

卵巣摘出マウスの子宮肥大試験を用いた農薬 o,p'-DDT と Methoxychlor のエストロゲン様相互作用の検討

松島裕子、井上 達、菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部

【要旨】本研究は、残留農薬などのエストロジェニックな複合および相互作用の実態を把握することを目的とし、確立されつつある *in vivo* 高感度内分泌作用検出系である子宮肥大試験を用い、o,p'-DDT および Methoxychlor のエストロゲン様相互作用を検討した。その結果、陽性対照物質 17 β -estradiol(E₂)と o,p'-DDT、あるいは E₂ と Methoxychlor との組み合わせでは、相加性がみられたが、o,p'-DDT と Methoxychlor との組み合わせでは、相殺性がみられた。

【材料および方法】卵巣摘出 14 日後の C57BL マウスに o,p'-DDT、Methoxychlor を 7 日間反復投与した。陽性対照群として 17 β -estradiol(E₂)群を設けた。群構成は、対照群 16 匹、化学物質投与群は 1 群 8 匹で、合計 13 群とした。投与用量は、溶媒対照群(コーン油)、o,p'-DDT は 40, 80 および 160mg/kg、Methoxychlor は 17.5, 35 および 70mg/kg、E₂ は 0.175, 0.35 および 0.7 μ g/kg、を 7 日間反復投与した。投与経路は、E₂ は皮下投与し、o,p'-DDT および methoxychlor は強制経口投与をおこない、溶媒対照群も同様の経路で投与した。最終投与から 24 時間後に屠殺し、子宮重量を測定した。

【結果および考察】o,p'-DDT と methoxychlor の組み合わせでは相殺性がみられた。E₂ と o,p'-DDT あるいは E₂ と methoxychlor の組み合わせでは、相加性がみられた。今回、経口投与における o,p'-DDT と methoxychlor の組み合わせでは相殺性がみられたが、これについては、DDT および Methoxychlor が小腸上皮あるいは肝において PXR mRNA を介してステロイドホルモンの代謝に必須である CYP3A gene の転写を活性化し、CYP3A 薬物代謝酵素の産生を相乗的に誘導することで、o,p'-DDT および methoxychlor が代謝されたためエストロゲン活性が相乗的に減弱した可能性がある。

人体への実際的な暴露形態が複合的であり、個々の物質の影響が小さいものであっても相加あるいは相乗性を示す場合には、全体としてのリスク評価が必要となる点から、複合作用の検討は非常に重要である。本研究により複数の農薬等化学物質による相互作用を検討する一つの方法が得られたと考えられ、今後の複合的な epigenetic 危害評価への展望が開けるものと期待される。

Combined Estrogenic Effect of o,p'-DDT and Methoxychlor in Ovariectomized Adult Mouse Uterotrophic Assay

Yuko Matsushima¹, Tohru Inoue², Jun Kanno¹

¹Cellular & Molecular Toxicology Division, ²Biological Safety Research Center, National Institute of Health Science, 1-18-1

Kamiyohga, Setagayaku, Tokyo, JAPAN

Both methoxychlor and o,p'-DDT are known to exhibit estrogenic activities *in vitro* and *in vivo*. To determine the possible synergistic effects of methoxychlor and o,p'-DDT, a combination of methoxychlor and o,p'-DDT was given for 7 days to ovariectomized mice and uterine weights were monitored. 17 β -estradiol (E₂) was given in combination with o,p'-DDT and methoxychlor respectively as control studies. The dose ranges were 7.5, 35, 70mg/kg for methoxychlor, 40, 80, 160mg/kg for o,p'-DDT, and 0.175, 0.35, 0.7 μ g/kg for E₂ and administered either separately or in combination of each two. The mice were killed 24 hours after the last treatment, uterus were removed and weighed (wet and blotted). A combined effect of o,p'-DDT and methoxychlor was less than additive (antagonistic) whereas combination of E₂ and o,p'-DDT, and of E₂ and methoxychlor were both additive.