

3種の異なる評価法によるゲニステイン硫酸抱合体のエストロゲン活性

喜友名周子¹, 水垂 亨¹, 太田 茂¹, 小倉健一郎², 渡部 烈², 西川淳一³, 西原 力³, 藤本成明⁴, 吉原新一¹
¹広島大・医歯薬, ²東京薬大・薬, ³大阪大・薬, ⁴広島大・原医研

【目的】エストロゲン作用を示す大豆イソフラボン的一种である Genistein の主代謝物はエストロゲンとして不活性なグルクロン酸抱合体である。一方、ヒト尿中や臍帯血中には硫酸抱合体も検出されている。そこで今回、3種の硫酸抱合体のエストロゲン活性の有無を明らかにするため、3種の異なるアッセイ法を用いてエストロゲン活性を評価した。

【方法】Genistein と3種の硫酸抱合体(Genistein 7-sulfate, Genistein 4'-sulfate, Genistein 7,4'-disulfate)についてヒトエストロゲンレセプター(hER α , hER β)に対する受容体結合性試験(ELISA)を行った。更に、hER α 又はhER β 遺伝子を組み込んだ酵母 two-hybrid 及びマウス繊維芽細胞 NIH/3T3 を用いたレポーターアッセイも実施した。

【結果・考察】いずれの評価法においても基本的に同様の結果が得られた。即ち、1) Genistein 7-sulfate 及び Genistein 4'-sulfate は Genistein とほぼ同程度の応答性を示すが、Genistein 7,4'-disulfate は応答性を示さない。2) 応答性を示す2種の硫酸抱合体は、Genistein と同様に hER α よりも hER β に対してより高い親和性(10~100倍)を示す。以上の結果は、ある種の Genistein 硫酸抱合体にエストロゲン活性が保持されていることを具体的に示した最初の知見であるとともに、ヒト胎児へのリスク評価の点で極めて重要な問題を提起するものと考えられる。

Evaluation of Estrogenic Activity of Genistein Sulfates by Three Different Assay Methods

Chikako Kiyuna¹, Tohru Mizutare¹, Shigeru Ohta¹, Kenichiro Ogura², Tadashi Watabe²,

Jun-ichi Nishikawa³, Tsutomu Nishihara³, Nariaki Fujimoto⁴ and Shin'ichi Yoshihara¹

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, ²Tokyo College of Pharmacy, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, ⁴Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan

Genistein, a soy bean isoflavone, is one of the major phytoestrogens ingested by human. Although the major metabolic pathway of genistein in human is a glucuronide formation, genistein sulfates are also found in the urine and umbilical cord blood. Therefore, we investigated an evaluation of the estrogenic potency of three genistein sulfates, genistein 7-sulfate, genistein 4'-sulfate and genistein 7,4'-disulfate, by a receptor binding assay with ELISA and two reporter assays with yeast two-hybrid system and NIH/3T3 mouse blastoma cells, both of which were made to express human estrogen receptor(hER) α or hER β . In the ELISA method, both genistein 7-sulfate and genistein 4'-sulfate, but not genistein 7,4'-disulfate, exhibited almost the same ER binding potency as genistein, which showed at least 10-fold higher affinity with hER β than hER α . Similar results were obtained with either yeast two-hybrid or NIH/3T3 reporter assay. These results suggest that in *in vivo* risk assessment of genistein as an endocrine disruptor, the estrogenicity of some genistein sulfates should be considered.