

# 26PA-pm377

フタル酸エステル類とその代謝物が核内受容体 PXR および PPAR $\alpha$  の転写活性に及ぼす影響

○佐藤 志穂<sup>1</sup>, 渡部 容子<sup>1</sup>, 立花 研<sup>1</sup>, 浦丸 直人<sup>1</sup>, 小島 弘幸<sup>2</sup>, 吉成 浩一<sup>3</sup>, 樋口 敏幸<sup>1</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)

【目的】可塑剤は、柔軟性を与えるため様々なプラスチック製品に使用されている。その主要なものとしてフタル酸エステル類があり、現在、可塑剤として最も使用されているフタル酸エステルは、bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)である。フタル酸エステル類は、環境での生分解性は比較的高く、濃縮性や生物毒性は低いとされているが、使用量が多く常に環境中から検出されるためその毒性について問題視されている。本研究では、側鎖の長さの異なるフタル酸エステル類および加水分解物であるモノエステル体を取り上げ、rat pregnane X receptor (rPXR)およびrat peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (rPPAR $\alpha$ )の転写活性におよぼす影響について検討した。また、核内受容体の転写活性に対する代謝物の関与についても検討した。さらに、いくつかの化合物についてラット肝ミクロソームを用いて、モノエステル体の生成量を定量した。

【方法】培養細胞を用いたレポーターアッセイで側鎖の長さの異なるフタル酸エステルおよびモノエステル体による rPXR 及び rPPAR $\alpha$  転写活性の変化を測定した。

【結果・考察】rPPAR $\alpha$  に対し、モノエステル体がジエステル体より強い活性を示したが、rPXR に対しては逆の傾向を示した。また、両活性共に側鎖の炭素数が少ないものに比べ炭素数 6 以上のものでより高い活性を示した。特に炭素数 8 の DEHP 及び mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)が高い活性を示した。しかし、側鎖にベンゼン環を持つ mono-benzyl phthalate (MBEP)や benzyl-butyl phthalate (BBEP)では活性は弱かった。以上、フタル酸エステルの核内受容体に対する活性は、代謝物の構造によって大きく影響を受けることが見出された。現在はヒト PXR 及び PPAR $\alpha$  の転写活性への影響について検討を進めている。