

28pmL-006

パラベンおよびサリチル酸エステルの各種シトクロム P450 分子種に対する阻害効果

○菅原 華誉¹, 渡部 容子¹, 浦丸 直人¹, 北村 繁幸¹(¹日本薬大)

【目的】パラベンおよびサリチル酸エステルは保存料等として広く使用されている。本研究では、12種のパラベンおよび9種のサリチル酸エステルを取り上げ、ラット肝ミクロソームのシトクロム P450(P450)活性に対する阻害効果について検討した。

【方法】ラット肝シトクロム P450 活性を resorufin の生成率から methoxyresorufin-*O*-dealkylation (MROD) 活性、ethoxyresorufin-*O*-deethylation (EROD) 活性、penthoxyresorufin-*O*-dealkylation (PROD) 活性を、7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)coumarin の生成率から methoxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin dealkylation (MFCD) 活性、benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin dealkylation (BFCD)活性をそれぞれ蛍光光度法を用いて測定し、パラベンあるいはサリチル酸エステルを加えることで、阻害活性を算出した。

【結果】1)アルキル側鎖 C1~C12 のパラベンを用いて、ラット肝ミクロソームの P450 活性阻害を見たところ、いずれの活性も中鎖(C4-8)のパラベンで強い阻害効果を示した。2)サリチル酸エステルにおいても、butyl salicylate、3,3,5-trimethylcyclohexyl salicylate および 2-ethylhexyl salicylate において高い阻害活性が見られた。3)パラベンおよびサリチル酸エステルともに、広く P450 活性を阻害するが、MFCD 活性(CYP2C)および BFCD 活性(CYP3A)において顕著であった。4)それぞれの加水分解産物 4-hydroxybenzoic acid および salicylic acid には、このような阻害活性が見られないことから、適度のアルキル側鎖(C4-8)が阻害活性に重要な働きをすると考えられる。