストラリアを巡る3週間の調査に同行させていただきました。毎晩のように、その日の試料や研究の意義について、先生と議論しました。「こんな試料で意味のあるデータが得られるのでしょうか」と無遠慮に尋ねた私に、先生は「熱帯アジアでの調査自体が少ない。だからこそ価値がある」と穏やかに答えてくださいました。その後、この調査の成果が論文となり大きな反響を呼んだとき、先生の言葉の重みを痛感しました。

また、毎週夜9時から開かれていた研究室のゼミでの議論も忘れられません。最新の論文を題材に、白熱した議論が日付をまたぐこともしばしばありました。私が先生に対して不遜な発言をすることも多々ありましたが、先生は決して感情的になることなく、翌日からは何事もなかったかのように接してくださいました。議論の熱量を恐れず受け止めてくださる、その大きな器に触れることで、私は人としても研究者としても成熟を促されました。

結びに

こうして振り返ると、田辺先生との出会いとそこから得た経験が、私の研究者としての歩みを根底から形づくっていたのだと改めて感じます。先生から受けた教えは今も私の中に息づいています。享年74歳という、我々にとっては早すぎる旅立ちとなりましたが、先生の生涯はまさに全身全霊を環境化学の研究と教育に捧げた一生でした。心よりご冥福をお祈り申し上げます。

田辺 信介先生ご略歴

(学歴)

昭和48年 3月 愛媛大学農学部農芸化学科卒業

昭和50年 3月 愛媛大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了

昭和60年 2月 農学博士 (名古屋大学)

学位論文「海洋環境におけるPCBの分布と挙動に関する地球化学的研究」

(職歴)

昭和52年 9月 愛媛大学農学部助手

昭和63年 3月 文部省在外研究員 (アメリカ合衆国テキサス農工大学)

昭和63年 12月 愛媛大学農学部助教授

平成8年 10月 愛媛大学農学部教授

平成11年 4月 愛媛大学沿岸環境科学研究センター教授

平成24年 1月 愛媛大学特別栄誉教授

平成27年 4月 愛媛大学沿岸環境科学研究センター・センター長

(受賞歴)

昭和60年 2月 日本海洋学会岡田賞

平成11年 3月 日産科学賞

平成12年 10月 ISI論文引用最高栄誉賞 (環境化学分野)

平成15年 12月 ベトナム政府フレンドシップメダル

平成16年 7月 日本環境化学会学術賞

平成16年 10月 日本環境科学会学術賞

平成17年 11月 SETAC (北米環境毒性学化学学会) Founders Award 国際賞

平成19年 11月 SETAC/Menzie-Cura Educational Award 国際賞

平成23年 4月 紫綬褒章

平成24年 1月 愛媛大学特別栄誉教授称号授与

平成27年 2月 Fellow of the SETAC Award

平成27年 6月 日本環境化学会功績賞 など

(その他)

平成14年 7月 文部科学省21世紀COEプログラム「沿岸環境科学研究拠点」拠点リーダー (平成19年3月まで)

平成19年 7月 文部科学省グローバルCOEプログラム「化学物質の環境科学教育研究拠点」拠点リーダー (平成24年3月まで) など

Ex ovoニワトリ胚培養法と発生毒性試験

神田 宗欣

愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

発生過程にある脊椎動物胚は、内分泌攪乱物質などの環境化学物質への曝露に非常に高い感受性を示す。鳥類でこれらのハザードを評価するための国際的な急性毒性試験は経済協力開発機構（OECD）のテストガイドライン（No.205, 206, 223）だが、対象は幼鳥～成鳥であり、実験施設・コスト・時間の制約が大きい。そのため2000年代半ば以降、鳥類胚の発生毒性評価では受精卵内（*in ovo*）への曝露試験が広く実施されてきた。しかし、卵殻と卵殻膜に囲まれた閉鎖系という性質上、*in situ*での長期・反復観察や画像取得の標準化には依然として課題がある。我々の研究グループは、卵殻外で胚を培養する*ex ovo*ニワトリ胚培養法を発生毒性試験へ応用し、胚の生存率、形態計測（体長・頭+嘴長・眼直径・四肢長）、心拍数、胚体外血管（長さ・分岐数）、赤血球産生などを、同一個体で経時的に定量化する枠組みを整備した（図）¹。

有機リン系難燃剤TCEP（tris(2-chloroethyl) phosphate）の発生毒性評価では、孵卵開始日に投与し孵卵3～9日目まで観察を継続することで、発生影響の時間依存的な変化を評価した。結果として、生存率の低下、体サイズ指標の減少、9日目体重の減少が確認された。心血管系では、心拍数の低下、胚体外血管の発達抑制、および赤血球数の減少が認められ、発生初期の心血管形成が感受性の高い標的であることを示した¹。

さらに、心臓トランスクリプトームと胚体外血管の遺伝子発現を組み合わせ、心臓伝導関連遺伝子や血管新生に関わるFGF/VEGF関連遺伝子の低下を示した。原条部ではSNAI2およびTBXTシグナルの減弱を確認し、初期胚における上皮間葉転換（EMT）や中胚葉分化の抑制が、下流の心発生・血管形成の表現型異常へ波及する可能性を示した。これらは、分子－形態－機能の連関をAdverse Outcome Pathway（AOP）の観点で記述するうえで有用な知見である²。

また、同じ有機リン系難燃剤のTCIPP（tris(2-chloroisopropyl) phosphate）では、生存・成長・心拍・胚体外血管に対する影響に加え、体節や眼球の形成への影響が確認された³。また短鎖塩素化パラフィン（SCCPs）では、早期発生過程における生存・成長と心血管系の影響に加え、甲状腺シグナルへの影響が示唆された。いず

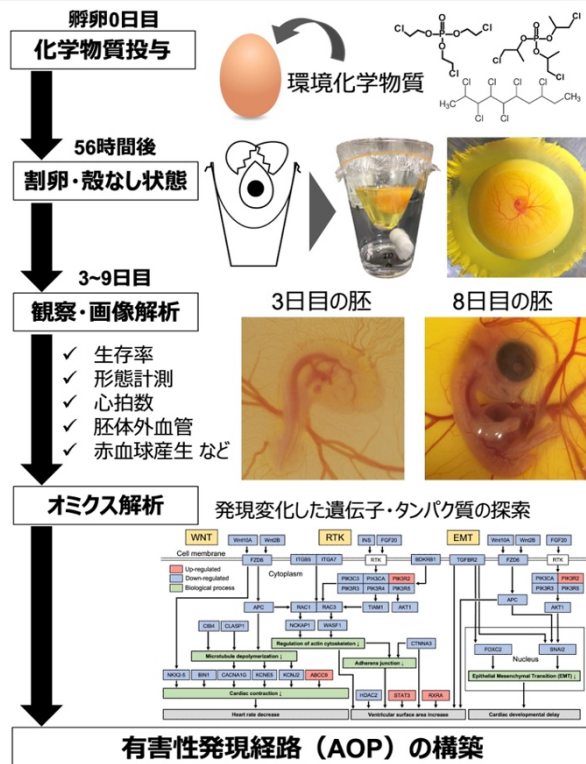


図. Ex ovo ニワトリ胚毒性試験法の概要

れの結果も、発生初期胚の循環器系がこれら環境化学物質の標的の一つであることを示唆している⁴。

一連の研究は、これら環境化学物質が初期胚のEMT・中胚葉分化・血管新生といった上流シグナルを攪乱することで、心血管形成に異常を引き起こすという分子機序を明らかにした。総じて、*ex ovo*ニワトリ胚培養を用いた発生毒性試験の利点は、非侵襲的かつ反復的な時系列観察を通じ、同一個体における形態・機能・分子のエンドポイントを縦断的に統合できる点にある。今後の課題は、撮像・解析プロトコルの標準化によりデータの信頼性を高め、多階層オミクス解析を統合することで、より強固にAOPを裏付けることである。*Ex ovo*ニワトリ胚は、環境化学物質の有害性評価やAOP構築を可能にする「観察可能な胚」として、発生毒性研究における汎用性の高い基盤技術となり得る。

参考文献

1. Kanda et al., *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 207, 111263 (2021).
2. Kanda and Iwata, *Sci. Total Environ.* 922, 171242 (2024).
3. Chigusa et al., *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 264, 115445 (2023).
4. Chen et al., *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 276, 116304 (2024).

Decoding Endocrine Disruption in Killer Whales Using Integrated New Approach Methodologies

Dave Arthur R. Robledo

Laboratory of Ecotoxicology, Center for Marine Environmental Studies (CMES), Ehime University

Killer whales (*Orcinus orca*) are apex predators that accumulate high levels of persistent organic pollutants (POPs) such as polychlorinated biphenyls (PCBs), hydroxylated PCBs (OH-PCBs), dichlorodiphenyltrichloroethanes (DDTs), and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). These compounds may disrupt endocrine signaling by binding to estrogen receptor alpha (ER α). Experimental assays provide potency data, but their scope is limited when applied to marine mammals. *In silico* simulations overcome these barriers by modeling killer whale ER α (kwER α)–ligand interactions at atomic resolution, revealing molecular determinants of disruption specific to killer whales.

In our study, the 3D structure of kwER α ligand-binding domain (LBD) was modeled based on homologous human ER α using AlphaFold2 (Robledo et al., 2025). Molecular docking (MOE 2024.1) evaluated binding orientations and affinities of 61 chemicals. 100-ns molecular dynamics (MD) simulations quantified structural stability, root mean square deviation (RMSD), and hydrogen bond persistence. Machine learning models (e.g., Random Forest, ANN, XGBoost) trained on molecular descriptors and *in vitro* kwER α activity data identified predictors of estrogenicity of environmental contaminants (Fig. 1).

Docking analyses identified *o,p'*-DDTs as the strongest binders to kwER α . Their poses replicated canonical estradiol interactions through stable hydrogen bonds with Glu³⁵³ and His⁵²⁴ and hydrophobic contacts with Leu³⁸⁷ and Met⁴²¹. Non-para DDT analogs showed weaker docking scores and unstable alignments. MD simulations confirmed these results: hydroxylated ligands remained stably bound, with RMSD values <2.0 Å, and hydrogen bonds with Glu³⁵³ persisted for >75% of the trajectory. Machine learning analyses reinforced these mechanistic findings. Predictive accuracies exceeded 85%, with SHAP analysis highlighting

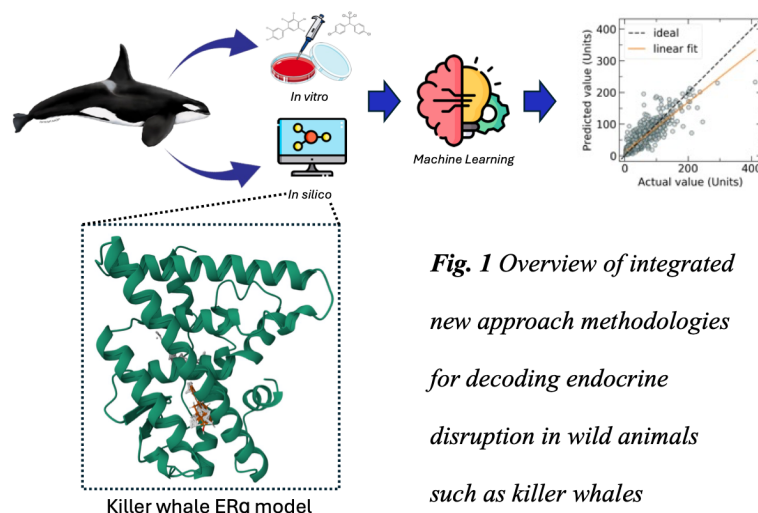


Fig. 1 Overview of integrated new approach methodologies for decoding endocrine disruption in wild animals such as killer whales

torsional energy and vsurf descriptors as critical for activity. These descriptors overlapped with structural features identified by docking and MD simulations, confirming the mechanistic drivers of kwER α activation. Importantly, these *in silico* predictions were validated using *in vitro* kwER α -driven luciferase reporter gene assays. Compounds predicted to be strong agonists in *in silico* simulations displayed low EC₅₀ and REC₁₀ values in the *in vitro* transactivation assays. This concordance underscores the reliability of computational models to anticipate endocrine-disrupting potential in killer whales. By integrating docking, MD simulation and machine learning with targeted *in vitro* assays, this study demonstrates how computational toxicology can reveal molecular mechanisms and assess the risk for vulnerable cetacean population.

Reference: Robledo, D. A. R., Kumagawa, T., Ochiai, M., & Iwata, H. (2025). New Approach Methodologies (NAMs) to assess killer whale (*Orcinus orca*) estrogen receptor alpha (ER α) transactivation potencies by DDTs and their risks. *Ecotoxicology and environmental safety*, 291, 117761. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.117761>

油症患者のPCB蓄積特性と*in silico*によるCYPを介した代謝予測

平川 周作

福岡県保健環境研究所

1968 年、福岡県や長崎県を中心とした西日本地域において、ポリ塩化ビフェニル (PCB) やダイオキシン類が混入した米ぬか油の摂取による油症事件が発生しました¹⁾。現在でも根治的な治療法は確立しておらず、油症患者は長期間にわたる経過観察が必要とされ、毎年油症検診が実施されています^{2, 3)}。福岡県保健環境研究所では、油症患者的の血液中 PCB 及びダイオキシン類の測定を実施しており、50 年以上が経過した現在も油症患者的の体内には PCB やダイオキシン類が残留していることが明らかになっています⁴⁾。このうち、油症患者的の血液中 PCB 異性体は、一般人と比較して 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB118) が低く、2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphenyl (CB156) が高いという特徴的な蓄積特性を示すことから、油症診断基準の一つとして利用されてきました。このような油症患者的にみられる PCB 異性体の蓄積特性は、体内で誘導されたチトクローム P450 (CYP) の働きにより、一部の PCB 異性体が優先的に代謝されたためと考えられていますが、その詳細は明らかになっていません。

これまで行われてきた研究では、げっ歯類などのモデル動物を用いた PCB 異性体の代謝試験を通して、生成された代謝物 (水酸化 PCB) を検出・同定することによって PCB 異性体の代謝経路が推定されてきました。一方、このような研究から、PCB を含む化学物質に対する感受性には動物種間差があることも示されてきました。そのため、モデル動物から得られた試験結果のヒトへの適用には、不確実性を有することも指摘されています。

そこで、ヒトの体内ではどのような CYP 分子種が PCB の代謝に関与し、油症患者的における PCB 異性体の蓄積特性に影響を与える因子となっているのかを研究するため、統合計算科学システム MOE (Molecular Operating Environment) を用いて *in silico* 解析を行いました。本解析では、ヒトの血液中から検出される 69 種の PCB 異性体について MOE により 3D モデルを準備し、Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) に登録されているヒト CYP 分子種のうち CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4 のタンパク質構造を取得してドッキング様式のシミュレーションを実施しました。これまでの知見から、CYP の活性中心にあるヘム鉄と化学物質の代謝標的部位の距離が 5 Å または 6 Å より近い場合、その化学物質は代謝される可能性があるとして報告されています⁵⁻⁷⁾。そこで 5 Å を閾値として本解析から得られた PCB-

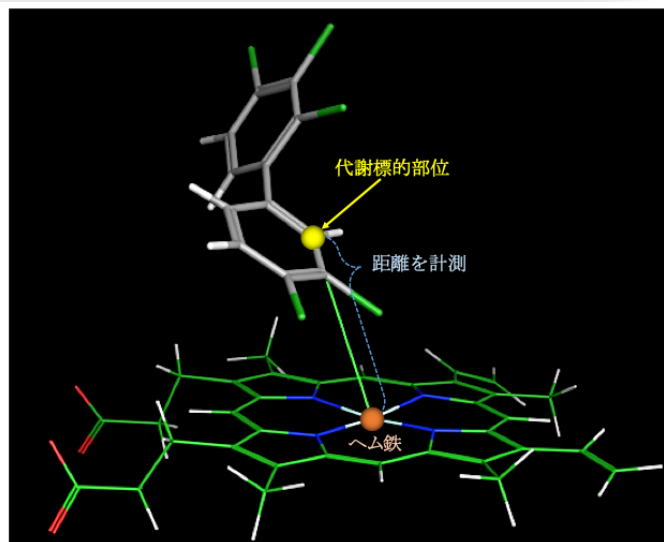


図 1 推測されたドッキング様式における CYP ヘム鉄と PCB 代謝標的部位の距離計測

CYP ドッキング様式について、各 PCB 異性体の代謝標的部位 (塩素が付加していない炭素原子) とヘム鉄の距離を計測しました (図1)。その結果、CYP2A6 及び CYP2B6 が多くの PCB 異性体の代謝に関わっており、特に低塩素化 PCB の代謝能を有していることが示唆されました⁸⁾。また、CB153 で標準化した PCB 異性体の蓄積傾向を油症患者的と一般人で比較した結果、油症患者的では低塩素化 PCB 異性体が有意に低く、高塩素化 PCB 異性体は有意に高いことが明らかになりました⁹⁾。

以上から、油症患者的における PCB 異性体の蓄積特性には、CYP2A6 及び CYP2B6 の関与が大きいと考えられます。しかし、*in silico* 解析はシミュレーションであるため、この推測した反応が実際に起こり得るかについては、一対の PCB-CYP を反応させる *in vitro* 代謝試験により確認を進めています。

参考文献

1. Kuratsune et al., *Kyushu University Press*, Fukuoka (1996)
2. 全国油症治療研究班・追跡調査班, 油症の検診と治療の手引き (2025)
3. 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター, 油症の現況と治療の手引き (2024)
4. 辻, 令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費 食品の安全確保推進研究事業 総括・分担研究報告書 (2024)
5. de Graaf et al., *J. Med. Chem.* 49 (2006)
6. Sykes et al., *J. Med. Chem.* 51 (2008)
7. Vasanathan et al., *J. Chem. Inf. Model.* 49 (2009)
8. Hirakawa et al., *Organohalogen Compounds* 81 (2019)
9. Hirakawa et al., *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25 (2018)

質量分析を用いたOMICS解析による毒性評価

池中 良徳

北海道大学 One Healthリサーチセンター

近年、農薬や環境化学物質の神経毒性影響評価において、質量分析計を用いたメタボローム／リピドーム解析が急速に注目を集めています。特にLC/Q-TOF/MSのような高分解能質量分析（HRMS）は、網羅的かつ高精度に代謝物や脂質分子群の変動を捉えることができ、従来の毒性試験では見落とされてきた「初期イベント（Early Key Event）」を捕捉する有力な手段となっています。

海外では、例えばパラコート曝露ラットの血清や糞便をUHPLC-QTOFで解析し、エネルギー代謝や酸化ストレス経路の異常を同定した研究（Cai 2024）、またグリホサート系除草剤曝露ラットの血清メタボローム変化と学習記憶の低下を関連付けた研究（Daramola 2024）が報告されています。ヒト対象でも、農薬職業曝露群の血漿・尿をUPLC-MSで比較し、アミノ酸・脂質代謝の差異を明らかにした事例（Nolasco 2023）や、カリフォルニアの高齢者コホートにおいて長期農薬曝露と血清代謝プロファイルに関連付けた研究など、実験動物とヒトの両面からデータが蓄積されつつあります。

これらの研究に共通するのは、「毒性評価の対象を、組織障害や行動変化といった下流の指標から、もっと早い分子レベルの変化へとシフトしている」という点です。高分解能質量分析は、曝露後わずか数十分～数時間という極めて早期の変動を可視化できるため、リスク評価の感度と先見性を飛躍的に高めます。

私たちのグループでは、この流れをさらに推し進め、モノアミン神経伝達物質のサブpgレベル定量と脳リピドミクス解析を組み合わせた新たな神経毒性評価系を構築しています（Hirai 2024）。具体的には、マウスを用いた急性曝露試験で、曝露後30分という時点で大脳皮質におけるパルミチン酸（FA 16:0）やFAHFA群など、AUC 0.9以上の高精度で毒性群を識別できる候補バイオマーカーを同定しました（Koike 2025）。これらは脂肪酸・スフィンゴ脂質・グリセロ脂質経路の攪乱と関連しており、分子経路解析からは細胞膜構造変化やシグナル伝達異常への波及が示唆されています。

本手法の特徴は、LC/Q-TOF/MSによる網羅的探索とLC-MS/MS（QQQ）による高感度定量の二段構えにあります。

前者で候補分子を幅広く拾い上げ、後者で確度の高い定量検証を行うことで、探索から応用までの橋渡しが可能となります。このアプローチは、実験動物だけでなく、ヒトの尿や血清を用いたバイオモニタリングにも展開可能であり、職域や地域集団における神経毒性リスクの早期検出に直結します。

また、毒性影響評価を「健康年齢」の概念と組み合わせる新たな試みも世界で始まっています。台湾では、代謝物プロファイルから算出するMetabolic Age（代謝年齢）を健康指標として用い、高齢者の機能的年齢や生活習慣改善の効果を可視化する研究が進められています（Chao 2023）。この発想を神経毒性研究に応用すれば、化学物質曝露が脳の「代謝年齢」をどの程度加速させるかを定量的に評価できる可能性があります。

今後は、動物実験での早期分子指標の発見から、ヒト疫学調査や職域健康管理への応用まで、One Healthの視点で統合した神経毒性リスク評価体系の構築が求められます。LC/Q-TOF/MSを核としたメタボローム・リピドーム解析は、その中核技術として不可欠な存在になると考えています。

【引用文献】

- Cai, J. et al. (2024). *Chemosphere*, 354, 141722.
Daramola, O. et al. (2024). *Food and Chemical Toxicology*, 185, 113645.
Nolasco, E. et al. (2023). *Environmental Research*, 216, 114623.
Hirai, T. et al. (2024), *Toxicology*, 505, 153839
Koike, T. et al. (2025), *Environmental Toxicology and Chemistry*, Accepted.
Chao, T. et al. (2023). *Aging Cell*, 22(1), e13786.

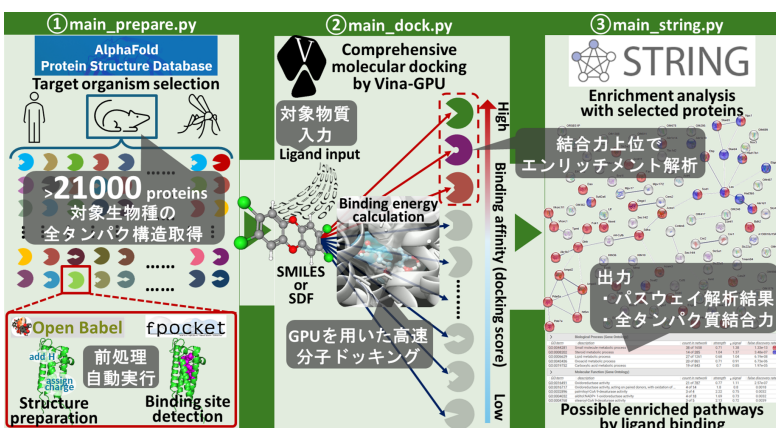
構造科学による標的探索 ～AlphaFold予測構造プロテオームへの網羅的分子ドッキング～

武田 一貴

北里大学獣医学部 毒性学研究室、東京科学大学 情報理工学院 (JST BOOSTクロスアポイントメント)

2021年のAlphaFold2 (AF2) 公開以降、AIを用いた構造予測は生物学のあらゆる分野で用いられる主要研究手法と成り、2024年のノーベル化学賞受賞に至った。昨年のニュースレター27-1号(2024年6月)ではAF2などの環境毒性学への応用例として、分子ドッキングシミュレーション(タンパク質と化学物質構造から結合親和性を推計する手法)の鑄型構造としての利用性を紹介した。本稿ではより実用的な事例として当研究室が作出したAF2予測タンパク質の全構造への網羅的分子ドッキングによる標的探索法を紹介したい。

毒性評価で最も困る事の一つが、副作用は非特異反応であり、標的的同定が困難な事だ。QSARやread-acrossは“既知化合物に似ているか”という枠から逃れにくく、オフターゲット標的への説明力が弱い。ここで武器になるのがAF2に代表される構造生物学の爆発的カバレッジだ。これらは配列情報のみを入力に構造を予測するため、ゲノムが読解されている生物種においては全プロテオーム規模の立体構造が入手可能と言って過言ではない時代になった。本研究はこれに着目し、任意生物種のプロテオームAF2予測全構造に対し網羅的分子ドッキングで結合力計算し標的を探索する*in silico* Binding Proteomics解析を提唱した。



図は本解析パイプラインの全体像であり、下記の3工程に大別される。①任意生物種のAF2予測全構造を取得・前処理・結合ポケット推定 ②GPU高速分子ドッキング(Vina-GPU)で入力化学物質と全タンパク質への結合力計算を一斉実行 ③結合力上位の標的候補群に対し

STRINGを用いたエンリッチメント解析を実施し生物学的機能を類推する。本パイプラインはGitHubで公開済みであり、一般的なGPU搭載Linux PCであれば即時導入可能である。化学物質の入力は構造ファイルのほかSMILES形式でも可能である。

解析例として国内で致死的な腎障害が社会問題となった紅麴サプリメント中混入物質プベルル酸を供試した。ヒトとマウスで共通してプベルル酸と高い結合力を示したタンパク質は21000種超の中でわずか7タンパク質であり、内訳はイノシトール輸送体SMITやイノシトールオキシゲナーゼMIOXなどミオイノシトール関連タンパク質に集中していた。SMITは腎の浸透圧恒常性維持を担い、この阻害は近位尿細管壊死というプベルル酸と類似した病態を示す事が知られており、標的候補として有望であり今後の実験的検証が望まれる。

本Binding Proteomics解析は下記の点で実験科学の諸研究室へも高い親和性を持つと期待される。

利便性：一度実装が済めば、SMILES一行を入力するだけで計算は自動で実行される。

解釈性：上位タンパク質をエンリッチメント解析で束ね直し可読性が高い。またタンパク質-結合カリスト自体も出力されるため個別のタンパク質への解釈も容易。

種差の評価：配列情報がある限りヒトだけでなくマウス等の構造プロテオームにも同手順で適用可能。野生動物にも拡張しやすい。

NAMs時代の新しいオミックス解析の一環として本Binding Proteomics解析が幅広い研究に応用される事を期待し筆をおきたい。

出典: Hayama T, Sugawara R, Kamata R, Sekijima M, Takeda K. Comprehensive molecular docking on the AlphaFold-predicted protein structure proteome: identifying target protein candidates for puberulic acid. *Journal of Toxicological Sciences*. 2025;50(7): 309–324.

<https://doi.org/10.2131/jts.50.309>

Information

第27回日本内分泌攪乱物質学会研究発表会

“折伏摂受と水滴石穿

～この世界は誰のもの？持続可能な共生への道～”

- 開催：2025年12月11日（木）～12日（金）
- 会場：文部科学省研究交流センター（つくば市）

■実行委員長：

久保和彦（千鳥橋病院 副院長）

松島綾美（九州大学大学院理学研究院教授）

■演題募集期間：

2025年10月9日(木)まで 10月16日まで延期いたしました

■参加登録：

早期登録／2025年11月10日（月）まで

通常登録／2025年11月11日（火）以降は、通常登録

■参加費：

		早期登録 11月10日まで	通常登録 11月11日以降
研究発表会			
会員	一般	6,000円	8,000円
	大学院生・学部生・研修医	1,000円	2,000円
非会員	一般	9,000円	11,000円
	大学院生・学部生・研修医	4,000円	5,000円
懇親会			
	一般	5,000円	
	大学院生・学部学生・研修医	3,000円	

※各種申込、プログラムはこちら

<https://jsedr.org/research.html>

皆様のご参加、演題登録お待ちしております。

■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

本号は、田辺信介先生のご功績を振り返る追悼特集と、新規アプローチ手法（NAMs）を特集する研究最前線の二本柱で構成しました。

本校の編集にあたり、改めて、田辺先生が国内外の研究者に残された影響の大きさを実感するとともに、我々がその志を引き継いでいく責務を強く感じます。

また、NAMsに関する多様な研究紹介は、未来のリスク評価の方向性を示すものであり、学会としても積極的に発信を続けてまいります。

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