

この10年、環境ホルモンが人間や野生生物にどのような影響を与えるかということが、大きな問題にされてきた。人や野生生物に直接、悪影響を及ぼす物質は「化学物質の審査規制に関する法律」により、すでに規制されているのだが、弱い作用や低濃度の影響については検討されてこなかった。「直接死ぬことがなければ安全だ」と解釈されてきたわけだが、実は、それは正しくない。

たとえば、遺伝子組み換え作物の規制、狂牛病の恐れのある肉の輸入規制、輸入作物の残留農薬の規制といった取り組みは、より安全な生活の保障と、確率的には極めて低いながらも起こりうる事態の可能性をさらに下げることが目的としている。環境ホルモン問題もまた、同じ状況にある。

ヨーロッパ連合では、化学物質の安全性の試験を、製造者や輸出入を請け負う業者が責任を持って行うことを義務付けた「REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals)」という法律が作られ、施行も間近になっている。一方で、わずかにしろ何らかの問題が指摘される物質は、安全性が保障されるまで使用しないという「予防的原則」を適用することも一般化しつつある。環境問題には、作用メカニズムは科学的に解明されるべきだという側面と、その成果をいかに社会に還元すべきかという二つの側面がある。社会への還元という点では、実験を行う科学者よりも、法律学者や社会学者の意見が有効である場合が多い。

### 発生過程のいつ、どのように作用するのか？

ここで、私たちの研究について述べたい。私たちは、女性ホルモンやホルモン様の化学物質が、生物の発生過程のどの時期に、どのくらい作用しているかということと、そのときにどのような遺伝子が機能しているのかを検討している。これらは、1950年代に始まった私の恩師の世代の研究をルーツにしている。まず、妊娠中のマウスや生まれたばかりのマウスに女性ホルモンを与えると、雌ではやがて膣がんや子宮がんが発生することが



図2 実験に用いられている、さまざまな生物。それぞれの女性ホルモン受容体の遺伝子が解析されることにより、生物としての系統・進化や性分化のしくみなども明らかにされることが期待されている。

1960年代にわかった。その10年後には、1940年から70年代に、流産を防ぐために妊婦に処方された合成女性ホルモン(DES)が、低い頻度ながら、生まれた女児に膣がんや子宮形成などの「DESシンδροーム」を引き起こしていたことも明らかになった。

現在、私たちは、胚から発生する過程にあるマウスに、特定のタイミング(臨界期)で女性ホルモンが作用すると、膣の細胞で女性ホルモン受容体が永久的にリン酸化され、細胞の増殖に関連する遺伝子(上皮成長因子関連遺伝子)のスイッチをオンにする指令が出続けることを明らかにしている。さらに、女性ホルモンがどのような遺伝子のスイッチを調節しているかという点についても、遺伝子のオンとオフのようす(遺伝子発現)を網羅的に解析できるマイクロアレイを用いて調べている。

環境ホルモンの疑いのある物質の多くは、女性ホルモン受容体に結合して、女性ホルモンのように作用してしまう。私たちは、野生動物の女性ホルモン受容体がヒトとマウスでどう異なるのかを明らかにするために、さまざまな動物の女性ホルモン受容体遺伝子を取り出し、女性ホルモン類似物質との作用メカニズムなども検討している。この研究は、女性ホルモン受容体遺伝子の塩基配列を基にしているため、生物としての系統や進化を

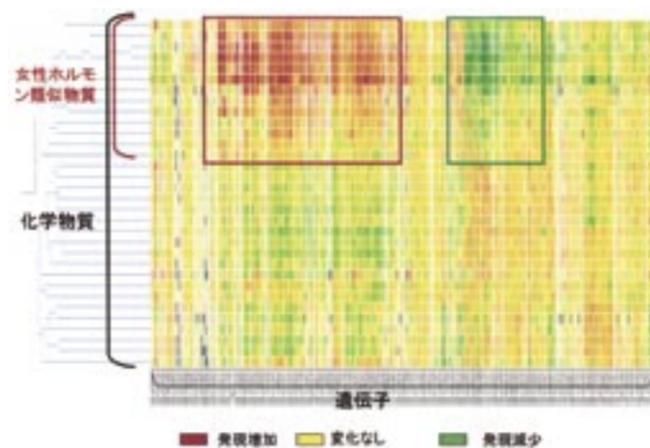
調べることもつながる。

さらに、各国の研究者とともに、さまざまな動物種の遺伝子ライブラリーを保存して共同利用する「Gene Zoo (遺伝子動物園)」も作りつつある。これまでに、爬虫類のアメリカワニ、ナイルワニ、カメなどの受容体遺伝子が鳥類に極めて近いことを突き止め、現在は、両生類のオオサンショウウオ、イモリ、数種のカエル、ローチ、カダヤシ、トゲウオ、雌雄同体のマングローブキリフィッシュについて、それぞれの女性ホルモン受容体の遺伝子を解析しているところである。また、巻貝のイボニシには女性ホルモンが結合する受容体がないことも明らかにし、脊椎動物の祖先であるナメクジウオ(脊索動物)に同様の受容体があるかどうかを解析中である。

### 性分化や病気と環境要因

環境ホルモンは動物の性比を乱すともいわれているが、実は、多くの動物では、雌雄を決める仕組みそのものがわかっていない。たとえば、アメリカワニでは生息温度の高さが、雄になるか、雌になるかを決定している(温度依存性性分化という)。卵を33°Cで育てると雄に、30°Cでは雌になるのである。ただし、このときに微量の女性ホルモンが卵に入ると、雄になる温度でも雌になることがわかっていて、オオミジンコについては、ふつつ

図3 トキシコゲノミクス、エコトキシコゲノミクスの例。どのような化学物質によって、どの遺伝子の発現に影響が及ぼされるのかが、マイクロアレイを用いて網羅的に解析できる。



は雌が雌を産む単為生殖で増えるが、ある物質が存在すると雄を産むようになることがわかり、私たちはその物質を特定することに成功した。現在は、これらの遺伝子を整理し、ワニの温度依存性性分化やミジンコの性分化に関わる遺伝子の解明に取り組んでいる。

これまで、病気の原因という病原体や遺伝子ばかりが取り上げられ、環境要

因が重大視されることはほとんどなかった。しかし、最近のさまざまな研究成果は環境要因も病気の要因として重要であることを示唆しており、その認識もようやく一般化しつつある。環境問題を分子生物学から探るため、私たちは新たに、化学物質の影響を遺伝子発現の強弱によって解析する手法(トキシコゲノミクス、エコトキシコゲノミクスなどと呼ばれる)を



井口泰泉(いぐち・たいせん) 学術用語だった「環境中にあるホルモン様物質」を一般にもわかりやすい「環境ホルモン」と訳し、早い時期に、その危険性を指摘したことでも知られる。河川に生息するオスのコイを調査し、精巣に多くの異常がみられることや、女性ホルモンの刺激がないと作られないタンパク質がみられることを明らかにし、社会に大きな反響を与えた。

立ち上げつつある。基礎生物学を応用することで、環境と生命現象との関わりを理解し、地球環境の保全や生物多様性の保存に貢献していくこと。それが私の研究目的であり、夢である。

## マウスの赤ちゃんとの日々

### 中村武志

総合研究大学院大学基礎生物学専攻4年



基礎生物学研究所(以下、基生研)において、2000年に設立されたばかりの統合バイオサイエンスセンターは、外から見るとまるで要塞。岡崎市内にはそれほど高い建物がないので、9階もあるこの建物は奇妙にもみえる存在です。私が在籍している分子環境生物学研究部門(井口研究室)では、私たちを取り巻く化学物質の影響について、マウス、アメリカワニ、イモリ、オオミジンコ、ナメクジウオなどのさまざまな生物種を用いて、研究を続けています。そのなかで、私は「胎児期の女性ホルモン投与と、成熟後のガン化の誘導」について検討しています。

通常、細胞の増殖は卵巣で生産されている女性ホルモン(主にエストロゲン)によって制御されているのですが、生まれたばかりのマウスに女性ホルモンを注射すると、その後、卵巣を摘出して体内のエストロゲンがない状態にしても、細胞が増殖し続けることがわかってきました。一方で、成熟したマウスに女性ホルモンを注射しても、細胞増殖は一過性にしか生じないこともわかっています。

出生前後に、どのようなメカニズムによって、女性ホルモン作用に恒久的なスイッチが入るのか、なぜ細胞が不可逆的に増殖するようになるのかを、分子レベルで解明することが私の研究の目的です。

日常的に、生まれたばかりのマウスを使いますが、動物室で飼育や管理、注射などをするのはとても大変です。とくに、夏場は湿度が上がると、ひどい動物臭のなかで飼育室を掃除するのは一苦勞です。もちろん、生物学を学ぶ上で、生物と接していくのは大切なことなのですが……。

基生研にいる大学院生たちは、酒好きも多く、研究者らしい(?) 個性的な人間が多いように思います。研究室間の交流も盛んで、学生間の結束も強く、学生主体でセミナーや講演会を開催することもあります。まわりに飲食店がほとんどなく、生活は多少不便ですが、基生研には研究するための最高の環境が整っています。