

## 30S-am10

パラベン類のAhRリガンド活性、エストロゲン活性、及びチトクローム P450阻害効果に関する検討

○尾崎 ひとみ<sup>1</sup>, 篠原 聖治<sup>1</sup>, 丹下 智子<sup>1</sup>, 北村 繁幸<sup>1,2</sup>, 杉原 数美<sup>1</sup>, 太田 茂<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>広島大院医歯薬, <sup>2</sup>日本薬大)

【目的】パラベン類は医薬品等に広く保存料として使用されており、内分泌攪乱活性等の生体への影響が懸念されている。本研究では、パラベン類の AhR リガンド活性、エストロゲン活性、及びチトクローム P450 活性に対する影響について検討した。

【方法】AhR リガンド活性はヒト AhR を組み込んだ酵母レポーター試験、エストロゲン活性はイースト及び MCF-7 細胞を用いたレポータージーンアッセイにより評価した。各種 P450 阻害活性は、種々の誘導剤で処置したラットの肝ミクロゾームを用いて、各 CYP 分子種特異的蛍光基質の代謝活性に対する阻害より求めた。

【結果】AhR リガンド活性はベンジルパラベンで最も大きく、側鎖が長い程強い活性を示した。パラベン類の主代謝物である *p*-hydroxybenzoic acid は活性を示さなかった。エストロゲン活性は C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> の側鎖を持つパラベンで高く、次に C<sub>2</sub> 及び C<sub>7</sub> ~ C<sub>9</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>12</sub> の側鎖を有するパラベンの順で低下した。*p*-Hydroxy-benzoic acid はほとんど活性を示さなかった。P450 阻害活性は C<sub>6</sub> ~ C<sub>9</sub> の側鎖を持つパラベンで最も強く、C<sub>5</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>4</sub> ~ C<sub>1</sub> の側鎖を持つ化合物の順に減少した。なお、*p*-Hydroxybenzoic acid はほとんど P450 阻害効果を示さなかった。パラベン類の P450 阻害効果は CYP2B 及び 1A で強く認められたが、その効果は側鎖置換基によって大きく変動した。これらの結果から側鎖の大きさによって、種々の内分泌攪乱活性が大きく変動する事を認めた。