

# 28PA-am077

抗菌剤パラベン類のヒトおよびラット PXR、CAR、PPAR $\alpha$  活性

○藤野 智恵里<sup>1</sup>, 渡部 容子<sup>1</sup>, 浦丸 直人<sup>1</sup>, 小島 弘幸<sup>2</sup>, 吉成 浩一<sup>3,4</sup>, 北村 繁幸<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>日本薬大, <sup>2</sup>北海道衛研, <sup>3</sup>静岡県大薬, <sup>4</sup>東北大院薬)

【目的】 4-hydroxybenzoic acid のアルコールエステルであるパラベン類は、保存剤として医薬品や化粧品、食品等に使用されている。我々はこれまでにパラベン類のエストロゲン活性を報告している。本研究では、エストロゲンやアンドロゲン等のホルモン代謝を調節している核内受容体 pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR) および peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) に対するパラベン類の活性を測定し、新たな内分泌攪乱作用機序を探索した。

【方法】 アルキル側鎖が C1 から C12 までの直鎖パラベン類と、isopropyl, isobutyl, isopentyl, phenyl, benzyl 基を有するパラベン類、全 17 種を用いて、ラットおよびヒトの PXR、CAR、PPAR $\alpha$  に対する活性をルシフェラーゼレポーターアッセイにより測定した。一部の実験では、基質をラット肝ミクロソームと反応させて有機溶媒で抽出したものを基質液として用いた。

【結果・考察】 ラット PXR に対して全てのパラベン類は弱い活性を示したが、ヒト PXR に対してはほとんど活性を示さなかった。ラット CAR に対しては中鎖アルキル基 butylparaben (C4) ~hexylparaben (C6)、phenylparaben または benzylparaben で高い活性がみられた。ラット PPAR $\alpha$  に対しては、benzylparaben が最も高い活性を示した。ヒト PPAR $\alpha$  に対しては全てのパラベン類でほとんど活性を示さなかった。また、パラベン類をラット肝ミクロソームによって代謝させたところ、いずれの核内受容体活性も減少した。また、加水分解物である 4-hydroxybenzoic acid は活性を示さなかった。以上の結果から、パラベン類の PXR、CAR および PPAR $\alpha$  に対する作用はアルコール側鎖によって異なり、またラットとヒト間では顕著な種差があることが明らかになった。