

P-025 (O-2)

Difference between child-adult in evaluation of *in vivo* genotoxicity of acrylamide

Naoki Koyama^{1,2}, Aoi Kimura^{2,3}, Manabu Yasui², Shigeaki Takami⁴, Miwa Takahashi⁴, Kaori Inoue⁴, Midori Yoshida⁴, Toshio Imai⁴, Makoto Shibutani^{4,6}, Takuya Suzuki⁵, Kenichi Masumura², Shuichi Masuda¹, Naohide Kinai¹, Tomonari Matsuda⁵, Takehiko Nohmi², and Masamitsu Honma²

¹Grad. Sch. of Nutr. and Environ. Sci. and Global COE Program, Univ. of Shizuoka; ²Div. of Genetics and Mutagenesis, NIHS; ³Shin Nippon Biomed. Lab., Ltd.; ⁴Div. of Pathology, NIHS; ⁵Grad. Sch. of Global Environ. Kyoto Univ.; ⁶Tokyo Univ. Agri. and Tech.

The recent discovery of acrylamide (AA), a potent carcinogen in the frying or baking of variety of foods, raises human health concerns, in particular, for children, because AA is relatively highly contained in snacks, cereals, and baby foods. AA is known to be metabolized by CYP2E1 to glycidamide (GA) which is responsible for genotoxicity and carcinogenicity. The activity of CYP2E1 varies during postnatal development implying that the genotoxic and carcinogenic risk of AA may be different between children and adults. To elucidate the difference genotoxicity of AA to children and adult animals, we treated young or adult male rats (*gpt*-delta transgenic F344 rats 3w, 11w or SD rats 3w, 11w) with 20-80 ppm or 50-200 ppm of AA in drinking water for 28 days, and examined the genotoxicity in the blood, liver, testis. We also analyzed DNA adducts (N7-GA-Gua) derived from GA in the liver, testis, mammary gland and thyroid gland. The genotoxicity of AA in peripheral blood and liver were not severe in these experiments, and did not observe significant difference between the young and adult rats. In contrast, AA caused significant genotoxicity in testis of young rats and it corresponded to the adduct level. We may be more concerned about germinal mutagenicity and reproductive toxicity of children exposed to AA through ordinary foods.

ライフステージ(週齢)を考慮したアクリルアミドの多臓器遺伝毒性評価

小山直己^{1,2}, 木村 葵^{2,3}, 安井 学², 高見成昭⁴, 高橋美和⁴, 井上 薫⁴, 吉田 緑⁴, 今井俊夫⁴, 渋谷 淳^{4,6}, 鈴木拓也⁵, 増村健一², 堀端克良², 増田修一¹, 木苗直秀¹, 松田知成⁵, 能美健彦², 本間正充²

¹静岡県大 生活健康科学研究科, ²国立衛研 変異遺伝部, ³株式会社新日本科学・安全性研究所, ⁴国立衛研 病理部, ⁵京都大学 大学院工学研究科付属 流域圏総合環境質研究センター, ⁶東京農工大学 農学部 獣医学科

食品の安全性において、加熱調理過程で生成するアクリルアミド(AA)が問題になっている。特に、AAはスナック菓子、ベビーフード等に多く含まれていることから、子供への影響が懸念されている。AAは生体内で薬物代謝酵素CYP2E1により、グリシダミド(GA)に変換され、その遺伝毒性や発がん性が増強すると明らかになっている。ヒトおよびラットの幼若期と成熟期では、CYP2E1等の活性に差があり、子供と大人ではAAを摂取した場合の発がんリスクが異なることが考えられる。そこで、本研究ではライフステージ(週齢)の違いによるAAの遺伝毒性感受性の違いを検討した。3週齢(幼若), 11週齢(成熟)の雄ラット(*gpt* delta F344, またはSDラット)にAAを20~80 ppmまたは50~200 ppmの濃度で28日間飲水投与させ、各臓器における遺伝毒性試験[突然変異(肝臓、精巣)、小核試験(末梢血、骨髄、精巣)、アルカリコメット試験(肝臓、精巣)]を実施した。また、各臓器におけるGA由来のDNA付加体(N7-GA-Gua)量をLC/MS/MSを用いて測定した。AAの遺伝毒性は末梢血と肝臓では弱く、幼若および成熟群での感受性で顕著な差はみられなかった。しかし、精巣では、幼若群で強い遺伝毒性が確認され、その強さはDNA付加体レベルと関連していた。AAは、生殖細胞に対して強い遺伝毒性を示すことが知られているが、今後は、特に発育期段階の子供の生殖細胞の感受性に注目した研究が必要と考えられる。

P-026

Confirmation of DNA damage by DAB (*para*-Dimethylaminoazobenzene) which can induce micronuclei in hepatocytes *in vivo*

Tadashi Imamura, Hiroshi Suzuki, Akiko Koeda, Shiho Naito, Yoshie Watahiki, Masao Oguchi, Yoshio Wakasa, Shinichi Sato
Ina Research Inc.

DAB is known to be a rat liver carcinogen (IARC, 2B), and it also induces micronuclei in hepatocytes in young rats. We conducted the following test as a part of our investigation of the relationship between micronucleus induction and DNA damage. Young rats were administered 37.5, 75 and 150 mg/kg of DAB once a day for 2 days. Three hours after the final dosage, DNA damage in liver and bone marrow was examined using % tail DNA and Olive tail moment by the comet assay as indicators. Concurrently, bone marrow smear specimens were prepared, and the micronucleated immature erythrocyte ratio was calculated by counting 2000 immature erythrocytes. Based on these results, liver and bone marrow micronucleus or DNA damage inducibility at each DAB dosage was compared and discussed. The relationship with hepatocarcinogenicity is also discussed.

肝小核誘発物質 DAB (*para*-ジメチルアミノアゾベンゼン) による DNA 損傷性の確認

今村匡志、鈴木 洋、小枝暁子、内藤志保、綿引芳恵、小口正夫、若狭芳男、佐藤伸一
株式会社 イナリサーチ

DABは、ラット肝がん誘発物質(IARC, 2B)であり幼若ラット肝に小核を誘発することが知られている。小核誘発とDNA損傷性の関連性を調べる一環として以下のような試験を実施した。幼若ラットにDABの37.5、75及び150 mg/kgを1日1回2回経口投与した。最終投与3時間後に肝と骨髄細胞のDNA損傷性をコメットアッセイ法により% tail DNA、Olive tail momentなどを指標として調べた。同時に、骨髄細胞を回収してスメア標本作製し2000個の幼若赤血球中の小核出現頻度を調べた。DABの各用量での肝あるいは骨髄小核誘発性(染色体異常)とDNA損傷性を比較検討した結果について報告する。また、肝発がん性との関連性について考察する。