

ラット培養肝細胞と cell free 系肝細胞画分における
アセトアミノフェンの硫酸およびグルクロン酸抱合に及ぼす
フラボノイドの阻害作用

森光保武、杉原成美、古野浩二

Biol.Pharm.Bull., 27 (5),714-717(2004)

**Inhibitory Effect of Flavonoids on Sulfo- and Glucurono- Conjugation of
Acetaminophen in Rat Cultured Hepatocytes and
Liver Subcellular Preparations**

Yasutake MORIMITSU, Narumi SUGIHARA and Koji FURUNO

ABSTRACT : A large group of flavonoids was investigated for inhibitory effects on sulfo- and glucurono-conjugation of acetaminophen when added to rat cultured hepatocytes and liver subcellular preparations. The flavonoids inhibited the production of both sulfate and glucuronide conjugates in the cultured cells, with potencies that depended on the specific flavonoid. Among the flavonols, quercetin, kaempferol and galangin were much more effective than myricetin and morin. Flavones including luteolin, apigenin and chrysin were as effective as the corresponding three flavonols above. The inhibition of conjugation by other simple flavones such as 3-, 5-, 7- and 3',4'-OH flavones, and by catechins such as epicatechin and epigallocatechin, was very weak. These data suggest that the presence of both C5 and 7 hydroxyl substitutions on the A-ring in the flavone structure is required for effective inhibitory activity. The effect of flavonoids on sulfo- and glucurono-conjugation was also examined by incubating acetaminophen with isolated liver cytosolic and microsomal preparations, respectively. The active flavonoids in the cells remarkably inhibited the sulfation, but not glucuronidation, in cell-free enzymatic preparations *in vitro*.

The mechanism of inhibition of conjugation by flavonoids in cultured hepatocytes is not likely to depend on the direct inhibition of sulfo- and glucurono-transferase activity by flavonoids.

抄録 多種類のフラボノイド類について、ラット培養肝細胞および cell free 系の肝細胞画分におけるアセトアミノフェンの硫酸及びグルクロン酸抱合に対する阻害作用を調べた。培養肝細胞において、ある構造上の特徴を備えたフラボノイドが、硫酸抱合とグルクロン酸抱合の両方の生成を阻害した。フラボノールの中で、quercetin, kaempferol および galangin は、myricetin や morin より強い阻害効果を示した。Luteolin, apigenin や chrysin などのフラボン類はそれぞれ対応する上記のフラボノールとほぼ同程度の阻害効果を示した。3位、5

位、7位に、あるいは3'及び4'位にOHを有するフラボン類のように単純な構造を持つフラボン類や、epicatechin、epigallocatechin等のようなカテキン類の阻害活性は極めて弱かった。これらの結果から、フラボン構造上のA環5位と7位におけるOH基の存在が効果的な阻害活性に必要であることが示された。アセトアミノフェンの硫酸およびグルクロン酸抱合に及ぼすフラボノイドの影響は、肝サイトゾールおよびマイクロソーム画分を用いても検討した。培養肝細胞において阻害活性を示したフラボノイドは、cell-free系の細胞画分において硫酸抱合を著しく阻害したが、グルクロン酸抱合は阻害しなかった。従って、培養肝細胞におけるフラボノイド類による抱合阻害活性の機序は、フラボノイド類による硫酸およびグルクロン酸抱合酵素への直接的作用ではないことが示唆された。