

## フタル酸ジエステルによる精巣萎縮機序と酸化還元動態

笠原恵美子<sup>1)</sup>、助永親彦<sup>1)</sup>、平本恵一<sup>1)</sup>、三好真美<sup>1)</sup>、小中隆盛<sup>1)</sup>、佐藤英介<sup>1)</sup>、三木友香理<sup>2)</sup>、佐々木順造<sup>2)</sup>、  
中野長久<sup>3)</sup>、井上正康<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市大院・生化学分子病態学、<sup>2)</sup>岡山大院・細胞組織学、<sup>3)</sup>大阪府大院・食品代謝栄養学

プラスチック製のパッケージや医療器具などの可塑剤として汎用されているフタル酸ジエステル (DEHP) は、精巣萎縮や精子数減少など生殖組織に影響する内分泌攪乱物質の一つであるが、その作用機構は不明な点が多い。解析の結果、DEHP を経口投与したラットでは精巣の過酸化脂質が上昇してグルタチオンやアスコルビン酸などが低下し、生殖細胞アポトーシスを介する萎縮が誘起されることが判明した。L012 を用いた化学発光法により解析した結果、DEHP の経口投与約 6 時間後より精巣細胞ミトコンドリアでの O<sub>2</sub> や H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> などの産生が上昇し、12 時間後には生殖細胞のアポトーシスが観察された。Tunel 法とニトロチロシンの免疫組織学的解析により、アポトーシスを起こした細胞はニトロチロシン陽性であることが判明した。これらの所見は、精巣局所で発生する NO や O<sub>2</sub> などが本アポトーシスに関与している可能性を示唆する。強度の酸化ストレスはミトコンドリアからチトクローム C を遊離させてアポトーシスを誘起することが知られている。解析の結果、DEHP の代謝産物であるモノエステル (MEHP) は、ミトコンドリアのチトクローム C を著明に遊離させた。

以上の結果より、DEHP による精巣萎縮は、代謝産物の MEHP がミトコンドリアに作用して酸化ストレスが誘起され、生殖細胞がアポトーシスを起こすためであることが示唆された。

### **Oxidative stress underlies the pathogenesis of testicular atrophy induced by phthalic esters.**

Emiko Kasahara<sup>1</sup>, Chikahiko Sukenaga<sup>1</sup>, Keiichi Hiramoto<sup>1</sup>, Mami Miyoshi<sup>1</sup>, Ryusei Konaka<sup>1</sup>, Eisuke Sato<sup>1</sup>, Yukari Miki<sup>2</sup>, Junzo Sasaki<sup>2</sup>, Yoshihisa Nakano, Masayasu Inoue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. Biochemistry & Molecular Pathology, Osaka City University Medical School

<sup>2</sup>Dept. Anatomy, Okayama University, <sup>3</sup>Dept. Nutritional Chemistry, Osaka Prefecture University

Phthalic esters are hazardous pollutants in biological environment. Although di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and its monoester (MEHP) have been shown to induce the atrophy of the testis, its pathogenesis remains to be elucidated. To test the possible involvement of oxidative stress in the pathogenesis of DEHP-induced atrophy of the testis, dynamic aspects of endogenous antioxidants in the testis and other tissues were studied. DEHP selectively induced the atrophy of the testis with concomitant decrease in its glutathione and vitamin C levels, but increased activities of glutathione peroxidase and catalase. Administration of DEHP increased the generation of reactive oxygen species by mitochondria and increased thiobarbituric acid reactive substance of the testis. MEHP induced cytochrome c release from isolated mitochondria more strongly than did DEHP. These and other results indicate that MEHP formed from DEHP increased the generation of reactive oxygen species and released cytochrome c from testicular mitochondria, thereby inducing their apoptosis and the atrophy of the testis.