

# イソニアジドのフリーラジカル中間代謝物に 及ぼすアスコルビン酸の影響

松木洋子\*<sup>1</sup>, 赤沢美保\*<sup>1</sup>, 土屋浩一郎\*<sup>1</sup>  
桜井 弘\*<sup>2</sup>, 際田弘志\*<sup>1</sup>, 五郎丸毅

薬学雑誌 111(10)600-605 (1991)

## Effects of Ascorbic Acid on the Free Radical Formations of Isoniazid and Its Metabolites

Yoko MATSUKI\*<sup>1</sup>, Miho AKAZAWA\*<sup>1</sup>, Koichiro TSUCHIYA\*<sup>1</sup>  
Hiromu SAKURAI\*<sup>2</sup>, Hiroshi KIWADA\*<sup>1</sup>  
and Tsuyoshi GOROMARU

**ABSTRACT** By the use of electron spin resonance (ESR) spectroscopy and of spin-trapping technique, the effects of ascorbic acid on the formation of the free radical intermediates due to isoniazid (INAH) and its metabolites were investigated with a microsomal system. When  $\alpha$ -(4-pyridyl 1-oxide)-*N*-*tert* butylnitron (4-POBN) was used as a spin trapping agent, the ESR signal due to hydrazine (Hy) was formed to be most intensive among others. Therefore, it was presumed that Hy is a potent intermediate to cause an INAH-induced hepatic injury. In the presence of ascorbic acid (AA), the free radical formation of Hy, INAH and acetyl hydrazine was significantly inhibited, suggesting that AA may affect the INAH-hepatitis. By the addition of inhibitors of cytochrome P-450 like metyrapone and CO, the generation of the radical from Hy decreased, confirming that the radical is formed by the cytochrome P-450 dependent microsomal systems. The 4-POBN-trapped radical species generated from Hy was presumed to be the hydrazyl radical by the results of mass spectrometry.

抄録 ミクロソーム系においてイソニアジド (INAH) 及びその代謝物より生成するフリーラジカル中間体に対するアスコルビン酸 (AA) の影響をESR及びスピントラッピング法により検討した。スピントラップ剤として4-POBNを用いてESRスペクト

ルを測定したところ、他の代謝物に比べてヒドラジン (Hy) のラジカル強度が最も大きく、HyがINAHによる肝障害の有力な原因物質と推定される。AAの存在により、Hy、INAH及びアセチルHyからフリーラジカルの生成は有意に阻害された。メチラポンや一酸化炭素などのP-450阻害剤の存在によってもHyよりのラジカルの生成は減少し、ラジカル生成反応にはP-450酸化酵素系が関与しているものと判断される。

\*1 Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima  
徳島大学薬学部

\*2 Kyoto Pharmaceutical University 京都薬科大学