

エストロゲン前駆物質としての2-ニトロフルオレンの代謝活性化

藤本隆志, 北村繁幸, 杉原数美, 佐能正剛, 吉原新一, 大田 茂
広島大・医・総合薬

【目的】ニトロ多環芳香族炭化水素 (NitroPAHs) は大気中に広く分布する環境汚染物質である。本化合物は動物組織酵素によって代謝的に活性化されることで、発癌性や変異原性などの毒性を発現することが知られているが、それらの内分泌攪乱作用についてはあまり検討されていない。そこで本研究では、代表的な nitroPAH である 2-nitrofluorene(NF)およびその関連化合物をとりあげ、それらのエストロゲン活性およびこれら化合物の活性化メカニズムについて検討した。

【方法】エストロゲン活性は被験物質を薬物代謝酵素系の存在下あるいは非存在下で、イーストエストロゲンスクリーニングアッセイおよびヒト乳癌由来細胞 MCF-7 を用いたレポーターアッセイにより求めた。NF およびその関連化合物の代謝実験は、これらの基質を各種誘導剤によって処理したラット肝ミクロゾームと NADPH 存在下で反応させ、生成した代謝物を HPLC を用いて分析することによって行った。

【結果・考察】NF はそれ自身ではほとんどエストロゲン活性を示さないが、3-methylchol anthrene 前処理ラットの肝ミクロゾームと反応させることによって、イーストエストロゲンスクリーニングアッセイおよびヒト乳癌由来細胞 MCF-7 とともにエストロゲン活性を示した。NF の肝ミクロゾームによる代謝物として 7-位水酸化体がもっとも高いエストロゲン活性を示した。一方、2-aminofluorene、2-acetylaminofluorene および fluorene は肝ミクロゾームと反応させても、ほとんど活性を示さなかった。今回示したエストロゲン物質への活性化は、前駆物質の体内での芳香環の水酸化によって引き起こされたものと考えられる。したがって今後 nitroPAH のエストロゲン活性をスクリーニングする場合、代謝されて活性を示すエストロゲン前駆物質も考慮する必要がある。

Metabolic Activation or Proestrogen, 2-Nitrofluorene

Takashi Fujimoto*, Shigeyuki Kitamura, Kazumi Sugihara, Seigo Sanoh, Shin'ichi Yoshihara, Shigeru Ohta

Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine, Japan

Metabolic activation of proestrogen, 2-nitrofluorene (NF) and its related compounds, was examined. NF was negative in estrogen reporter assay using estrogen-responsive yeast and human breast cancer cell line MCF-7. However, NF exhibited estrogenic activity when NF was incubated with liver microsomal enzyme system of 3-methylcholanthrene-treated rats in the presence of NADPH. Among the metabolites formed after the incubations of NF with rat liver microsomes, 7-hydroxy NF exhibited the highest estrogenic activity. However, 2-aminofluorene, 2-acetylaminofluorene and fluorene showed marginal activities even after the metabolism by rat liver microsomes. These facts suggest that NF was converted to the corresponding hydroxylated metabolites by rat liver microsomes, and then the active metabolite exhibited the estrogenic activity.