

環境化学物質の甲状腺ホルモン攪乱作用 *in vitro* 評価

○松原 加奈¹, 佐能 正剛¹, 藤本 成明², 浦丸 直人³, 杉原 数美⁴, 北村 繁幸³, 太田 茂¹ (¹広島大院医歯薬, ²広島大原医研, ³日本薬大, ⁴広島国際大薬)

【目的】環境化学物質の内分泌攪乱作用のうち、甲状腺ホルモン攪乱作用については、胎児期の発達障害などが懸念されている。本研究では thyroid hormone receptor (TR)発現細胞を用いたレポーターアッセイを構築し、甲状腺ホルモン triiodothyronine (T₃)と化学構造が類似している化学物質の甲状腺ホルモン様活性を評価した。さらに、レポーターアッセイ試験で活性を示した化合物が、実際に T₃によって発現変動する遺伝子に影響を与えるかどうかについてもラット肝細胞株を用いて検討を行った。

【方法】①TRを発現しているラット下垂体細胞株に thyroid hormone responsive element (TRE)が組み込まれたルシフェラーゼレポータープラスミドをトランスフェクションした。本評価系を用いて化学物質のTRに対するアゴニスト活性を評価した。②TRを発現しているラット肝細胞株に化学物質を曝露した後、その mRNA を抽出し、T₃ 応答性遺伝子の発現変動を RT-PCR 法により検討した。

【結果および考察】今回のレポーターアッセイ系において、T₃ と構造が類似している芳香環にハロゲン基および水酸基が導入された closantel, rafoxanide (動物用医薬品)および 4'-OH-BDE17(臭素化難燃剤)などの化学物質は、アゴニスト活性を示した。一方、ラット肝細胞株では、T₃による deiodinase type 1 (DIO1)、pyridoxal kinase などの遺伝子の誘導が認められた。さらに、TR に対してアゴニスト活性を示した化学物質についても、これら遺伝子の発現に影響を与える傾向がみられた。内因性遺伝子の発現に与える影響を調べることで、より生体内に近い甲状腺ホルモン攪乱作用の評価をすることが可能であると期待される。