

## Bis-phenolA が性ホルモン前駆体に与える影響 第2報；性ホルモン代謝過程における酵素阻害に与える影響

○齋藤大輔、南山巖可、石井信之、寺中敏夫、居作和人★、小鹿真理、小園知★★

神奈川歯科大学歯科保存学講座、口腔生化学教室★、口腔病理学教室★★

### 【研究目的】

我々は、Bis-phenol A (BPA) を思春期前あるいは妊娠ラットに投与することにより、血中 Testosterone (T)、Estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) に影響が見られること、性ホルモン前駆体にあたる Cholesterol (Chol) への影響を報告してきた。そこで今回、妊娠ラットに BPA および、歯科材料成分を投与し出産した雄ラットでの、Chol から T までの代謝過程における酵素障害を観察することを目的とした。

### 【材料および方法】

Wistar 系妊娠ラット 18 匹を供試し、妊娠 12 日から出産まで BPA (n=4)、Bis-GMA (n=4)、TEGDMA (n=2)、UDMA (n=2)、E<sub>2</sub> (n=2)、DES (n=2)それぞれ 5 $\mu$ g を 200 $\mu$ l の Corn Oil に溶解し、背部上皮下にそれぞれ投与した。Vehicle 群(n=2)は、Corn Oil のみ投与した。生まれたラット(次世代ラット)は 3 週齢で離乳し、雄を 13 週齢まで体重変化を観察し屠殺した。同時に、採血、精巣の摘出をした。血液は、遠心離後、血清を用いて Radioimmunoassay 法にて血中 T、E<sub>2</sub> 濃度を、コレステロールオキシダーゼ・P・クロロフェノール法にて Chol 量を測定した。摘出した精巣は homogenize 後 10,000g・20min の上清を酵素溶液とし、<sup>14</sup>C で標識した Progesterone (P<sub>4</sub>)とともにインキュベートして得られた代謝物質を薄層クロマトグラフィーにて分離し、P<sub>4</sub> から T への代謝に関与する酵素活性について、検討した。

### 【結果および考察】

①DES 投与群は全て死産した。②血中 Chol 量は Vehicle 群と TEGDMA、UDMA、E<sub>2</sub>、GMA、BPA で有意差は認められなかった。③血清中の T 濃度は、E<sub>2</sub> 及び BPA 投与群において有意に減少した。④血清中 E<sub>2</sub> 濃度は TEGDMA、E<sub>2</sub>、GMA、BPA 投与群で有意な上昇を示した。⑤代謝実験による結果では、P<sub>4</sub> から T 合成に関与する精巣ステロイド代謝酵素、即ち 17 $\alpha$ -OHLase、C<sub>17-20</sub>lyase、17 $\beta$ -HSD の活性は、Vehicle 群と比較して、TEGDMA、E<sub>2</sub>、BPA、GMA 投与群では上昇していた。UDMA では変化が見られなかった。⑥体重では TEGDMA、E<sub>2</sub>、GMA、BPA 投与群で Vehicle 群に比べ成長とともに有意な上昇を示した。以上、TEGDMA、GMA、BPA 投与群では精巣 T 合成酵素の活性は上昇を示した。そして、血中 Chol 量に変化がみられず、血中 T、E<sub>2</sub> に影響を及ぼしていることから、TEGDMA、GMA、BPA は精巣に直接作用し、精巣での T 合成に障害をもたらしているものと思われる。この結果は、精巣に対するアンドロゲン代謝障害に加え、性腺刺激ホルモン分泌に対する影響、さらに、性ホルモン標的細胞に対する影響なども示唆しているものと思われる。つまり、BPA を含む歯科材料成分による性ホルモン障害は分泌臓器に対する障害に留まらず、そのホルモン作用にまで及んでいるものと思われ、今後、詳細な検討が必要である。

### Effect of Prenatal Exposure to Resin Monomers on Sex Hormone.

D. SAITO\*, G. MINAMIDA, N. TANI-ISHII, S. KOSHIKA, K. IZUKURI, S. OZONO, T. TERANAKA. (Kanagawa Dental College, Japan)

In the present study, we have examined the effects of the prenatal exposure to the dental resin monomers, 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-propane(bisphenol A, BPA), 2,2-bis[4'-(x-hydroxy-3'-methacryloyoxy) phenyl] propane (Bis-GMA), triethylene- glycoldimethacrylate (TEGDMA) and urethane dimethacrylate (UDMA) on testosterone (T) and estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) levels in serum and T metabolism in testis. Pregnant Wistar rats were injected subcutaneously with chemicals dissolved in 200  $\mu$ l corn oil, everyday from 12 to 19 days of pregnancy. Male offspring were sacrificed

at 13 weeks of age and assayed T and E<sub>2</sub> levels in serum. For the *in vitro* study, after C<sup>14</sup>-progesterone(P<sub>4</sub>) and testicular homogenate were incubated, the activities of the enzymes related to T production from P<sub>4</sub> were analyzed. BPA decreased the T in serum and BPA, Bis-GMA, and TEGDMA increased E<sub>2</sub>. While, UDMA did not affect on the serum T and E<sub>2</sub> level. T synthesizing enzymes, 17 $\alpha$ -hydroxylase, C<sub>17</sub>-20lyase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase showed significant increase by the exposure of TEGDMA, bis-GMA and BPA, on the offspring testis. These results demonstrated that the prenatal exposure to BPA, Bis-GMA and TEGDMA caused the testicular dysfunction and these chemicals had a character of environmental estrogen.