

【課題番号】 5-2303

【研究課題名】 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

【研究期間】 2023 年度（令和 5 年度）～2025 年度（令和 7 年度）

【研究代表者（所属機関）】 久保 拓也（京都大学 大学院工学研究科）

#### 研究の全体概要

化学物質の内分分泌かく乱作用について、環境省では新たなプログラムとして 2030 年を見据えた取り組みを EXTEND2022 と称して進めている。その中の新たに注視すべき点として、多くの化学物質から検討対象物質を抽出するスクリーニング法の開発などを、New Approach Method(ologie)s (NAMs) の活用が推奨されている。さらに、これまでの個別物質の評価から、作用、構造等が類似する物質の複合影響評価が加えられている。とりわけ、近年の研究ではエコチル調査にも関連する甲状腺ホルモン (TH) 様作用に関する発達、変体等に及ぼす影響が重要視されている。これらの枠組みは、米国や欧州における動向を踏まえており、我が国においても積極的に進めるべき課題であると考えられる。

本研究では、TR 活性物質の高度スクリーニング法の開発及び実環境試料中の TR 活性物質の網羅的探索とそれらの単一／複合健康影響評価を目的として、3 つのサブテーマ「実環境／生体試料の迅速スクリーニングに向けた TR 模倣分離基材の高度化・分類化」、「酵母アッセイ及び質量分析計による実環境試料中の TR 活性物質の同定と構造推定」「*In vivo* 試験による甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質の複合暴露を介した健康影響評価」を設定する。

サブテーマ 1 では、先行研究で得られた TR 模倣基材の高度化を目指し、化学構造から推測される TR アゴニスト活性強度の違いに着目し、構造選択的な複数の TR 模倣基材の合成を行う。特に、ハロゲン結合に基づく新規な分子鑄型の設計、作製を進め、化学構造の分類を達成する。さらに、構造が多様な TR アンタゴニストに関しては、サブテーマ 2 から提供される化学構造から共通項を抽出し、分子鑄型を作製する。得られた複数の TR 模倣基材を直列あるいは並列に充填した分離カラム／カートリッジを用いることで、実環境試料中に含まれる TR 活性物質を網羅的に捕捉するとともに、その活性強度や構造相違性の情報を同時に取得できるスクリーニング法開発を目指す。

サブテーマ 2 では、実環境試料中から TR 活性物質を網羅的に探索し、TR 活性の寄与率を算出するとともに、未知物質の生理活性強度と化学構造を明らかにする。国内で得られる環境試料に対して、TR 模倣基材及び汎用の分離基材を用いて、TR 活性の有無と寄与物質を同定する。さらに、未知物質の場合には、精密質量分析に基づく構造推定を行う。

サブテーマ 3 では、マウスを用いた *in vivo* 試験から TR 活性候補物質の体内動態を調査する。研究期間前半は、先行研究における既知物質を用いた網羅的な解析を通じて、末梢臓器及び脳への健康影響をハイスループットかつ高精度評価可能な系を開発する。さらに、研究期間後半ではサブテーマ 2 で同定された環境試料中の TR 活性寄与物質について、単一及び複合的な化学物質の曝露による健康影響を評価する。

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

研究体制

サブテーム1 (京都大学・工)

実環境/生体試料の迅速スクリーニングに向けた  
TR模倣分離基材の高度化・分類化

リーダー 久保拓也 (材料化学専攻)

- ・ ハロゲン結合を介したTR模倣基材の開発
- ・ 構造依存型TRアゴニスト物質の分類
- ・ TR模倣基材を用いたTRアゴニスト物質の分離
- ・ 環境試料中のTR活性物質の生理活性に基づき一括分離

サブテーム2 (国立環境研究所)

酵母アッセイ及び質量分析計による実環境試料中の  
TR活性物質の同定と構造推定

リーダー 中島大介 (環境リスク・健康研究)

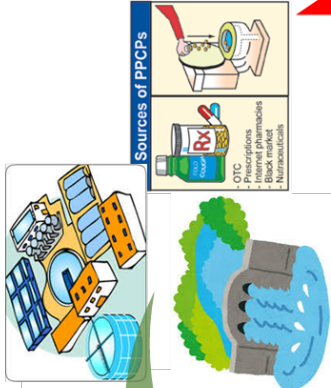
- ・ 様々な環境試料等のTR活性を評価
- ・ TR模倣基材の活性保持評価
- ・ 環境中未同定TR結合活性物質の探索と寄与率算出
- ・ 生体試料中のTR模倣基材保持成分の構造推定を試行

サブテーム3 (京都大学・医)

酵母アッセイ及び質量分析計による実環境試料中の  
TR活性物質の同定と構造決定

リーダー 山内一郎 (内分泌学)

- ・ *In vivo*試験のハイスループット化
- ・ 臓器毎の甲状腺ホルモン作用評価法の開発
- ・ 既知甲状腺ホルモン作用かく乱化学物質を用いた複合暴露評価系の開発
- ・ 実環境試料中のTR活性物質の健康影響評価



どんな化学物質が?  
(化学構造特異性)  
アゴニスト作用?  
環境中にどの程度?  
未知物質は存在する?  
健康への影響は?  
複合影響はある?