

ノニルフェノール肝蓄積によるエストラジオールの代謝・排泄の攪乱

○大道寺 智、横田 博、井上 博紀*、加藤 清雄*、湯浅 亮
(酪農学園大学・獣医生化学、*獣医生理学)

内分泌攪乱化学物質のひとつであるノニルフェノール(NP;C9)は、肝 UDP-glucuronosyltransferase (UGT)によってグルクロン酸抱合される(Thibaut ら 1998,Lewis ら 1996)。我々は昨年の本学会において、ラット肝灌流法を用いて、NP はグルクロン酸抱合を受けるが、肝組織外に排泄されにくいことを報告した。そこで今回、NP の肝組織内残留が他のアルキルフェノール類(Aps)やエストラジオール(E2)の代謝・排泄に与える影響について検討した。E2 は主に肝でグルクロン酸抱合を受けた後に、輸送担体である cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter)を介して胆管へ輸送される。

[方法] SD ラットもしくは cMOAT 欠損 EHBR(Eizai hyperbilirubinemic rat)を用い、NP などの薬物を含む Krebs ringers buffer (KRB)をラット肝に灌流し、その灌流液と胆汁を HPLC で分析し、以下のような結果を得た。

[結果] ①ブチルフェノール(BP;C4)、ヘキシルフェノール(HP;C6)をそれぞれ単独で灌流すると、そのほとんどが胆汁中へグルクロン酸抱合体の形で排泄され、静脈中へは全く排泄されなかった。②EHBR に BP,HP をそれぞれ肝灌流させたところ、そのほとんどがグルクロン酸抱合体として静脈中に排泄され、胆汁中に排泄された量はごくわずかであった。③BP と NP,HP と NP をそれぞれ同時に灌流すると BP や HP の胆汁中への排泄はほとんどなくなり、BP はグルクロン酸抱合体として大量に静脈中に排泄された。HP はどちらへも排泄されず、肝組織内に基質あるいはグルクロン酸抱合体として蓄積していた。一方、NP はグルクロン酸抱合体、あるいは基質のまま肝臓内に蓄積されていた。④E2 を単独で灌流したところ、そのほとんどがグルクロン酸抱合体(estradiol 3 α -gulucuronide, estradiol 17 β -gulucuronide, 2-metoxystron-gulucuronide, estron-gulucuronide, teststoeron-gulucuronide など)として胆汁中に排泄された。肝組織中にはどれも残存していなかった。⑤NP と E2 を同時に灌流すると、E2 は胆汁中に排泄される量はわずかとなり、静脈中に基質のまま排泄された。一方、NP はグルクロン酸抱合体、あるいは基質のまま肝臓内に蓄積されていた。

以上の結果より①Aps のグルクロン酸抱合体は cMOAT で胆管側に輸送されることがわかった。②NP は自らが肝から排泄されにくいばかりでなく、Aps や E2 の胆汁排泄(cMOAT の輸送)も阻害していることがわかった。すなわち、NP は E2 の代謝・排泄を阻害することによって内分泌のバランスを攪乱していることが示唆された。

The disturbance in the metabolism and the excretion of estradiol by remaining nonylphenol endocrine disrupter in the rat liver tissue

○Tomo Daidoji, Hiroshi Yokota, Hiroki Inoue*, Seiyu Kato and Akira Yuasa

Laboratory of Veterinary Biochemistry, *Veterinary Physiology, Rakuno Gakuen University, Japan

Nonylphenol(NP;C9), an endocrine disrupter is reported to be metabolized to nonylphenol-glucuronide by UDP-glucuronosyltransferase(UGT) in the liver microsome (Lewis at el. 1996, Thibaut at el. 1998). Last year, we showed that NP was glucuronidated, but it is difficult to be excreted out of liver perfused with NP. Effect of remaining NP in the liver tissue on the metabolism and the excretion of alkylphenols(Aps) and estradiol(E2) were investigated. E2 is known to be glucuronidated, and its glucuronide(estradiol 17- β glucuronide) is transported out of liver by cMOAT(canalicular multispecific organic anion transporter) across the bile canalicular membrane. [Experimental method] SD rat and EHBR(Eizai hyperbilirubinemic rat) which is lacking in cMOAT were used. After perfusing the rat liver with Krebs ringers buffer(KRB), we analyzed the bile and perfusate excreted out of the rat liver by HPLC. [Results] When we perfused the SD rat liver with butylphenol(BP;C4) or hexylphenol(HP;C6), most of the glucuronide

and few free substrate were excreted into the bile, and nothing into the vein. On the other hand, after perfusing the EHBR liver with BP or HP respectively, most of the glucuronide and few free substrate were excreted into the vein, and those into the bile were low levels. However, when we perfused the SD rat liver with BP or HP together with NP, BP and HP were excreted only slightly into the bile, and BP glucuronide was mainly excreted into the vein, whereas HP remained in the liver as free substrate or the glucuronide, and was not excreted into vein. Most and NP or the glucuronide remained in the liver. As a results of perfusing the SD rat liver with E2, it was excreted into bile as glucuronide, however, in the case of perfusing with NP and E2 at the same time, E2 was mainly excreted into vein as free substrate, whereas most of NP or the glucuronide remained in the liver. These results indicate that Aps-glucuronide is exported across bile canalicular membrane by cMOAT, and that NP inhibits the excretion of the Aps-glucuronide and E2 glucuronide out of liver. These inhibitory effect of NP is suggested to disrupt the balance of estradiol metabolism.