

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	15H05714	研究期間	平成27(2015)年度 ～令和元(2019)年度
研究課題名	メチル水銀毒性発現の分子機構	研究代表者 (所属・職) (令和2年3月現在)	永沼 章 (東北大学・大学院薬学研究科・ 名誉教授)

【平成30(2018)年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準	
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる	
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる	
○	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、メチル水銀の脳選択的な毒性発現機構の解明にむけて、**tmRT1** を介した **TNFα** 発現誘導に焦点をあて、そのメカニズムを詳細に調べようとするものである。

既に、**tmRT1** を介した **TNFα** 発現誘導、**tmRT1** の活性化、**tmRT1** の下流遺伝子によるメチル水銀毒性増強に関する各機構の解明にあたり新たな知見を得ており、期待どおりの成果が見込まれる。

一方、メチル水銀毒性の脳選択性のメカニズムに迫る課題については、**tmRT1** 及び **TNFα** の欠損マウスを用いてどのように脳選択性を明らかにできるのか、また、メチル水銀以外の環境汚染物質との関係についても進捗報告がなく不明であった。これらは本研究の目的達成に向けた重要な要素であるため、今後の努力を期待する。

【令和2(2020)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、概ね期待どおりの成果があったが、一部十分ではなかった。
A-	<p>本研究は、「メチル水銀以外の環境汚染物質との関係」に関して金属、酸化ストレス誘導物質等の検討を行い、ミクログリア活性化による TNFα 発現誘導のメチル水銀特異性とその作用への tmRT1 の関与の可能性や、転写因子である Sp1 を介して発現誘導された tmRT1 の酸化ストレスによる細胞傷害への関与について新たな知見を得るなど成果が得られており、当初計画に対して概ね順調に研究が進展したと判断できる。</p> <p>しかしながら、平成30(2018)年度研究進捗評価における「tmRT1 及び TNFα の欠損マウスを用いてどのように脳選択性を明らかにできるのか」という指摘に対して、実験に必要な数の欠損マウスの作成が間に合わず、研究期間内にデータを示すことができなかったため、当該指摘に十分に答えられていない。</p>