

## P-67

## 2-Aminofluorene(AF)の代謝活性化に関与するチトクロム P450(CYP)分子種

○不破浩司、小出彰宏、森 幸雄  
(岐阜薬大・放射化学研究室)

【目的】AFのN-水酸化や変異原性の発現には主にラットCYP1A1/1A2の関与が明らかにされている。一方、そのacetyl体であるAAFの変異原活性はphenobarbital(PB)処置により強く誘導され、3-methylcholanthrene(MC)を併用処置すると、そのPB誘導活性は著しく阻害されることも知られている。そこでAFとAAFの代謝活性化に関与するラットとハムスター肝CYP分子種を明らかにすることを目的に、Ames活性を指標として検討した。

【方法】6週齢の雄性SyrianハムスターとWistarラットに常法に従いMCまたはPBを処置し、その肝S9を調製した。AF(2 $\mu$ g)とAAF(10 $\mu$ g)のAmes試験は、TA98、S9(10~100 $\mu$ l)とプレインキュベイトすることにより行った。

【結果】AFとAAFの変異原活性はハムスターではPB処置、ラットではMC処置によりそれぞれ強く誘導されるという種差が認められた。しかし、AFの変異原活性はMC処置肝S9 100 $\mu$ lでは、顕著な抑制が両動物で観察された。両動物の未処置肝S9によるAFの代謝活性化は、7,8-benzoflavone(7,8-BF)、furfurylline、metyrapone、orphenadrine及びmethoxsalenにより20~80%阻害され、PB処置ラット肝S9ではmetyrapone、orphenadrine、methoxsalen及びcoumarinにより35~75%阻害された。MC処置ハムスター肝S9では7,8-BFとmethoxsalenによる阻害効果が観察された。

【考察】ラットCYP2A1/2はPBにより、ハムスターCYP2A8はMCにより特異的に誘導されることを考え合わせると、今回の結果は、AFとAAFの代謝活性化にはCYP1Aと2Bサブファミリーに加えて、CYP2Aが関与することを示唆している。

## P-68 (O-4)

## N-Benzylimidazole(BI)のチトクロム P450 (CYP)誘導剤としての有用性

○小出彰宏、不破浩司、森 幸雄  
(岐阜薬大・放射化学研究室)

【目的】in vitro 変異原性試験ではphenobarbital (PB)/ $\beta$ -naphthoflavone( $\beta$ -NF)処置肝S9が広く使われ、さらに5種のCYP誘導剤により得た"super induced S9"も提唱されている。BI処置の癌原物質の代謝活性化、CYP isozymeレベル、norharmanの助変異原性などに対する影響について検討し、polychlorinated biphenyls(PCB)と比較した。

【実験】6週齢の雄性Wistar、SD及びACI/N系ラットに、BIは75mg/kg用量を1日1回、3日間胃内投与し、PCB、PB及び3-methylcholanthrene (MC)は常法に従い処置した。18種の発癌物質のAmes試験(TA98とTA100)はpreincubate法により、CYPの分析はwestern blottingにより行った。

【結果・考察】BIをSD系とWistar系ラットにig処置すると、CYP1、2及び3により代謝活性化される癌原物質の変異原活性がいずれも顕著に誘導されること、アミノアゾ化合物発癌において系統差の知られるACI/N系ラット肝とはその差が観察されること及びnorharmanの助変異原効果が認められることなど、BIはいずれもPCBと同様の作用を示すことがAmes試験の結果から判明した。また、BI処置はCYP1A2を未処置群の9倍に、CYP1A1を1A2と同レベルまで誘導し、CYP2B1、2B2及び3A2をそれぞれ16、9及び3.5倍誘導した。一方、CYP2E1はBI、PCB処置で共に未処置群と有意差が認められなかった。

【結論】BIは特定化学物質PCB又はPBと $\beta$ -NFの併用投与に十分に代わりうる、Ames試験で代表されるin vitro 変異原性試験における代謝活性化系のCYP誘導剤として重要であることが明らかになった。さらにCYP2E1誘導剤の併用により"super induced S9"に匹敵することが示唆される。