

P-077

BODIPY-dG as a novel detector for alkylating reagents

Takeji Takamura, Ryoko Ishii

Dept of Applied Chemistry, Kanagawa Inst of Technol

To date, these DNA modifications have generally been identified by biological methods using an Ames salmonella reverse mutation assay to determine the mutagenicity of a compound and a salmonella UMU test to determine its genotoxicity. Although these biological methods for detecting genotoxic compounds are all useful and widely used, they also have some drawbacks such as the need for special equipment and/or low sensitivities to active compounds. The objective of our study was to synthesis compounds that could detect mutagenic compounds in a facile and rapid manner. To enable the detection of mutagens, we focused on BODIPY dyes. Attaching the BODIPY_ to dG at the nearest position, like 5-OH of dG, the expected compound would generally show only weak fluorescence emission. However, once some modifications occur at the guanine bases, the fluorescence of BODIPY will re-emerge. This fluorescence recovery can efficiently occur when alkylating compounds attack the BODIPY-modified dG, after which the depurination of the modified guanine bases occurs. **Synthesis and evaluation of BODIPY-modified dG as a detector tool for alkylating reagents will be reported**

新規アルキル化剤検出試薬としてのBODIPY-dGの合成、評価

高村 岳樹、石井 亮子

神奈川工科大、応用化学

環境中には様々な変異・がん原物質が存在している。これまでにこれらの化合物の活性検出は微生物等による遺伝毒性試験により行われてきた。こうしたバイオアッセイは簡便かつ有効である一方で、試験時間の長さや、特定の設備(器具)の必要がある。そのためより簡便に変異原物質を検出することができれば変異・がん原物質の第一次スクリーニングに使用可能であると考えられる。そこで新規なアルキル化剤検出試薬を合成した。DNAアルキル化剤検出試薬の候補化合物としてDNA損傷が最もおきやすいデオキシグアノシン (dG) のリボースの5'の水酸基に蛍光物質であるBODIPYを結合させた新規化合物(以下BODIPY-dG)の合成を行なった。この化合物はBODIPYの蛍光がグアニン塩基への電荷移動により蛍光が消失しているが、アルキル化剤などの作用によりグアニン塩基のデプリーネーション反応が起きますと蛍光発光が復活することを期待し合成したものである。実際にBODIPY-dGを用いてアルキル化剤であるメチルメタンスルホン酸やエピクロロヒドリンを作用させたところ、極めて高率に蛍光の復活が観察された。本試薬を用いて、種々のアルキル化剤や活性酸素との反応を現在検討している。

P-078

Formation of a novel mutagen, ABAQ, under diabetic condition *in vivo*Masanori Yamada¹, Yuko Shimamura¹,
Yukari Totsuka², Naoyuki Inaba³,
Souleymane Coulibaly⁴, Yuka Tamura⁴,
Tomohiro Hasei⁴, Keiji Wakabayashi¹,
Tetsushi Watanabe⁴, Shuichi Masuda¹¹Grad. Sch., Univ. of Shizuoka, ²Dev. Cancer Develop.
System, Natl. Cancer Ctr. Res. Inst., ³Shizuoka Saeseikai
General Hospt, ⁴Kyoto Pharm. Univ.

Some mutagens/carcinogens, such as heterocyclic amines or acrylamide, are formed by the Maillard reaction. Nishigaki *et al.* identified 5-amino-6-hydroxy-8H-benzo[6,7]azepino[5,4,3-*de*]quinolin-7-one (ABAQ) as a novel mutagen in the Maillard reaction mixtures of glucose and L-tryptophan under physiological conditions (37 °C and pH 7.4). Epidemiological studies demonstrated that there is a high correlation between the incidences of diabetes and carcinogenesis.

In this study, to determine whether ABAQ is formed through the Maillard reaction under diabetic condition *in vivo*, we analyzed ABAQ in 24 h urine of type II diabetic rats ingesting tryptophan-high feeds or diabetic patients using LC/MS/MS. There was a tendency to increase the amount of ABAQ in urine of diabetic rats compared with that of normal rats. In the present, we analyze the concentration of ABAQ in urine of diabetic patients.

メイラード反応由来新規変異原性物質ABAQの生体内生成に関する研究山田 昌徳¹、島村 裕子¹、戸塚 ゆ加里²、
稲葉 直之³、クウリバリ・スレイマン⁴、田村 友佳⁴、
長谷井 友尋⁴、若林 敬二¹、渡辺 徹志⁴、増田 修一¹¹静岡県大院生活健、²国立がん研セ・研・がん予防基礎研究、³静岡済生会総合病院・内分泌科、⁴京都薬科大学・薬学部

メイラード反応によりヘテロサイクリックアミンやアクリルアミド等の変異・発がん物質が生成することが明らかになっており、西垣らは還元糖とトリプトファン(Trp)を生理的条件下(pH7.4, 37 °C)で反応させると、変異原物質であるABAQ(5-amino-6-hydroxy-8H-benzo[6,7]azepino[5,4,3-*de*]quinolin-7-one)が生成することを報告している。一方、疫学調査の結果、糖尿病とがん発症率との間に有意な相関関係があることが明らかにされている。

本研究では、メイラード反応が亢進している糖尿病発症時生体内において、ABAQが生成するか否か確認するために、Trp高含有餌を与えたII型糖尿病ラット、また糖尿病患者の24h尿を採取し、尿中のABAQ量をLC/MS/MSを用いて分析した。Trp高含有餌(6 or 24g/kg)を糖尿病ラットに与えたところ、正常ラットに比べABAQが高濃度含まれる傾向がみられた。現在、糖尿病患者の尿中におけるABAQ量について分析を行っている。