

29AB-pm323

パラベン、サリチル酸エステル及びフタル酸エステルの核内受容体活性の構造活性相関

○津越 幸枝¹, 谷川 悠華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】パラベン、サリチル酸エステル及びフタル酸エステルなどのエステル類は医薬品、保存料、香料、食品添加物、紫外線吸収剤などの生活用品として、広く使用されている。本発表では、パラベンの他に、サリチル酸エステル及びフタル酸エステルの核内受容体活性について検討を行った。Pregnane X receptor (PXR)、constitutive androstane receptor (CAR)を始めとする核内受容体は、薬物代謝酵素やトランスポーターの発現に関与していることが知られている。また、これらの核内受容体を介した内分泌攪乱作用にも注目されている。本研究では、パラベン類 12 種、サリチル酸エステル 12 種及びフタル酸エステル 8 種を取り上げ、これらの PXR、CAR 及び estrogen receptor (ER) に対する活性について検討した。

【方法】各種エステル類のヒト PXR、マウス CAR、ヒト ER α 、ヒト ER β に対する活性を培養細胞を用いたレポーターアッセイで測定した。

【結果および考察】PXR に対するアゴニスト活性は、パラベンにおいては側鎖 C6-7 パラベンにおいて、最大活性を示し、サリチル酸エステルにおいては、homosalate を始めとする比較的側鎖の大きな化合物において高い活性が見られた。フタル酸エステルにおいても側鎖の大きな化合物で高い活性が見られた。しかし、CAR に対しては、いずれのエステル類も余り活性を示さなかった。これに対して、いずれのエステル類も ER α 及び ER β に対して、アゴニスト活性を示した。また、ER α と ER β に対する活性を比較した場合、3 者のエステル類で異なる結果になった。

以上の結果から、パラベンの他に、サリチル酸エステル類及びフタル酸エステルの幾つかの化合物は、エストロゲン受容体の活性化を始めとする核内受容体活性があり、それらの活性は側鎖の分子の大きさと関連していた。