

菊池ら(住友化)は、緑藻(*Chlorella vulgaris*), 珪藻(*Nitzschia closterium*), 藍藻(*Anabaena flos-aquae*)の3種類の藻類を用いてフェニトロチオンの代謝・濃縮性をDDTと比較した。フェニトロチオンの藻類での濃縮率は約45~105倍であり、DDTの約1/10~1/800であった。フェニトロチオンは藻類中でおもに酸化, 脱メチル化, 加水分解を受けて代謝されたが, 代謝速度は*A. flos-aquae*で最も速く, 他の2種類とは異なった挙動を示した。また, 暴露した藻類をフェニトロチオンを含まない培地に移すと, フェニトロチオンおよびその分解物は速やかに排泄され, DDTの実験結果とは対照的であった。一方, 細胞膜や細胞壁を変化させることなく, これらの藻類に紫外線を照射して得た死細胞では, フェニトロチオンはまったく代謝されず, また, 清水に移しても菌体中のフェニトロチオンはほとんど排泄されなかった。死細胞でのフェニトロチオンの濃縮倍率は生細胞の約2倍であり, 吸収・代謝・排泄機能が濃縮性に重要な役割を果たしていることを示した。

以上, 興味ある実験結果をできるだけ多く紹介したつもりであるが, 発表内容が豊富でしかも多岐の分野にわたっているため説明不足の点はご容赦を願いたい。

Ve Metabolism of pesticides and xenobiotics in man in comparison with other mammalian species

住友化学工業株式会社 金子 秀雄

Poster Veの主題は人と他の哺乳動物との比較代謝で

ある。農薬および一般化学物質の標的動物はヒトと考えられるがヒトそのものの毒性試験および代謝研究を広汎にかつ詳細に行なうことは困難である。そこで他の哺乳動物とヒトとの比較代謝を行ない種差を明確にすることは実験動物から取得したデータをもとにしてヒトでの毒性および代謝を推測する際に重要である。

Hawkins (UK) は人における代謝のモデル実験動物として何が最適であるかを検討し報告した。Fig. 1に示すように系統発生的に霊長類がヒトに最も近い。しかしながら, 現在のところ実験動物の入手の容易さ, 個体数の確保, 実験装置および実験技法の簡易さ, 価格等の要因により代謝研究にはラット, マウスおよび犬が賞用されている。代謝における種差を与える因子には bio-kinetics (吸収・排泄・分布) と biotransformation (phase I, II) がある。またこれらに加えて胆汁排泄能および腸内細菌の性状と分布状態も種差を与える要因である。投与薬物の血清中での半減期, 代謝系酵素 (mono-oxygenase, glucuronyl transferase および epoxide hydrazase) の活性および数種の化学物質の代謝経路およびそれらの代謝物の割合を動物間で比較すると霊長類がラット, マウスおよび犬に比べてヒトにより近い代謝を有することが認められた。現在までの比較代謝の結果より, 他の哺乳動物に比べて一般的にヒトにより類似した代謝様式を有しているのは霊長類で, なかでも Old World monkeys がヒトでの代謝のよりよいモデル実験動物となりうる場合が多いと報告した。

Hayes (USA) はこれまでのヒトにおける毒性および代謝研究例について報告した。従来, 治療目的以外の化学物質のヒトにおける研究は, それに被曝する可能性の

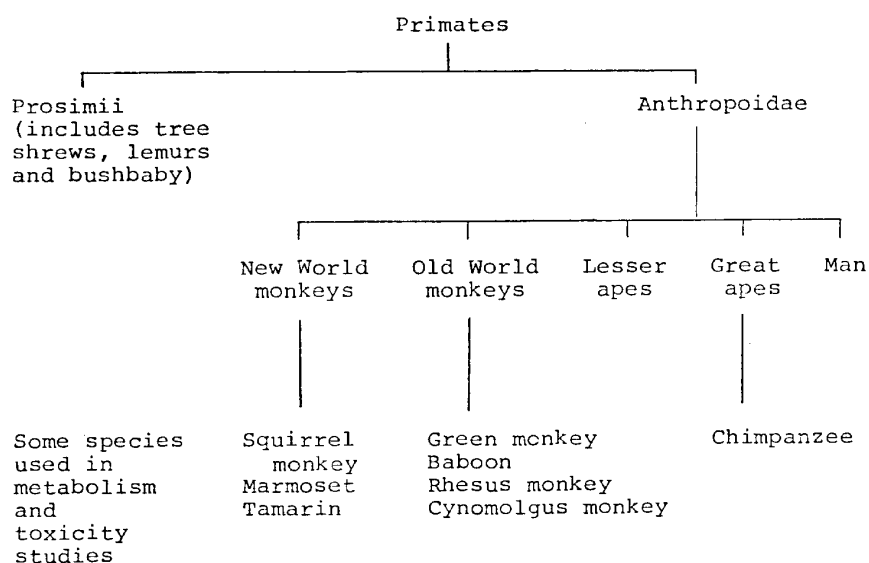


Fig. 1 The evolutionary relationship of man to other primates.

Table 1 Initial rates of the ester linkage hydrolysis of cypermethrin by rat and human hepatic esterases in the absence of oxidative cofactors.

Species	Rates (nmol·min ⁻¹ ·mg ⁻¹)		<i>trans/cis</i>
	<i>trans</i>	<i>cis</i>	
Rat	1.52	0.23	6.6
Human	12.1	9.83	1.2

ある労働者（散布者、製剤者および生産者等）かまたは volunteer によってなされてきた。多くの有用な情報は労働者から得られる場合が多いもののその際の被曝量は間接的にしか推定できない。一方、volunteer における研究は投与量および投与経路を自由に選択できかつ定量的に代謝研究が行なえる利点を有する。これまでに少なくとも 92 種の農薬およびその関連物質の研究が volunteer によってなされ、国別では USA (152 例) および UK (24 例) が多く、その他の国では非常に少ない。しかしながら 1973 年来 volunteer による研究例は減少してきていると示した。

Eadsforth (UK) らは cypermethrin (*trans/cis*, 1/1) を 6 人に 0.25~1.5 mg/人の割合で 1 回経口投与し、投与後 1 日間の尿を採取し、その酸側成分である 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-cyclopropane carboxylic acid (遊離型および抱合体) をカラムクロマトグラフィーおよび GC-MS により分離定量した。*trans* 体では投与量の 66~84% が、一方、*cis* 体では 40~62% が尿に排泄された。これにより cypermethrin の人間における主要代謝経路はラットおよびマウスと同様にエステル結合の開裂であることを示すとともに、これらの技法を用いることにより、生産、製剤および散布中の労働者の被曝量をモニタリングできることを示した。

また Croucher (UK) らはラットおよびヒトの肝臓から粗精製されたエステラーゼによる *in vitro* での cypermethrin のエステル結合の加水分解速度を測定し、ヒトはラットよりも約 8~43 倍速やかに加水分解しかつラットで認められる *trans/cis* の立体選択性を有しないことを示した (Table 2)。

Fitzloff (USA) らは、ヒトおよびラットの肝マイクロソームでの lindane の代謝分解を検討したところ、*cis*-dehydrochlorination が両者で起こり 346/5-PCCHE (beta-1,3,4,5,6-pentachlorocyclohex-1-ene) を生じることを示した。しかしながらこの代謝物からはエポキシサイドは生成せず lindane の酸化的代謝物である cyclohex-

anols および chlorophenols はこのエポキシサイドを経由するのではなく活性酸素の挿入によって生ずることを示唆した。

他の報告はおもにラットを用いた代謝研究例であった。

Tashiro (武田薬) らは TI-78, *S,S*-[2-(dimethylamine) trimethylene]bis(benzenethiosulfate) がラットで蓄積性を示さず、またその主要代謝反応は -S-SO₂-結合の開裂、S のメチル化および S の酸化反応であることを示した。

Kaneko (住友化) らは 8 種ピレスロイド系化合物 (アルコール側成分は α -cyano-3-phenoxybenzylalcohol または 3-phenoxybenzylalcohol) のラットでの *in vivo* および *in vitro* での吸収、排泄、代謝反応を比較検討した。 α -CN 基の導入によりある酸側成分 (*cis*-chrysanthemic acid および 2-(4-chlorophenyl)isovaleric acid) を有するものはもとの一級アルコールタイプのものに比べてより容易にエステル結合の加水分解を受け、また biodegradability があがることを示した。また肝臓および血液のカルボキシエステラーゼによる 8 種ピレスロイド化合物の加水分解を調べると両者で基質特異性が異なることを明らかにした。

Crayford (UK) らは ¹⁴C-nitralin をラットに投与すると数日間で投与 ¹⁴C 量のほぼすべてが排泄されることを、また代謝経路はニトロ基のアミノ基への還元、*N*-脱プロピル化および側鎖の酸化で、これらの反応により生じた代謝物はさらに benzimidazole 誘導体や 7-amino-2-ethyl-5-methylsulphonyl-1-propylbenzimidazole に変換することを示した。

Tanoue (日曹) らは sethoxydim をラットに 4 種のスケジュールで投与し速度論的に解析して、この化合物の蓄積性の可能性が少ないことを示した。主要代謝経路は S の酸化、*N*-脱エトキシ化であることが明らかにした。

Winkler (USA) らは propetamphos をラットに投与すると放射能はおもに尿と呼吸に排泄され、尿中主要代謝物は acetone および acetoacetate 部分を含む揮散性代謝物であることを示した。

Sakamoto (農薬検) は ¹⁴C-ETU (ethylenethiourea) を pigmented および albino quail に投与し前者にのみ眼球に ¹⁴C が残留することを示すとともに、ETU はメラニンに対して親和性を有しないものの ETU 由来の ¹⁴C がメラニン生合成過程でメラニンに取り込まれることを明らかにした。

Macholz (GDR) らは、 α , γ -HCH (hexachlorocyclo-

hexane) の代謝中間体を検索したところ、臓器中に α -HCH からは 346/5-(β)PCCH を γ -HCH から 36/45-(γ)PCCH を見いだしたが β -HCH からは PCCH のいかなる異性体も検出できないと報告した。また通常ラットと gnotobiotic ラット間で γ -HCH の代謝を比較し、腸内細菌が γ -HCH の代謝に影響を与えていることを明らかにした。

Vf New approaches to xenobiotic metabolism studies

日本特殊農薬製造株式会社 上山 功夫

このセクションは、座長栗原紀夫氏(京大)のもとに全部で11題の発表が行なわれた。その内訳は、*in vitro* 系の実験について5題、GC-MSなどの機器分析に関するもの4題、環境科学に関するもの2題であった。

Nakatsugawa and Tsuda (USA) は、*in vitro* 実験と *in vivo* 実験とのギャップを埋めるものとして従来より行なわれている肝細胞浮遊法と肝灌流実験法の問題点を二つに絞って講演した。第1点は浮遊液ないし灌流液に用いる溶液に加える蛋白質および基質の濃度の問題で、基質によっては細胞内への取り込み量がきわめて大きく予想以上に激しく細胞内酵素に影響を与えたり、逆に加えた蛋白質に結合してしまって、実質濃度が低い場合があるという点で、これらのことは、*in vitro* 実験よりさらに慎重に決定しなければならないとしている。第2点は肝組織における細胞の不均質性の問題である。門脈周辺細胞と中心静脈周辺とでは細胞が外見的にも酵素学的にも違っており、また疎水性である農薬は受動輸送的に拡がり、徐々にシヌソイドに沿って移動し、その間に受ける代謝的反応は決して均一ではないことなどを示した。

Toeda ら(東農大)は、thiolothionate 型の有機リン剤がラット肝ホモジネート中で異性化ないし、disulfide 化されることを明らかにした(図1)。従来これらの反応は熱や光ないしは MCPBA などの過酸化剤によって起こることは知られていたが、演者らは酵素源としてラット肝ホモジネートを、基質として phenthoate などを、

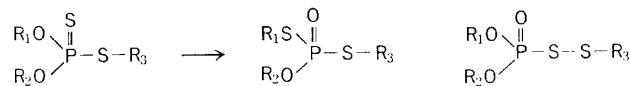


図 1

分析法として GC-MS-MF を用いることによって、生物試料中でもこの反応が起こることを証明したものである。機構的にはまず酸化脱アルキル化が起こり、異性化後再アルキル化するものと推定した。

有機リン系殺菌剤 kitazin-P の P-S-benzyl 部位の生物学的開裂については、P-S 部位と S-benzyl 部位の2か所があることが知られているが、Kodama ら(茨城大)は、豚肝臓より NADPH チトクローム C レダクターゼを精製し、再構成系によってこの反応を詳細に調べた。この酵素は DEAE セルロースによって P-450a と P-450b に分画され、その両者とも NADPH とホスファチジルコリンによって上記基質を代謝分解するが、P-450a が両結合を切断するのに、P-450b は P-S 部位のみであるとの興味ある結果を発表した。

植物の細胞培養を農薬の代謝研究に応用した報告が二つ発表された。Haque ら(FRG)は、小麦、大豆、ニンジン各細胞培養液に ^{14}C で標識した dichlofluanid, lindane, PCP などを処理し、生成する代謝物を調べたところ、dichlofluanid は $^{14}\text{CO}_2$ が多く、lindane は揮散してウレタンフォームにトラップされたが、PCP では気体状の割合は少なかった。PCP は用いる植物体によって様子が異なり、また代謝物として pentachloroanisole が見いだされた。これは植物体での PCP のメチル化を証明した最初の報告である。

Ōhori and Aizawa (三菱化成) はリング葉肉細胞培養液に、 ^{14}C -fluoroimide を 10 ppm の割合で添加する実験を行ない、代謝経路図を従来得られている *in vivo* 系と比較した(図2)。全体としてほぼ類似した結果が得られているが、(3)については、intact な植物体からは見いだされておらず、多量の fluoroimide の処理によって生合成し、精製後 MS, NMR などによって同定した。このように、植物細胞培養による農薬の代謝研究は、微生物や光分解などの複雑な要因が実験系に入らず、さらに植物体表面のクチクラ層などの障壁を取り除いた結果、

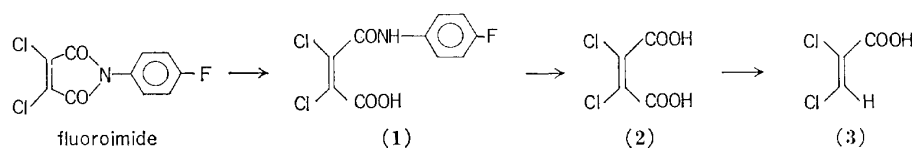


図 2