

## 人間の排泄物中の変異原とその成因に関する研究

### Studies on the mutagenicity of human excretions and its causes

- 代表研究者 岡山大学薬学部教授 早津彦哉  
Prof., Fac. of Pharmaceutical Sci., Okayama Univ.  
Hikoya HAYATSU
- 協同研究者 岡山大学薬学部助教授 綿矢有佑  
Assoc. Prof., Fac. of Pharmaceutical Sci., Okayama Univ.  
Yusuke WATAYA
- 岡山大学遺伝子実験施設助教授 根岸和雄  
Assoc. Prof., Gene Res. Center, Okayama Univ.  
Kazuo NEGISHI
- 岡山大学薬学部講師 (非常勤) 根岸友恵  
Lecturer, Fac. of Pharmaceutical Sci., Okayama Univ.  
Tomoe NEGISHI
- 岡山大学薬学部助手 有元佐賀恵  
Assist., Fac. of Pharmaceutical Sci., Okayama Univ.  
Sakae ARIMOTO

A simple method to monitor the mutagenicity of human excretions, *i.e.*, urine and feces, has been established. The method consists of extracting the samples with blue rayon, an adsorbent specific for polycyclic compounds having planar structures, followed by eluting the adsorbed material with organic solvent and assaying the material with the *Salmonella* mutagenicity test. With this method, it was found that both the feces and urines become mutagenic when cooked meat is ingested. Because the urine was sometimes found mutagenic without prior ingestion of cooked meat, we began to suspect that foods other than cooked meat might contain mutagens. By use of the blue-rayon extraction technique, we found that raw meat of oysters and clams contain mutagens. In addition, boiled rice, the major diet in Japan, was found to produce mutagens on treatment with nitrous acid.

Apart from the detection of mutagens in these foods, we found that chlorophyll, the green pigment in vegetables, is an efficient inhibitor against the mutagenic activity of various polycyclic compounds, Trp-P-2, benzo(a)pyrene, *etc.*, in both bacteria and *Drosophila*. The mechanism of the inhibition has been elucidated: chlorophyllin can make complexes with these polycyclics and also can accelerate the excretion of the polycyclics through the digestive tract.

#### 研究目的

環境の変異原に人間がどれだけ曝露されているかを探る一つの指標は、排泄物の変異原性である。また、環境の非変異原が人体の中で代謝されて、変異原物質を生成する可能性もある。さらに変異原物質の排泄を促進する因子を見いだすこと

も可能かもしれない。また、排泄物中の変異原を調べることにより逆に未知の環境変異原を発見できる可能性もある。人間の排泄物の変異原性を測定する方法は、試料の取り扱いにくさもあって未だ確立しているとは言にくい。そこで、本研究では、この方法を確立するとともに、人間が摂取

する種々の変異原物質と排泄物中の変異原性との関連、変異原物質の排泄を促進する食物成分の解析、さらには、排泄物中の変異原性を指標とした環境変異原の新発見などを目的として、実験を進める。

#### 研究経過

第1年度：人の排泄物中の変異原性を測定するため、ブルーレーヨン吸着によって多環性変異原を抽出する方法を確立した。これにより、加熱調理した牛肉を摂取した時の尿の変異原性を測定した。さらに、日常尿の変異原性モニタリングを行った。

第2年度：尿の変異原性の上昇が、焼いた肉を摂らなくても起こる場合があることがわかった。そこで、従来変異原性があるとは見られていなかった食べ物に変異原性があるかどうかを検討した。生のタンパク性食品に注目して研究した。また、トーストパンや炊飯についても検討した。

第3年度：炊飯を亜硝酸処理して変異原物質が生成するかを調べた。これは、米と野菜（亜硝酸や硝酸を含む）との食べ合わせのモデル実験である。クロロフィルが食事中の変異原性を抑制する現象につき、ショウジョウバエを用いて研究した。また、その抑制作用が、クロロフィルによる変異原排泄促進によるかどうかをラットを用いて調べた。

#### 研究成果

##### 第1年度：

##### 1) 焼いた牛肉の摂取によって現れる尿中変異原性

摂取した変異原性の強さと、尿中に排泄される変異原性の強さとの比較をした。喫煙によって現れる尿中変異原性の強さとの対比も行った。変異活性は、サルモネラ菌 TA98, +S9, で測定した。尿からの変異原物質の抽出には、新たに開発したブルーレーヨン法を用いた。ブルーレーヨンは、ブルーコットンに比べ、リガンドである銅フタロシアニンが2~3倍含まれており、多環性化合物の吸着が効率よく行える。ブルーレーヨン抽出物を、カルボキシメチルセルロースカラムにのせ、pH 3で流出する初めのフラクションを集め、変

異原テストに付した。一方これと同じ方法を用いて、食べた焼肉の変異原性を調べた。5名の健康非喫煙者につき実験した結果、out put/input mutagenicity は、1.4%~18.8%で平均9.7%であった。また、実際に現れる変異原活性は、非肉食時の値と比べて、40~1200コロニー数の増加を示した。喫煙（紙巻きタバコ7-9本）がもたらす変異原活性上昇は、690~1320コロニー数であったので、これに比べられる強い作用を肉摂取が持つことが明らかとなった。またout put/inputの値は、ラットでのMeIQx投与実験で得られた値、約1%と比べてかなり大きかった。これは、焼肉全体を摂取したからであるのか、またヒトとラットの種差によるのか、明らかでない。

##### 2) 尿中変異原性の測定の問題点

上記の研究の中で、尿中に未知の変異原阻害物質が存在することが示唆された。すなわち一つのサンプルで、カルボキシメチルセルロースカラム通過前の変異原性が254 His<sup>+</sup>/plateであったものが、カラム通過後の液では、1850 His<sup>+</sup>/plateと、約7倍に上昇した。以前の研究で、オレイン酸が変異原性阻害作用があることを報告したが、このサンプル中のオレイン酸量を定量したところ、1.2μg/100 mlであり、この少量では上記の結果は全く説明できないことがわかった。従って尿中には未知のinhibitorが存在し、それは、このカラムによって除去されたと思われる。このinhibitorは、後に述べる実験結果からも明らかのように、常に検出されるものではなく、同一人でも不規則であり、その本体を調べるのには、困難な点がある。この問題は、次年度以降に残された課題である。

##### 3) 日常尿の変異原性のモニタリング

上記1)と2)でほぼ尿中変異原性の測定法ができ上がったので、これを用いて、日常の尿の変異原性を測定した。14名の非喫煙者について、昭和62年1月から4ヵ月間にわたり、時々尿を提供してもらい、その変異原性を、ブルーレーヨン抽出物そのもの、及びカルボキシメチルセルロース通過後について測定した。総検体数118（各100 ml尿）についての結果を得た。その結果を要

約すると次のようになる。(a) 70% に当たる 83 検体でバックグラウンドのコロニー数の 2 倍以上のコロニーを与え、陽性と判定された。200 以上のコロニー数を与えた検体が 12 あり、その中には 1610, 949 という強い変異原性を示した 2 検体 (別々の人物) がある。同一人物でも陽性になったり、陰性になったり、不規則な値を示した。原因として食事が最も考えられるが、加熱タンパク食と陽性結果、加熱タンパクを含まない食事で陰性結果との間には、関連があった。しかし上記の極端に高い変異原性を、加熱タンパク食で説明することは困難であった。したがって加熱タンパク以外の原因があると推定されるが、未だ明らかでない。これは今後解明する必要がある。いずれにしても、日常尿の 70% が変異原活性陽性であることは、重要な知見である。(b) カルボキシメチルセルロースカラムにかけることの効果は、変異原性の上昇をもたらす場合 (5/37 例) もあったが、大部分の場合 (32/37 例) は、活性が等しいか、やや低くなった。上昇をもたらす場合も、このカラムにかける前ですでに陽性であったので単に陽性、陰性を判定するだけのためには、このカラム操作を省いてもよいことが分かった。

## 第 2 年度:

### 1) 生のタンパク性食品の変異原性

種々のタンパク性食品をブルーレーヨン抽出し、サルモネラ菌 TA98, +S9, によって変異原性を測定したところ、魚介類特に貝類に変異原性が検出された。方法として、食べ物をアセトン抽出し、アセトン留去後の残さを、ブルーレーヨン吸着にかけて、ポリサイクリックな化合物を吸着させる。吸着したものをメタノール: アンモニアで溶出し、その変異原性を Ames test で調べた。サンプル中に含まれる可能性のあるヒスチジンを完全に除くため、ブルーレーヨン抽出物を水に溶かして、再度ブルーレーヨン抽出を行い、サンプルとした。その結果、13 種の食品 21 検体のうち殆んど常に陽性を示したものは、oyster, octopus, short-necked clam であり、ときどき陽性を示したものは、tuna, salmon, squid, pork であった。Hen egg, boiled rice は陰性であった。oyster 中

の変異原物質についてその性質を明らかにすることを目的として二、三の検討を行った。まず、有機溶媒への溶解性を調べた。さらに環境汚染由来であるか、貝自体が本来持っているものであるかを知る一助として、産地による差異を調べた。その結果、oyster 中の変異原物質は、ヘプタン可溶性であることが分かった。したがって、benzo(a)-pyrene などの多環芳香族炭化水素類であると思われる。しかし、変異原活性から benzo(a)pyrene に換算すると約 85 ppb に当たることとなり、これは従来測定されている oyster 中の benzo(a)-pyrene 量 0.3~2.6 ppb の 33~280 倍となる。したがって oyster 中の変異原物質は、benzo(a)-pyrene では説明できない。また、oyster を 5 分間煮た場合の煮汁と貝肉の変異原性を調べると、煮汁: 1, 肉: 2 の割合で変異原性が分布し、その活性合計量は、元の生 oyster 中の活性と等量であった。次に産地による違いを見ると、兵庫県産が最も高く、岡山、広島と西に移るに従って変異原性は、低くなる。このことは、oyster 中の変異原物質が環境由来のものであって、oyster が生理的に作りだしたものではないことを示唆している。今後はさらに、これらの変異原物質の同定を試みるとともに、各地産の oyster の変異原性を調べ、その変動を見る予定にしている。

### 2) 炊飯の亜硝酸処理で生ずる変異原性

初年度の研究で分かったが、肉を含まない食事をした場合にも若干例、尿の変異原性が陽性になることがある。そこで肉以外の食品についても、変異原性が検出されるのではないかと考え、トーストパンや炊飯について調べた。日本に胃癌が多い原因として日本人特有の食べ物に原因を求めることは合理的であると考えられる。炊いた白米と漬け物の組合せは典型的な日本独特の食べ物の一つである。漬け物中の亜硝酸塩や硝酸塩由来して胃の中で亜硝酸が生成すると推定されるので、白米の炊いたものと亜硝酸との反応で変異原物質が生成する可能性について調べた。炊飯をそのまま亜硝酸処理することは検出の鋭敏度が低いと思われるので、炊飯をブルーレーヨン処理して、ブルーレーヨン吸着性物質 (多環性化合物が

主である)を集め、それを亜硝酸処理した。すなわち、生米を蒸留水で炊き、炊飯をアセトン抽出し、アセトン留去後の残さに蒸留水を加えてブルーレーヨン吸着を行う。吸着物をメタノール:アンモニア溶出して得たものを亜硝酸処理する。変異原性は、サルモネラ菌を用いて調べた。

実験の結果は、1)にも述べたが、炊いた飯そのものは変異原性がないが、亜硝酸 50 mm で pH 3, 37°C, 1 時間処理により、TA100, -S9 で 430 コロニー/50 g 生米と陽性を示した。また亜硝酸濃度を 5 mm にしても、350 コロニー/50 g 生米と陽性であった。

トーストパンについては、生パン 4.6 kg を原料として、トーストパンのブルーレーヨン抽出物に、17 万 His<sup>+</sup>の変異原性が検出された。この変異原性の由来については、未だ明らかではない。

第 3 年度:

#### 1) 炊飯の亜硝酸処理で生ずる変異原物質

炊飯を 50 mm 亜硝酸, pH 3, 37°C, 1 時間処理すると、ブルーレーヨン吸着性の直接変異原性を示す物質が生成することが上記のように分かった。これを HPLC で分画したところ、少なくとも 4 種の変異原物質があり、そのうち、三つは TA 100 に陽性、一つは、TA98 に陽性であった。白米と玄米を比較したところ、玄米の方が亜硝酸処理で生ずる変異原性が数倍高かったので、糠にこの原因物質が存在すると推定された。そこで糠を亜硝酸処理したところ、白米の場合に比べて、単位重量当り約 10 倍の変異原活性が出現した。糠からの変異原を HPLC 分析したところ、白米から得られた変異原と同じ位置に分布した。これらの結果から、これらの変異原の前駆体は、米糠に多く存在する物質であることが分かった。現在、この前駆体の分離精製を行いつつある。

#### 2) Trp-P-2 に対するクロロフィルの効果

ショウジョウバエの翅毛変異を Trp-P-2 が誘起する。この時、Trp-P-2 と同時に、クロロフィルを与えると、その変異が抑制されることを見いだした。クロロフィルと Trp-P-2 の飼料中重量比が約 100:1 である時、ほとんど完全な抑制が small single spot 形成について見られた。これ

は、食べ物中の葉緑素が変異原物質に対して何らかの相互作用を持つことを示唆している。クロロフィルの類似化合物であり、胃剤や食品添加物として使用されているクロロフィリンについても、これと同様な抑制作用があった。クロロフィリンは、Trp-P-2 だけでなく、MeIQx, その他数種のヘテロサイクリックアミンのショウジョウバエ DNA 傷害作用も抑制した。これらの抑制機構として、クロロフィルが、これらヘテロサイクリックアミンと複合体を形成することによって不活性化することが考えられる。そこで、Trp-P-2 とクロロフィリンの相互作用を分光学的に解析したところ、強い interaction があることが分かった。さらに、これを証明するため、セファロースにクロロフィリンを固定したものを作成し、Trp-P-2 がその上に吸着することを明らかにした。コントロールとして用いたセファロースそのものには、Trp-P-2 は吸着しなかった。

#### 今後の課題と発展

人間の排泄物、主として尿の変異原性を測定することは、現在世界の各地で行われるようになった。それらの目的は、主として特定の化学物質と、それに対する職業的暴露との関係を調べるといったものが多い。我々の研究は、日常の健常人の尿の変異原性を独自の方法でモニターすることによって、時に、異常に高い変異原性を検出することができた。そのことから逆に、食べ物中に今まで気づかれなかった変異原物質があるのではないかと推定して研究を進めたところ、上記のような幾つかの興味深い知見を得た。そこで、今後の課題としては、次のようなテーマがあると思われる。(1) 食べ物と排泄物(尿、糞便)中の変異原性の相関を調べる。これは、ヒトでの調査と並んで実験的にラットで研究することができる。(2) 今回見いだされた、カキなど魚介類の中の変異原の同定、炊飯+亜硝酸で生成する変異原の同定を行う。(3) クロロフィルと同様、変異原の排泄を促進する食物成分をさらに見いだしていく。

さらに将来の発展としては、変異原から身体を守るための食事法について科学的根拠に基づいた提案をしてゆくことが可能となればよいと考えて

いる。

## 発表論文

- 1) H. Hayatsu, H. Kasai, S. Yokoyama, T. Miyazawa, Z. Yamaizumi, S. Sato, S. Nishimura, S. Arimoto, T. Hayatsu and Y. Ohara: Mutagenic metabolites in urine and feces of rats fed with 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline, a carcinogenic mutagen present in cooked meat. *Cancer Res.*, **47**, 791-794 (1987).
- 2) S. Arimoto, Y. Ohara, K. Hiramoto and H. Hayatsu: Inhibitory effect of myoglobin and hemoglobin on the direct-acting mutagenicity of protein pyrolysate heterocyclic amine derivatives. *Mutation Res.*, **192**, 253-258 (1987).
- 3) H. Hayatsu, H. Kasai, S. Yokoyama, T. Miyazawa, Z. Yamaizumi, S. Sato, S. Nishimura, S. Arimoto and T. Hayatsu: Mutagenic metabolites in urine and feces of rats fed with 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQ<sub>x</sub>), a carcinogenic mutagen present in cooked meat, Abstracts of Papers, the 18th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society, **9**, Supplement 8, 46 (1987).
- 4) S. Kira, H. Hayatsu, Y. Nogami and M. Ogata: Mutagenicity in machine oils. *Jpn. J. Ind. Health*, **29**, 296-297 (1987).
- 5) H. Shimada, K. Yakushi, A. Igarashi, M. Mochizuki, E. Suzuki, M. Okada, S. Yokoyama, T. Miyazawa and H. Hayatsu: Activation of *N*-nitrosodialkylamines by near-ultraviolet irradiation: Formation of directly-acting mutagens and DNA-damaging products. *IARC Scientific Publications*, No. 84, 364-366 (1987).
- 6) S. Arimoto and H. Hayatsu: Non-enzymatic activation of promutagens by biological compounds. *Mutation Res., Selected Abstracts*, **182**, 357 (1987).
- 7) H. Hayatsu: Environmental mutagens—Detection, and modulation of their activities, *Arch. Pharmacol Res.*, **11**, 1-6 (1988).
- 8) H. Hayatsu, S. Arimoto and T. Negishi: Dietary inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Res.*, **202**, 429-446 (1988).
- 9) H. Hayatsu, T. Hayatsu, Q. L. Zheng, Y. Ohara and S. Arimoto: Problems in monitoring mutagenicity of human urine, in "Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention," ed. by H. Bartsch, K. Hemminki and I. K. O'Neill, IARC Scientific Publications, No. 89, Lyon (1988), pp. 401-404.
- 10) K. Hiramoto, K. Negishi, T. Namba, T. Katsu and H. Hayatsu: Superoxide dismutase-mediated reversible conversion of 3-hydroxyamino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole, the *N*-hydroxy derivative of Trp-P-2, into its nitroso derivative. *Carcinogenesis*, **9**, 2003-2008 (1988).
- 11) Y. Wataya, K. Yamane, K. Hiramoto, Y. Ohtsuka, Y. Okubata, K. Negishi and H. Hayatsu: Generation of intracellular active oxygens in mouse FM3A cells by 3-hydroxyamino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole, the activated Trp-P-2. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **79**, 576-579 (1988).
- 12) T. Negishi, K. Negishi, H. Ryo, S. Kondo and H. Hayatsu: The genotoxicity of *N*<sup>4</sup>-aminocytidine in the *Drosophila* wing spot test. *Mutagenesis*, **3**, 11-13 (1988).
- 13) Y. Ohara, T. Hayatsu, Y. Saito, M. Mifune, Y. Tanaka, N. Muraoka and H. Hayatsu: Extraction of heterocyclic amines from cooked food by using blue resin. *Mutation Res., Selected Abstracts*, **203**, 384-385 (1988).
- 14) T. Negishi and H. Hayatsu: Use of *Drosophila* wing spot test for detection of mutagenesis by UVA irradiation and by cooperative action of UVA irradiation and 8-methoxypsoralen. *Mutation Res., Selected Abstracts*, **203** 380-381 (1988).
- 15) T. Negishi, S. Arimoto, C. Nishizaki and H. Hayatsu: Inhibitory effect of chlorophyll on the genotoxicity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2). *Carcinogenesis*, **10**, 145-149 (1989).
- 16) S. Arimoto and H. Hayatsu: Role of hemin in the inhibition of mutagenic activity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2) and other aminoazaarenes. *Mutation Res.*, **213**, 217-226 (1989).
- 17) S. Kira, H. Hayatsu, Y. Nogami and M. Ogata: Monitoring of mutagenicity in cutting fluids during their recycled use. *Industrial Health*, **27**, 17-21 (1989).
- 18) S. Kira, H. Hayatsu and M. Ogata: Detection of mutagenicity in mussels and their ambient water. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **43**, 583-589 (1989).
- 19) H. Hayatsu and T. Hayatsu: Mutagenicity arising from boiled rice on treatment with nitrous acid. *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 1021-1023 (1989).
- 20) S. Arimoto, H. Shimada, S. Ukawa, M. Mochizuki and H. Hayatsu: Formation of directly mutagenic  $\alpha$ -hydroxy-*N*-nitrosopiperidine phosphate ester by near-ultraviolet irradiation.

- tion of *N*-nitrosopiperidine in phosphate buffer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 162, 1140-1146 (1989).
- 21) H. Hayatsu: Blue cotton—Broad possibility in assessing mutagens/carcinogens in the environment, in "Advances in Mutagenesis Research," Vol. 1, ed. by G. Obe, Springer-Verlag, Berlin (1990), pp. 1-26.
  - 22) T. Negishi, S. Arimoto, C. Nishizaki and H. Hayatsu: Inhibition of the genotoxicity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2) in *Drosophila* by chlorophyll, in "Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II", ed. by Y. Kuroda, D.M. Shankel and M. D. Waters, Plenum Publishing Corporation, New York (1990), pp. 343-346.
  - 23) H. Hayatsu: Monitoring of food mutagens, in "Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 340 E, Mutation and the Environment", Part E, ed. by M.L. Mendelsohn and R.J. Albertini, Wiley-Liss (1990) pp. 169-178.
  - 24) H. Sakamoto and H. Hayatsu: A simple method for monitoring mutagenicity of river water. Mutagens in Yodo River system, Kyoto-Osaka. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 44, 521-528 (1990).
  - 25) H. Iwado, M. Naito and H. Hayatsu; Mutagenicity and antimutagenicity of air-borne particulates. *Mutation Res.*, in press (1990).
  - 26) T. Negishi, T. Shiotani, K. Fujikawa and H. Hayatsu: The genotoxicities of *N*-nitrosamines in *Drosophila melanogaster in vivo*: the correlation of mutagenicity in the wing spot test with the DNA damages detected by the DNA-repair test. *Mutation Res.*, in press (1990).
  - 27) H. Hayatsu: History of the study on cooked food mutagens, in "Mutagens in Food: Detection and Prevention," ed. by H. Hayatsu, CRC Press, Boca Raton (1991), pp. 3-6.
  - 28) T. Negishi, M. Nagao, K. Hiramoto and H. Hayatsu; A list of mutagenic heterocyclic amines, in "Mutagens in Food: Detection and Prevention," ed. by H. Hayatsu, CRC Press, Boca Raton (1991), pp. 7-19.
  - 29) K. Negishi, M. Nagao, K. Hiramoto and H. Hayatsu: DNA modification *in vitro* and *in vivo* with heterocyclic amines, in "Mutagens in Food: Detection and Prevention," ed. by H. Hayatsu, CRC Press, Boca Raton (1991), pp. 21-27.
  - 30) H. Hayatus, S. Arimoto and K. Wakabayashi: Methods for separation and detection of heterocyclic amines, in "Mutagens in Food: Detection and Prevention," ed. by H. Hayatsu, CRC Press, Boca Raton (1991), pp. 101-112.
  - 31) S. de Flora, P. Zanacchi, A. Izzotti and H. Hayatsu: Mechanisms of food-borne inhibitors of genotoxicity relevant to cancer prevention, in "Mutagens in Food: Detection and Prevention," ed. by H. Hayatsu, CRC Press, Boca Raton (1991), pp. 157-180.

## 和文論文

- 1) 早津彦哉: ヘテロサイクリックアミンの研究におけるブルーコットン(苜蓿)の役割. *がん, バイオサイエンスニュース*, pp. 3-6 (1987).
- 2) 早津彦哉: 環境中の変異原をさがす一変異原吸着剤ブルーコットンの利用一. *日本薬剤師会雑誌*, 39, 25-31 (1987).
- 3) 根岸友恵, 早津彦哉: 発癌物質の摂取と排泄, 代謝, 24, 17-27 (1987).
- 4) 早津彦哉, 綿矢有佑, 根岸和雄, 有元佐賀恵: 発癌性ヘテロサイクリックアミンの遺伝子損傷作用とその修飾. *バイオサイエンスの進展に基づくがんの重点研究(別冊)*, 1-148 (1987).
- 5) 早津彦哉: ヒト排泄物中の変異原物質と食べ物との関係について研究. *医科学応用研究財団研究報告*, pp. 141-144 (1987).
- 6) 早津彦哉, 有元佐賀恵: ブルーコットン: 変異原物質の吸着の応用. *表面*, 26, 347-356 (1988).
- 7) 平本一幸, 根岸和雄, 綿矢有佑, 早津彦哉: 食品の加熱で生じる発癌物質と活性酸素. *蛋白質核酸酵素*, 33, 217-222 (1988).
- 8) 吉良尚平, 野上祐作, 早津彦哉, 緒方正名: オイルミストの個人曝露量測定法の検討. *産業医学*, 31, 246-247 (1989).
- 9) 根岸友恵, 糸目千穂, 早津彦哉: ヘテロサイクリックアミンのDNA傷害作用に対するクロロフィリンの効果. *環境変異原研究*, 11, 53-58 (1989).
- 10) 早津彦哉, 有元佐賀恵: 環境中の発がん抑制物質. *遺伝*, 43, 17-20 (1989).
- 11) 早津彦哉: 都市域の環境中における健康影響因子の評価と制御に関する新技法の開発. *日本生命'89 助成研究ワークショップ有害環境物質の評価と制御*, 17-19 (1989).
- 12) 内海英雄, 濱田 昭, 早津彦哉, 橋本徳蔵, 相沢靖: 河川水中変異原活性の季節, 流域変動—青綿法による検討および従来の水質汚濁指標との比較—. *水質汚濁研究*, 13, 227-234 (1990).
- 13) 早津彦哉: "変異原物質試験法", 廣川書店 (1990).
- 14) 阪本 博, 早津彦哉: ブルーレーヨンを用いた河川水の変異原性モニタリング法—淀川水系中の変異原物質について—*環境変異原研究*, 12, 41-45 (1990).

学会発表

- 1) 小原淑子, 早津聰子, 鄭 其嵐, 早津彦哉: ブルーレーヨンによる環境変異原の分離. 日本薬学会中国四国支部例会(広島), 1987. 1. 24.
- 2) 有元佐賀恵, 早津彦哉: ペルオキシダーゼによる変異原の活性化. 日本薬学会第 107 年会(京都), 1987. 4. 2-4.
- 3) 早津彦哉, 小原淑子, 早津聰子, 有元佐賀恵, 斎藤 寛, 御船正樹, 田中善正: ブルーレジンによる変異原の吸着とその利用. 日本薬学会第 107 年会(京都), 1987. 4. 2-4.
- 4) 平本一幸, 根岸和雄, 難波哲人, 早津彦哉: Superoxide dismutase 存在下での芳香族ヒドロキシルアミンのニトロソ体への変換. 日本薬学会第 107 年会(京都), 1987. 4. 2-4.
- 5) 早津彦哉: 変異原物質と生体: 摂取と排泄. 日本薬学会第 107 年会(京都), 1987. 4. 2-4.
- 6) H. Hayatsu, T. Hayatsu, Q. L. Zheng, Y. Ohara and S. Arimoto: Problems in monitoring mutagenicity of human urine, International Conference of "Detection methods for DNA-damaging agents in man: Applications in cancer epidemiology and prevention" (Espoo, Finland), 1987. 9. 2-4.
- 7) 早津彦哉, 早津聰子, 鄭 其嵐, 小原淑子, 有元佐賀恵: ヒト尿の変異原活性, 食事と喫煙の影響の比較. 第 46 回日本癌学会総会(東京), 1987. 9. 7-9.
- 8) 平本一幸, 根岸和雄, 難波哲人, 早津彦哉: 発癌性ヘテロサイクリックアミンの DNA 損傷性に対する superoxide dimutase の修飾作用. 第 46 回日本癌学会総会(東京), 1987. 9. 7-9.
- 9) 土山宏高, 平本一幸, 根岸和雄, 早津彦哉: NADPH および NAD による DNA 鎖切断. 第 60 回日本生化学会大会(金沢), 1987. 10. 12-15.
- 10) 小原淑子, 早津聰子, 斎藤 寛, 御船正樹, 田中善正, 村岡知子, 早津彦哉: ブルーレジンによる加熱食品中の変異原物質の抽出. 日本環境変異原学会第 16 回大会(京都), 1987. 10. 27-28.
- 11) 根岸友恵, 早津彦哉: ショウジョウバエを用いた近紫外光の変異原性検出とソラレンの影響. 日本環境変異原学会第 16 回大会(京都), 1987. 10. 27-28.
- 12) 西崎千春, 根岸友恵, 早津彦哉: ショウジョウバエ翅毛スポットテスト—発癌物質の変異原性とその修飾因子について—, 日本環境変異原学会第 16 回大会(京都), 1987. 10. 27-28.
- 13) 米澤真弓, 有元佐賀恵, 早津彦哉: N-OH-Trp-P-2 の銅フタロシアニンによる分解. 日本環境変異原学会第 16 回大会(京都), 1987. 10. 27-28.
- 14) 有元佐賀恵, 早津彦哉: ミオグロビン, ペルオキシダーゼなどによる変異原の活性化と分解. 日本環境変異原学会第 16 回大会(京都), 1987. 10. 27-28.
- 15) 山根和子, 奥畑優子, 平本(吉岡) 晃子, 平本一幸, 根岸和雄, 綿矢有佑, 早津彦哉: N-OH-Trp-P-2 による FM3A 細胞内 DNA 鎖切断. 第 26 回日本薬学会中国四国支部大会(高松), 1987. 11. 7-8.
- 16) S. Arimoto, T. Negishi and H. Hayatsu: Inhibitory effect of chlorophyll and chlorophyll in on the mutagenicity of activated forms of food pyrolysate mutagens. The Japanese-United States Congress of Pharmaceutical Sciences (Honolulu, USA), 1987. 12. 2-7.
- 17) Y. Ohara, T. Hayatsu, T. Saito, M. Mifune, Y. Tanaka, N. Muraoka and H. Hayatsu: Use of blue resin for efficient extraction of polycyclic mutagens from foods. The Japanese-United States Congress of Pharmaceutical Sciences (Honolulu, USA), 1987. 12. 2-7.
- 18) 米澤真弓, 有元佐賀恵, 早津彦哉: N-OH-Trp-P-2 の銅フタロシアニンによる分解に対する SH 試薬の保護効果. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 19) 鄭 其嵐, 小原淑子, 早津彦哉: 焼き肉ブルーレーヨン抽出物の亜硝酸処理による直接変異原活性の出現. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 20) 山根和子, 奥畑優子, 平本(吉岡) 晃子, 平本一幸, 根岸和雄, 綿矢有佑, 早津彦哉: N-OH-Trp-P-2 による FM3A 細胞内 DNA 鎖切断について. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 21) 根岸友恵, 西崎千春, 早津彦哉: ショウジョウバエの系を用いた変異原性修飾因子の検索. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 22) 阪本 博, 早津彦哉: 銅フタロシアニン誘導体を結合させた吸着剤による河川水中変異原物質の濃縮. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 23) 斎藤 寛, 卜部真精, 御船正樹, 尾堂順一, 小原淑子, 早津彦哉: Cu-phthalocyanine tetrasulfonate 担持樹脂と多環性化合物との相互作用. 日本薬学会第 108 年会(広島), 1988. 4. 4-6.
- 24) H. Hayatsu and T. Hayatsu: Mutagenicity of raw protein-food. 日本癌学会第 47 回総会(東京), 1988. 9. 20-22.
- 25) 山根和子, 平本一幸, 根岸和雄, 綿矢有佑, 早津彦哉: Trp-P-2 活性化体 Trp-P-2 (NHOH) を働かせた FM3A 細胞内の活性酸素. 日本癌学会第 47 回総会(東京), 1988. 9. 20-22.
- 26) 北村 歩, 西崎千春, 根岸友恵, 早津彦哉: 野菜抽出物の変異原性修飾作用について—ショウジョウバエ翅毛の変異テスト系での検討—. 日本薬学会中国四国支部第 27 回大会(出雲市), 1988. 10. 29-30.
- 27) 根岸友恵, 早津彦哉: ヘテロサイクリックアミン

- の DNA 傷害作用に対するクロロフィリンの効果—ショウジョウバエ修復能欠損株を用いて—, 日本環境変異原学会第 17 回大会 (東京), 1988. 11. 4-5.
- 28) 早津彦哉, 糸目千穂, 有元佐賀恵: 新しい変異原物質吸着剤 Green-Sepharose の作成と吸着機構の解明. 日本環境変異原学会第 17 回大会 (東京), 1988. 11. 4-5.
- 29) 阪本 博, 早津彦哉: Blue rayon 法による河川水の変異原性評価. 日本環境変異原学会第 17 回大会 (東京), 1988. 11. 4-5.
- 30) 小原淑子, 有元佐賀恵, 早津聰子, 斎藤 寛, 村岡知子, 早津彦哉: ブルーコットンとブルーレーヨンに吸着する化合物の分類: ブルーレーヨンの応用, 日本環境変異原学会第 17 回大会 (東京), 1988. 11. 4-5.
- 31) 塩谷晃子, 根岸友恵, 早津彦哉: *N*-ニトロサミンのショウジョウバエに対する変異原性の検出と活性修飾因子の検索. 日本環境変異原学会第 17 回大会 (東京), 1988. 11. 4-5.
- 32) 阪本 博, 早津彦哉: 河川水中変異原物質の簡易評価法. 環境科学会 (東京), 1988. 12.
- 33) T. Negishi, S. Arimoto, C. Nishizaki and H. Hayatsu: Inhibitory effect of chlorophyll on the genotoxicity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2). 2nd International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (Ohito, Japan), 1988. 12. 4-8.
- 34) T. Negishi, S. Arimoto, C. Nishizaki, Y. Ohara and H. Hayatsu: Chlorophyll- and chlorophyllin-mediated suppression of the genotoxicity of 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2). Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 30 (Hawaii, USA), 1989. 5. 28-31.
- 35) 山根和子, 高橋美都子, 根岸和雄, 綿矢有佑, 早津彦哉: 哺乳動物細胞に対する Trp-P-2 (NHOH) の変異原性について. 日本薬学会第 109 年会 (名古屋), 1989. 4. 4-6.
- 36) 平本一幸, 三浦明子, 池田日出男, 根岸和雄, 早津彦哉: 発癌性ヘテロサイクリックアミン活性中間体による  $\lambda$  フェージの DNA 組換え頻度の上昇とプロフェージの誘発. 日本薬学会第 109 年会 (名古屋), 1989. 4. 4-6.
- 37) 阪本 博, 早津彦哉: ブルーレーヨン法による河川水の変異原性評価と薄層クロマトグラフィーによる変異原物質の分離. 日本薬学会第 109 年会 (名古屋), 1989. 4. 4-6.
- 38) T. Negishi, T. Shiotani and H. Hayatsu: Genotoxicities of *N*-nitrosoamines on *Drosophila* and a search for the inhibitors of the toxicities. 5th International Conference on Environmental Mutagens (Cleveland, USA), 1989. 7. 10-15.
- 39) S. Arimoto, H. Shimada, S. Ukawa, M. Mochizuki and H. Hayatsu: Characterization of a direct-acting mutagen formed from *N*-nitrosopiperidine. 5th International Conference on Environmental Mutagens (Cleveland, USA), 1989. 7. 10-15.
- 40) H. Iwado, M. Naito and H. Hayatsu: Mutagenicity and antimutagenicity in air-borne particles. 5th International Conference on Environmental Mutagens (Cleveland, USA), 1989. 7. 10-15.
- 41) H. Sakamoto, K. Nakamuro, Y. Sayato and H. Hayatsu: Concentration of mutagenic components in river water by use of the blue rayon method. 5th International Conference on Environmental Mutagens (Cleveland, USA), 1989. 7. 10-15.
- 42) T. Negishi, A. Kitamura, C. Itome, Y. Ohara, S. Arimoto and H. Hayatsu: Mechanism of chlorophyllin-mediated inhibition of the genotoxicity of food pyrolysate heterocyclic amines in *Drosophila*. 5th International Conference on Environmental Mutagens, Satellite Symposium "Mutagens and Carcinogens in the Diet" (Madison, USA), 1989. 7. 4-7.
- 43) S. Arimoto and H. Hayatsu: Role of hemin in the inhibition of mutagenic activity of heterocyclic amines. 5th International Conference on Environmental Mutagens, Satellite Symposium "Mutagens and Carcinogens in the Diet" (Madison, USA), 1989. 7. 4-7.
- 44) H. Hayatsu, T. Negishi and S. Arimoto: Genotoxicity of food-pyrolysate carcinogens and inhibition of their toxic actions by hemin and chlorophyll. 3rd International Conference on Anti Carcinogenesis & Radiation Protection (Dubrovnik, Yugoslavia), 1989. 10. 15-21.
- 45) H. Hayatsu and T. Hayatsu: Mutagenicity arising from treatment of boiled rice with nitrous acid. 日本癌学会第 48 回総会 (名古屋), 1989. 10. 23-25.
- 46) 青江卓己, 根岸和雄, 望月正隆, 早津彦哉:  $\alpha$ -Hydroxy-*N*-nitrosopyrrolidine のエステル化合物と deoxyguanosine との反応. 日本癌学会第 48 回総会 (名古屋), 1989. 10. 23-25.
- 47) 根岸友恵, 塩谷晃子, 早津彦哉: *N*-ニトロサミン類の変異原性と発癌性について—ショウジョウバエを用いたテスト系—. 日本癌学会第 48 回総会 (名古屋), 1989. 10. 23-25.
- 48) 早津彦哉, 早津聰子: 玄米の亜硝酸処理で生成する変異原物質. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 49) 金光真一, 平本一幸, 根岸和雄, 池田日出男, 早

- 津彦哉: Trp-P-2 活性化中間体による DNA 組換えの誘発. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 50) 早津彦哉: 水中の変異原性の検出, 曝露評価手法. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 51) 根岸友恵, 北村 歩, 糸目千穂, 小原淑子, 明石牧子, 早津彦哉: クロロフィリンの Trp-P-2 に対する変異原性抑制効果の解析. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 52) 木村幸子, 有元佐賀恵, 早津彦哉: *N*-ニトロソモルホリンの近紫外光-リン酸-処理で生成する直接変異原について. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 53) 阪本 博, 早津彦哉: 下水処理水中の Blue rayon 吸着変異原物質の HPLC による分離. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 54) 有元佐賀恵, 早津彦哉: ベンゾ (*a*) ピレンの活性化体の変異原性に対する生体関連ポルフィリン類の阻害. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 55) 中野浩美, 根岸友恵, 早津彦哉: Trp-P-2 (NHOH) の変異原性に対するクロロフィリン関連物質の抑制効果. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 56) 田辺富士美, 根岸友恵, 早津彦哉: ショウジョウバエに対する近紫外光の genotoxicity とソラレンの影響. 日本環境変異原学会第 18 回大会 (東京), 1989. 11. 21-23.
- 57) H. Hayatsu, T. Negishi and S. Arimoto: Modifying effect of biological substances on the genotoxicity of heterocyclic amines. Proceedings of the American Association for Cancer Research (Hawaii, USA) 1990. 3.
- 58) 有元佐賀恵, 早津彦哉: ヘミンおよび生体関連ポルフィリン類のベンゾ(*a*)ピレンに対する変異原性阻害の機構. 日本癌学会第 49 回総会 (札幌). 1990. 7. 3-4.
- 59) 根岸友恵, 早津彦哉: *In vivo* DNA repair test を用いた発癌物質の DNA 傷害作用に対する修飾因子の検索. 日本癌学会第 49 回総会 (札幌). 1990. 7. 3-5.
- 60) 平本一幸, 金光真一, 根岸和雄, 早津彦哉: Trp-P-2 (NHOH) によって誘発される  $\lambda$  フェージ DNA の組換え. 日本癌学会第 49 回総会 (札幌), 1990. 7. 3-5.
- 61) 青江卓己, 有元佐賀恵, 根岸和雄, 早津彦哉: *N*-Nitrosopyrrolidine 水溶液に対する近紫外光照射による直接変異原物質の生成. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 62) 金光真一, 平本一幸, 根岸和雄, 池田日出男, 早津彦哉: Trp-P-2 (NHOH) による DNA 組換えの誘発. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 63) 阪本 博, 早津彦哉: 河川水中のブルーレーヨン吸着変異原物質の分離と精製. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 64) 岩藤弘子, 内藤允子, 早津彦哉: 大気中粒子状物質の変異原テストにおける変異抑制因子について. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 65) 角谷俊文, 山根和子, 綿矢有佑, 早津彦哉: FM3A 細胞を用いた発がん物質 Trp-P-2 の細胞内 DNA 損傷機構及び変異原性の解明. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 66) 田辺富士美, 根岸友恵, 早津彦哉: ショウジョウバエに対する 8-methoxypsoralen と UVA (近紫外光: 320-400 nm) の genotoxicity. 日本薬学会第 110 年会 (札幌), 1990. 8. 21-23.
- 67) 角谷俊文, 綿矢有佑, 早津彦哉: Trp-P-2 (NHOH) によって引き起こされる FM3A 細胞内の DNA 二本鎖切断と dNTP pools の変化. 第 63 回日本生化学会大会 (大阪), 1990. 9. 12-15.