

P-33

ニトロソ化合物によるRDS誘発のマウス多臓器における検討

○松村雪絵¹、関橋薫^{1,2}、佐々木有¹、斑目広郎³、津田修治⁴ (¹八戸高専、²(株)化合物安全研、³麻杵大、⁴岩手大)

Induction of DNA synthesis by nitroso compounds in mouse multiple organs (Yukie Matsumura, Kaoru SEKIHASHI, Yu F. SASAKI, Hiroo MADARAME, Shuji TSUDA (Hachinohe Natl Col Techn, Safety Res. Inst. Chem. Com., Azabu Univ., Iwate Univ.)

ニトロソ化合物の多くは変異原性と癌原性を有することが知られている。昨年の本学会で、我々は9種のジアリル型のニトロソ化合物が肝でもっとも強い遺伝毒性を示すものの、広範な癌原性非標的臓器にも同様に遺伝毒性を示すことをコメットアッセイを用いて報告した。コメットアッセイは発癌過程のイニシエーションを検出する系であるが、プロモーション作用に関する知見はニトロソ化合物のような強い変異原に対して多くは得られていない。そこで、多臓器における遺伝毒性と癌原性の関係を明らかにする目的で、マウスの各臓器におけるRDS誘発を検討した。

マウスにおいて発癌試験のデータが得られているN-nitrosodimethylamine、N-nitrosodiethylamine、N-nitrosodibutylamine、N-Nitrosomorpholine、N-Nitrosopyrrolidine、N-Nitrosopiperidineをマウスに腹腔内投与し、24～72時間後に屠殺し、胃、結腸、肝、腎、肺、脳の6臓器を摘出し、BrdUに対する免疫組織化学染色によってRDSの誘発を測定した。

いずれも発癌標的臓器である肝、肺、消化管などの多臓器で陽性反応が得られた。一方、肝を発癌標的としないニトロソ化合物ではあるEthyl nitrosoureaでは肝で明確な陽性は得られず、脳で陽性であった。以上の結果から、ニトロソ化合物の肝癌原性は、イニシエーションとプロモーションを検出する系の両者における陽性結果に強い相関を示すと考えられた。すなわち、ニトロソ化合物のような強い変異原であっても、その癌原性には多臓器にわたるプロモーション作用が関与していることが示唆される。

P-34

足羽川河川水中の変異原物質の単離同定

○高橋佳史¹、渡辺徹志¹、平山晃久¹、糠谷東雄²、寺尾良保²、澤西啓之³、若林敬二⁴ (¹京都薬大、²静岡県立大、³北陸大、⁴国立がん研・研・がん予)

Isolation and identification of a mutagen from water of the Asuwa river, Yoshifumi TAKAHASHI¹, Tetsushi WATANABE¹, Teruhisa HIRAYAMA¹, Haruo NUKAYA², Yoshiyasu TERAOKA², Hiroyuki SAWANISHI³, Keiji WAKABAYASHI⁴ (Kyoto Pharm. Univ., ²Univ. Shizuoka, ³Hokuriku Univ., ⁴N.C.C. Tokyo)

【目的】我々はこれまでに福井市内を流れる足羽川河川水がサルモネラ菌 YG1024 株に対しS9 mix存在下で強変異原性を示すことを報告した(日本薬学会第119年会)。今回その変異原性の活性本体を究明するため河川水抽出物を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分画し、変異原性物質の単離精製並びに同定を試みた。

【方法】1998年7月に足羽川へbluerayon(BR)20gを24時間浸漬することにより試料を採取した。BR吸着物はMeOH-c.NH₄OH(50:1, v/v)で溶出し抽出物を得た。抽出物は75% MeOHに溶解後、YMC-Pack ODS-AM324(10 x 300 mm)により分画し、各画分のYG1024株に対する変異原性を調べた。強変異原性画分はCAPCELL PAK C18(UG80, 4.6 x 250 mm)、次いでPHENYL HEXYL(4.6 x 250 mm)を用いて精製した。

【結果】足羽川河川水より採取した試料はS9 mix存在下でYG1024株に対しBR1g当たり830,000 revertantsの変異原活性を示した。抽出物をYMC-Pack ODS-AM324で分画することにより保持時間16-17分に極めて強い変異原性を示す画分を得た。この画分をCAPCELL PAK C18カラム及びPHENYL HEXYLカラムで精製することにより強変異原性化合物を得た。この化合物は質量分析の結果、分子イオンピークが512であり、分子内に塩素及び臭素が1個ずつ存在する特徴的なパターンが見られた。更に高分解能質量分析の結果、分子式はC₁₉H₂₂N₆O₄ClBrであると考えられた。またUVスペクトルから化合物はphenylbenzotriazole骨格を有するPBT A類であると予想された。