



Title	環境発癌性物質の代謝的活性化におけるチトクロームP-450酸素の役割に関する研究
Author(s)	山崎, 浩史
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3088032
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	やま	ざき	ひろ	し
	山	崎	浩	史
博士の専攻分野 の 名 称	博	士	(薬	学)
学 位 記 番 号	第	1 0 0 3 2	号	
学位授与年月日	平 成	4 年	2 月	13 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
学 位 論 文 名	環境発癌性物質の代謝的活性化におけるチトクローム P-450 酵素の役割に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	近藤	雅臣	
	教 授	真弓	忠範	教 授
				三村
				務 教 授
				西原
				力

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトの癌の原因の約80%以上は発癌性物質によるものと考えられている。それらの多くはそれ自身では不活性な物質であり、生体内で代謝的に活性化され、その発癌作用を発現することが知られている。近年ヒトを含む各種動物の肝ミクロゾームを用いた研究から、環境中に存在する広範な発癌性物質の代謝的活性化に種々のチトクロームP-450酵素が関与することが指摘されてきた。P-450酵素には異なった機能を持つ多くの分子種が存在し、その1次構造の類似性よりいくつかのファミリーに分類されている。このような構造上の相同性は、動物種間においてある程度基質特異性にも反映されると考えられてきた。しかしながら、最近の研究成果では、発癌性物質の代謝的活性化又は不活性化に関与するP-450分子種に実験動物とヒトとに差異が見られる例も示されており、実験動物での結果が必ずしもヒトへの外挿につながらない場合が認められ、化学物質の毒性発現と生体内代謝の関係につきヒトでの詳細な検討が望まれている。

環境中に多数存在する発癌性物質のうち、ニトロソ化合物の特徴は、タバコ、化粧品及び食品等に広く存在すること、医薬品等に含まれるアミン類から生体内でニトロソアミン類が生成し得ること、並びに発癌性には種差及び臓器特異性があることなどが挙げられる。しかしながら、なかでも強力な発癌性をもつニトロソジアルキルアミン類はP-450酵素によって脱アルキル化反応を受けることは知られているが、その変異原性は検出され難いため、生物活性を指標とする活性化酵素の検討はなされていない。他方、発癌性物質のなかでも比較的初期に発癌性は証明されたものの生体内酵素による代謝的活性化の機構が十分に明らかにされていない物質にアミノアゾ化合物が挙げられる。このように、いくつかの物質の活性化機構には反応に関与する酵素の種類又は活性化への代謝経路に不明な点が多い。環境中の様々な発癌性物質の癌発生機構の解明のためには、物質の生体内での代謝を理解

することが重要である。そこで、本研究においては、従来十分に検討されていない数種の発癌性物質のラット及びヒトP-450酵素による代謝的活性化を調べ、以下の結論を得た。

ニトロソプロパノールアミン誘導体は実験動物に対して肺又は脾に癌を引き起こすが、実験動物及びヒトの各種臓器を酵素源とするAmes試験を用いて検討したところ、主に肝のP-450酵素系においてのみ活性化されることが明らかとなった。これらの代謝活性化酵素には、種差は認められず、P-450酵素によるこれらの活性化機構は類似することが考えられる。このことは、ニトロソプロパノールアミン誘導体の癌発生過程において肝のP-450酵素の働きによって生成される中間代謝物の標的臓器における代謝が重要であることを示唆している。

発癌性ニトロソジメチルアミンとニトロソジェチルアミンの活性化をアセチル転位酵素を導入した試験菌株を用いるumu試験で調べたところ、両者ともラットP450E1酵素により活性化されることが判明した。しかも、この活性化には従来考えられていたP-450酵素による α 炭素の水酸化によって生じる反応中間体アルキルジアゾヒドロキシドの非酵素的な脱水反応以外に、アセチル化反応によっても活性化されることが示唆された。このことは、ニトロソアルキルアミンの活性化機構の研究領域において新しい展開となることが考えられる。

P-450酵素による発癌物質の活性化反応は、それぞれの化合物に特異的な分子種によって触媒されており、また癌化の初期に物質自身が基質となりP-450酵素の生合成を促進し、誘導された分子種によって代謝的活性化を受けて発癌性を発揮すると考えられているものもある。強肝癌誘発物質3-メトキシ-4-アミノアゾベンゼンは、ラットP450A2の選択的な誘導作用を持つが、3-メトキシ-4-アミノアゾベンゼン自身はラット及びヒトの幅広いP-450分子種により活性化されることが明らかとなった。この結果は、発癌性物質によって誘導された特異的P-450酵素以外の幅広い分子種によっても3-メトキシ-4-アミノアゾベンゼンが代謝されること示している。このように、発癌性物質3-メトキシ-4-アミノアゾベンゼンにより誘導されるP-450以外にもこの物質自身が代謝され得るという興味深い知見が得られた。

P-450酵素の広範な発癌性物質の活性化の研究に対して、不活性化への関与についての報告はほとんど見あたらない。食品添加物として使用されたことがあるフリルフラミドは強力な変異原性を示すが、動物実験における発癌性はほとんど報告されていない。そこで、この物質の生体での代謝を調べたところ、ヒト及びラットP450A1酵素によりDNA障害能を欠く代謝物に変換されること、そして、一部は異なる機構でNADPH-P-450元酵素によっても不活性化されることが示唆された。今回の結果は、強力な変異原性物質フリルフラミドが生体内酵素により、容易に不活性化されることを示唆している。P450A1酵素は多くの発癌性芳香族化合物の代謝的活性化反応を効率よく触媒することが知られており、本研究の結果は、P450A1酵素の新しい側面を指摘することとなった。

このように環境中の化学物質による発癌作用を解明するためには、実験動物及び特にヒトにおけるP-450酵素の役割に関する理解が必要であり、本研究の成果はP-450酵素の発癌性物質の代謝に関して新しい知見を加えることができた。

論文審査の結果の要旨

数種の発癌性物質のラット及びヒトP-450酵素による代謝活性化について研究し、ニトロソプロパノールアミン誘導体の癌発生過程において肝のP-450酵素の働きによって生成される中間代謝物の代謝が重要であること、ニトロソジメチルアミンとニトロソジェチルアミンの活性化はラットP-450 2E1 酵素により活性化される、また、この活性化には反応中間体アルキルジアゾヒドロキシドの脱水反応以外にアセチル化反応によっても活性化されることを指摘した。

また、3-メトキシ-4-アミノアゾベンゼンはP-450以外にも代謝される経路があり幅広い分子種によって代謝されることを示した。一方、フリルフラマイドは強力な変異原性を示すが動物実験では発癌性を示さないことが知られているが、これはヒト及びラットP4501A 酵素によりDNA障害能を欠く代謝物に変換されること、そして、一部は異なる機構でNADPH-P-450還元酵素によっても不活性化されることを明らかにした。これらの成果はP-450酵素による発癌性物質の代謝に関して新しい知見を加えるもので、博士(薬学)の学位を授与するのに値するものと判定した。