

P6-38 p53 ノックアウトマウスにおける aminophenylnorharman の肝臓薬物代謝酵素誘導と肝発がん

○飯高 健¹、白井 紀充¹、堀井 郁夫¹、塚本 徹哉²、立松 正衛²

¹ファイザー（株）中央研究所 安全性研究統括部、²愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部

Relationship between hepatic enzyme induction and carcinogenicity in the p53 deficient mice treated with aminophenylnorharman

○Takeshi IIDAKA¹、Norimitsu SHIRAI¹、Ikuo HORII¹、Tetsuya TSUKAMOTO²、Masae TATEMATSU²

¹Worldwide Safety Sciences, PGRD Nagoya Laboratories, Pfizer Japan Inc.、²Division of Oncological Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute

一般演題 (ポスター)

【目的および方法】 Aminophenylnorharman (APNH) は、主にタバコ、加熱食品等に含まれる heterocyclic amine で、S9mix 存在下で Salmonella typhimurium TA98、YG1024 に変異原性を示すことが知られている。我々は先に F344 ラットにおける発癌 initiation assay で APNH が initiation 活性を有することを明らかにした。また、雌雄 p53 ノックアウト (KO) マウス (+/-) および wild type (+/+) に APNH を 40 週間混餌投与 (0、3、10、30 ppm) し、投与群での肝発がんの増加 (+/-、+/+ と同程度) を認めた。今回、40 週間混餌投与で認められた肝臓腫瘍における p53 遺伝子変異を PCR-SSCP 法により検索した。さらに、APNH の肝臓における代謝と発がんとの関連性について検討するため 5 週齢の雌雄 p53KO マウス各 genotype (+/+, +/-、-/-) に APNH を 1 週間混餌投与 (3、10、30、100 ppm) し、肝臓より抽出した RNA を用いて、real-time RT-PCR 法により cytochrome P450 (CYP) 1A1、1A2 mRNA の発現量を調べた。また、雌 (+/+) の肝臓における DNA adduct の形成を検索した。【結果】 CYP1A1 mRNA の発現が雌雄各 genotype の 100 ppm 群で認められた。CYP1A2 mRNA 発現は明らかではなかった。また、CYP1A1 mRNA の発現量は雌 (-/-) で高った。DNA adduct の形成は投与用量依存性に増加した。なお、肝臓腫瘍組織に p53 遺伝子変異は検出されなかった。【結論】 CYP 1A1 mRNA の発現に相関するかたちで DNA adduct 形成が認められたことより、APNH による発がん性には肝薬物代謝酵素誘導の関与が示唆された。