

追加関連論文
(ポリビニルピロリドン)
その 2 (改)

1. Parodi S, Flora SD, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C et al.:DNA- damaging Activity in Vivo and Bacterial Mutagenicity of Sixteen Hydrazine Derivatives as Related Quantitatively to their Carcinogenicity. *Cancer Res* 1981;41: 1469-82.

Parodi (1981) によれば、2~3 箇月齢の Swiss albino マウスにヒドラジンの LD50 値 (156 mg/kg) の 1/2 量を 2 回又は 1/3 量を連続した 5 日間投与する試験が実施されている。その結果、肝臓と肺の DNA 損傷について陽性の結果が得られたとされている。

2. Biancifiori C: Hepatomas in CBA/Cb/Se Mice an Liver Lesions in Golden Hamsters Induced by Hydrazine Sulfate. *J Natl Cancer Inst* 1970; 4: 943-9.

Biancifiori (1970) の報告によれば、8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス (各群雌雄各 24~30 匹) に硫酸ヒドラジン (0, 0.14, 0.28, 0.56, 1.13 mg/kg 体重/日) を 25 週間強制経口投与する試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率の増加が認められたとされている。

3. Iguchi S, Goromaru T, Noda A, Matsuyama K, Sogabe K: Quantitative Determination of Hydrazines derived from Isoniazid in Man. *Chem Pharm Bull* 1977; 25: 2796-800.

Iguchi ら (1977) の報告によれば、健常人男性 (1 例) にイソニアジド (100 mg) 水溶液を経口投与する試験が実施されている。その結果、投与 8 時間後までの尿中に、イソニアジドのアセチル体が 46.053 mg (投与したイソニアジドの 35%) ヒドラジンが 0.147 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、モノアセチルヒドラジンが 0.300 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、ジアセチルヒドラジンが 1.433 mg (投与したイソニアジドの 3.4%) 認められたとされている。

4. Stott H, Peto J, Stephens R, Fox W: An Assessment of The Carcinogenity

of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Tubercle* 1976; 57: 1-15.

Stott ら (1976) の報告によれば、イソニアジドを投与された結核患者 (3842 例) について平均 19 年間の追跡調査が実施されている。その結果、77 例が癌により死亡したとされている。癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 0.8 (1950~1952 投与開始群) 及び 1.4 (1953~1957 投与開始群)、イソニアジド非投与群で 0.5 (1950~1952 投与開始群) 及び 1.8 (1953~1957 投与開始群) だったとされている。結核化学療法開始からの時間経過による死亡の相対危険度の推移は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 2.1 (4 年後)、1.3 (8 年後)、0.9 (12 年後)、1.2 (16 年後)、1.4 (20 年後)、イソニアジド非投与群で 1.9 (4 年後)、0.7 (8 年後)、0.7 (12 年後)、0.5 (16 年後)、0.5 (20 年後) となったとされている。投与量毎の癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジドの総投与量が 50g 以下の群で 1.5、50~99g の群で 1.5、100~199g の群で 1.0、200g 以上の群で 1.3、一日摂取量が 250 mg 以下の群で 1.3、250mg 以上の群で 1.2 であったとされている。Scott らは、約 20 年の調査によれば、イソニアジドの投与によってがんの発生に変化は認められなかったとしている。

5. US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Hydrazine/Hydrazine Sulfate (CASRN 302-01-2), Reference Dose for chronic Oral Exposure (RfD), Last revised 04/01/1991

1986 年、EPA は、ヒドラジンの評価において、前述の Biancifiori (1970) の報告に基づき、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発がん性リスクの定量評価を行っている。その結果、ヒドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した時に、この曝露に関連してがんが生じるユニットリスク (経口傾斜係数) は $3.0 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ 、剰余腫瘍発生リスク 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する飲料水中の濃度は、それぞれ 1.0、0.1、0.01 $\mu\text{g/L}$ であったとされている。

6. Wright AV, Tikkanen L: Hydrazine and methylhydrazine as recA+ - independent mutagens in *Escherichia coli*. *Mutation Research* 1980; 71:

Wright & Tikkanen (1980) の報告によれば、硫酸ヒドラジンについての細菌 (*Escherichia coli* WP2, WP2 uvrA, CM871 uvrA, recA, LexA) を用いた 2 件の復帰突然変異試験 (spot tests : 最高用量 2.0 μmol 、liquid-incubation tests : 最高用量 1.0 $\mu\text{mol/mL}$ 、) が実施されており、2 件とも陽性であったとされている。復帰変異体の数について、spot test においては *Escherichia coli* WP2 は、WP2 uvrA 及び CM871 uvrA, recA, LexA より少なかったが、liquid-incubation tests においては *Escherichia coli* WP2 と WP2 uvrA で違いは認められず、CM871 uvrA, recA, LexA が若干少なかったとされている。筆者らは、ヒドラジンの遺伝毒性は recA⁺-lexA⁺ に非依存的であり、対合成機能の変異によるものである可能性を示唆している。

7. Noda A, Ishizawa M, Ohno K, Sendo T, Noda H: Relationship between oxidative metabolites of hydrazine-induced mutagenicity. *Toxicology Letters* 1986; 31: 131-7.

Noda ら (1986) の報告によれば、ヒドラジン (最高用量 11.4 $\mu\text{mol/mL}$) 及びメチラポン (最高用量 14.0 $\mu\text{mol/mL}$) についての細菌 (*Escherichia coli* WP2 uvrA) を用いた復帰突然変異試験が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらずヒドラジン単独添加群で陽性であったが、ヒドラジンとメチラポンの同時添加群でメチラポンの用量依存的に復帰変異体が減少したとされている。筆者らは、本試験で認められた遺伝毒性は、ヒドラジンの酸化代謝物であるジイミド体と酸素のフリーラジカルによるものとしている。

8. Becker RC, Barrows LR, Shank RC: Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O6-methylguanine formation and persistence in rats. *Calcinogenesis* 1981; 2-11: 1181-8.

Becker ら (1981) の報告によれば、F344 ラット (各群雄 2 匹) にヒドラジン (0, 30, 42.4, 60, 84.9 mg/kg 体重) と [methyl-³H]-methionine を強制経口投与し、5 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、7-メチルグアニンについて、各投与群の肝臓の DNA で用量依存的

に認められ、O⁶-メチルグアニンについて、最高用量投与群の肝臓のDNAで認められたとされている。

SD ラット (各群雄 2 匹) にヒドラジン (0、45、60、75、90 mg/kg 体重) を強制経口投与し、24 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、7-メチルグアニンと O⁶-メチルグアニンについて、各投与群の肝臓の DNA で用量依存的に認められたとされている。

F344 ラット (各群雄 2 匹) にヒドラジン (90 mg/kg 体重) を強制経口投与し 0、0.25、0.5、1、6、12、24、48、96 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、7-メチルグアニンについて、各時点の肝臓の DNA で認められ、O⁶-メチルグアニンについて、72、96 時間後以外の肝臓の DNA で認められたとされている。

9. Leakakos T, Shank R: Hydrazine Genotoxicity in the neonatal rat. *Toxicology and applied pharmacology* 1994; 126: 295-300.

Leakakos & Shank (1994) の報告によれば、SD ラット (各群 3 匹) ヒドラジン (0、1.5、3、6、12、25、50 mg/kg 体重) を皮下投与、[methyl-³H]-methionine を静脈内投与する試験が実施されている。その結果、7-メチルグアニンについて、25、50 mg/kg 体重投与群の肝臓の DNA で認められ、O⁶-メチルグアニンについて、いずれの投与群の肝臓の DNA でも認められなかったとされている。肝臓の DNA のサザンブロット分析において、25、50 mg/kg 体重投与群で DNA の MspI restriction site (γ -glutamyl transpeptidase、Cytochrome P450 IIB1 付近) の欠損又は障害が認められたとされている。筆者らは、ヒドラジンによる遺伝子障害はランダムな部位に起きるものではない可能性が示唆されたとしている。

10. FitzGerald BE, Shank RC: Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulfate. *Carcinogenesis* 1996; 17-12: 2703-9.

FitzGerald & Shank (1996) の報告によれば、シリアンハムスター (各群雄 25~43 匹) に硫酸ヒドラジン (0、170、340、510 mg/L : ヒドラジンとして 0、4.2、6.7、9.8 mg/kg 体重/日) を 6~21 か月間飲水

投与し、と殺前に[methyl-¹⁴C]thymidine と [Methyl-³H]methionine を腹腔内投与する試験が実施している。その結果、肝臓の DNA において、投与開始 6 か月後に 7-methylguanine が認められたとされている。その後、投与開始 14 か月後には減少し、16 か月以降は投与量依存的に増加が認められたとされている。また、510 mg/kg 体重投与群で、肝臓 DNA における [methyl-¹⁴C]thymidine の取込量に対する [Methyl-³H]methionine の取込量の減少が認められたとされている。筆者らは、この影響について、thymidine の取込が増加しているのに対し、methionine の取込が減少しており、cytoccine のメチル化が阻害されているものであるとしている。筆者らは、DNA 修復機構の欠損がヒドラジンの投与による肝臓癌の機序の一つである可能性を示唆している。

- 1 1 . Wald N, Boreham J, Doll R, Bonsall J: Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Br J Industrial Medicine 1984; 41: 31-4.

Wald ら (1984) の報告によれば、ヒドラジンを製造する工場で 1971 年以降に勤務していた男性 406 例について、1982 年までの追跡調査を実施している。その結果、6 か月以上従事していた 49 例が死亡し、そのうち 5 例が肺がんによる死亡であったとされている。筆者らは、ヒドラジンの曝露による影響は認められないが、被験者が少なく、交絡因子による調整が十分でないとしている。