

## P-055

Syntheses and transnitrosation activity of novel *N*-nitrosothioproline containing sulfur atoms

Chiharu Saso, Keiko Inami, Masataka Mochizuki

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Nitric oxide (NO) has important physiological roles such as vascular relaxation, inhibition of platelet aggregation and anti-tumor activity. NO reacts with thiols to form *S*-nitrosothiols, and plays a role in NO signaling. Non-mutagenic *N*-nitrosothioproline has been reported to nitrosate thiols such as glutathione. Therefore *N*-nitroso compounds containing sulfur atoms can serve possible NO-releasing agents of lead compounds.

In this study, *N*-nitrosothioproline analogues were synthesized and the formation of *S*-nitrosoglutathione was quantified under acidic conditions. The *N*-nitrosothioproline analogues showed the transnitrosating activity. Among the analogues containing a sulfur atom either in the ring or as a substituent, the thiazolidines produced a slightly higher quantity of *S*-nitrosoglutathione than the analogue with a thioamide group. Furthermore, a compound containing sulfur atoms both in the ring and as a substituent exhibited the highest transnitrosating activity. To evaluate DNA damage of the synthesized compounds, their mutagenicity was assayed in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98.

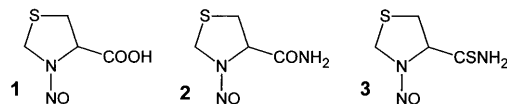
チオール基あるいはチオアミド基をもつ新規含硫 *N*-ニトロソ化合物の合成と活性評価

佐宗千春、稲見圭子、望月正隆

東京理大薬

生体内で重要な役割を担う一酸化窒素(NO)は、グルタチオンなどのチオール残基にNOが移動し*S*-ニトロソチオールを形成して運搬・貯蔵され、*S*-ニトロソチオールからNOを放出するといわれている。チオール残基に効率よくNOを移動する化合物が、NO放出剤として有用であり、様々な医薬品のリード化合物になると考えた。

非変異原性の *N*-ニトロソチオプロリン **1** はチオール残基に対するNO移動能を有することがわかっている。そこで、*N*-ニトロソチオプロリンの構造を基盤として分子内に硫黄原子を含む化合物 **2, 3** を合成した。合成した化合物について、グルタチオンとの反応で生成する *S*-ニトロソグルタチオン量を指標にNO放出能を測定した。その結果、合成した含硫 *N*-ニトロソ化合物はいずれの化合物もNO放出能を示し、NO放出能は **3** > **1** ≧ **2** の順に高かった。合成した含硫 *N*-ニトロソ化合物について *Salmonella typhimurium* TA100 および TA98 を用いて変異原性を試験し、医薬品のリード化合物としての可能性を検討した。



## P-056

Establishment of an *in vitro* toxicity assessment system for nanomaterialsEmi Fukai<sup>1,2</sup>, Masatoshi Watanabe<sup>2</sup>, Hitoshi Nakagama<sup>1</sup>, Yukari Totsuka<sup>1</sup><sup>1</sup>Div. Cancer Dev., Natl. Cancer Ctr. Res. Inst., <sup>2</sup>Grad. Sch. Engineering, Yokohama Natl. Univ.

Nanomaterials (NM) are utilized in various fields and safety assessment is therefore urgently required. To date, it has been suggested that inflammatory responses via macrophage commitments are considered as one of the mechanisms for genotoxic action of nanomaterials. In the present study, we established an *in vitro* toxicity assessment systems for NM based on their genotoxic activity. A human alveolar adenocarcinoma cell line, A549, and a murine macrophage, RAW264.7, were exposed to nano-magnetite (MGT), and cell viability and cellular uptake of MGT were then examined. In RAW264.7, a decrease of cell viability were observed in accordance with the increase of cellular uptake of MGT. Neither significant toxicity or MGT uptake was observed when A549 alone was exposed to MGT. We are now investigating whether cytotoxicity or genotoxicity on GDL1 cells induced by MGT would be altered by coexistence of RAW264.7.

ナノマテリアルの *in vitro* 毒性評価システムの確立深井瑛美<sup>1,2</sup>、渡辺昌俊<sup>2</sup>、中釜齊<sup>1</sup>、戸塚ゆかり<sup>1</sup><sup>1</sup>国立がんセンター発がんシステム、<sup>2</sup>横浜国立大学大学院

ナノマテリアルは、近年様々な分野で利用されており、環境や人体への影響が懸念されている。これまでの研究から、ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムの一部として、マクロファージを介した炎症作用が関与することが示唆されている。そこで本研究ではナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づいた *in vitro* 毒性評価システム確立の検討を行うことを目的とした。ヒト肺胞上皮腺癌由来である A549 とマクロファージである RAW264.7 を使用し、マグネタイト曝露後の細胞内への取り込みおよび生存率の解析を行ったところ、A549 においては顕著な取り込みはみられず、生存率の有意な変化もみられなかったが、RAW264.7 においては濃度依存的に取り込み量の増加がみられ生存率も有意に減少していた。現在、A549 に対するマグネタイトの細胞毒性が、RAW264.7 の共培養下で変化するか否かについて検討中である。更に、マグネタイトによる変異原性が RAW264.7 共培養下で変化するか否かについても、gpt delta トランスジェニックマウスより樹立した細胞株である、GDL1 細胞を用いて検討する予定である。