

DDT 類のラット肝における代謝と薬物代謝酵素の誘導

白髪裕子、北村繁幸、清水優里、杉原数美、太田 茂
広島大・医・総合薬

【目的】残留性有機塩素系農薬 *p, p'*-JDDT (DDT) およびその関連化合物はそれらの内分泌攪乱作用から注目されている。DDT は脱クロル化あるいは脱塩化水素化されることによって、DDT および DDE へと代謝されることが知られているが、その機構については殆ど知られていない。本研究では、ラット肝ミクロゾームによる還元的脱クロル化反応について詳細な検討を加えるとともに、DDT およびその関連化合物の薬物代謝酵素系への誘導効果についても検討した。

【方法】DDT の代謝実験では、各種誘導剤によって前処置したラット肝ミクロゾームと NADPH 存在下で好氣的あるいは嫌氣的に反応させ、生成した代謝物を HPLC を用いて分析した。誘導実験では、50mg/kg で DDT 類をラットに 3 日間腹腔内投与し、その肝ミクロゾームにおける DDT 脱クロル化活性に対する影響を見た。

【結果・考察】DDT は NADPH 存在下、ラット肝ミクロゾームによって DDD へと還元的に脱クロル化され、その活性は SKF525-A、メチラポンあるいはケトコナゾールで阻害された。DDT の脱クロル化活性はフェノバルビタールおよびデキサメサゾン前処置で促進された。また、DDT、DDD、DDE およびジコホール前処置ラットにおいても DDT の脱クロル化活性は誘導された。

DDT のラット肝ミクロゾームによる脱クロル化反応には、チトクローム P450 2B1 および 3A1 の関与が大きい。一方、DDT 前処置によっても、これらのチトクローム P450 分子種が誘導されることによって、DDT 自身の代謝も冗進された。

Metabolism of DDT by rat liver and the inducing effect on drug metabolizing enzymes

Yuko Shiraga, Shigeyuki Kitamura*, Yuri Shimizu, Kazumi Sugihara and Shigeru Ohta
Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine, Japan

The *in vitro* metabolism of *p, p'*-DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane), an endocrine disruptor, and the inducing effect on drug metabolism enzymes were examined in rat liver. When *p, p'*-DDT was incubated with liver microsomes of rats in the presence of NADPH, a dechlorinated metabolite, *p, p'*-DDD (1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane), was formed under anaerobic conditions. The dechlorinating activity was inhibited by ketoconazole, metyrapone and SKF 525-A. The reductase activity toward *p, p'*-DDT was induced by the pretreatment of rats with phenobarbital and dexamethasone. The dechlorination was catalyzed enzymatically by recombinant cytochrome P450 2B1, 3A1, 2B6 and 3A4. Similar enzymatic reducing activity was observed toward *o, p'*-DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(2-chlorophenyl-4-chlorophenyl)ethane). *p, p'*-DDT, *p, p'*-DDD, *p, p'*-DDE (1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethylene) and dicofol showed inductive effect on dechlorinase activity of liver microsomes toward *p, p'*-DDT. These facts suggest that *p, p'*-DDT was converted to the dechlorinated metabolite by cytochrome P450 system in rat liver, and the activity was induced by *p, p'*-DDT pretreatment.