

Title	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
Sub Title	
Author	武田, 啓(Takeda, Kei) 関口, 奈保子(Sekiguchi, Naoko) 望月, 正隆(Mochizuki, Masataka) 岡田, 正志(Okada, Masashi) 金谷, 浩子 武田, 寧
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.103- 104
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=AN00062898-00000029-0109

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.

〔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

化で合成した 2-ニトロ体と比較したところ、アルミナ薄層クロマトグラフィーにおける Rf 値と IR スペクトルが一致した。厚生省がん研究助成金による。

* 東京生化学研究所

** 食品薬品安全センター・秦野研

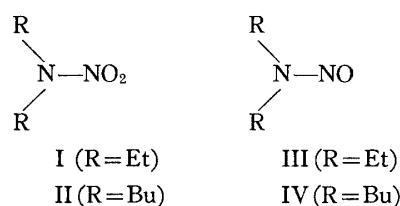
N-ニトロソおよび N-ニトロジアルキルアミンの 単離肝細胞による代謝と変異原性の相関

鈴木恵真子*, 長部まり子*, 望月正隆, 岡田正志*

〔日本環境変異原学会 第12回大会 (1983年10月, 徳島) で発表〕

N-ニトロジアルキルアミンの変異原性は薬物酸化酵素系により α 水酸化を受けて発現する。ミクロソームによる N-ニトロジアルキルアミン (アルキル=メチル~ブチル) の α 水酸化率と変異原性の強さはよく相関し, アルキル鎖の長い方が α 水酸化率が高く変異原性も低濃度で発現する。N-ニトロジアルキルアミンについても同様の結果が得られた。しかし, 発癌性および毒性はアルキル鎖が長い方がむしろ弱く, 変異原性の強さとは必ずしも相関しない。そこで, 今回は活性化系として単離肝細胞を用い, 代謝と変異原性を検討した。

〔実験〕 Sprague-Dawley 雄ラット (6~8 週令) にフェノバルビタール・Na を連続 3 日間 100 mg/kg ずつ腹腔内投与し, コラゲナーゼ灌流法で調製した単離肝細胞 (Viability 86% 以上) の懸濁液 (0.5 or 1.0×10^7 cells/ml in Leibovitz L 15) 8 ml に, *E. coli* WP 2 uvrA/pKM 10 l の培養液 (1×10^9 cells/ml) 1.6 ml を加え, CO₂/O₂ (5/95) 混合ガスを導入後, 検体の DMSO 溶液 20 μ l (または 40 μ l) を加えた。37°C で一定時間振盪後, 変異原性試験と代謝物の分析を同時に行った。



〔結果と結論〕 N-ニトロジエチルアミン (I) と N-ニトロジブチルアミン (II) の α 水酸化はミクロソームとは逆に I の方が II よりも高く, これと一致して変異原性も I の方が高くなった。N-ニトロジエチルアミン (III) と N-ニトロジブチルアミン (IV) においては活性化代謝はほぼ同程度と認められ, 変異原性の強さは III \geq IV とミクロソームの場合とは異なった。以上の結果, N-ニトロジアルキルアミンと N-ニトロソジアルキルアミンの活性化系としては, 単離肝細胞の方が S9 mix またはミクロソームよりも, *in vivo* における発癌性と毒性の結果をよりよく反映することが明らかとなった。厚生省がん研究助成金による。

* 東京生化学研究所