

環境汚染物質としての変異原

薬学部 早津彦 哉

最近「変異原」という言葉がマスコミにもしばしば登場してくるようになった。とくに環境変異原 (Environmental Mutagens) が人間の健康への脅威として問題となっている。そこで、この場を借りて変異原、とくに環境を汚染している変異原について解説してみたい。

1 変異原とは何か？

「変異原」は「Mutagen」の訳語である。Mutagenとは「Mutationの誘因物質」のことであり、細胞に突然変異をひき起す物質のことを言う。突然変異は細胞が分裂増殖してゆくとき、子細胞が親細胞と異なる性質を持つようになり、しかもその性質がさらに子細胞へと遺伝してゆく現象を言う。突然変異を起した子細胞の遺伝子は親細胞の遺伝子とは違った構造のものになってしまう。遺伝子は、バクテリアから人間まですべてデオキシリボ核酸 (DNA と略す) でできているから、突然変異はDNAの構造変化によって起る現象である。従って、変異原とは子細胞DNAが親DNAと異なる構造を持つようにさせる物質であると言ってもよい。変異原の殆んどは親DNAを攻撃してその構造を変化させ、その結果子細胞DNAを変えてしまう。

「DNA構造の変化」といってもばくぜんとしている。DNAは高分子であり、チミン、シトシン、アデニン、グアニンという四種の塩基が整然と列をなして並んでいる。塩基と塩基との間は糖リン酸が連結している。人間のDNAではこの四種のものが数千万個も並んでいて、その並び順がすなわち遺伝情報である。親細胞DNAの塩基配列が変異原によって乱されると、親DNAをコピーしてできる子DNAの塩基配列が異常となるので、遺伝情報の異常をきたすことになる。その結果として、細胞の正常な活動に必要なタンパク質の生産がうまくゆかなくなり、ある種の酵素の欠損症などに導びかれる。

例をあげよう。アフリカの原住民にみられる遺伝病に鎌状赤血球症というのがある。これは正常人の赤血球が常に円盤状なのに対し、運動などをした際に血球が三日月型に変型してしまって酸素運搬能力を失なう病気である。この病気の人のヘモグロビンは、約500個のアミノ酸のうち、正常ではグルタミン酸のものが一個だけバリンに変っていることが明らかにされている。この変化は遺伝子上ではただ一個のチミンがアデニンに変っただけでもたらされるのである。

2 変異原は発がん物質か？

変異原は遺伝子の塩基配列を変えるものであり、遺伝的傷害をもたらす。従って人間の精子や卵子のDNAが変異原に攻撃されれば子孫の遺伝的資質が損なわれる心配がある。

一方、遺伝形質の劣化とは別に、がんの原因が細胞DNAの変質にあるのではないかというのが最近の通説になっている。またがんの大部分は環境の因子で発生するともいわれている。そこ

で環境変異原が主要ながん原因ではなかろうかとの考えが出てくる。実際、変異原の多くのものに発がん性が認められている。また発がん性がわかっている物質について変異原性の有無を調べると、大部分が変異原性を持っている。米国のエイムス教授の調査では、174種の発がん性物質のうち156種(90%)に変異原性が検出されている。従って、ある物質に変異原性があることがわかった場合、発がん性があるかもしれないと疑ってかかるのが現在の世界の趨勢である。変異原性の強さと発がん性の強さとは相関があまりないとされているが、片方の性質が陽性なら、もう一方も陽性だろうと予想して、徹底的な実験が行なわれる。わが国では「労働安全衛生法」により新規化学物質についての変異原性テストが製造・輸入業者に義務づけられている。

3 変異原の検出法

変異原性を調べる方法としては、微生物を用いる方法、ヒト細胞を培養したものを用いる方法、動物を用いる方法などがある。これらの方法にはそれぞれ特長があるが、迅速、簡単で、再現性のよいサルモネラ菌を用いる方法が現在広く用いられていて、上にのべた労働安全衛生法においても採用されている。この方法はエイムスが案出したので「エイムス法」と呼ばれている。エイムスはサルモネラ菌を改良して、変異原に対して非常に鋭敏な菌を作り出した。変異の指標としては、培地中にヒスチジン(アミノ酸の一種)がないと生育できない菌が、変異原の作用によってヒスチジンを自ら合成できるようになる。すなわち、ヒスチジン要求性から非要求性へ変化するという復帰変異の検出を利用している。具体的には、ヒスチジン要求性の菌と、変異原性の有無を調べようとする化学物質を接触させて、ヒスチジンの入っていない寒天培地皿で培養する。その結果、培地上に菌の集落が現われれば、その物質に変異原性があることになる。エイムスはいろいろな菌株を開発しているが、TA 98およびTA 100と名づけられた二種が繁用されている。TA 98はDNA上の「読み枠」の移動変化を起す変異原を検出し、TA 100はDNAの塩基変換を検出する。この方法は、微生物実験の基礎的素養と、簡単な装置さえあれば誰れでもできる。当薬学部では、三年次生の実習でこの実験をやらせている。

4 変異原の種類、とくに環境の変異原

化合物としての構造から分類すると、変異原は非常に多彩であって、どの種の構造式をもつものが変異原であると特定することはできない。それは一つには、変異原にはそれ自身DNAと反応はしないが、生体中の酵素によって変形をうけてからDNAと反応する「間接変異原」が多数あるからである。たとえば、発がん物質として有名なベンツピレンは、肝臓の酵素によって酸化されてベンツピレンジオールエポキサイドになってからDNAと反応し、その結果変異原性をあらわす。そこで、ここでは変異原を成因によって分類してのべることにする。

4-1 天然に存在する変異原

この代表は、カビ毒アフラトキシンB₁である。ピーナツや米に生える特殊なカビが産生するもので、強い変異原性があるとともに、既知発がん物質中で最強の発がん性を持っている。幸いわが国ではこれが見つかったことはない。緑茶や紅茶などに含まれるフラボノイド類には変異原性があるが、発がん性は陰性・陽性両方のデータがあり、現在論争が起っている。

4-2 合成化学物質

化学の発達によって数百万種の合成化学物質が造られた。これらの大部分は変異原性未知であるが、人間に接触する機会の多いもの、とくに身体の中にとり入れる可能性のあるものについては変異原性がかなり調べられている。食品添加物として、かつてわが国で使われていたAF2はニトロソフラン化合物であるが、強い変異原性が見つかり、発がん性も調べられて陽性とわかったため禁止された。風邪薬として広く使われていたアミノピリンは、食品に入っている亜硝酸と一緒にすると胃の中で反応してニトロソジメチルアミンを生ずる。このニトロソジメチルアミンが変異原性と発がん性を持っている。そのためアミノピリンは禁止された。アメリカの子供達が着ていたパジャマに防炎剤としてトリスジブロモプロピルリン酸が添加されていたが、この物質がエイムス法で変異原性が見つかり、発がん性をテストしたところ陽性であった。これを着用した子供の尿からジブロモプロパノールが検出されたので皮膚から吸収されたことが証明された。現在は使われていない。また染毛剤（ヘアダイ）の多くのものが変異原性であり、長期間染毛していた女性に発がん率が高いという米国の報告がある。

国民多数に接触するわけではないが、実験室あるいは工場ですら仕事に従事する人がさわったり、吸い込んだりする可能性のある化合物は多種多様に存在する。とくに大学の化学実験室では新化合物を扱うことが多い。例えば筆者の学生時代に親しんだ4-ニトロキノリン-1-オキサイドは、後に強い発がん性と変異原性を持つことが明らかにされた。このことは、新化合物の合成はもちろんのこと、既知化合物でも取り扱いには慎重にする必要があることを示している。

4-3 半天然物

天然に存在する物質に人工的なプロセスが加わったとき変異原物質が生ずることがある。たばこの煙の中にはベンツピレンとその類縁の多環芳香族炭化水素が多種類含まれている。その多くは変異原であり発がん性である。もともとのたばこ葉にはないものが燃焼によって生成した結果である。

近年見つかったものに、食べ物を焼いて生成するいわゆる「焼けこげ変異原」がある。これはわが国の国立がんセンターを中心とした研究陣が発見した、世界に誇りうる成果である。食品中のアミノ酸、タンパク質の焼けこげ中に強い変異原を見つけ、その化学構造を調べた結果三環式の芳香族アミンであり、その芳香環は窒素を含んでいることがわかった。現在までに約十種の化合物が構造決定されている。これらのうちトリプトファンを焼いてできるTrp-P-1,

Trp-P-2 と名づけられた二つの化合物は、動物実験によって発がん性が証明されている。

焼いた食品、とくに焼魚や焼肉にこのような有害物質が存在することはまことに憂うべきことであるが、一方これらに対する防御機構が人間の身体に備わっているという可能性を示す実験結果もあり、その危険性の評価は今後の研究課題である。

「焼く」とか「加熱する」という操作は、しばしば変異原発生を伴うと考えられる。ゼロックスの黒色色素は焼いた炭素であるが、これに強い変異原であるニトロピレンが混っていることが最近わかり、現在はニトロピレンを除去した改良品が使われている。

このほか、魚などにもともと含まれているジメチルアミンが、亜硝酸との食べ合せでニトロソジメチルアミンを生成することがよく知られている。胃がんの主な原因がニトロサミンではないかとの説もある。ニトロソジメチルアミンは揮発性であるため、都市空気中に検出されるほか、新車の自動車室内に検出されたりして広く環境を汚染していることが認められている。

5 環境の変異原にどう対処するか？

変異原が健康に有害であることはほぼ間違いないと言ってよい。そこで環境の変異原に対してわれわれ研究者はどうすればよいのだろうか？

まず、未知の変異原の発見につとめ、また既知変異原の環境中での検出、定量をせねばならないことは言うまでもない。これによって、変異原の発生をくい止めたり、取り除いたりする方策も立てられるからである。当研究室では最近青チヨークに変異原性があることを発見したが、この原因をつきとめることができ、現在青チヨークは改良品が製造されている。

大学における問題としては、変異原性の既知である物質や、変異原の可能性のある物質との研究室での接触がある。既知物質についてはドラフトチャンバー内での操作や、手袋を用いての取扱い、ピペットでの吸い上げは口で直接やることを避けるなどの注意をすることができる。しかし変異原性が未知の化学物質については、このような予備注意をしていないのが普通であろう。すでにのべたように、有機化合物を加熱すると変異原が発生することが多いので、化学実験室での注意が望まれる。

また、ニトロサミンや芳香族化合物、さらにはアルキル化剤ジアゾメタンのように揮発性の変異原物質は、実験当事者だけでなく、実験室周辺に居る局外者に対して害作用をもたらす可能性がある。化学実験を行なうに当っては、発生ガスの吸収処置を充分にする必要がある。臭気が漂っているなどは、これが不十分である指標となる。

変異原の廃棄処理法は未だ確立したものはないが、アルキル化剤はチオ硫酸処理したり、ベンゾピレンはクロム硫酸で酸化分解する。その他一般的な実験室廃棄物処理指針に従って行ない得る研究で使用する変異原は、物質の量としては微かであることが多いので、溶媒で希釈した状態で貯えておき、完全燃焼処分をするのが現実的な廃棄法であろう。