

P-023

Mutagenicity of ω -3 fatty acid peroxidation products in the Ames testPetr Grúz¹, Masatomi Shimizu^{1,2}, Kei-ichi Sugiyama¹, Masamitsu Honma¹¹Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences, ²Tokyo Healthcare University

The present nutritional guidelines emphasize increased consumption of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) to prevent cardiocirculatory diseases. The increased exposure of general population to the PUFAs of marine and seed origin, which easily oxidize to aldehydic products known to form DNA adducts, warrants further investigation of their potential genotoxic risks.

We have examined the mutagenicity of 2 lipid peroxidation products of the most abundant ω -3 fatty acids in human tissues and diet, i.e. 4-hydroxyhexenal (4-HHE) and 2-hexenal (2-HE) derived from docosahexaenoic acid and linolenic acid, respectively. Both 4-HHE and 2-HE induced base substitutions in the TA104 and TA100 Ames tester strains in a dose dependent manner. The mutagenicity was dependent on the presence of the Y-family DNA polymerase RI. Promotion of frameshift mutagenesis such as the -2 and -1 frameshifts in the TA98 and TA97 Ames tester strains was not observed. The mechanisms of lipid peroxide mutagenicity and implications for human health will be discussed.

 ω -3 系多価不飽和脂肪酸の過酸化反応から生成されるアルデヒド類の変異原性に関する研究グルーズ ピーター¹、清水 雅富^{1,2}、杉山 圭一¹、本間 正充¹¹国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部、²東京医療保健大学

疾病予防の観点から、近年 ω -3 系多価不飽和脂肪酸の食事やサプリメントによる摂取が推奨されている。一方で、これら多価不飽和脂肪酸は酸化されやすく、生じた過酸化物がさらに代謝、還元、分解されることで、DNA に付加しやすい多種類のアルデヒドを生成することが知られていることから、遺伝毒性を誘発する可能性が危惧されている。そこで我々は、 ω -3 系多価不飽和脂肪酸から生成され、ヒト組織や食品中にも含まれている 2 種類のアルデヒド 4-hydroxyhexenal (4-HHE) と 2-hexenal (2-HE) の変異原性を Ames 試験により検討した。その結果、TA100 及び TA104 株を用いた Ames 試験では、4-HHE、2-HE とも濃度依存的な復帰変異コロニー数の増加傾向が認められたが、TA97 及び TA98 株では、同傾向は認められなかった。以上の結果は、 ω -3 系多価不飽和脂肪酸由来の 4-HHE、2-HE が変異原性を有している可能性があること、更にその変異メカニズムは、塩基置換型であることを示唆している。

P-024

Bacterial Mutagenicity Study Group (BMS) collaborative study by 19 research institutes: data collection for Ames test of 20 kinds of reagents that are often used in chemical synthesisAtsushi Hakura¹, Takumi Awogi², Masayuki Kato³, Kei-ichi Sugiyama⁴¹Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd.,²Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.,³CMIC Bioresearch Center Co., Ltd.,⁴Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences

Industrial products such as drug medicines, agricultural chemicals, and cosmetics, contain impurities remaining from synthetic processes. However, surprisingly little adequate Ames test data from for these impurities are available. In this collaborative study, 20 different widely-used synthetic reagents without Ames test data were tested for mutagenicity according to the OECD guideline. In addition, 2 *in silico* Ames test prediction of these compounds were done using Derek Nexus and LeadScope softwares.

Among the 20 compounds, the Ames test results and *in silico* prediction were consistent with 16 compounds. Bis(pinacolato)diboron, propanephosphoric acid anhydride, and *p*-toluenesulfonic anhydride were positive or equivocal in the Ames test, but negative in *in silico* analysis. On the other hand, ethyl cyano(hydroxyimino)acetate was negative in the Ames test, but positive or equivocal in *in silico* analysis.

19 研究機関による BMS 共同研究：化学合成で汎用される試薬 20 種類の Ames 試験データの収集羽倉 昌志¹、青儀 巧²、加藤 雅之³、杉山 圭一⁴¹エーザイ (株) 筑波安全性研究部、²大塚製薬 (株)、³(株) シミックバイオリサーチセンター、⁴国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

医薬品、農薬、化粧品等の産業製品には、製造工程で使われる合成試薬が不純物として含まれる。しかしながら、適切な実験条件で行われた合成試薬の Ames 試験データは意外に少ない。本共同研究は、汎用されるものの Ames 試験データがない合成試薬 20 種類の Ames 試験を OECD ガイドラインに準じて実施した。さらに、2 種類の *in silico* ソフト (Derek Nexus と LeadScope) を用いてこれら化合物の Ames 試験結果を予測した。

20 化合物の内、16 化合物の Ames 試験結果は *in silico* の予測結果と一致していたが、4 化合物については一致していなかった。ビス (ピナコラト) ジボラン、プロパンホスホン酸無水物と *p*-トルエンスルホン酸無水物は、Ames 試験で陽性又は不確かであったが、*in silico* では陰性と予測された。一方、(ヒドロキシイミノ) シアノ酢酸エチルは、Ames 試験で陰性、*in silico* で陽性又は不確かと予測された。