

甲状腺腫瘍に対する内分泌攪乱物質の影響に関する研究

分担研究者 広瀬 雅雄 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

研究要旨：

卵巣摘出した雌 F344 ラットに DHPN でイニシエーション処置を行い、その後内分泌攪乱物質である EE、アトラジン、メトキシクロール、ビスフェノール A を 28 週投与し、甲状腺発がんに対する影響を検討した。その結果、子宮の相対重量は、卵摘/DHPN+EE と卵摘/DHPN+メトキシクロール群において、基礎飼料群に比し有意に増加したが、甲状腺腫瘍の発生頻度はいずれの群においても有意差は認められず、本実験系においては甲状腺発がんの促進は認められなかった。

A. 研究目的

DHPN によりイニシエーション処置したラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて甲状腺増殖性病変を誘発させ、その後、種々の内分泌攪乱物質を投与し、この系により内分泌攪乱物質の甲状腺腫瘍誘発促進が検出可能か否について解析する。このような作用を検出する試験系は全くないことから、早急にその試験系の確立が望まれる。この試験系を開発することにより、内分泌攪乱物質の甲状腺腫瘍に対する修飾作用を検出することができる。

B. 研究方法

雌 F344 ラットの卵巣を摘出し、一週後に 2000mg/kg の DHPN を一回皮下投与してイニシエーション処置とした。DHPN 処置 1 週後から抗甲状腺剤である 1000 ppm のサルファジメトキシシン(SDM)を、甲状腺上皮の増殖活性を増強させるため 8 週間飲水投与した後、第 1 群には 1-0.5ppm の EE を、第 2 群には 1000 ppm のメトキシクロールを、第 3 群には 400 ppm のアトラジンを、第 4 群に

は 1% のビスフェノール A を、第 5 群には 1000 ppm の SDM を、第 6 群には基礎飼料を 28 週間 SDM は飲水で、その他は混餌で投与し、第 7 群は偽卵摘手術後、第 1 群と同処置、第 8 群は偽卵摘手術後第 6 群と同処置を施した。投与終了後に全動物を殺処分し、甲状腺を組織学的に観察し、各内分泌かく乱物質の甲状腺腫瘍誘発促進作用の有無を比較検討した。

C. 研究結果および考察

甲状腺腫瘍誘発には、ネガティブ・フィードバック機構を介した下垂体からの甲状腺刺激ホルモン(TSH)の分泌促進が大きく関与している。一方、内分泌攪乱物質のひとつである合成エストロジェンのエチニルエストラディオール(EE)は、N-methyl-N-nitrosourea(MNU)をイニシエーターとして用いたラット二段階発癌モデルにおいて、甲状腺腫瘍の誘発を増強することが既に報告されており、そのメカニズムとしては誘発された甲状腺腫瘍の estrogen receptor に EE が直接作用して甲状腺腫瘍誘発を増強する可能

性が示唆されている (Ito, A., Fujimoto, N. and Okamoto, T.: Estrogen and carcinogenesis. J. Toxicol. Pathol. 8: 285-289. 1995)。しかし、その作用発現メカニズムについては必ずしも未だ明確にされていない。また、他の内分泌攪乱物質にこのような作用があるか否かはほとんど調べられていない。

最終屠殺時の甲状腺重量は第5群で有意に増加したが、第1から8群間に差はなかった。甲状腺における増殖性病変の発生頻度で腺癌の発生は5および6群で70%以上と高率に認められ、次いで2および3群で約50%、その他の群では25%以下であった。しかし、これら増殖性病変の個体あたりの発生個数はどの群でも差は認められなかった。従って本実験系においては内分泌かく乱物質の甲状腺発がん促進作用は認められなかった。

今回用いた化学物質 EE、メトキシクロール、アトラジン、ビスフェノール A には甲状腺発がん促進作用は認められなかった。平成10年度の実験における第1群のDHPN+SDM+EE投与群では文献と異なる結果が得られた。これは、EEを皮下投与ではなく、混餌投与したことに起因するものと思われる。

E. 結論

本実験系においては内分泌かく乱物質の甲状腺発がん促進作用は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Masao Hirose, Yasuko Takesada, Hikaru Tanaka, Seiko Tamano, Toshio Kato and Tomoyuki Shirai, Carcinogenicity of

antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model, Carcinogenesis, 19, 207-212, 1997

Masao Hirose, Yasumoto Mizuguchi, Makoto Yaono, Hikaru Tanaka, Tsuyoshi Yamaguchi, Tomoyuki Shirai, Effects of green tea catechins on the progression or late promotion stage of mammary gland carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, Cancer Letters, 112, 141-147, 1997

Masao Hirose, Tomoyuki Shirai, Mei-Sie Lee, Ching Y Wang, Charles M King, Carcinogenicity of the N-acyl derivatives of N-hydroxy-trans-4-aminostilbene in CD rats, Chemico-Biological Interactions 106, 123-132, 1997