

スチレンオリゴマーの MVLN 細胞レポーター遺伝子発現作用と アンドロゲン受容体結合能

○大山謙一¹⁾, 長井二三子²⁾, 佐藤かな子²⁾, 上原亜澄³⁾, 大場麻由美³⁾, 上原眞一¹⁾, 青木直人²⁾

1)東京都立衛生研究所環境保健部, 2)毒性部, 3)東京家政大学

【目的】我々は、食品容器等に使用されているポリスチレンから溶出するスチレンオリゴマーのエストロゲン作用を MVLN 細胞を用いたレポーター遺伝子発現系で詳細に検討した。また、ヒトアンドロゲン受容体(hADR)結合能についても検討した。

【方法】①被験物質:1,3-diphenyl propane (SD-i), 2,4-diphenyl-1-butene (SD-2), cis-1,2-diphenyl cyclobutane (SD-3), trans-1,2-diphenyl cyclobutane (SD-4), 2,4,6-triphenyl-1-hexene (ST-1), la-phenyl-4a-(1'-phenylethyl) tetralin (ST-2), la-phenyl-4e-(1'-phenylethyl)tetralin (ST-3), 1e-phenyl-4a-(1'-phenylethyl)tetralin (ST-4), 1e-phenyl-4e-(1'-phenylethyl)tetralin (ST-5), 1e,3e,5a-triphenylcyclohexane (ST-6), 及び 1e,3e,5e-triphenyl cyclohexane(ST-7)はレポーター遺伝子発現実験ではエタノール溶液,またアンドロゲン競合結合試験では DMSO 溶液とした。②ルシフェラーゼ活性の測定:ピッカジーン LT2.0HS(東洋インキ)を用いた。③hADR 競合結合試験:Ligand Screening System-Androgen Receptorkit(東洋紡)で実施した。

【結果と考察】ST-1 及び ST4 は $1\mu\text{M}$ でレポーター遺伝子のルシフェラーゼ発現が見られ始め, $10\mu\text{M}$ で有意な発現が認められた。また,SD-3 は $100\mu\text{M}$ で有意にレポーター遺伝子のルシフェラーゼ発現が認められた。これらの物質はすでに報告した MCF-7 細胞増殖能(本学会第二回研究発表会)及びヒトエストロゲン受容体 α 結合能(第三回研究発表会)と併せ,3 種類の *in vitro* 試験法でエストロゲン作用を示した。また,いくつかのスチレンオリゴマーは hADR に結合した。Mibolerone の IC_{50} を 100%とした時の SD-2,SD-3,SD-4,ST-1,ST-2,ST-3,ST-4 及び ST-5 の ADR に対する relative binding affinity(RBA)は,それぞれ 0.04,0.012,0.013,<0.009,0.142,0.106,0.055 及び 0.094%であった。

Hormonal activity of styrene oligomers determined by reporter gene assay in MVLN cells for estrogen and competitive receptor binding assay for androgen

Ken-ichi Ohyama¹⁾, Fumiko Nagai²⁾, Kanako Satoh²⁾, Asumi Uehara³⁾, Mayumi Ohba³⁾, Sin-ichi Uehara¹⁾ and Naoto Aoki²⁾

1) Department of Environmental Health, 2) Department of Toxicology, Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health, 3) Tokyo Kasei University

To examine the estrogenic and androgenic activities of styrene oligomers, we carried out luciferase reporter gene assays with MVLN cells and non-RI competitive binding assays to human androgen receptor (hADR). The styrene oligomers tested were 1,3-diphenyl propane (SD-i), 2,4-diphenyl-1-butene (SD-2), cis-1,2-diphenyl cyclobutane (SD-3), trans-1,2-diphenyl cyclobutane (SD-4), 2,4,6-triphenyl-1-hexene (ST-1), la-phenyl-4a-(1'-phenylethyl) tetralin (ST-2), la-phenyl-4e-(1'-phenylethyl) tetralin (ST-3), 1e-phenyl-4a-(1'-phenylethyl) tetraim (ST-4), 1e-phenyl-4e-(1'-phenylethyl) tetralin (ST-5), 1e,3e,5a-triphenylcyclohexane (ST-6) and 1e,3e,5e-triphenylcyclohexane (ST-7). In the reporter gene assay with MVLN cells, ST-1, ST-4 at $\geq 1\mu\text{M}$ and SD-3 at $100\mu\text{M}$ enhanced luciferase activity. The competitive binding assay revealed the binding affinity of some styrene oligomers for hADR. The order of their binding potency for hADR was as follows: ST-2 > ST-3 > ST-5 > ST-4 > SD-2 > SD-4 > SD-3 > ST-1. These results revealed that some styrene oligomers had estrogenic activities and suggest that they also have androgenic activities.