

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 7 日現在

機関番号：32425

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790126

研究課題名(和文) 医薬品及び環境化学物質のアレルギー発症における代謝活性化の関与とその構造的要因

研究課題名(英文) The metabolic activation and the structural requirement in the allergic reactions of drugs and environmental chemicals

研究代表者

浦丸 直人 (URAMARU, NAOTO)

日本薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90424069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では薬物アレルギー発症における化学物質の代謝活性化の関与、化学構造的要因を明らかにすることを目的とした。薬物アレルギー症状に重要な部位として皮膚に着目し、直接皮膚に使用する化粧品中の保存料であるパラベン類、紫外線吸収剤として使用されるベンゾフェノン類の *in vitro* 代謝反応を明らかにした。さらに、パラベン類のラット肥満細胞を用いたヒスタミン遊離試験にて、種々のパラベン類によりヒスタミン遊離活性が変動することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Allergic contact dermatitis is a drug allergic reaction characteristically caused by application of allergenic low-molecular-weight chemicals to the skin. A purpose of this study is to determine contribution of metabolic activation and a factor of chemical structure in the drug allergic reaction. We determined a metabolic reaction in *in vitro* of parabens and benzophenones used as a food preservative and ultraviolet absorber. Furthermore, we found the histamine release from rat peritoneal mast cell activities changed by various kinds of parabens. Adequate bulky alkyl side chain of parabens is required for the allergic reactions.

研究分野：環境・衛生系薬学

科研費の分科・細目：環境衛生学

キーワード：薬物アレルギー 環境化学物質 代謝的活性化

1. 研究開始当初の背景

化学物質によるアレルギーとその原因化学物質である低分子化合物の代謝活性化と毒性との関連性についての報告はあるが、アレルギー毒性発現を定量かつ正確に予測する手段は見出されていないのが現状である。

薬物アレルギーとは、化学物質若しくはその体内代謝物を抗原として誘発される免疫反応に関連した過敏反応である。医薬品開発における抗原性試験は、薬物により誘発されるアレルギー反応を予測することを目的として実施する安全性試験であるが、市販後の薬物アレルギー発症予測は困難を極めている。この薬物アレルギーの特徴として、発生頻度は低いが毒性が時として重篤であること、明確な投与量依存性が認められないこと、宿主依存性の反応であることなどが挙げられる。これらに加え、有効性の高い薬物アレルギー評価動物モデルがないことが非臨床・臨床試験期間中に候補化合物の薬物アレルギー発症予測が立遅れている原因である。

2. 研究の目的

低分子化合物における薬物アレルギー発症仮説として、低分子化合物がアレルギー症状を惹起するには、生体内で代謝活性化を受け、代謝活性体となり、生体高分子と結合することにより抗原性を獲得し、その抗原認識によってT細胞を活性化すると提言されている。また近年の報告では、化学物質があるT細胞受容体に特異的に親和性をもつことにより薬物アレルギー発症機構に関与していると提唱している。これらの薬物アレルギー発症機構仮説に基づいて、化学物質の代謝活性化の関与とその化学構造的要因が薬物アレルギー発症に深く係わっていると考えた。

薬物アレルギー症状に重要な部位として皮膚が挙げられる。化粧品は特性上、直接、皮膚に使用するため、アレルギー性接触皮膚炎などのアレルギー症状が懸念されている。本研究では、化粧品中の保存料であるパラベン類、紫外線吸収剤として使用されるベンゾフェノン類に焦点を当て、*in vitro* 代謝反応及びアレルギー反応を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物として、SD系雄性ラット(Slc: SD, 180-220 g)、Hartley系雄性モルモット(Slc: Hartley, 180-220 g)を使用した。ラット各組織(肝臓、小腸、腎臓、肺、皮膚、膵臓)マイクロソームは、既報に従って調製した。ラット肥満細胞は、既報に従って採取した。動物実験に際しては、日本薬科大学の動物実験倫理細則に則り、実験を行った。

(1)パラベン類の*in vitro* 代謝反応の検討：各種パラベン類(C1-C4、C7、C12)(図1)をラット各組織マイクロソーム、プールドヒト肝または小腸マイクロソーム、ラットカルボキシエステラーゼ分子種(Ces1e、Ces1f、

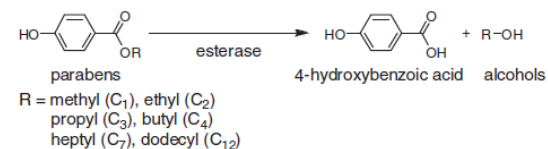
Ces1d, pl 4.7, Ces2a, Ces2c)、ヒトカルボキシエステラーゼ分子種(CES1、CES2)と反応させ、加水分解生成物であるパラヒドロキシ安息香酸をHPLCにて測定し、加水分解活性を算出した。

(2)ベンゾフェノン-3(2-hydroxy-4-methoxybenzophenone: BP-3)の*in vitro* 代謝反応の検討：BP-3をラット肝マイクロソーム、プールドヒト肝マイクロソームまたはラットシトクロムP450(CYP)分子種(CYP1A1, 2B1, 2C6, 2D1, 2E1, 3A2)にて反応させ、代謝物をHPLCにて測定した。

(3)パラベン類のヒスタミン遊離試験：各種パラベン類(C1-12)、代謝物であるパラヒドロキシ安息香酸をラット肥満細胞と反応させ、肥満細胞より遊離したヒスタミンをHPLCにて測定し、ヒスタミン遊離活性を算出した。

(4)パラベン類の皮膚感作性試験：ブチルパラベン、ヘプチルパラベン又は代謝物であるパラヒドロキシ安息香酸をモルモットに5日間感作し、その21日間後に誘発を行い、24時間後の皮膚反応を検討した。

図1. パラベン類の代謝経路



4. 研究成果

(1)パラベン類の*in vitro* 代謝反応

ラット各組織マイクロソームとの反応
各種パラベン類をラット各組織マイクロソームでの加水分解活性を検討した結果、加水分解活性が認められた(図2)。特にラット肝マイクロソームとの反応においては、高活性を示し、側鎖の違いにより活性変動が認められた。一方、ラット小腸マイクロソームとの反応においては、側鎖が長くなるにつれて活性の上昇が認められた(C12を除く)。ラット肺及び皮膚マイクロソームとの反応では、肝代謝と同様な挙動を示し、ラット腎臓及び膵臓マイクロソームとの反応では、小腸代謝と同様な挙動を示した。またラットCes分子種との反応においては、Ces1e、Ces1f及びCes1dでは、肝代謝と同様な挙動を示し、pl 4.7、Ces2a及びCes2cでは、小腸代謝と同様な挙動を示した。

プールドヒト肝または小腸マイクロソーム、ヒトCES分子種であるCES1、CES2との反応
次にプールドヒト肝または小腸マイクロソーム、ヒトCES分子種であるCES1、CES2での加水分解活性を検討した結果、ヒト肝マイクロソームとの反応では、C1において顕著な活性が認められ、さらに側鎖が短くなるにつれて活性の低下が認められた。一方、ヒト小腸マイクロソームとの反応では、側鎖が長くなるにつれて活性の上昇が認められた(C12を除

く) また CES 分子種との反応においては、CES1 では、肝代謝と同様な挙動を示し、CES2 では、小腸代謝と同様な挙動を示した(図 3)

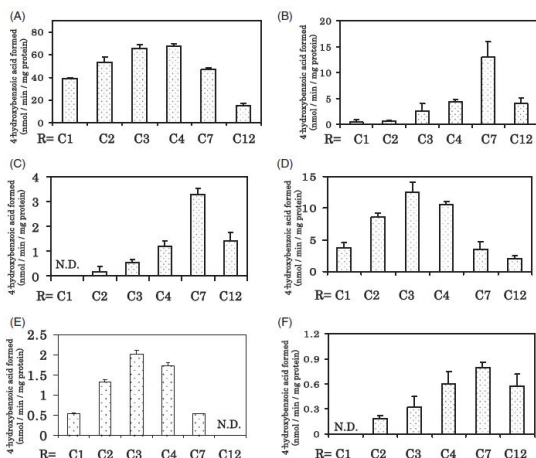


図 2. パラベン類のラット各組織ミクロソームによる加水分解活性変動

(A) 肝臓, (B) 小腸, (C) 腎臓, (D) 肺, (E) 皮膚, (F) 脾臓

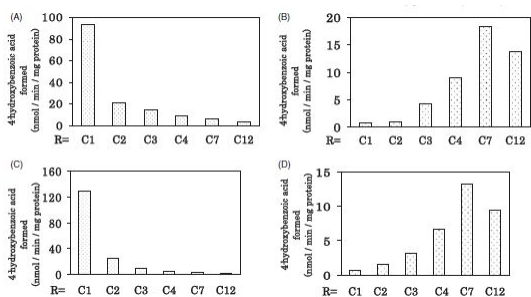


図 3. プールドヒト肝または小腸ミクロソーム、ヒト CES 分子種による加水分解活性変動 (A) 肝臓, (B) 小腸, (C) CES1, (D) CES2

これらの結果は、パラベン類の側鎖の違いが加水分解活性に大きく影響しており、さらに分子種の違いにより肝代謝型と小腸代謝型とで加水分解活性変動が異なっていることを明らかにした。

(2) BP-3 の in vitro 代謝反応の検討

ラット、ヒト肝ミクロソームとの反応
BP-3 をラット肝ミクロソームとの反応を検討した結果、新規主代謝物として 2,5-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (5-OH BP-3) を検出し、さらに 2,4-dihydroxybenzophenone (2,4-diOH BP) を検出した。またヒト肝ミクロソームとの反応での結果においても主代謝物として 5-OH BP-3 を検出した。

BP-3 のラット CYP 分子種との反応

BP-3 をラット CYP 分子種との反応を検討した結果、CYP1A1、2C6、3A2 との反応で 5-OH BP-3 の生成が認められ、CYP1A1、2C6 との反応で 2,4-diOH BP の生成が認められた。

BP-3 のラット、ヒト肝ミクロソームとの invitro 代謝により、新規主代謝物である 5-OH BP-3 を明らかにした(図 4)。

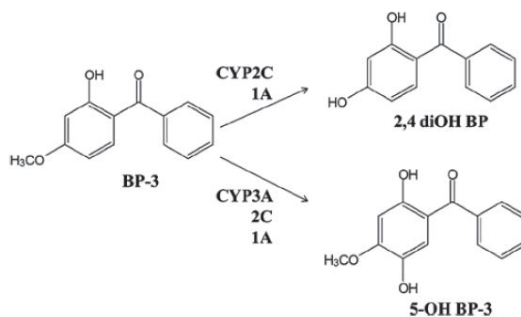


図 4. ラット及びヒト肝ミクロソームによる BP-3 の代謝経路

(3) パラベン類のヒスタミン遊離試験

パラベン類のラット肥満細胞におけるヒスタミン遊離作用を検討した結果、ヒスタミン遊離作用が認められた。特に中鎖 (C6-C9) のパラベン類に高活性を示し、短鎖 (C1-C5) 及び長鎖 (C10-C12) のパラベン類ではヒスタミン遊離活性の低下が認められた。一方、代謝物であるパラヒドロキシ安息香酸にはヒスタミン遊離作用は認められなかった(図 5)。

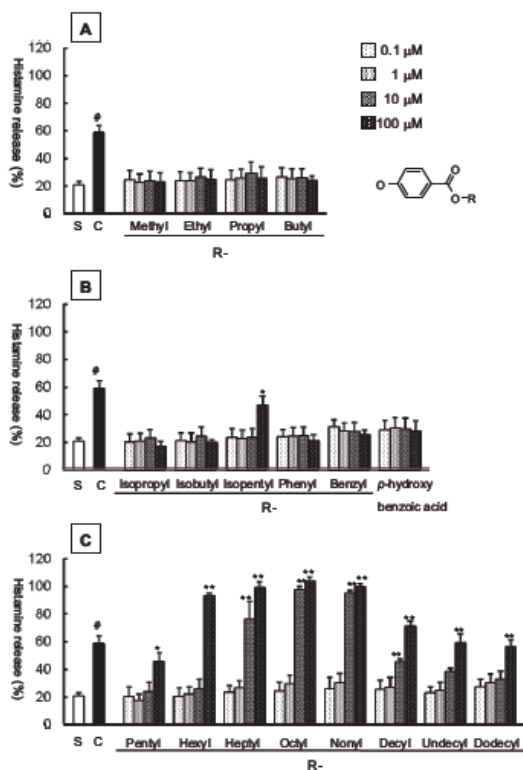


図 5. ラット肥満細胞におけるパラベン類のヒスタミン遊離作用

パラベン類の側鎖の違いがヒスタミン遊離活性に大きく影響していることを明らかにした。

(4) パラベン類の皮膚感作性試験

ブチルパラベン、ヘプチルパラベン及び代謝物であるパラヒドロキシ安息香酸を検討した結果、ブチルパラベン及びヘプチルパラベンでは、皮膚紅斑反応を認められたのに対して、パラヒドロキシ安息香酸では認められ

なかった。

まとめ

本研究では、パラベン類の in vitro 代謝反応、ベンゾフェノン類の in vitro 代謝反応、パラベン類のヒスタミン遊離試験及び皮膚感作性試験を検討した。それぞれの反応には、側鎖の違いによる構造的要因が大きく関与していることを明らかにした。さらにパラベン類及びその代謝物では活性変動が認められ、アレルギー反応発現には生体内代謝が大きく関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

1) Tange S., Fujimoto N., Uramaru N., Sugihara K., Ohta S., Kitamura S., In vitro metabolism of cis- and trans-permethrin by rat liver microsomes, and its effect on estrogenic and anti-androgenic activities, *Environ Toxicol and Pharmacol.*, 37(3), 996-1005 (2014) 査読あり

DOI : 10.1016/j.etap.2014.03.009

2) Uramaru N., Inoue T., Watanabe Y., Shigematsu H., Ohta S., Kitamura S., Structure-activity relationship of a series of 17 parabens and related compounds for histamine release in rat peritoneal mast cells and skin allergic reaction in guinea pigs, *J Toxicol Sci.*, 39(1), 83-90 (2014) 査読あり

DOI : 10.2131/jts.39.83

3) Fujino C., Watanabe Y., Uramaru N., Kitamura S., Transesterification of a series of 12 parabens by liver and small-intestinal microsomes of rats and humans, *Food Chem Toxicol.*, 64, 361-368 (2014) 査読あり

DOI : 10.1016/j.fct.2013.12.013.

4) Nakamura N., Matsubara K., Sanoh S., Ohta S., Uramaru N., Kitamura S., Yamaguchi M., Sugihara K., Fujimoto N., Cell type-dependent agonist/antagonist activities of polybrominated diphenyl ethers, *Toxicol Lett.*, 223, 192-197 (2013) 査読あり

DOI : 10.1016/j.toxlet.2013.09.007.

5) Shimizu R., Yamaguchi M., Uramaru N., Kuroki H., Ohta S., Kitamura S., Sugihara K., Structure-activity relationships of 44 halogenated compounds for iodotyrosine deiodinase-inhibitory activity, *Toxicology.*, 314, 22-29 (2013) 査読あり

DOI : 10.1016/j.tox.2013.08.017.

6) Okuda K., Ide R., Uramaru N., Hirota T., Polycyclic N-Heterocyclic Compounds 84: Reaction of N-(pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimi

din-4-yl)amidines or N-(pyrido[2',3':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amidines with Hydroxylamine Hydrochloride, *J Heterocyclic Chem.*, in press (2013) 査読あり

DOI : 10.1002/jhet.2033

7) Ozaki H., Sugihara K., Watanabe Y., Fujino C., Uramaru N., Sone T., Ohta S., Kitamura S.: Comparative study of the hydrolytic metabolism of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, heptyl- and dodecylparaben by microsomes of various rat and human tissues. *Xenobiotica.*, 43(12), 1064-1072 (2013) 査読あり

DOI : 10.3109/00498254.2013.802059.

8) Tanoue C., Sugihara K., Uramaru N., Tayama Y., Watanabe Y., Horie T., Ohta S., Kitamura S.: Prediction of Human Metabolism of the Sedative-Hypnotic Zaleplon Using Chimeric Mice Transplanted with Human Hepatocytes. *Xenobiotica.*, 43(11), 956-962. (2013). 査読あり

DOI : 10.3109/00498254.2013.788232.

9) Watanabe Y., Kojima H., Takeuchi S., Uramaru N., Ohta S., Kitamura S.: Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor and androgen receptor. *Food Chem Toxicol.*, 57, 227-234. (2013). 査読あり

DOI : 10.1016/j.fct.2013.03.036.

10) Suzuki G., Tue N.M., Malarvannan G., Sudaryanto A., Takahashi S., Tanabe S., Sakai S., Brouwer A., Uramaru N., Kitamura S., Takigami H.: Similarities in the endocrine-disrupting potencies of indoor dust and flame retardants by using human osteosarcoma (U2OS) cell-based reporter gene assays. *Environ Sci Technol.*, 47(6), 2898-908. (2013). 査読あり

DOI : 10.1021/es304691a.

11) Tanoue C., Sugihara K., Uramaru N., Watanabe Y., Tayama Y., Ohta S., Kitamura S.: Strain Difference of Oxidative Metabolism of the Sedative-Hypnotic Zaleplon by Aldehyde Oxidase and Cytochrome P450 in Vivo and in Vitro in Rats. *Drug Metab Pharmacokinet.*, 28(3), 269-273. (2013). 査読あり

DOI : 10.2133.DMPK-12-NT-103.

12) Kamikyouden N., Sugihara K., Watanabe Y., Uramaru N., Murahashi T., Kuroyanagi M., Sanoh S., Ohta S., Kitamura S.: 2,5-Dihydroxy-4-methoxybenzophenone: a novel major in vitro metabolite of benzophenone-3 formed by rat and human liver microsomes. *Xenobiotica.*, 43(6), 514-519. (2013). 査読あり

DOI : 10.3109/00498254.2012.742217.

13) Sanoh S., Horiguchi A., Sugihara K.,

Kotake Y., Tayama Y., Uramaru N., Ohshita H., Tateno C., Horie T., Kitamura S., Ohta S.: Predictability of metabolism of Ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.*, 40(12), 2267-72. (2012). 査読あり

DOI : 10.1124/dmd.112.047555.

14) Yao H.T., Chang Y.W., Uramaru N., Watanabe Y., Kitamura S., Kuo Y.H., Lii C.K., Yeh T.K.: Effects of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on hepatic drug-metabolizing enzymes and plasma tolbutamide concentration in rats. *J Ethnopharmacol.*, 142(1), 121-8. (2012). 査読あり

DOI : 10.1016/j.jep.2012.04.024.

〔学会発表〕(計 47 件)

Shimizu R. et al., Influence of halogenated phenolic compounds on thyroid hormone system via inhibition of iodotyrosine deiodinase activity, 53rd Annual Meeting and ToxExpo (Society of Toxicology), 2014.3.23-27, Phoenix, Arizona, USA.

Okuda K. et al., Reaction of Fused (Pyrimidin-4-yl)amidine Derivatives with Hydroxylamine Hydrochloride: Formation of N-[2-([1,2,4]-Oxadiazol-5-yl)aryl-1-yl]formamide Oximes as Inhibitors of Advanced Glycation End Products, 9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2013.10.15-18, Taipei, Taiwan.

Uramaru N. et al., Structure-Activity Relationships of a Series of 17 Parabens for Histamine Release in Rat Peritoneal Mast Cells, Skin Allergic Reaction in Guinea Pigs, and Hydrolytic Activity in Rat and Guinea Pig Skin, 10th International ISSX Meeting, 2013.9.29-10.3, Tronto, Ontario, Canada.

菅原華誉ら、パラベンおよびサリチル酸エステル各種シトクロム P450 分子種に対する阻害効果、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

藤野智恵里ら、パラベン類およびサリチル酸エステルのラット肝、小腸ミクロソームによるエステル交換活性と加水分解活性の比較、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

倉部奈津子ら、ピレスロイド系農薬の核内受容体活性に対する代謝的活性変動、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

渡部容子ら、種々の紫外線吸収剤の代謝を介した核内受容体活性の発現、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

塚田真妃ら、シトクロム P450 及びアルデヒドオキシダーゼ活性に対する睡眠導入剤ザレプロンの影響、日本薬学会第 134 年会、

2014 年 3 月 28-30 日、熊本

藤野智恵里ら、環境化学物質の代謝的活性変動を基盤とした内分泌攪乱活性の評価、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

小島弘幸ら、肝肥大誘導性ペルフルオロオクタン酸とその類縁化合物によるヒト及びラット核内受容体活性の比較、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

中村直樹ら、in vitro および in vivo における環境化学物質の甲状腺ホルモンかく乱影響評価、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

田中勇輔ら、ペットより分離した最近の薬剤感受性とキノロン耐性機構、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28-30 日、熊本

渡部容子ら、各種紫外線吸収剤の代謝によるエストロゲン活性変動、環境ホルモン学会第 16 回研究発表会、2013 年 12 月 12-13 日、東京

藤野智恵里ら、ピレスロイドおよびカルバメート系農薬の代謝的活性変動を加味した核内受容体活性の評価、環境ホルモン学会第 16 回研究発表会、2013 年 12 月 12-13 日、東京

藤本成明ら、新生仔ラットの甲状腺ホルモン応答遺伝子発現への臭素化難燃剤の影響、環境ホルモン学会第 16 回研究発表会、2013 年 12 月 12-13 日、東京

田島慎也ら、睡眠導入剤ザレプロンのシトクロム P450 およびアルデヒドオキシダーゼ活性に対する影響、第 57 回日本薬学会関東支部大会、2013 年 10 月 26 日、東京

白鳥由衣ら、紫外線吸収剤ベンゾフェノン類のエストロゲン活性発現における代謝的活性化、2013 年 10 月 26 日、東京

江森千紘ら、紫外線吸収剤オクチルメトキシ桂皮酸の in vitro 代謝と核内受容体に対するリガンド活性、2013 年 10 月 26 日、東京

藤野智恵里ら、パラベン類のヒトおよびラット肝あるいは小腸ミクロソームによる各種アルコールとのトランスエステル化、2013 年 10 月 26 日、東京

藤村枝穂ら、シトクロム P450 およびアルデヒドオキシダーゼによる睡眠導入剤ザレプロンの代謝活性変動、2013 年 10 月 26 日、東京

²¹ 荒井優子ら、セリ科生薬エキスの薬物代謝酵素活性への影響による薬物相互作用、2013 年 10 月 26 日、東京

²² Ohara Y. et al., Comparison of substrate specificities of aldehyde oxidase between mouse and human liver, 日本薬物動態学会第 28 回年会、2013 年 10 月 9-11 日

²³ 浦丸直人ら、パラベン類のラット肥満細胞におけるヒスタミン遊離作用及びラットミクロソームにおける加水分解活性の構造活性相関の検討、フォーラム 2013 衛生薬学・

環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

24 白鳥由衣ら、ベンゾフェノン - 6 および - 8 の新規代謝物の解明とエストロゲン活性への影響、フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

25 渡部容子ら、紫外線吸収剤ベンゾフェノン - 3 のヒト肝ミクロソームによる核内受容体に対する代謝的活性変動、フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

26 江森千紘ら、紫外線吸収剤オクチルメトキシ桂皮酸のヒトおよびラットにおける *in vitro* 代謝とエストロゲン活性との関連、フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

27 清水 良ら、環境化学物質のヨードチロシン脱ヨウ素化酵素の阻害による甲状腺ホルモン系への影響、フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

28 中村直樹ら、新生児期甲状腺ホルモン攪乱の影響 - 生体期肝遺伝子発現変化 -、フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月13-14日、福岡

29 清水 良ら、PCB および PBDE の水酸化代謝物のヨードチロシン脱ヨウ素化酵素阻害作用における構造活性相関、第 40 回日本毒性学会学術年会、2013年6月17-19日、千葉

30 Uramaru N. et al., Metabolism of parabens by rat liver microsomes and its modification of the Endocrine disrupting activity, *SETAC Asia Pacific 2012*, 2012.9.25-27, Kumamoto, Japan.

31 Kitamura S. et al., Metabolism of benzophenone-3, a sunscreen, by rat liver microsomes and its modification of the Endocrine disrupting activity, *SETAC Asia Pacific 2012*, 2012.9.25-27, Kumamoto, Japan.

32 小原裕月ら、ヒト・マウスにおけるアルデヒドオキシダーゼの代謝活性と基質特異性の比較、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

33 清水良ら、PCB および PBDE の水酸化代謝物のヨードチロシン脱ヨウ素化酵素阻害作用、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

34 浦丸直人ら、パラベン類のラット肥満細胞におけるヒスタミン遊離作用及びモルモット皮膚反応の構造活性相関の検討、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

35 白鳥由衣らラット肝ミクロソームによるベンゾフェノン系紫外線吸収剤の代謝とエストロゲン活性の変動、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

36 渡部容子ら、紫外線吸収剤ベンゾフェノン - 3 のラットおよびヒトによる代謝とエストロゲンおよび抗エストロゲン活性の変

動、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

37 渡部容子ら、保存料パラベン類のヒトおよびラット組織ミクロソームでの加水分解活性の構造活性相関、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

38 藤野智恵里ら、保存料パラベン類のラット肝および小腸ミクロソームでのエステル交換反応、日本薬学会第 133 年会、2013年3月28-30日、横浜

39 小原裕月ら、ヒト・マウス・ヒト肝キメラマウスにおけるアルデヒドオキシダーゼの酵素活性の比較、日本薬物動態学会第 27 回年会、2012年11月20-22日、広島

40 渡部容子ら、抗菌剤パラベン類の内分泌攪乱作用の特徴と構造活性相関、フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、2012年10月25-26日、名古屋

41 松原加奈ら、環境科学物質による甲状腺ホルモン攪乱作用の *in vitro* および *in vivo* 評価、フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、2012年10月25-26日、名古屋

42 藤野智恵理ら、アルコール存在下におけるパラベン類の代謝、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

43 白鳥由衣ら、ラット肝ミクロソームによるベンゾフェノン系紫外線吸収剤の代謝、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

44 荒井優子ら、セリ科生薬エキスのラット肝シトクロム P450 系への影響、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

45 田中聡一ら、カルボキシエステラーゼおよびシトクロム P450 が関与する抗菌剤パラベン類の代謝、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

46 長本哲明ら、ラットにおける紫外線吸収剤ベンゾフェノン 3 の *in vivo* *in vitro* 代謝の相関性、日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

47 岡野剣士ら、健常人より分離した表皮ブドウ球菌のキノロン耐性メカニズム、第 56 回日本薬学会関東支部大会、2012年10月13日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦丸 直人 (URAMARU Naoto)

日本薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90424069