

計画 2-2 サルにおけるフタル酸エステルの体内攪乱の合同研究

矢野一行 (埼玉医大・化学)・楠畑かおり
・川島誠一 (都臨床研・分子制御)

フタル酸エステルは多くの動物で攪乱作用がみとめられるため人に近いサルでの研究は大切である。今年はフタル酸エステルがサルに与える影響および芳香族炭化水素との関わりを合わせて研究した。フタル酸エステルは試料から抽出して HPLC を用いて分離定量した。サル用のプライマーを設計して RT-PCR 法により臓器に発現する薬物代謝酵素の mRNA 量を測定した。増幅バンドは DNA 配列解析により目的とする酵素であることを確認した。フタル酸エステルをサルに単回投与して血中濃度を測定したところ体内消失は後半に遅い代謝時期がみられ、複数回投与により残存量は上昇した。芳香族炭化水素の投与はフタル酸エステルの代謝に影響を与えなかった。サルの肝臓と大脳を採取して薬物代謝酵素の攪乱を調べたところ芳香族炭化水素投与群、フタル酸エステル・芳香族炭化水素投与群においてシトクローム 1A1 や GST に大幅な増加がみとめられたが、フタル酸エステル投与による薬物代謝酵素の変動効果は少なかった。これらの結果はフタル酸エステルの残存は連続した摂取によること、ダイオキシンなどの芳香族炭化水素とフタル酸エステルの攪乱機序は関連が薄いことを示している。

計画 2-3 霊長類におけるフッ素化脂肪酸の識別と蓄積性に関する研究

工藤なをみ・川嶋洋一 (城西大・薬・衛生化学)

フッ素系界面活性剤あるいはその最終代謝産物であるペルフルオロカルボン酸はヒトにおける高残留性が懸念されている。ニホンザルにおけるペルフルオロデカン酸 (PFDA) の血液中濃度変化、糞および尿中への排泄速度、各組織中における蓄積量を検討した。PFDA 10 mg/kg 体重を雄ニホンザル 3 匹に腹腔内投与し、投与後 5 日まで毎日糞、尿を採取した。また、投与 6 ヶ月後には肝臓、腎臓、精巣、肺、心臓、脾臓を摘出した。これらの試料中の PFDA は抽出しアセチル-7-メトキシマリリン誘導体とした後、HPLC で分離・定量した。

投与後 5 日目までに尿中に排泄された PFDA は投与量の 0.1~1% であった。糞中への排泄量は 2 匹が投与量の 1% 以下、1 匹は約 10% であった。昨年の共同研究で検討したペルフルオロオクタン酸 (PFOA) では投与後 5 日までに投与量のおよそ 50% が排泄されており、PFOA と比較すると PFDA は尿中から極めて排泄されにくいことが判明した。血液中からの PFDA の半減期は約 100 日で PFOA の約 10 倍長いことが明らかとなった。また、サルの PFDA

の半減期はラット (半減期約 40 日) よりも長かった。サルにおける PFDA の主な蓄積臓器は肝臓で、その他肺、腎臓、精巣などからも少量が検出された。体内に残存する PFDA の多くは血液中に存在することが明らかとなった。以上の結果から、ペルフルオロカルボン酸の炭素鎖長が 2 つ長くなることによって、サルでは尿中からほとんど排泄されなくなり、その結果生体残留性が著しく高まることが明らかとなった。

計画 2-4 サルの生活周辺におけるエストロゲン様物質の季節変化の研究

村橋 毅 (京都薬大)

野生生物に対して内分泌を攪乱する物質が生活周辺より取り込まれていることが明らかになっている。汚染の疑われる化学物質は多数にのぼる。そのなかで農薬や工業原料については強い内分泌攪乱活性のあることを私達は細胞研究により明らかにした。サルの周辺においてもこれらの影響を明らかにするため土壌や木の葉を春期と秋期に分けて採取して試料に含まれる化学物質の分析をおこなった。試料は有機溶媒を用いて超音波抽出した。エストロゲンは LC で分離定量したところ土壌に少量の含有があった。季節的な違いで大差はみとめられなかった。また試料中のエストロゲン様物質については LC と組み合わせた酵母を用いるレポータージーンアッセイによる比較検出を行っている。

計画 2-5 内分泌攪乱化学物質の母子間移行に関するサルを用いた研究

森 千里 (千葉大・環境生命医)

植物エストロゲンやノニルフェノールはこれまでの当方の研究によりヒト母体に多量暴露時のものが胎児に移行していることが判明している。そこでヒトに近い霊長類でこの仮説の実証をおこなうため、引き続きニホンザルの母子血液、自然分娩時のサイ帯および飼料を採取して植物エストロゲンを測定した。その結果サルにおいて植物エストロゲンは胎児への移行がみられた。植物エストロゲン量はサイ帯中に高く母子間移行時の貯留機構が考えられた。

計画 2-6 生体内代謝を経て発現する環境化学物質の内分泌攪乱作用

小嶋伸夫 (名城大・薬学)

植物エストロゲン及びフタル酸エステル類 (PEs) の代謝を、サル及びフェノバルビタール投与ラット肝臓より調製したミクロソームを用いて調べた。1) 植物エストロゲン: ゲニステイン及びナリンゲニン、アピゲニンは