

内分泌攪乱物質の魚類での代謝とその影響

田春玲子¹⁾、杉原数美¹⁾、田中瑞季¹⁾、大橋功治¹⁾、北村繁幸¹⁾、太田 茂¹⁾、原 彰彦²⁾

1)広島大院・医歯薬、2)北大院・水産科学

【目的】魚類はエストロゲン様物質に暴露されると血中ビテロジェニン(Vg)値が上昇することが知られており、この作用が内分泌攪乱物質のスクリーニングや生息水域の汚染のバイオマーカーとして利用されている。しかし、これまで魚類における内分泌攪乱物質の代謝に関しての報告は少ない。そこで本研究では、魚類における内分泌攪乱作用の代謝(不)活性化について検討を加えるため、タイおよびキンギョでの薬物代謝酵素活性を調べるとともに、内分泌攪乱物質の *in vivo*, *in vitro* 代謝を調べた。また、水域環境汚染調査の一端として、血中ビテロジェニン(Vg)を指標として、報告の少ない広島近海の養殖および天然タイを調査した。

【実験方法】タイおよびキンギョ肝ミクロゾーム(Ms)、サイトソール(Cyt)は常法に従い調製し活性を測定した。2-Nitrofluorene (NF), 1-nitropyrene (NP), および fenthione は、肝 Ms あるいは Cyt と反応後、反応生成物を HPLC で測定した。*In vivo* 試験はキンギョを用い、代謝および血中 Vg 量を ELISA 法で測定した。環境調査では、広島近海産天然および養殖のタイ血中 Vg を western blot を用いて検出した。

【結果・考察】タイおよびキンギョ肝 Ms の CYP 活性(EROD, MROD)はかなり高かった。また、Cyt に存在する薬物代謝酵素であるアルデヒド酸化酵素は、タイ、キンギョ両者ともにラットに近い活性が観察された。これら Ms、Cyt は環境汚染物質 NF, NP そして fenthione に対し高い代謝活性を示した。特に fenthione は抗アンドロゲン活性を示すが代謝物には活性はなく、代謝により不活性化されるといえる。一方、NF は代謝されることによりエストロゲン活性を示した。キンギョを用いた *in vivo* 試験では、中程度のエストロゲン活性を示す genistein では全く Vg 産生を認めることが出来なかった。一方、エストロゲン作用を示さない stilbene により Vg が生成し代謝活性化が認められた。また、fenthione も代謝されていることを明らかにした。以上より、魚類においても肝薬物代謝酵素活性は高く、代謝を考慮した内分泌攪乱物質調査が必須であることが示唆された。魚類をバイオマーカーとした環境汚染調査の一端として広島近海産のオス養殖および天然タイの血中 Vg 量を測定したところ、ほとんど検出限界以下であった。このことは広島近海の内分泌攪乱物質による汚染が余り進行していないことを示すと同時に、魚類による活発な代謝不活性化反応もその要因の一つと考えられる。

Metabolism of endocrine disrupters in fish and the influence on the action

Reiko Taharu¹⁾, Kazumi Sugihara¹⁾, Mizuki Tanaka¹⁾, Koji Ohashi¹⁾, Shigeyuki Kitamura¹⁾, Shigeru Ohta¹⁾, Akihiko Hara²⁾

1) Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan

2) Graduate School of Fisheries Sciences, Hokkaido University, Japan

The activities of drug-metabolizing enzymes were examined in fish, sea bream (*Pagrus major*) and goldfish (*Carassius auratus*). High levels of drug-metabolizing enzymes such as EROD, MROD and aldehyde oxidase in these fish were observed. Liver preparations of these fish exhibited significant oxidase activities toward 2-nitrofluorene, 1-nitropyrene and fenthion. 2-Nitrofluorene was metabolized to the estrogenic metabolites by the liver microsomes. Fenthion which is the anti-androgenic pesticide, was metabolized to non-androgenic metabolites by the liver microsomes. The serum vitellogenine (Vg) level of goldfish was increased by *in vivo* stilbene, non estrogenic compound, treatment. In constant, genistein showed no estrogenic activity. In this case, this compound may be detoxicated by fish enzymes. These results suggest that the metabolic conversion of endocrine disrupters (EDs) is an important factor even fish.

Biomonitoring of serum Vg levels of sea bream in Hiroshima bay demonstrated no significant pollution by EDs in this area.