

# 26P-am099

シガレット煙のハムスター膀胱がん抑制効果における代謝活性化の役割

○立松 憲次郎<sup>1</sup>, 森 幸雄<sup>1</sup>, 西川 秋佳<sup>2</sup>(<sup>1</sup>岐阜薬大, <sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研)

【目的】シガレット煙(CS)暴露による *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine(BOP)誘発ハムスター膀胱がんの抑制効果における代謝活性化の役割を検討するため、肝 cytochrome P450(CYP)発現、coumarin 7-hydroxylase(COH)活性、環境発がん物質の変異原活性並びに3種UDP-glucuronyltransferase(UDPGT)活性を検討した。

【方法】6週齢の雄性シリアンゴールデンハムスターを3群に分け、うち2群には週1回10 mg/kg BOPを皮下投与、そのうちの1群には加えて週5回Hamburg II型喫煙装置で1日2回9分間のCS暴露をどちらも4週間行った。その後、肝を採取し、S9及びミクロソーム画分を調整し、前者はAmes preincubation法による変異原活性に、後者はウエスタンブロットによるCYP発現、COH活性の測定及びUDPGT活性の測定に用いた。

【結果】BOP処置は測定した発現と活性に対し変化を与えなかったが、CS暴露は肝CYP1A2と2A8発現をそれぞれ2.6倍と2.7倍に誘導し、COH活性を2.5倍に有意に上昇させた。また、5種ヘテロサイクリックアミン、NNK及びAFB<sub>1</sub>の変異原活性もCSにより1.4~4.1倍に上昇した。一方、BOPの活性化は阻害実験からCYP2Bの関与が判明したが、CS暴露によるCYP2Bタンパクの変化はなく、BOPの変異原活性も上昇しなかった。4-Nitrophenol(4-NP)を基質としたUDPGT活性も1.9倍に上昇したが、bilirubin及びtestosteroneを基質とした活性には変化が認められなかった。

【考察】CSによるBOP膀胱がんの抑制作用は4-NPUDPGT活性の上昇に伴う不活性化の促進によるものと考えられた。今回の報告はCSにより実験的にCYP2Aが誘導された初めての報告である。ヒトでのCYP2A6遺伝子多型は喫煙者においてのみ肺、口腔、大腸がんの発生と関連があることから、ハムスターは喫煙による生理作用を検討する上で重要な実験動物であると考えられた。