

氏名	高橋 栄造
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第2914号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	変異原物質高感度検出株の作製と突然変異の抑制に関する研究
論文審査委員	教授 岡本敬の介 教授 成松 鎮雄 助教授 根岸 友恵

#### 学位論文内容の要旨

がん克服において、がん予防は重要である。がんの主要な原因は食品や環境中に存在する変異原物質や発がん物質であり、この化学発がんを予防する最善の方法は「変異原、発がん物質を摂取しない」こと、次に、「抗変異、抗発がん物質を積極的に摂取する」ことである。

「変異原、発がん物質を摂取しない」ためには、これら化合物をモニターし、環境中の存在量を減少させることが必要である。本研究では変異原物質の検出に使用される菌株をより高感度にする改良を試みた。細菌は不要な物質を菌体外に排出する機構を備えているが、これら排出系を阻害すれば、変異原物質の菌体内濃度が上昇し、検出感度が上昇すると期待される。本研究では、グラム陰性菌の外膜に存在する排出系の構成タンパク質 TolC を欠損させた変異原性検出株を作製した。*tolC* 破壊株ではヘテロサイクリックアミン Trp-P-2 とアルキル化剤 MNNG、ENNG、EMS に対する検出感度が上昇した。さらに *tolC* 破壊株に *tolC* 遺伝子を導入すると、MNNG に対する検出感度は野生株と同程度に回復した。これらの結果より、TolC は変異原物質の排出に関与し、排出系の阻害は検出感度の高感度化につながる事が明らかになった。

体内に摂取された変異原物質は、その作用を抑える働きを持つ「抗変異、抗発がん物質を積極的に摂取する」ことによって変異原性を抑える事が必要である。本研究では、抗変異原物質プルプリンが動物でもヘテロサイクリックアミン MeIQx の作用を抑えるかを調べた。その結果、プルプリンを前投与した場合、MeIQx-DNA 付加体形成は抑制傾向が見られた。さらに、プルプリンは CYP1A 活性を一過性に、phase II 活性を持続的に誘導する事を明らかにした。これらの結果から、体内でもプルプリンは付加体形成抑制作用を示すが、その作用は異物代謝に関与する酵素の活性変動が密接に関与している事が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

がんによる死亡率は 1981 年以降、全死亡率の中で第一位を占め、現在、死亡者の 3 人に 1 人はがんで死亡している。がん克服において、がん予防は重要であり、最善の方法は原因となる変異原物質、発がん物質を摂取しないこと、次に、抗変異、抗発がん物質を積極的に摂取することである。

「変異原、発がん物質を摂取しない」ためには、これら化合物をモニターし、環境中の存在量を減少させることが必要であると考え、申請者は変異原物質の検出に使用される菌株をより高感度にし、鋭敏に変異原物質を検出する系の開発を試みた。具体的には、グラム陰性菌の外膜に存在する排出系の構成タンパク質 TolC を欠損させた変異原性検出株を作製した。*tolC* 破壊株を用いた変異原性試験の結果、*tolC* 破壊株ではヘテロサイクリックアミン Trp-P-2 とアルキル化剤 MNNG、ENNG、EMS に対する検出感度が上昇する事を示した。さらに *tolC* 破壊株に *tolC* 遺伝子を導入すると、MNNG に対する検出感度は野生株と同程度に回復する事を示した。これは TolC は変異原物質の排出に関与している事を示した初めての例で、排出系の阻害はある種の変異原物質に対して検出感度の高感度化につながる事を明らかにした。

また、申請者がこれまで細菌を用いた系で抗変異原性作用を報告したプルプリンが動物でもヘテロサイクリックアミン MeIQx の作用を抑えるかを調べ、プルプリンを前投与した場合、MeIQx-DNA 付加体形成は抑制傾向が見られる事を示した。さらに、プルプリンにより誘導される肝臓での異物代謝酵素活性を明らかにし、プルプリンの付加体形成抑制作用は異物代謝に関与する酵素の活性変動が密接に関与している事を示唆した。

以上のように、本研究は発がん予防を目的とした2つの側面から学術的に重要な新知見を示しており、審査委員会は博士(薬学)の学位論文に値すると判断する。