

論文内容要旨

報告番号	乙 総 第 1 号	氏名	小山 知博
学位論文題目	Zinc-dependent cytotoxicity of chemical compounds – Including a discussion of possible extension to environmental and regional sciences from cellular studies –		
内容要旨			
<p>カルシウムイオン (Ca^{2+}) が各種の細胞機能に深く関与しているのはよく知られた事実である。Ca^{2+}の生理機能発現は細胞内Ca^{2+}濃度上昇がトリガーとなるので、細胞内Ca^{2+}恒常性は重要である。この恒常性の破綻は細胞の病理的変化又は細胞死に繋がる。よって、化学物質の細胞毒性は細胞内Ca^{2+}濃度上昇を絡めた研究が多い。しかし、Ca^{2+}以外の生体内金属イオンが化学物質の細胞毒性に関与していることの情報が乏しい。私達は抗真菌剤トリクロマゾール (CTZ) とカドミウム (Cd) の併用で細胞生存率が著明に低下することを見出し、それがCTZによる細胞膜のCd^{2+}透過性亢進によるものと推定した。ここから周期律表でCdと同じ族に入り生体内金属イオンの亜鉛 (Zn) が化学物質の細胞毒性に関与するとの発想に進んだ。そこで、本論文では、ラット胸腺細胞にフローサイトメーター技術と各種の蛍光プローブを適用して、以下の結果を得た。(1) 臨床濃度のZn^{2+}が臨床濃度レベルの注射剤可溶化剤ポリソルベート 80 (PS80) の細胞毒性を増強させることを示し、そこに細胞内Zn^{2+}濃度上昇が関係していることを実証した。次に、(2) Zn^{2+}イオノホアであるジンクピリチオンを利用して細胞内Zn^{2+}濃度上昇が細胞の酸化ストレスに対する脆弱性を増すことを検証した。最後に、(3) 現在、アルツハイマー病治療薬として治験されている脂溶性Zn^{2+}キレート剤クリオキノール (CQ) による細胞内Zn^{2+}濃度変化から細胞毒性の発現の関係性を明らかにした。これらの研究から化学物質にZn^{2+}依存性細胞毒性があることを示した。これは細胞外にZn^{2+}が存在する場合、化学物質の細胞毒性の発現が増強される可能性を示唆する。多くの化学物質が環境にあり、Zn^{2+}との共存で細胞毒性が発現する危険性がある。日本の水質汚濁防止法の規定では事業所からのZn排水基準は2mg/L ($30.6\mu\text{M}$) とされている。国外の河川水中のZn濃度は$2.1\text{--}301.3\mu\text{M}$である。細胞レベルの実験で$\text{Zn}^{2+}$は$30\mu\text{M}$でPS80の細胞毒性を著明に増強している。このように排水基準以下の濃度のZnが化学物質の細胞毒性を増強することは、環境保全を考える上で考慮しなければならない因子である。よって、PS80のように細胞膜Zn^{2+}透過性を亢進する化学物質、CQのように脂溶性化合物でZn^{2+}と錯体を形成する化学物質についてはZn^{2+}との関連性を踏まえる規制の必要があると考えられる。河川堆積物中のZn濃度は地域の地質・鉱床により異なる。それぞれの元素の地域分布は、産業技術総合研究所地質調査総合センターでは地球化学図が国土の重要な基本情報の一つと位置付けられている。よって、将来的には地域のZn濃度情報をベースに化学物質の管理を行うことも必要である。このように本研究で明らかにした化学物質のZn^{2+}依存性細胞毒性発現は、基礎医学的意義だけでなく環境科学・地域科学的意義も有している。</p>			

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 総 第 1 号	氏 名	小 山 知 博
審査委員	主 査 横井川 久己男 副 査 濱野 龍夫 副 査 服部 武文		
学位論文題目 Zinc-dependent cytotoxicity of chemical compounds - Including a discussion of possible extension to environmental and regional sciences from cellular studies - (邦題：化学物質の亜鉛イオン依存性細胞毒性 - 細胞レベル研究から環境・地域科学への可能な展開についての考察を含めて -)			
審査結果の要旨 <p>カルシウムイオン (Ca^{2+}) は各種細胞機能の発現に関与している。よって、細胞内 Ca^{2+} 恒常性の維持は重要で、恒常性の破綻は細胞死または細胞傷害に繋がる。そのような事から、化学物質の細胞毒性は細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を絡めた研究が多い。本論文では、Ca^{2+} 以外の生体内金属イオンである亜鉛イオン (Zn^{2+}) が各種の化学物質の細胞毒性に関与していることを明らかにしている。実験は、ラット胸腺細胞にフローサイトメーター技術と各種の蛍光プローブを適用して行われ、以下の結果を得ている。(1) 臨床濃度の Zn^{2+} が注射剤可溶化剤ポリソルベート 80 の細胞毒性を細胞内 Zn^{2+} 濃度上昇を介して増強させることを示した。次に、(2) Zn^{2+} イオノホアのジंकピリチオンを利用して、細胞内 Zn^{2+} 濃度上昇が酸化ストレスに対する細胞の脆弱性を増すことを明らかにした。(3) アルツハイマー病治療薬の脂溶性 Zn^{2+} キレート剤クリオキノールの細胞毒性が細胞内 Zn^{2+} 濃度変化から発現することを実証した。これらの研究成果は Elsevier B. V. の Toxicology In Vitro、Chemosphere、Life Science 及び Royal Society of Chemistry の Toxicology Research に掲載されている。上記の研究は、細胞外に Zn^{2+} が存在する場合、化学物質の細胞毒性が増強されることを明らかにし、環境中の化学物質と Zn^{2+} との共存でそれらの細胞毒性が増強される危険性を考えている。事業所の排水や河川水の Zn^{2+} 濃度で、実験的には化学物質の細胞毒性が発現あるいは増強することを示している事から、環境科学的には重要な知見である。特に、細胞膜 Zn^{2+} 透過性を亢進する化学物質、脂溶性化合物で Zn^{2+} と錯体を形成する化学物質については Zn^{2+} との関連性を踏まえる規制の必要があるとしている。また、河川堆積物中の Zn 濃度は地域の地質・鉱床により異なり、地球化学図が国土の重要な基本情報の一つと位置付けられている。よって、将来的には地域の Zn 濃度情報をベースに化学物質の管理を行うことも必要としている。このように本論文で明らかにした化学物質の Zn^{2+} 依存性細胞毒性発現・増強は、基礎医学的意義だけでなく環境科学・地域科学的意義も有している。</p> <p>博士論文として一定の水準に達するものであり、博士 (学術) の学位に相当するものとする。</p>			