

令和 4 年 5 月 27 日

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

(研究代表者)

研究者の住所	〒210-0006 川崎市川崎区砂子 1-2-19-1307
所属機関名	国立医薬品食品衛生研究所
部署・職名	安全性生物試験研究センター病理部・室長
氏名	豊田 武士

交付決定日及び文書番号：令和 3 年 5 月 27 日 衛研発第0527022号

補助事業名：令和3年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

研究課題名（課題番号）：甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究（21KD1003）

研究実施期間：令和3年4月1日から令和4年3月31日まで

（3）年計画の（1）年目

国庫補助金精算所要額：金13,500,000円也（※当該研究課題に係る総額を記載すること）
（うち間接経費 0円）

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程（平成10年4月9日厚生省告示第130号）第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部署・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	配分を受けた研究費	間接経費
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター病理部・室長	豊田武士	研究総括、動物実験および病理組織学的・免疫組織化学的解析 甲状腺の病理組織学的・免疫組織化学的検索が、抗甲状腺作用の検出において鋭敏な指標であることを示唆した。	令和3年4月1日～令和4年3月31日	4,500,000円	0円
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター病理部・部長	小川久美子	国際機関および諸外国等における甲状腺機能評価に関する情報収集 国際学会・機関において、母体の甲状腺機能低下による子供の神経発達影響が注目されていることを確認した。	令和3年4月1日～令和4年3月31日	2,500,000円	0円
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験	石井雄二	甲状腺および下垂体の網羅的遺伝子発現解析によるマーカー探索	令和3年4月1日～令和4年3月31日	5,000,000円	0円

研究センター病理部・室長		甲状腺・下垂体を用いた網羅的遺伝子発現解析により、多数の新規バイオマーカー候補を見出した。	日		
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター病理部・主任研究官	赤根弘敏	動物実験および病理組織学的・免疫組織化学的検索 甲状腺の病理組織学的・免疫組織化学的検索が、抗甲状腺作用の検出において鋭敏な指標であることを示唆した。	令和3年4月1日～令和4年3月31日	1,500,000円	0円

(2) 研究実施日程

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
動物実験および病理組織学的・免疫組織化学的検索 (豊田武士・赤根弘敏)		←										→
甲状腺および下垂体の網羅的遺伝子発現解析によるマーカー探索 (石井雄二)					←							→
国際機関および諸外国等における甲状腺機能評価に関する情報収集 (小川久美子)	←											→

(注) 研究代表者、研究分担者別に作成すること

(3) 研究成果の説明

研究の目的：内分泌攪乱物質のヒト健康への影響は広く検討されているが、化学物質による抗甲状腺作用の評価方法については、いまだコンセンサスが得られていない。本研究では、国際機関および諸外国等における、甲状腺ホルモン攪乱化学物質の判定に利用可能な評価手法ならびに評価実績の情報収集を実施するとともに、ラット組織を用いた病理組織学的・免疫組織化学的検索による、化学物質の甲状腺影響の *in vivo* 評価法確立を目指す。

研究結果の概要：甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤 (PTU・MMI) は、用量依存的な血清 T3・T4 低下および TSH 増加を引き起こした。一方、病理組織学的検査での甲状腺濾胞上皮肥大および免疫組織化学的検索での甲状腺の T4 発現低下は、血清 T3・T4・TSH 値の有意な変動を伴わない、より低い用量から認められた。また、甲状腺重量および下垂体前葉における TSH 陽性面積率の増加が、血清 T4 値の減少と同用量で認められ、これらの指標も抗甲状腺作用の評価に有用と考えられた。以上の結果は、甲状腺の病理組織学的検索および T4 免疫染色が、化学物質の抗甲状腺作用の早期検出において鋭敏な指標となり得ることを示唆する。

研究の実施経過：令和3年度は、計4種の抗甲状腺物質をラットに28日間反復経口投与し、血清ホルモン値と各種検索項目との比較を行った。また、このうち2物質について、甲状腺・下垂体における網羅的遺伝子発現解析を実施したほか、欧州毒性学会・米国毒性学会における甲状腺ホルモン関連毒性についてのトピックスを検索した。

研究成果の刊行に関する一覧表：別紙参照

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：本研究は、ラット組織を用いた病理組織学的・免疫組織化学的検索による、化学物質の甲状腺影響の *in vivo* 評価法確立を目指すものである。短期リスク評価手法の開発は、動物実験の3Rに貢献し、試験期間短縮・費用削減につながるとともに、抗甲状腺物質の適切なリスク評価等、厚生労働行政に係る施策への活用が期待される。また、本研究の成果は、日本毒性病理学会や米国毒性学会等の関連学会において発表し、成果の質に応じた国際雑誌に投稿予定である。

2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添4のとおり)
6. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (別添5のとおり)