

28U-pm04S

エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた新規 *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築および妥当性評価

○伊藤 裕恵¹, 古川 誠之¹, 中西 剛¹, 永瀬 久光¹ (¹岐阜薬大)

【目的】子宮肥大試験は *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験としてガイドライン化されているが、子宮以外の組織で活性を示すような選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) に対しては過小評価となる可能性がある。これを解決するため、エストロゲン応答性ルシフェラーゼ発現レポーターマウス (E-Rep マウス) の全身 *in vivo* イメージングを用いた *in vivo* スクリーニング試験法の開発を行ってきた。本研究では、Ethinyl estradiol (EE)に対する応答性を基にプロトコールを決定し、骨組織特異的に作用する SERM (Bazedoxifene: BZA, Raloxifene: RAL) での試験系の妥当性を評価した。

【方法】7 週齢雌性 E-Rep マウスの卵巣を摘出し、完全調整飼料を与え 1 週間馴化後、EE (0.3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) 及び BZA (0.7 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$), RAL (2.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) を 1 週間強制経口投与した。投与 0, 1, 2, 4, 7 日目に *in vivo* イメージングにより全身でのルシフェラーゼ活性を測定した後、子宮重量及び大腿骨、脛骨のルシフェラーゼ活性を測定した。

【結果】子宮重量を指標とした場合、EE 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で有意に作用が検出されたのに対し、全身 *in vivo* イメージングの経時変化を用いると 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の投与群で有意に作用を検出できた。また骨組織でのエストロゲン活性が同等である用量の EE と SERM を用いて比較検討を行ったところ、子宮の重量変化では BZA の有意なエストロゲン作用を検出できなかったのに対し、全身 *in vivo* イメージングの経時変化においては、いずれの投与群においても有意な作用が検出された。

【考察】全身 *in vivo* イメージングの経時変化を評価することで高感度にエストロゲン作用を検出できることが示された。また、全身 *in vivo* イメージングを用いた本試験法は、子宮肥大試験では検出できないエストロゲン作動性化学物質も検出可能な新規 *in vivo* スクリーニング試験法となりうる可能性が示された。