

## ラット肝 S9 による環境エストロゲンからの抗エストロゲン代謝物の生成

鈴木典子、水垂 亨、佐能正剛、太田 茂、吉原新一  
広島大学医学部総合薬学科社会薬学講座

【目的】体内に摂取された内分泌攪乱化学物質 (Endocrine Disrupting Chemicals; EDCs) は他の生体異物と同様に主として肝ミクロソームのチトクローム P450 (P450) による代謝変換の結果、その生物活性に変化が生じると考えられる。そこで今回、大豆エストロゲンのゲニステインおよび代表的人工 EDCs のビスフェノール A (BPA) のラット肝 S9 による代謝変換に起因する抗エストロゲン性代謝物の生成の可能性について検討した。

【方法】未処理および P450 誘導剤前処理ラット肝から調製した肝 S9 を P450 酵素源として NADPH 存在下にゲニステインとのインキュベーションを行なった。反応後、酢酸エチル抽出により得られた試料についてヒトエストロゲン・レセプター遺伝子を導入した形質転換酵母および乳癌由来細胞の MCF-7 を用いたレポーター・アッセイによりエストロゲン活性および抗エストロゲン活性を測定した。一方、BPA の肝 S9 による代謝物 3-Hydroxy BPA (BPA カテコール) についても同様に抗エストロゲン活性を測定した。

【結果・考察】ラット肝 S9 による代謝によりゲニステインのアゴニスト活性は基質減少に伴い低下するが、その不活性化能はメチルコランスレン (MC) 前処理 $\geq$ フェノバルビタール(PB)前処理 $>$ 未処理肝 S9 の順であった。一方、これらの反応抽出物は、MC 前処理 $>$ pB 前処理 $>$ 未処理の順にエストラジオール (E2) のエストロゲン活性を阻害した。また、BPA カテコールも濃度依存的に E2 のエストロゲン活性を阻害した。以上のことより、ゲニステインの代謝物の中には抗エストロゲン活性を有するものが存在すること、それらは特に MC 誘導性の P450(CYP 1A)により生成されることが示唆された。さらに BPA の P450 依存性代謝物である BPA カテコールも抗エストロゲン活性を示すことが明らかとなった。

### Formation or Antiestrogenic Metabolites of Environmental Estrogens by Rat Liver S9 Fraction

Noriko Suzuki, Tohru Mizutare, Seigo Sanoh, Shigeru Ohta and Shinichi Yoshihara  
Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Hiroshima University

We examined the possibility of the formation of antiestrogenic metabolite (s) of EDCs by rat liver s9 fraction using a recombinant yeast and human breast cancer cell line MCF-7 reporter assays. The estrogenic activity of genistein, a potent phytoestrogen, was most extensively decreased by incubation with the liver S9 from 3-methylcholanthrene (MC)-pretreated rat, followed by those from phenobarbital (PB)-pretreated and untreated rats. On the other hand, the extracts containing several metabolites exhibited an antagonistic activity toward  $17\beta$ -estradiol. The potency of the extracts as antiestrogen was again in order of MC-pretreated, PB-pretreated and untreated S9. 3-Hydroxy bisphenol A (BPA catechol), a cytochrome P450 dependent metabolite of BPA, was also antiestrogenic in both reporter assays. These results suggest that the metabolic conversion of estrogenic genistein and BPA provides some antiestrogenic metabolites.