

# 30pmE-200

PCB および PBDE の水酸化代謝物のヨードチロシン脱ヨウ素化酵素阻害作用  
○清水 良<sup>1</sup>, 山口 雅史<sup>1</sup>, 浦丸 直人<sup>2</sup>, 黒木 広明<sup>3</sup>, 北村 繁幸<sup>2</sup>, 太田 茂<sup>4</sup>,  
杉原 数美<sup>1</sup>(<sup>1</sup>広島国際大薬,<sup>2</sup>日本薬大,<sup>3</sup>第一薬大,<sup>4</sup>広島大院医歯薬)

【目的】 Iodotyrosine deiodinase (IYD)は、甲状腺ホルモンの代謝によって生成した iodotyrosine 類からの脱ヨウ素化反応を触媒し、甲状腺におけるヨウ素のホメオスタシスに深く関与する酵素である。一方、polychlorinated biphenyl (PCB)および臭素化難燃剤 polybrominated diphenyl ether (PBDE)の水酸化代謝物は、甲状腺ホルモン受容体(TR)への結合活性を示すことが示唆されている。TR 結合活性発現および IYD の基質となるための化学構造的要因が類似しているため、PCB および PBDE の水酸化代謝物は、TR への結合による甲状腺ホルモンかく乱作用だけではなく、IYD を阻害することで甲状腺ホルモンの代謝系のかく乱も引き起こす可能性がある。そこで今回、これら水酸化代謝物の IYD 活性阻害作用を検討した。

【方法】 IYD 遺伝子をヒト肝臓 cDNA ライブラリーからクローニングし、プラスミド pcDNA3.1hygro-IYDv2 を構築した。このプラスミドをヒト胎児腎細胞由来 HEK293T 細胞にトランスフェクションすることで、IYD 過剰発現 HEK293T 細胞を樹立した。この細胞のミクロソーム画分と被検物質を 3-iodo-L-tyrosine および NADPH 存在下で反応後、HPLC で反応液中の Tyr 量を定量することで被検物質の IYD 活性阻害作用を評価した。

【結果および考察】 IYD 活性阻害作用は、水酸化 PCB では 4-OH-2',3,4',6'-PCB および 4-OH-2',3,4',5,6'-PCB、水酸化 PBDE では 4-OH-BDE42、4-OH-BDE90、4'-OH-BDE49 および 4'-OH-BDE17 など認められた。水酸基を有しない PBDE およびメトキシ化 PBDE は、いずれも IYD 活性阻害作用を示さなかった。したがって、PCB および PBDE の水酸化代謝物は、IYD の阻害を介して甲状腺ホルモンの代謝系のかく乱を引き起こす可能性が示唆された。