

Title	α-ヒドロキシニトロサミンの生物活性と反応性に対するアルキル基の効果
Sub Title	
Author	長部, まり子(Osabe, Mariko) 安生, 孝子(Anjo, Takako) 武田, 啓(Takeda, Kei) 望月, 正隆(Mochizuki, Masataka) 岡田, 正志(Okada, Masashi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1984
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.29 (1984.) ,p.102- 103
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学会講演要旨
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000029-0108

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ニトラミンの代謝と突然変異原性

鈴木恵真子*, 関口奈保子, 望月正隆, 岡田正志*

〔日本癌学会 第42回総会 (1983年10月, 名古屋) で発表〕

〔目的〕 ニトラミンはニトロサミンと同様に環境中に存在する。ニトラミンのラット肝ミクロソームによる代謝は既に報告した。今回はさらに *in vivo* と単離肝細胞における代謝を検討し、*in vitro* 代謝と比較した。またニトラミンによる突然変異原性発現の機構をさらに詳しく検討した。

〔実験〕 標品のニトラミンは対応するニトロサミンの光酸素化または過酸化で合成した。代謝には Sprague-Dawley 雄ラットを用い、*in vivo* 代謝は経口投与後の尿中代謝物で検討し、*in vitro* 代謝はコラゲナーゼ灌流法で調製した単離肝細胞を用いて行った。代謝産物はガスクロマトと高速液体クロマトで単離同定した。

〔結果〕 ジブチルニトラミン (DBNO₂) の *in vivo* 代謝ではグルクロニドを含む7種のニトラミンを単離同定した。DBNO₂ の代謝様式は対応するニトロサミンの場合と同様で、主として ω と $\omega-1$ 酸化によるが、DBNO₂ からは α -水酸化を経て生成したモノブチルニトラミンが単離同定できたことが特徴である。単離肝細胞によるジエチルニトラミンと DBNO₂ の代謝はミクロソームによる代謝と同様、 α -酸化が主代謝経路であった。ジアルキルニトラミンはラット肝ミクロソームの存在下でのみ変異原活性を発現するが、モノアルキルニトラミンは直接的な変異原である。ニトラミンの突然変異原性の強さは対応するニトロサミンよりも弱く、代謝活性体であるモノアルキルニトラミンの反応性が対応するニトロサミンの代謝活性体である α -ヒドロキシニトロサミンの反応性に比べてはるかに小さいことと一致した。

〔結論〕 ラットにおけるニトラミンの *in vivo* および *in vitro* 代謝様式はニトロサミンの代謝と同様であり、突然変異原性の発現は α -水酸化を経由する。(厚生省がん研究助成金による)

* 東京生化学研究所

α -ヒドロキシニトロサミンの生物活性と反応性に対するアルキル基の効果

長部まり子*, 安生孝子*, 武田 啓*, 望月正隆, 岡田正志*

〔日本癌学会 第42回総会 (1983年10月, 名古屋) で発表〕

〔目的〕 ジアルキルニトロサミンは代謝活性化により α -ヒドロキシニトロサミンとなり発癌性および突然変異原性を示す。 α -ヒドロキシニトロサミンの合成と、その水溶液中での安定性および細菌に対する突然変異原性は既に報告した。そこで、さらに α -ヒドロキシ体の哺乳動物細胞に対する効果をチャイニーズハムスター V79 細胞の突然変異原性と細胞毒性で検討し、また、チオフェノールとデオキシリボヌクレオシドに対するアルキル化活性を測定して、これらの生物活性と化学的性質に及ぼすアルキル基の効果を検討した。

〔実験〕 *N*-ニトロソ-*N*-ヒドロキシメチルアルキルアミン（アルキル＝メチル，エチル，プロピル，ブチル）を合成し，ガスクロマトグラフィーと高速液体クロマトグラフィーでアルキル活性化を測定した。V79細胞の突然変異原性はウアバイン耐性を指標として測定した。

〔結果〕 V79細胞に対する突然変異原性はアルキル基により異なり，メチル>エチル>プロピル，ブチルの順となった。細胞毒性とアルキル化活性の強さも同じ順で，互いに高い相関を示した。細菌に対する突然変異原性との相関は大腸菌 WP2 と WP2 hcr⁻ に対しては低かったが，サルモネラ TA1535 に対してはよく相関した。さらに，既報の α -ヒドロペルオキシ体および α -アセトキシ体，または単離肝細胞存在下でのジアルキルニトロサミンの V79細胞に対する生物活性ともよい相関を示した。

〔結論〕 ジアルキルニトロサミンの代謝活性化で生じる α -ヒドロキシニトロサミンの V79細胞と細菌に対する突然変異原性，およびアルキル化活性を主とする化学的反応性はアルキル基の効果を強く受け，互いに高い相関性を示した。（文部省がん特別研究費による。）

* 東京生化学研究所

イミノスチルベン類の亜硝酸処理による生成物の構造と変異原性

武田 啓*, 関口奈保子, 望月正隆, 岡田正志*,
金谷浩子**, 武田 寧**

〔日本環境変異原学会 第12回大会（1983年10月，徳島）で発表〕

長期間連用する可能性のある医薬品と亜硝酸との相互作用による変異原性物質の生成は，医薬品の安全性評価の上で重要な問題である。向精神薬として多用されているイミノスチルベン類が亜硝酸処理によって直接的な変異原性を発現することは既に報告した。そこで，イミノスチルベン骨格を持つ化合物である *N*-メチルイミノスチルベン (I) の亜硝酸処理により生成する変異原性物質の構造を決定するとともに，オピプラモール (II) より生じる変異原性物質の構造を推定し，カルバマゼピン (III) についても検討を行った。

〔実験〕 検体を酸性 (pH 3) の水溶液中または酢酸中，10倍モルの亜硝酸ナトリウムと 37°C で4時間反応させ，生成物をアルミナカラムクロマトグラフィーで分離し，変異原性をサルモネラ TA100 と TA98 による Ames 法で検定した。

〔結果と考察〕 I の酢酸中での主反応生成物は環縮小により生じた *N*-メチルアクリドン (Ia) でその収率は 44% であった。Ia には変異原活性がなく，直接的な変異原性を示す生成物は 2-ニトロ-*N*-メチルアクリドン (Ib) であることを Ia のニトロ化で別途合成した標品と比較して同定した。Ib の収率は 1% で，その変異原性の強さ (revertants/nmol/plate) は 7000 (TA100) と 15000 (TA98) であり，I と亜硝酸との反応液の示す変異原性は Ib により説明できた。

II と亜硝酸の水溶液中での主反応生成物は 9—10位二重結合への亜硝酸の付加体 (IIc) (収率 28%) と環縮小による *N*-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ]プロピル}アクリドン (IIa) (収率 13%) であったが，IIa と IIc には変異原性がなかった。直接的な変異原性を示す生成物 (IIb) (収率約 0.03%) は微量であったが，I の場合から類推して IIa のニトロ体と考え，IIa のニトロ