

28P1-pm258

低分子phenol誘導体のエストロゲン活性における代謝活性化

○奥田 勝博¹, 吉岡 朋子¹, 柿元 美穂¹, 瀧口 益史¹, 福内 友子¹, 吉原 新一¹
(¹広島国際大薬)

【目的】我々は内分泌攪乱化学物質である bisphenol A (BPA)のエストロゲン活性がラット肝 S9 を用いた代謝反応により増強されることを見出した。さらに、その活性代謝物は今までに例を見ない代謝様式による生成物 4-methyl-2,4-bis(*p*-hydroxyphenyl)pent-1-ene (MBP)であることを明らかにしてきた。MBP はメダカ *in vivo* において BPA の約一万倍の vitellogenin 誘導活性を有することが報告されている。また、想定中間代謝物候補 4-isopropylphenol がラット肝 S9 またはミクロソームでの代謝反応の結果、強力なエストロゲン活性を示すことも明らかにした。このように、全くエストロゲン活性を持たない化合物でも代謝反応により活性を持つ化合物に変換される可能性を示すことを目的とする。

【方法】数種の低分子フェノール誘導体をラット肝 S9 を用いて NADPH generating system 存在下でインキュベーションし、Sep Pack C18 カートリッジを用いて固相抽出を行った後、その基質及び代謝産物のエストロゲン活性をヒトエストロゲンレセプターを導入した形質転換酵母を用いたアッセイにより評価した。

【結果・考察】いくつかの化合物においてエストロゲン活性の増大が認められた。その活性化は NADPH 依存的であり、逆相 HPLC において基質よりも遅い溶出時間のフラクションに活性代謝物が観察され、基質よりも極性の低い代謝物への構造変化が示唆された。

これら活性代謝物についての各種分析機器による構造決定、及び標準品との比較、反応条件の詳細な検討も報告する。