

# 27PA-pm093

カルバメート系農薬のラットおよびヒトでの *in vitro* 代謝とその核内受容体活性への影響

藤野 智恵里<sup>1</sup>, 渡部 容子<sup>2</sup>, 浦丸 直人<sup>2</sup>, 佐能 正剛<sup>1</sup>, 小島 弘幸<sup>3</sup>, 吉成 浩一<sup>4</sup>, 太田 茂<sup>1</sup>, ○北村 繁幸<sup>2</sup> (<sup>1</sup>広島大院医歯薬保, <sup>2</sup>日本薬大, <sup>3</sup>北海道衛研, <sup>4</sup>静岡県大院薬)

【目的】カルバメート系農薬としてメチオカルブおよびカルバリルを取り上げ、それらのラットおよびヒト肝ミクロソーム、プラズマでの代謝について検討すると共に、それらの核内受容体活性に対する代謝の影響について検討した。

【方法】メチオカルブおよびカルバリルをラットおよびヒト酵素源と反応させ、HPLC を用いて反応生成物の定量を行った。核内受容体活性は培養細胞を用いたレポーターアッセイによって、メチオカルブ、カルバリルおよびそれらの代謝物の活性を測定した。

【結果】メチオカルブは肝ミクロソームによって、そのスルホキシドおよびスルホン体に代謝された。一方、スルホキシド体は嫌氣的条件下で肝サイトソールによって、もとのメチオカルブに還元された。メチオカルブのスルホキシド体への酸化反応には、CYP2C19 および FM01 の関与が認められ、スルホキシド体の還元にはアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆された。メチオカルブおよびカルバリルはプラズマによって、それぞれの加水分解体に代謝された。これらの加水分解には、一部アルブミンの関与が認められた。メチオカルブおよびカルバリルは rat PXR(rPXR)、rCAR および rPPAR $\alpha$  に対して、アゴニスト活性を示した。しかし、メチオカルブはスルホキシドおよびスルホン体に代謝されることによって、それらの活性は著しく減少した。一方、メチオカルブおよびカルバリルの加水分解体はもとの化合物と同程度の核内受容体活性を示した。

【考察】メチオカルブおよびカルバリルは、rPXR、rCAR および rPPAR $\alpha$  といった核内受容体に対してアゴニスト活性を示すが、それらの活性は酸化、還元および加水分解によって、著しく変動することを見出した。