環境中の発癌性複素環状アミンに関する研究

真 鍋 重 夫

東京大学医学部衛生学教室

Carcinogenic Heterocyclic Amines in the Environment

Shigeo Manabe

Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

The purpose of this report is to summarize data on carcinogenic heterocyclic amines mainly from the aspect of environmental medicine. Since 1977, a new series of heterocyclic amines has been isolated as potent mutagens and they have been shown to be carcinogenic to experimental animals. Among these carcinogens, carcinogenic amino- α -carbolines and amino- γ -carbolines are widely distributed in such components of the environment as airborne particles, rain water, cigarette smoke, diesel exhaust particles and cooked foods. Moreover, most carcinogenic heterocyclic amines are reported to be present in cigarette smoke. These facts suggest that carcinogenic heterocyclic amines are likely to be ubiquitous environmental pollutants. These results also support the hypothesis that carcinogenic heterocyclic amines may be formed through combustion of various materials such as food, grass and petroleum.

Key words: Carcinogens, Heterocyclic amines, Environmental pollutants.
発癌物質, 複素環状アミン, 環境汚染物質

1. はじめに

環境中には多数の発癌物質の存在が知られているが、従来知られていた発癌物質とは異なる一群の類似化学構造を有する発癌物質がアミノ酸や蛋白の熱分解物や加熱食品中に存在することが主として国立癌センター研究所の杉村らにより明らかにされた¹⁻⁴⁾。1977年の発癌性トリプトファン熱分解物の発見以来、現在までにアミノ酸や蛋白の熱分解物あるいは、加熱食品中に比較的強力な変異原性を有し、複素環状アミンに属する物質が10数種類報告されている³⁻⁵⁾。この中で、動物に対する発癌性が確立しているのは、表1に示した10種類の複素環状アミンであり⁶⁻⁸⁾、変異原性発癌性複素環状アミンあるいは発癌性複素環状アミンと呼ばれている²⁻⁴⁾。これらの発癌物質は複雑な化学名を有するため通常表1に示すごとく略省名で呼ばれている。これらの発癌性複素環状アミンは、最初にアミノ酸や蛋白の熱分解物ないし加熱処

理食品中にその存在が明らかにされたため、最近まで食品由来発癌物質(Dietary Carcinogens)と呼ばれて来たが、これらの発癌物質の一部(Trp-P-1, Trp-P-2, AaC, MeAaC)については、食品以外に、大気、雨水などの一般環境中の存在が明らかにされ⁹⁻¹³⁾、更に、発癌性複素環状アミン10種のうち8種についてはタバコ煙中の存在が証明されており^{10, 11, 14-16)}、発癌性複素環状アミンを食品由来発癌物質と呼ぶことは適切でない状況となっている¹³⁾。

一方、発癌性複素環状アミンに属する発癌性トリプトファン熱分解物(Trp-P-1, Trp-P-2)については、発癌性以外にけいれん誘発作用^{17, 18)}やドーパミン、セロトニン代謝を強力に阻害する作用を有し¹⁸⁻²¹⁾、神経毒として考えられつつあり、注目されている²²⁾。また、ヒトが実際に種々の発癌性複素環状アミンに暴露されていることが確実となっており²³⁻³⁰⁾、これら発癌性複素環状アミンのヒト健康への影響を本格的に検討すべき時期

Table 1 Carcinogenic heterocyclic amines isolated from cooked foods and pyrolysates of amino acids and proteins.

Abbreviation	Heterocyclic amines		Year of discovery	Carcinogenicity	
	Chemical Name			Mouse	Rat
Trp-P-1	3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole		1977	Liver	Liver
Trp-P-2	3-amino-1-methyl-5H-pyridp[4,3-b]indole		1977	Liver	Liver
Glu-P-1	2-amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole		1978	Liver Blood vessel	Liver, Intestine Zymbal and clitoral glands
Glu-P-2	2-aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole		1978	Liver Blood vessel	Liver, Intestine Zymbal and clitoral glands
AαC	2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole		1978	Liver Blood vessel	NR*
MeAαC	2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole		1978	Liver Blood vessel	NR*
IQ	2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline		1980	Liver, Lung Forestomach	Liver, Intestine, Skin Zymbal and clitoral glands
MeIQ	2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline		1980	Liver Forestomach	Liver, Intestine Oral cavity, Zymbal gland
MeIQx	2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline		1981	Liver, Lung	Liver, Zymbal gland Clitoral gland
PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine		1986	Lymphoma	Intestine

*Not reported.

に達している。本稿では、日本衛生学会奨励賞受賞講演の内容をもとに発癌性複素環状アミンの環境中の分布を中心に研究の現状を衛生的見地から述べた。

2. 発 癌 性

発癌性複素環状アミンは、すべて前発癌物質(Procarcinogen)であり、チトクロームP-450タイプP-448などにより代謝活性化されて究極発癌物質(Ultimate Carcinogen)となると考えられている³¹⁻³⁴⁾。動物に対する発癌性に関しては表1に示したごとく、PhIPを除いて主として肝癌を生ずる⁶⁻⁸⁾。PhIPは、他の発癌性複素環状アミンとは異なり、CDF₁マウスに対しては、主としてリンパ腫を生じ肝癌の発生が見られず⁷⁾、また、発癌性物質に感受性の高い無アルブミン血症ラット(長瀬)に対して小腸、大腸に腺癌を生ずる点で⁸⁾、特徴がある。発癌性複素環状アミンのTD₅₀(一生涯食べ続けた場合に50%の動物に腫瘍を誘発する1日投与量)は、マウスにおいて2.7~31.3 mg/kg/日と報告されており³⁵⁾、TD₅₀からは発癌性は強くないと言える。しかし、ラットのTD₅₀では、例えばTrp-P-1の場合0.1 mg/kg/日と報告されており³⁵⁾、マウスのTD₅₀の約100分の1となっており、動物実験に基づくTD₅₀から、ヒトに対する発癌性を評価することは、問題であろう。これら発癌性複素環状アミンのヒトにおける発癌性の評価は、疫学的研究が必須であること

を強調したい³⁶⁾。

3. 環境中の分布

発癌性複素環状アミンのうち、環境中の分布に関しては、AαC, MeAαC, Trp-P-1, Trp-P-2について比較的知見が蓄積されている。これらについて表2および3に最新のデータも加えてまとめた。

表2に示すごとく、杉村らのグループにより、Trp-P-1, Trp-P-2が、加熱食品中に比較的多量に存在するとの報告がなされていたが³⁷⁾³⁸⁾、食品中のTrp-P-1, Trp-P-2の含量に関しては、杉村らのグループより報告されたデータに疑問があるとする報告がなされた^{39,40)}。特に、FeltonらはTrp-P-1, Trp-P-2は、まったく検出されなかったと報告した⁴⁰⁾。Trp-P-1, Trp-P-2が、食品中に存在するのかどうかについて最近鋭敏な高速液体クロマトグラフによる測定法を用いて検討したところ⁴¹⁾、加熱食品中のTrp-P-1, Trp-P-2含量は、0.1 ng/g以下であるとの結論を得たが、この結果は、ガスクロマトグラフィー法によるMurrayらの結果と矛盾しないと考えられる(表2)^{39,41)}。また、杉村らのグループは、最近Trp-P-1, Trp-P-2の加熱食品中の含量は、0.25 ng/g以下と修正して報告しているが³⁵⁾、測定方法、検体数、調理方法等の詳細が不明のため表2には加えなかった。

一方、Trp-P-1, Trp-P-2は、表2に示すごとく、大

Table 2 Distribution of carcinogenic tryptophan pyrolysis products in the environment

Environmental element	Trp-P-1 mean value	Trp-P-2 mean value	References
Foodstuffs			
Broiled sun-dried sardine	13.3ng/g	13.1ng/g	Yamaizumi et al. (1980)
Broiled beef	53.5	NR ^a	Yamaguchi et al. (1980)
Broiled or fried meat (lamb, pork, beef and chicken)	NR	<0.1	Murray et al. (1987)
Broiled or fried fish (sardine and sun-dried sardine)	NR	<0.1	Murray et al. (1987)
Fried meat (beef, chicken and pork)	ND ^b	ND	Felton et al. (1988)
Broiled sardine	10.9pg/g	98.0pg/g	Manabe et al. (1991)
Broiled beef	8.4	20.6	
Broiled pork	11.5	27.9	
Soy sauce	4.2ng/l	13.3ng/l	
Cigarette smoke (mainstream smoke)	0.38ng/cig	0.95ng/cig	Manabe & Wada (1990)
Airborne particles (August 1988 to October 1988)			
Tokyo	0.34pg/m ³ air	0.29pg/m ³ air	Manabe et al. (1989)
Rain water (November 1988)			
Tokyo	468pg/l	174pg/l	Manabe et al. (1989)
Automobile exhaust particles			
NIES standard materials (NIES No.8) ^c	ND	65pg/g	Manabe et al. (1991)
Diesel exhaust particles (Nissan TD-42)	80pg/g	538pg/g	

^a Not reported. ^b Not detected.^c Standard materials obtained from the National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Japan (NIES).

気や雨水などの一般環境中に存在するばかりでなく、タバコ煙で汚染された室内空気中にも存在し、その含量は、大気中含量の数倍以上になることも明らかになっている^{9, 10)}。

同様に表3にAaC, MeAaC (発癌性アミノ- α -カルボリン)の環境中の分布を示した。Trp-P-1, Trp-P-2と同様に食品以外に、大気、雨水などの一般環境中に広く分布していることが明らかになっている¹³⁾。1988年7月から1年間の大気(東京大学屋上)中濃度は、AaCでは、0.70 pg/m³でTrp-P-1, Trp-P-2, MeAaCよりも高値を示した¹³⁾。また、AaC, MeAaCともに、11月から3月までの冬期に大気中濃度の著しい上昇が認められた¹³⁾。一方、Trp-P-1, Trp-P-2と同様に、AaC, MeAaCともに、ディーゼル排ガス中にこれらの存在が確認された¹²⁾。この事実より大気中のこれら発癌物質の発生源の1つは、

ディーゼル排ガスであると考えられる。また、冬期のAaC, MeAaCの大気中濃度の上昇は、暖房に伴うものではないかと推定している¹³⁾。

以上のごとく、発癌性複素環状アミンのうちAaC, MeAaC, Trp-P-1, Trp-P-2については、広く一般環境中に分布しており、食品由来発癌物質ではなく環境発癌物質(Environmental Carcinogens)と呼ぶべきであろう^{13, 22)}。さらに、表4に示すごとく、発癌性複素環状アミン10種のうち8種までが、タバコ煙中に存在することが明らかにされており^{10, 11, 14~16)}、発癌性複素環状アミンは、多環芳香族炭化水素等と同様に物質の燃焼過程で生ずるものと考えられる^{13, 22)}。この仮説はAaC, MeAaC, Trp-P-1, Trp-P-2などが、ディーゼル排ガス中に検出される事実によっても支持されるものと考えられる¹²⁾。

Table 3 Distribution of carcinogenic amino- α -carbolines in the environment.

Environmental element	Amino- α -carbolines		References
	A α C	MeA α C	
Foodstuffs			
Grilled beef	650ng/g	64ng/g	Matsumoto et al. (1981)
Grilled chicken	180	15	Matsumoto et al. (1981)
Grilled chinese mushroom	47	5.4	Matsumoto et al. (1981)
Grilled onion	1.5	ND ^{a)}	Matsumoto et al. (1981)
Broiled sardine	25pg/g	14pg/g	Manabe et al. (1991)
Broiled beef	26	ND	Manabe et al. (1991)
Soy sauce	6.6ng/l	7.3ng/l	Manabe et al. (1991)
Cigarette smoke (mainsteram smoke)			
	100ng/cig	18ng/cig	Yoshida & Matsumoto (1980)
	42	2.5	Manabe & Wada (1990)
Airborne Particles (July 1988-July 1989)			
Tokyo	0.70pg/m ³ air	0.07pg/m ³ air ^{b)}	Manabe et al. (1991)
Rain water (July 1988-July 1989)			
Tokyo	81pg/l	13pg/l	Manabe et al. (1991)
Soil (June 1989)			
Tokyo	6.5pg/l	ND	Manabe et al. (1991)
Automobile Exhaust Particles			
NIES STANDARD Materials (No.8) ^{c)}	0.66ng/g	0.05ng/g	Manabe et al. (1991)
Diesel Exhaust Particles (Isuzu 4BDI)			
Low-speed cruise condition	3.1	ND	Manabe et al. (1991)
High-speed cruise condition	51	2.1	Manabe et al. (1991)

a) Not detected b) Not detected from July to September in 1988.

c) Standard materials obtained from NIES (National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Japan).

Table 4 Summary of carcinogenic heterocyclic amines and some polynuclear aromatic hydrocarbons in cigarette mainstream smoke

Carcinogens	Range (ng/cig)	Mean (ng/cig)	References
Carcinogenic heterocyclic amines			
A α C	25-260	100	Yoshida & Matsumoto (1980)
	28-48	42.0	Manabe et al. (1990)
MeA α C	9-37	18	Yoshida & Matsumoto (1980)
	2.0-3.0	2.5	Manabe et al. (1990)
IQ	—	0.26	Yamashita et al. (1986)
Trp-P-1	0.29-0.48	0.38	Manabe et al. (1990)
Trp-P-2	0.82-1.1	0.95	Manabe et al. (1990)
Glu-P-1	0.37-0.89	0.66	Kanai et al. (1990)
Glu-P-2	0.25-0.88	0.63	Kanai et al. (1990)
PhIP	11-23	16	Manabe et al. (1991)
Polynuclear aromatic hydrocarbons			
Anthracene	23-240	—	IARC (1986)
Benzo [a] anthracene	4-76	—	IARC (1986)
Benzo [a] fluorene	41-180	—	IARC (1986)
Benzo [a] pyrene	15-27	20	IARC (1986)

4. 暴露レベルの評価

発癌性複素環状アミンのヒトでの暴露レベル評価は、これら発癌物質のヒト健康への影響を知るためには必須のことであり、いくつかの試みが始められている。私共は、腎不全透析患者の透析液を用いた暴露レベルの推定から始め、現在では赤血球中ヘモグロビンと付加体を形成した発癌物質量を測定することにより、暴露レベルを評価する方向に進んでいる^{36, 42, 43)}。

研究開始初期は、腎不全患者をモデルとして暴露レベル評価を試みた²³⁻²⁶⁾。しかし、ヒトが実際に発癌性複素環状アミンに暴露されていることを明らかとするためには、都合のよいモデルと言えたが、特殊なモデルであり、一般人の暴露レベル評価方法とはなり得ず、現在動物実験により暴露レベル評価方法を開発している^{42, 43)}。

動物実験によると、Trp-P-1, Glu-P-1などの発癌性複素環状アミンは、経口投与されたものの一部が、赤血球中のヘモグロビンと結合し、長時間赤血球中にとどまることが明らかになっている^{42, 43)}。また、ヘモグロビンと結合した発癌物質の量は、経口的投与量に比例しており、暴露レベル評価方法として有用であることが明らかになっている⁴³⁾。実際に、Trp-P-1, Trp-P-2は、ヒト赤血球中に存在することを確認しており、量—反応関係がどの範囲で成立しているかを明らかにできれば暴露レベル評価方法として有用であると考えられる。一部の研究者たちは、³²P-ポストラベリング法を用いて発癌性複素環状アミンの暴露レベル評価方法の開発を行っており、少量の血液を用いて暴露レベルを評価できれば、有用であり、研究の進展が期待される^{44, 45)}。

5. おわりに

1977年以後、アミノ酸や蛋白の熱分解物や加熱食品中に発見された発癌性複素環状アミンの環境中の分布を中心に概説し、これら発癌物質の特徴や発生機序に対する仮説を述べた。また、これら発癌物質の暴露レベル評価方法の開発の現状についても触れたが、今後はこれら発癌性複素環状アミンの発生機序の解明とヒトでの暴露レベル評価が重要な課題であると考えられる。

謝 辞

本研究は、1985年7月から、東京大学医学部衛生学教室で行われたものであり、研究の遂行には和田攻教授をはじめとして教室員の御協力を頂いた。また、奨励賞を頂いた上に、このような機会を与えて頂いた日本衛生学

会の諸先生方に深甚の謝意を表します。本研究の一部は文部省科学研究費(02454198)および佐川がん研究助成振興財団の援助により行われた。

文 献

- 1) Sugimura, T., Kawachi, T., Nagao, M., Yahagi, T., Seino, Y., Okamoto, T., Shudo, K., Kosuge, T., Tsuji, K., Wakabayashi, K., Iitaka, Y. and Itai, A.: Mutagenic principle(s) in tryptophan and phenylalanine pyrolysis products, *Proc. Jpn. Acad.*, **53B**, 59-61 (1977).
- 2) Sugimura, T. and Sato, S.: Mutagens-carcinogens in foods, *Cancer Res.*, **43**(Suppl.), 2415-2421 (1983).
- 3) Sugimura, T.: Past, present and future of mutagens in cooked foods, *Environ. Health Perspect.*, **67**, 5-10 (1986).
- 4) Sugimura, T.: Studies on environmental chemical carcinogenesis in Japan, *Science*, **233**, 312-318 (1986).
- 5) Felton, J.S., Knize, M.G., Shen, N.H., Lewis, P.R., Anderson, B.D., Happe, J. and Hatch, F.T.: The isolation and identification of a new mutagen from fried ground beef; 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP), *Carcinogenesis*, **7**, 1081-1086 (1986).
- 6) Sugimura, T.: Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during cooking process, *Mutat. Res.*, **150**, 33-41 (1985).
- 7) Esumi, H., Ohgaki, H., Kohzen, E., Takayama, S. and Sugimura, T.: Induction of lymphoma in CDF₁ mice by the food mutagen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine, *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 1176-1178 (1989).
- 8) Ochiai, M., Ogawa, K., Wakabayashi, K., Sugimura, T., Nagase, S., Esumi, H. and Nagao, M.: Induction of intestinal adenocarcinomas by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine in Nagase analbuminemic rats, *Jpn. J. Cancer Res.*, **82**, 363-366 (1991).
- 9) Manabe, S., Uchino, E. and Wada, O.: Carcinogenic tryptophan pyrolysis products in airborne particles and rain water, *Mutat. Res.*, **226**, 215-221 (1989).
- 10) Manabe, S. and Wada, O.: Carcinogenic tryptophan pyrolysis products in cigarette smoke condensate and cigarette smoke-polluted indoor air, *Environ. Pollut.*,

- 64, 121-132 (1990).
- 11) Manabe, S., Wada, O. and Kanai, Y.: Simultaneous determination of amino- α -carbolines and amino- γ -carbolines in cigarette smoke condensate by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **529**, 125-133 (1990).
 - 12) Manabe, S., Izumikawa, S., Asakuno, K., Wada, O. and Kanai, Y.: Detection of carcinogenic amino- α -carbolines and amino- γ -carbolines in diesel-exhaust particles, *Environ. Pollut.*, **70**, 255-265 (1991).
 - 13) Manabe, S., Izumikawa, S., Asakuno, K., Wada, O., Morita, M. and Suzuki, H.: Occurrence of carcinogenic amino- α -carbolines in some environmental samples, *Environ. Pollut.*, (in press).
 - 14) Yoshida, D. and Matsumoto, T.: Amino- α -carbolines as mutagenic agents in cigarette smoke condensate, *Cancer Lett.*, **10**, 141-149 (1980).
 - 15) Yamashita, M., Wakabayashi, K., Nagao, M., Sato, S., Yamaizumi, Z., Takahashi, M., Kinai, N., Tomita, I. and Sugimura, T.: Detection of 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline in cigarette smoke condensate, *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 419-422 (1986).
 - 16) Kanai, Y., Wada, O. and Manabe, S.: Detection of carcinogenic glutamic acid pyrolysis products in cigarette smoke condensate, *Carcinogenesis*, **11**, 1001-1003 (1990).
 - 17) Muraki, T., Yamazoe, Y. and Kato, R.: Inhibition of benzodiazepin and GABA receptor binding by amino- γ -carbolines and other amino acid pyrolysate mutagens, *Eur. J. Pharmacol.*, **98**, 35-44 (1984).
 - 18) Kanai, Y., Wada, O. and Manabe, S.: Antagonism of γ -aminobutyric acid A receptor-mediated responses by amino- γ -carbolines, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252**, 1269-1276 (1990).
 - 19) Manabe, S., Kanai, Y., Ishikawa, S. and Wada, O.: Carcinogenic tryptophan pyrolysis products: potent inhibitors of type A monoamine oxidase and the platelet response to 5-hydroxytryptamine, *J. Clin. Chem. Biochem.*, **26**, 265-270 (1988).
 - 20) Ichinose, H., Ozaki, N., Nakahara, D., Naoi, M., Wakabayashi, K., Sugimura, T. and Nagatsu, T.: Effects of heterocyclic amines in food on dopamine metabolism in nigro-striatal dopaminergic neurons, *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 3289-3295 (1988).
 - 21) Naoi, M., Takahashi, T., Ichinose, H., Wakabayashi, K., Sugimura, T. and Nagatsu, T.: Reduction of enzyme activity of tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase in clonal pheochromocytoma PL12h cells by carcinogenic heterocyclic amines, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **157**, 494-499 (1988).
 - 22) Manabe, S., Wada, O. and Kanai, Y.: Pharmacotoxicological aspects of carcinogenic tryptophan pyrolysis products in the environment, *J. Environ. Sci. Health* (in press).
 - 23) Yanagisawa, H., Manabe, S., Kitagawa, Y., Ishikawa, S., Nakajima, K. and Wada, O.: Presence of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline (MeIOx) in dialysate from patients with uremia, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **138**, 1084-1089 (1986).
 - 24) Manabe, S., Yanagisawa, H., Guo, S-B., Abe, S., Ishikawa, S. and Wada, O.: Detection of Trp-P-1 and Trp-P-2, carcinogenic tryptophan pyrolysis products, in dialysis fluid of patients with uremia, *Mutat. Res.*, **179**, 33-40 (1987).
 - 25) Manabe, S., Yanagisawa, H., Ishikawa, S., Kitagawa, Y., Kanai, Y. and Wada, O.: Accumulation of 2-amino-6-methyldipyrido [1, 2-a:3', 2'-d] imidazole and 2-amino-dipyrido [1, 2-a:3', 2'-d] imidazole, carcinogenic glutamic acid pyrolysis products in plasma of patients with uremia, *Cancer Res.*, **47**, 6150-6155 (1987).
 - 26) Yanagisawa, H., Manabe, S. and Wada, O.: Detection of IQ-type heterocyclic amines in dialysis fluid of uremic patients treated by peritoneal dialysis, *Jpn. J. Nephrol.*, **29**, 1153-1159 (1987).
 - 27) Kanai, Y., Manabe, S. and Wada, O.: In vitro and in vivo N-acetylation of carcinogenic glutamic acid pyrolysis products in humans, *Carcinogenesis*, **9**, 2179-2184 (1988).
 - 28) Manabe, S. and Wada, O.: Analysis of human plasma as an exposure level monitor for carcinogenic tryptophan pyrolysis products, *Mutat. Res.*, **209**, 33-38 (1988).
 - 29) Ushiyama, H., Wakabayashi, K., Nagao, M. and Sugimura, T.: Detection of heterocyclic amines in

- human urine, Proc 48th Jpn. Cancer Assoc., Nagoya p.54 (1989).
- 30) Manabe, S. and Wada, O.: Identification of carcinogenic tryptophan pyrolysis products in human bile by high-performance liquid chromatography, Environ. Mutagen., **15**, 229-235 (1990).
- 31) Hashimoto, Y., Shudo, K. and Okamoto, T.: Activation of a mutagen, 3-amino-1-methyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole. Identification of 3-hydroxy-amino-1-methyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole and its reaction with DNA, Biochem. Biophys. Res. Commun., **96**, 335-362 (1980).
- 32) Hashimoto, Y., Shudo, K. and Okamoto, T.: Deoxyribonucleic acid modification by mutagenic 3-amino-1-methyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole; The chemical events, Chem. Pharm. Bull., **32**, 4300-4308 (1984).
- 33) Kato, R.: Metabolic activation of mutagenic heterocyclic aromatic amines from protein pyrolysates, CRC Crit. Rev. Toxicol., **16**, 307-349 (1984).
- 34) Yamazoe, Y., Abu-Zeid, M., Yamauchi, K. and Kato, R.: Metabolic activation of pyrolysate arylamines by human liver microsomes: possible involvement of a P-488-H type cytochrome P-450, Jpn. J. Cancer Res. (Gann), **79**, 1159-1167 (1988).
- 35) 長尾美奈子：食物とがん遺伝子発現，臨床栄養，**77**，879-884 (1990)。
- 36) 真鍋重夫，和田 政：環境中の発癌性トリプトファン熱分解物に関する研究の現状と今後の問題，日衛誌，**44**，821-830 (1989)。
- 37) Yamaizumi, Z., Shiomi, T., Kasai, H., Nishimura, S., Takahashi, Y., Nagao, M. and Sugimura, T.: Detection of potent mutagens, Trp-P-1 and Trp-P-2, in broiled fish, Cancer Lett., **9**, 75-83 (1980).
- 38) Yamaguchi, K., Shudo, K., Okamoto, T., Sugimura, T. and Kosuge, T.: Presence of 3-amino-1, 4-dimethyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole in broiled beef, Gann, **71**, 745-746 (1980).
- 39) Murray, S., Gooderham, N.J., Barnes, V.F., Boobis, A.R. and Davies, D.S.: Trp-P-2 is not detectable in cooked meat and fish, Carcinogenesis, **8**, 937-940 (1987).
- 40) Felton, J.S., Knize, M.G., Shen, N.H., Wu, R. and Becher, G.: Mutagenic heterocyclic imidazoamines in cooked foods, In King, C.M., Romano, L.J. and Schuetzle, D. (eds.) "Carcinogenic and Mutagenic Responses to Aromatic Amine and Nitroarenes", pp.73-83, Elsevier, New York (1988).
- 41) Manabe, S., Wada, O. and Kanai, Y.: Carcinogenic amino- α -carbolines and amino- γ -carbolines in cooked foods and soy sauce, Environ. Sci., **1**, 11-19 (1991).
- 42) Manabe, S. and Kanai, Y. and Wada, O.: Exposure level monitor of 3-amino-1, 4-dimethyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole, a dietary carcinogen, in rabbits, Environ. Mutagen., **14**, 34-41 (1989).
- 43) Yin, Y., Wada, O. and Manabe, S.: Exposure level monitor of a carcinogenic glutamic acid pyrolysis products in rabbits, Mutat. Res., **215**, 107-113 (1989).
- 44) Gupta, R.C., Reddy, M.V. and Randerath, K.: ^{32}P -Postlabeling analysis of non-radioactive aromatic carcinogen-DNA adducts, Carcinogenesis, **3**, 1081-1092 (1982).
- 45) Perera, F.P.: The significance of DNA and protein adducts in human biomonitoring studies, Mutat. Res., **205**, 255-269 (1988).

(受付 1991年 5 月 15 日 受理 1991年 6 月 25 日)