

ビスフェノール類のエストロゲン活性の構造-活性相関と 内分泌攪乱化学物質の予測

小林茂樹,^a 篠原秀美,^a 田畑恭子,^a 田中 彰,^a 宮井 朗^b

昭和薬大薬品分析化学,^a 宇宙環境工学(株)^b

エストロゲン様作用を持つビスフェノール A(BPA)やノニルフェノール(NP)などの化学物質は分子内に(i)フェノール性水酸基を持ち、(ii)疎水性であり、この二つがエストロゲン様作用を持つために最低限必要な条件と考えられる。ここでは、ビスフェノール類の構造-エストロゲン活性を明らかにする目的で、十数種類の BPA 類似ビス 4-ヒドロキシフェニル類の MCF-7 増殖試験を行った。評価実験は、4-5 日間細胞数を計測ごとに被験薬を含む色素フリーチャーコール処理 FCS を 5%含む DMEM 培地を交換し、約 30-35 日間継続した。MCF-7 をブランクとし、エストロゲン陽性 BPA をコントロールとして活性を比較し、一部は酵母レポータージーン法とも比較し、評価した。構造相関は我々が報告してきた絶対ハードネス(η)と絶対電気陰性度(χ)を用いた化合物の電子構造座標(χ, η)をプロットし検討した。ビス 4-ヒドロキシフェニルフルオレインは 2 水素少ないビス 4-ヒドロキシフェニルジフェニルメタンよりも活性は小さく、電子構造座標(χ, η)からも予測できた。また、不活性と考えられる水酸基の無い 2,2-ビスフェニルプロパンが活性を示すという興味ある事実も分った。

Prediction of Endocrine Disruptors and Structure-Activity Relationships for Estrogen Activity of Bisphenols

Shigeki Kobayashi,^{*a} Hidemi Shinohara,^a Kyoko Tabata,^a Akira Tanaka,^a and Akira Miyai^b

Department of Analytical Chemistry of Medicines,^a Showa Pharmaceutical University and Space Environmental Technology, Ltd.,^b Japan.

What is characteristics of the chemical structure essential to estrogen activity in the environmental hormones? Bisphenol A(BPA) and Nonylphenol(NP) widely used in the manufacturing of polycarbonate(PC) and alkylphenolpolyethoxylate(APE) leach out from PC plastics and APE, respectively, causing extensive damages to kidneys, liver, and lungs, etc. Although it is suggested that a phenol-like aromatic system and hydrophobic property in the molecule are considered as one of requirements of chemical structure showing estrogen-like properties of bisphenols, the nature is not well known at present. From the view point of understanding the structure-activity relationships of bisphenols, we report here studies on the estrogen activity of bisphenols measured by E-screen assay with MCF-7 cell and a new structure-activity relationship for bisphenols using electronic structure's coordinates(χ, η): absolute hardness(η) and absolute electronegativity(χ).