

提供日 2022/5/11
タイトル 化学物質の甲状腺ホルモン攪乱活性の新規検出法を確立
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 甲状腺ホルモン攪乱活性の新規検出法を確立

◎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「視床下部-下垂体-甲状腺軸に作用する甲状腺ホルモン攪乱能を有する化学物質」のスクリーニング系を確立
- ・ 従来法（カエルを用いた変態アッセイ：21日）と比べて、より短期間（12日）、高感度に化学物質の甲状腺ホルモン作用に対する内分泌攪乱能を検出
- ・ 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

1 概要

静岡県立大学食品栄養科学部環境生命科学科の小林 亨教授（研究代表者）、明正大純（みょうしょうたいじゅん）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を用いた「甲状腺ホルモン作用に対する内分泌攪乱能（視床下部-下垂体-甲状腺軸：HPT軸に作用する）を有する化学物質」のスクリーニング系を確立しました。本研究による成果は、生態系における甲状腺ホルモン攪乱能を有する化学物質の影響解明への貢献が期待できます。

本研究成果は、米国化学会の国際学術雑誌「Environmental Science and Technology」に2022年4月27日付でオンライン掲載されました。

論文タイトル：Preself-feeding medaka fry provides a suitable screening system for *in vivo* assessment of thyroid hormone-disrupting potential

DOI: 10.1021/acs.est.1c06729

掲載URL: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c06729>

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、特にエストロゲン作用の攪乱については数多くの報告があります。他方、脊椎動物の甲状腺ホルモン（Thyroid hormone: TH）系である視床下部-下垂体-甲状腺軸：Hypothalamic-pituitary-thyroid（HPT軸）においても数多くの化学物質が作用する可能性が報告されていました。TH受容体に直接作用する化学物質は、受容体遺伝子を用いた転写活性化試験等で検出できますが、HPT軸に作用する化学物質については、カエルの変態現象を用いた評価系：両生類変態アッセイ（Amphibian Metamorphosis Assay:

AMA)で検討しているのが現状でした。しかし、**評価のための曝露期間が21日間要すること、四肢形成などの形態変化を指標としているため検出感度が低いこと、そして近年の動物愛護の点から汎用するには制約があることから、これらの問題を解決した新たなリスクアセスメントを行なう為の適切な脊椎動物モデルの確立が喫緊の課題**でした。

3 研究の内容

研究グループでは定量的 PCR 法を用いて個体ごとに mRNA を測定することにより、エストロゲン曝露により発現が誘導されるコリオゲニン (*chg*: 卵膜の構成成分) やビテロゲニン (*vtg*: 卵黄の構成成分) 遺伝子の発現は、発生過程 (胚から孵化仔魚、孵化仔魚から稚魚) において、エストロゲンに対する濃度感受性が増加すること (より低濃度で応答する) を明らかにしました。さらに、胚から孵化仔魚の発生過程においてエストロゲンに応答する *vtg* 発現は TH 依存性であることを初めて見出しました。

この孵化仔魚で見られる TH 依存性のエストロゲン曝露による *vtg* の発現誘導は、HPT 軸の異なる過程に作用する TH 合成阻害物質 (チオ尿素、トリブロモビスフェノール A、ペルフルオロオクタン酸) の曝露によって発現が減少しますが、TH との共曝露によって、その遺伝子発現は回復できます。また、化学物質の TH 攪乱活性とエストロゲン活性は、*vtg* と比べてエストロゲン応答性が高く、TH 依存性の低い *chg* の発現を検出することにより、区別可能です。

以上から、メダカ孵化仔魚で見られる TH 依存性のエストロゲンによる *vtg* 発現誘導を用いて、化学物質の TH 類似活性と TH 作用の阻害活性を短期間 (12 日間)、高感度に検出できることを明らかにしました。(図 1 を参照)

4 本研究成果の意義

本研究で確立した自発性摂餌開始前のメダカ仔魚を用いた「HPT 軸に作用する甲状腺ホルモン攪乱能を有する化学物質」のスクリーニング系は、**これまでのカエルを用いた方法と比べて、短い曝露期間 (12 日間)、高い検出感度 (リアルタイム法による mRNA 測定)、そして OECD の提案する動物愛護の点にも抵触しない (自発性摂餌開始前の仔魚) 等を満たした新たな甲状腺ホルモン攪乱物質の評価系となります。この方法を駆使することにより、生態系における甲状腺ホルモン攪乱能を有する化学物質の影響解明が期待できます。**

※ 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。

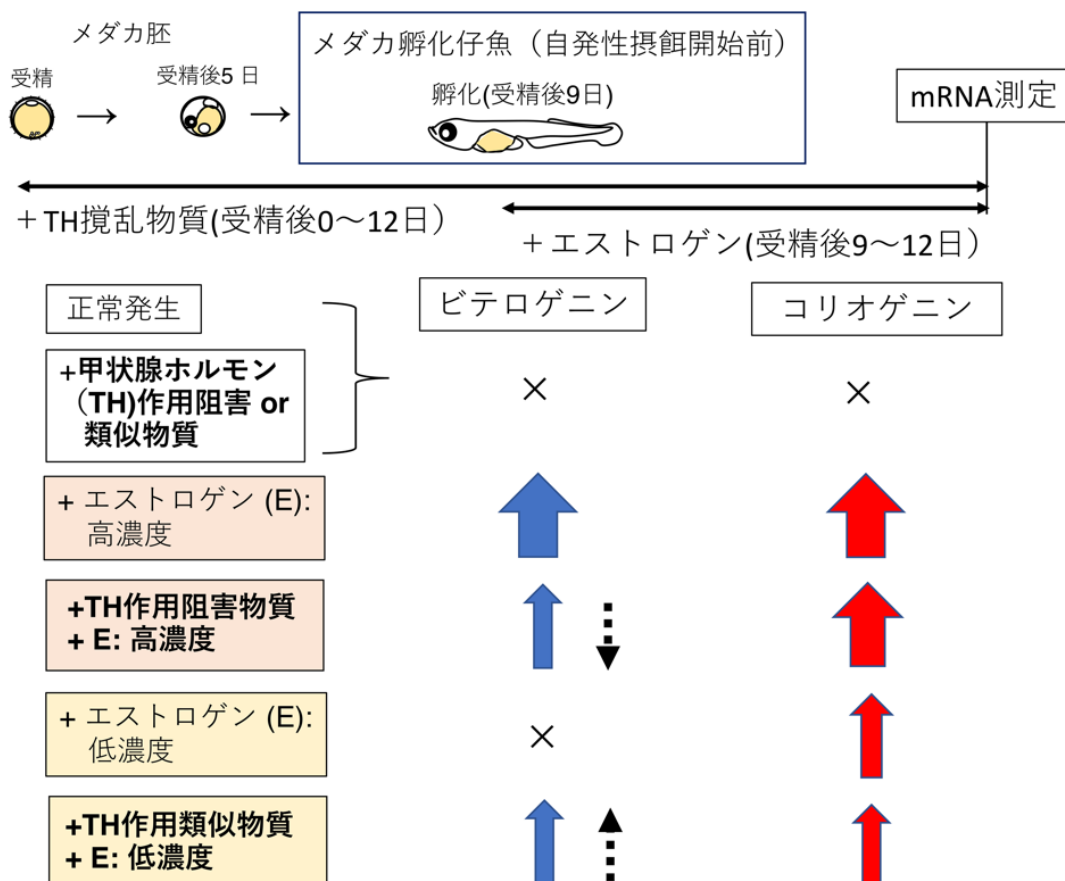


図1 メダカ孵化仔魚を用いたTH攪乱活性の検出

【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