

PCB126 胎生期暴露の乳腺化学発がん修飾作用

In-utero and lactational exposure of 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl modulate dimethylbenz [a] anthracene-induced rat mammary carcinogenesis.

和久井 信, 高木敬彦

麻布大学大学院獣医学研究科

Shin Wakui, Yukihiko Takagi

Graduate School of Veterinary Science, Azabu University

Abstract: While polychlorinated biphenyls (PCB) are fat-soluble environmental pollutants stored breast fatty tissue and secreted in milk; the precise evidence of breast carcinoma from exposure to PCBs remains unclear. Then we investigated the interrelation between the expression of mammary tumor cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) and the dose-response relationship *in-utero* and lactational exposure of PCBs congener for dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced rat mammary carcinogenesis. Female SD rats were injected (i.g.) with 25 pg, 2.5 ng, 250 ng, 7.5 ug of 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB126)/kg, or the vehicle, on days 13 to 19 post-conception. Fifty-day-old female offspring were injected (i.g.) with 20mg DMBA/kg. The expression of CYP1B1 in the mammary tumors was intensive in the 250 ng-and 2.5 ng-groups, and slight in the 7.5 ug-group, and not observed in the other groups. The present studies indicate that *in-utero* and lactational exposure of relatively low dose PCB reveal high level CYP1B1 which metabolize the 17beta-estradiol into the 3, 4-catecholestradiol acts as a enhancing agent toward DMBA-induced rat mammary carcinogenesis.

目 的

ダイオキシン類問題は、現在日本を含む地球規模で問題解決に努力することが求められている重要な研究課題である。その根幹は、ダイオキシン類が地球規模の環境汚染物質であるにもかかわらず、その生体の健康影響に未だに多くの不明な点があるからである。現在、特に問題とされていることはダイオキシン類の胎盤・授乳を介した次世代への影響問題であり、早急にその研究を推進するとともに必要に応じ対策を講じる必要性が、科学的にも社会的にも求められている。これに対し、我々は過去、PCB126胎生期暴露の7,12-dimethylbenz [a] anthracene

(DMBA) 誘発乳腺発癌への影響について検討し、比較的低用量の胎生期 PCB126 暴露は、生後の DMBA 誘発ラット乳腺発癌を亢進させることを明らかにすることから、ダイオキシン類低用量暴露が生体へ影響を及ぼすことを示唆した。本研究では、乳腺発癌亢進のメカニズムを解明する為の一助として、乳癌の進展に重要とされているエストゲン代謝に関与する CYP1B1 mRNA の腫瘍での発現が、PCB126 胎生期暴露量と如何なる関係を示すかについて検討した。

方 法

PCB126 胎生期曝露後に DMBA で誘発した乳腺癌

組織を対象として、PCB7.5 μ g 投与群の乳腺癌 23 症例、PCB250 ng 投与群の乳腺癌 40 症例、PCB2.5 ng 投与群の乳腺癌 36 症例、PCB25 pg 投与群の乳腺癌 30 症例、対照群の乳腺癌 35 症例を用いた。各症例について、CYP1B1 の Comparative RT-PCR 解析を行った。

結果と考察

乳腺癌での CYP1B1 mRNA は、対照群、PCB25 pg 投与群と比較して、PCB250 ng 投与群、PCB2.5 ng 投与群で有意に高い値を示した。しかし、PCB7.5 μ g 投与群では低い傾向が認められた。DMBA 誘発乳腺癌の多くは、エストロゲン依存性を示す (1)。エストロゲンは肝臓・乳癌細胞で代謝されることで乳腺癌の発育進展に影響を与える (2, 3)。CYP1B1 は、17 β -estradiol (E2) の C-4 位の水酸化を触媒して 4-hydroxyestradiol (4-OHE2) へ代謝する (4)。その後、4OH-E2 はさらなる酸化代謝のち、キノン体となる (5)。4-OHE2 のキノン体である 3,4-catecholestradiol は、乳腺細胞で、DNA 付加体を形成し乳腺癌の発育進展に寄与する遺伝毒性物質である (6)。

要約

比較的低用量 PCB126 胎生期曝露群のラット乳腺癌では、CYP1B1 の発現が亢進することが明らかとなった。この結果は、比較的低用量 PCB126 胎生期曝露群のラット乳腺癌で遺伝毒性の高い 4-OHE2 の

発現優位を示唆するものである。

文献

- 1) Huggins, C., Grand, L.C. & Brillantes, F.P. Mammary cancer induced by a single of polynuclear hydrocarbons, and its suppression. *Nature*. 189: 204-207. 1961.
- 2) Malejka-Giganti D, Niehans GA, Reichert MA, Bliss RL. Post-initiation treatment of rats with indole-3-carbinol or beta-naphthoflavone does not suppress 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary gland carcinogenesis. *Cancer Lett*. 160: 209-218. 2000.
- 3) Ritter CL, Prigge WF, Reichert MA, Malejka-Giganti D. Related Articles Oxidations of 17beta-estradiol and estrone and their interconversions catalyzed by liver, mammary gland and mammary tumor after acute and chronic treatment of rats with indole-3-carbinol or beta-naphthoflavone. *Can J Physiol Pharmacol*. 79: 519-532. 2001.
- 4) Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93: 9776-9781. 1996.
- 5) Han X, Liehr JG. Microsome-mediated 8-hydroxylation of guanine bases of DNA by steroid estrogens: correlation of DNA damage by free radicals with metabolic activation to quinones. *Carcinogenesis*. 16: 2571-2574. 1995.
- 6) Li JJ, Li SA. Estrogen carcinogenesis in Syrian hamster tissues: role of metabolism. *Fed Proc*. 46: 1858-1863. 1987.