

# ラット培養肝細胞における5-アミノサリチル酸の Nアセチル化に及ぼすフラボノイドの阻害作用

溝山優里、高木久志、杉原成美、古野浩二

*Biol.Pharm.Bull.*, 27 (9),1455-1458(2004)

## Inhibitory Effect of Flavonoids on *N*-Acetylation of 5-Aminosalicylic Acid in Cultured Rat Hepatocytes

Yuri MIZOYAMA, Takashi TAKAGI, Narumi SUGIHARA and Koji FURUNO

**ABSTRACT** :5-Aminosalicylic acid (5-ASA) is an effective drug for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. A large group of flavonoids was investigated for their inhibitory effects on the *N*-acetyl-conjugation of 5-ASA in rat hepatocytes and subcellular preparations. When added to cultured hepatocytes, some flavonoids inhibited the production of *N*-acetyl-5-aminosalicylic acid (5-AcASA) with potencies that depended on the specific structure of flavonoids. Among the flavonols, quercetin, kaempferol and galangin had inhibitory activity with a tendency to be more effective at increasing the number of hydroxyl substitution in the B-ring. Flavones such as luteolin, apigenin and chrysin were as effective as the corresponding three flavonols above. 7-, 3',4'-OH flavone was more effective than other simple flavones such as 7-, 5-, 3-, 7,3-, 7,4'- and 3',4'-OH flavones. Isoflavones were relatively weak inhibitors. Taxifolin and catechins had little or no inhibitory effect. These data suggest that the presence of C7 hydroxyl substitution on the A-ring and the catechol group on the B-ring in the flavone structure is required for effective inhibitory activity. The inhibitory effect of flavonoids on *N*-acetyl-conjugation of 5-ASA was also examined by incubating 5-ASA with isolated liver cytosolic preparations. The active flavonoids in the cells inhibited the *N*-acetylation of 5-ASA in the cell-free enzymatic preparations with a potency comparable to that for cultured rat hepatocytes.

抄録 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) は、潰瘍大腸炎やクローン病に効果的な治療薬である。多種類のフラボノイドについて5-ASAの*N*-アセチル抱合化に及ぼす阻害効果についてラット肝細胞およびその細胞画分を用いて調べた。培養肝細胞にフラボノイドを添加すると、ある構造上の特徴を備えたフラボノイドが、*N*-アセチル5-アミノサリチル酸 (5-AcASA) の生成を強く阻害した。フラボノール類の中で、quercetin、kaempferol および galangin はB環の水酸基の数の増加と共に強い効果を示した。Luteolin、apigenin および chrysin などのフラボン類は、上記の対応するフラボノール類と同程度の効果を示した。7,3',4'-OH flavone は、7-, 5-, 3-, 7,3-, 7,4'- および 3',4'-OH flavone などの他の単純な構

造をしたフラボン類よりも強い阻害活性を示した。イソフラボン類は比較的弱い阻害作用を示した。Taxifolinおよびcatechin類はほとんど阻害作用を示さなかった。これらの結果から、フラボン構造の中で、A環の7位水酸基およびB環のカテコール基の存在が効果的な阻害作用を示すために必要であることが示唆された。5-ASAの*N*-アセチル抱合化に及ぼすフラボノイド類の阻害作用は、肝サイトゾール画分でも検討した。培養ラット肝細胞において5-ASAの*N*-アセチル化に対して強い阻害活性を示したフラボノイド類が、同様にCell-free系の細胞画分においても強い阻害活性を示した。