

チオシアネート(チオシアノ酸及びその塩類 (CAS no. 463-56-9 等)

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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用等

チオシアネート(チオシアノ酸及びその塩類)の内分泌かく乱作用に関する報告として、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン合成能への作用、ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用を示すこと、ヒトへの投与試験において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、疫学的調査において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、抗副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

- Thienpont ら(2011)によって、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma-Aldrich) 0.1～500μM(=0.972～48,600μg/L) (設定濃度)に受精 48 時間後卵稚仔から 3 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、2.5μM(=245μg/L)以上のはく露区で甲状腺濾胞内サイロキシン濃度(IT4C: intrafollicular T4-content)の低値が認められ、この影響は濃度依存的であり IC₅₀ 値は 3.7μM(=360μg/L)であった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

(2) アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用

- Omukai ら(1983)によって、チオシアネート(カリウム塩として、ナカライトスク又は和光純薬) 500,000μM(=29,000,000μg/L)の濃度でアンドロゲン受容体(雄 DS マウスに移植した Shionogi carcinoma 115 由来)による標識ジヒドロテストステロン 20nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた。

(3) 甲状腺濾胞への影響

- Fukayama ら(1992)によって、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 0.5、 1 μM(=29.0、 58.1μg/L)の濃度に 8 時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、1 μM(=58.1μg/L)の濃度で甲状腺蛋白質へのよう素の結合率の低値が認められた。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 10、 50、 100、 200μM(=581、 2,900、 5,810、 11,600μg/L)の濃度に 24 時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、10μM(=581μg/L)以上の濃度でよう素取り込み率(甲状腺刺激ホルモン 50 又は 250mU/L 共存下)の低値が認められ、反応速度論的解析から競合阻害であることが示された。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) 10、 200μM(=581、 11,600μg/L)の濃度に 0.5

時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、 $10\mu\text{M}(=581\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でよう素排出率の低値が認められた。

また、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) $50\mu\text{M}(=2,900\mu\text{g/L})$ の濃度に6時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されている。その結果として、甲状腺ホルモン産生能の低値が認められた。

なお、チオシアネート(カリウム塩として、Sigma) $200\mu\text{M}(=11,600\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露したブタ甲状腺濾胞(培養組織)への影響が検討されているが、cAMP 産生能、 Na^+K^+ ATPase 比活性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：甲状腺ホルモン合成能への作用

(4)ペルオキシダーゼへの作用

- Virion ら(1980)によって、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) 0.5 から $5,000\mu\text{M}(=29.0\sim290,000\mu\text{g/L})$ までの濃度でラクトペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、 $0.5\mu\text{M}(=29\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でカップリング反応(サイログロブリン→サイロキシンへの変換)の酵素活性促進、 $6\mu\text{M}(=350\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でチロシンよう素化反応(N -アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、 $80\mu\text{M}(=4,600\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。

また、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) $1,000\mu\text{M}(=29.0\sim290,000\mu\text{g/L})$ までの濃度でブタ甲状腺ペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、 $1\mu\text{M}(=58\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でカップリング反応(サイログロブリン→サイロキシンへの変換)の酵素活性促進、 $10\mu\text{M}(=580\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でチロシンよう素化反応(N -アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、 $60\mu\text{M}(=3,500\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。

また、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) ($1,000\mu\text{M}(=290,000\mu\text{g/L})$ までの濃度でと思われる)のセイヨウワサビペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、 $100\mu\text{M}(=5,800\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でチロシンよう素化反応(N -アセチルチロシンアミドを基質とする)の酵素活性阻害、 $1,600\mu\text{M}(=93,000\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でよう素酸化反応(元素体からアニオンへの変換)の酵素活性阻害が認められた。なお、カップリング反応(サイログロブリン→サイロキシンへの変換)の酵素活性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：ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用

- Michot ら(1980)によって、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) $25\sim1,000\mu\text{M}(=1,450\sim58,100\mu\text{g/L})$ の濃度でブタ甲状腺ペルオキシダーゼへの作用が検討されている。その結果として、 K_m 値 $58,100\mu\text{M}(=100\mu\text{g/L})$ の濃度及び酵素反応速度最大値到達濃度 $29,000\mu\text{M}(=500\mu\text{g/L})$ でチロシン酸化反応(N -アセチルチロシンアミド→ $3,3'$ -ビス-(N -アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性促進が認められた。

なお、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) $25\sim1,000\mu\text{M}(=1,450\sim58,100\mu\text{g/L})$ の濃度でセイヨウワサビペルオキシダーゼへの作用が検討されているが、チロシン酸化反応(N -アセチルチロシンアミド→ $3,3'$ -ビス-(N -アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性には影響は認められなかった。

なお、チオシアネート(ナトリウム塩として、Riedel de Haen) $25\sim1,000\mu\text{M}(=1,450\sim58,100\mu\text{g/L})$ の濃度でラクトペルオキシダーゼへの作用が検討されているが、チロシン酸化反応(N -アセチルチロシンアミド→ $3,3'$ -ビス-(N -アセチルチロシンアミド)への変換)の酵素活性には

影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：ペルオキシダーゼ活性化による甲状腺ホルモン合成能への作用

(5)ヒトへの投与試験

- Banerjee ら(1997)によって、チオシアネートについて、インド Calcutta 市にて、ばく露群(女性 35 名、チオシアネート添加牛乳 250mL/day を 5 年間以上摂取、血清中チオシアネート濃度 $230.0 \pm 10.5 \mu\text{M}$)及び非ばく露群(女性 35 名、生牛乳を摂取、年齢及び食生活等をばく露群に対応、血清中チオシアネート濃度 $90.8 \pm 9 \mu\text{M}$)を対象に、尿中チオシアネート濃度と甲状腺ホルモン恒常性との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では対照群との比較において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が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度には有意差は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Dahlberg ら(1985)によって、チオシアネートについて、スーダン西部 Darfur 地域(食物経由による素摂取量が少なく甲状腺腫発生率が 85% とされる地域)にて甲状腺疾患のない健常学童(男性 31 名、女性 24 名、年齢 13~17 歳、甲状腺腫ステージ I 及び II 以外は甲状腺機能正常)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されている。

その結果として、チオシアネート濃度 3.6mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間摂取した群(19 名、摂取前後の血清中チオシアネート濃度 $1.8 \pm 0.2 \rightarrow 1.8 \pm 0.1 \text{ mg/L}$)及びチオシアネート濃度 19mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間摂取した群(18 名、血清中チオシアネート濃度 $1.7 \pm 0.1 \rightarrow 3.5 \pm 0.3 \text{ mg/L}$)の各群において、摂取前との比較において血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度の低値、尿中よう素排泄量の高値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン係数、血清中遊離サイロキシン係数には有意差は認められなかった。

また、チオシアネート濃度 19mg/L に相当する添加牛乳 250mL を 4 週間(しかも摂取開始時による素 400mg を単回)摂取した群(18 名、血清中チオシアネート濃度 $1.8 \pm 0.2 \rightarrow 3.4 \pm 0.5 \text{ mg/L}$)において、摂取前との比較において血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、尿中よう素排泄量の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン係数、血清中遊離サイロキシン係数には有意差は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

(6)疫学的調査

- McMullen ら(2017)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2009 年から 2012 年にかけて、一般市民(3,151 名、年齢 12~80 歳、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度幾何平均値 1.04 及び 95% 信頼区間 0.562~2.12mg/g)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺ナトリウム依存性ヨウ素輸送体(NIS: sodium-iodide symporter)阻害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、多変量線形回帰分析によって、12~21 歳の男性の尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた(男性の他の年齢群、女性のすべての年齢群では有意な相関性は認められなかった)。なお、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度との負の相関性は有意差には至らなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

- Ko ら(2014)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2005年から2006年にかけて、一般市民(4,275名、20歳以上、男性2,058名、女性2,207名、尿中チオシアネート濃度幾何平均値1,129及び95%信頼区間1,029～1,239ng/mL)を対象に、チオシアネートばく露と副甲状腺ホルモンとの関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、男性及び女性の尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度の四分位群間比較において血清中副甲状腺ホルモン濃度加重平均値に負の相関性が認められた。

また、ロジスティック回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度の四分位群間比較において副甲状腺機能亢進症(血清中副甲状腺ホルモン濃度70pg/mL以上)発症率(オッズ比)に負の相関性が認められた。なお、この相関性は、一次副甲状腺機能亢進症(アルブミン補正血清中カルシウム濃度9.5mg/dL以上)及び二次副甲状腺機能亢進症(同未満)のいずれにおいても認められたため、カルシウムの非介在が示唆された。

想定される作用メカニズム：抗副甲状腺ホルモン様作用

- Bruce ら(2013)によって、チオシアネートについて、米国にて(NHANES: National Health and Examination Survey)、2001年から2002年にかけて、一般市民(1,641名、12歳以上、月齢幾何平均435.2及び95%信頼区間422.7～447.8カ月、尿中チオシアネート濃度幾何平均値1.52及び95%信頼区間1.44～1.60mg/L)を対象に、チオシアネートばく露と血清中甲状腺影響エンドポイントとの関連性について検討されている。その結果として、多変量線形回帰分析によって、男性女性混合群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値以上の男性女性混合群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値以上の男性群において尿中チオシアネート濃度と血清中総サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中よう素濃度が中央値未満の男性群において尿中チオシアネート濃度と血清中遊離トリヨードサイロニン濃度とに負の相関性が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

- Bivolarska ら(2016)によって、チオシアネートについて、ブルガリア南部Plovdiv州Plovdiv市にて、妊娠女性(219名、平均年齢 27.6 ± 5.7 歳、60.1%が尿中よう素濃度150 μ g/L未満のよう素欠乏状態、100%がよう素強化食塩を使用しているが錠剤の摂取者はなし、尿中チオシアネート濃度は正規分布であり幾何平均値 3.69 ± 1.99 mg/L、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度は非正規分布であり中央値3.57及び95%信頼区間4.68～6.55mg/g)を対象に、チオシアネートばく露とよう素状態との関連性について検討されている。その結果として、スピアマンの順位相関検定によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、尿中よう素濃度とに負の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。

また、第2三半期において尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。また、第3三半期において尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。

また、ロジスティック回帰分析によって、尿中チオシアネート高濃度群(>3.57mg/g)では、基準値未満の血清中遊離サイロキシン濃度、基準値未満の尿中よう素濃度、基準値以上の血清中甲状腺刺激ホルモン濃度が発生する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：視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

- Charatcharoenwitthaya ら(2014)によって、チオシアネートについて、タイにて、妊娠女性(200名、年齢 18~40 歳、平均年齢 28.6 ± 6.1 歳、平均妊娠期間 9.6 ± 2.7 歳、妊娠期間 14 週以内の第 1 三半期、尿中チオシアネート平均濃度 $624.9 \pm 435.9 \mu\text{g/L}$ 、尿中チオシアネート濃度中央値 510.5 及び 95% 信頼区間 68~3.525mg/L)を対象に、チオシアネートばく露と甲状腺機能との関連性について検討されている。その結果として、スピアマンの順位相関検定によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。なお、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中遊離トリヨードサイロニン濃度との負の相関性は有意差に至らなかった。

なお、多変量回帰分析によって、尿中クレアチニン補正チオシアネート濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度との正の相関性、血清中遊離サイロキシン濃度との負の相関性、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度との負の相関性は有意差に至らなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

参考文献

- Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin PJ and Raldúa D (2011) Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis. *Environmental Science & Technology*, 45 (17), 7525-7532.
- Brix KV, Gerdes R and Grosell M (2010) Thiocyanate, calcium and sulfate as causes of toxicity to *Ceriodaphnia dubia* in a hard rock mining effluent. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73 (7), 1646-1652.
- Abdelhafez AM, Eltony SA, Abdelhameed SY and Elgayar SA (2014) Effect of maternal nicotine/thiocyanate exposure during gestational period upon pituitary, thyroid and parathyroid function/morphology of 1-month-old rat offspring. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37 (5), 455-465.
- Omukai Y, Nohno T, Ikeda M, Watanabe S, Senoo T, Saito T and Hosokawa K (1983) Effects of thiocyanate on cytosol androgen receptor from Shionogi carcinoma 115. *Journal of Steroid Biochemistry*, 19 (2), 1055-1059.
- Fukayama H, Nasu M, Murakami S and Sugawara M (1992) Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: Only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinologica*, 127 (6), 520-525.
- Virion A, Deme D, Pommier J and Nunez J (1980) Opposite effects of thiocyanate on tyrosine iodination and thyroid hormone synthesis. *European Journal of Biochemistry*, 112 (1), 1-7.
- Michot JL, Osty J and Nunez J (1980) Regulatory effects of iodide and thiocyanate on tyrosine oxidation catalyzed by thyroid peroxidase. *European Journal of Biochemistry*, 107 (2), 297-301.
- Banerjee KK, Marimuthu P, Bhattacharyya P and Chatterjee M (1997) Effect of thiocyanate ingestion through milk on thyroid hormone homeostasis in women. *British Journal of Nutrition*, 78 (5), 679-681.
- Dahlberg PA, Bergmark A, Eltom M, Björck L and Claesson O (1985) Effect of thiocyanate levels in milk on thyroid function in iodine deficient subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 41 (5), 1010-1014.
- Dahlberg PA, Bergmark A, Björck L, Bruce A, Hamraeus L and Claesson O (1984) Intake of thiocyanate by way of milk and its possible effect on thyroid function. *American Journal of Clinical Nutrition*, 39 (3), 416-420.
- Zhu F, Huang M, Jiao J, Zhuang P, Mao L and Zhang Y (2019) Environmental exposure to perchlorate, nitrate, and thiocyanate in relation to obesity: A population-based study. *Environment International*, 133

McMullen J, Ghassabian A, Kohn B and Trasande L (2017) Identifying Subpopulations Vulnerable to the Thyroid-Blocking Effects of Perchlorate and Thiocyanate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102 (7), 2637-2645.

Suh M, Abraham L, Hixon JG and Proctor DM (2014) The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 24 (6), 579-587.

Ko WC, Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Yang PS, Hsu YC and Cheng SP (2014) Negative association between serum parathyroid hormone levels and urinary perchlorate, nitrate, and thiocyanate concentrations in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *PloS One*, 9 (12), e115245.

Bruce GM, Corey LM, Mandel JH and Pleus RC (2013) Urinary nitrate, thiocyanate, and perchlorate and serum thyroid endpoints based on NHANES 2001 to 2002. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 55 (1), 52-58.

Zhang L, Fang C, Liu L, Liu X, Fan S, Li J, Zhao Y, Ni S, Liu S and Wu Y (2018) A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environment International*, 120, 388-393.

Bivolarska A, Gatseva P, Nikolova J, Argirova M and Atanasova V (2016) Effect of Thiocyanate on Iodine Status of Pregnant Women. *Biological Trace Element Research*, 172 (1), 101-107.

Charatcharoenwitthaya N, Ongphiphadhanakul B, Pearce EN, Somprasit C, Chanthasenanont A, He X, Chailurkit L and Braverman LE (2014) The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99 (7), 2365-2371.

Pearce EN, Alexiou M, Koukkou E, Braverman LE, He X, Ilias I, Alevizaki M and Markou KB (2012) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women from Greece. *Clinical Endocrinology*, 77 (3), 471-474.

Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P and Hercberg S (2000) Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology*, 52 (3), 273-278.

Knight BA, Shields BM, He X, Pearce EN, Braverman LE, Sturley R and Vaidya B (2018) Effect of perchlorate and thiocyanate exposure on thyroid function of pregnant women from South-West England: a cohort study. *Thyroid Research*, 11, 9.

Horton MK, Blount BC, Valentin-Blasini L, Wapner R, Whyatt R, Gennings C and Factor-Litvak P (2015) CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women. *Environmental Research*, 143 (Pt A), 1-9.

Eguchi A, Kunisue T, Wu Q, Trang PT, Viet PH, Kannan K and Tanabe S (2014) Occurrence of perchlorate and thiocyanate in human serum from e-waste recycling and reference sites in Vietnam: association with thyroid hormone and iodide levels. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 67 (1), 29-41.

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*, 22 (9), 938-943.

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.

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.

(令和3年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1－2より抜粋)