

提供日 2023/4/4  
タイトル 化学物質の内分泌攪乱活性の新規検出法  
担当 静岡県公立大学法人 静岡県立大学  
食品栄養科学部 環境生命科学科 教授 小林 亨  
連絡先 TEL:054-264-5782



静岡県立大学記者提供資料

## メダカ孵化仔魚を用いた化学物質の 内分泌攪乱活性の新規検出系を確立

### ◎研究成果のポイント

- ・自発性摂餌開始前のメダカ孵化仔魚を用いた化学物質の「視床下部-下垂体-生殖腺軸に作用する内分泌攪乱活性」を総合的に検出できるスクリーニング系を確立
- ・従来法のように単一の内分泌攪乱活性（例えば、女性ホルモン様、男性ホルモン様）の検出ではなく、複数の検出法を組み合わせることで化学物質や実環境水中の内分泌攪乱能を総合的に（多種類の内分泌攪乱活性を同時に）検出できる
- ・本研究による方法は、OECD テストガイドライン（化学物質やその混合物の安全性を評価するための国際的に合意された試験方法）の動物試験に該当せず、動物愛護の観点からも有用なスクリーニング法である

### 1 概要

静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府環境科学専攻の渡邊明帆（令和元年度博士前期課程2年）、小林 亨教授（研究代表者）、明正大純助教らの研究グループは、自発性摂餌開始前のメダカ仔魚の「視床下部-下垂体-生殖腺軸（HPG 軸）」に作用する化学物質の内分泌攪乱活性を、複数の検出法を体系的に組み合わせたスクリーニング系を用いて、ピル（避妊薬）の主成分であるレボノルゲストレル（LNG）の内分泌攪乱活性とその有害影響について検討しました。その結果、LNG が男性ホルモン活性だけでなく、女性ホルモン活性を有すること、そして、メダカ胚への LNG の曝露は、その濃度に依存して、遺伝的メスのオス化（オスへの性転換）だけでなく、遺伝的雄のメス化（メスへの性転換）をもたらすことを初めて明らかにしました。さらに、LNG 曝露によるメス化は LNG 自身の有する女性ホルモン活性によることを明らかにしました。

**本研究による成果は、生態系におけるヒトから排出された医薬品による内分泌攪乱活性の影響解明および、化学物質、実環境水中の内分泌攪乱活性の総合的な評価への貢献が期待できます。本研究成果は、環境科学分野の国際学術雑誌「Science of the Total Environment」に2023年3月13日付でオンライン掲載されました。**

論文タイトル : Levonorgestrel causes feminization and dose-dependent masculinization in medaka fish (*Oryzias latipes*): Endocrine-disruption activity and its correlation with sex reversal

Watanabe, A., Myosho, T., Ushibashi, A., Yamamoto, J., Toda, M., Onishi, Y., Kobayashi, T.

*Science of the Total Environment*, 876 (2023) 1627490.

掲載 URL: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162740>

## 2 研究の背景

化学物質による内分泌攪乱問題では、ヒトへの健康影響のみならず、野生生物に対する影響についても広範な研究が進められており、最近では、下水処理等によって完全に除去できない水環境中の医薬品汚染による内分泌攪乱が注目されています（環境医薬品）。しかし、環境医薬品による内分泌攪乱の実態は未だによくわかっていません。例えば、人工避妊薬（ピル）の服用後、ヒトから排出された成分等が水生生態系に、どのような影響を及ぼしているかは、よくわかっていませんでした。また、環境医薬品の中には、複数種の活性を持つものや、他の化学物質と共存して作用を増強するもの等があり、従来の単一の活性のみを評価する方法では、その影響の実態を把握することが難しいことが課題でした。

## 3 研究の内容

研究グループでは、LNG をメダカ胚に曝露することの有害影響として、濃度依存的に遺伝的メスがオスに性転換すること、さらに、1 µg/L 以上の曝露濃度では遺伝的オスがメスに性転換することを見つけました。この原因を明らかにするために図 1 に示すような方法を組み合わせ、LNG の有する内分泌攪乱活性（男性ホルモン、女性ホルモン攪乱）の検討を行いました。

試験管内で男性ホルモンおよび女性ホルモン受容体への作用能等を調べた結果（試験管内転写試験）、LNG は男性ホルモン様活性に加えて、女性ホルモン様活性を有することが明らかとなりました。さらに、メダカ胚に LNG を曝露した時に、濃度に依存してメダカ体内で男性ホルモンによって起こる精巢分化開始因子（*gonadal soma-derived factor; gsdf*）の発現誘導を起こすこと、1 µg/L 以上の曝露濃度では、女性ホルモンによって誘導される卵膜構成分子：コリオゲニン H の発現が起こるとともに、*gsdf* の発現誘導が低下することが明らかとなりました。

以上のことから、① LNG が男性ホルモン活性だけでなく女性ホルモン活性を有すること、② メダカ胚への LNG の曝露は、濃度依存的に遺伝的メスのオス化（オスへの性転換）だけでなく、遺伝的オスのメス化（メスへの性転換）をもたらすこと、③ メス化は LNG 自身の有する女性ホルモン活性によること、を初めて明らかにしました。さらに、これら一連の LNG の内分泌攪乱活性の結果は、LNG をメダカ胚に曝露した時に起こる有害影響である雌雄性への影響（性転換による性比）の結果と一致していました。

このことは、本研究でみられた LNG 曝露で起こるメダカでの有害影響（雌雄性への影響）は、今回、用いた自発性摂餌開始前のメダカ胚～孵化仔魚における一連の内分泌攪乱活性（男性ホルモン、女性ホルモン攪乱）の検出によって評価できること、また、LNG の有する男性ホルモン、女性ホルモン様活性を同時に検出できることから、実環境水中の内分泌攪乱活性（男性ホルモン、女性ホルモン攪乱）を総合的に検出できることを強く示唆します（図 1）。

## 4 本研究成果の意義

本研究で示した自発性摂餌開始前のメダカ仔魚を用いた「HPG 軸に作用する内分泌攪乱能（男性ホルモン、女性ホルモン攪乱）を有する化学物質」のスクリーニング系は、有害影響をもたらす内分泌攪乱活性を検出できることを示唆します。最近、私たちが確立した**自発性摂餌開始前のメダカ仔魚を用いた新規の甲状腺ホルモン攪乱物質の評価系と併せることにより、生態系における内分泌攪乱能（男性ホルモン、女性ホルモン、甲状腺ホルモン攪乱）を有する化学物質の総合的な影響解明が期待できます。**

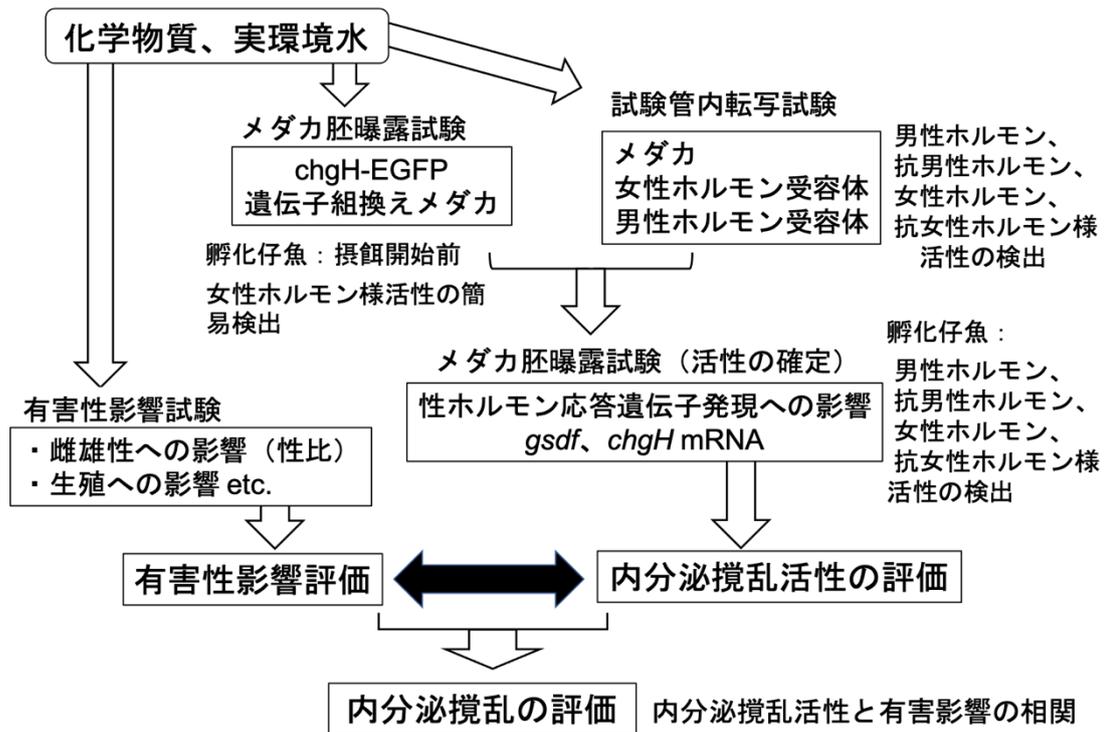


図1. メダカを用いた化学物質、実環境水中の内分泌攪乱活性検出と有害性影響との相関

※ 特記事項

本研究は、環境省の「化学物質の内分泌攪乱作用における日英国際共同研究」の一環として行われました。

【本件に関するお問い合わせ先】

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

静岡県立大学 食品栄養科学部 環境生命科学科 小林 亨

電話 054-264-5782

メールアドレス tohruk(ここに@を入れる)u-shizuoka-ken.ac.jp