

研究課題番号	【5-2303】
研究領域	安全確保領域
研究課題	「実環境試料に基づく甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質の同定・分級と複合的健康影響の評価法開発」
研究代表者（所属）	久保拓也（京都府立大学 大学院生命環境科学研究科）
研究期間	2023年度～2025年度
研究キーワード	甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質、TR模倣分離基材、環境スクリーニング、構造推定、健康影響評価

研究概要と進捗状況（中間の2024年度時点）

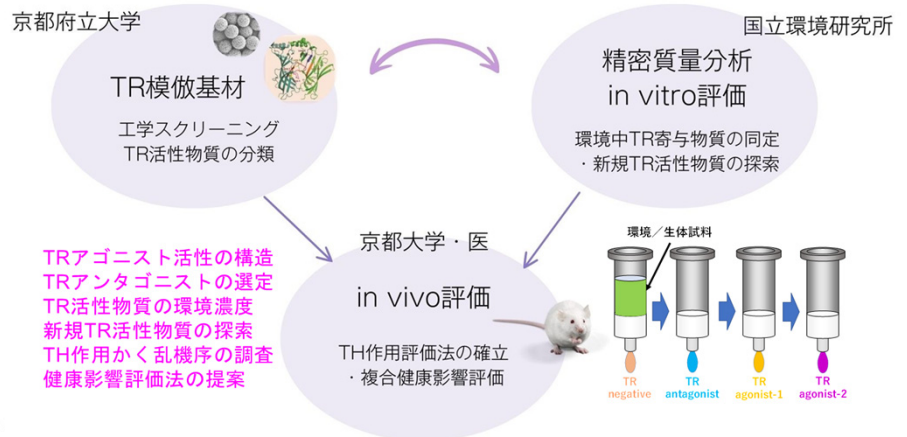
本研究では、環境中に潜在的に存在する甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質の同定・分級と複合的健康影響の評価法開発を目的として、（1）甲状腺ホルモン受容体（TR）を高度に模倣した分離基材の開発、（2）酵母アッセイと質量分析計を用いたTR活性物質の同定と構造推定、（3）げっ歯類in vivo試験によるTR活性物質の健康影響評価、について、相補的に研究を進めることで、TR活性物質の簡易スクリーニング法の開発と複合健康影響評価法を確立する。

現在までの研究成果として、サブ（1）では、作製したTR模倣分離基材を充填したカラムによる高速液体クロマトグラフィー（HPLC）評価において、TR活性物質の保持選択性を評価した結果、ヒトTRに対する生理活性に対して、線形の関係が得られ、特に活性の高いTRアゴニスト物質のスクリーニング基材として、有効である可能性が示された。また、微弱な分子間相互作用である、ハロゲン結合を介した分離材を用いた際には、ハロゲン原子（ヨウ素、臭素）に対しての立体的な保持選択性が見られ、TRアンタゴニストの選択的分離の可能性が示唆された。さらに、昨今毒性が懸念されているポリフルオロアルキル化合物（PFAS）についても、フッ素原子に働くフルオラスアフィニティを用いた、分離材を作製した。HPLCによる評価の結果、特定のPFASを分離することが可能であり、本研究内においてTRに寄与するPFASの動向が明らかになることが期待できる。

サブ（2）では、様々な環境水に含まれるTRアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性の実態調査を実施した。採取した試料のTR結合活性については、全49試料中、14試料（29%）がY2Hアッセイでの定量下限以上の結合活性を示し、活性値の範囲は2.90-461 ng/L（T3換算として）であった。このうち、既知物質としてTRIACとTETRACが検出された一方で、計8試料で全体活性の30%以上が説明不可能であったことから、サブ（1）のTR模倣分離基材によって未知化合物の探索が求められる。同時に、複数の試料から強いアンタゴニスト活性も検出されたことから、同じくTR模倣分離基材でのスクリーニングによる評価が求められる。

サブ（3）では、既報に対してin vivo試験の改良を行った。評価にかかる期間を4週間から2週間に短縮可能とし、次に甲状腺ホルモン応答遺伝子に関してより鋭敏に変動するものを探索するため、RNAシーケンスによる網羅的解析を行った。肝臓、心臓、大脳に加えて、腓腹筋も解析し、各臓器にて数百の発現変動遺伝子が認められた。候補遺伝子をピックアップし、負の制御、正の制御共に定量PCR法にて評価可能な遺伝子を各臓器毎に複数個確立した。

以上の結果から、本研究は研究計画以上の進捗を見せており、研究終了時には、最終目標である「甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質の構造に起因する工学的スクリーニング手法を開発するとともに、実環境試料に基づく甲状腺ホルモン作用かく乱寄与物質の同定及びその健康影響を評価する、を実現できると期待される。



環境政策等への貢献

- ・環境中・製品中のTR活性物質の工学的スクリーニングの創成
- ・TR活性物質の生理活性及び化学構造のデータベースの構築
- ・TR活性化学物質の複合影響を含む健康影響評価