

ビスフェノール A の妊娠期・授乳期曝露が次世代仔ラットの性ホルモンおよびその代謝酵素の発現に及ぼす影響

王 瑞生、小林健一、宮川宗之、須田 恵、関口総一郎、本間健資

独立行政法人 産業医学総合研究所

[目的]ビスフェノール A(BPA)のエストロゲン様作用は、*in vitro* で確認され、動物実験でも指摘されている。本研究では、妊娠期から授乳期にかけての母体經由 BPA 曝露が仔ラットの生殖系に及ぼす影響を明らかにするため、生殖組織の性分化や機能にとって不可欠なテストステロンとその代謝酵素の発現の変化を調べた。

[方法]妊娠ラット(SD-IGS 系)に BPA を 0、4、40mg/kg/日の用量で妊娠期 6 日から授乳期 21 日まで強制経口投与した。仔ラットを、生後 1、3、9 週齢にて解剖し、血液と種々の組織試料を採取した。血中テストステロン濃度は化学発光免疫測定法を用いて測定した。遠心分離法でミクロソーム分画を調製し、総チトクローム P450 含有量、テストステロンの水酸化酵素活性を測定した。

[結果と考察]成熟後の 9 週齢の雄性仔ラットについて調べた結果、血中テストステロン濃度は BPA 投与群において高くなる傾向を示し、40mg/kg 用量群と対照群の間に有意な差が認められた。また、内在性および外来性の化合物の代謝に重要な役割を果たす肝臓のミクロソームチトクローム P450 の総含有量は、BPA 処理群において有意ではないものの減少傾向を示した。一方、CYP2C11 に依存する 2 α -、16 α -testosterone hydrogenase 活性、CYP2A1 が触媒する 7 α -testosterone hydrogenase 活性、CYP3A1 が関与する 2 β -、6 β -testosterone hydrogenase 活性については、BPA 投与群と対照群との間で有意な差は認められなかった。本研究発表会では、その他のテストステロン代謝酵素の発現および仔ラット各週齢におけるこれらの酵素の変動をも報告し、BPA の母体經由の曝露による仔ラット生殖系機能への影響について考察する。【地球環境保全等試験研究費を使用した。村瀬正氏の実験協力に感謝いたします。】

Effects of *in Utero* and Lactational Exposure to Bisphenol A on the Expression of Testosterone Metabolizing Enzymes in Rat Offsprings.

Rui-Sheng Wang, Kenichi Kobayashi, Muneyuki Miyagawa, Megumi Suda, Soichiro Sekiguchi, Takeshi Honma
National Institute of Industrial Health, Japan

The differentiation and development of male reproductive system depend greatly upon the level of testosterone during the prenatal and neonatal periods. In this study, we investigated whether exposure to bisphenol A (BPA), which has an estrogen-like effect, through placenta and milk has any effect on the male reproductive functions in the offspring rats. Pregnant rats were treated with BPA at 0, 4, 40 mg/kg BW/day, from gestation day 6 through lactation day 21 by gavage. Male offspring rats at 9-week old in the group of 40 mg/kg dose showed significantly higher level of testosterone in blood. Total cytochrome P450 contents in the liver microsomes of rats treated with BPA tended to be lower albeit statistically insignificant. On the other hand, there was no significant difference in the activities of testosterone hydrogenases at 2 α - and 16 α -positions (CYP2C11), 7 α -position (CYP2A1), 2 β - and 6 β -positions (CYP3A1) between the treated animals and control. These results suggest that BPA may affect the *in vivo* testosterone equilibrium in the offspring rats. Results about the changes in the expression of other enzymes responsible for the hormone metabolism, and in the offspring rats at different ages will also be presented.