

## 26-23 卵巣癌細胞株に対する内分泌攪乱科学物質の影響

岐阜大

高橋誠治, 平野聡子, 伊藤直樹, 玉舎輝彦

【目的】内分泌攪乱物質への関心は高く危機意識のみが高まっているがヒトに対する毒性に関しては未だ確立されていない。今回はヒト由来の卵巣癌細胞株に対する毒性の評価を検討課題とした。内分泌攪乱物質の性ステロイドホルモン作用に着目し、血清濃度やエストロゲン (E) の影響を併せて検討した。【方法】卵巣癌細胞株である CAOV3 (腺癌), SKOV3 (腺癌), ES2 (明細胞腺癌) 細胞を培養し、各種濃度の内分泌攪乱物質 (dioxin), E を添加した。また培養液に添加するウシ胎児血清 (FBS) の濃度について0.5%から10%までの濃度域で検討した。細胞の増殖はMTT assayにより測定した。dioxin の受容体と考えられている arylhydrocarbon receptor (AhR) とエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) の発現を RT-PCR で測定した。【成績】CAOV3, SKOV3 に対し通常濃度の血清 (10%FBS) の存在下では dioxin は著明な影響を発揮しなかったが、低血清濃度下 (0.5%FBS) においては、CAOV3 は dioxin によってわずかに増殖が抑制され、SKOV3 では dioxin によって増殖が促進された。一方、ES2 は FBS 濃度に関わらず dioxin の添加により濃度依存性に増殖が促進された。ES2 において ER $\alpha$  の発現は添加された FBS および E により発現が抑制された。一方 ER $\beta$  および AhR は添加された FBS および E により発現が増強された。【結論】dioxin が細胞によって、あるいはその培養条件によって、毒性ではなく増殖促進作用を発揮した。また卵巣明細胞癌はその発生母体として、子宮内膜症との関連が指摘されており、子宮内膜症発症増悪に対する dioxin の作用を直接証明するものではないが、今後の検討が必要と考えられた。

## 26-24 思春期前雌 Sprague-Dawley ラットに対する Zeranone の内分泌かく乱作用

関西医大第二病理<sup>1</sup>, 関西医大<sup>2</sup>坂 貴司<sup>1</sup>, 生田明子<sup>2</sup>, 中元 剛<sup>2</sup>, 安原正浩<sup>2</sup>, 吉村智雄<sup>2</sup>, 清塚康彦<sup>1</sup>, 蝶良愛郎<sup>1</sup>, 神崎秀陽<sup>2</sup>

【目的】環境中にはエストロゲン様活性を示す物質が存在する。Zeranone は大豆に寄生する Fusarium により産生される Zearalenone (カビ毒) から還元誘導される物質であり、強いエストロゲン様作用を有することから米国では家畜の成長促進剤に用いられている。よって、ヒトは直接的に、あるいは間接的に Zeranone に暴露する危険性があり、特に体内エストロゲンが低値な思春期前期では Zeranone の内分泌かく乱作用が憂慮される。そこで今回、思春期前雌 Sprague-Dawley (S-D) ラットに対する Zeranone 曝露のエストロゲン標的臓器の形態・機能的変化につき検討した。【方法】2週齢雌 S-D ラットを任意に3群 (無処置対照群, Zeranone 低用量および高用量群; 各群30匹) にわけ、投与群には生後15日齢から Zeranone を連日5回0.1mg/kg/day ないし10mg/kg/day 皮下投与した。28日齢にて各群6匹ずつを屠殺し、エストロゲン標的臓器の形態変化を観察し、残りのラットに対しては体重変化、陰開口日齢および発情周期を比較した。【成績】28日齢に屠殺したラットの子宮・卵巣湿重量ならびに形態像では各群差を見なかった。陰開口に要した日数は対照群 $36.4 \pm 0.6$ 日に対し、低用量投与群 $31.2 \pm 0.6$ 日および高用量投与群 $32.2 \pm 0.7$ 日と有意な短縮が見られた。発情周期は対照群が100%正常の4-5日周期を営むのに対し、Zeranone 投与群はいずれも高率 (低用量投与群69.6%, 高用量投与群83.3%) に持続発情が認められた。また、エストロゲン標的臓器のホルモンレセプター発現についての検討も併せて報告する。【結論】思春期前雌 S-D ラットにおける Zeranone の曝露は、陰開口の早発ならびに発情周期の破綻といった機能的な内分泌かく乱作用を引き起こす。

## 26-25 内分泌攪乱化学物質ビスフェノール A のヒトへの汚染状況とその体内動態に関する解析

東京大学

竹内 亨, 堤 治, 生月弓子, 高井 泰, 武谷雄二

【目的】ビスフェノール A (BPA) は、プラスチック、樹脂製品、飲料用缶のコーティング剤などに含まれ、エストロゲン作用を有する内分泌攪乱物質の一つと考えられている。動物実験ではホルモン依存性疾患との関連 (前立腺肥大, 子宮肥大, 乳癌など) や生殖細胞への影響 (精子数の減少, 初期胚の発育異常など) などが示唆されている。BPA のヒトへの汚染状況を調査し、その体内動態を解析するためにラットを用いて BPA の代謝について検討した。【方法】(1) 健康女性 (n=19) と健康男性 (n=11) の空腹時血清 BPA 濃度を ELISA 法にて測定した。(2) 雌 (n=10) および雄ラット (n=10) の血中 BPA 濃度を測定した。(3) ラット肝臓ミクロゾーム分画における BPA の抱合化活性を HPLC により検討した。(4) ラット肝臓の抱合化酵素 (UDP-glucuronosyltransferase; UGT) のサブタイプ UGT2B1 の mRNA 発現量を RT-PCR により検討した。【成績】(1) ヒト血清 BPA 濃度は、女性 ( $0.71 \pm 0.09$  ng/ml: mean  $\pm$  SE) に比較し男性 ( $1.49 \pm 0.11$  ng/ml:  $P < 0.01$ ) で有意に高値であった。(2) ラット血清 BPA 濃度は、雌 ( $4.23 \pm 0.46$  ng/ml) に比較し雄 ( $6.63 \pm 0.85$  ng/ml:  $P = 0.017$ ) で有意に高値であった。(3) ラット肝臓ミクロゾーム分画における BPA の抱合化率は、雌の方が雄よりも有意に高値であった ( $P = 0.015$ )。 (4) ラット肝臓 UGT2B1 の mRNA 発現量は、雌の方が雄よりも有意に高値であった ( $P < 0.01$ )。【結論】ヒトおよびラットの血清検体すべてに BPA は検出され、その血中濃度には性差が存在した。雌ラットでは、雄よりも BPA の抱合化率が高く、UGT2B1 酵素の発現量も多いことよりクリアランスが高いと考えられた。