

研究室紹介

麻布大学獣医学部

比較毒性学研究室

教授 代田真理子



比較毒性学研究室は麻布大学獣医学部動物応用科学科に所属している。動物応用科学科は、人と動物の共生を目指して、動物の様々な機能を人間生活に活用するための知識と技術を習得し、人と動物に関わる諸分野で活躍できる専門技術を備えた人材の養成を目的とした4年制教育を行っており、獣医師養成教育を行っている6年制の獣医学科とともに獣医学部を構成している。麻布大学は獣医系大学としては歴史が長く、1890年に現在の東京都港区南麻布に「東京獣医講習所」として開設された。その後「麻布獣医学校」となったが、震災により焼失したため1947年に現在の所在地である相模原市淵野辺に移転し、昨年（2015年）創立125周年を迎えた。動物応用科学科は1976年に麻布大学の前身である麻布獣医科大学に家畜環境学科として開設され、40周年を迎える。1980年に大学の名称が麻布大学へと変更された際に学科の名称も環境畜産学科に改められた。しかし、畜産学で蓄積された知識が様々な分野で活用されるのに伴い、他の畜産系学科と同様に、学科が対象とする領域も家畜による食料生産を目的とする畜産学からさらに幅広い領域へと展開するようになったため学科の改組が行われ、1994年に動物応用科学科が誕生した。比較毒性学研究室は、その翌年の1995年に開設された。当初は実験動物を用いて人の健康に資する教育と研究を行う研究室として「動物試験・毒性学研究室」の名称が付されていたが、1997年に現在の「比較毒性学研究室」に改められた。

比較毒性学研究室は教授および准教授各1名で構成され、それぞれ独立したテーマで研究を行っている。現教授の代田真理子は、2009年10月に財団法人（現一般財団法人）食品薬品安全センター秦野研究所から着任し、政岡俊夫初代教授（前学長および前理事長）の後を受けて2012年から現職を務めている。専門は、生殖発生毒性である。毒性学では化学物質が生体に接触することを「曝露」というが、生殖発生毒性とは出生前、出生後、あるいは多世代にわたる化学物質曝露が曝露を受けた個体あるいは後世代の生殖能力や胚胎児の発生、出生後の発育、分化、発達に及ぼす有害な影響を指す。医薬品や農薬などの製造販売承認申請では、実験動物を用いた生殖発生毒性評価が必須とされている。こうした承認申請に用いる評価では、定められた項目を定められた方法で調べる定型の実験が行われる。生殖発生毒性を評価するための定型の実験は、個体の発生から性成熟に至るまでの間の生殖と発生に関わる主要なイベントについて、それに及ぼす化学物質の有害な影響を、曝露を受けた量との関係から考察することができるように計画されている。このような定型の実験から、影響が及ぶ範囲や影響の程度

を知ることができ、その成果は化学物質の安全管理に直接利用される科学的資料となる。しかし、定型の実験では毒性の表現型を知ることにはできても、その背後にあるメカニズムを解明することは難しい。毒性メカニズムを知ることが、例えば類似した構造や機能を有する化学物質の生殖発生毒性を推定し、比較することを可能にする。また、新たな評価方法を構築し、生殖発生毒性評価システムを強化することも可能になる。さらに、生物が進化の過程で培った有害物質に対する生体防御システムを知る手がかりにもなる。これらのことから、われわれのグループは、生殖発生毒性の基礎科学ともいえる生殖内分泌学、生殖生物学、発生学に立脚して毒性メカニズムの解明と評価方法の確立を目指した研究を行っている。

現在、大学院博士前期課程の学生3名、学部学生15名ならびに研究生1名が所属し、太田 亮客員教授の協力を得て研究指導にあたっている。われわれの主な研究テーマは「内分泌かく乱化学物質による遅発影響とその出現メカニズムの解明」であるが、研究室開設の趣旨である「実験動物を用いて人の健康に資する教育と研究を行う」に沿って、生殖発生毒性評価で用いられているアウトブレッドラットの他に、近交系ラットおよび遺伝子改変ラットを継代維持し、それぞれの特徴を利用して生殖発生毒性評価のための基礎的研究を行っている。未発表のデータが多いため、詳細な研究内容の紹介は割愛するが、「内分泌かく乱化学物質による遅発影響とその出現メカニズムに関する研究」は、人においても動物においても高次機能が分化発達する新生期におけるエストロゲン活性化学物質の経口的な曝露の影響とそのメカニズムを明らかにすることを目的とした研究である。この研究ではモデル化合物とした17 α -ethynylestradiol (EE) を、ラットにおいて脳の性分化臨界期であり原始卵胞形

成期にあたる新生期の雌に用量を変えて経口投与すると、原始卵胞の消長には影響を及ぼさないものの、血中濃度をほとんど変動させないと考えられるきわめて僅かな用量のEEでも性成熟後の性周期回帰停止の促進などの遅発影響が認められるようになることを示している。近年、エストロゲンによるフィードバック機構に関する新たな知見が次々に示されているが、毒性学的アプローチによって遅発影響出現のメカニズムを解明していきたいと考えている。

生殖発生毒性評価のための基礎的研究では、近交系ラットのHatanoラットを用いている。Hatanoラットはシャトルボックス条件回避学習試験における回避率を基にSprague-Dawley系ラットから分離確立した近交系ラット(Hatanoラット)で高回避系(HAA)と低回避系(LAA)の2つの亜系統がある。両系統の間には、乳仔期の発育、眼瞼開裂時期、母性行動、性成熟期、精子運動性など、生殖発生毒性の種々の評価項目に明確な系統差が認められている。この系統差を利用してこれらの評価項目の変動要因などを探索している。また、名古屋大学大学院生命農学研究科上野山賀久准教授からKiss1-TdTomatoラットの提供を受け、これを交配して得られたKiss1遺伝子ノックアウトラットを用いて、キスペプチン欠損が性腺の発育および機能に及ぼす影響を検索している。これらのユニークな特性をもつラットを用いた研究から得られる知見は、化学物質曝露によって修飾される複雑な生殖発生現象の理解に大きく資するものと考えられる。

以上のようにわれわれの研究はメカニズムの解明といながらも応用的な側面が大きい。今後も基礎科学によってもたらされる興味深い多くの新知見を生殖発生毒性研究に取り入れていきたいと考えている。