N-ニトロソ化合物による発ガン研究の進歩*1

小 田 嶋 成 和*2

Advances in Chemical Carcinogenesis by *N*-Nitroso Compounds

Shigeyoshi ODASHIMA

(Department of Chemical Pathology, National Institute of Hygienic Sciences:
18-1 Kamiyoga 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo)

N-ニトロソ化合物は一般にはアミンの *N* に 1 個のニトロソ基が付いた化合物である。この *N*-ニトロソ化合物自身は安定な形で、生活環境中に広く存在しているものではないが、その前駆体である亜硝酸塩および各種アミン類は両者とも安定な形で幅広く存在し、これらのあるものは一定の条件の下で、試験管内でも、また生体内でも反応して各種 *N*-ニトロソ化合物に転化し得るものである。

この *N*-ニトロソ化合物が発ガン研究の各分野で特に注目される理由は、それらが魚類からサルに至るまで、多くの動物種族に強いガン原性を示す化合物であることの他に、実験病理学の立場から見ると、次に示す 3 点に集約される。

- 1) 各種臓器ガンのモデル疾患を選択的に造り得る。
- 2) 経胎盤効果が強い。
- 3) 生活環境中に豊富に存在する。

すなわち、臓器特異性が強く、各臓器のガンのある程度選択的に造り得ること、またある種の *N*-ニトロソ化合物は強力な経胎盤発ガン効果を示すこと、そして *N*-ニトロソ化合物の前駆体である亜硝酸と各種アミン類が幅広く生活環境中に存在し、生体内で各種ニトロサミンを生成する可能性があることである。

この *N*-ニトロソ化合物が着目されるに至った動機と主な業績は次の通りである。

すなわち、1954年、英国のある研究所で、4人の研究者に肝硬変症が見つかり、その一人が肝ガンで死亡した。英国は元来、芳香族炭化水素およびアフラトキソンのガン原性を見きわめた歴史でも分かるように、このような場合、冷静にその原因究明を行う国柄のようで、その努力の結果、1956年 Magee, Burnes が、犠牲にな

った研究者が用いていたジメチルニトロサミンに強いガン原性があることを見いだした。

次いで、1957年、ノールウエーで多数の家畜が急性肝障害で死亡する事故が起きた。その原因究明には長い年月を要したが、1964年、Ender らが、これら家畜に用いられた飼料中に、ジメチルニトロサミンが含まれていたことを見だし、結局ニシンの成分であるジメチルアミンと保存料として用いられた亜硝酸塩が反応してジメチルニトロサミンとなり、これが中毒の原因となったことを明らかにした。これは直接発ガンと結びつくものではないが、亜硝酸とアミンが試験管以外の場で反応してニトロサミンに転化し、生体に毒物として作用し得ることを教えた貴重な報告で、今から10年前になされたものである。

1966年、Ivankovic は、エチルニトロソ尿素の経胎盤発ガン効果について速報を出し、1968年その詳細を報告した。その内容は後述するが、胎仔のエチルニトロソ尿素に対する感受性は、母体に比べ、著しく高いことが指摘され、注目を浴びた。

1967年、Druckrey 博士を中心とする研究陣から63種の *N*-ニトロソ化合物のガン原性と標的臓器に関する詳細な報告が出された (第1表参照)。この報告は発ガン研究の歴史上長く残るもので、我々は現在でもこの報告の中から各種の情報を得ている。これら63種の *N*-ニトロソ化合物中には、第1表に示すとおり対称性ジアルキル型、非対称性ジアルキル型、環式、アシル型、およびその他のニトロサミンが含まれている。これらの中でそのアミン側前駆体が生活環境中に存在することで注目に値するものには化合物の左に○印が付されており、ジメチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、サルコシン、およびジエタノールアミンなどである。

一方、●印を付けた化合物は一定の臓器に選択的に腫瘍を発生させることで注目されているもので、例えば BBN は膀胱ガンのみを造る。また Druckrey が注射

*1 本文は昭和49年10月3日仙台市において開催された第33回日本癌学会総会における特別講演の大意である。

*2 国立衛生試験所薬品病理部長：世田谷区上用賀 1-18-1

第1表 *N*-ニトロソ化合物のガン原性
Druckrey ら, 1967年

A) Symmetric dialkylnitrosamine	(10種)
○1. Dimethyl-	肝
2. Diethyl-	肝, 食道
3. Dibutyl-	肝, 食道, 膀胱
B) Unsymmetric dialkylnitrosamine	(16種)
1. 1-Methyl-3-ethyl-	肝
2. 1-Methyl-3-amyl-	食道
3. 1-Methyl-3-phenyl-	食道
C) Cyclic <i>N</i> -nitroso compounds	(9種)
○1. -pyrrolidine	肝
○2. -piperidine	肝, 食道
○3. -morpholine	肝
○4. -piperazine	肝, 食道
D) Acyl-alkyl-nitrosamide	(12種)
●1. MNNG	胃
●2. BNU	白血病
●3. MNUR	前胃, 肺
E) Other nitrosamine	(16種)
●1. BBN	膀胱
○●2. <i>N</i> -Nitrososarcosine	食道
○3. <i>N</i> -Nitrosodiethanolamine	肝

部位に皮下肉腫を形成すると報告した MNNG は, 1967 年杉村らにより実験胃ガンの好個の化合物であることが発見され, また BNU は著者らにより骨髄性白血病発ガン能を有することが見いだされ, 両化合物ともその後多くの研究者に用いられるようになった。

1968年, Sander らはある種の第二級アミンと亜硝酸塩を同時投与することにより, 動物でも, また人体でも胃内で *N*-ニトロソ化合物が生成されることを証明し, また1969年にはそれらの投与により実際に動物にガンを造り得ることを見いだした。この事実は我々発ガン研究者にとり, 二つの意味で非常にショッキングなできごとであった。第一はそれぞれ単独ではガン原性を示さない二つの化合物を同時投与した場合それらが胃腔内で反応して新たなガン原性物質を生じ, それにより実際にガンを発生するという事実である。第二はすでに述べたとおりこれら亜硝酸と各種アミン類は生活環境に広く存在し, 食品, 医薬品などとして日常口にしているものであるという点である。著者は過去20年以上発ガン動物実験を行ってきたが, その間に取り扱った化合物はほとんど研究室の中だけで用いられるものであり, これらは日常摂取されるものではない。また摂取する人は特定の職業に従事する者に限られると考えていた。したがって, Sander らの実験報告は, あたかも遠い夜空にまたいたガン原性物質という星が, 突然イン石として身近かに落ちてきたような感じを与えたのである。

以上, *N*-ニトロソ化合物による発ガン研究の背景と主な業績について紹介した。モデル疾患の確立手段としても, また人ガン発生原因物質としても, *N*-ニトロソ化合物がいかに重要な地位を占めているかが分かる。

I. モデル疾患の確立

現在までに発ガン実験に用いられた *N*-ニトロソ化合物を構造上大別すると, ジアルキル型, 環式, ニトログアニジン型, およびアシル型の4種に分類できる。ジアルキル型および環式ニトロサミンはそのアミン側前駆体が生活環境に含まれているものが多く, 人ガン発生原因化合物を考える立場からは最も注目されるべき化合物である。しかし, モデル疾患の確立という点から眺めると, 後述の BBN 系化合物を除き, Druckrey の報告以後この7年間に画期的な進歩は特に認められていない。魚類からサルに至るまでガン原性が陽性に出ることが証明され, また, アルキル基あるいは異項環の種類により食道, 胃, 肝, 腎, 膀胱などの腫瘍をかなり選択的に造り得ることはすでに明らかとなっておりである。

ニトログアニジン型化合物に関しては1967年, 杉村がその一つ1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (MNNG) を飲料水に混ぜ, Wister ラットに投与し, 確実に胃ガンを発生させることに成功し, 以後, MNNG は単にラット, マウス, ハムスターのみでなく, イヌを用いる実験にまで発展した。基礎医学研究の仕事が臨床研究とこれ以上深く結びついた例は他になく, 杉村らの功績はたたえても余りあるものである。なお, このニトログアニジン型化合物のアルキル基がメチル基以外のものに関しては中館がこれを合成し, 主として国立がんセンターにおいて実験が行われている。現在までの成績ではメチル基をエチル基に変えた1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (ENNG) がある種の動物ではより選択的に胃ガンを発生させることが判明しつつあり, 今後 ENNG を用い得る発ガン実験も進行するものと思われる。

次にアシル型ニトロサミンについて著者らの行った実験を紹介する。現在発ガン実験に用いられているアシル型ニトロサミンは大別して尿素系およびウレタン系化合物に分けられる。これらの化合物の大部分は神谷, 中館により合成されたものである。

ニトロソ尿素系化合物はすべて結晶, または粉末状固体であり, ニトロソ基に由来する黄色を帯び, その融点はブチルニトロソ尿素を除きアルキル基の炭素数増加とともに減少している。著者らの実験系では一部を除きドンリュウラット雌にこれらの100~400 ppm 溶液を飲料水として連続投与した。

以上の条件で行った動物実験の結果は第2表に示すとおりである。化合物番号の1, 2, すなわち R_1 がメチル基の場合は神経系腫瘍が多発し, R_2 をアセチル基としたメチルアセチルニトロソ尿素では低濃度群に腺胃腫

第2表 ニトロソ尿素のガン原性と標的臓器

	化 合 物	R_1	R_2	発 ガ ン 標 的 臓 器
1	MNU	CH_3-	$-\text{NH}_2$	末梢神経, 脳脊髄
2	Ac-MNU	CH_3-	$-\text{NH}\cdot\text{COCH}_3$	脳, 腺胃
3	ENU	C_2H_5-	$-\text{NH}_2$	赤芽球性白血病
4	PNU	$n\text{-C}_3\text{H}_7-$	$-\text{NH}_2$	骨髓球性白血病, 胃, 腸管
5	BNU	$n\text{-C}_4\text{H}_9-$	$-\text{NH}_2$	骨髓芽球性白血病
6	diM-BNU	$n\text{-C}_4\text{H}_9-$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	骨髓球性白血病, 腔, 乳腺, 外耳道
7	B-BNU	$n\text{-C}_4\text{H}_9-$	$-\text{NH}\cdot n\text{-C}_4\text{H}_9$	?
8	ANU	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}-$	$-\text{NH}_2$	?

第3表 1-メチル-1-ニトロソ尿素 (MNU)

雌性ドンリュウラット

濃 度 (ppm)	担ガン動物数	標 的 臓 器			
		末 梢 神 経	中 枢 神 経	前 胃	そ の 他
400	24/29	13	2	18	2
100	20/23	19	3	6	1
計	44/62 (71%)	32 (73%)	5 (11%)	24 (55%)	3 (7%)

第4表 1-メチル-3-アセチル-1-ニトロソ尿素 (Ac-MNU)

ACI/N ラット

濃 度 (ppm)	性 別	担ガン動物数	標 的 臓 器				
			神 経	腺 胃	腸	腎	そ の 他
66	F	30/30	29	3	2	2	4
	M	28/30	14	28	6	3	2
30	F	28/31	23	16	2	2	9
	M	25/28	6	19	3	0	6
13	F	19/29	13	6	2	1	5

第5表 1-エチル-1-ニトロソ尿素 (ENU)

雌性ドンリュウラット

濃度 (ppm)	担ガン動物数	標 的 臓 器					
		白 血 病				乳 腺	そ の 他
		赤芽球性	骨髓芽球性	骨髓球性	そ の 他		
400	34/34	33	0	1	0	0	0
100	18/21	8	5	2	3	1	0
計	52/55 (95%)	41 (75%)	5 (10%)	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	0

第6表 1-プロピル-1-ニトロソ尿素 (PNu)

雌性ドンリュウラット

濃度 (ppm)	担ガン動物数	標 的 臓 器					
		白 血 病	消 化 管	乳 腺	外 耳 道	胸 腺	そ の 他
600	28/36	19	9	2	4	2	6
300	30/35	19	14	4	3	2	6
150	36/38	24	8	8	2	2	12
計	94/109 (86%)	62 (66%)	31 (33%)	14 (15%)	9 (10%)	6 (6%)	24 (26%)

第7表 白 血 病 の 分 類

1-プロピル-1-ニトロソ尿素 (PNu)

ドンリュウラット

濃度 (ppm)	白血病症例数	骨 髄 球 性	骨 髄 芽 球 性	赤 芽 球 性	そ の 他
600	19/36	11	4	3	1
300	19/35	11	4	3	1
100	24/38	14	6	4	0
計	62/109 (57%)	36 (58%)	14 (23%)	10 (16%)	2 (3%)

瘍が発生した。

R_1 が2個以上の炭素を持つアルキル基で置換されると、白血病が発生する。しかし、化学構造の差により白血病の型を異にし、また、白血病以外の腫瘍も発生してくる。以下、諸化合物を用いた発ガン実験についてその特色を簡単に述べてみよう。

メチルニトロソ尿素の実験は荻生が行った。低濃度群はまだ動物実験進行中であるが、現在までに得られた結果を第3表に示す。すなわち、濃度のいかにかわらず、腰仙神経叢および腕神経叢を中心とする末梢神経根部に Schwannoma が発生し、腫瘍動物の70%以上を占めた。一方、大脳、背髄に発する glioma は約10%の動物に認められている。前胃の腫瘍は3例の扁平上皮ガンを除きすべてパピロームであった。したがって、メチルニトロソ尿素の主な標的細胞は末梢神経根部の Schwann 氏細胞であるといえよう。

メチルニトロソ尿素のアミノ基の水素1個がアセチル基で置換されたメチルアセチルニトロソ尿素についての実験は前川が行っているが、主な標的臓器は神経系および腺胃であった。第4表に示すように最高濃度群では圧倒的に神経系腫瘍が多く、中、低濃度では腺胃腫瘍が増えてくる。そして中、低濃度群に限ってみると男性は胃に、女性は神経にガンができやすいという結果を得ている。

メチルアセチルニトロソ尿素による神経系腫瘍の好発部位は中枢神経であった。すなわち、95個の腫瘍中83個が大脳半球に生じ、末梢神経系には10個、11%しか発生していない。これをさきのメチルニトロソ尿素と比較してみると、同じ神経系腫瘍といいながらメチルニトロソ尿素が末梢神経を主体にし、メチルアセチルニトロソ尿素が中枢神経を主体とするという奇妙な事実が観察されるのである。現在のところ、不可解というよりはかはないが、この二つの化合物はそれぞれ中枢および末梢神経系腫瘍を実験的に造り分ける最もよい手段を提供したもののといえよう。

次にエチルニトロソ尿素について荻生の実験結果を紹介する。第5表に示すとおり400 ppm 投与群では全例に白血病、100 ppm 投与群でも現在までにと殺された担ガン動物21例中18例に白血病が認められている。ここで興味深いのは、400 ppm 投与群では1例の骨髄球性白血病を除き全例が赤芽球性白血病で、その平均生存日数が約12週と短かったのに反し、100 ppm 投与群では平均生存日数が延長するとともに赤芽球性以外の白血病、すなわち骨髄芽球性および骨髄球性白血病の症例も出てきたことである。プロピルおよびブチルニトロソ尿素による白血病についても後述するが、leukemogen の活性の強さと発症する白血病の型とは深い相関があり、leukemogenicity が早期に強く発現される実験系では赤芽球性、中程度に発現される系では骨髄芽球性白血病

ができるようになる。与えられた化合物のガン原性の強さと発生するガン細胞の分化の程度の相関をみる上で、白血病は細胞質内の顆粒というマーカーがあるために、我々形態学者には好個の材料を提供してくれている。

第6表に荻生が担当したプロピルニトロソ尿素の実験結果を示す。エチルニトロソ尿素で100%の発症率を示した白血病は66%に低下しており、それとともに消化管を主とする造血管系以外の臓器から腫瘍が発生している。その標的臓器はそれぞれ少数例ずつではあるが、運動器管、感覚器管を除くほとんど全臓器に及び、特に低濃度群にその幅が広がる傾向が認められた。しかし、白血病が主体であることには違いない。

このプロピルニトロソ尿素で発症した白血病の種類は第7表に示すとおりである。すなわち、約60%近くが細胞質内にアズール顆粒を持つ骨髄球性白血病であり、骨髄芽球性白血病および赤芽球性白血病の発症はそれぞれ全体の1/5以下であった。leukemogen としての活性が下がった場合、発症する白血病がより分化型になることの一つの例である。

ブチルニトロソ尿素(BNU)は Druckrey により1967年注射部位に皮下肉腫を生ずるガン原性物質として報告されているが、著者はこれを飲料水に混じて連日投与することにより、約20週という短期間で骨髄性白血病を発症させ得ることを見だし、1969年日本癌学会に報告している。第8表に示すとおり平均して90%以上の動物に白血病が生じ、低濃度群では白血病以外に少数例ながら食道、外耳道などの腫瘍を得ている。この実験では、N-ニトロソ化合物では当時予期し得なかった白血病が20週という短期間で生じたため十分な血液検査は行われておらず、また病型を分類する経験と知識を持っていなかった。しかし、1例の骨髄球性白血病以外は顆粒を持たぬ芽球性の白血病であることは分かっていた。その後の前川の検索によればBNUとドンリュウラットの組み合わせで生ずる白血病の大半は骨髄芽球性であることが確かめられている。

各種 N-ニトロソ尿素の発ガン標的臓器に関する最後の報告として、竹内が行った仕事を紹介したい。化合物は1-ブチル-3-ジメチル-1-ニトロソ尿素であり、共立薬大・多田教授から供与を受けた。

第9表に示すとおり先述のBNUがほとんど全例白血病を発症したのに比べ、ブチルジメチルニトロソ尿素はその発症率が平均71%と減じており、その減少の傾向は低濃度群に高くなっている。白血病で死亡する動物は明らかに減少しているが、それ以外の臓器の腫瘍で死亡する動物は増加してきている。そして特に注目すべきことは、腔の腫瘍が多発してきたことである。100 ppmの最低濃度群では過半数の動物に、また各群を通じ40週以上生存した例を集計すると70%以上の動物に腔腫瘍を生じている。腔腫瘍の発生は局所へのガン原性化合物の頻回

第8表 1-ブチル-1-ニトロソ尿素 (BNU)

雌性ドンリュウラット

濃度 (ppm)	担ガン動物数	標 的 臓 器				
		白 血 病	食 道	外 耳 道	乳 腺	そ の 他
400	13/13	13	1	0	0	0
200	19/21	17	2	3	0	1
100	14/20	12	4	3	1	0
計	46/54	42 (91%)	7 (15%)	6 (13%)	1 (2%)	1 (2%)

第9表 1-ブチル-3-ジメチル-1-ニトロソ尿素 (diM-BNu)

雌性ドンリュウラット

濃度 (ppm)	担ガン動物数	標 的 臓 器				
		白 血 病	腔	乳 腺	外 耳 道	そ の 他
400	31/33	26	6	5	7	5
200	28/31	23	13	9	4	5
100	31/36	15	19	14	4	4
計	90/100 (90%)	64 (71%)	38 (42%)	28 (31%)	15 (17%)	14 (16%)

第10表 白 血 病 の 分 類

1-ブチル-3-ジメチル-1-ニトロソ尿素 (diM-BNu)

雌性ドンリュウラット

濃度 (ppm)	白血病症例数	骨 髄 芽 球 性	骨 髄 球 性	赤 芽 球 性	不 明
400	26	9	12	3	2
200	23	4	14	1	4
100	15	0	14	0	1
計	64	13 (20%)	40 (63%)	4 (6%)	7 (11%)

第11表 N-ブチル-N-ニトロソウレタン (BNUR)
ドンリュウラット

濃 度 (ppm)	性 別	口 腔		咽 頭		食 道		前 胃		乳 腺
		良	悪	良	悪	良	悪	良	悪	
400	M	22%	6%	68%	14%	89%	43%	96%	89%	0%
	F	31	12	77	23	97	24	93	69	3
200	M	38	5	48	10	87	22	91	78	0
	F	33	14	67	10	81	33	95	71	5
100	M	47	16	89	37	89	37	100	100	0
	F	40	10	73	7	100	43	90	43	17
Total		36	10	70	16	91	34	94	73	5

良＝パピローマ 悪＝扁平上皮ガン

第12表 N-プロピル-N-ニトロソウレタン (PNUR)
ACI/N ラット

濃 度 (ppm)	性 別	担ガン動物数	標 的 臓 器			
			口腔および咽頭	食 道	前 胃	小 腸
400	M	23/23	22	23	23	0
	F	25/25	13	25	25	6
200	M	25/25	21	25	25	4
	F	27/27	20	27	27	7
100	M	27/27	21	25	27	0
	F	24/24	19	23	24	0
計	M	75/75 (100%)	64 (85%)	73 (97%)	75 (100%)	4 (5%)
	F	76/76 (100%)	52 (68%)	75 (99%)	76 (100%)	13 (20%)

第13表 BBN 関連化合物の尿中代謝産物およびガン原性 (I)

投 与 化 合 物		尿 中 主 代 謝 産 物	排 せ っ 率	標 的 臓 器
A) BBN	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_2\text{OH} \end{array}$	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—COOH} \end{array}$	43%	膀 胱
B) MHBN	ON-N< $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_2\text{OH} \end{array}$	ON-N< $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—COOH} \end{array}$	42%	膀 胱
C) EHBN	ON-N< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_2\text{OH} \end{array}$	ON-N< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—COOH} \end{array}$	48%	膀 胱
D) PHBN	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_2\text{OH} \end{array}$	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—COOH} \end{array}$	40%	膀 胱
E) AHBN	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4\text{—CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_3\text{—CH}_2\text{OH} \end{array}$	ON-N< $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4\text{—CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{—COOH} \end{array}$	7%	ガン原性 (—)

東京生化学研究所：岡田，橋本ら

第14表 BBN 関連化合物の尿中代謝産物およびガン原性 (II)

投 与 化 合 物			尿 中 主 代 謝 産 物	排 せ っ 率	標 的 臓 器
A]	BHEN	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-COOH} \end{matrix}$	40%	肝・食道
B]	BHPN	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH} \end{matrix}$	70%	ガン原性 (一)
C]	BBN	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	$\text{ON-N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH} \end{matrix}$	43%	膀胱

結果: アルキル・カルボキシプロピル・ニトロサミンが, 大量に尿中に排せつされると膀胱ガンが発生
東京生化学研究所: 岡田, 橋本ら

第15表 経胎盤発ガン効果陽性化合物

o-Aminoazotoluene
Dibenzanthracene
7,12-Dimethylbenz[a]anthracene
3-Methylcholanthrene
Benzo[a]pyrene
Dimethylnitrosamine
Diethylnitrosamine
Methylnitrosourea
Ethylnitrosourea
Butylnitrosourea
Urethane
Methylnitrosourethane
Ethylnitrosourethane
Cycasine
Elaosmycin
Aflatoxine B
Azoethane
Azoxymethane
Azoxyethane
Diethylhydrazine
1-Methyl-2-benzylhydrazine
Procarbazine (Natulan)
1-Phenyl-3,3-dimethyltriazene
1-Phenyl-3,3-diethyltriazene
1-Pyridil-3,3-diethyltriazene
Dimethylsulfate
Diethylsulfate
1,3-Propanesulfone
Methylmethanesulphonate
³²P phosphate
Stilbesterol

塗布を除いてはまだ報告がほとんどなく, まことに奇妙な作用を持つ化合物といわざるを得ない。

ブチルジメチルニトロソ尿素で発生した白血病の病型は第10表に示すとおり骨髓球性白血病が60%以上を占め, 骨髓芽球性白血病は20%, 赤芽球性白血病6%であった。骨髓芽球性と骨髓球性白血病の発性比率は高濃度

群に低く, 低濃度群に高くなっている。したがって, 前述のように leukemogenic activity が高く発現する実験条件では未分化型の白血病を, 低く発現する条件では分化型の白血病を多発するようになるという事実は, このブチルジメチルニトロソ尿素の例でも明白にされたと思われる。

ニトロソ尿素化合物のガン原性とその発ガン標的臓器との相関に関しては, 以上述べたとおりわずかな化学構造の差により発ガン標的臓器が著しく変化することが分かってきた。

次に尿素のアミノ基がエトキシ基で置換されたウレタン型化合物につき紹介する。

N-アルキルニトロソウレタンはいずれもニトロソ基に由来する赤色の色調を有する油で, その沸点はニトロソ側のアルキル基の炭素数が増加するとともに上昇する。またいずれも加温すると爆発の危険性を有する化合物でもある。第11表は竹内が担当した動物実験の結果で, N-ブチル-N-ニトロソウレタンによるものである。発ガン標的臓器は少数の乳腺腫瘍の例を除き, 全例が口腔から前胃までの上部消化管で, 腺胃以下の消化管およびその他の臓器には全く腫瘍性増殖巣は認められていない。上部消化管の各部位における腫瘍発生頻度は薬剤の滞留時間が最も長いと思われる前胃に最も高く, 食道, 咽頭, 口腔内と上に昇るほど低下している。

第12表は前川が行ったプロピルニトロソウレタンによる成績である。ブチルニトロソウレタンとほとんど同じで, 局所性のガン原性が著しく強く, 口腔, 咽頭, 食道, 前胃の扁平上皮が主な標的臓器となっている。

プロピルおよびブチルニトロソウレタンの成績から判断すると, N-アルキル-N-ニトロソウレタンはいずれも局所で反応する強力なガン原性物質と推定され, 原体自身が油で扱いやすいことから, 将来, 局所処置による発ガン実験に広く応用され得るものと思われる。いずれにせよ尿素系化合物とはその一方のアミノ基がエトキシ基に代わっただけの化合物であるが, そのガン原性標的臓器は全く異なってくることが明らかになった。

国立がんセンター杉村らのニトログアニジン型化合物および尿素型ならびにウレタン型化合物の他に, 伊東に

より最初に導入され、その後我が国で非常にユニークな形で発展したものに岡田、橋本らによる BBN 関連化合物の膀胱ガン発生に関する仕事がある。Druckrey は 1967 年、63 種の N-ニトロソ化合物のガン原性を報告した際、膀胱ガンを造るのはジブチルニトロサミンとブチルブタノールニトロサミンの 2 種類だけであり、したがって、膀胱ガン発生のためには、ニトロサミンの構造中に炭素数 4 個の置換基を 2 個持つことが必要であることを強調した。岡田らは膀胱ガンができるのは、これら化合物の尿中代謝産物が重要な意味を持つものと考え、その定性、定量を行い、またそれらを合成して発ガン実験を行うという全くオーソドックスな方法による研究を展開してきた。ジブチルニトロサミンの代謝産物による発ガン実験はまだ完了していないが、ブチルブタノールニトロサミン (BBN) に関しては数多くの貴重な報告がなされている。

岡田らは最初に BBN の尿中主代謝産物はブチルカルボキシプロピルニトロサミン (BCPN) であることを確かめた後、BCPN を用いて発ガン実験を行った。その結果、BCPN は経口投与でも、またそれを直接膀胱内に注入しても、選択的に膀胱ガンを作ることを見いだした。さらに、橋本らはこの BCPN を用いて正常膀胱上皮の試験管内ガン化に成功し、日本癌学会にその詳細を報告している。これにより、BBN の *more proximate form* が BCPN であることが実証されたのである。岡田、橋本らの研究はさらに進展し、BBN のブタノール側を固定、ブチル基をメチル基からアミル基まで変えて発ガン実験を行った (第13表)。その結果、アミルブタノールニトロサミン以外のもの、すなわちアルキルの炭素数が 4 個以内の化合物ではすべて膀胱に選択的にガンを造り、かつ、アルキル基がエチル基の場合に最も強い作用があることを見いだした。したがって、Druckrey らの炭素数 4 個の置換基を 2 個必要であるという説は否定され、ブタノール基が 1 個あればよいことが判明したのである。

次に岡田、橋本らは BBN のブチル基を固定し、ブタノール側をプロパノール、エタノールと変えてみた (第14表)。その結果、プロパノール型にはガン原性はなく、エタノール型は肝、食道にガン原性を示すことが明らかになった。これらの実験を通じ、膀胱ガン発生のためにはジアルキルニトロサミンの構造中に 1 個のブタノール基が必要であり、これが代謝されてアルキルカルボキシプロピルニトロサミンとして尿中に多量排泄せつされることが必要であることが見事に証明されたのである。岡田らの仕事は活性化された代謝産物が尿中に出て、膀胱に貯留し、それが局所にガンを造るという特殊な例ではあるが、オーソドックスな手段で一つ一つ実証の階段を昇りつめ、このような結果を導き出したこと、および橋本らがその *proximate form* を用い、試験管内で実際に正

常膀胱上皮細胞のガン化に成功したことなどまことにユニークで素晴らしい仕事といわざるを得ない。これら N-ニトロソ化合物の出現により、従来の代表的なガン原性物質、例えば芳香族炭化水素、アゾ化合物、フルオレン系化合物などでは造り得なかった各種臓器のガンがある程度選択的に造り得るようになった。その知見は、将来ともますます増加していくことが確実に予想され、モデル疾患確立の仕事は今後大いに進展することと思われる。

II. 経胎盤発ガン効果

ある種のガン原性物質を妊娠母体に投与すると、その投与量と投与時期とにより種々な変化が母体および胎仔に引き起こされる。大量を投与すれば、もちろん母仔ともに死亡する。量を減らすと、母体は生き残っても胎仔は死亡、あるいは発育不全に陥り、死産、流産、早産あるいは生後間もなく死亡する。さらに、量を減らすと、母仔ともにしばらくの間正常の経過をたどるが、何か月か後に両者ともに腫瘍が発生し、そのために死亡するに至る。さらに量を減らすと、今度は数か月後、仔にだけガンができて死亡、母体は天寿を全うする状態が得られる。さらにそれ以下の量であれば、両者とも正常な生涯を送ることになる。この母体に処置して生れてきた子供にガンを造るような場合を経胎盤発ガン効果と呼んでいる。現在、この経胎盤効果を調べる手段としては、妊娠後期 1/3、すなわち各胎仔臓器が形成発育した後に、化合物の最大耐量を与えるという手段が用いられている。

各種ガン原性化合物の中で、どの様な構造を持つものがこの効果を示すかはまだ十分には明らかにされていない。第15表は文献的に陽性の報告が出ているものを集めたものであるが、芳香族炭化水素、アゾ色素、各種 N-ニトロソ化合物、ヒドラジン、トリアツェン系化合物のあるものは脳腫瘍、肺腫瘍などを、また他のものは肝ガン、腎ガンなどを造っている。

1968 年、Ivankovic らはエチルニトロソ尿素を妊娠 15 日目のラットに 1 回静注することにより驚くべき結果を得た (第16表)。すなわち、LD₅₀ の 16% 以上を 1 回投与した場合は事実上生まれてきた仔の全例に、また LD₅₀ の 2% を与えた例でも生まれてきた仔の 60% 以上に神経系腫瘍が生じたという報告である。エチルニトロソ尿素を成熟ラットに投与した場合、その 50% の動物にガンを発生させるのに必要な量は 250 mg/kg であり、その 1/50 の量で生まれてきた仔の 60% 以上の動物にガンを造るということは、胎仔のエチルニトロソ尿素に対する感受性がいかに高いかを示す貴重な、かつショッキングな結果である。この効果はエチルニトロソ尿素だけにみられるのではない。第 17 表は前川がブチルニトロソ尿素について行った実験結果である。20 mg/ラット 3 回投与は toxic な効果が強く、観察し得る次世代動物を得ていないが、10 mg 投与群では、妊娠初期投与群を除いて十分な数の仔が得られている。妊娠中期投与群より妊娠後期

第16表 1-エチル-1-ニトロソ尿素の経胎盤効果
BD IX ラット

妊娠15日目一回静注

投 与 量 mg/kg	%LD ₅₀	担ガン動物数	中 枢 神 経	末 梢 神 経	計
80	33	5/5	5	8	13
70	29	21/22	15	17	32
60	25	51/51	31	50	81
40	16.6	41/42	28	39	67
20	8.3	18/21	18	10	28
10	4.2	32/41	25	19	44
5	2.1	25/40	15	12	27

S. Ivankovic u. H. Druckrey (1968)

第17表 1-ブチル-1-ニトロソ尿素の経胎盤効果
ACI/N ラット

投 与 時 期 (妊 娠)	投 与 量	担ガン動物数	標 的 臓 器			
			神 経	睪 丸	下 垂 体	白 血 病
1, 4, 7 日目	20 mg×3	0/0	0	0	0	0
	10 mg×3	0/3	0	0	0	0
8, 11, 14 日目	20 mg×3	0/0	0	0	0	0
	10 mg×3	16/26	8	4*	5*	1
15, 18, 21 日目	20 mg×3	3/4	3	0	0	0
	10 mg×3	29/32	29	0	0	0

* 自然発生腫瘍

第18表 ガン原性効果—胎児期からの加算

	胎 児 期	生 後	加 算 効 果
Likhachev 1971	Diethylnitrosamine	Diethylnitrosamine	+
do 1971	1-Methyl-1-nitrosourea	Diethylnitrosamine	+
Savel'eva 1971	6-Methylthiouracil	2-Fluorenylacetamide	+
北川・菅野 1973	Diethylnitrosamine	Diethylnitrosamine	+

投与群の方が発ガン率が高いことを示している。

この経胎盤発ガン効果は、単に発ガン実験で重要な知見を与えたのみでなく、人ガン発生原因を考える上でも重要な意味を含むものと思われる。前述のとおり投与量によっては母、仔に、またより少量では仔にだけガンを造るので、もし妊娠中にそのような処置を受けたという記載が行われなければ、仔にできたガンはすべて自然に

できたものという理解にならざるを得ない。人ガンのある場合、丁度この記載が行われていなかったということに相当しないだろうかという疑問が生じてくる。また、経胎盤の効果が発ガン原因のすべてでなくとも、その重要な一部、すなわち、発ガンしやすい素因を仔に付与することになりはしないかという疑問が生じてくる。さらに、推測を深めれば、そのような発ガン素因を背負って

第19表 エチル尿素と亜硝酸ナトリウム同時投与による経胎盤発ガン効果

BD IX ラット

○妊娠13～23日目、エチル尿素 100 mg/kg および亜硝酸ナトリウム 50 mg/kg を連日経口投与
○次世代動物13例中10例に神経系腫瘍、1例に白血病

S. Ivankovic u. R. Preussmann (1970)

第20表 ブチル尿素と亜硝酸ナトリウム同時投与による経胎盤発ガン効果

ACI/N ラット

妊娠13～21日目、ブチル尿素 100 mg/kg、亜硝酸ナトリウム 50 mg/kg を連日経口投与

化合物	離乳動物数	動物数* 担ガン/剖検	腫瘍動物	
			神経系	膀胱
ブチル尿素	24	0/1	0	0
ブチル尿素 亜硝酸ナトリウム	36	20/21	20**	1

*: 実験期間 14カ月目迄

**: 中枢神経系13, 末梢神経系15

第21表 亜硝酸、第二級アミン同時投与による発ガンラット、マウス

陽性*	陰性
メチル尿素, N-メチルアニリン	ジメチルアミン
エチル尿素, N-メチルベンジルアミン	ジエチル尿素
エチレン尿素, モルホリン	その他23種類
1,3-ジメチル尿素	

* 亜硝酸ナトリウム: 食餌中 800 ppm 以上
アミン類: 食餌中 100 ppm 以上
(Sander, 1970)

第22表 食物中の亜硝酸

	NO ₂ ⁻ (ppm)
野菜類:	1.0
レタス	5.0
漬物類: 高菜漬	3.9
きゅうり塩漬	9.0
漬物汁	96.0
穀類: めりけん粉	3.8
パン粉	10.0
マカロニ	11.8
きな粉	14.5
肉製品: ウインナーソーセージ	12～80
魚肉ソーセージ	18～24
プレス・ハム	14～29

第23表 野菜中の硝酸 (NO₃⁻)

単位 ppm

生野菜	加工野菜・漬物
ネギ 35～70	干大根 3000～6000
ナス 50～500	切干大根 19000
きゅうり 250～400	なす漬 50～550
ニンジン 350	きゅうり漬 250～500
レタス 1300	たくあん 350～5000
ハクサイ 1500～2500	白菜漬 1500～4200
ダイコン 1500～3000	すんき漬 3000～3500
カブ 1600～2400	青菜漬 5000～6200
タカナ 2400～3800	野沢菜漬 5000～8000
きゅうナ 2500～3000	
野沢菜 5000～8000	
ダイコン(葉) 8000	

表土100～1100 (平均300)

第1図 白菜漬摂取後の唾液中 NO₂⁻ および NO₃⁻ の変動

●: NO₂⁻ ○: NO₃⁻ ↑: 普通食
↑: 普通食 + 白菜漬 100 g

生まれてきた人達が、生後、他の人々と同じ程度のガン原性刺激を受けただけでガン患者に化すのではないだろうかという仮説も考えられないことではない。この仮説の中には、当然のことながらガン原性効果が胎児期から出生後の生涯にわたって加算され得るものだという事、および加算されても最小発ガン量、あるいは最大非発ガン量が存在する。言い換えればガン原性物質といえども人生70年の間には発ガンに至らない tolerable dose が存在するという二つの概念が含まれるであろう。

もし、特定の仔の胎児期に妊娠母体が無意識に摂取した物質により、発ガン素因が形成され、その素因を持って生れてきた人達に生後発ガン刺激が加算されてガン患者に化するという仮説が成立するとすれば、同じ程度の生活環境に住む同一地域社会に住む人、同じ家族の一員である人、あるいは同じ兄弟の一員でありながら、なにゆえある特定の人達だけがガンにかかるかがある程度理

解されるように思われる。

それでは実際そのような胎仔からの加算効果が動物実験を通じて認め得るであろうか。これに関する実験は、まだほとんど行われておらず、どのような化合物で陽性の結果が得られ、どのような化合物で陰性の結果が得られるかについてはまだ比較評価し得るだけの数の研究がなされていない。しかし、陽性の結果が得られたものとして、少なくとも第18表に示す4例があり、注目に値するものである。

III. *N*-ニトロソ化合物の前駆体と発ガン

N-ニトロソ化合物は前駆体である亜硝酸と各種アミン類とが反応して生成される。*N*-ニトロソ化合物自体は生活環境に広く存在するものではないが、亜硝酸と各種アミンは幅広く存在し、人体内に摂取される機会はきわめて多い。したがって、亜硝酸と各種アミンの同時経口投与による発ガン実験は、人ガン発生原因化合物としての *N*-ニトロソ体を考える上で重要な地位を占めるものと思われる。

1970年、Ivankovic らはエチルニトロソ尿素の前駆体であるエチル尿素と亜硝酸ナトリウムを妊娠13日目から23日目まで連続経口投与することにより、次世代動物13例中10例に神経系腫瘍、1例に白血病を生じたことを報告している（第19表）。

前川も同じような実験を行い、妊娠13日目から21日目までの8日間、ブチル尿素 100 mg/kg および亜硝酸ナトリウム 50 mg/kg を連日経口投与、36頭の離乳動物を得ている（第20表）。現在、これらの動物は生後1年2か月を経過しているが、この期間中に21例のラットが剖検に付せられ、その中20例に神経系腫瘍、1例に膀胱腫瘍が見いだされている。ブチル尿素のみが与えられた母親から生れた仔24例にはまだ腫瘍動物は現れていない。

以上、経胎盤発ガン効果が陽性であった例を紹介したが、もちろんこれらの同時投与によりガンが発生するかどうかは体内でできるニトロサミンの生成量と生成されたニトロサミン自体がガン原性ニトロサミンであるかどうかにより限定される。

第21表は Sander らによる亜硝酸ナトリウムとアミン類同時投与による発ガン実験の結果で、32種類のアミン類がテストされている。そしてこれら32種のうち、7種のみが陽性の結果を出している。ジメチルアミン、クレアチンなどの肉類の常成分は幸いなことに陰性であるが、尿素系化合物、ホルモンなどが陽性に出ている。しかし、これら陽性例でも飼料中に亜硝酸ナトリウム 800 ppm、アミン類 100 ppm 以上が含まれた場合にのみ陽性となっており、これは発ガンを限定する条件の中に定性的な要素と定量的な要素とが含まれることを如実に物語っているものである。

N-ニトロソ化合物によるモデル疾患の確立、それら

の経胎盤発ガン効果およびニトロサミンの前駆体である亜硝酸塩と各種アミン類同時投与による発ガン実験について述べてきたが、次に生活環境に含まれるこれら前駆体の分布と量に関し述べ、さらに今後の研究方向について述べたい。

第22表は谷村らによる食物中の亜硝酸の量である。亜硝酸量はサンプルによりかなり変動するが、大部分の野菜類には 1~5 ppm の亜硝酸が天然に含まれており、その量はつけ物類に加工すると 5~10 倍増加し、10 ppm 内外となる。また、穀類には天然に 4~15 ppm が含まれており、ソーセージ、ハム類は発色剤として亜硝酸塩を加えた場合、10~70 ppm の亜硝酸を含んでいる。

第24表 魚類・貝類・卵類に含まれる
第二級アミン量*

材 料	生 材 料	焼 材 料**
魚類 カニ	0.5	2.0
イカ	0.5	7.5
サバ	2.5	27.2
サンマ	3.5	61.5
マグロ	6.0	7.5
イワシ	6.5	50.4
タラ	9.0	24.0
ニシン	14.5	34.0
貝類 カキ	0.0	0.5
シジミ	0.5	0.5
卵類 ウニ	4.5	11.5
スケソウダラ	29.5	228.5
たらこ	170.0	160.0

* ppm

** ロースターによる20分間処理

第25表 各種 *N*-ニトロソ化合物の細菌
突然変異誘発能

化 合 物	Rec assay*	Mutation test**
MNNG	+	+
ENNG	+	+
PNNG	+	+
BNNG	+	+
iB-NNG	+	±
ANNG	+	±
MNU	+	+
ENU	+	+
PNU	+	+
BNU	+	+
iB-NU	+	+
ANU	+	±
MNUR	+	+
BNUR	+	+

* 45T(rec⁻) および 17(rec⁺) 使用

** *E. coli*, WP-2 Try⁻ 使用

硝酸塩の含有量は第23表に示すとおり、亜硝酸の量より50~1000倍も高く、1000 ppm 以上含まれているものも少なくない。しかし、それらをつけ物としても亜硝酸のように増加することはない。

それでは、これら硝酸、亜硝酸を含む野菜類、つけ物類を食べている我々の唾液中に、硝酸および亜硝酸はどの程度含まれているのであろうか。谷村らによると、唾液腺の排出管から直接採取した唾液には硝酸イオンは含まれているが、亜硝酸イオンは含まれていない。しかし、口中に貯めた唾液からは、両者ともに検出されている。すなわち、明らかに口腔内細菌により硝酸から亜硝酸への還元が行われていると考えるべきである。平均的には、空腹時の唾液中の亜硝酸量は5~10 ppm 硝酸はその約5倍検出されている。硝酸塩を多量に含む食品の一つとしての白菜漬を100 g 食べた後では、これは急激に増加し、共に約5~10倍量以上を示している(第1図)。この傾向はつけ物類だけに限らず西洋生野菜をとった後でも同様である。谷村らの推定によると、日本人の普通の食生活で平均10~20 ppm の亜硝酸が唾液中に含まれており、この平均的濃度では、魚類に多いジメチルアミンおよび肉類に多いクレアチンなどのニトロソ化はほとんど進行しないが、ある種のアミン類では十分にニトロソ化が進行し得る濃度であるとしている。

N-ニトロソ化合物の前駆体の一つ、亜硝酸については、好むと好まざるとにかかわらず主として野菜類を通して摂取され、あるいは体内で生成されていることは上述のとおりであるが、そのパートナーであるアミン類はどうであろうか。現在のところ、食物中に含まれるアミン類の分析はあまり進んでおらず、少数のものが定性的にその存在が確認されているに過ぎない。第24表は谷村らが行った数少ない定量値のデータで、魚肉、魚介類に含まれているジメチルアミンの量が示されている。生魚より焼魚の方が高く、10~50 ppm という数値を示している。これに対し、肉類にはサルコシンの前駆体であるクレアチンが、3000~5000 ppm の高濃度で含まれている。しかし、幸いにも魚類に多いジメチルアミン、あるいは肉類に多いクレアチンはそのニトロソ化反応はきわめて起こりにくく、一部の食品に検出されたジメチルニトロサミンの量は、おおむね10 ppb 以下である。

一方、ジメチルアミン、クレアチン以外のアミン類はどうであろうか。前述の Druckrey のガン原性ニトロサミン63種の中にもそのアミン側前駆体が環境中に存在するものが多く含まれている。例えば、ピロリジン、ペリジンは共に植物成分で、前者はタバコ、ニンジンなどに、後者はタバコ、コショウなどに幅広く存在している。モルホリンはその脂肪酸塩が食品添加物としてミカン類の被膜剤に使用が認められており、また、ピペラジンは家畜類の駆虫剤として用いられている。

Druckrey の報告したガン原性 N-ニトロソ化合物の

前駆体だけでも以上のようなアミン類が環境中に存在しているが、まだそのニトロソ化の度合いがテストされていないアミン類は、生活環境中に無数にあるといってもよいであろう。多くの第三級アミン、第四級アンモニウム塩などが医薬品、農薬、その他有機化学薬品として使用されているほか、多くのアミン類が天然食品中に含まれているからである。例えば、日本薬局方には約1300種の化合物が収載されており、その約1割は何らかの型でアミンの誘導体といえる。また、農薬の大部分も尿素系化合物を含むアミン系化合物である。しかし、これら天然に存在するアミン類および医薬品、農薬に用いられているアミン類のニトロソ化の条件に関しては、Lijinsky の最近の報告にもあるとおり、ほとんど手がついていないのが現状である。

今後 N-ニトロソ化合物についてどのような研究が期待されるであろうか。モデル疾患の確立という面から見ると、種々な構造のニトロサミンが想定され、実験に持ち込まれるものと思われる。尿素系化合物のみについても、わずかなアルキル基の構造の差により全く異なった臓器を発ガンの対象にすることは、前述したとおりである。恐らく、人間に見られる各臓器のガンのかなり多くのものが各種ニトロサミンで選択的に造り得ることになると推察される。この分野においては、前途洋々たるものがあると期待してよいであろう。

一方、人ガン発生原因としてのニトロサミン、特にその前駆体である亜硝酸とアミンに思いを転じると、そこには避けて通ることの許されないいばらの道が待っている。紹介した経胎盤発ガン効果および加算の概念を導入すると、口から入る亜硝酸とアミン類の反応によって胃内で生じるニトロサミンは、人ガン発生原因物質として忘れることのできないものであるからである。まず、天然に存在するアミン類の定性と定量、さらに医薬品を含む各種アミン類のニトロソ化の度合いはどうしても点検せざるを得ないであろう。もし、ニトロソ化されやすいものがあればそれによる発ガン実験は免れ得ないものである。それはあらゆるニトロサミンがガン原性を持つのではないことが分かっているからである。しかし、発ガン実験を行い得る研究施設および研究者の数には世界的に限度があり、これらすべてを発ガン実験に直接訴えることは不可能に近いと思われる。それでは何かよい手段が考えられないであろうか。

第25表はニトログアニジル型、尿素型およびウレタン型ニトロサミンの細菌突然変異誘発能を吉川が *rec assay* および大腸菌 WP-2 *trg⁻* を用いる *mutation test* で調べた結果である。これらのニトロソ化合物はすべて陽性の結果を得ている。

第26表は、石館が尿素系、ウレタン系、ジアルキルアミン系およびグアニジル系のアミン類とそのニトロソ化合物についてチャイニーズハムスター培養細胞に起こる

を含めた上でメリットとデメリットを参酌して物事を決めることが人間の正しい智恵だと感じている。

ガン原性物質にも *tolerable dose* があるという概念は現在のところあまり広くは受け入れられてはいない。むしろガン原性があったかなかったかという定性的な感覚ですべてのものが評価され、それがあった化合物はすべて拒絶反応にあっているように思われる。その理由として一方では専門家の間に強力なガン原性化合物を用いたモデル実験を基にし、効果の非可逆性と加算性が強調されており、また他方では個々の化合物について人間における *tolerable dose* を算定するための根拠が明白にされていないという現実があるためであろう。専門家の間に *tolerable dose* の存在に関する大方の合意がない以上一般の人々がそれに対する拒絶反応を強く打ち出し、行政的に禁止処置に走る姿がでてくることは当然の帰結といえよう。しかし、動物実験の結果を振り返ってみると強力なガン原性物質を用いた実験でも動物の一生を通してそれを与え続けてもガンができない量は確実に存在している。Druckrey の仕事では DAB の場合、総量約 700 mg/rat がそれに相当し、また伊東らの仕事ではジメチルニトロサミンの場合、0.1 ppm 以下の飼料がそれに相当している。したがって、動物実験に関する限り、おのおのの化合物についてそれぞれ異なった量であろうが *tolerable dose* は確実に存在するものである。化学物質の生物活性を考えれば、それが存在すると考えることの方がむしろ常識であろう。問題は個々の化合物の動物における *tolerable dose* をいかにして人間に当てはめるかにある。その答えを出すためには、第一に動物種族の間に確実に存在することが知られている代謝および感受性の差をいかに克服するか、第二に平均生存年数の異なる動物を用いた実験の結果に基づく *tolerable dose* を、人生70年の人間にどのように換算していくか、そして第三に人間は複数のガン原性化合物に接しな

がら生きていくものであり、その点をどのように考慮しながら個々の化合物の *tolerable dose* を算定していくかが問題になる。これらの疑問点に対してはどの一つをとってみても現在までに得られた発ガン研究の知識からは答えを出し得ないのであるが、多くの研究者の知恵と努力の結果、いずれはその答えを出し得る時期が訪れるものと期待している。現在までにそのガン原性の有無がテストされた化合物は約5000種により、そのうち2000種以上が動物にガンを造ることが知られている。この数は動物実験が進むにつれてさらに増大することは眼に見えている。化学物質のガン原性についてその人間に対するリスクは従来の定性的な立場でなく、定量的な立場から再評価する時代がいずれ訪れることであろう。発ガン研究者の一人としてこれは避けて通り得ない問題であり、そしてこのような認識を持たざるを得ないようにさせたのがこの N-ニトロソ化合物であるように思われる。

共同研究者

国立衛試 薬品病理部	前 川 昭 彦
	荻 生 俊 昭
	竹 内 雅 也
	石 館 基
	高 橋 洋 井
合成化学部	神 谷 庄 造
	中 館 正 弘
衛生微生物部	吉 川 邦 衛
	田 中 彰
医化学部	渡 辺 光 夫
	藤 井 敬 二
食品薬品安全センター	
研究協力者	
国立衛試 食品添加物部	谷 村 顕 雄
	橋 本 嘉 幸
東京生化学研究所	多 田 敬 三
共立薬科大学	