

## ヒト尿中の aminophenylnorharman (APNH) の検出

西垣玲奈<sup>1</sup>、戸塚ゆかり<sup>1</sup>、片岡洋行<sup>2</sup>、杉村隆<sup>3</sup>、若林敬二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立がんセンター研究所・がん予防基礎研究プロジェクト、<sup>2</sup>就実大学・  
 薬学部・生物薬学科・応用分析化学研究室、<sup>3</sup>国立がんセンター研究所

### Detection of aminophenylnorharman (APNH) in human urine

Nishigaki Rena<sup>1</sup>, Totsuka Yukari<sup>1</sup>, Kataoka Hiroyuki<sup>2</sup>,  
 Sugimura Takashi<sup>3</sup>, and Wakabayashi Keiji<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Prevention Basic Research Project, National Cancer Center Research  
 Institute, <sup>2</sup>Laboratory of Applied Analytical Chemistry, Department of Biological  
 Pharmacy, School of Pharmacy, Shujitsu University,  
<sup>3</sup>National Cancer Center Research Institute

タバコ煙や加熱食品中に存在しているノルハルマンおよびアニリンは、S9 mix 存在下で反応し、変異原物質である APNH を生成する。この APNH はラットの肝臓および大腸にがんを誘発する。ノルハルマンとアニリンからの APNH 生成反応にはヒト肝臓中に多く含まれる CYP3A4 や CYP1A2 が関与していることが判明している。また、ノルハルマンとアニリンをラットに同時投与すると、尿中より APNH が検出されることもわかっている。ヒトは日常生活においてノルハルマンとアニリンに同時に曝露していることから、APNH がヒト体内で生成される可能性が考えられる。そこで、実際にヒトの生体内において APNH が生成されているかどうかについて調べた。

喫煙者 9 例および非喫煙者 9 例の計 18 例の 24 時間蓄尿サンプル中の、APNH ならびに、その前駆体であるノルハルマンおよびアニリンの定量を行った。APNH およびノルハルマンは、ブルーレイオンを用いて尿サンプルから抽出し、HPLC で精製を行った。その後、APNH は LC/ESI/MS/MS を用い、ノルハルマンは蛍光検出器を用いて定量を行った。一方、アニリンは誘導体化処理した後、GC-NPD を用いて定量を行った。

その結果、喫煙者および非喫煙者の全尿サンプルから APNH が検出されることがわかった。24 時間尿あたりの APNH の量は、喫煙者で 49 - 449 pg、非喫煙者で 21 - 594 pg であり、喫煙者と非喫煙者の間における明確な差異は認められなかった。一方、APNH の前駆体であるノルハルマンおよびアニリンも、全尿サンプルから検出され、その 24 時間尿あたりの量は、ノルハルマンは喫煙者で 46 - 185 ng 及び非喫煙者で 52 - 447 ng、アニリンは喫煙者で 0.7 - 8.1 µg 及び非喫煙者で 0.5 - 5.7 µg であった。APNH の場合と同様に、喫煙者と非喫煙者の間における、これらの化合物の曝露レベルに顕著な差異は認められず、喫煙以外にも食事や生体内生成の影響が大きいことが示唆された。

以上のことより、ヒトの体内においてノルハルマンとアニリンが反応して APNH が生成していることが強く示唆された。現在、APNH の生成に対する喫煙及び食事の影響を詳細に調べるために、術後絶食期間中に栄養点滴をうけている患者の尿中の APNH、ノルハルマン、アニリンの含有量を測定している。