

て体長は短くなり、また性腺が縮小、GSIが減少、血漿中テストステロン濃度が低下することがDavisら(2000)により明らかにされた。性成熟したファットヘッドミノーに対してメチルテストステロンを21日間暴露すると、血漿中性ステロイド濃度の低下、および性腺への有害な影響(相対重量および組織病理学的観点から実証された)が両性ともに観察された(Ankley et al., 2001)。メチルテストステロンのアンドロゲン様の特性は、暴露された雌の雄性化によって明白に証拠づけられた。ビテロゲニンの誘導は両性で観察されたが、これは投与されたアンドロゲンの芳香化の結果と考えられる。哺乳類は1種のARしか持たないと考えられているが(Quigley et al., 1995)、食魚性のある種はAR1およびAR2と呼ばれる2つのARをもっている(Sperry and Thomas, 1999a, 1999b)。脳のAR1は、AR2とは全く異なるリガンドに対して結合親和性を示し、AR2は、哺乳類ARに類似したリガンド親和性をもつ。AR2は*p,p'*-DDEおよびピンクロゾリン代謝物M1およびM2に結合することが示され(Sperry and Thomas, 1999a)、*in vitro*において脊椎動物の様々な種間でのAR機能の相同性が示された。*In vivo*では、メダカ(*Oryzias latipes*)へのピンクロゾリン処理が間性を引き起こし、これは哺乳類型の性分化を示唆している(Koger et al. 1999)。対照的にMakynenら(2000)の実験では、ファットヘッドミノーのピンクロゾリン処理による性転換はみられなかった。これにはピンクロゾリンの代謝活性化の欠如(Makynen et al., 2000)および性分化の過程におけるアンドロゲンの未知な作用などのいくつかの要因が関与しているかもしれない。しかしながら、上述の結果とは対照的に、この種ではM1とM2はARに結合しなかった(Makynen et al., 2000)。

Takeo & Yamashita (1999)は、ニジマスの2つの異なるcDNAクローンを得たが、これらはrtAR- $\alpha$ およびrtAR- $\beta$ と名付けられ、完全なARのコード領域をもつ。rtAR- $\alpha$ の予測されたアミノ酸配列をrtAR- $\beta$ と比較すると85%の相同性が明らかになった。このような高い相同性にもかかわらず、rtAR- $\alpha$ はコトランスフェクションアッセイでアンドロゲン応答性リポーター遺伝子の転写を活性化し、rtAR- $\beta$ ではしなかったことから、ニジマスでは機能を異にする2つのAR異性体があることが示唆されている。

Ikeuchiら(1999)は、11-ケトテストステロン(硬骨魚類の重要なアンドロゲン)を、ニホンウナギの精子形成を誘導するホルモンとして同定し、ウナギ精巣から受容体(eAR1)のcDNAをクローン化した。また、さらに797アミノ酸残基をコード化して、ウナギ精巣からの2つ目のタイプのAR(eAR2)をクローン化した。eAR2のアミノ酸配列は、eAR1のDNA結合ドメイン(98~88%)およびリガンド結合ドメイン(59~85%)など他のARとの高い相同性を示すが、他のドメインでは相同性が低いことがわかっている。哺乳類細胞の一過性のトランスフェクションアッセイでは、eAR2が、アンドロゲン応答性マウス乳がんウイルスプロモーターからの転写を、アンドロゲン依存的に活性化することが示された。このmRNAの組織への分

布は、eAR1とは異なっていた。下等な脊椎動物のARと哺乳類のAR間におけるリガンド結合ドメインのアミノ酸配列の差異が天然および合成リガンドへの結合に及ぼす影響の程度については、まだ明確にされていない。この領域全体における配列の相同性の差が存在することは明らかであるが、変異が起こって機能を損失したヒトARの結合ポケット領域のアミノ酸(Quigley et al., 1995)が、この領域において、他のアミノ酸よりも魚類ARで高度に保存されているようである。

**3.12.2.4 他器官における抗アンドロゲン作用: 肝臓および副腎** ビンクロゾリンおよびその代謝物はグルココルチコイド受容体には結合しないにもかかわらず(Kelce et al., 1994)、ラット(Monosson et al., 1999)およびイヌなどいくつかの哺乳類でのピンクロゾリン処理では脳下垂体-副腎皮質軸に変化をもたらすことが指摘された。実際、前者の無毒性量(NOEL)がイヌの副腎に対するピンクロゾリンの影響から確定された。さらに、肝臓機能へのピンクロゾリン(Monosson et al., 1999)およびフルタミド(Wada et al., 1999; Migliari et al., 1999)の影響についても着目すべきである。これらの抗アンドロゲンの肝臓における作用機序は解明されていないが、ARを通じてのアンドロゲンおよび抗アンドロゲン作用が、肝臓の発達および代謝のいくつかの側面に変化をもたらすことが知られている。特に酢酸シプロテロンは、抗アンドロゲン作用、プロゲステロン作用および抗グルココルチコイド作用をもつ薬剤であるが、肝臓の細胞分裂刺激物質としての役割を果たしている(Kasper et al., 1999)。肝臓におけるピンクロゾリンおよびフルタミドの作用機序については、これらの化学物質が長期暴露により有害な影響(雄ラットでフルタミド誘発性肝不全およびピンクロゾリン誘発性肝腫瘍)を引き起こすため、解明に向けた研究が必要である。

### 3.12.3 ER介在エストロゲン

**3.12.3.1 概観** 殺虫剤が子宮への応答作用などのエストロゲンアゴニストとして作用する能力は、30年以上前から知られていたが(Bittman et al., 1968)、人為的な化学物質のエストロゲン作用、例えば、ビスフェノールAやDESなどについては1938年に初めて報告された(Dodds and Lawson, 1938)。多くのエストロゲンが*in vitro*試験(例えば、ER結合、乳がん細胞増殖および転写活性)を用いて同定され、また、さらにMXC、クロルデコン、オクチルフェノール、ノニルフェノール、ビスフェノールAおよびB、植物エストロゲン類(ゲニステイン)、エチニールエストラジオールおよびマイコトキシン(ゼアラレノン)などいくつかの物質は*in vivo*においてもエストロゲン作用を示した。また*in vitro*におけるエストロゲン作用が確認された別の物質で、*in vivo*で同様の作用は確認されなかった。したがって、*in vivo*での確認のないまま*in vitro*の結果を解釈するには注意が必要である。*In vitro*においてビスフェノールAおよびE<sub>2</sub>(17 $\beta$ -エストラジオール)のようないくつかのエストロゲンは、エストラジオールのある作用に対してビスフェノールAが拮抗するという予期しなかった作用が報告された(Gould et al., 1998)。植物エスト

ロゲンは大豆(イソフラボノイド)やベリー類、果物、穀物、野菜および木の実(リグナン)などの様々な植物に存在し、エストロゲン様化学物質への別の暴露源となっている

(総説: Whitten and Patisaul, 2001)。結合に関する研究では、植物エストロゲンのイソフラボンがER、特にER- $\beta$ に対して高いリガンド親和性を示しているが、*in vitro*細胞試験ではより低い結果が示された。*In vivo*のデータは、植物エストロゲンがヒトの通常の食事で見られる用量および血漿中濃度で広範囲の生物学的影響をもつことを示唆している。*In vivo*における影響のデータは骨、卵巣、脳下垂体、血管、前立腺および血清脂質で報告された。注意深く循環量を薬物動態学的に比較したデータがないため、種の感受性を正確に比較することができないが、ヒト有効用量(0.4~10 mg/kg/日)は、げっ歯類で影響があらわれる量(10~100 mg/kg/日)よりも一般的に低い。

**3.12.3.2 MXC: エストロゲンおよび抗アンドロゲン殺虫剤** エストロゲン作用をもつ殺虫剤MXCは現在も市販されている。このDDT誘導体は、ある種においてはDDT代謝物より容易に代謝されるため、通常は生体内蓄積性をもたない。MXCは、ER- $\alpha$ のアゴニスト、ER- $\beta$ のアンタゴニスト(Maness et al., 1998; Gaido et al., 1999)、そしてARのアンタゴニストであるため、EDCs作用の多様性の例となりうる。*In vivo*でMXCは、子宮、膈、脳(行動)および骨など多くの器官においてER- $\alpha$ を介したエストロゲン作用を示すが、視床下部-脳下垂体軸では作用を示さない。MXC処理では、ラットで長期大量暴露の後に高プロラクチン血症の誘発、LHの抑制、あるいは下垂体腫瘍の誘発はみられなかった(Gray et al., 1988, 1989, 1999c)。雄の成獣および幼若ラットにおいて、MXCは、アンドロゲンの作用に拮抗するが、これはあるいくつかの組織ではERを欠いているために、MXC代謝物がテストステロンおよびDHT誘導性遺伝子の発現、および組織の成長と分化を阻害していることを示している。多くの天然および合成エストロゲンは*in vitro*試験において、たとえ高濃度の場合でもARアンタゴニストあるいはアゴニストとして働き、ARに対する親和性を示す(Danzo, 1997; Baker et al., 1999)。

MXC自身は*in vitro*のER結合および転写活性試験において、弱い活性を示すか不活性である。純度の高いMXC(>99%)は純度の低いMXC(>95%)に比べて不活性である(Bulger et al., 1978a, 1978b)。MXCは、代謝活性化していくつかのモノヒドロキシおよびジヒドロキシ代謝物に変換してエストロゲン作用を示す。このうちの1つであるHPTEも、ER- $\alpha$ のアゴニストであると同時に、比較的強力なARおよびER- $\beta$ のアンタゴニストである(Maness et al., 1998; Gaido et al., 1999)。

MXC処理をした雄の成獣ラットは、著しい高用量では精子形成の阻害による生殖能力の変化がみられた(Gray et al., 1999c)。低用量(約25~200 mg/kg/日)では、精子産生、精巣形態、あるいは血漿テストステロン量には影響はないが、精巣上体の精液貯蔵、精巣重量が減少した。離乳期にMXCが投与された場合には、思春期遅延および

性腺付属器官の重量減少など、次世代雄に対して多くの影響を引き起こす。一方で、雌の成獣ラットでは、MXCが雌の性行動(ロードーシス)の誘発という典型的なエストロゲンの影響を引き起こす。思春期遅延の状態においてLHまたはテストステロン循環量には影響がみられないが、血清プロラクチン濃度は上昇した。LHに影響がないのは、脳下垂体を介して作用するのではなく、生殖器に直接作用することを示唆するものと考えられる。さらに長期暴露では、雄ラットで10ヶ月間(200~400 mg/kg/日)のMXC投与により、10週以内の思春期遅延、生殖能力の減少、および生殖行動の変化を引き起こしたが、E<sub>2</sub>のシリコン注入と同様な慢性の持続的影響は起こらなかった。雌ラットにMXCを出産前および後1週間、腹腔内に0、5、50、150mg/kg/日を投与、さらに新生児に対して出生後7日目から直接MXCを投与した実験(Chapin et al., 1997a)では、高用量MXCで一腹児数が17%減少した。中用量および高用量では雄の包皮分離にそれぞれ8および34日の遅延が起こったが、AGDには変化がみられなかった。高用量の雄では未処理雌への受精が減少した。精巣上体精子数および精巣重量は高用量および上位2番目までの高用量でそれぞれ減少した。雌性の影響(膈開口、発情周期)は50mg/kg/日以上で観察された。

**3.12.3.3 その他の脊椎動物における外因性エストロゲンの作用機序** 外因性エストロゲンのいくつかは魚類ERのうちの1種類に対して、哺乳類ERと同様な親和性をもって結合する(Loomis and Thomas, 1999)。オクチルフェノール、ノニルフェノール、ビスフェノールA、*o,p*-DDT、エチニールエストラジオールおよびMXCは、下等脊椎動物(魚類およびカエル)でエストロゲン作用を示す。鳥類および哺乳類では、*o,p*-DDTは雌の生殖管の発達を引き起こしたが、*p,p*-DDTでは起こらなかった(Bitmann et al., 1968)。

外因性エストロゲンのいくつかのものは、生殖腺の間性(Kloas et al., 1999)、雄におけるビテロゲン合成(Kloas et al., 1999; Lutz and Kloas, 1999)、および雌雄同体現象(半陰陽)やエストロゲン依存性の性的二型性(Noriega and Hayes, 2000)を引き起こす。クサガエルの仲間(*Hyperolius argus*; Hayes, 1998a; Hayes and Menendez, 1999)でエストロゲン依存性の体色変化を引き起こす有害物質は、雌ラットにおいて子宮への影響を起こす物質と極めて似ており、ER配列の相違にもかかわらずER- $\alpha$ 機能において高い相同性を示している。

対照的に、MXCを代謝活性化することができない下等脊椎動物種では、エストロゲンとして作用しないため、エストロゲン活性をもつMXCは動物界全体にわたり広がるであろう。MXCのヒドロキシル化はエストロゲン活性と排出に必要である。したがって、MXCを代謝活性化できないこれらの種では、この殺虫剤をDDTと同程度に生体内蓄積する傾向にある。雄のナマズにMXCまたはBNFを単独あるいは組み合わせで前処理すると、MXC前処理ではMXCの生体内蓄積量が著しく減少したが、BNF前処理では起こらなかった。また、MXCに続いてMXC/BNFを前処理した場合、血中ビテロゲンが著し

く誘導されたが、MXCのみではビテロゲニンに著しい増加はみられなかった。このように、この種においてMXCはエストロゲン代謝物を生成する能力が低いにもかかわらず、エストロゲン作用を引き起こすことができることが実証された(Schlenk et al., 1998)。ファットヘッドミノー(*Pimepehales promelas*)での短期生殖試験は性成熟個体で21日までの暴露で行われ、両性において複数の血中ステロイド(テストステロン、11-ケトテストステロン、エストラジオールE<sub>2</sub>)濃度が減少し、また雄では血清中ビテロゲニンの著しい増加が起こった(Ankley et al., 2001)。ビテロゲニンが誘導された同じ濃度(3.56 µg/liter)では繁殖力の著しい減少も観察された。雄成魚のシープヘッドミノー(*Cyprinodin variegates*)に*p*-ノニルフェノール、MXCあるいはエンドサルファンを連続42日間まで暴露すると、エンドサルファンを除いた全てで暴露5日以内に投与量に依存した肝中ビテロゲニンmRNAおよび血漿タンパク質の増加が観察された(Hemmer et al., 2001)。MXCのエストロゲン様代謝物のHPTEではなくMXC自体が両生類の卵巣細胞崩壊に影響を及ぼすことは、細胞表面のヒドロキシプロゲステロン受容体の活性化に依存しており、この作用がERを介したものではないことを示している。本章3.8に記述されているように、最近の研究では、様々な外因性化学物質が、遺伝的なステロイド作用のかく乱に加えて非遺伝的なステロイド作用に影響を及ぼすことを報告している(Thomas, 1999)。低濃度(100 nM, 30~40 ppb相当)のエストロゲン様化合物ケボンおよび*o,p'*-DDEが、*in vitro*でAtlantic croaker(ニベ科の魚)の卵母細胞におけるプロゲステロン誘導性卵成熟を妨げることが発見されたことは、新しい形の内分泌かく乱の最初の証拠となった(Ghosh and Thomas, 1995)。続いて、エストロゲン様化合物による卵成熟のかく乱は、MXC暴露した両生類のアフリカツメガエルで確認された(Pickford and Morris, 1999)。さらに、ケボンはAtlantic croakerでの精子運動におけるプロゲステロンによる刺激作用を部分的に遮断することが示された(Thomas et al., 1998)。また *o,p'*-DDTおよびノニルフェノールなどのエストロゲン様化合物も、ラットの平滑筋細胞およびcroakerの精巣でのアンドロゲン生成において迅速なエストロゲン様作用(アゴニストとして)を示した(Ruehlmann et al., 1998; Loomis and Thomas, 2000)。最近では、エストロゲン様化合物が受容体を介したメカニズムによって非遺伝的なステロイド作用のかく乱する直接的な証拠が得られた(Thomas, 1999)。競合実験ではこれらの化合物が、非遺伝的なステロイド作用のかく乱と同様に、魚卵母細胞および精子のプロゲステロン膜受容体、および魚精巣のエストロゲン膜受容体に結合することが報告された(Das and Thomas, 1999; Thomas et al., 1998; Loomis and Thomas, 2000)。

コイ(*Cyprinus carpio*)の遺伝学的雄個体群に対して4-t-ペンチルフェノールを暴露した場合、胚~幼魚期における3日間の暴露では、性分化あるいは始原生殖細胞の増殖に対する影響は確認されなかった。しかしながら、性分化前から性分化期にかけてのさらに長期的な暴露で

は卵管形成が引き起こされ、その増殖は清水に戻しても継続していた。孵化後24~51日の間での暴露では、始原生殖細胞数が減少した(Gimeno et al., 1997)。ビスフェノールAは、雄のニジマス(*O. mykiss*)において500µg/literを連続14日間暴露すると、ビテロゲニン量の増加が観察されたが、より低量の暴露ではビテロゲニンは一定で変化しないかあるいは減少していた。しかしながら、応答個体と非応答個体の比率から考えると70µg/literの量で影響があらわれることが示された。500µg/liter暴露における平均肝臓中濃度は4.36 µg/gであった(Lindholst et al., 2000)。

グルタチオンS転移酵素タンパク質に連結した、爬虫類のグリーンアノールイグアナ(*Anolis carolinensis*)のクローニンER、ニジマス(*O. mykiss*)の再クローニンER、およびヒトERに結合する44種のPCBs、9種のヒドロキシルPCBsおよび8種のアラクロールの比較研究の結果、3種類のPCBsのみ(104、184および188)が3種すべての動物の融合タンパク質への結合をE<sub>2</sub>と有意に競合することが明らかになった。ニジマス受容体に比べると、爬虫類およびヒトのデータにはより類似性があった(Matthews et al., 2000)。5種のモノ-オルトPCBs(58、60、68、70および74)および18種のジ-オルト位置換同族体の中の9種(18、44、49、99、101、112、128、138および153)は弱い結合を示し、また、他の3種(41、47および115)ではニジマス受容体に対して中程度の結合を示した。同様に、13種のトリ-オルト同族体はニジマスERのみに作用した。これらのデータは、脊椎動物のステロイド受容体全体にわたってリガンドに対する相対的な親和性に著しい差が存在する可能性を示唆している。

### 3.12.4 ステロイドホルモン合成阻害剤

3.12.4.1 概観 殺菌剤のいくつかのクラスは、特異的なCYP450酵素を阻害、特にステロール経路におけるラノステロールの14α脱メチル化を阻害することにより、菌の膜合成と成長を抑制するように開発された。ステロイド合成のプロセスは十分に保存されているため、これらの化学物質は哺乳類のステロイド合成をも阻害することができる。ステロイド経路にはいくつかのCYP450酵素が関与しており、各々に対する結合親和性は化学物質により異なっている。しかし一般には、比較的高濃度になるとこれらはCYP450酵素に対して非特異的な阻害剤となる。したがって、これらの影響は生殖系に限らず、哺乳類の副腎および肝臓におけるステロイド代謝、また無脊椎動物のエクジステロイド合成にも及ぶことになる(Schurmeyer and Nieschlag, 1984; Pepper et al., 1990; Williams et al., 2000)。

3.12.4.2 ケトコナゾール 殺菌性イミダゾールの誘導体ケトコナゾールは、げっ歯類およびヒトのCYP450依存性モノオキシゲナーゼに属する様々な酵素、例えば副腎のコレステロール側鎖切断酵素および11β-水酸化酵素、ラットおよびヒト精巣の17α-水酸化酵素とC<sub>17-20</sub>リアーゼなどを阻害する(Schurmeyer and Nieschlag, 1984; Pepper et al., 1990)。例えば、*in vitro*でヒト精巣モノオキシゲナーゼ活性はケトコナゾール3.1µMで50%減少す

る。抗アンドロゲン治療としてのケトコナゾール使用の副作用には女性化乳房がある。しかし、ステロイド合成に対する影響は精巣特異的ではなく、卵巣と副腎での影響も報告されている。また *in vitro* でのヒトおよびげっ歯類の成体におけるライディッチ細胞機能への影響が報告されている。げっ歯類の成体への投与では、ケトコナゾールはただ一回の投与でも生殖に著しい影響を及ぼすことがある (Bhasi et al., 1986; Heckman et al., 1992; Waller et al., 1990)。卵巣と子宮のステロイド応答に対する影響は、妊娠維持を妨げる傾向があるので判別できるが、テストステロン合成の減少による雄の生殖系の発育への影響を観察するのは困難である。妊娠している母イヌへのケトコナゾール処理では、卵巣プロゲステロン合成への影響により妊娠維持能力に影響があるとみられる。その結果、流産や死産を引き起こし、仔イヌにあらわれる影響の観察が妨げられる可能性がある (Gray et al., 1999a)。

**3.12.4.3 アロマターゼ阻害剤** アロマターゼ CYP450 は C19 アンドロゲン を芳香核をもつ C18 エストロゲン に変換する。アロマターゼを阻害する数多くの治療薬が開発され、閉経後の乳がん治療に用いられてきた (Brodie et al., 1999)。この P450 酵素は、様々な組織および多くの種で高度に保存されているが、他の CYP450 酵素との全体的な遺伝子相同性 (遺伝子が 1 つではないため) は約 30% にすぎない。したがって、この酵素は総括的なスーパーファミリーの中で別の遺伝子ファミリーに属すると考えられている。ステロイド経路における他の P450 酵素との配列相同性がほとんど無いために、アロマターゼ阻害剤はケトコナゾールなどの薬剤よりも高い特異性を示す可能性がある。この作用を検査するために酵母を用いたスクリーニング試験が提案された (Mak et al., 1999)。トリプチルスズ (TBT) に暴露した軟体動物におけるインボセックスの誘発は、アロマターゼの阻害、それに続くエストロゲンの欠乏、およびアンドロゲンの増加が関連するとされている。いくつかの殺菌剤は、哺乳類のアロマターゼ活性を阻害し、両性における不妊を引き起こす。フェナリモルの投与は、おそらく脳におけるアンドロゲンのエストロゲンへの変換を阻害することにより雄ラットの繁殖行動を抑制しており (Hirsch et al., 1987; Gray et al., 1998)、また E<sub>2</sub> は分娩期が近づく と陣痛を誘発する重要な役割をもつために分娩も阻害される。哺乳類におけるフェナリモルの作用はケトコナゾールでみられるものとは異なっており、それはフェナリモルが雄ラットのアンドロゲン合成あるいは妊娠期におけるプロゲステロン合成を阻害するものではないからである。フェナリモルは、さらに無脊椎動物のエクジステロイド合成を阻害し、一方、爬虫類ではアロマターゼ阻害剤が雌の生殖腺の性決定を阻害する (Williams et al., 2000)。

フェナリモルは、Wistar ラットにおいて雄の生殖能力に用量依存的な低下を引き起こしたが、フェナリモルを妊娠および授乳期などを含めて生涯投与された母ラットからは、解剖学的に正常な子孫が生まれ、影響のないことが確認された (Hirsch et al., 1987)。交尾後に腔内に精

子が確認できないことが不妊に関係があるという観察に基づいて、この結果は雄の性行動の欠如が原因であると思われた。これに続き Gray と Ostby (1998) は、フェナリモルを離乳期から成体に至るまで毎日投与した場合、雄ラットの生殖行動に用量依存的な減少が起こることを報告した。これらの結果は、フェナリモルには主に脳におけるテストステロンの E<sub>2</sub> への転換を阻害することにより、雄の性行動を低下させる作用があることを示唆している。Hirsch ら (1987) は、母親がフェナリモル投与された新生児の脳中フェナリモル濃度が 3~4 倍高くなり、半減期は他の脳の領域に比べて 4 倍長いことを報告し、これは中枢における作用と一致している。

遺伝的に全個体が雌であるチヌーク鮭 (cinook salmon, *O. tshawytscha*) に対して、性腺が分化全能性をもつ時期に非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるファドロゾール [5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5- $\alpha$ ]-pyridin-5-yl) benzonitrile monohydrochloride, あるいは CGS 16949A] を 2 時間暴露すると、遺伝的には雌の鮭が雄として成長する。こうして得られた雄がもつ精巣は、大きさおよび機能の両面において遺伝的雄のものと区別がつかず、生殖能力をもっていた (Piferrer et al., 1994)。ファドロゾールを雌のギンザケ (*O. kisutch*) 成魚に投与すると、血漿 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -P の増加こともない、血漿 E<sub>2</sub> の低下が観察された。投与 10 日後に体重 kg あたり 10 mg のファドロゾールを暴露した魚の 67% は排卵が起こり、対照群では 0% であった (Afonso et al., 1999)。このことは卵成熟およびそれに続く排卵が進行したことを示している。性成熟期間における雄ギンザケへのファドロゾール投与は、脳からの E<sub>2</sub> の分泌を抑制し、血漿中 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -P を増加させた。また投与された雄は通常の雄よりも早く排精が始まった。さらに、ファドロゾール投与された魚は、投与 4 日以内でテストステロンおよび 11-ケトテストステロンが対照群に比べて高濃度となった (Afonso et al., 2000)。

**3.12.4.4 5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤** 5 $\alpha$ -レダクターゼは、テストステロンをより強力な AR アゴニストである DHT に変換するのに重要な酵素である。DHT は特に雄の外性器を雄性化する働きをもつ。フィナステリドは、臨床でアンドロゲン依存性前立腺がんの治療、さらに成人男性の脱毛治療に広く使用されている 5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤である。これは環境汚染物質ではないが、DHT が男性の生殖管の発達に重要な役割をもつために例として用いられ、男性生殖系、特に前立腺および性器の発達を抑制する作用は重大である。妊娠 6~20 日のラットへの経口投与では (Imperato-McGinley et al., 1992)、0.003 mg/kg/日の低用量で AGD が短縮し、0.1 mg/kg/日で尿道下裂の開始が観察され、また 100 mg/kg/日では次世代の 100% に影響がみられた。25 および 50 mg/kg/日では前立腺サイズに著しい減少がみられたが、さらに高用量ではそれ以上減少しなかった。フルタミドの AR 遮断と異なり、フィナステリドは用量をさらに増加しても、前立腺分化を完全に抑止せず、また外性器を完全に雌性化することもなかった。これらの結果は、AR との作用レベルにおいてはテストステロンがある程度 DHT を補うことができること