

環境中からの抗アンドロゲン物質のスクリーニング

鈴木智晴¹、北村繁華¹、太田 茂¹、藤本成明²

¹ 広島大・医・総合薬、² 広島大・原医研

【目的】当研究室においては、前駆物質を含めたエストロゲン物質の環境中からのスクリーニングを行ってきた。本研究では、主に DDT 類、多環芳香族炭化水素、ニトロ多環芳香族炭化水素、スチルベン類、有機燐系農薬およびビスフェノール類について、アンドロゲンあるいは抗アンドロゲン活性の検討を行った。

【方法】アンドロゲン活性はマウス線維芽細胞 NIH3T3 を用いたレポーターアッセイで測定した。また、抗アンドロゲン活性は、ジヒドロテストステロン(DHT)のアンドロゲン活性に対する被験物質の阻害活性より求めた。さらに、これらの物質を肝プレパレーションと反応させ、その抽出物についての抗アンドロゲン活性も求めた。

【結果・考察】今回用いた DDT 類(DDT、DDE、DDD、DDMU、DDA)、有機燐系農薬(fenthion、sumithion、fensulfothion)、多環芳香族炭化水素(flourene、pyrene、1-hydroxypyrene、2-hydroxyfluorene)、ニトロ多環芳香族炭化水素(1-nitropyrene、2-nitrofluorene、2,7-dinitro-9-fluorenone)、スチルベン類(4-aminostilbene、4-hydroxystilbene)あるいはビスフェノール類(bisphenol A、bisphenol B、bisphenol F、tetrabromobisphenol A、tetrachlorobisphenol A)は、いずれもアンドロゲン活性を示さなかったが、そのうちの幾つかの化合物は DHT のアンドロゲン活性を阻害する抗アンドロゲン活性を示した。有機燐系農薬では、芳香環の置換基によってその活性は大きく左右され、ニトロ多環芳香族炭化水素ではニトロ基が重要な働きをした。一方、DDT 類では従来強調されている DDE のみならず DDT、DDD、DDMU あるいは DDA のいずれにおいても抗アンドロゲン活性が認められた。また、抗アンドロゲン物質には肝ミクロゾームによって代謝されることで、その活性が増大あるいは減少する化合物が存在した。

環境中から抗アンドロゲン活性を示すいくつかの化合物を検出した。今後、構造活性相関あるいは *in vivo* レベルでのこれらの物質の生体への影響について検討する必要がある。

Screening test of antiandrogenic compounds in environments

Tomoharu Suzuki¹, Shigeyuki Kitamura¹*, Shigeru Ohta¹, Nariaki Fujimoto²

¹ Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine, ² Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

Androgenic and antiandrogenic activities of DDTs (DDT, DDE, DDD, DDMU, DDA), organophosphorus pesticides (fenthion, sumithion, fensulfothion), polycyclic aromatic hydrocarbons (fluorene, pyrene, 1-hydroxypyrene, 2-hydroxyfluorene), nitropolycyclic aromatic hydrocarbons (1-nitropyrene, 2-nitrofluorene, 2,7-dinitro-9-fluorenone), stilbenes (stilbene, 4-aminostilbene, 4-hydroxystilbene) and bisphenols (bisphenol A, bisphenol B, bisphenol F, tetrabromobisphenol A, tetrachlorobisphenol A) were examined. These compounds were negative in androgen reporter assay using androgen-responsive NIH3T3 cells. However, some tested compounds acted as an antagonist against the androgenic activity of dihydrotestosterone. In the case of fenthion, the antiandrogenic activity markedly decreased, when the pesticide was incubated with rat liver microsomes in the presence of NADPH. In this case, fenthion sulfoxide, which was negative in the screening test for antiandrogens, was detected as a major metabolite of fenthion.