

30W-pm07

ピレスロイド系農薬の核内受容体活性に対する代謝的活性変動

○倉部 奈津子¹, 藤野 智恵里¹, 渡部 容子¹, 浦丸 直人¹, 小島 弘幸²,
北村 繁幸¹(¹日本薬大,²北海道衛研)

【目的】ピレスロイド系農薬は殺虫剤として広く使用されている。本研究では、ピレスロイド系農薬として、permethrin を中心に取り上げ、ヒトおよびラット肝、小腸ミクロソームによる代謝について検討すると共に、核内受容体活性に対するラット肝ミクロソームによる代謝の影響について検討した。

【方法】代謝実験では、*cis*-あるいは *trans*-permethrin をヒトおよびラット肝、小腸ミクロソームと反応させ、生成した代謝物を HPLC で測定した。核内受容体活性は *cis*-あるいは *trans*-permethrin を NADPH 存在下で、ラット肝ミクロソームと反応させ、その抽出物につき培養細胞を用いたレポーターアッセイにより求めた。

【結果および考察】1) *trans*-permethrin はラット及びヒト肝、小腸ミクロソームによって代謝されたが、*cis* 体は *trans* 体に比べてほとんど加水分解されなかった。2) ヒト CES1b, CES1c および CES2 も同様に *trans* 体に対して加水分解活性を示した。3) permethrin の加水分解産物 3-phenoxybenzyl alcohol(PBA1c)は、水酸化体、アルデヒド体、及びカルボン酸体に酸化された。4) *cis*-permethrin は 4 位水酸化体に酸化された。5) *cis*-および *trans*-permethrin はエストロゲンおよび抗アンドロゲン活性を示すが、*cis* 体によるエストロゲン活性及び *trans* 体による抗アンドロゲン活性は肝ミクロソームによって代謝的に活性化された。6) *cis*-4-hydroxypermethrin、PBA1c およびその水酸化体はエストロゲンおよび抗アンドロゲン活性を示した。7) *cis*-および *trans*-permethrin は PXR および CAR に対してリガンド活性を示すが、いずれの代謝物も活性を示さなかった。ピレスロイド系農薬の安全性を評価するには、代謝的活性変動を考慮する必要がある。