

今日の話題

化学と生物 抜刷 第38巻 第12号 2000年（平成12年12月発行）



内分泌攪乱物質と硫酸転移酵素の密接な関係 硫酸化により“環境ホルモン”を排泄する機構

近年、女性ホルモンであるエストロゲンのホルモン作用、あるいは男性ホルモン作用を攪乱する環境中の化学物質、すなわち「内分泌攪乱物質」(環境ホルモン)の危険性が報告されている。それらの化学物質は、爬虫類や鳥類などの野生生物の生殖および生態上の異変、あるいはヒト乳ガンの増加と関係していると言われる⁽¹⁾。しかし、これらの相関については現在のところ不確定な要素が大きく、また一般に“環境ホルモン”は一度体内に取り込まれた後は蓄積を繰り返し、最終的に内分泌系の異常を誘発するといった悪いイメージがもたれている。本稿では、“環境ホルモン”を含む環境からの生体外異物に対して、我々人類が備えている生体防御機構について述べる。

私たち人類を含め、哺乳動物には環境中から取り込まれた生体外異物を体外に効率よく排泄するための解毒代謝機構が備わっている。解毒代謝機構とは、わかりやすく言えば、あまり水とはなじまない化学物質が体内で脂

肪組織などに蓄積してしまうのを防ぐために、水となじみやすい物質に変換して尿中への排泄を促すという、進化の過程で作りに上げられた巧妙な生体防御機構である。こうした解毒代謝機構として、シトクローム P 450 による酸化、グルクロン酸抱合⁽²⁾、硫酸抱合などが知られている。本稿では、特に硫酸化に関して最近筆者らが報告した研究結果を基に、“環境ホルモン”の哺乳動物とりわけヒトにおける代謝に的を絞って解説する。

生体内での硫酸化はまず硫酸の活性化、すなわち 50 年代に Lipmann らにより発見された哺乳動物に普遍的な硫酸供与体としての活性硫酸 PAPS (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate) の合成が必要である^(3,4)。この活性硫酸 PAPS を硫酸供与体とし、硫酸転移酵素と呼ばれる酵素により、基質のヒドロキシル基あるいはアミノ基への硫酸基の転移が触媒される。硫酸転移酵素は 80 年代後半に至るまで生化学的手法による研究から、ヒトには少なくとも 3 種類存在することが報告

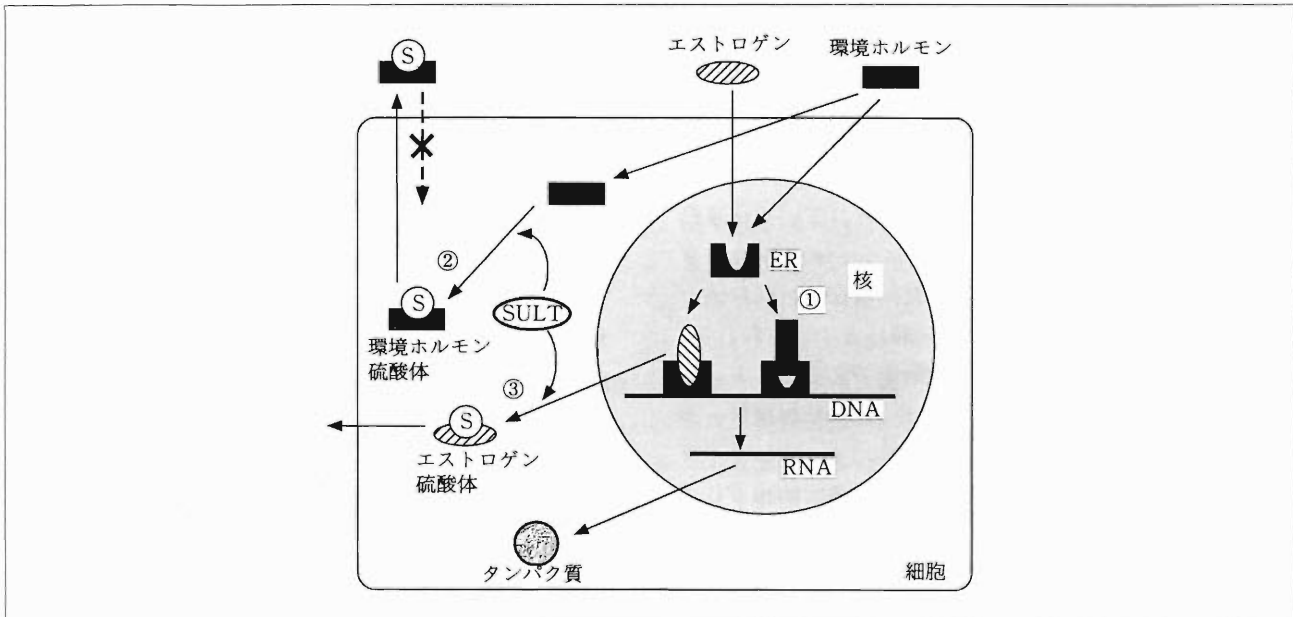


図 1 ■動物細胞における“環境ホルモン”の内分泌攪乱および硫酸化による解毒機構

されていた。90年代になり、硫酸転移酵素の研究分野にも分子生物学的手法が導入されるにいたり、ヒトにおいて少なくとも9種以上の硫酸転移酵素が存在することが明らかとなり、生体内で非常に多様な生理機能をもつことが推測されている⁽⁵⁾。

硫酸化は広く生体外異物の解毒代謝に関与すると同時に、ヒドロキシステロイド硫酸転移酵素やエストロゲン硫酸転移酵素のように、生体内の内因性のホルモン作用の特異的なスイッチオン・オフの制御にも関わっていることが知られている。特にヒドロキシル基またはアミノ基をもつ“環境ホルモン”の生体内代謝における硫酸化の関与は、ホルモン制御に大きく影響していることが推察される。そこで筆者らは、すでにcDNAクローニングを終えた7種のヒトの硫酸転移酵素の大腸菌を用いたりコンビナント酵素の大量調製を行ない、それらのビスフェノールA、アルキルフェノール、ジエチルstilbestrol (DES)、エチニルエストラジオールなどの“環境ホルモン”候補物質に対する硫酸化を検討し報告した⁽⁶⁾。

その結果、これらの“環境ホルモン”候補物質はすべてヒト硫酸転移酵素の基質となりうるということが明らかとなった。今回試験した7種の硫酸転移酵素は、それぞれの“環境ホルモン”に対して異なった基質特異性を示した。これらの酵素は生体内で臓器特異的に発現調節がなされ

ている酵素も多く、“環境ホルモン”の種類によってはその影響を受けやすい臓器の存在が示唆された。さらに、ヒト肝腫瘍細胞由来のHepG2細胞を用いた結果より、培地中に放射線標識硫酸とともに加えられた“環境ホルモン”は、一度細胞に取り込まれ細胞内で硫酸転移酵素により硫酸化されて、解毒代謝の後に再び培地中に“環境ホルモン”硫酸体として放出されることが判明した。また、培地中から単離した“環境ホルモン”硫酸体は別に培養しておいた細胞の培地に加えてもさらに細胞に取り込まれることはなかった。このことから、硫酸体は無害な最終代謝産物として体外に排泄されるであろうことが強く示唆された。

これらの結果をわかりやすくまとめたものが図1である。このように“環境ホルモン”はエストロゲンレセプター(ER)と結合しDNAの転写調節部位に作用し、あたかもエストロゲンが作用したときのように特定のタンパク質合成を促し、その結果、内分泌攪乱を生じると従来は考えられてきた(図①)。しかし、最近の筆者らの研究結果より、“環境ホルモン”の多くは硫酸転移酵素(SULT)により硫酸化を受けることが明らかとなり、速やかに細胞外に出されて排泄されていくことが明らかとなった(図②)。エストロゲンなどの本来生体が持つステロイドホルモン類も、硫酸化により代謝されて濃度調節されていることが知られている(図③)。“環境ホルモン”

による内分泌攪乱作用機構の一つとして、エストロゲンなどのホルモンの濃度調節に関与する硫酸転移酵素の特異的な阻害が考えられる。その結果、内因性のホルモンの生体内濃度の調節に狂いが生じ、内分泌攪乱を生じる可能性が現在指摘されている。

このように、“環境ホルモン”と考えられている化学物質の多くは、生体内で解毒代謝によって尿中に排泄されていることが明らかとなってきた。現在、目前に迫った21世紀はポストシーケンスの時代とよく言われる。硫酸転移酵素はその他の解毒代謝酵素であるシトクロムP 450などと同様に、個体間にSNP（一塩基置換による多型）が存在することが知られており、オーダーメイド医療への応用が考えられている。個人の遺伝情報としての解毒代謝酵素の遺伝子の多型パターンを比較すること

により“環境ホルモン”に対する感受性の違いが簡単に判断でき、各人の持つ“環境ホルモン”に対するリスクを把握し、食生活の中で対処していく、そんな時代がもう目前に来ている。

- 1) シーア・コルボーン, ダイアン・ダマノスキ, ジョン・ピーターソン・マイヤーズ: “奪われし未来”, 翔泳社, 1997.
- 2) H. Yokota, H. Iwano, M. Endo, T. Kobayashi, H. Inoue, S. Ikushiro & A. Yuasa: *Biochem. J.*, **340**, 405 (1999).
- 3) P.W. Robbins & F. Lipmann: *J. Biol. Chem.*, **229**, 837 (1957).
- 4) K. Yanagisawa, Y. Sakakibara, M. Suiko & M.-C. Liu: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **72**, 1037 (1998).
- 5) Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, J. Katafuchi, D.P. Ringer, Y. Takami, T. Nakayama, M. Suiko & M.-C. Liu: *J. Biol. Chem.*, **273**, 33929 (1998).
- 6) M. Suiko, Y. Sakakibara & M.-C. Liu: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **267**, 80 (2000).

(榊原陽一, 水光正仁, 宮崎大学農学部)