

計画 5-3

サルにおけるフタル酸エステルの体内動態の研究

矢野一行（埼玉医大・化学）・浅岡一雄（京都大・霊長研）

フタル酸エステルはプラスチックの可塑剤として長年使用されてきたが、近年内分泌攪乱作用が知られたため大規模な汚染と健康影響の調査が進められている。これまでに我々は日本の野生および飼育のサルについてフタル酸エステルの取り込みが広く多量に生じていることを明らかにしてきた。

今年度はこれまでの結果について海外学会で発表を行った (1)。また、取り込まれたフタル酸エステルの体内動態を明らかにするため、臓器および胎児への移行を調べる実験研究を行った。成体サルにフタル酸エステルを皮下投与してフタル酸エステルの消長を調べると代謝は初期の速い消失が短くおきたのち遅い消失が長く続いた。このことは残留の可能性を示唆している。また妊娠サルにフタル酸エステルを皮下投与して胎児への移行を調べると胎児の血液およびサイ帯血にフタル酸エステルの移行が認められた。母体の代謝機構を抜けたフタル酸エステルは胎盤を通過して胎児に移行していることを示している。サルの胎盤の組織構造はヒトに極めて類似していることを考慮するとサル胎児での結果はヒト胎児で同様に生じると推論される。

1) Yano, K., Asaoka, K., Moriguchi, T., Sakamoto, Y., Katayama, H. (2000) Environmental distribution of suspect endocrine disruptors, di (n-butyl) -phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate, in Japan. American Chemical Society, 220th National Meeting (August 20-24, 2000, Washington D.C., USA). Book of abstracts 2: ENVR-261.

計画 5-5

細胞を用いた環境化学物質に対するサルの耐性の研究

川島誠一・楠畑かおり（都臨床研・分子制御）

環境化学物質による損傷に対する生体の耐性は、その生物の組織や細胞が有する解毒代謝酵素の活性に大きく依存すると予想される。これまでの共同利用研究においてサル臓器に発現が誘導される解毒代謝酵素は各種の環境化学物質により質および量が大きく異なっていた。

今年度はこれまでの結果を活用して環境化学物質の標的組織を研究するため、組織や細胞が持つ解毒代謝酵素の差異および損傷に対する差異を検討した。サルについては今まで調査の少なかった胎児の組織について調べた。サル胎児の肝臓と脳組織における解毒代謝酵素の活性は成体サルの約 10 分の 1 と少なかった。また RT-PCR をもちいた mRNA 量の分析においても同様であった。胎児の臓器では解毒代謝酵素は転写と翻訳において発現が低下していた。このことは胎児において環境化学物質の浸入があっても解毒代謝は行われ難いことを示している。

ヒトの血液ガン細胞を用いて各種の環境化学物質の作用を調べた。いくつかの化学物質において細胞の死滅を生じるものが見いだされたため、引き続き研究中である。

計画 5-6

サルにおけるビスフェノール A の解毒代謝の研究

三輪倫子（酪農学園大・獣医生化学）

人工的な化学物質でホルモンと類似の働きをして微量で生物の機能に大きな影響を与える物質は外因性内分泌攪乱化学物質、通称環境ホルモンと呼ばれ、現在 WHO は 67 種物質に環境

ホルモンの可能性を指摘している。その一つにビスフェノール A (BPA) があり、ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料として食器、歯科材料や缶詰の内コートに使用されている。最近、給食用食器を替える自治体もでて社会問題となっている。そこで今回、ヒトに最も近縁な動物であるサルを対象に、個体での BPA の動態と代謝を担う酵素について研究した。

ニホンザルの皮下に BPA を投与して血中の消失を測定した。サルの体内で BPA は主に血漿に含まれて循環し減少していった。二相性の減少を示すことから二種以上の代謝酵素系からなっていると示唆された。サルの臓器からオルガネラを遠心法で分離して BPA のグルクロン酸抱合活性を測定したところミクロソームに酵素は存在していた。酵素量は高い順に肝臓、腎臓、小腸であり、脳での活性は大変低かった。

サルに入った BPA は血漿で運搬され、肝臓ミクロソーム中のグルクロン酸抱合を主とする数種の代謝酵素により解毒代謝されることが明らかとなった。

計画 5-7

子宮内膜症における SLPI の関与とそれに対する環境ホルモンの影響

尾崎康彦・鈴森伸宏・青山和史 (名古屋市立大・医・産科婦人科)・浅岡一雄 (京都大・霊長研)

近年ダイオキシンなどの環境ホルモンと子宮内膜症との関連が報告されている。ダイオキシンがカテプシンを抑制するという報告があり、Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) がカテプシンの阻害作用を持つことから、SLPI がカテプシンなどのプロテアーゼを抑制しダイオキシンの内膜症発症機序に関与をすることが推論される。内膜症はサル、ヒトなどの霊長類において高頻度に発症することが報告されているため、本研究では内膜症における SLPI の関与とそれに対する環境ホルモンの影響をサルで検討することを目的として研究した。

多数のサルより採血した検体を用いて、内膜症血中マーカーおよび SLPI を測定した。内膜症マーカーの高い個体 10 頭および低い個体 10 頭について SLPI を調べたが相関性は見いだされなかった。内膜症マーカーの高い個体について開腹して疾病を観察したところ子宮内膜症であることが確認された。

計画 6-1

霊長類における大腿骨の内部構造と力学的環境の関係

山中淳之 (鹿児島大・歯・口腔解剖 I)

現生霊長類の大腿骨を使って、骨の構造と運動との関係を調べた。材料はヒト、チンパンジー、テナガザル、アヌビスヒヒ、カニクイザル、ブタオザル、クモザル、ホエザル、ウーリーモンキーの大腿骨である。スパイラル CT による連続 CT 画像から大腿骨の 3 次元データを構築した。3 次元データに骨密度を割り当てることにより、慣性主軸を計算し、これを骨の長軸とした。その主軸に垂直な断面を使って、断面特性値を計算した。また、主軸から各断面の重心までの距離を使って、長骨の湾曲度を定量化した。骨の長軸に沿って 10% ごとに断面特性値を計算し、前頭面と矢状面に関する断面 2 次モーメントの比、長軸からの各断面の重心のずれなどを調べた。

その結果、大腿骨においては、地上四足では、樹上四足に比べて、遠位から 30%~50% の部位で矢状方向に大きな曲げ強度が要求されることが示された。この要求に対する適応だと考えられる形態的特徴は、旧世界ザルに一般的に認められ、旧世界ザルの進化過程における地上四足