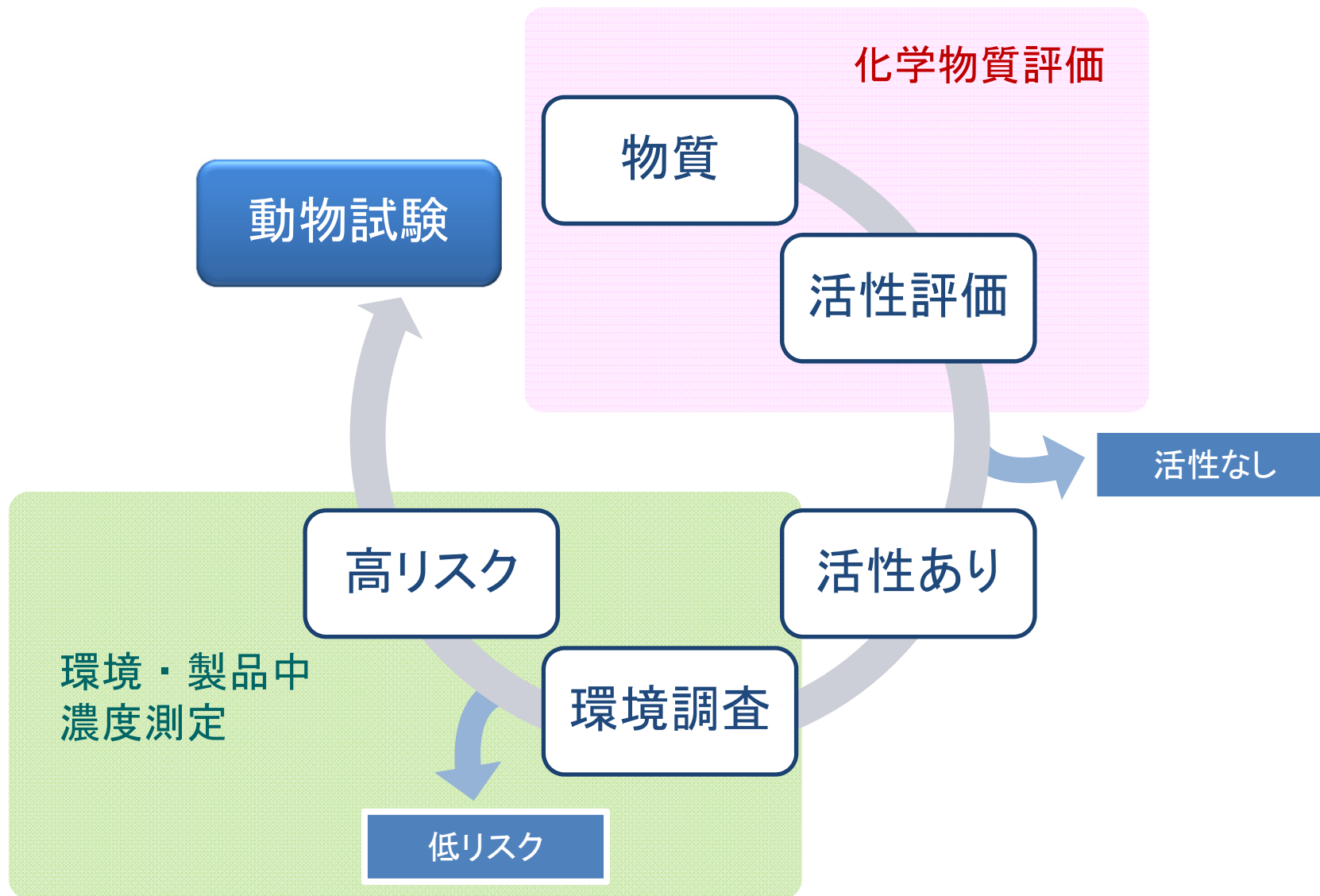


活性特異的濃縮基材と精密質量数による 内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法開発 (5-1552)

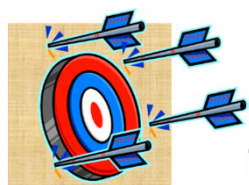
研究代表 中島大介（国立環境研究所 環境リスク研究センター）
研究分担 中山祥嗣（国立環境研究所 環境健康研究センター）
久保拓也（京都大学 大学院工学研究科）

内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定

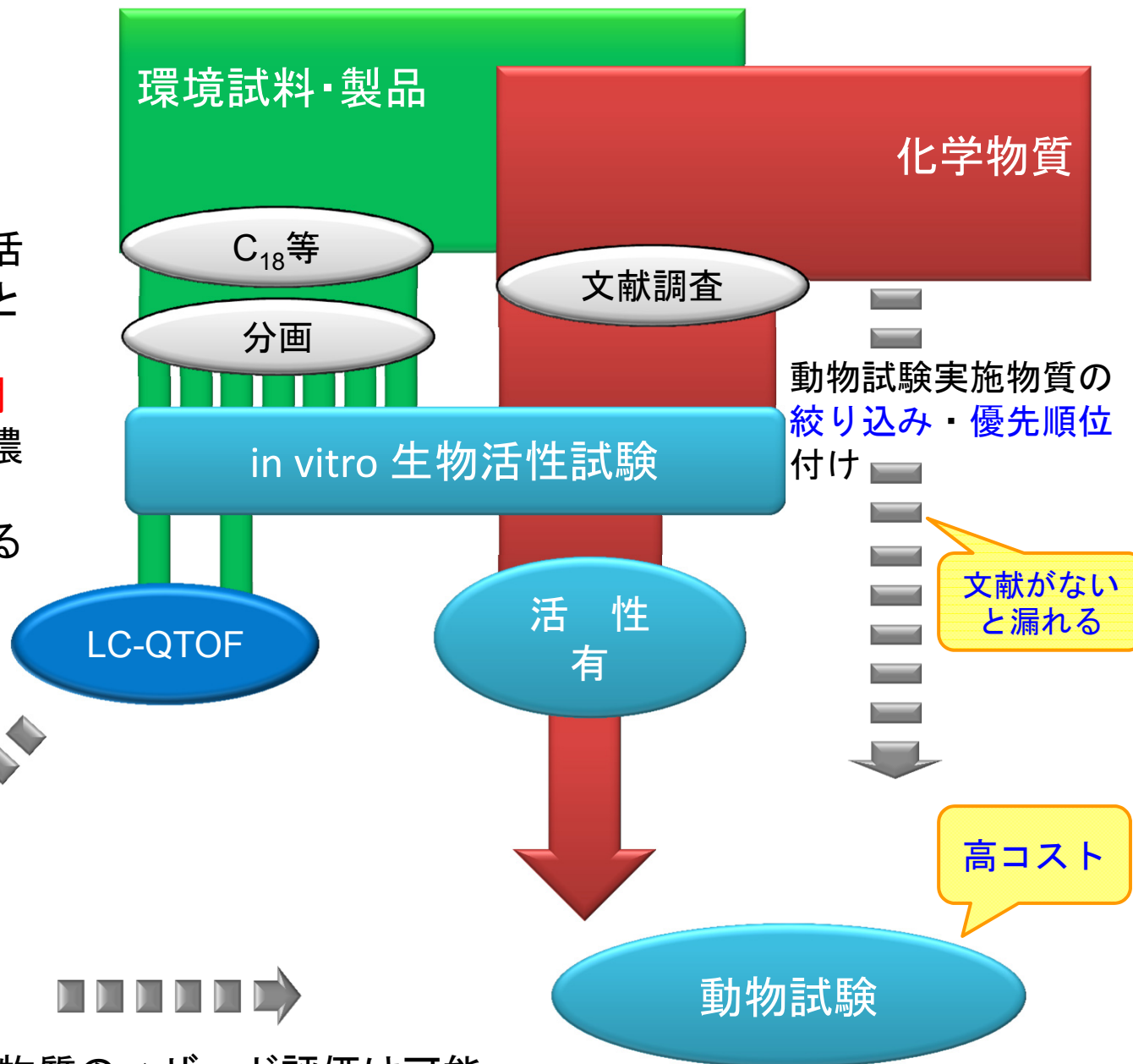


研究背景

- 濃縮等前処理過程で活性物質を逸失することがある.
- C₁₈等では、活性と関係なく脂溶性物質を濃縮し、選択性がない.
- 組成式から考えられる構造式は無数にあり、同定は事実上困難.



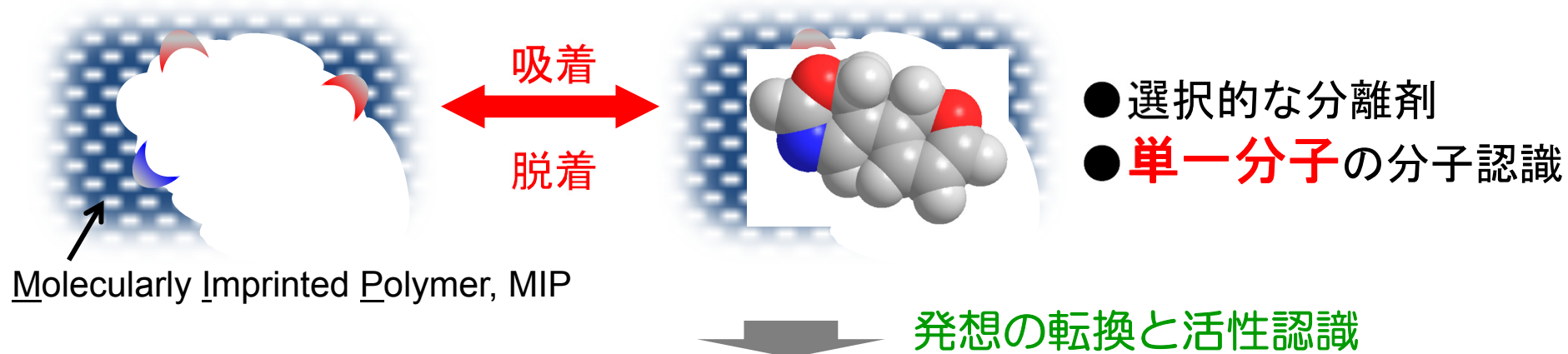
活性物質
同定・定量



- 化学物質のハザード評価は可能
- 環境試料や製品中の原因物質解明は困難

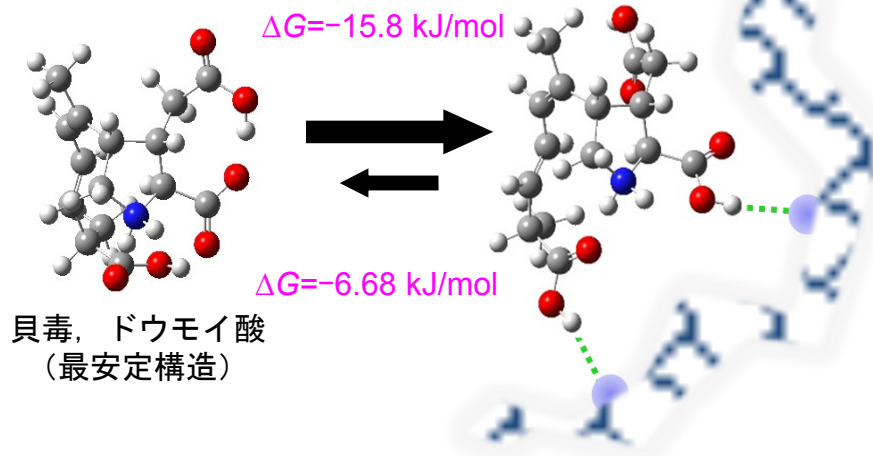
活性特異的濃縮基材の着想

分子インプリンティング（従来法）

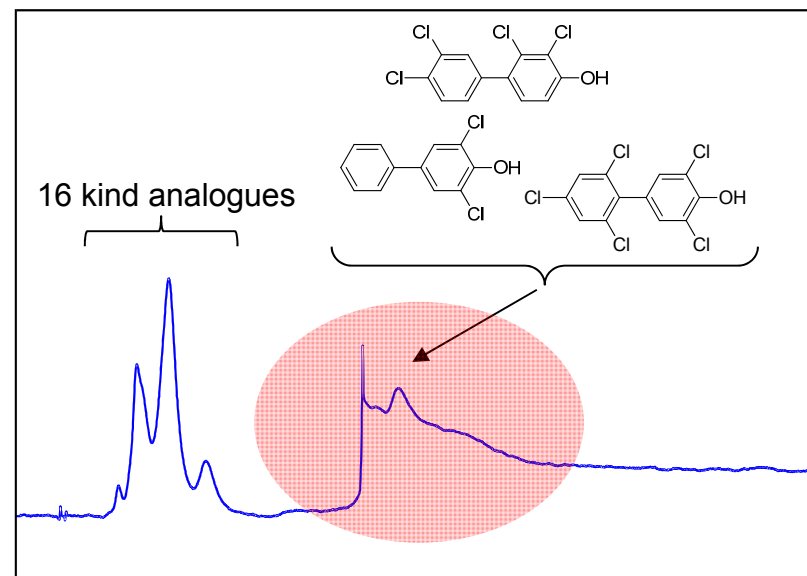


「ゆるい」認識場

Kubo, T. et al. *J Am. Chem Soc.*

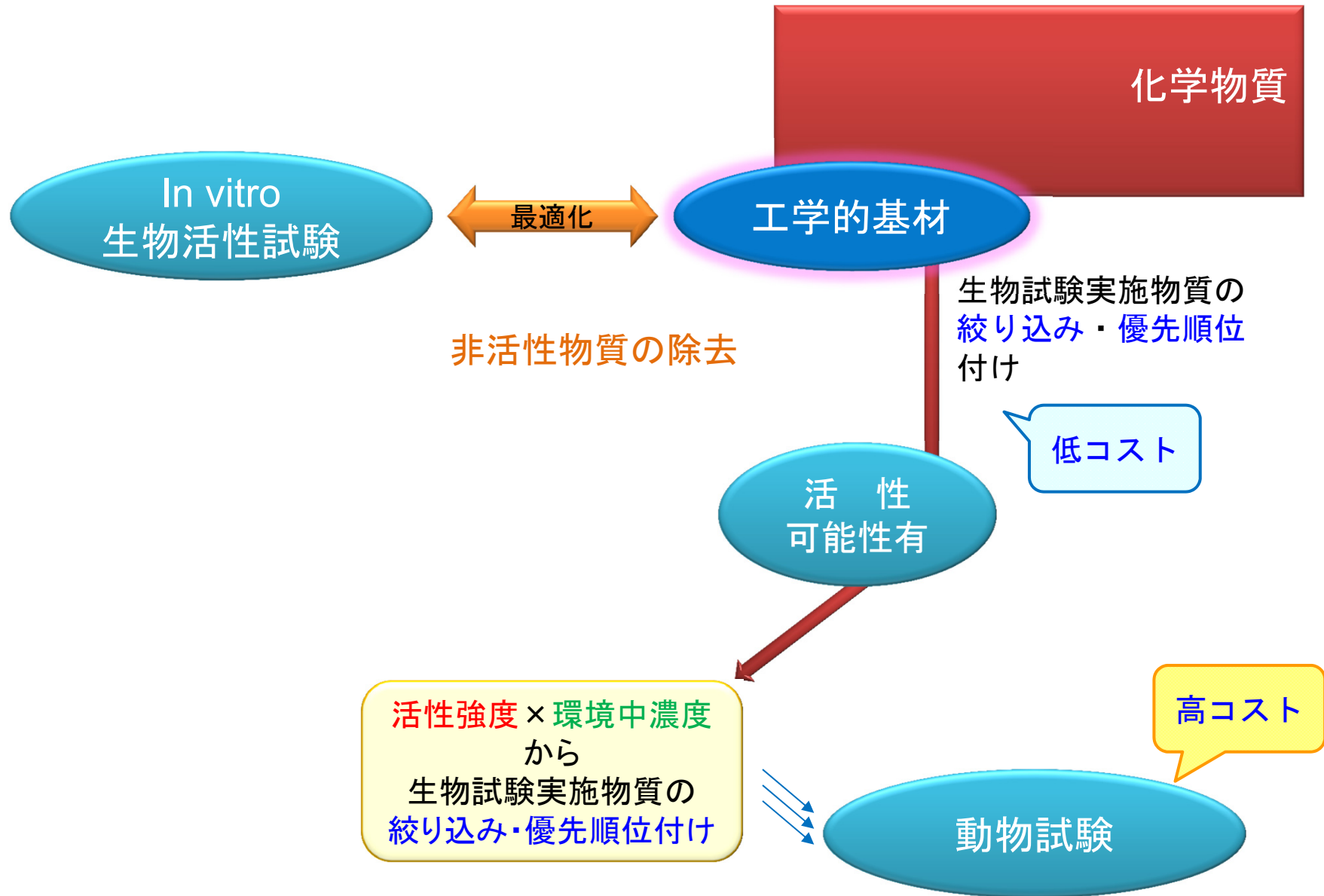


Kubo, T. et al. *Anal. Chim. Acta*

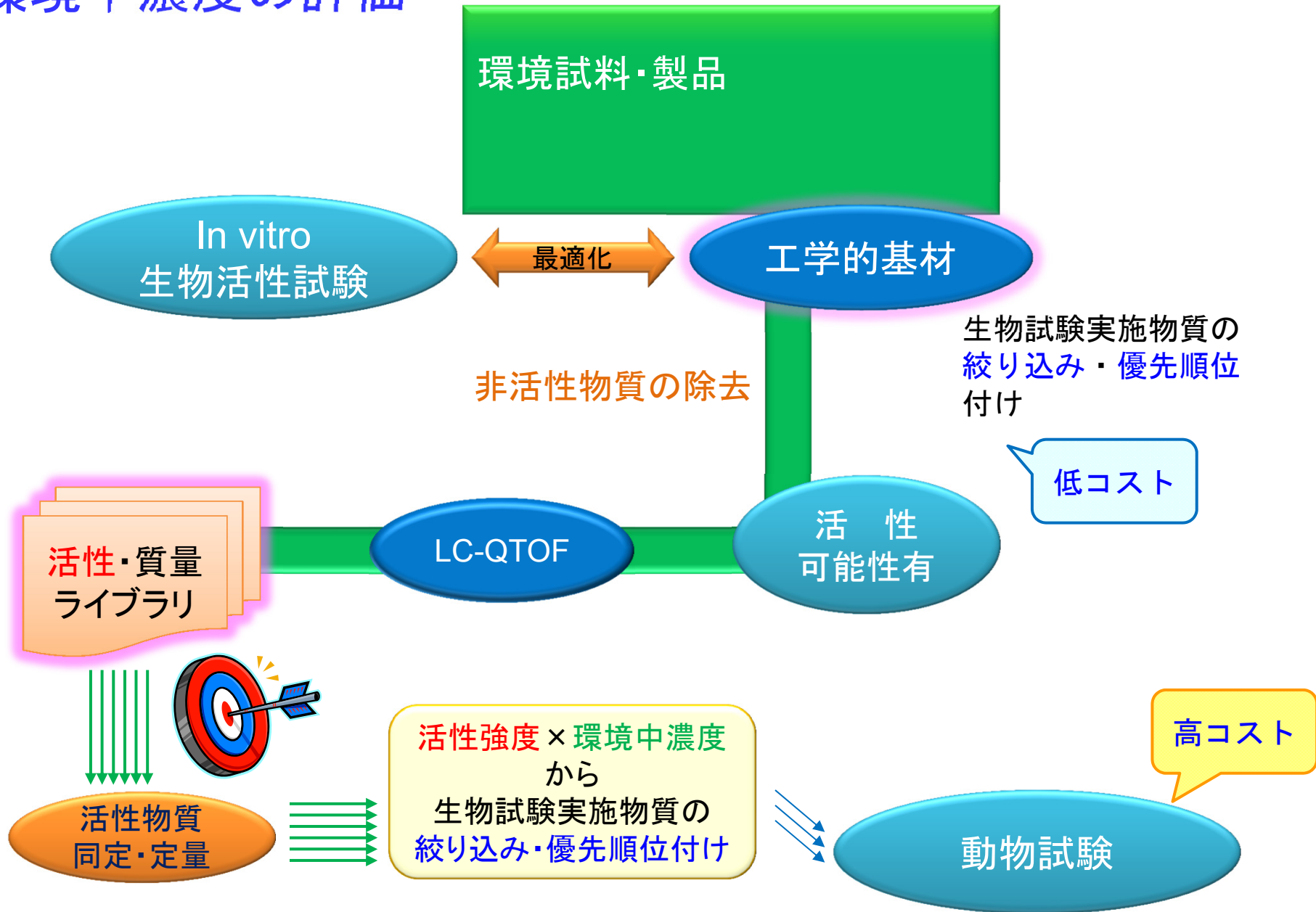


「受容体活性群」の分離

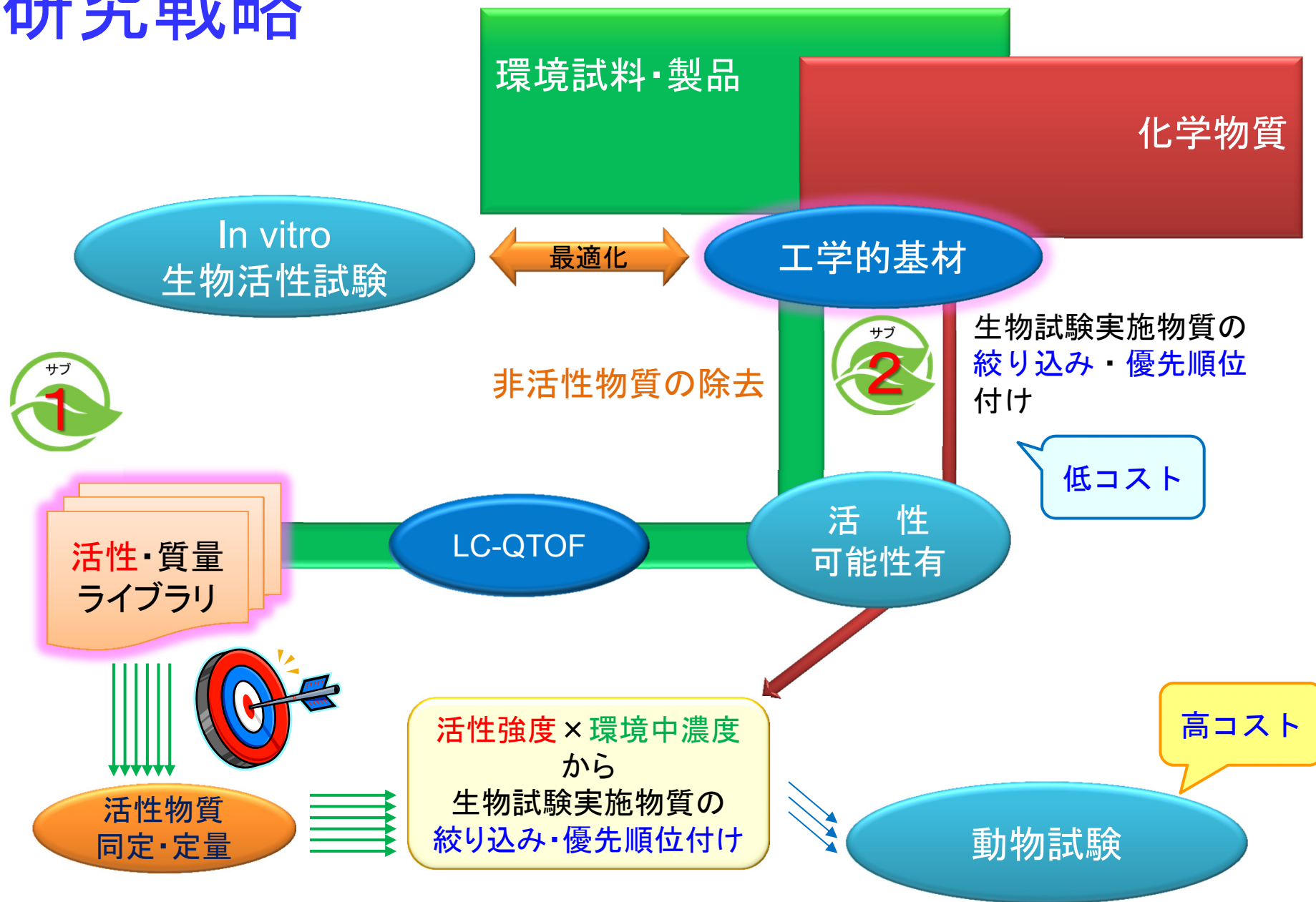
化学物質ハザード評価



環境中濃度の評価



研究戦略

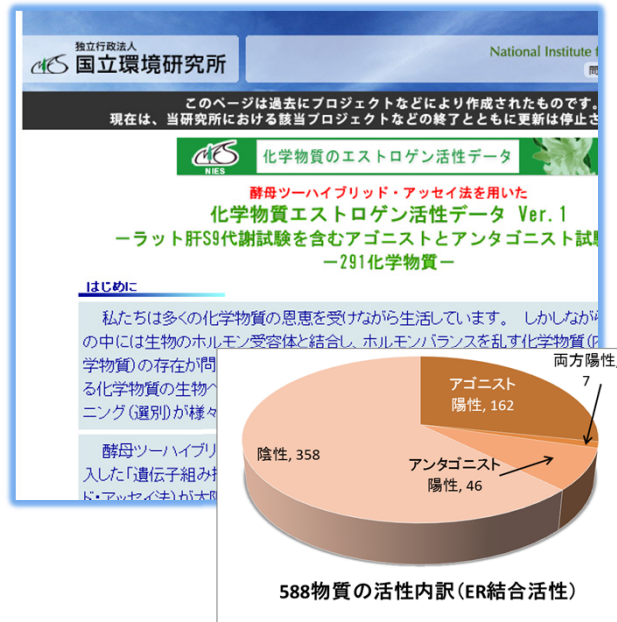


研究概要

- 本研究では、化学物質の活性構性相関に基づく固相抽出基材を用いる受容体結合活性＝内分泌かく乱作用の一次スクリーニング手法の開発を目的とします。また、同基材を用いて環境中の内分泌かく乱化学物質のオンライン迅速同定定量システムを構築します。
- (1) 活性物質多段階精密質量データベースの作成及び内分泌かく乱化学物質の迅速同定定量システム構築、(2) 活性選択的濃縮基材の作製とそれを用いた一次スクリーニングシステム構築、の2つのサブテーマから構成されています。
- これらの成果から、選択的分子鑄型吸着剤による物理化学的影響スクリーニング、活性物質精密質量データベース迅速スクリーニングを一連の影響評価手法として用いることで、化学物質およびそのミクスチャーの迅速な環境・健康リスク評価の実現と、内分泌かく乱作用in vivo試験への優先順位付けを支援するシステムの開発を目指す。

サブテーマ (1) (活性物質精密質量ライブラリ)

先行研究

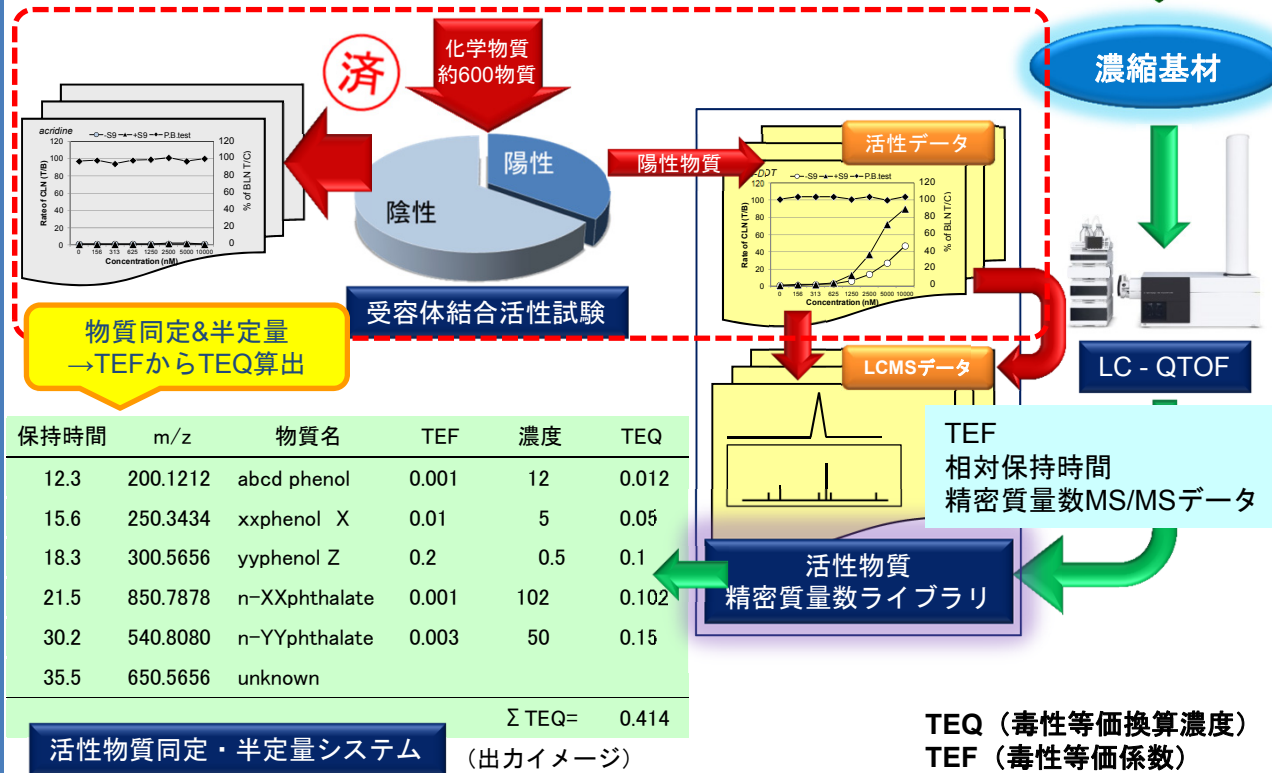


- ER結合活性スクリーニングの実績
- ・ 588物質までデータを追加

- 精密質量数データベース構築の動き
- ・ 実測値のデータベース
→MassBank
(<http://www.massbank.jp/?lang=en>)
- ・ 精密質量数から組成式予測ソフト
→各メーカーで開発

本提案研究

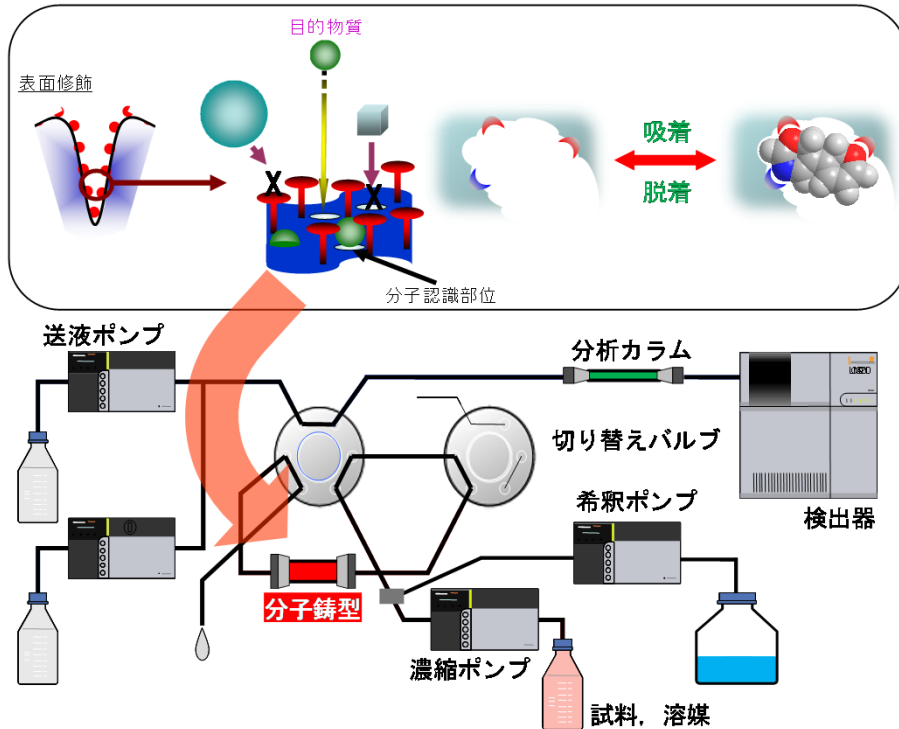
- 活性物質多段階精密質量数ライブラリ構築
 - ・ アゴニスト、アンタゴニストを対象
 - ・ 相対保持時間、検量線情報も同時に採取
→データベース化
- 活性物質の検索、同定システム
→環境試料中の活性物質迅速同定・定量



サブテーマ (2) (活性特異的濃縮基材)

先行研究

※環境研究総合推進費 (B-0806) で実施



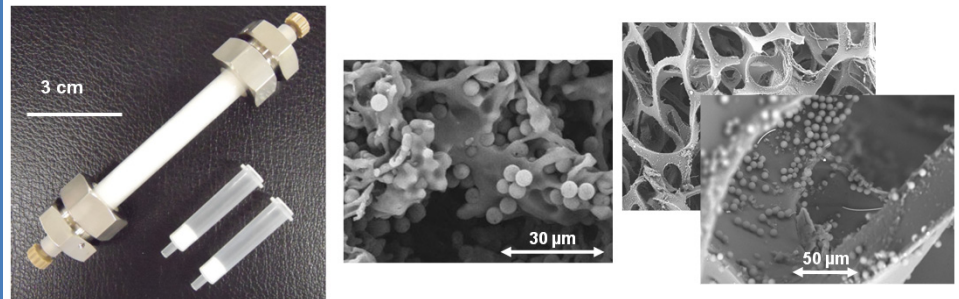
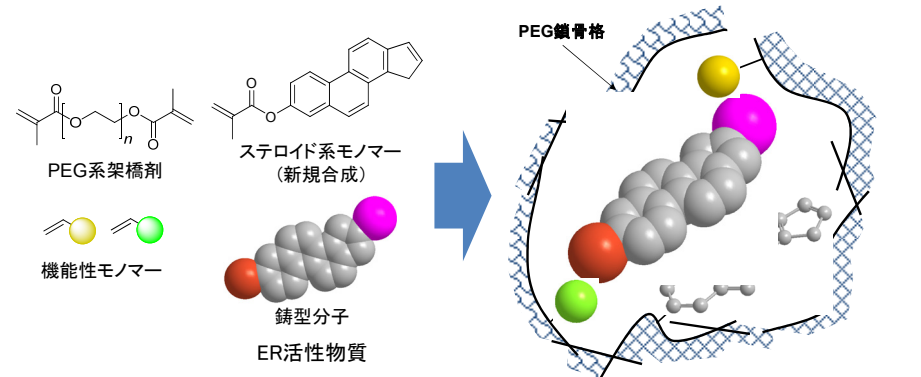
- 分子鑄型メカニズム解明と対象物質拡大 (芳香族, ハロゲン化物, アルカロイド等々)
- 簡易オンライン分析システムの構築

研究成果

- ・ 学術論文 (国際誌) 36編, ・ 学術賞 2件
- ・ 製品化 2件 (オンラインシステム, 充填剤)

本提案研究

- 標的を絞り込んだ**活性特異的濃縮基材**の作製 (ER結合活性物質の網羅的認識)
- **生物活性に基づく**素材合成の最適化 (サブテーマ (1) との継続的補完評価)
- スクリーニングのハイスループット化 (迅速, 安価へのアプローチ)



※ER (エストロゲン受容体)

期待される成果

EXTEND2010などの化学物質安全管理施策を支援する
工学的（迅速，安価）スクリーニング手法開発

- 1) 内分泌かく乱化学物質を定量・同定するための
化学分析システムを構築する
サブテーマ（1）：活性物質精密質量ライブラリ

- 2) 内分泌かく乱化学物質の活性（生殖毒性）を
工学的基材でスクリーニングする
サブテーマ（2）：活性特異的濃縮基材開発



ハザード評価、環境中濃度測定の両面から
In vivo試験対象物質の絞込みに貢献