

27D-am05S

エストロゲン受容体 ER β 誘導能を示す化合物の網羅的解析と生体機能への影響評価

○姫野 太一¹, 池田 恵理子¹, 岡崎 裕之¹, 徳安 美紀¹, 谷口 彩¹, 石井 宏幸¹, 垣添 和弘¹, 竹田 修三², 原口 浩一¹, 渡辺 和人³, 荒牧 弘範¹ (¹第一薬大, ²広島国際大薬, ³北陸大薬)

【目的】これまで、女性ホルモン(E2)の作用のかく乱は、E2 と類似構造を持つ化合物がエストロゲン受容体 α (ER α)を活性化あるいは阻害することで生じると考えられてきた。最近、我々は新規の E2 作用のかく乱の概念として、化合物が「第 2 のエストロゲン受容体 ER β の発現誘導を介し ER α 活性を抑制する」ということを報告した(Chem. Res. Toxicol., 2013; 西日本新聞 2013; Biol. Pharm. Bull., 2014)。本研究では、内分泌かく乱作用の疑いのある化合物及び未規制の化合物(111 種類)を対象に ER β 誘導能を示す化合物の同定を試み、それら化合物が生体機能に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】<in vitro 解析>ER α (+), ER β (low)のヒト乳がん細胞株 MCF-7 を用いた。<in vivo 解析>C57BL/6J雌マウスを用いた。mRNA の発現は real-time RT-PCR により定量し、ER α の転写活性はレポータージーンアッセイにより評価した。

【結果および考察】111 化合物による ER β 誘導能を網羅的に解析した結果、3 割近くの化合物(29/111)が 2 倍以上の発現誘導を示した。ビスフェノール(BP)類や DDT とその代謝物など類似の構造を有する化合物において、ER β の発現増加が認められた。BP 類に注目し、BPA、BPB、BPS 及び BPAF について比較・検討を行ったところ、BPAF が顕著な ER β の発現誘導を示した。BPAF が ER α の転写活性に与える影響を解析した結果、ER β の発現誘導と符合して ER α の転写活性が抑制された。なお、ER α 自体の発現低下は見られなかった。次に、BPAF の慢性曝露がマウスの子宮機能に与える影響を検討した結果、子宮水腫様の症状が認められた。現在、詳細を検討中である。本研究で、ER β の発現誘導を指標とした E2 作用のかく乱評価の有用性が示唆される。なお、本研究の一部は学術雑誌に投稿中である。