

## PCB 水酸化体のラット肝ミクロゾーム及び UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)分子種によるグルクロン酸抱合

○牛頭圭介\*, 横田博, 斉藤昌之\*, 湯浅亮

(酪農学園大学 獣医学部 獣医生化学教室 \*北海道大学 大学院 獣医学研究科 生化学教室)

ポリ塩化ビフェニル(PCB)は毒性の強い物質であると共に、地球規模の環境汚染物質である。PCB は生体内で、まず肝ミクロゾーム(Ms)に局在する、チトクロム P450(CYP)によって水酸化を受ける。その中でも、CYP1A1 分子種による PCB の 4 位水酸化代謝物は、エストロゲンレセプター(ER)と結合する事が知られており、その内分泌攪乱作用が注目されている。今回、私たちは水酸化に次いで起こるグルクロン酸抱合について各種 PCB の水酸化体を用いて検討した。

＜方法＞①環境ホルモン活性(ER との結合能)が非常に高い、4 位水酸化体の PCB30(4-hydroxy 2',4',6'-trichloro-biphenyls)・PCB61(4-hydroxy 2',3',4',5'-tetrachloro-biphenyls)の 2 種を基本とし、これに構造の良く類似した PCB の水酸化体、計 12 種とラット・ヒトの肝臓 Ms 画分を反応させ HPLC によりグルクロン酸抱合体の検出を行った。

②ラット肝臓で発現している UGT 分子種、UGT1A1,1A6,2B1、ヒト UGT2B7,10 その他の cDNA を合成し酵母内発現系を用いて分子種特異的に UGT を発現させ、その Ms 画分を調製し①で用いた PCB12 種についてグルクロン酸抱合体の検出を行った。

＜結果＞①ラット肝 Ms では、PCB の 4 位水酸化体の近くの 2 つ(3 位と 5 位)に塩素が置換されると大幅にグルクロン酸抱合能が減少した。また 3 位、4 位の水酸化体に比べて 2 位の水酸化体は大幅に抱合能が減少した。ヒトの肝 Ms の場合も同様の結果であった。

②分子種特異的な解析においては、ラット UGT2B1 分子種に PCB のグルクロン酸抱合能が見いだされた。PCB の構造と抱合活性との関連性は、大部分肝 Ms の場合と同様であった。

以上の結果より、ラット肝に PCB 水酸化体のグルクロン酸抱合能があり、UGT2B1 が重要な役割を担っていることが考察された。

### Glucuronidation of Hydroxy-Polychlorinated Biphenyls(PCB) by UDP - glucuronosyltransferase(UGT)

○ Keisuke Gozu\*, Hiroshi Yokota, Masayuki Saito\*, Akira Yuasa

(Laboratory of Veterinary Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, \*Department of Biomedical Science, School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan)

Polychlorinated biphenyls(PCBs) has toxicity like dioxin and hardly to be metabolized. Recently PCBs were reported to be hydroxylated to 4-hydroxy metabolites by a cytochrome P450, CYP1A1, and these 4-hydroxy-PCBs bind to estrogen receptor and act as estrogen or anti-estrogen. In this study, these 4-hydroxy-PCBs were shown to be highly glucuronidated by rat liver microsomes. 4-Hydroxy 3'-and 5'-dichloro PCBs and 2-hydroxy PCBs were glucuronidated at lower levels by rat liver microsomes. The relationships between PCB structure and glucuronidation activity levels were also same as those shown in human liver microsomes. Several rat UGT isoforms were expressed in the yeast microsomes, and 4- hydroxy-PCBs were shown to be highly glucuronidated by rat UGT2B1 isoform. The relationships between PCB structure and UGT2B1 activities were almost same as those of liver microsomes. These results suggest that 4-hydroxy-PCBs, which has high estrogen activity, were glucuronidated in rat liver microsomes, and UGT2B1 isoform would play important role in the glucuronidation.