

ベンゾフェノンの代謝とエストロゲン様活性の *in vitro/in vivo* 発現

中川好男, 田山邦昭, 田山寿美子, 鈴木俊也*
都立衛生研究所 毒性部, *多摩支所

ベンゾフェノン(BP)及びその誘導体は医薬品, 農薬等の合成中間体, 紫外線吸収剤等広範に用いられているが, 現在 BP はホルモン様作用が疑われている環境化学物質(SPEED'98/JEA)のひとつである. 以前我々は BP がラット遊離肝細胞においてベンズヒドロール, *p*-ヒドロキシベンゾフェノン及びその硫酸抱合体に代謝され, *p*-ヒドロキシベンゾフェノンに MCF-7 細胞増殖能があることを報告した(Nakagawa et al., Toxicology, 156, 27-36, 2000). そこで今回 BP 及び代謝物のエストロゲン様活性の発現を *in vitro/in vivo* の実験系で検討した.

エストロゲン受容体 α において *p*-ヒドロキシベンゾフェノンは 17β -エストラジオールと濃度依存的な競合結合反応を示したが, BP 及びベンズヒドロール(10^{-9} - 10^{-4} M)には同作用がなかった. ついで幼若雌ラット(21日齢)にこれら化合物を皮下投与(0-400mg/kg;3日間)したところ, *p*-ヒドロキシベンゾフェノンが組織学的変化を伴う子宮肥大, 膈上皮細胞の増殖を惹起した. しかし BP 及びベンズヒドロール(400mg/kg)には同作用が認められなかった. さらに親化合物 BP を卵巣摘出ラット(7週齢)に経口投与(0-400mg/kg ; 3日間)したところ, 子宮重量の増加, 子宮上皮/間質細胞の増殖等を誘導し, 血中より遊離 *p*-ヒドロキシベンゾフェノンを同定した. これらの結果は BP が生体内代謝物: *p*-ヒドロキシベンゾフェノンを介してエストロゲン様作用を発現する化学物質であることを示唆している.

Biotransformation and estrogen-like effects of benzophenone *in vivo* and *in vitro*

Yoshio Nakagawa, Kuniaki Tayama, Sumiko Tayama, Toshinari Suzuki

Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

Benzophenone and its derivatives have been used as ingredients of pharmaceutical, insecticides and agricultural chemicals in medicine/industry and as ultraviolet light-absorbers in cosmetics and plastics. In a previous study (Nakagawa et al., Toxicology, 156, 27-36, 2000), we reported that unsubstituted benzophenone was enzymatically converted to at least three metabolites, benzhydrol, *p*-hydroxybenzophenone and a sulfate, in isolated rat hepatocytes and that the effect of *p*-hydroxybenzophenone on the proliferation of MCF-7 cells was weakly estrogenic whereas neither the parent compound nor benzhydrol was essentially active at concentrations from 10^{-9} to 10^{-4} M. In the present study, we investigate potential estrogenic activities of benzophenone and its metabolites, using *in vitro* competitive binding assay for estrogen receptor and *in vivo* uterotrophic assay. The results obtained in this study show that the pro-estrogenic compound benzophenone requires biotransformation to *p*-hydroxybenzophenone, a metabolite with intrinsic hormonal activity.