

## は し が き

この報告書は、平成15年から17年度までの文部科学省科学研究費補助金基盤研究(B)により、「内分泌かく乱物質の体内動態、特にステロイド代謝と硫酸化との関係解明」に関する研究の成果をまとめたものである。

硫酸転移酵素は、生体内の薬物代謝第II相反応の一つである硫酸化に関与するとともにステロイドホルモンなどの内因性化合物の生体内濃度調節に重要な役割を果たしている。近年、内分泌かく乱物質はヒト硫酸転移酵素により、効率よく硫酸化されることが報告された。

本研究では、ヒトおよびマウスに引き続き、魚類モデルとしてゼブラフィッシュのエストロゲン硫酸転移酵素を調製し、本酵素が内因性化合物および内分泌かく乱物質であるビスフェノールA、アルキルフェノール類そして植物エストロゲン類を硫酸化するかどうかについて検討した。また、内分泌かく乱物質とエストロゲンとの競合アッセイにより、内分泌かく乱物質のエストロゲン硫酸化阻害機構を解明した。さらに、ヒト硫酸転移酵素の遺伝子多型を調製して、酵素活性の差異について検討した。

その結果、内分泌かく乱物質は、ゼブラフィッシュのエストロゲン硫酸転移酵素により硫酸化され、競争的にエストロゲンの硫酸化を阻害することが明らかになった。エストロゲンの硫酸化に関わる4種類のヒト硫酸転移酵素と、そのアミノ酸置換を導入した酵素、すなわち一塩基多型由来アミノ酸バリエーションを調製し、エストロゲンを基質にして硫酸化したところ、SULT1A1のバリエーション\*4(A146T, E181G, R213H)およびSULT1E1のバリエーション\*2(D22Y)は酵素活性が低下し、一方、SULT1E1のバリエーション\*4(P253H)は酵素活性が上昇した。ついで、イソフラボンとエストロゲンの競合アッセイを行ったところ、SULT1E1のバリエーション\*3においてイソフラボンの酵素阻害活性が低下した。

以上のことから、硫酸転移酵素は哺乳類、魚類を問わずエストロゲンの生体内濃度を調節することが明らかにされ、また、内分泌かく乱物質がエストロゲンの恒常性を干渉し、哺乳動物や魚類のメス化に関与することが示唆された。また、ヒト硫酸転移酵素の遺伝子多型は酵素活性が異なることから、内分泌かく乱物質に対する感受性や疾患リスクに差があることが考えられる。

以上の研究成果は、新聞紙上にも取り上げられ社会的関心事となり評価を得た。

本研究に対し、科学研究補助金をご交付下さった文部科学省および日本学術振興会に対し心からお礼申し上げます。

平成18年5月

研究代表者 水 光 正 仁

## 研 究 組 織

研究代表者：水 光 正 仁 （宮崎大学副学長・農学部教授）

研究分担者：榊 原 陽 一 （宮崎大学農学部 助教授）

## 交 付 決 定 額 (配 分 額)

(金額単位：千円)

	直 接 経 費	間 接 経 費	合 計
平成15年度	10,300	0	10,300
平成16年度	2,600	0	2,600
平成17年度	2,600	0	2,600
総 計	15,500	0	15,500