

Diethylstilbestrol の *ipso* 位 P450 代謝反応に及ぼす構造因子の解析
 ○川島 千明¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫¹, 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬)

【目的】我々はシトクロム P450 によるパラ置換フェノール類の *ipso* 位代謝反応経路を明らかにし、ビスフェノール A などの内分泌攪乱物質が *ipso* 置換反応を受け、hydroquinone(HQ)等を生成することを報告した。今回、内分泌攪乱物質である diethylstilbestrol(DES)に着目し、*ipso* 代謝反応を検討した。

【方法】*p*-置換フェノールは $^1\text{O}_2$ と反応してキノール体を生成することが知られている。そこで、DES を $^1\text{O}_2$ と化学的に反応させ、生成するキノール体から脱離する HQ を GC-MS にて定量した。さらにラット肝ミクロソーム-NADPH 産生系で代謝させ、反応液を酢酸エチルで抽出後、同様に GC-MS にて定量した。DES の既知代謝物 dienestrol も同時に定量した。

【結果・考察】 $^1\text{O}_2$ との反応により、DES はキノール体を介して HQ が生成することが示された。これに反し、代謝反応による HQ の生成量は 0.0037 ± 0.0004 nmol/nmol P450 と極めて少なかった。一方、dienestrol の生成量は 0.43 ± 0.09 nmol/nmol P450 となった。これらのことから、DES が *ipso* 代謝反応しにくい化合物であることが明らかとなった。DES は 2 つの共鳴したフェノール性水酸基があるため、一度にキノン型となった後 dienestrol が生成する反応が優先したと考えられる。

