

# 表 1 Final body and relative organ weights

Treatment		BW (g)	Organ weight (g/100g body wt)	
Initiation	NaNO <sub>2</sub> Chemicals		Liver	Kidney
+	PAP	270.7±14.7 <sup>a),###</sup>	2.99±0.17 <sup>##</sup>	0.81±0.23 <sup>###</sup>
+	PAP	311.8±14.9	2.81±0.16	0.63±0.05
+	PABA	290.1±21.6 <sup>#</sup>	2.83±0.10 <sup>##</sup>	0.98±0.57 <sup>###</sup>
+	PABA	306.6±17.5	2.68±0.14	0.65±0.05
+	AAP	287.7±15.0 <sup>##</sup>	2.95±0.17 <sup>##</sup>	0.74±0.06 <sup>##</sup>
+	AAP	306.4±16.0	3.11±0.13	0.69±0.04
+	Basal diet	284.6±18.2 <sup>##</sup>	2.94±0.37	0.83±0.52 <sup>#</sup>
+	Basal diet	304.8±29.3	2.73±0.13	0.66±0.04
-	PAP	310.0±12.2 <sup>###</sup>	3.06±0.22 <sup>##</sup>	0.67±0.04 <sup>###</sup>
-	PAP	363.7±14.8	2.76±0.12	0.56±0.03
-	PABA	332.3±18.8 <sup>###</sup>	2.99±0.20 <sup>#</sup>	0.66±0.02 <sup>###</sup>
-	PABA	366.9±17.5	2.80±0.14	0.59±0.03
-	AAP	337.9±15.6 <sup>#</sup>	3.11±0.17	0.65±0.02 <sup>##</sup>
-	AAP	363.7±24.4	3.25±0.20	0.61±0.03
-	Basal diet	344.2±10.6 <sup>***</sup>	2.70±0.14	0.61±0.03 <sup>*</sup>
-	Basal diet	368.2±15.9	2.72±0.13	0.57±0.03

a): Mean ± S.D

\* \*\* #: p<0.05, p<0.001 vs basal diet alone group, respectively.

### #: p<0.05, p<0.01 vs antioxidant alone group, respectively.

## 表2 Incidence of tumors in the kidney

Initiation	Treatment		No. of rats	No of rats with (%)				
	NaNO <sub>2</sub>	Chemicals		AT	A	NB	Hem	
+	-	PAP	15	15 (100)	7 (47)	11 (73)	0	
+	+	PAP	15	15 (100)	4 (27)	13 (87)	0	
+	-	PABA	15	15 (100)	4 (27)	9 (60)	0	
+	+	PABA	15	15 (100)	0	13 (87)	0	
+	-	AAP	15	15 (100)	7 (47)	10 (67)	0	
+	+	AAP	15	15 (100)	3 (20)	12 (80)	0	
+	-	Basal diet	15	15 (100)	1 (7)	14 (93)	0	
+	+	Basal diet	15	15 (100)	6 (40)	7 (47)*	1 (7)	

\*:  $P < 0.05$  vs. basal diet alone group

PAP: *p*-Aminophenol, PABA: *p*-Aminobenzoic acid, AAP: Acetaminophen

AT: Atypical tubules, A: Renal cell adenoma, NB: Nephroblastoma

Hem: Hemangioma

### 表 3 Incidence of tumors in the intestine

Initiation	Treatment		No. of rats	Small intestine		Large intestine	
	NaNO <sub>2</sub>	Chemicals		A	AC	A	AC
+	-	PAP	15	0	1 (7)	4 (27)	3 (20)
+	+	PAP	15	2 (13)	1 (7)	4 (27)	3 (20)
+	-	PABA	15	2 (13)	0	6 (40)	3 (20)
+	+	PABA	15	1 (7)	2 (13)	7 (47)	3 (20)
+	-	AAP	15	0	2 (13)	5 (33)	4 (27)
+	+	AAP	15	0	0	1 (7)	4 (27)
+	-	Basal diet	15	0	2 (13)	7 (47)	2 (13)
+	+	Basal diet	15	0	2 (13)	5 (33)	3 (20)

Percentages in parentheses.

PAP:*p*-Aminophenol, PABA:*p*-Aminobenzoic acid, AAP:Acetaminophen

A:Adenoma, AC:Adenocarcinoma

## 表 4 Incidence of tumors in the lung

Initiation	Treatment		No. of rats	No. of rats with (%)		
	NaNO <sub>2</sub>	Chemicals		H	A	C
+	-	PAP	15	15 (100)	7 (47)	0
+	+	PAP	15	15 (100)	3 (20)	0
+	-	PABA	15	15 (100)	5 (33)	0
+	+	PABA	15	15 (100)	10 (67)	0
+	-	AAP	15	15 (100)	10 (67)	0
+	+	AAP	15	15 (100)	9 (60)	0
+	-	Basal diet	15	15 (100)	4 (27)	0
+	+	Basal diet	15	15 (100)	8 (53)	2 (13)

PAP:*p*-Aminophenol, PABA:*p*-Aminobenzoic acid, AAP:Acetaminophen

H:Hyperplasia, A:Adenoma, C:Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma

## 表 5 Quantitative data for liver lesions

Treatment		No. of	GST-P positive foci (mean±SD)	
Initiation	NaNO <sub>2</sub> Chemicals	rats	No./cm <sup>2</sup>	Area mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup>
+	- PAP	15	18.5±8.2	0.78±0.29
+	+ PAP	14	19.0±12.0	0.79±0.55
+	- PABA	15	22.0±8.1	0.86±0.31
+	+ PABA	14	18.9±6.8	0.79±0.34
+	- AAP	15	17.2±8.5	0.48±0.22
+	+ AAP	14	14.4±4.7	0.48±0.17
+	- Basal diet	14	16.7±6.6	0.76±0.43
+	+ Basal diet	13	18.6±7.4	0.80±0.26

PAP:*p*-Aminophenol, PABA:*p*-Aminobenzoic acid, AAP:Acetaminophen

## 表 6 Incidence of tumors in the thyroid

Initiation	Treatment		No. of rats	No. of rats with (%)		
	NaNO <sub>2</sub>	Chemicals		Hyperpl.	Adenoma	Carci.
+	-	PAP	15	3 (20)	4 (27)	0
+	+	PAP	15	3 (30)	0	1 (7)
+	-	PABA	15	5 (33)	11 (73)**	3 (20)
+	+	PABA	15	3 (20)	5 (33)	3 (20)
+	-	AAP	15	5 (33)	3 (20)	1 (7)
+	+	AAP	15	0	2 (13)	0
+	-	Basal diet	15	3 (20)	2 (13)	1 (7)
+	+	Basal diet	15	2 (13)	2 (13)	0

\*\*P<0.01 vs Basal diet alone

表7-1 Other histopathological findings in carcinogen-treated groups

Organs and lesions	PAP	PAP+ NaNO <sub>2</sub>	PABA	PABA NaNO <sub>2</sub>	PABA+ NaNO <sub>2</sub>	AAP	AAP+ NaNO <sub>2</sub>	Basal diet	NaNO <sub>2</sub>
Urinary bladder									
Hyperplasia	2 (13)	4 (27)	1 (7)	7 (47)#	1 (7)	4 (27)	3 (20)	3 (20)	3 (20)
Papilloma	0	1 (7)	1 (7)	2 (13)	0	1 (7)	0	2 (13)	2 (13)
Carcinoma	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0
Esophagus									
Hyperplasia	1 (7)	1 (7)	1 (7)	0	1 (7)	1 (7)	1 (7)	2 (13)	2 (13)
Papilloma	0	0	1 (7)	1 (7)	0	0	1 (7)	1 (7)	1 (7)
Forestomach									
Hyperplasia	0	1 (7)	0	1 (7)	2 (13)	0	0	0	0
Carcinoma	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0
Glandular stomach									
Atypical hyperplasia	2 (13)	2 (13)	1 (7)	(7)	0	2 (7)	2 (13)	2 (13)	2 (13)

#:  $P < 0.05$  vs. antioxidant alone group.

PAP: *p*-Aminophenol, PABA: *p*-Aminobenzoic acid, AAP: Acetaminophen

表7-2 Other histopathological findings in carcinogen-treated groups

Organs and lesions	PAP	PAP+ NaNO <sub>2</sub>	PABA	PABA NaNO <sub>2</sub>	PABA+ NaNO <sub>2</sub>	AAP NaNO <sub>2</sub>	AAP+ NaNO <sub>2</sub>	Basal diet	NaNO <sub>2</sub>
Abdominal cavity									
Schwannoma	0	0	1 (7)	0	0	0	1 (7)	0	0
Hemangiosarcoma	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tongue									
Papilloma	0	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0
Mesenterium									
Hemangioma	0	0	0	0	0	1 (7)	0	0	0
Spinal cord									
Schwannoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)
Skin									
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0

PAP:*p*-Aminophenol, PABA:*p*-Aminobenzoic acid, AAP:Acetaminophen



表 8 Final body and relative organ weights, food consumption and water intake

MNING	Test chemicals	No. of rats	Body weights (g)	Organ weights (g/100g BW)		Food consumption (g/rat/day)	Water intake (g/rat/day)
				Liver	Kidney		
+	Basal diet	15	387.4±21.0	2.88±0.10	0.59±0.04	14.0	22.3
+	AsA 1.0%	15	392.1±21.5	2.87±0.11	0.62±0.05	14.8	24.2
+	AsA 0.1%	14	410.3±18.0*	2.90±0.09	0.64±0.04**	15.0	24.4
+	NaNO <sub>2</sub> 0.2%	13	371.5±18.4*	2.77±0.11*	0.63±0.03**	13.2	21.1
+	NaNO <sub>2</sub> 0.1%	15	378.9±17.3	2.80±0.21	0.68±0.05**	13.8	24.0
+	NaNO <sub>2</sub> 0.05%	15	381.7±20.1	2.73±0.23*	0.63±0.05*	13.8	24.3
+	AsA 1.0% + NaNO <sub>2</sub> 0.2%	15	339.4±16.4**	2.77±0.15*	0.69±0.06**	14.0	16.8
+	AsA 1.0% + NaNO <sub>2</sub> 0.1%	15	364.5±20.5**	2.88±0.10	0.66±0.03**	13.5	18.4
+	AsA 1.0% + NaNO <sub>2</sub> 0.05%	15	374.9±23.0	2.93±0.09	0.66±0.03**	14.0	20.6
+	AsA 0.1% + NaNO <sub>2</sub> 0.2%	15	373.1±16.5	2.85±0.10	0.66±0.04**	13.7	20.4
+	AsA 0.1% + NaNO <sub>2</sub> 0.1%	15	387.4±19.7	2.86±0.11	0.65±0.04**	14.4	22.9
+	AsA 0.1% + NaNO <sub>2</sub> 0.05%	14	385.4±20.3	2.89±0.11	0.64±0.04**	13.6	23.0

Significantly different from Basal diet group : \* < 0.05, \*\* < 0.01

**表 9 Final body and relative organ weights**

<b>Treatment</b>	<b>Final body weight (g)</b>	<b>Liver (%)</b>	<b>Kidneys (%)</b>
<b>PhIP</b>	<b>385.0 ± 47.7</b>	<b>3.48 ± 0.54</b>	<b>0.65 ± 0.08</b>
<b>PhIP+NaNO<sub>2</sub></b>	<b>382.4 ± 44.8</b>	<b>3.42 ± 0.40</b>	<b>0.68 ± 0.10</b>
<b>NaNO<sub>2</sub></b>	<b>410.6 ± 52.8</b>	<b>3.29 ± 0.27</b>	<b>0.62 ± 0.08</b>
<b>Control</b>	<b>398.0 ± 48.5</b>	<b>3.47 ± 0.25</b>	<b>0.66 ± 0.05</b>

**表10 Incidence, multiplicity and volume of mammary tumors**

<b>Treatment</b>	<b>No. of rats</b>	<b>Incidence (%)</b>	<b>Multiplicity</b>	<b>Volume (cm<sup>3</sup>)</b>
<b>PhIP</b>	<b>20</b>	<b>12 (60)</b>	<b>1.10 ± 1.17</b>	<b>4.49 ± 15.09</b>
<b>PhIP+NaNO<sub>2</sub></b>	<b>10</b>	<b>6 (60)</b>	<b>1.80 ± 2.57</b>	<b>0.31 ± 0.38</b>
<b>NaNO<sub>2</sub></b>	<b>10</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Control</b>	<b>10</b>	<b>1 (0)</b>	<b>0.10 ± 0.32</b>	<b>0.11</b>

肝中期発がん試験法を用いた食品中化学物質の相互作用の影響

分担研究者 白井 智之 名古屋市立大学医学部第一病理学教室 教授

研究要旨：食品中化学物質の相互作用として、食品中に含まれ、唾液中からも多く分泌される亜硝酸（ $\text{NaNO}_2$ ）とタバコや加熱食品中に多くみられる Harman、Norharman あるいは残留農薬の Amitrole との相互作用をラット肝中期発がん試験法を用いてラット肝腫瘍発生に対する修飾作用を指標に検討した。その結果いずれの複合投与も肝発がんを促進するような働きは無く、相互作用が無いことが判明した。

A. 研究目的

食品中には無数の化学物質が含まれており、ヒトはそれらの多数の化学物質に曝露されている。しかしそれらの物質がいかなる相互作用、複合作用を体内で起こしているかは、それらの発がん性を考える上で極めて重要な課題と言える。本研究は昨年の研究に引き続き、食品中の化学物質の発がん作用に対する複合作用を追究する目的で、加熱食品やタバコ煙中に多く含まれる Harman あるいは Norharman と亜硝酸とを同時投与することによってどのように発がん作用過程が修飾されるかを検討した。また残留農薬の一つとして知られている Amitrole と亜硝酸との複合作用についても同様に検討した。

B. 研究方法

動物は F344 雄ラット 6 週令を用い、6 群に分けた（対照群、亜硝酸群、亜硝酸+Harman 群、亜硝酸+Norharman 群、亜硝酸+Amitrole 群、それに Amitrole 単独群）。亜硝酸は 0.1% で飲料水に、Harman、Norharman はいずれも 0.05% で飼料に、Amitrole は 0.01% で飼料に混

じて投与した。DEN 200 mg/kg を腹腔内投与 2 週間後から Harman、Norharman または 亜硝酸をそれぞれの計画に沿って 6 週間同時投与し、実験開始 3 週後に肝部分切除を行い、実験期間 8 週で終了し、屠殺剖検を行った。（図 1）屠殺剖検時に肝を取り出し、アセトン固定後、パラフィン包埋切片を作製し、肝の前癌病変巢マーカーである GST-P の免疫染色を行い、その単位面積あたりの数と面積を計測した。動物実験中は飼料摂取量並びに飲料水摂取量を毎週計測し、また体重測定も行った。本研究における倫理面への配慮については、本大学における実験動物倫理委員会の承諾を得たものであり、動物愛護の精神を十分に考慮に入れ行われたものである。

C. 研究結果

Amitrole 投与の Group 5 と Group 6 では実験 4 週以降に体重増加抑制が観察され、肝重量の減少が認められた（表 1）。複合投与によるそれぞれの化合物摂取量への影響は観察されなかった。肝の単位面積あたりの数と面積を画像解析装置(IPAP)で計測した。結果を表

2に示す。亜硝酸単独、亜硝酸+Harman、Amitrole 単独はいずれもを GST-P 陽性細胞巢の数および面積は対照群と比して何ら変化は認めなかったが、亜硝酸+Norharman および亜硝酸+Amitrole 群で、GST-P 陽性細胞巢の数はわずかながら上昇が認められた。しかし亜硝酸群とは有意差は無く、亜硝酸と Norharman あるいは Harman との相互作用は無いことが明らかとなった。なお Harman と Norharman 単独による作用はすでに行われており、肝発がんには全く影響がないことを確認している (Hagiwara et al., J. Toxicol. Environ. Health, 1990)。

Amitrole は甲状腺ホルモンの阻害作用を通して甲状腺刺激ホルモンの分泌を促し、齧歯類の甲状腺の過形成を引き起こすが、本研究においても Amitrole 投与群で甲状腺重量の著明な上昇を認めたが、亜硝酸との併用投与による甲状腺重量の増加や減少は認められなかった (表1)。

#### D. 考察

本研究では昨年の結果と異なり、亜硝酸と Norharman、Harman あるいは Amitrole との相互作用は無いことが判明した。昨年の研究では MeIQx と亜硝酸ではそれぞれ単独に比してより強い肝癌発生過程の促進作用があったことから、亜硝酸との反応を引き起こす物質には一定の化学構造を持つ必要があることが示唆された。

#### E. 結論

ラット肝中期発がん試験法を用いて、亜硝酸と Harman、Norharman あるいは Amitrole との相互作用を検討したが、その相互作用は見いだせなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Shirai, T., Imaida, K., Ito, N. Prostate. In: M. Nagao, T. Sugimura (eds.), Food Born Carcinogenesis, pp. 270-274. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons, Ltd, 2000.

Imaida, K., Shirai, T., et al. Degenerative Changes. In: M. Nagao, T. Sugimura (eds.), Food Born Carcinogenesis, pp. 275-284. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons, Ltd, 2000.

Ito, N., Shirai, T., et al.: Early detection of carcinogenic substances and modifiers in rats., Mutation Res., 462: 209-217, 2000.

Tiwawech, D., Shirai, T., et al.: Enhancing effects of Thai edible plants on 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline-hepatocarcinogenesis in a rat medium-term bioassay. Cancer Lett., 158: 195-201, 2000.

Hokaiwado, N., Shirai, T., et al.: Frequent c-Ha-ras gene mutations in rat mammary carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. Cancer Lett., 163: 187-190, 2001.

##### 2. 学会発表

今井田克己、白井智之、二段階発がんモデル、

第16回日本毒性病理学会、平成12年1月、  
岐阜

杉浦 諭、白井智之ら、ラット中期肝発がん  
モデルにおける harman, norharman および  
NaNO<sub>2</sub> と MeIQx との相互作用、第59回日本  
癌学会、平成12年10月、横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

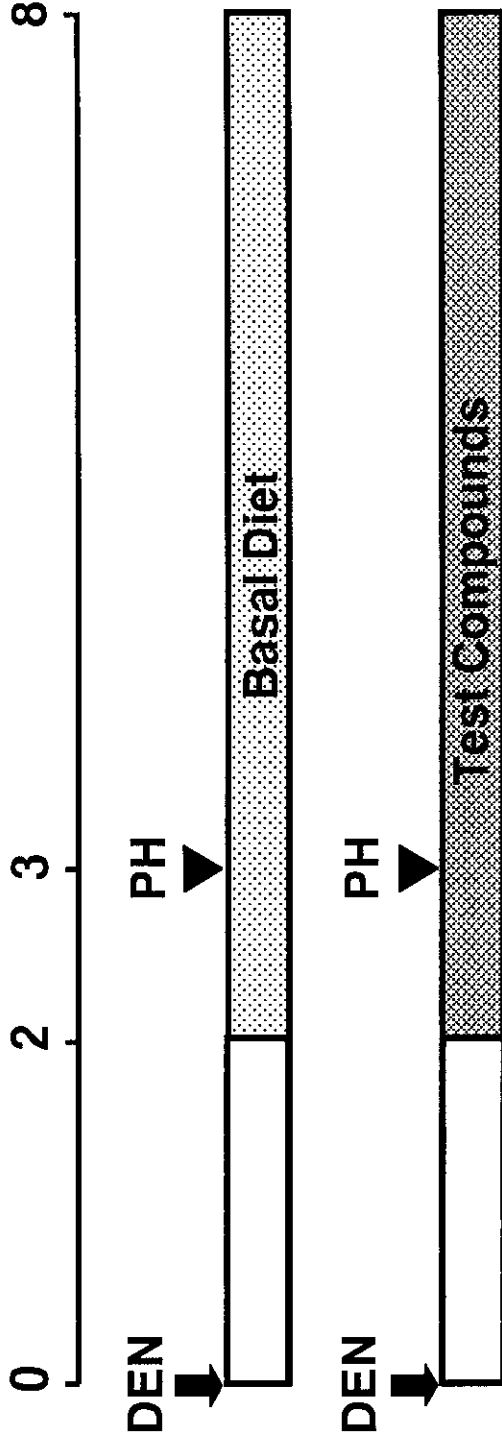
なし

(2) 実用新案登録

なし

(3) その他

なし



Animals : F344 male rats

DEN : N-nitrosodiethylamine

PH : 2/3 Partial hepatectomy

NaNO<sub>2</sub> : 0.1 % in drinking water

Harman : 0.05 % in basal diet

Norharman : 0.05 % in basal diet

Amitrole : 0.01 % in basal diet

Group:

1. Control
2. NaNO<sub>2</sub>
3. NaNO<sub>2</sub> + Harman
4. NaNO<sub>2</sub> + Norharman
5. NaNO<sub>2</sub> + Amitrole
6. Amitrole

# Experimental Protocol

# Final Body and Organ Weights Data

Group	Treatments	No. of rats	Final body weight (g)	Liver weight		Thyroid weight (mg)
				Absolute (g)	Relative (%)	
1	Control	15	269.6 ± 12.1	7.96 ± 0.32	2.96 ± 0.11	17.3 ± 1.90
2	NaNO <sub>2</sub>	15	266.9 ± 11.3	7.97 ± 0.39	2.99 ± 0.13	16.5 ± 2.00
3	NaNO <sub>2</sub> + Harman	14	262.3 ± 9.1	7.90 ± 0.47	3.01 ± 0.12	17.9 ± 2.60
4	NaNO <sub>2</sub> + Norharman	15	265.1 ± 10.8	8.11 ± 0.36	3.06 ± 0.09	17.4 ± 2.40
5	NaNO <sub>2</sub> + Amitrole	14	212.3 ± 22.5 <sup>**</sup>	5.43 ± 0.85 <sup>**</sup>	2.55 ± 0.28 <sup>**</sup>	139.1 ± 27.3 <sup>**</sup>
6	Amitrole	13	219.7 ± 10.3 <sup>**</sup>	5.94 ± 0.73 <sup>**</sup>	2.70 ± 0.25 <sup>**</sup>	158.8 ± 20.5 <sup>**</sup>

<sup>\*\*</sup> : Significantly different from control group at P<0.01



# Quantitative Data for GST-P Positive Foci

Group	Treatments	No. of rats	GST-P Positive Foci	
			No. / cm <sup>2</sup>	Area (mm <sup>2</sup> / cm <sup>2</sup> )
1	Control	15	4.276 ± 1.291	0.325 ± 0.155
2	NaNO <sub>2</sub>	15	5.003 ± 2.236	0.323 ± 0.161
3	NaNO <sub>2</sub> + Harman	14	4.684 ± 1.461	0.366 ± 0.185
4	NaNO <sub>2</sub> + Norharman	15	5.948 ± 1.878	0.419 ± 0.139
5	NaNO <sub>2</sub> + Amitrole	14	5.994 ± 2.627	0.476 ± 0.267
6	Amitrole	13	5.204 ± 2.574	0.431 ± 0.264

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

残留農薬等の内分泌系に関する総合作用の研究

分担研究者 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所毒性部長

研究要旨：本研究は、残留農薬などのエストロジェニックな複合および相互作用の実態を総合的に把握することを目的とし、すでに確立されつつある *in vivo* 高感度内分泌作用検出系である子宮肥大試験を用い、*o,p'*-DDT および Methoxychlor のエストロジェン様相互作用を検討した。その結果、陽性対照物質 E2 と *o,p'*-DDT、あるいは E2 と Methoxychlor との組み合わせでは、相加性がみられたが、*o,p'*-DDT と Methoxychlor との組み合わせでは、拮抗性がみられた。

他方、分担研究者らは OECD 等の試験法開発に参画するとともに、その基礎的検討を積み重ねてきた。その一環として、すでに受容体系のクロストークを配慮した複合投与試験系を作動させており、相加的あるいは相殺的な反応が示唆される結果を得ていた。本研究では、それを受け、相互作用を検討する為の実験計画およびその統計解析法を残留農薬などのエストロジェニックな複合および相互作用の実態を総合的に把握する目的に、応用検討した。

A. 研究目的

本研究は、広瀬班「食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究」の一環として実施するもので、残留農薬などのエストロジェニックな複合および相互作用の実態を総合的に把握することを目的とする。すでに確立されつつある *in vivo* 高感度内分泌作用検出系・子宮肥大試験を用い、複数の農薬等化学物質のエストロジェニック相互作用を検討する。

B. 研究方法

雌性 5 週齢の C57BL/6CR(日本 S L C)を購入し、1 週間の馴化期間後 6 週齢で卵巣摘出手術を行った。術後 3 週目に膣スメア検査を実施し、性周期が静止期にある動物を体重層別無作為化割り付けにより群分けし、化学物質の投与を開始した。群構成は、対照群は 16 匹、化学物質投与群は 1 群 8 匹で、13 群の構成とした(Fig. 2, Table 1)。投与用量は、溶媒対照群(コーン油)、 $17\beta$ -estradiol( $E_2$ ; SIGMA,

CAS No.50-28-2)は 0.175、0.35 および 0.7  $\mu$ g/kg、o,p'-DDT(和光純薬株式会社, CAS No.789-02-6, Fig. 1)は 40, 80 および 160mg/kg、Methoxychlor(SIGMA, CAS No.72-43-5, Fig. 1)は 17.5, 35 および 70mg/kg を 7 日間反復投与した(Fig. 2, Table 1)。投与経路は、E<sub>2</sub> は皮下投与し、o,p'-DDT および methoxychlor は強制経口投与をおこなった。最終投与から 24 時間後に屠殺し、子宮重量を測定した。

馴化期間および投与期間中は飼料(CRF-1)および水は自由に摂取させた。試験は、温度 24 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、湿度 55 $\pm$ 5%、換気回数 18 回/時(オールフレッシュ)、照明 12 時間(5 時~17 時)に設定されたバリア方式の動物室で実施した。動物は、床敷を敷いたプラスチックケージで 4 匹ずつ飼育した。

### C. 研究結果

E<sub>2</sub> と o,p'-DDT あるいは E<sub>2</sub> と methoxychlor の組み合わせでは、相加性がみられた(Fig. 3, Fig.4)。o,p'-DDT と methoxychlor の組み合わせでは拮抗性がみられた(Fig. 5)。

### D. 考察

Cytochrome P-450(CYP)gene のうち、CYP3A および CYP2B は、ステ

ロイドホルモンの代謝に必須であることが知られており、核内受容体 SXR/PXR (steroid and xenobiotic receptor/ pregnenolone X receptor)は CYP3A gene の転写を活性化するとの報告がある(Xie W, et al. Genes Dev 2000, 14(23) 3014-23)。一方、マウスの腸、肝臓、子宮、卵巣において DDT および Methoxychlor により PXRmRNA が誘発されることが知られている (B Blumberg)。

今回、経口投与における o,p'-DDT と methoxychlor の組み合わせでは拮抗性がみられたが、これについては、DDT および Methoxychlor が小腸上皮あるいは肝において PXRmRNA を介して CYP3A 薬物代謝酵素の産生を相乗的に誘導することで、o,p'-DDT および methoxychlor が代謝されたためエストロゲン活性が相乗的に減弱した可能性がある。

人体への実際的な暴露形態が複合的であり、個々の物質の影響が小さいものであっても相加あるいは相乗性を示す場合には、全体としてのリスク評価が必要となる点から、複合作用の検討は非常に重要である。個々の物質の内分泌影響は、無処置個体を用いる系と、卵巣摘出などの処置を施した個体を用いる系とについて

検討されてきた。本研究では検出感度を優先する観点から後者の系を応用し複合作用を検討した。本研究により複数の農薬等化学物質による相互作用を検討する一つの方法が得られたと考えられ、今後の複合的な epigenetic 危害評価への展望が開けるものと期待される。

#### E. 結論

子宮肥大試験を用い、o,p'-DDT および Methoxychlor のエストロジェン様相互作用を検討した。その結果、陽性対照物質 E2 と o,p'-DDT、あるいは E2 と Methoxychlor との組み合わせでは、相加性がみられたが、o,p'-DDT と Methoxychlor との組み合わせでは、拮抗性がみられ、本研究により複数の農薬等化学物質による相互作用を検討する一つの方法が得られたと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし