

30pmE-194

紫外線吸収剤ベンゾフェノン-3のラットおよびヒトによる代謝とエストロゲンおよび抗アンドロゲン活性の変動

○渡部 容子^{1,2}, 小島 弘幸³, 武内 伸治³, 長本 哲明¹, 浦丸 直人¹, 太田 茂², 北村 繁幸¹(¹日本薬大, ²広島大院医歯薬保, ³北海道衛研)

【目的】 前回の本年会で、紫外線吸収剤ベンゾフェノン-3 (2-hydroxy-4-methoxybenzophenone; BP-3)のラット *in vitro* 代謝物として、*O*-脱メチル化体 (2,4-dihydroxybenzophenone; 2,4-diOH-BP)および 5-水酸化体(5-OH-BP-3)が主に生成されることを示し、これらのエストロゲン活性についても示した。本研究では、BP-3 のラットおよびヒトにおける代謝をさらに精査するとともに、代謝によるエストロゲン活性および抗アンドロゲン活性への影響についても検討した。

【実験方法】 代謝実験では、ラットおよびヒト肝ミクロソームとの反応で生成した代謝物を HPLC で測定した。エストロゲン活性および抗アンドロゲン活性は CHO 細胞を用いた luciferase reporter assay によって求めた。

【結果および考察】 1) BP-3 のラットおよびヒト肝ミクロソームによる代謝物として、5-OH-BP-3 および 2,4-diOH-BP の他に、新たに 2,4-diOH-BP の 3-水酸化体 (2,3,4-triOH-BP)および 5-水酸化体 (2,4,5-triOH-BP)を見出した。2) BP-3 からの 2,4-diOH-BP の生成は phenobarbital あるいは 3-methylcholanthrene 処理によって、5-OH-BP-3 の生成は dexamethasone 処理によって、それぞれ増加した。3)ラット *in vivo* 代謝物として、2,4-diOH-BP および 5-OH-BP-3 を単離・同定した。4)エストロゲン活性および抗アンドロゲン活性は、いずれも 2,4-diOH-BP、BP-3、2,3,4-triOH-BP の順で減少し、5-OH-BP-3、2,4,5-triOH-BP では殆ど活性は見られなかった。5)エストロゲン活性は BP-3 を phenobarbital あるいは 3-methylcholanthrene 処理ラット肝ミクロソームと反応することによって BP-3 の活性より増大したが、dexamethasone 処理ラット肝ミクロソームと反応させることによって活性は減少した。以上より、BP-3 はシトクロム P450 系によって、代謝的に活性が変動することを認めた。