

## フタル酸エステル類の代謝とエストロゲン活性

幸田龍紀<sup>1)</sup>、北村繁幸<sup>1)</sup>、杉原数美<sup>1)</sup>、佐能正剛<sup>1)</sup>、藤本成明<sup>2)</sup>、大和田智彦<sup>3)</sup>、太田 茂<sup>1)</sup>

1)広島大医歯薬 2)広島大原医研 3)東京大薬

【目的】環境化学物質のうち cytochrome P450 により水酸化をうけ、代謝的に活性化されることによってエストロゲン作用を示すプロエストロゲン化合物が存在することが報告されている。しかし、プラスチックの可塑剤として多く使われているフタル酸エステル類が代謝されエストロゲン活性を示すことはまだ報告されていない。そこで、本研究ではフタル酸エステル類のエストロゲン作用の代謝的活性化について検討した。

【方法】各種誘導剤によって処理したラット肝ミクロソーム及び NADPH と反応させ酢酸エチルで抽出したものをエタノールに溶かし被験物質とした。エストロゲン活性は被験物質を、ヒト乳癌細胞 MCF-7 を用いた ERE-Luciferase レポーターアッセイ及びラット子宮サイトソームを用いた競合エストロゲンレセプター結合試験で評価した。代謝物の検討は HPLC を用いて行った。

【結果】dibutylphthalate(DBP)及び dimethylphthalate(DMP)の 3-メチルコラントレン誘導ラット肝ミクロソームによる代謝物は有意にエストロゲン活性を示した。また、これらの代謝物で ER に対し binding affinity を示した。一方、DMP 及び DBP のラット肝ミクロソームによる代謝物を検討したところ、2 位及び 3 位水酸化体が検出された。これらの代謝物のエストロゲン活性を標品を用いて評価したところ、2-及び 3-hydroxy DMP ならびに 2-及び 3-hydroxy DBP で活性がみられた。

【考察】DMP 及び DBP のエストロゲン活性の一部は CYP1A1/2 によって生成された 2 及び 3 位水酸化体によるものと考えられる。

### Metabolic activation of phthalate to estrogenic compounds

Ryuki Kohta<sup>1)</sup>, Shigeyuki Kitamura<sup>1)</sup>, Kazumi Sugihara<sup>1)</sup>, Seigo Sanoh<sup>1)</sup>, Nariaki Fujimoto<sup>2)</sup>, Tomohiko Ohwada<sup>3)</sup>, Shigeru Ohta<sup>1)</sup>

1)Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

2)Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

3)University of Tokyo, Faculty of Pharmaceutical Sciences

Metabolic activation of phthalates to estrogenic compounds by rat liver microsomal enzymes was examined using dimethylphthalate (DMP) and dibutylphthalate (DBP) as substrates. Estrogenic activity of DMP and DBP did not detected in the assay using luciferase reporter assay and competitive binding assay. However, when these compounds were incubated with liver microsomes from 3-methylcholanthrene-treated rats (MC-microsomes), 2- or 3-hydroxylated phthalates were formed. 2- or 3- Hydroxylated DMP and DBP showed estrogenic activity. These results suggest that hydroxylation of phthalates by cytochrome p450 1A1/2 contributes to their estrogenic activity.