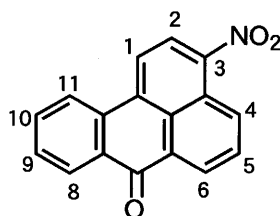


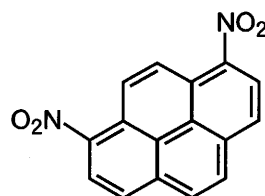
氏 名	えん や たけ じ 塩 谷 岳 樹
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2062 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	強変異原物質 3-nitrobenzanthrone の大気中における生成機構と生体内作用機序に関する研究 (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 鈴 木 仁 美 教 授 林 民 生 教 授 大 須 賀 篤 弘

論 文 内 容 の 要 旨

多環芳香族ニトロ化合物(多環ニトロアレーン)は代表的な大気汚染物質であるが、多くの場合、それらは肝代謝酵素を必要としない直接変異原であることが知られており、その生体に対する影響も大きい。代表的な多環ニトロアレーンである 1-nitropyrene, 1,8-dinitropyrene, 3-nitrofluorantheneなどは実験動物に対する強い発ガン性が報告されている。また、肺ガン患者の摘出肺からこれらの多環ニトロアレーン類が検出されたという報告もある。これまでに変異原性を示す数多くのニトロアレーンが同定されてきたが、興味深いことに、それらの代表的なニトロアレーンの変異原性を総和しても環境中の大気浮遊粒子の全変異原性のたかだか30%程度の寄与率であり、多く見積もっても40%程度にしかならないことが明らかになっている。また一方で、大気浮遊粒子やディーゼル排出粒子中の極性成分中に変異原性の強い化合物が存在することや、木材などを燃やした時に生ずる煙の中のケトン類を含む分画にNO₂を暴露すると、変異原性が非常に強くなることなどが判っている。これらのことから、環境中の極性物質のなかにまだ明らかになっていない他の変異原物質が存在していることが予測されている。そこで、環境中における新たな変異原物質または発ガンを誘起する物質を見つけだし、その生体への影響を正しく評価するとともに、その環境動態を明らかにすることは、当該化合物の危険度を認識し、ひいてはガンを予防するのに効果的であると考えられる。



1



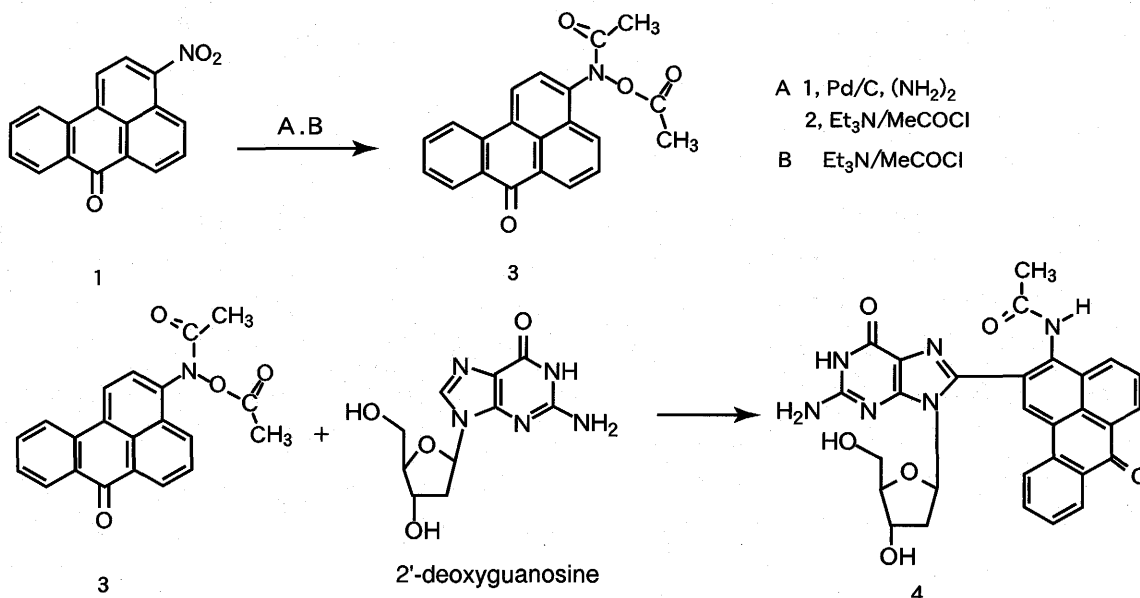
2

本研究で申請者は、この極性成分中に含まれる強変異原物質として、新たに多環芳香族ニトロケトンである 3-nitrobenzanthrone 1 を大気環境に見い出し、その構造を物理的ならびに化学的手法により確認した。また環境モデル実験を通じて、大気環境中におけるその生成機構や変異原性発現の機構についても興味深い解釈を提唱している。

化合物 1 は大気浮遊粒子中に 0~11.5 pg/m³, またはディーゼル排出粒子中に 0~6.6 μg/g 含まれている。TA98サルモネラ菌を用いた Ames 試験による変異原性は 205,000 で、これまでに最も高い値を示した 1,8-dinitropyrene 2 とほぼ同程度の値であった。また、この化合物はマウスの幼弱赤血球に対して小核を誘発することも確認された。この知見は、ほ乳類に対して 1 が染色体異常を誘発することを示唆している。

化合物 1 は他のニトロアレーンと同様に生体内でニトロ基へ還元され、それに続いて起こる N-アセチル化が重要な代謝活

性化の機構であると考えられる。そこで、1の究極活性体として、N-acety-N-acetoxy-3-aminobenzanthrone 3を別途に化学合成し、核酸塩基の一種であるデオキシグアノシンとの反応を試みたところ、プリン塩基の8位に3-acetylaminobenzanthroneが3位で付加した化合物4を得ることができた。得られた付加体はグアニンの8位とbenzanthroneの2位が炭素-炭素結合で結ばれた、極めて珍しいタイプのものであった。

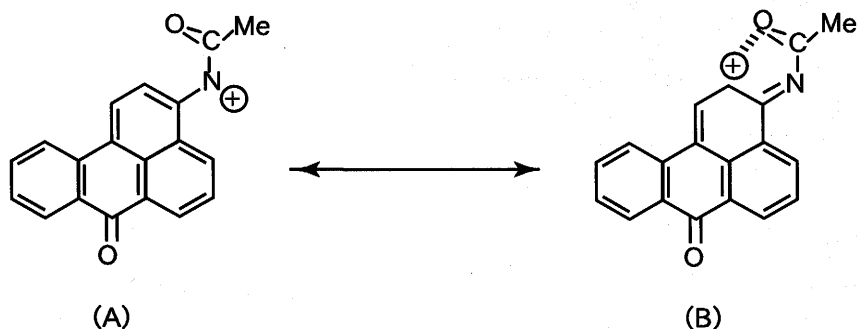


化合物1は大気中で固体表面に吸着されたbenzanthroneとNOxの反応により容易に生成するが、気相の均一系反応条件下では2-nitrobenzanthroneが主生成物であることを明らかにした。benzanthroneは大気中で約90%以上が浮遊粒子表面に吸着された状態にあることから、3-nitrobenzanthrone 1は環境中で容易に生成する、極めて危険性の高い変異原物質であることがわかった。

論文審査の結果の要旨

環境中には様々な変異原物質が存在しているが、全変異原性の60%に相当する原因物質は、量的な少なさや分離、同定の困難さから未解明の状態にある。申請者はこの未解明部分に対応する新しい変異原物質 3-nitrobenzanthroneを大気環境中から単離、同定し、変異原性を引き起こす生体内代謝活性化の機構、DNAとの相互作用、さらには大気環境中における生成機構について体系的な研究を詳細に行い、自然環境中のこの新しい変異原物質の生体への影響や、環境動態の解明に大きな寄与を果たした。3-nitrobenzanthroneは過積載条件下のディーゼルエンジン車から大気環境中へ多量に放出され、またその発ガン性の尺度の一つともいえる変異原性が、これまでに報告されている化合物の中で最高の値を示すことを明らかにした。また、ほ乳類に対して染色体異常を誘発することを見出し、ヒトの肺ガンに対する潜在的な危険性を有することを指摘している。

関連ニトロ化合物の変異原性の研究から、3-nitrobenzanthroneの生体内代謝活性化には、ニトロ基のヒドロキシル基への還元と、それに続くN-アセチル化が重要な過程であることを示唆した。特に、N-アセチル化を容易に引き起こす菌種を用いた変異原性試験では、通常の30倍もの強さの変異を引き起こすことが判明している。申請者はこのアセチル化体を別途に化学合成し、DNAとの相互作用について検討を行った結果、炭素-炭素結合を持つ新しいタイプの付加体を生成することを明らかにした。申請者は、過去に例を見ないこの付加体の生成がDNAの高次構造における変化、発ガンに対する寄与、ならびに3-nitrobenzanthroneの変異原性の強さに大きく関わっていると考えており、化学発ガン研究の今後に大きな影響をもたらした。申請者は、この特異なC-C結合を持つ付加体の生成に、次の共鳴安定化構造が大きく関わっていることを示唆している。



このタイプのニトロニウムイオンの安定化は、他のニトロアレーンには見られないbenzanthrone構造に特有のものといえる。特に申請者が合成を行ったN-アセチルアセトキシ体は、過去に2種類の基質(2-aminofluoreneと4-aminobiphenyl)について合成が行われたのみで、そのDNAとの相互作用、ならびにin vivoにおける影響の研究は現在までほとんど行われていない状態にあり、今後の展開に期待が持たれる。

申請者はまたbenzanthroneが大気環境中で容易にニトロ化され、3-nitrobenzanthroneを生成することを明らかにした。大気環境中でのニトロ化反応が気化状態で行われるときと、固体表面上の吸着状態で行われるときの相違が、それぞれ非極性溶媒と極性溶媒を用いて行う溶液内ニトロ化反応の相違に近似できることを利用して、種々の溶媒条件下でbenzanthroneのニトロ化を検討している。この際、気相の均一系条件下では反応がラジカル的に進行して2-nitro体を与えるが、固体表面の不均一系反応ではイオンの反応が進行し、3-nitro体を優先的に生成することを明らかにした。このことは、環境中のニトロ化反応とその生成物が当該化合物の存在環境に大きく支配されること、また難揮発性のbenzanthroneは大気環境中でその大部分が固体浮遊粒子に担持された状態にあり、3-nitro体の生成を容易にしていることを示して、benzanthroneの環境動態に関する有意義な知見を提供している。

以上のように、申請者は大気環境中から今まで未知の新しい、強力な変異原物質を単離、同定し、その生体への影響や環境動態に対して数多くの有用な知見を提供して、環境変異原物質に関する研究に新しい進路を示した点でその業績は高く評価される。

よって申請者の研究は、博士(理学)の称号に値するものであることを認める。

なお主論文および参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した分野について試問した結果、合格と認めた。