

P-029 有機塩素系農薬DDTの代謝物3-methylsulfonyl-DDEは活性代謝物である：*in vitro*におけるエストロゲン作用修飾

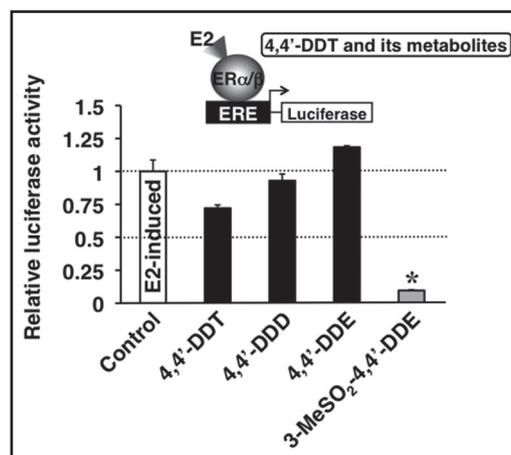
○古田 恵梨果¹, 岡崎 裕之¹, 池田(高露) 恵理子¹, 竹田 修三², 原口 浩一¹, 荒牧 弘範¹

(¹ 第一薬大, ² 広島国際大・薬)

【目的】有機塩素系殺虫剤のDDTは安価かつその優れた殺虫作用のため、第二次世界大戦前後、大量に製造・使用され続けた。わが国でも、戦時中シラミを駆除するため、人体に直接散布されていた。しかし、DDTは難分解性・高蓄積性という性質のため環境中に長期間残留し、ヒトや動物に悪影響を及ぼすことが指摘されている。実際、ヒトの母乳からDDTや代謝物DDEが検出されている。わが国では、DDTは1971年以降から使用が禁止されているが、同時にある国では、DDTがマラリアの特効薬として、現在でも使用され続けている。最近の研究で、胎児期のDDT曝露の程度と呼応して、成人後のホルモン感受性の乳がんの罹患リスクが高まることが示唆されている。しかし、この疫学データをサポートする実験的証拠は乏しい。これまでにDDTや代謝物DDEに関する論文は多いが、3-methylsulfonyl-DDEの検討例は少ない。本研究では、17 β -エストラジオール(E2)感受性のヒト乳がんMCF-7細胞をモデルとして、DDTと3-methylsulfonyl-DDEを含めた代謝物の影響を調査し、DDTが乳がん増殖を正に調節する機構の解明に向けたヒントを得ることを目的とした。

【方法】DDTとその代謝物(DDD, DDE, 及び3-methylsulfonyl-DDE)：市販品あるいは化学合成したものを使用した(純度>98%)。細胞培養：常法に従って、ER α 陽性ヒト乳がんMCF-7細胞を培養した。リアルタイムRT-PCR：常法に従って行った。レポーター遺伝子アッセイ：ER α /ER β によるERE(E2応答配列)の転写活性化の評価は既報に従った(CRT, 2013)。細胞生存率の解析：Cell Titer Glo試薬(Promega)を用いて行った。

【結果および考察】DDTとその代謝物がMCF-7細胞生存率(処理後24時間)に与える影響を解析した結果(IC₅₀)、3-methylsulfonyl-DDE(> 50 μ M)>>DDE(～50 μ M)>>DDT(21.9 μ M)>DDD(11.6 μ M)の順であった。この傾向は、処理後48時間でも確認され、特に3-methylsulfonyl-DDEは低濃度領域において細胞増殖を増加させた。次に、DDTとその代謝物がE2によるEREの活性化を指標とする転写活性に与える影響を調査した。興味深いことに、3-methylsulfonyl-DDEのみが転写活性を抑制した(挿入図: 3-MeSO₂-4,4'-DDE)。すなわち、3-methylsulfonyl-DDEは“抗エストロゲン”として作用したことになる。この抑制は、ほかのスルホン化PCBでは確認されなかった。しかし、抗エストロゲンとして機能する3-methylsulfonyl-DDEが、どのようにして乳がん増殖を正に調節できるのか、という疑問が浮上する。エストロゲン受容体(ER)によるシグナルは、ERE以外にもAP-1 response elementを介して伝達される。抗エストロゲン薬であるタモキシフェンは、ER-AP1シグナルを介して“アゴニスト様”の活性を示すことが報告されている(Science, 277: 1508, 1997)。従って、我々は、上述の“パラドックス”に関して、3-methylsulfonyl-DDEがそれ特異的にER-AP1を活性化することで(=ER-EREは阻害)、乳がん細胞増殖を促進させるという機構を推定している。現在、この仮説を検証中であり、フォーラム会場にて発表する予定である。



【結果および考察】DDTとその代謝物がMCF-7細胞生存率(処理後24時間)に与える影響を解析した結果(IC₅₀)、3-methylsulfonyl-DDE(> 50 μ M)>>DDE(～50 μ M)>>DDT(21.9 μ M)>DDD(11.6 μ M)の順であった。この傾向は、処理後48時間でも確認され、特に3-methylsulfonyl-DDEは低濃度領域において細胞増殖を増加させた。次に、DDTとその代謝物がE2によるEREの活性化を指標とする転写活性に与える影響を調査した。興味深いことに、3-methylsulfonyl-DDEのみが転写活性を抑制した(挿入図: 3-MeSO₂-4,4'-DDE)。すなわち、3-methylsulfonyl-DDEは“抗エストロゲン”として作用したことになる。この抑制は、ほかのスルホン化PCBでは確認されなかった。しかし、抗エストロゲンとして機能する3-methylsulfonyl-DDEが、どのようにして乳がん増殖を正に調節できるのか、という疑問が浮上する。エストロゲン受容体(ER)によるシグナルは、ERE以外にもAP-1 response elementを介して伝達される。抗エストロゲン薬であるタモキシフェンは、ER-AP1シグナルを介して“アゴニスト様”の活性を示すことが報告されている(Science, 277: 1508, 1997)。従って、我々は、上述の“パラドックス”に関して、3-methylsulfonyl-DDEがそれ特異的にER-AP1を活性化することで(=ER-EREは阻害)、乳がん細胞増殖を促進させるという機構を推定している。現在、この仮説を検証中であり、フォーラム会場にて発表する予定である。

3-Methylsulfonyl-DDE, a metabolite of DDT, behaves as a modulator of estrogen signaling *in vitro*.

○Erika Furuta¹, Hiroyuki Okazaki¹, Eriko Ikeda-Kohro¹, Shuso Takeda², Koichi Haraguchi¹, Hironori Aramaki¹ (¹Daiichi Univ. Pharm., ²Fac. Pharm. Sci., Hiroshima Int'l Univ.)