

P-021

Effect of bile acid important for absorption of a fat-soluble substances on the genotoxicity test

Kenji Takeshita, Shota Yamamoto,
Yukihiro Noguchi

UBE Scientific Analysis Laboratory, Inc.

It has recently become a problem that bile duct cancer is occurring frequently in print firm workers. It has been reported that causative agent is very likely to be organochlorine cleaning agents (1,2-dichloropropane, dichloromethane, etc.) ingested in the workplace where ventilation is inadequate.

Dichloromethane has been known to be mutagenic positive in the Ames tests of vapor exposure. Moreover, since both negative and positive results are seen in a mammals cultured cell, it is thought that the exposure method is important. Then, this study focused on the bile acid concerning the absorption and metabolism of fat-soluble substances which participate in bile duct cancer deeply.

DMSO is used frequently as a vehicle of fat-soluble substances in the genotoxicity study. Since it inhibits a part of active cytochrome P450 (CYP) and exhibits cytotoxicity, the amount used should be controlled. When a bile component is used for a vehicle, fat-soluble substances are suspended well and there are no worries about CYP prevention. In this study, we report on the comparison results of the genotoxicity test using taurocholic acid solution (bile acid) and DMSO as the vehicle.

脂溶性物質の吸収に重要な胆汁酸が遺伝毒性試験に及ぼす影響

武下 健次、山本 祥太、野口 幸弘

株式会社UBE科学分析センター

最近印刷会社の従業員に胆管がんが多発し問題となっている。原因物質は換気が不十分な職場において過剰に摂取された有機塩素系洗浄剤(1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタンなど)である可能性が高いと報道されている。ジクロロメタンは気相暴露法Ames試験において陽性、哺乳類培養細胞では陰性、陽性何れの報告も見られることから、暴露方法が重要と考えられる。そこで本研究は胆管がんに関与する脂溶性物質の吸収と代謝に重要な胆汁酸に注目した。

遺伝毒性試験において脂溶性物質の媒体として多用されるDMSOはシトクロームP450(CYP)の活性の一部を阻害し、細胞毒性を有するので使用量の抑制が必要だが、媒体に胆汁酸を用いると脂溶性物質を良く懸濁し、CYP阻害の心配もない。本発表はタウロコール酸水溶液(胆汁酸)とDMSOを媒体とした遺伝毒性試験について比較検討した結果について報告する。

P-022

Reaction products of guanosine with hypobromous acid

Toshinori Suzuki, Asuka Nakamura, Aya Kosaka,
Michiyo Inukai

School of Pharmacy, Shujitsu University

Hypobromous acid (HOBr) is formed by eosinophil peroxidase or myeloperoxidase using H_2O_2 and Br^- in humans, playing an important role in host defense system. Although 8-bromoguanosine has been reported as a product in the reaction of guanosine with HOBr, little is known about other products. Also, there is little information about fate of the formed 8-bromoguanosine. In the present study, we analyzed the reaction of acetylated deoxyguanosine with HOBr using HPLC. As the results, nine products including spiroiminodihydantoin and guanidinohydantoin nucleosides in addition to the 8-bromo derivative were detected. The yield of the 8-bromo derivative was ca. 20% of the consumed deoxyguanosine under neutral conditions. The nine products were also detected in the reaction by eosinophil peroxidase or myeloperoxidase in the presence of H_2O_2 and Br^- . To examine the reactivity of the 8-bromo derivative, 8-bromoguanosine was incubated with cysteine at neutral pH and 37 °C. Two products were detected by HPLC, and were identified as an 8-substituted guanosine adduct by cysteine (Cys-Guo) and guanosine. These results suggest that HOBr causes complex damages in guanosine nucleosides and guanine moieties of RNA and DNA in humans.

グアノシンと次亜臭素酸の反応生成物

鈴木 利典、中村 明日香、小坂 綾、犬飼 道代

就実大・薬

次亜臭素酸(HOBr)は、好酸球ペルオキシダーゼやミエロペルオキシダーゼによりヒト体内で生成し、生体防御において大切な役割を担っている。HOBrとグアノシンの反応では、8-ブロモグアノシンの生成が報告されているが、それ以外の生成物に関する情報は乏しい。この研究では、アセチル化したデオキシグアノシンとHOBrの反応をHPLCで解析した。その結果、8-ブロモ体に加え、スピロジイミノヒダントイン体やグアニジノヒダントイン体など計9種の化合物の生成を確認した。中性条件下での8-ブロモ体の収率は、デオキシグアノシン消費量の約20%であった。この9種の生成物は、臭化物イオン存在下の好酸球ペルオキシターゼおよびミエロペルオキシターゼの系においても生成することを確認した。次に8-ブロモ体の反応性を検討するため、8-ブロモグアノシンとシステインを中性条件下37°Cで温置すると2種の化合物が生成した。この生成物は、8位にシステインが置換した8-システニルグアノシン(Cys-Guo)と8位の臭素が還元的に脱離したグアノシンであった。これらの結果は、HOBrは生体内のグアノシンヌクレオシドや核酸中のグアノシン残基に複雑な損傷を与える可能性があることを示している。