

# 雌ラット肝におけるビスフェノールA動態の解明

井上 博紀 [酪農学園大学獣医学部／講師]

## 背景・目的

内分泌攪乱化学物質の中の一つビスフェノールAは、食品と共に経口的に動物に摂取され、標的臓器に内分泌攪乱作用を起こしていると考えられている。以前の研究で、雄ラット肝においてビスフェノールAはグルクロン酸抱合により高率に代謝解毒され、主として胆汁中に排泄されることがわかった。一方、次世代への影響という点から内分泌攪乱作用が特に問題視されている雌の肝臓でのビスフェノールA動態については未だ明かではない。そこで本研究では、ビスフェノールAの雌ラット肝臓における動態を調べることを目的とした。

## 内容・方法

本研究では、ビスフェノールAの雌ラット肝における動態を明らかにするため、いわゆる分子または細胞レベルからのアプローチではなく、より生体に近い臓器灌流モデルを実験系に用いた。動物が食品と共に摂取する薬物の多くは腸管で吸収され、門脈血を介して肝臓に流入する。そのため、実験では門脈カニキュレを介してビスフェノールAを肝臓に流入させた。実験には、各性周期にある成雌ラットならびに妊娠後期のラットを用いた。ラットは麻酔し、腹部を正中切開した後、肝臓を露出させた。門脈、胆管、後大静脈にカニキュレを挿入し、門脈を介してビスフェノールA加灌流液を流入させた。胆汁ならびに後大静脈に流出した灌流液を経時的に集め、逆相HPLCで分析し、胆汁中ならびに灌流液中ビスフェノールAグルクロン酸抱合体量を算出した。ビスフェノールAグルクロン酸抱合能およびその排泄方向について、雌雄差、性周期および妊娠に伴う変化を考察した。

## 結果・成果

雌ラット肝にビスフェノールAを流入させたところ、胆汁ならびに灌流液(静脈)中にビスフェノールAグルクロン酸抱合体が認められた。

### (1)ラット肝ビスフェノールAグルクロン酸抱合能の雌雄比較

雄ラット肝に門脈を介して7.5  $\mu\text{mol}$ のビスフェノールAを流入させたところ、60分間におよそ91%が肝組織中に移行した。肝組織中に移行したビスフェノールAの65%は、灌流開始60分以内にグルクロン酸抱合され、そのうち約65%は胆汁中に、また約35%は静脈中へ排泄された。一方、雌では、門脈より流入させたビスフェノールAのうち、およそ92%が肝組織中に移行した。肝組織中に移行したビスフェノールAの約94%は60分間にグル

クロン酸抱合され、そのうち約45%が胆汁中に、また約55%が静脈中に排泄された。雌雄共にビスフェノールAの胆汁中への排泄はほとんど認められなかった。雌雄ラット肝よりマイクロゾームを調整し、ビスフェノールAグルクロン酸抱合活性を測定したところ、活性に雌雄差はほとんど認められなかった。以上のことから、①雌は雄に比較してビスフェノールAがグルクロン酸抱合される率が高いこと、②雄はビスフェノールAグルクロン酸抱合体を主として胆汁中に排泄するが、雌では、静脈中に多く排泄することが推察された。

### (2)ラット肝ビスフェノールAグルクロン酸抱合能に対する性周期の影響

雌ラットを発情のステージごとに4群(発情前期、発情期、発情後期、休止期)に分け、各々のステージにおける肝ビスフェノールAグルクロン酸抱合能を比較した。各群のラットを用いた60分間の肝灌流実験で、検出された灌流液中および胆汁中ビスフェノールAグルクロナイド量を比較したところ、胆汁中ならびに静脈中へのグルクロナイド排泄量に大きな差は認められなかった。このことから、③ビスフェノールAグルクロン酸抱合能は性周期によりほとんど影響されないことが考えられた。

### (3)ラット肝ビスフェノールAグルクロン酸抱合能に対する妊娠の影響

妊娠後期のラットを用いて肝灌流モデルを作製し、門脈よりビスフェノールAを流入させたところ、流入したビスフェノールAのおよそ82%がグルクロン酸抱合された。非妊娠ラットと比較して、抱合体の胆汁中への排泄量にほとんど変化は認められなかった。一方、抱合体の静脈側への排泄は非妊娠ラットのおよそ62%に減退した。また、60分間の灌流実験によって、組織中に残存したビスフェノールAグルクロン酸抱合体量は非妊娠ラットの5倍以上に増加した。このことから、④妊娠期にはビスフェノールAグルクロン酸抱合体の静脈側への排泄量が大きく減退することが分かった。

## 今後の展望

本研究の結果、雌ラットでは門脈から肝臓に流入したビスフェノールAのほとんどがグルクロン酸抱合され、主として静脈中に排泄されることがわかった。しかし妊娠ラットでは、ビスフェノールAグルクロン酸抱合体の静脈中への排泄量が減少することが明らかとなった。今後は、妊婦ラット肝組織中に残留したビスフェノールAグルクロン酸抱合体のその後の動態と、残留による他の代謝経路への影響についてさらなる研究が求められる。内分泌攪乱化学物質の作用機序を解明するためには、今までの環境問題が焦点としてきた健康影響に加え、これらの物質の体内動態を理解する必要がある。本研究で得られた知見は、内分泌攪乱化学物質による健康被害の解明の一助となるだろう。