

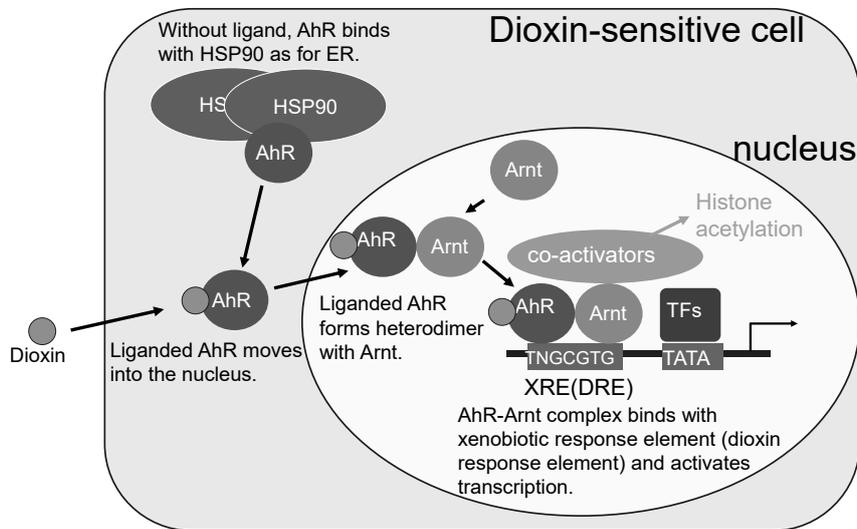
### 藤井義明氏：ダイオキシン受容体研究を通じた新たな内分泌攪乱の概念を提唱

執筆者

鯉 淵 典 之

群馬大学大学院医学系研究科 応用生理学分野 教授

以前「環境ホルモン」とも呼ばれた内分泌攪乱物質(環境中に存在し、生体の内分泌機能を攪乱する物質)の多くはエストロゲン受容体をはじめとする核内受容体に作用し、生体内のホルモン作用を抑制／促進し、健康影響を生ずる。しかし、ほとんどの化学物質は内因性リガンドに比べ、受容体との結合親和性は弱く、あくまで受容体作用の「修飾物質」という位置付けであった。したがって、環境中に存在する濃度では、健康影響の懸念はあるものの、実際の影響は僅かであろうとの考えがあった。実際、1日許容摂取量は数十 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっているものがほとんどである。一方、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(TCDD)を始めとするダイオキシン類は毒性が強く、環境中に存在するような低用量でも毒性を生じる可能性が考えられていた(許容摂取量4 pg/kg/日)が、毒性発現メカニズムについては明らかではなかった。東北大学藤井義明教授のグループは解毒酵素の一つシトクロムP450遺伝子のクローニングを世界に先駆けて行い、その際cis-acting elementとして核内受容体の一種アрил hidrocarbon受容体(AhR)を同定した。その後一連の研究を経て、ダイオキシン類がAhRの外因性リガンドであり、ダイオキシンの毒性発現がAhRとの特異的結合により生じることを明らかにした。また、TCDDのヒトAhRへの解離定数(kd)は4~20 nM(マウスAhRでは0.42 nM)と、エストロゲンとエストロゲン受容体とのkd(1~5 nM)と遜色ないことがわかり、外因性物質に特異的で高親和性の受容体が体内に存在することが明らかとなった。言い換えれば、ホルモンと同様に低用量でも特異的受容体を介して毒性を発揮できる物質が環境中に存在することがわかった。このことは世界中で大きな話題となり、内分泌攪乱の考え方を転換させることになった。結果は日本のマスコミでも広く報道され、日本での「環境ホルモン」問題勃発の一つのきっかけになった(明らかとなった作用機構は下図を参照)。



Molecular mechanisms of dioxin action.