

ラット肝臓細胞内分画と培養肝細胞における Kaempferol の グルクロン酸および硫酸抱合

淀川進也、荒川隆之、杉原成美、古野浩二

Biol.Pharm.Bull. 26 (8) 1120-1124 (2003)

Glucurono- and Sulfo-Conjugation of Kaempferol in Rat Liver Subcellular Preparations and Cultured Hepatocytes

Shinya Yodogawa, Takayuki Arakawa, Narumi Sugihara, and Koji Furuno

ABSTRACT : Glucurono- and sulfo-conjugation of kaempferol in rat liver preparations and cultured hepatocytes were studied using high-performance liquid chromatography(HPLC) with two distinctly different elution solvents. Kaempferol glucuronides and sulfates were produced by treating kaempferol with microsomes plus UDPGA or with cytosol plus PAPS, respectively. HPLC analysis of the conjugates revealed one major and three minor glucuronides with solvent A and one sulfate with solvent B. Kaempferol metabolites produced by cultured hepatocytes also consisted of four glucuronides and one minor sulfate, all of which corresponded to their respective *in vitro*-produced conjugates in the liver subcellular preparations. The relative proportion of kaempferol sulfate accounted for about 9 % of the total conjugates in the cultured hepatocytes. The kinetic data on glucurono- and sulfo-conjugation of kaempferol by the liver subcellular preparations correlated well with the preferential production of kaempferol glucuronides in the cultured hepatocytes. Glucurono- and sulfo-conjugation of 3-, 5- and 7-OH flavones in the liver subcellular preparations were also kinetically characterized. 7-OH flavone was predominantly conjugated to form a glucuronide compared to 3- and 5-OH flavones. These data suggest that glucuronidation at the 7-OH position on the A-ring is a major metabolic pathway of kaempferol in hepatic cells.

抄録 ラット肝臓細胞分画と培養肝細胞におけるkaempferolのグルクロン酸および硫酸抱合について、二種類の異なる溶離液を用いてHPLCで検討した。kaempferolのグルクロン酸抱合体はUDPGAを添加したマイクロゾームで、一方、硫酸抱合体はPAPSを添加したサイトゾールで処理することにより、それぞれ得られた。抱合体のHPLC分析の結果、溶媒Aでは主要なピークと三つの僅かなグルクロン酸抱合体のピークが検出され、溶媒Bでは硫酸抱合体のピーク一つが確認された。培養肝細胞においても、同じく四つのグルクロン酸抱合体と少量の硫酸抱合体のピーク一つがkaempferolの代謝物として検出され、これらの代謝物はいずれも、肝臓細胞分画を用いておこなった *in vitro* 抱合代謝物とそれぞれ

同じものであった。培養肝細胞における kaempferol の硫酸抱合体の相対的割合は、全抱合体の約9%を占めていた。肝臓細胞分画における kaempferol のグルクロン酸および硫酸抱合体に関する動態的データは、培養肝細胞における kaempferol のグルクロン酸抱合体の主要生成物とよく相関していた。肝臓細胞分画における3-OHフラボン、5-OHフラボンそして7-OHフラボンのグルクロン酸および硫酸抱合化反応についても、動態が解析された。7-OHフラボンは、3-OHフラボンと5-OHフラボンに比べ、圧倒的に容易にグルクロン酸抱合体に代謝された。これらのデータにより、kaempferol のA環7-OH位のグルクロン酸抱合化は、肝細胞における kaempferol の主要な代謝経路であることが示唆された。