

## 過塩素酸 (CAS no. 7601-90-3)

### 文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
－	－	－	－	○	○	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

過塩素酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用及び甲状腺への影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆された。

#### (1) 生態影響(魚類)

- Liu ら(2006)によって、過塩素酸ナトリウム 10、100 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{NaClO}_4$  換算設定濃度)に約 2.5 ヶ月齢から 90 日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞内コロイド面積率の低値、甲状腺濾胞上皮細胞厚、甲状腺濾胞内血管新生密度の高値、100 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で甲状腺濾胞内コロイド面積の低値、甲状腺濾胞過形成発生率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺への影響

- Mukhi ら(2005)によって、過塩素酸アンモニウム 11 $\pm$ 0、90 $\pm$ 3、1,131 $\pm$ 23、11,480 $\pm$ 335 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算測定濃度)に 12 週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、11 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞でのコロイド状サイロイドリング(抗サイロキシン免疫抗体反応)密度の低値、90 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞内血管新生密度の高値、1,131 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞細胞厚の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺への影響

- Li ら(2011)によって、過塩素酸マグネシウム 5、50 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算設定濃度)に受精後 72 時間齢から 21 日間ばく露したチャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で全身中甲状腺関連遺伝子 *d2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、過塩素酸マグネシウム 5、50 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算設定濃度)に 4 ヶ月齢から 21 日間ばく露したチャイニーズレアミノー(*G. rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、5  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で脑中甲状腺関連遺伝子 *d2* mRNA 相対発現量、脑中甲状腺関連遺伝子 *d3* 及び *nis* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中甲状腺関連遺伝子 *nis* mRNA 相対発現量の高値、50 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。雌において、5  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で脑中甲状腺関連遺伝子 *d3* 及び *nis* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中甲状腺関連遺伝子 *nis* mRNA 相対発現量、肝臓体指数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Schmidt ら(2012)によって、過塩素酸カリウム 62.5、125、250、500、5,000 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{KClO}_4$  換算設定濃度)に受精後 3 日齢から 35 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、125 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で肥満度(condition factor)の低値、5,000 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で全身中サイロキシン濃度の低値、下垂体中甲状腺刺激ホルモン産生細胞数、腺性下垂体表面積、腺性下垂体表面積/神経性下垂体表面積比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺への影響

- Bradford ら(2005)によって、過塩素酸ナトリウム 180 $\pm$ 103、900 $\pm$ 360、7,100 $\pm$ 390、68,000 $\pm$ 4,000、667,000 $\pm$ 49,000 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算測定濃度)に 30 日間ばく露した成熟雌カダヤシ属の一種(*Gambusia holbrooki*)への影響が検討されている。その結果として、180 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で全身中サイロキシン濃度の低値、甲状腺濾胞上皮細胞厚、甲状腺濾胞過形成発生率、甲状腺濾胞肥大発生率、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率、甲状腺損傷重篤度(組織病理学的スコア)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Park ら(2006)によって、過塩素酸ナトリウム 1,150 $\pm$ 100、7,310 $\pm$ 3,320、99,250 $\pm$ 9,960 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算測定濃度)へに最長 8 週間ばく露した成熟雌カダヤシ属の一種(*G. holbrooki*)への影響が検討されている。その結果として、1,150 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で 6 週間後の甲状腺濾胞過形成発生率及び重篤度、甲状腺濾胞肥大発生率及び重篤度、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率及び重篤度、8 週間後の同腹卵数/標準体長の高値、1,150 及び 99,250 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で 8 週間後の生殖腺体指数の高値、99,250 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で 8 週間後の同腹卵一個当たり重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Raldúa ら(2009)によって、過塩素酸カリウム 10、180、540、1,260、1,980 $\mu\text{M}$ (=995、17,900、53,700、125,000、197,000 $\mu\text{g/L}$ 、 $\text{ClO}_4^-$  換算設定濃度)に受精後 48 時間齢から受精後 120 時間齢までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、180 $\mu\text{M}$ (=17,900 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で甲状腺濾胞中抗サイロキシン免疫抗体反応強度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- Patiño ら(2003)によって、過塩素酸アンモニウム 18,000 $\pm$ 200、677,000 $\pm$ 22,000 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算測定濃度)に最長 8 週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、18,000 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞細胞核面積、甲状腺濾胞内血管新生発生率の高値、18,000 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で甲状腺濾胞過形成発生率、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率の高値、677,000 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で 4 週間後の累積産卵容積の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Mukhi ら(2007)によって、過塩素酸ナトリウム 100,000、250,000 $\mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$  換算設定濃度)に受精後 3 日齢から最長受精後 43 日齢までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100,000 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で受精後 43 日齢での体長の低値、受精後 33 日齢での甲状腺濾胞上皮細胞厚、甲状腺濾胞内コロイド減少重篤度の高値、100,000 と 250,000 $\mu\text{g/L}$  の濃度で雄性比の濃度相関的減少傾向(区間有意差検定なし)が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺への作用、抗甲状腺ホルモン様作用

## (2) 生態影響(両生類)

- Goleman ら(2002)によって、過塩素酸アンモニウム  $5 \pm 2$ 、 $18 \pm 2$ 、 $146 \pm 6$ 、 $1,412 \pm 32$ 、 $14,400 \pm 70$ 、 $133,000 \pm 2,500$ 、 $425,000 \pm 45,000 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 4 ~10(産卵 24 時間未満胚)から 70 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $5 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で前肢出現率の低値、 $18 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で後肢長、尾完全消失率の低値が認められた。

また、過塩素酸アンモニウム  $19,800 \pm 6,700 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 60 幼生から 14 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、尾完全消失率の低値、尾長の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Hu ら(2006)によって、過塩素酸ナトリウム  $0.87 \pm 0.09$ 、 $8.18 \pm 0.38$ 、 $93.24 \pm 7.45$ 、 $1,130.71 \pm 29.83 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 4 ~10(産卵 24 時間未満胚)から最長 69 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $8.18 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で 38 日後の甲状腺濾胞内コロイド状サイロイドリング(抗サイロキシン免疫抗体反応)密度の低値、 $93.24 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で 69 日後の前肢出現率、尾完全消失率、後肢長の低値、38 日後の甲状腺濾胞上皮細胞厚、甲状腺濾胞内コロイド減少スコアの高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Tietge ら(2005)によって、過塩素酸ナトリウム  $18 \pm 1$ 、 $62 \pm 1$ 、 $247 \pm 11$ 、 $972 \pm 23$ 、 $4,000 \pm 25 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 54 幼生から 14 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $18 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺濾胞内コロイド減少発生頻度、甲状腺濾胞細胞肥大発生頻度及び重篤度、甲状腺濾胞細胞過形成発生頻度及び重篤度の高値、 $247 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で到達 NF stage の低値、体重の高値が認められた。

また、過塩素酸ナトリウム  $9 \pm 1$ 、 $17 \pm 1$ 、 $34 \pm 1$ 、 $69 \pm 2$ 、 $127 \pm 3 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 51 幼生から 44 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $69 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で甲状腺総面積の高値が認められた。

また、過塩素酸ナトリウム  $18 \pm 1$ 、 $62 \pm 1$ 、 $247 \pm 11$ 、 $972 \pm 23$ 、 $4,000 \pm 25 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 51 幼生から 14 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $247 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で到達 NF stage の低値、 $4,000 \mu\text{g/L}$  ばく露区で体重の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Goleman ら(2002)によって、過塩素酸アンモニウム  $2 \pm 1$ 、 $59 \pm 5$ 、 $14,140 \pm 348 \mu\text{g/L}$  ( $\text{ClO}_4^-$ 換算測定濃度)に NF stage 4 ~10(産卵 24 時間未満胚)から 70 日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、 $59 \mu\text{g/L}$  以上のばく露区で全身中サイロキシン濃度、雄性比、後肢長さの低値、甲状腺濾胞上皮細胞厚の高値、 $14,140 \mu\text{g/L}$  のばく露区で前肢出現率、尾完全消失率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Hornung ら(2010)によって、過塩素酸ナトリウム  $0.04 \sim 44 \mu\text{M}$  ( $= 5 \sim 5,000 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{ClO}_4^-$ 換算濃度)

に48時間ばく露したNF stage 59 アフリカツメガエル(*X. laevis*)幼生由来甲状腺による甲状腺刺激ホルモン誘導性サイロキシン分泌阻害試験が検討されている。その結果として、過塩素酸ナトリウムは、IC<sub>50</sub>値 1.2μM(=150μg/L、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>換算濃度)の濃度で分泌を阻害した。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

### (3) 生態影響(鳥類)

- Chen ら(2008)によって、過塩素酸アンモニウム 2,000、4,000mg/L (NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub>換算飲水中設定濃度)を3~4ヶ月齢から6週間飲水投与した雌ニホンウズラ(*Coturnix japonica*)への影響が検討されている。その結果として、2,000mg/L以上のばく露群で甲状腺中サイロキシン濃度の低値、甲状腺絶対重量の高値、4,000mg/Lのばく露群で血漿中サイロキシン濃度、甲状腺中トリヨードサイロニン濃度、日毎産卵数の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、毒性

### (4) 甲状腺影響

- York ら(2005)によって、過塩素酸アンモニウム 0.01、0.1、1、30mg/kg/day を交配14日前から最長哺育10日目まで飲水投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、妊娠21日目母動物において、0.01mg/kg/day以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、30mg/kg/dayのばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、甲状腺絶対及び相対重量、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率、甲状腺濾胞肥大発生率の高値が認められた。哺育10日目母動物において、0.01mg/kg/day以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、30mg/kg/dayのばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、甲状腺絶対及び相対重量、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率、甲状腺濾胞肥大発生率の高値が認められた。22日齢雄仔動物において、0.01mg/kg/day以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、1mg/kg/day以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、30mg/kg/dayのばく露群で体重、甲状腺絶対及び相対重量、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率の高値が認められた。22日齢雌仔動物において、0.01mg/kg/day以上のばく露群で体重の高値、0.1mg/kg/day以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、1mg/kg/day以上のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、30mg/kg/dayのばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、甲状腺濾胞内コロイド減少発生率の高値が認められた。なお、妊娠期間日数、同腹着床数、同腹新生仔数、同腹死産仔数、新生仔死亡率(1、2~5、6~8日齢)、新生仔体重(1、8、10日齢)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Siglin ら(2000)によって、過塩素酸アンモニウム 0.01、0.05、0.2、1、10mg/kg/day を7週齢から90日間飲水投与した雌雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day以上のばく露群で雌雄血清中サイロキシン濃度、雌雄血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、0.2mg/kg/day以上のばく露群で雄血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、10mg/kg/day以上のばく露群で雌雄甲状腺絶対及び相対重量、雌血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Paulus ら(2007)によって、過塩素酸カリウム 0.14、0.69、3.4mg/kg/day を8週齢以上から5週間飲水投与した雌 SD ラット(普通餌にて飼育)への影響が検討されている。その結果として、0.14mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺ヨウ素取り込み率の低値が認められた。

また、過塩素酸カリウム 0.14、0.69、3.4mg/kg/day を8週齢以上から5週間飲水投与した雄 SD ラット(投与期間も含め14週間ヨウ素欠乏餌にて飼育)への影響が検討されている。その結果として、3.4mg/kg/day のばく露群で甲状腺ヨウ素取り込み率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- York ら(2004)によって、過塩素酸アンモニウム 0.1、1、3、10mg/kg/day を妊娠0日目から哺育10日目まで飲水投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1mg/kg/day 以上のばく露群で5日齢雄仔動物の甲状腺濾胞内腔直径、5日齢仔動物(雌雄混合)血清中サイロキシン濃度、5日齢仔動物(雌雄混合)血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、3mg/kg/day 以上のばく露群で5日齢雄仔動物の甲状腺濾胞内腔面積、5日齢雌仔動物の甲状腺濾胞肥大重篤度、5日齢雌仔動物の甲状腺濾胞内腔直径の低値、10mg/kg/day のばく露群で5日齢雄仔動物の甲状腺濾胞肥大重篤度、5日齢雌仔動物の甲状腺濾胞内腔面積の低値、5日齢仔動物(雌雄混合)血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、5日齢雌仔動物の甲状腺濾胞上皮細胞厚の高値が認められた。

なお、妊娠期間、着床数、同腹生存新生仔数、1、8、14、22日齢新生仔体重、67~92日齢雄仔動物包皮分離日、雌仔動物膈開口日、哺育22日目母動物体重、哺育22日目母動物の甲状腺絶対及び相対重量、哺育22日目母動物の甲状腺濾胞コロイド減少発生頻度及び重篤度、哺育22日目母動物の甲状腺濾胞肥大発生頻度、哺育22日目母動物の甲状腺濾胞過形成発生頻度、67~69、81~86、90~92日齢仔動物体重、67~69、81~86、90~92日齢仔動物の甲状腺絶対及び相対重量、90~92日齢仔動物の甲状腺濾胞コロイド減少発生頻度及び重篤度、90~92日齢仔動物の甲状腺濾胞肥大発生頻度、90~92日齢仔動物の甲状腺濾胞過形成発生頻度、12日齢仔動物脳絶対重量、81~86日齢仔動物終脳絶対相対重量、81~86日齢仔動物間脳及び中脳絶対相対重量、81~86日齢仔動物延髄及び脳橋絶対相対重量、81~86日齢仔動物小脳絶対相対重量、23~32日齢仔動物の受動的回避行動試験、59~70日齢仔動物の水迷路行動試験、14、18、22、59日齢仔動物の自発運動試験、23、60日齢仔動物の聴覚性驚愕行動試験には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Gilbert と Sui(2008)によって、過塩素酸アンモニウム  $4.5 \pm 0.11$ 、 $44.2 \pm 0.70$ 、 $140.3 \pm 2.95$ mg/kg/day を妊娠6日目から出産後30日目まで飲水投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、4.5mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄仔動物海馬シナプス伝達におけるフィールドポテンシャルベースラインの低値、44.2mg/kg/day 以上のばく露群で21日齢雌雄仔動物血清中サイロキシン濃度、21日齢雌雄仔動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、140.3mg/kg/day のばく露群で母動物血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、雌雄仔動物海馬シナプス伝達における long-term potentiation (LTP) の高値が認められた。

なお、母動物体重、母動物血清中トリヨードサイロニン濃度、仔動物体重、仔動物脳絶対重量、仔動物海馬絶対重量、21日齢仔動物血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、仔動物の自発運動試験成績、仔動物の Morris 水迷路試験成績、仔動物の恐怖条件付試験成績には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- York ら(2001)によって、過塩素酸アンモニウム 0.01、0.1、1、10、30、100mg/kg/day を妊娠6

日目から妊娠 28 日目まで飲水投与した NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺濾胞上皮細胞肥大発生率の高値、30mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値が認められた。

なお、体重、妊娠子宮絶対重量、甲状腺絶対及び相対重量、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、黄体数、着床数、同腹胎仔数、吸収胚を含む妊娠数、同腹生存胎仔体重、変化の認められる胎仔率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Stoker ら(2006)によって、過塩素酸アンモニウム 62.5、125、250、500mg/kg/day を 21 日齢から 53 日齢まで経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、62.5mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺濾胞内コロイド面積の低値、甲状腺濾胞上皮細胞厚の高値、125mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、250mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値が認められた。

なお、体重、前立腺腹葉絶対重量、精囊絶対重量、右精巣絶対重量、左精巣絶対重量、右精巣上体絶対重量、両腎臓絶対重量、肝臓絶対重量、下垂体前葉絶対重量、包皮分離日、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

## (5)疫学的調査

- Brechner ら(2000)によって、過塩素酸アンモニウムについて、米国 Arizona 州において 1994 年 10 月から 1997 年 12 月にかけて、母親の水道水経路ばく露(過塩素酸アンモニウムに汚染された Mead 湖下流の Colorado 川由来)と新生児甲状腺影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群(Yuma 地域に居住する母親が出産した新生児 1,099 件、1999 年 8 月の水道水中過塩素酸濃度 6 ppb)と対照群(Flagstaff 地域に居住する母親が出産した新生児 443 件、1999 年 9 月の水道水中過塩素酸検出なし)との比較において、新生児血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- Steinmaus ら(2010)によって、過塩素酸について、米国 California 州において 1998 年にかけて、母親の水道水経路ばく露と新生児甲状腺影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群(出産 45,750 件、母親平均年齢 27.5±6.2 歳、水道水中過塩素酸濃度 5 µg/L 超)と非ばく露群(出産 451,708 件、母親平均年齢 28.1±6.3 歳、水道水中過塩素酸濃度 5 µg/L 以下)との比較において、新生児血中甲状腺刺激ホルモン濃度(出産後 24 時間以内に採血)が 25µU/mL 以上となる率の補正オッズ比、新生児血中甲状腺刺激ホルモン濃度(出産後 24 時間以後に採血)が 8 µU/mL 以上となる率の補正オッズ比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- Braverman ら(2005)によって、過塩素酸アンモニウムについて、米国 Utah 州 Cedar 市の工場内において 2004 年 4 月から 2004 年 7 月にかけて、ばく露による甲状腺影響が検討されている。その結果として、ばく露群(過塩素酸アンモニウム工場作業従事者 29 名、作業従事歴 1.7 年以上。血清中過塩素酸濃度は作業ばく露中で 838.4±1,268.4µg/L、作業ばく露前で 2.0±7.6µg/L)の作業ばく露中と作業ばく露前との比較において、放射性ヨウ素の甲状腺摂取の低値、血清中サイロキシン濃度、トリヨードサイロニン濃度、血漿中遊離サイロキシン係数の高値が認められた。

なお、ばく露群(同上)と対照群(同地域の非ばく露ボランティア 12名。ばく露群と年齢、身長、体重に有意差なし。血清中過塩素酸濃度  $0.0\mu\text{g/L}$ (原著記載通り)との作業ばく露前での比較において、尿中ヨウ素/クレアチニン比の低値が認められた。

なお、血清中甲状腺関連ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、トリヨードサイロニン)、血清中遊離サイロキシン係数、血清中サイログロブリン濃度、甲状腺体積に差は認められなかった。

また、作業ばく露中での比較においても、血清中甲状腺関連ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン、トリヨードサイロニン)、血清中遊離サイロキシン係数、血清中サイログロブリン濃度、甲状腺体積、尿中ヨウ素/クレアチニン比に差は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

## 参考文献

- Liu FJ, Wang JS and Theodorakis CW (2006) Thyrotoxicity of sodium arsenate, sodium perchlorate, and their mixture in zebrafish *Danio rerio*. *Environmental Science and Technology*, 40 (10), 3429-3436.
- Mukhi S, Carr JA, Anderson TA and Patiño R (2005) Novel biomarkers of perchlorate exposure in zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (5), 1107-1115.
- Li W, Zha J, Yang L, Li Z and Wang Z (2011) Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Marine Pollution Bulletin*, 63 (5-12), 350-355.
- Schmidt F, Schnurr S, Wolf R and Braunbeck T (2012) Effects of the anti-thyroidal compound potassium-perchlorate on the thyroid system of the zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 109, 47-58.
- Bradford CM, Rinchard J, Carr JA and Theodorakis C (2005) Perchlorate affects thyroid function in eastern mosquitofish (*Gambusia holbrooki*) at environmentally relevant concentrations. *Environmental Science and Technology*, 39 (14), 5190-5195.
- Park JW, Rinchard J, Liu F, Anderson TA, Kendall RJ and Theodorakis CW (2006) The thyroid endocrine disruptor perchlorate affects reproduction, growth, and survival of mosquitofish. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63 (3), 343-352.
- Mukhi S and Patiño R (2007) Effects of prolonged exposure to perchlorate on thyroid and reproductive function in zebrafish. *Toxicological Sciences*, 96 (2), 246-254.
- Raldúa D and Babin PJ (2009) Simple, rapid zebrafish larva bioassay for assessing the potential of chemical pollutants and drugs to disrupt thyroid gland function. *Environmental Science and Technology*, 43 (17), 6844-6850.
- Patiño R, Waincott MR, Cruz-Li EI, Balakrishnan S, McMurry C, Blazer VS and Anderson TA (2003) Effects of ammonium perchlorate on the reproductive performance and thyroid follicle histology of zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (5), 1115-1121.
- Mukhi S, Torres L and Patiño R (2007) Effects of larval-juvenile treatment with perchlorate and co-treatment with thyroxine on zebrafish sex ratios. *General and Comparative Endocrinology*, 150 (3), 486-494.
- Manzon RG and Youson JH (1997) The effects of exogenous thyroxine (T4) or triiodothyronine (T3), in the presence and absence of potassium perchlorate, on the incidence of metamorphosis and on serum T4 and T3 concentrations in larval sea lampreys (*Petromyzon marinus* L.). *General and Comparative*



Endocrinology, 106 (2), 211-220.

Liu F, Gentles A and Theodorakis CW (2008) Arsenate and perchlorate toxicity, growth effects, and thyroid histopathology in hypothyroid zebrafish *Danio rerio*. *Chemosphere*, 71 (7), 1369-1376.

Manzon RG and Youson JH (1999) Temperature and KClO<sub>4</sub>-induced metamorphosis in the sea lamprey (*Petromyzon marinus*). *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C, Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 124 (3), 253-257.

Goleman WL, Urquidi LJ, Anderson TA, Smith EE, Kendall RJ and Carr JA (2002) Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit development and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (2), 424-430.

Hu F, Sharma B, Mukhi S, Patiño R and Carr JA (2006) The colloidal thyroxine (T<sub>4</sub>) ring as a novel biomarker of perchlorate exposure in the African clawed frog *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*, 93 (2), 268-277.

Tietge JE, Holcombe GW, Flynn KM, Kosian PA, Korte JJ, Anderson LE, Wolf DC and Degitz SJ (2005) Metamorphic inhibition of *Xenopus laevis* by sodium perchlorate: Effects on development and thyroid histology. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (4), 926-933.

Goleman WL, Carr JA and Anderson TA (2002) Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit thyroid function and alter sex ratios in developing *Xenopus laevis*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (3), 590-597.

Tietge JE, Butterworth BC, Haselman JT, Holcombe GW, Hornung MW, Korte JJ, Kosian PA, Wolfe M and Degitz SJ (2010) Early temporal effects of three thyroid hormone synthesis inhibitors in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 98 (1), 44-50.

Helbing CC, Bailey CM, Ji L, Gunderson MP, Zhang F, Veldhoen N, Skirrow RC, Mu R, Lesperance M, Holcombe GW, Kosian PA, Tietge J, Korte JJ and Degitz SJ (2007a) Identification of gene expression indicators for thyroid axis disruption in a *Xenopus laevis* metamorphosis screening assay. Part 1. Effects on the brain. *Aquatic Toxicology*, 82 (4), 227-241.

Helbing CC, Ji L, Bailey CM, Veldhoen N, Zhang F, Holcombe GW, Kosian PA, Tietge J, Korte JJ and Degitz SJ (2007b) Identification of gene expression indicators for thyroid axis disruption in a *Xenopus laevis* metamorphosis screening assay. Part 2. Effects on the tail and hindlimb. *Aquatic Toxicology*, 82 (4), 215-226.

Zhang F, Degitz SJ, Holcombe GW, Kosian PA, Tietge J, Veldhoen N and Helbing CC (2006) Evaluation of gene expression endpoints in the context of a *Xenopus laevis* metamorphosis-based bioassay to detect thyroid hormone disruptors. *Aquatic Toxicology*, 76 (1), 24-36.

- Opitz R and Kloas W (2010) Developmental regulation of gene expression in the thyroid gland of *Xenopus laevis* tadpoles. *General and Comparative Endocrinology*, 168 (2), 199-208.
- Opitz R, Schmidt F, Braunbeck T, Wuertz S and Kloas W (2009) Perchlorate and ethylenethiourea induce different histological and molecular alterations in a non-mammalian vertebrate model of thyroid goitrogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 298 (1-2), 101-114.
- Opitz R, Trubiroha A, Lorenz C, Lutz I, Hartmann S, Blank T, Braunbeck T and Kloas W (2006) Expression of sodium-iodide symporter mRNA in the thyroid gland of *Xenopus laevis* tadpoles: Developmental expression, effects of antithyroidal compounds, and regulation by TSH. *Journal of Endocrinology*, 190 (1), 157-170.
- Hornung MW, Degitz SJ, Korte LM, Olson JM, Kosian PA, Linnum AL and Tietge JE (2010) Inhibition of thyroid hormone release from cultured amphibian thyroid glands by methimazole, 6-propylthiouracil, and perchlorate. *Toxicological Sciences*, 118 (1), 42-51.
- Gentles A, Surlles J and Smith EE (2005) Evaluation of adult quail and egg production following exposure to perchlorate-treated water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (8), 1930-1934.
- Chen Y, McNabb FM and Sible JC (2009) Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 57 (3), 598-607.
- Chen Y, Sible JC and McNabb FM (2008) Effects of maternal exposure to ammonium perchlorate on thyroid function and the expression of thyroid-responsive genes in Japanese quail embryos. *General and Comparative Endocrinology*, 159 (2-3), 196-207.
- York RG, Barnett J, Girard MF, Mattie DR, Bekkedal MV, Garman RH and Strawson JS (2005) Refining the effects observed in a developmental neurobehavioral study of ammonium perchlorate administered orally in drinking water to rats. II. Behavioral and neurodevelopment effects. *International Journal of Toxicology*, 24 (6), 451-467.
- Siglin JC, Mattie DR, Dodd DE, Hildebrandt PK and Baker WH (2000) A 90-day drinking water toxicity study in rats of the environmental contaminant ammonium perchlorate. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 61-74.
- Paulus BF, Bazar MA, Salice CJ, Mattie DR and Major MA (2007) Perchlorate inhibition of iodide uptake in normal and iodine-deficient rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 70 (13), 1142-1149.
- Ozpinar A, Golub MS, Poppenga RH, Blount BC and Gillespie JR (2011) Thyroid status of female rhesus

monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration. *Laboratory Animals*, 45 (3), 209-214.

Smith PN, Severt SA, Jackson JW and Anderson TA (2006) Thyroid function and reproductive success in rodents exposed to perchlorate via food and water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (4), 1050-1059.

York RG, Barnett J, Jr., Brown WR, Garman RH, Mattie DR and Dodd D (2004) A rat neurodevelopmental evaluation of offspring, including evaluation of adult and neonatal thyroid, from mothers treated with ammonium perchlorate in drinking water. *International Journal of Toxicology*, 23 (3), 191-214.

Mahle DA, Yu KO, Narayanan L, Mattie DR and Fisher JW (2003) Changes in cross-fostered Sprague-Dawley rat litters exposed to perchlorate. *International Journal of Toxicology*, 22 (2), 87-94.

Gilbert ME and Sui L (2008) Developmental exposure to perchlorate alters synaptic transmission in hippocampus of the adult rat. *Environmental Health Perspectives*, 116 (6), 752-760.

Kunisue T, Fisher JW and Kannan K (2011) Modulation of thyroid hormone concentrations in serum of rats coadministered with perchlorate and iodide-deficient diet. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61 (1), 151-158.

York RG, Brown WR, Girard MF and Dollarhide JS (2001) Oral (drinking water) developmental toxicity study of ammonium perchlorate in New Zealand white rabbits. *International Journal of Toxicology*, 20 (4), 199-205.

Stoker TE, Ferrell JM, Laws SC, Cooper RL and Buckalew A (2006) Evaluation of ammonium perchlorate in the endocrine disruptor screening and testing program's male pubertal protocol: Ability to detect effects on thyroid endpoints. *Toxicology*, 228 (1), 58-65.

Brechner RJ, Parkhurst GD, Humble WO, Brown MB and Herman WH (2000) Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (8), 777-782.

Steinmaus C, Miller MD and Smith AH (2010) Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52 (12), 1217-1524.

Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, Kruse MB, Engel A, Crump KS and Gibbs JP (2005) The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (2), 700-706.

Buffler PA, Kelsh MA, Lau EC, Edinboro CH, Barnard JC, Rutherford GW, Daaboul JJ, Palmer L and Lorey

- FW (2006) Thyroid function and perchlorate in drinking water: An evaluation among California newborns, 1998. *Environmental Health Perspectives*, 114 (5), 798-804.
- Kelsh MA, Buffler PA, Daaboul JJ, Rutherford GW, Lau EC, Barnard JC, Exuzides AK, Madl AK, Palmer LG and Lorey FW (2003) Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (10), 1116-1127.
- Leung AM, Braverman LE, He X, Schuller KE, Roussilhes A, Jahreis KA and Pearce EN (2012) Environmental Perchlorate and Thiocyanate Exposures and Infant Serum Thyroid Function. *Thyroid*. [Epub ahead of print]
- Blount BC, Rich DQ, Valentin-Blasini L, Lashley S, Ananth CV, Murphy E, Smulian JC, Spain BJ, Barr DB, Ledoux T, Hore P and Robson M (2009) Perinatal exposure to perchlorate, thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns. *Environmental Science and Technology*, 43 (19), 7543-7549.
- Lamm SH, Braverman LE, Li FX, Richman K, Pino S and Howearth G (1999) Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: A cross-sectional occupational health study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41 (4), 248-260.
- Li Z, Li FX, Byrd D, Deyhle GM, Sesser DE, Skeels MR and Lamm SH (2000) Neonatal thyroxine level and perchlorate in drinking water. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (2), 200-205.
- Li FX, Byrd DM, Deyhle GM, Sesser DE, Skeels MR, Katkowsky SR and Lamm SH (2000) Neonatal thyroid-stimulating hormone level and perchlorate in drinking water. *Teratology*, 62 (6), 429-431.
- Gibbs JP, Ahmad R, Crump KS, Houck DP, Leveille TS, Findley JE and Francis M (1998) Evaluation of a population with occupational exposure to airborne ammonium perchlorate for possible acute or chronic effects on thyroid function. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 40 (12), 1072-1082.
- Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, He X, Leung AM and Braverman LE (2011) Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Cordoba, Argentina, and Los Angeles, California. *Endocrine Practice*, 17 (3), 412-417.
- Pearce EN, Lazarus JH, Smyth PP, He X, Dall'amico D, Parkes AB, Burns R, Smith DF, Maina A, Bestwick JP, Jooman M, Leung AM and Braverman LE (2010) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (7), 3207-3215.
- Amitai Y, Winston G, Sack J, Wasser J, Lewis M, Blount BC, Valentin-Blasini L, Fisher N, Israeli A and Leventhal A (2007) Gestational exposure to high perchlorate concentrations in drinking water and neonatal thyroxine levels. *Thyroid*, 17 (9), 843-850.

Télez Télez R, Michaud Chacon P, Reyes Abarca C, Blount BC, van Landingham CB, Crump KS and Gibbs JP (2005) Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid*, 15 (9), 963-975.

(平成 26 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 参考資料 2-3 より抜粋)