

特別シンポジア

内分泌攪乱性作用物質の代謝, 分解

栗原 紀夫

京都大学放射性同位元素総合センター

日本農薬学会主催のシンポジウムであるから、まず、農薬の中で、内分泌攪乱性の疑いがかけているもの（環境庁設置の「外因性内分泌攪乱化学物質問題に関する研究班」が公表した中間報告別表にあるもの）を取り上げる。しかしすべてについて詳細を記すにはスペースが足りない。ので、代表的と考えられるものを任意に取り上げることとする。この点ご了承頂きたい。

世間でもっとも知られている殺虫剤の一つに DDT があ

る。わが国では登録が抹消され今や過去のものとなった感じが強い殺虫剤であるが、その本来の活性体である *p,p'*-DDT のほか、混在する *o,p'*-DDT, あるいはそれらの代謝生成物、分解物などが、未だに生物生息域のあらゆる環境に極く微量ながら残留し、食物連鎖等を通して生物体内に蓄積していることで、しばしばその毒性についての懸念が語られて来ている。最近では、それら関連化合物の中のいくつかが内分泌攪乱性であるとの報告があい次ぎ、これまであまり

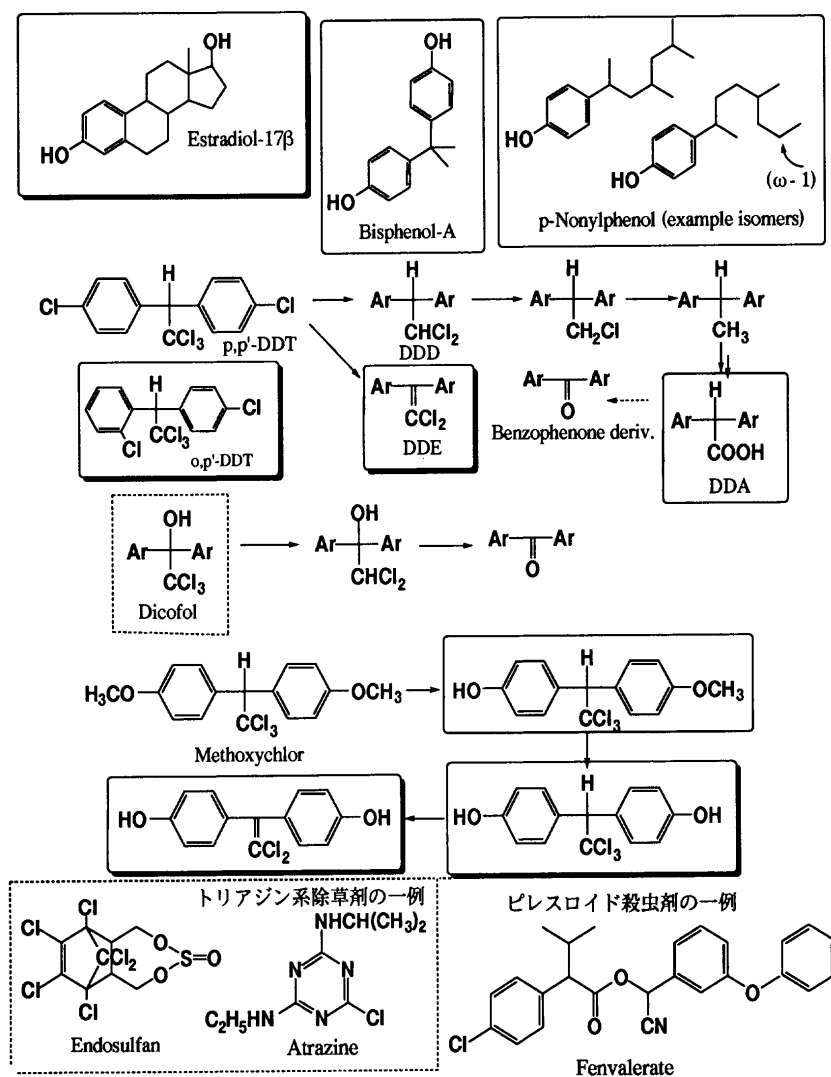


図1 内分泌攪乱性化学物質と農薬の代謝の例。(□で囲まれているものは学術誌で内分泌攪乱性を実験的に示すことが報告されているもの)

騒がれていなかった活性であり、その面からも、急に人々の耳目を集めるようになった。

DDTは、最も古くから、その代謝が研究され、まず昆虫体内での酵素による脱塩化水素反応によるDDEの生成が報告され注目を浴びた。その後、マウス等の哺乳動物、イエバエや鱗翅目などの昆虫、藻類、微生物、モデルエコシステムなどでの代謝分解等、数えきれないほど多くの研究がなされ、代謝反応は徹底的に調べられたといつてよい^{1,2)}。主な反応は脱塩化水素によるdichloromethylene基の生成(DDE生成)、還元的脱塩素によるdichloromethyl基(生成するのはDDD)についてmonochloromethyl基の生成、あるいはtrichloromethyl塩素の完全脱離(methyl基になる)、さらには引き続き酸化によるアルコールやカルボン酸(酸はDDA)、またケトン生成(ベンゾフェノンタイプ生成物)等が主な経路である。メチン基の酸化も起こりそこへ酸素が導入されることによりジコホル(dicofol, ケルセン)が生じる代謝反応もある。Dicofol(=kelthane)は殺ダニ剤としての用途がある(下記参照)。

これら化合物の中で内分泌攪乱性であるとする報告が各種学術雑誌に掲載されたものをかいつまんで紹介する。ラットを使ってエストロゲン(estrogen)作用を調べた*in vivo*実験(皮下注射したラットの子宮でのグリコーゲン増加)で、早くも1968年にBitmanら³⁾や、1969年にWelchら⁴⁾が*o,p'*-DDTのestrogen活性を報告した。Bitmanら⁵⁾(1970)はついで、関連化合物の数を増やした同様の実験を行い、*p,p'*-DDTのベンゼン環のパラ位の塩素の代わりに少なくとも一つ水酸基が入った化合物にestrogen様活性があること、しかし*p,p'*-DDT自身あるいは*p,p'*-の位置をハロゲンやアルキル基が占めていると、ほとんどあるいは全くその活性はないことを報告した。また、この実験ではdicofolに活性がないとの結果が出ている。Gellertら⁶⁾(1972)も、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDAがかなりの量でプラス、しかし同じ報告で*p,p'*-DDD、*p,p'*-DDEはマイナスであるとしている。1974年のNelson⁷⁾の報告でも同様の傾向が示されている。ここではさらに子宮細胞質へのestrogen結合阻害という*in vitro*実験の結果と*in vivo*の実験との相関が良いことも示している。一方、Kelceらの実験⁸⁾(1995)やDanzo⁹⁾(1997)によると*p,p'*-DDEにはandrogenが受容体に結合するのを阻害するantagonistとしての作用がある。このように、DDTに関しては代謝物や関連混在物の方がestrogen様作用についてかなりはっきりした「作用あり」との結果が出ている。なお最近、*p,p'*-DDEの芳香環にメチルスルフォニル基が結合した形の代謝物の存在が報告¹⁰⁾されたが、このものの活性は不明である。

一方、現在農薬として登録されているdicofolは最近の研究では、*in vitro*で内分泌攪乱作用ありとの実験結果¹¹⁾(これについての慎重な調査は必要であろう)も出ているよ

うであるが、登録に際して行われる慢性毒性試験、繁殖毒性試験などを考えると、*in vivo*で内分泌攪乱がおこっているとは考えにくい。

ここで、dicofolの代謝¹²⁾を見ると、メチン位が水酸基で置換されているため、DDTと違って、DDEタイプの代謝物・分解物は生じていない。これは予想通りである。Trichloromethyl基が還元的脱塩素されたもの、それがカルボキシル基に変化するもの、あるいはbenzophenoneタイプとなるなどの経路がある。後者はそのまま、あるいはケトンが還元されてアルコールになってからか、のいずれかの形で、一つのベンゼン環に水酸基が導入される(OH-DCBE生成)経路もある。カルボン酸代謝物からは骨格を保ったままでグリシン抱合体になったり、*p*-chlorobenzoic acidを経てそのグリシン抱合体となるなどの代謝経路もある。ニワトリ、ヤギ、ウシ等での代謝実験で、卵・ミルク・筋肉や脂肪といった部分での残留も調べられ、bluegill, sunfish等の魚やラットでも残留が調べられているが、残っているものはほとんどがdicofol自身であり、また排泄物には上に述べたような様々な代謝物が含まれている。なお、DDEは動物組織中にも排泄物中にも全く検出されていない。植物でも残留や代謝が調べられている。特にdicofolがダニ対策で果樹に使用されることを考えてか、グレープフルーツで調べられた結果では、残留の98%以上が果皮にあること、散布後1か月のものでは、その90%以上がdicofolそのものであった。Silty loamを使った土壌実験で、光分解を見ると半減期は30日、通常の好気性の条件では、半減期は60.8日であった。この場合でも、先ず現れる代謝物は1個の塩素が脱離したdichloromethyl体であり、後にはbenzophenoneタイプのものが生じていることが示された。このように、dicofol代謝物中にはDDEタイプのものはなく、また、*o,p'*-DDT系統の化合物も生じないので、直接estrogenicな、あるいはanti-androgenicな作用を示すものは含まれていないと考えることができる。ただ、*o,p'*-に塩素を持つdicofol類縁体が混在している製品があればその型の化合物の活性はよく調べてみるのがよいのではないだろうか。

上にBitmanらの実験³⁾で出てきたDDTでベンゼン環パラ位の塩素が水酸基に置換されたものは取りもなおさず、methoxychlorの代謝物にあたる。Methoxychlorも、今は登録は抹消されているが、DDTより生分解性が高いため環境中での残留は短く、そのためDDTに代わってかなりの期間、使われていたものである。Kupferら¹³⁻¹⁵⁾(1978, 1983, 1985 etc.)はこのmethoxychlorについて精力的に研究を行い、*in vivo*でのmethoxychlorのestrogen様活性は実は代謝物によるものであり、このうち最も高活性のものは*p,p'*-dihydroxy体であること、monohydroxy体にも活性があること、またそれらのDDEタイプの代謝物も活性が高

いこと、などを示している（これらでは殺虫性や神経興奮活性はなくなるので、普通の考え方では解毒代謝である）。すなわち、methoxychlor の場合、estrogen 様活性を示すためには代謝される必要がある¹⁵⁾ わけで、このような事実は、安全性評価のための農薬（その他化学物質も）の代謝研究では、代謝物の示す活性（本来の活性—ここでは殺虫活性—以外も）の研究をおろそかにしてはいけないことを示していると言えよう。

冒頭に引用した表の中には農薬が約 40 種含まれているが、その中には既に生産・使用がなく、登録抹消もされている DDT, 2,4,5-T, アルドリノ、ディエルドリノ、エンドリン、クロルデン等が入っており、それらを除くと現在登録のあるものとして 20 種類が残る。これらのリストアップの根拠は必ずしも明確ではないが、少なくとも一度は学術雑誌等でその内分泌攪乱性が「ある」との報告がなされたものと思われる（*in vitro* 実験の結果も含めて）。これらは、現在の毒性試験（安全性評価試験）のすべての項目をクリアし、かつおおよかに要求されている以上の克明・詳細な毒性評価・代謝研究のあるものも多いので、果たしてこれからどのような内分泌攪乱作用検定の試験を行う必要があるのか、少々首を傾げる面もある。ただ、ケルセン、エンドスルファン（endosulfan）など有機塩素系の殺虫剤や、環境中での分解があまり速くない薬剤などについては、製品の中の微量の不純物も含めてさらに詳しく検討する必要があるかも知れない。

Endosulfan については、有機塩素系であり、また cyclodiene 型ではあるが、その型の中では代謝分解速度が比較的速く、環境残留性も高くない方である。これはマウス、ヒツジ等の哺乳動物、バッタ、イエバエ等の昆虫、さらにはタバコ葉等の幾つかの植物での代謝経路¹⁶⁾ を見ても理解できる。存在する sulfite のイオウに結合する酸素の立体配位により 2 異性体があり、その両者の速度は若干異なるがいずれも酸化されて sulfate となる。また、亜硫酸基が脱離してジアルコールとなり、これは脱水して環状エーテルとなり、ラクトールついでラクトンになっていく。すべて代謝物の水溶性が高まる方向に進行する。Endosulfan については、非常に鋭敏にエストロゲン活性が検出できる系であるヒトの乳ガン細胞 MCF7 を使うと 10 μ M の濃度でエストラジオール 1 pM 濃度での活性と同等の活性が観察されることが報告されている¹⁷⁾。なお、endosulfan とからんで、化合物が 2 種類同時に動物に与えられた場合の共力効果の有無については、それがあるとする報告があるが¹⁸⁾、その後、それに反する証拠を示した報告が出た^{19,20)}。その後しばらく論争があった²¹⁾ が、今のところ、共力効果はないとすることに決着がついた模様である。

除草剤の中で、冒頭に引用した表にはアトラジン（atrazine）、シマジンなどがあがっている。Atrazine については

ラットでの *in vivo* での実験で、妊娠中及び授乳期間中に毎日 1.66 mg/100 g 体重という量を母ラットに与えると仔ラットの前立腺にあるアンドロゲン（DHT=dihydrotestosterone）受容体に影響があり²²⁾、またテストステロン代謝を阻害する²³⁾ といった実験が発表されているが、個体の全身症状についての記述はない。この実験で atrazine とその代謝物の一つ脱エチル体を用い、後者の方が上記活性が高いとしているが、一方水溶性が高まり、排泄が早くなっていることで問題は少ないとしている。同じ報告の中では、もっと多量に（12 mg/100 g body weight）与えると、脳下垂体重量の増加が見られるという結果もある²³⁾。Atrazine の代謝はよく研究されており、脱エチルの他、塩素の水酸基による置換、glutathione 抱合などが知られている^{24,25)}。ここでは代謝による水溶性上昇と排泄促進がどのような生物活性についても解毒の方向に向かっていることが示唆される。

冒頭に引用した表の中で登録されている農薬については、内分泌攪乱性に関する安全性については、まず問題が無いと思われるものである。その中の代表として fenvalerate（とくにその 1 異性体=esfenvalerate）の代謝経路を述べるが、膨大な代謝経路²⁶⁾ 全てを記すにはスペースが足りないで、主な経路のみ示す。

動物ではラット、マウス、イヌ、ウシ等の哺乳動物の他、ウズラ、コイなど、植物ではトマト、キュウリ、レタス、リンゴ、ナシ、コーン、ダイズ等、またモデルエコシステムなどでも、残留性や代謝が調べられた。先ず、動物での代謝を見ると、fenvalerate がエステルであることに注目すると、そのアルコール側のベンゼン環に水酸基の導入があり、また加水分解的に切断したあと、青酸イオンはただちにロダンイオンに変換されてから放出され、一方のアルコール本体側はカルボン酸にまで酸化されてから硫酸抱合、グルクロン酸抱合を受ける。エステルがそのまま切断し青酸イオン放出後のアルデヒドもカルボン酸になってから同様にグルクロン酸抱合のほか、タウリンやグリシンといったアミノ酸の抱合も受ける。酸側はそのままグルクロン酸抱合を受ける部分とイソプロピル基が末端で酸化を受けてアルコールになりこの形やさらにもう一つ水酸基が入ってからの形などでラクトンになったり、抱合を受ける。ニワトリで長期に餌に混ぜた実験で卵への移行は全く検出されない。ウシを使ったミルクへの移行実験によると、経口投与後 3 週間でミルク中に全く検出できなくなる。植物体でも基本的な代謝経路は類似しているが、ニトリルが酸アミドの形になってからカルボン酸になるといった経路もある。青酸イオンのキャベツでの代謝や、植物体で生じる phenoxybenzyl alcohol の triglucoside のラットでの代謝も調べられ、カルボン酸やそのフェノール誘導体の硫酸抱合体での排泄などもわかっている。環境での動態では土壌で

やはり動物で見られた様な反応があること、また光分解によってカルボニル基が切断除去されるという珍しい反応もみつかった。

動物で毒性学的に問題になったのはマウスでの大量投与群で肝臓など2, 3の臓器に *granuloma* と称する組織変化が生じたことであった。ガンになるという変化ではないが、原因を調べると、一つの立体異性体のみがこれを生じさせること、これは代謝反応のうち、この異性体に特有の *fenvalerate* の酸部分とコレステロールとのエステル生成反応²⁷⁾ が原因であること、殺虫性の異性体にはこの反応はなく、したがって *granuloma* 生成もないことなどがわかり、結局、異性体を分けた形の *esfenvalerate* を新たな殺虫剤として開発し、問題を解決している。

こういった代謝研究は、代謝物一つ一つが何らかの生体影響を持つかについて調べる必要が生じた場合、そのための基礎的なデータを与える点、大変貴重なものであるが、一方、動物に農薬を連続投与して観察する毒性試験は、必須のものとして詳細に行われている。ラットを使った3世代にわたる繁殖性の試験、マウスやウサギを用いた催奇形性の試験でも問題がないことが示され、間接的ではあるが、*estrogen* 様の活性などを否定する試験だといえるのではなかろうか。

農薬以外の内分泌攪乱作用物質では、作用性が確定している *DES* (*E-DES*) を先ず見てみる。これは言うまでもなく、高価な天然女性ホルモンの代わりに、前立腺ガン治療等のために開発された医薬である（合成は1938年）。すなわち元々ホルモン活性を持つことを期待されていたものと言える。実際これははっきりと *estrogen* 活性がある。開発後しばらくしてから、切迫流産の予防薬としての効能があるとして、1940年代後半から1971年まで使われ、2~4百

万人とも推定される妊娠女性に投与された。その女性の子どもに成人後などに、深刻な、そして本来稀にしかないタイプの膣ガン等をもたらしたことで、よく知られている。畜産でもウシ等の肥育に用いられた。今は全く使われていないが、*estrogen* 様物質の特異な作用が、時には大変な悲劇をもたらすことを示した点、現在も大きな教訓として記憶にとどめなければならない話であろう。

E-DES の代謝反応は *in vivo*^{28,29)} でも *in vitro*³⁰⁾ でもよく調べられている。酸化代謝により、セミキノン、キノンなどのタイプの中間代謝物を経て *diene* 化合物になる。また、ベンゼン環に水酸化がおり、一つの環はカテコール体となる。また、構造中央の二重結合が酸化され、エポキシドを経て切断され、*p*-hydroxypropiofenone となる。また、 ω -酸化がおり、エチル基の端がアルコールになり、二重結合の移動が引き続いておこるといった代謝反応もある。

生殖器ガンの原因としてのこの化合物の作用形式を考える上で注目すべきは、セミキノン、キノンタイプの中間物である。これらは、*in vivo* 代謝で *Z,Z*-dienestrol (*Z,Z*-DIES) を生成することから想定された中間代謝物であるが、胎児の生殖腺 (*genital tract, reproductive tract*) を用いた *in vitro* 代謝でも同様に *Z,Z*-DIES を生成すること（したがってこの生成にはセミキノン、キノンが中間体として生じること）、一つの水酸基をアルキル化した類縁体でも発ガン性があることから、セミキノンタイプも確かに発ガン作用に直結していること、等がわかった。生殖器ガンの原因として、*estrogen* 様の作用があるだけでは十分でないことは、上の様な代謝反応を持たない合成 *estrogen* (*E-DES* の水酸基をメチル化して保護しまったものなど) には発ガン性がないこと、*in vitro* での類縁体間での比較をした実験で、腫瘍細胞形成作用と *estrogen* 作用とは、関連しないことなどから、明らかである。

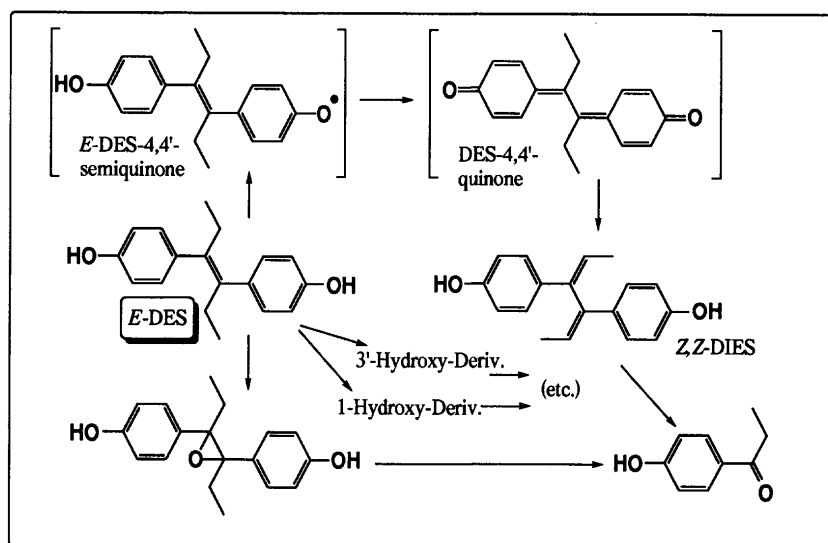


図2 ジエチルスチルベストロールとその代謝物（発ガン原因となる代謝物：セミキノン・キノン等）

環境中において動物の性ホルモン作用を攪乱するとしてかなり早くから問題になったのは、海洋航行船の船底塗料に混ぜられて貝類の付着を防ぐために使われていたトリブチル錫化合物である。これには bis (tributyltin) oxide, tributyltin fluoride などのハライド, tributyltin hydroxide の acetate などがある。1980 年代に英国南岸周辺のメス貝のオス化が観察されたのである。詳細な研究が行われ、原因が突き止められた³¹⁾。ただし作用メカニズムは確定したわけではない。今の所、一つの有力な説として testosterone の芳香環化を触媒する酵素の阻害だとのメカニズムが報告されている³²⁾。

E-DES やトリブチル錫化合物と違って、生活環境中にある化学物質のうちで、最近、内分泌攪乱作用があると言われ出している化合物の代謝についての情報は少ない。界面活性剤などの生分解で生じるパラノニルフェノール (*p*-nonylphenol) については、標識化合物を用いた代謝について発表されている³³⁾。まず、代謝研究グループが自ら標識体の合成を行い、nonyl-基の 2, 3, 4 位で、*p*-hydroxyphenyl 基と結合した三つの異性体を得ている (工業的に製造されている *p*-nonylphenol は propene trimer をフェノールへ結合させてつくる。ベンゼン環への結合アルキル位置が様々なものの混合物で、また置換基はほとんどが枝分かれアルキル基の形)。これらをニジマスで代謝させると、グルクロン酸抱合体が生じる。また、ミクロソームを使った実験から、ノニル基の末端から二つめの位置 ($\omega-1$ 位) が酸化され、アルコールになったものが生じる。グルクロン酸抱合体はこのようなアルコールになった形の生成物とグルクロン酸が結合したものと見られる (結合位置はフェノール位かアルコール位かは不明)。これら代謝反応・経路は常識的に十分予想されるものである。すべてが解毒・排泄に有利な方向の反応であると考えられ、estrogen 活性発現に代謝物が関係しているとは考えにくい。Nonylphenol のエストロゲン作用としては、組み替え酵母細胞を用いた実験がある³⁴⁾。これは、エストロゲン受容体と、エストロゲン感受性プロ

モータにリンクしたレポーター遺伝子をエンコードするプラスミドを持つ細胞である。エストラジオールに対して約 2~5 万分の 1 の活性があるとの結果を出している。なお、ヒト乳ガン細胞を使ったエストラジオールとの比較実験で、エストロゲン作用は nonylphenol が 1000 分の 1 以下、octylphenol は約 1000 分の 1 であるとの報告がある³⁵⁾。

クローバ、アルファルファ、ダイズなど植物の成分の中に、estrogen 様の作用を示すものがあることはかなり以前より知られている。Isoflavonoids 類であり、これらは代謝により変換していき、中間代謝物ではその estrogen 活性に違いがあり、代謝反応が活性の強弱に関係していると言える (活性化や解毒)。ヒツジやウシでは (ヒトでも)、formononetin から daidzein へ (メトキシル基の酸化的脱離による水酸基生成)、ついで equol (α, β -unsaturated ketone の還元によりケトン基はメチレンへ、二重結合は飽和に) へ、という経路と、biochanin A から genistein へ (メトキシル基の脱離)、ついで benzopyranone 環の解裂により *p*-ethylphenol へ、という経路がある³⁶⁾。また肝臓でのグルクロン酸抱合は最終的な解毒代謝反応であるとの研究もある。いずれも典型的な薬物代謝反応である。なお、日本人は欧米人より日常的にダイズ及びダイズ製品を大量に食べるので、これら植物性 estrogen を多く摂取することになる。大体 5 倍から 10 倍程度。これが日本人では欧米人より乳ガンが少ない原因だといわれている³⁷⁾が、そうだとすると estrogen 活性物質の働きが如何に微妙なものか考えさせられる話である。(なお equol まで代謝されてはじめて estrogen 様活性を持つとの報告がある。)

以上、やや羅列的に幾つかの化合物の代謝について記してきた。内分泌攪乱といった微妙な活性、それも極く微量の物質が標的に作用することで生じ得る活性については、*in vivo* での観察、*in vitro* での実験、化学物質の存否・存在量と生物の反応との関連づけなど、実験では適切な計画と、的確な結果解析とが必要なことは言うまでもない。もとも

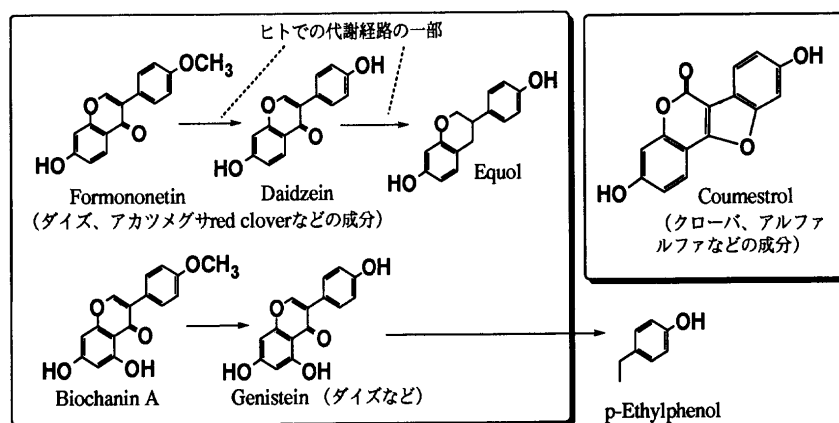


図3 植物由来のエストロゲン活性物質 Plant Estrogens

と生物に対してある種の活性を持つものとして開発される農業等の代謝反応の動的・静的な解析や代謝物の同定・定量なども、「好ましくない微妙な活性」の研究の一環という面を考えれば、(現在すでに非常に克明に行われているが)今後一層詳細な内容が必要となるかも知れない。一方で、一般に非常に弱い生物活性しか持たないが大量に生産・流通・消費される化学製品についてはどのような安全性評価が必要とされるのか、これについては本講演の範囲を超えるのでここでは論じないが、今後の大切な課題であることを強調しておきたい。

引用文献

- 1) I. P. Kapoor, R. L. Metcalf, R. F. Nystrom & G. K. Sangha: *J. Agric. Food Chem.* **18**, 1145 (1970)
- 2) I. P. Kapoor, R. L. Metcalf, A. S. Hirwe, P.-Y. Lu, J. R. Coats & R. F. Nystrom: *J. Agric. Food Chem.* **20**, 1 (1972)
- 3) J. Bitman, H. C. Cecil, S. J. Harris & G. F. Fries: *Science* **162**, 371 (1968)
- 4) R. M. Welch, W. Levin & A. H. Conney: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **14**, 358 (1969)
- 5) J. Bitman & H. C. Cecil: *J. Agric. Food Chem.* **18**, 1108 (1970)
- 6) R. J. Gellert, W. L. Heinrichs & R. S. Swerdloff: *Endocrinol.* **91**, 1095 (1972)
- 7) J. A. Nelson: *Biochem. Pharmacol.* **23**, 447 (1974)
- 8) W. R. Kelce, C. R. Stone, S. C. Laws, L. E. Gray, J. A. Kempainen & E. M. Wilson: *Nature* **375**, 581 (1995)
- 9) B. J. Danzo: *Environ. Health Persp.* **105**, 294 (1997)
- 10) C. Weistrand & K. Noren: *Environ. Health Persp.* **105**, 644 (1997)
- 11) J. A. McLachlan, R. R. Newbold, C. T. Teng & K. S. Karach: "Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection, vol. 21," ed. by T. Colborn & C. Clement, Princeton Scientific Publishing, pp. 107-112 (1992) [Cited in *Environ. Health Persp.* **102**, 680 (1994)]
- 12) JMPR: *Pesticide Residues in Food* **118**, pp. 356-367 (1992)
- 13) W. H. Bulger, R. M. Muccitelli & D. Kupfer: *Biochem. Pharmacol.* **27**, 2417 (1978)
- 14) W. H. Bulger, J. E. Temple & D. Kupfer: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **68**, 367 (1983)
- 15) W. H. Bulger, V. J. Feil & D. Kupfer: *Mol. Pharmacol.* **27**, 115 (1985)
- 16) N. M. Chopra & A. M. Mahfouz: *J. Agric. Food Chem.* **25**, 32 (1977)
- 17) A. M. Soto, K. L. Chung & C. Sonnenschein: *Environ. Health Persp.* **102**, 380 (1994)
- 18) S. F. Arnold, D. M. Klotz, B. M. Collins, P. M. Vonier, L. J. Guillette, Jr. & J. A. McLachlan: *Science* **272**, 1489 (1996)
- 19) J. Ashby, P. A. LeFeore, J. Odum, C. A. Harris, E. J. Routledge & J. P. S. Sumpter: *Nature* **385**, 484 (1997)
- 20) K. Ramamoorthy, F. Wang, I.-C. Chen, S. Safe, J. D. Norris, D. P. McDonnell, K. W. Gaido, W. P. Bacchinfuso & K. S. Korach: *Science* **275**, 405 (1997)
- 21) J. A. McLachlan, S. F. Arnold, D. M. Klotz, B. M. Collins, P. M. Vonier & L. J. Guillette: *Science* **275**, 405 (1997)
- 22) J. Kniewald, M. Peruzovic, T. Gojmerac, K. Milkovic & Z. Kniewald: *J. Steroid Biochem.* **27**, 1095 (1987)
- 23) T. Babic-Gojmerac, Z. Kniewald & J. Kniewald: *J. Steroid Biochem.* **33**, 141 (1989)
- 24) R. H. Shimabukuro, W. C. Walsh, G. L. Lamoureux & L. E. Stafford: *J. Agric. Food Chem.* **21**, 1031 (1973) and Ref. cited there
- 25) S. U. Khan & T. S. Foster: *J. Agric. Food Chem.* **24**, 768 (1976)
- 26) J. Miyamoto: "Advances in Pesticide Metabolism and Environmental Safety" (Presented in the Burdick and Jackson Award Symposium, Division of Agrochemicals, The 192nd American Chemical Society Meeting, Anaheim, CA, USA, Sept. 8, 1986)
- 27) Y. Okuno, T. Seki, S. Ito, H. Kaneko, T. Watanabe, T. Yamada & J. Miyamoto: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **83**, 157 (1986)
- 28) H. Gottschlich & M. Metzler: *Xenobiotica* **10**, 317 (1980)
- 29) M. Metzler, W. Muller & W. C. Hobson: *J. Toxicol. Environ. Health* **3**, 439 (1977)
- 30) J. A. McLachlan, A. Wong, G. H. Degen & J. C. Barrett: *Cancer Res.* **42**, 3040 (1982)
- 31) G. W. Bryan, P. E. Gibbs, G. R. Burt & L. G. Hummerstone: *J. Mar. Biol. Ass. U.K.* **67**, 525 (1987)
- 32) N. Spooner, P. E. Gibbs, C. W. Bryan & L. G. Goad: *Marine Environ. Res.* **32**, 37 (1991): [Cited in G. W. Bryan, D. A. Bright, L. G. Hummerstone & G. R. Burt: *J. Mar. Biol. Ass. U.K.* **73**, 889 (1993)]
- 33) A. C. Meldahl, K. Nithipatikom & J. J. Lech: *Xenobiotica* **26**, 1167 (1996)
- 34) N. G. Coldham, M. Dave, S. Sivapathasundaram, D. P. McDonnell, C. Connor & M. J. Sauer: *Environ. Health Persp.* **105**, 734 (1997)
- 35) R. White, S. Jobling, S. A. Hoare, J. P. Sumpter & M. G. Parker: *Endocrinology* **135**, 175 (1994)
- 36) T. J.-O. Lundh, H. I. Pettersson & K. A. Martinsson: *J. Agric. Food Chem.* **38**, 1530 (1990)
- 37) H. Adlercreutz, K. Hockerstedt, C. Bannwart, S. Bloigu, E. Hamalainen, T. Fotsis & A. Ollus: *J. Steroid Biochem.* **27**, 1135 (1987)