

29AB-pm321

ビスフェノール AF によるエストロゲンシグナルの修飾：アゴニスト・アンタゴニスト作用

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

【目的】ビスフェノール AF(BPAF)をはじめとしたビスフェノール類は、内分泌かく乱作用の疑いが指摘されながらも工業的に使用されている現状がある。ビスフェノール類が *in vitro* で ER α 刺激作用を示すことが報告されている一方で、“*in vivo*”における生体影響とその誘発メカニズムについては未だ不明な点が多い。我々はこれまでに、「第2のエストロゲン(E2)受容体である ER β の発現増加が E2/ER α 活性を抑制して E2 シグナルのかく乱(=抑制)を来す機構を示唆している(Takeda et al., Chem. Res. Toxicol., 2013)」。本研究では、BPAF が E2 シグナルへ与える影響について ER β を中心とした視点から *in vivo* でのエビデンスを得ることを目的とした。

【方法】<*in vivo*>子宮増殖アッセイ:ICR 雌マウス(18日齢)を用い、E2 (1 μ g/kg)及びビスフェノール類 (BPA、BPB、BPS、及び BPAF; 各 25 mg/kg)を3日間皮下投与し、投与終了後24時間時点で子宮を採取した。組織染色:摘出子宮の HE 染色を行った。<*in vitro*>MCF-7 細胞に対し各化合物を曝露し、48時間後に細胞を回収、リアルタイム RT-PCR により各 mRNA 発現量を測定した。また、ER α の転写活性化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】ビスフェノール類の中で、BPAF のみが子宮重量の増加を示した。また、外因性の E2 投与は子宮肥大化を誘発するが、BPAF の同時投与によりその肥大化が抑制された。この時、ER β の発現が増加する傾向にあった。ER α -E2 陽性の細胞である MCF-7 を用いた検討において、ビスフェノール類の中で BPAF のみが ER α の転写活性の低下及び ER β の発現量の増加を来した。これらの結果は、BPAF の作用が共存する E2 のレベルに依存して変化することを示唆しており、特に E2 共存下では ER β を介した ER α シグナルの抑制を生じる可能性がある。