

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	多環式芳香族ジニトロ化合物の変異原発現機構解明のための有機化学的アプローチ				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	岩本 憲人
	研究分担者	所属・職名	京都薬科大・教授	氏名	渡辺 徹志
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	岩本 憲人

講演題目	多環式芳香族ジニトロ化合物の変異原発現機構解明のための有機化学的アプローチ
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】環境中には、benzo[e]pyrene、fluoranthene などの多環式芳香族化合物が大気中の NO_x などによってニトロ化された多環式芳香族ジニトロ化合物(dinitro-PAH)が広く検出されている。三大都市圏で採取した表層土壌及び国内産茶葉数種類に関する 3,6-DNBeP の分布状況の解明結果によれば、いずれの試料も 3,6-DNBeP に汚染されていることが確認されている。一方、人間の髪サンプル中からも 3,6-DNBeP は検出されている。これらの結果は、茶葉が 3,6-DNBeP の暴露源の一つとなる可能性があることを示唆している。3,6-DNBeP の摂取に伴う潜在的な健康リスクを特定するためには、3,6-DNBeP の変異原発現機構の詳細な解明が必須である。これら dinitro-PAH は、DNA 付加体を形成することにより変異原性を示す強遺伝毒性化合物であることが知られている。そのため in vivo における dinitro-PAH の遺伝毒性発現機構の解明に不可欠な DNA 付加体である 3,6-dinitrobenzo[e]pyrene (3,6-DNBeP)と 3,9-dinitrofluoranthene (3,9-DNF)を対象にし、これらの効率的合成法を検討した。また、合成した標品を用いて、マウス各臓器での DNA 付加体形成を観察した。</p> <p>【結果および今後の展望】まず、Dinitro-PAH の変異原発現機構解明のため、3,6-DNBeP と 3,9-DNF の DNA 付加体モデルの効率的合成および新規 dinitro-PAH の DNA 付加体モデルの合成への汎用が期待される合成経路の開発について検討した。生体内で多く検出される dG/dA の C8 位付加体の合成においては、Buchwald—Hartwig の N-arylation により、炭素-窒素結合を形成する手法が効率的であると考えられる。発表者らは、簡便な方法で C8 位にアミノ基を導入した dG/dA 誘導体が、本反応の良好な基質となることを見出した。今回、さらに保護基や脱保護の条件を種々検討し、dG-O⁶ 位無保護の 8-NH₂dG 誘導体をカップリング基質とすることにより、合成工程数の短縮化を達成した。ついで、3,6-DNBeP の DNA 付加体形成作用を明らかにすることを目的に、マウスに 3,6-DNBeP を投与し、各臓器における 8-[6-nitrobenzo[e]pyren-3-ylamino]-2'-deoxyguanosine (dG-C8-NBeP) の生成を観察した。その結果、3,6-DNBeP を腹腔内投与したマウスの肺、腎臓及び肝臓において、合成した標品と同化合物が検出できたことから、3,6-DNBeP 曝露により dG-C8-NBeP が肺、腎臓及び肝臓で形成されたものと考えられる。今後は、3,9-DNF による DNA 付加体形成についても検討する予定である。本研究成果により、ヒト発がんへの関与が疑われる化合物に関する変異原発現機構等に関する基礎的知見が得られることが期待される。併せて、DNBeP の摂取に伴う潜在的な健康リスクを特定するために、茶の消費やその他の暴露源からの DNBeP の露出に関するさらなる研究が必要であると考えられる。</p>