

---

## 総 説

---

# 食品中抗変異原の細胞遺伝学的研究

大 江 武

Cytogenetic Studies on Dietary Antimutagens

Takeshi Ohe

### 1. はじめに

わが国における死因順位の年次推移をみると昭和25年までは全結核、55年までは脳血管疾患が第1位を占めていたが、56年以降は癌（悪性新生物）が第1位を占め、全死亡中に占める割合も増加の一途をたどり、平成元（1989）年には27.0%となっている。この様な背景の中で、わが国では昭和58年には「対がん10か年総合戦略<sup>1)</sup>」が策定されるなど癌対策の諸問題の検討が推進されており、それらの成果が癌の予防、診断および治療に反映されてきているものの、癌制圧への道のりはまだまだ厳しい状況にある。

Wynder and Gori<sup>2)</sup> は、癌の70-75%が人間の生活環境と関係をもって発生し、そのうち最も重要なのは食事であり、予防可能な癌のうち40-60%以上の重要性をもつこと、また Doll and Peto<sup>3)</sup> もアメリカにおける癌の約35%は食事に起因することを報告している。

環境中に存在する多くの化学物質の発癌性および遺伝毒性評価のスクリーニング法として、Ames 試験をはじめとして、培養細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換 (SCE)、遺伝子突然変異試験など多くの試験法が開発されてきた。これらの試験法の急速な普及により、われわれの生活する環境には、大気、水、食品、医薬品、農薬、ヒト生体内などに多くの変異原物質 (mutagen) および発癌物質 (carcinogen) が、検出同定されてきている。われわれの環境中からこれらの mutagen および carcinogen を全て取り除くことは

望ましいことではあるが、極めて困難なことであろう。むしろ、癌を抑制するような化学物質を見だし、それらの有効な利用を探ること<sup>4,5)</sup>の方が癌の抑制という観点から望ましいとも言える。近年、変異原の作用を抑制する因子（抗変異原）の研究が、主として微生物を用いた試験法により行われ、われわれの環境にも多くの抗変異原の存在することが明らかにされてきている。また抗変異原に関する総説もいくつか見られる<sup>6-12)</sup>。本稿では、哺乳動物細胞を用いる細胞遺伝学的方法での染色体変異を指標とした食品中抗変異原の概要について述べてみたい。

### 2. 細胞遺伝学的方法による変異原・発癌物質の検出

国際癌研究機関 (IARC) の Tomatis ら<sup>13)</sup> は、ヒトの疫学調査および動物発癌実験の結果からヒトへの発癌リスクをもつ化学物質を暴露型別に分類し、それぞれの標的臓器を表1のように報告している。

癌の原因の多くは化学発癌物質によるといわれているが、毎年約700-1,000の新規化学物質がわれわれの生活環境中に導入されており、その結果使用される化学物質の総数は約70,000種に達していると推定されている。身近な生活環境に存在し、ヒトの癌の原因となる可能性のある化学物質や放射線などの物理的要因の潜在的発癌性および遺伝毒性を評価する方法として、原核細胞と違った複雑な機能を営む哺乳動物細胞のもたらす染色体変異の結果は、重要な短期試験法として位置づけされている。

**2.1 染色体異常** 多くの変異原・発癌物質は図1に示すような種々の DNA 損傷を誘発し、染色体に多

表1 ヒトへの発癌性リスクをもつ化学物質と標的臓器<sup>13)</sup>

1) 工業プロセス	
アルミニウム製造	肺, 膀胱, リンパ腫*, 食道*, 胃*
オーラミン製造	膀胱
靴製造・修理業	白血病, 副鼻腔, 膀胱*, 消化器管*
石炭液化	皮膚, 肺, 膀胱
コークス製造	皮膚, 肺, 腎
家具製造業	副鼻腔
赤鉄鋼採鉱 (ラドン暴露)	肺
鉄及びスチール製造	肺, 消化器管*, 尿路*, 白血病*
イソプロピルアルコール製造 (強酸法)	副鼻腔*, 喉頭*
フクシン (マゼンタ) 製造	膀胱
塗装工	肺, 食道*, 胃*, 膀胱*
ゴム工業	膀胱, 白血病, リンパ腫*, 肺*, 腎*, 消化器管*, 皮膚*, 肝*, 喉頭*, 脳*, 胃*
2) 職業曝露	
4-アミノビフェニル	膀胱
ヒ素及びヒ素化合物	皮膚, 肺, 肝*, 造血器官*, 消化器管*, 腎*
アスベスト	肺, 胸膜, 腹膜, 消化器管, 喉頭
ベンゼン	白血病
ベンジジン	膀胱
ビス (クロロメチル) エーテル 及びクロロメチルメチルエーテル	肺
6価クロム	肺, 消化器管*
コールタール	皮膚, 肺, 膀胱*
コールタールピッチ	皮膚, 肺, 膀胱, 消化器管*, 白血病*
鉍油	皮膚, 呼吸器管*, 膀胱*, 消化器管*
マスタードガス	肺, 喉頭, 咽頭
2-ナフチルアミン	膀胱, 肝*
ニッケルおよびニッケル化合物	副鼻腔, 肺, 喉頭*
頁岩油	皮膚, 結腸*
煤	皮膚, 肺
アスベスト繊維を含むタルク	肺, 胸膜*
塩化ビニール	肝, 肺, 脳, リンパ管及び造血器官, 消化器管*
3) 薬剤	
フェナセチン含有鎮痛剤	腎, 尿管, 膀胱
アザチオプリン	リンパ腫, 皮膚, 間葉細胞腫, 肝胆汁器管
N, N-ビス (2-クロロエチル)-2- ナフチルアミン	膀胱
1,4-ブタンジオールジメタン硫酸塩	白血病
クロラムブシル	白血病
1-(2-クロロエチル)-3-(4-メチルシクロヘキシル)-1-ニトロソ尿素	白血病
シクロフォスファミド	膀胱, 白血病
ジエチルスチルベステロール	子宮腔部, 乳房, 睾丸, 子宮内膜*
エストロゲン (代償療法)	子宮内膜, 乳房
エストロゲン (非ステロイド)	子宮, 乳房, 睾丸
エストロゲン (ステロイド)	子宮内膜, 乳房
メルファラン	白血病
8-メトキシソラレンと紫外線による治療	皮膚

MOPP とアルキル化剤との複合化学療法	白血病
経口避妊薬(複合)	肝
経口避妊薬(連続)	子宮内膜
Treosulfan	白血病
4) 環境要因	
アフラトキシン	肝, 肺*
アルコール飲料	口腔, 咽頭, 喉頭, 食道, 肝, 乳房*
ビンロウ樹の実の噛みタバコ	口腔, 咽頭*, 喉頭*, 食道*
エリオン沸石	胸膜, 腹膜
ラドン及びその分解産物	肺
タバコ製品	口腔, 咽頭*, 喉頭*
タバコ煙	肺, 膀胱, 口腔, 喉頭, 咽頭, 食道, 膵臓, 腎, 胃*, 肝*, 子宮頸部*

\* 疑いがあるとされている標的臓器

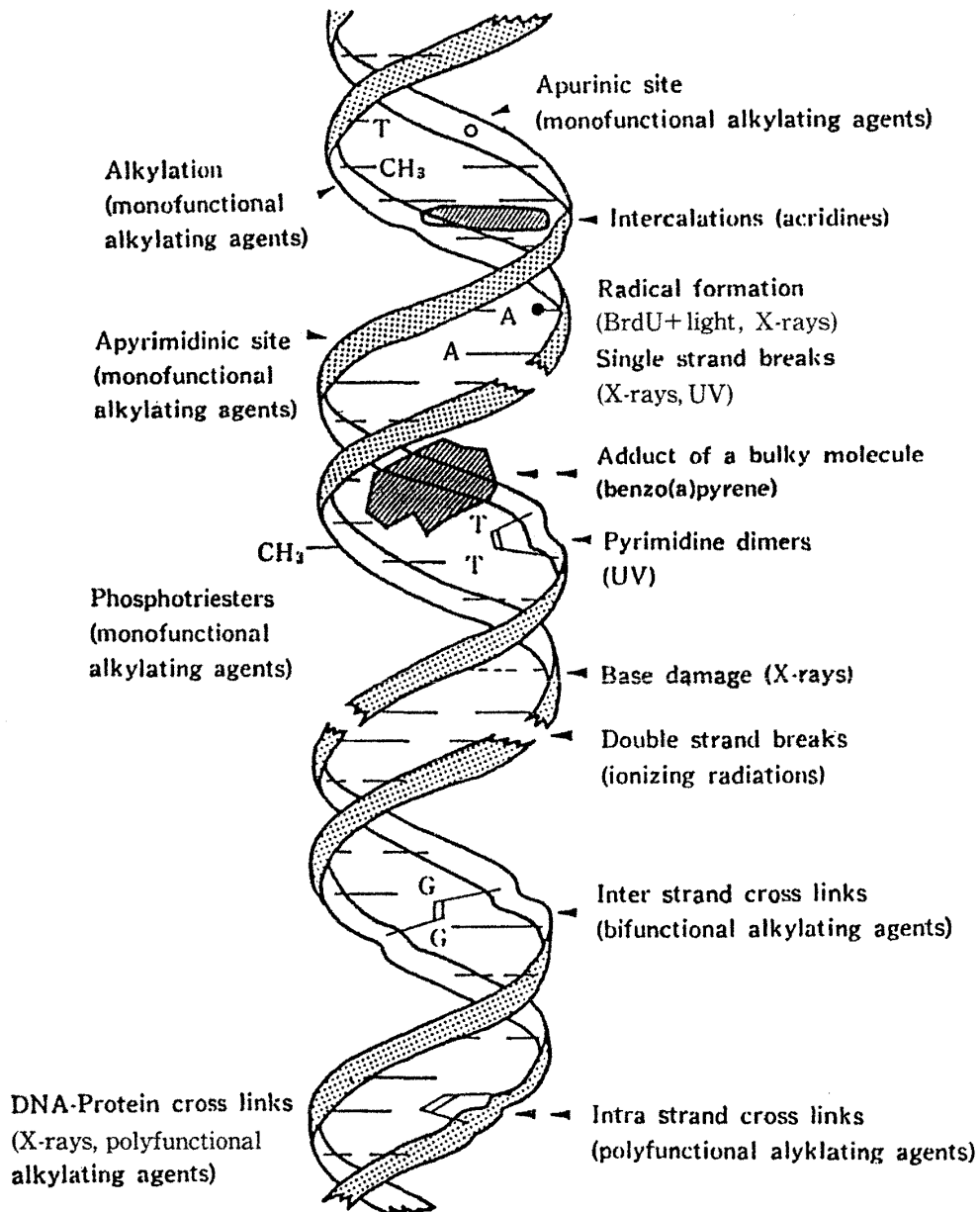


図1 変異原性・発癌性物質が誘発する DNA 損傷<sup>14)</sup>

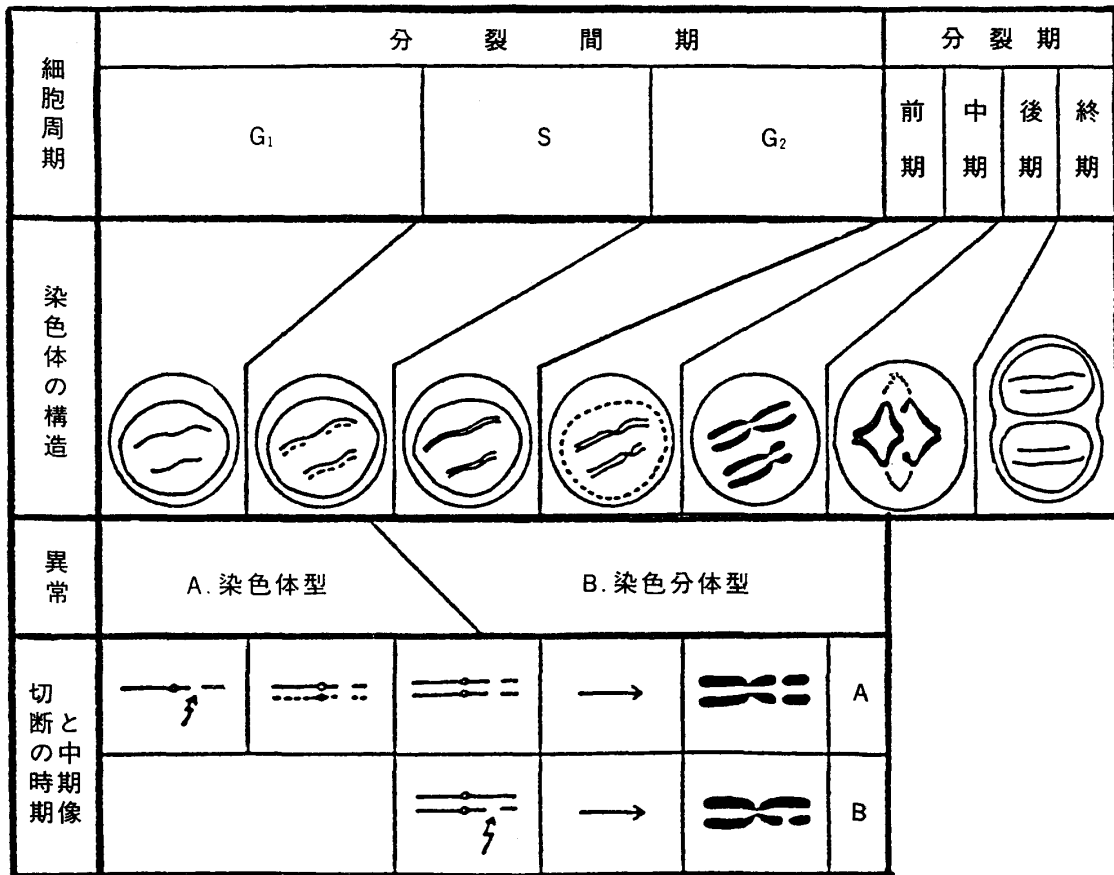


図2 細胞周期と異常生成の関連性<sup>16)</sup>

様な変化をもたらし、分裂中期の染色体像に可視的な異常を起こす<sup>14)</sup>。また分裂の際に数的異常を引き起こすこともある。細胞は分裂を通して倍加した一对の染色体のうち一本を正確に娘細胞に伝えていく。遺伝子を担う染色体上に誘起された変化も、この細胞分裂を通して娘細胞に伝えられる可能性がある。一方、DNA に直接損傷を及ぼさなくても、DNA 合成阻害、修復阻害、高濃度の DNA 前駆体などによっても DNA の構造変化、染色体異常がもたらされる。

**2.2 染色体異常の分類** 染色体異常は形態の変化である構造異常と、数の変化である数的異常とに大別される<sup>15)</sup>。

(1) 構造異常 構造異常は、染色体の一方の染色分体のみに表われる異常である染色分体型 (chromatid-type) と、両方の染色分体上の同一部位に表われる染色体型 (chromosome-type) に分けられる。

これらの異常はさらに3つの型に分類出来る。すなわち、非染色性領域が一染色分体に近いものをギャップ、非染色性領域が染色分体幅より明らかに広い場合、もしくは切断片が長軸よりずれのあるものを切断、2カ所以上の切断部位での相互変換により生じるものを交換型としている。この他に断片化が構造異常に含ま

れる。

(2) 数的異常 数的異常には異数性と倍数性とがある。前者は染色体の数が1～数本増加または減少するもので、後者は、染色体数が倍化することによって三倍体や四倍体などが形成される。これらは、分裂機構に対する障害作用や細胞融合の結果として生ずる。

細胞周期と関連して染色体異常の状態も変わってくる(図2<sup>16)</sup>)。放射線で誘発される染色体異常は、G<sub>1</sub> 期 (DNA 合成前期) に照射すると染色体型異常、G<sub>2</sub> 期 (DNA 合成後期) では染色分体型異常が、S 期 (DNA 合成期) では染色体型および染色分体型の両方の異常が出現する。

一方、紫外線や多くの化学物質では、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシンなどの例外はあるが、細胞周期にかかわらず S 期を経て、主として染色分体型異常のみが誘発される。このことは化学物質による DNA 損傷が直ちに染色体異常に反映するのではなく、DNA 合成期を経過することによって始めて染色体異常として出現すると考えられている。したがって、前者は S 期非依存性の、後者は S 期依存性の染色体異常誘発剤 (clastogen) として分類される。

染色体異常の生成機構については、初期損傷は染色

体の切断であって、その大部分は元通りに修復するが、あるものは切断のまま残り、またあるものは2個の切断の誤った再結合の結果、交換型の異常を形成するという Sax (1938)の提唱した切断—再結合説 (breakage and reunion hypothesis) と、最初に2個の回復可能な損傷の相互作用が形成され、続いてその染色体部分の交換が生じ、切断は不完全な交換によるものであるとする Revell (1959)の交換説 (exchange hypothesis) で説明されているが、詳細については不明な点が多い。

### 2.3 姉妹染色分体交換 (SCE)

染色体は半保存的複製を行い、細胞分裂の中期では同じ2本の姉妹染色分体 (sister chromatid) に倍加する。染色体の複製に際し、姉妹染色分体間でその相同な一部分を対称の位置で交換することがある。この有糸分裂時の一種の遺伝的組換え現象を姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange; SCE) と言う。

同一染色体の2個の染色分体の識別は従来の技術では困難であったが、チミンのアナログである BrdU (5-プロモ-2'-デオキシウリジン) 存在下で2細胞周期複製を行わせ、DNA 結合蛍光色素とギムザ染色法を組み合わせた方法で、DNA 1本鎖が BrdU で置換された染色分体は淡染部として、2本鎖ともに置換された染色分体は濃染部として光学顕微鏡下に観察することが出来るようになった。Perry and Evans<sup>17)</sup>が、既知の DNA 損傷物質の処理により高頻度に SCE が誘発されることを報告して以来、SCE は DNA 損傷の鋭敏な指標とされてきた<sup>18-20)</sup>。SCE 頻度の測定は種々の化学物質の変異原性の検出法であり、染色体異常とともに遺伝毒性・発癌性物質のスクリーニング法として幅広く行われている。

SCE 形成については、現在のところ染色体 DNA に生じた損傷が DNA の複製過程を通過する際に、複製に関連して起こる現象とされているが、その詳細な機構については明らかでない<sup>21)</sup>。一般に、染色体異常は長くとも数回の分裂で消失するのに比べ、SCE を形成する損傷は長命 (long-lived) であり、DNA に生じる long-lived lesion は、突然変異に、より強いかわりを持つこと<sup>21)</sup>、抗癌剤で誘発される、2次発癌に極めて重要な意義をもつこと<sup>22)</sup>も指摘されている。

種々の変異原によりもたらされる DNA 初期損傷がきっかけとなり、最終的に染色体異常或いは SCE に至る。染色体異常と SCE は下記に示した事柄からも明らかのように、ともに相異なる event であるとされている。

1) メチル化剤やエチル化剤では、染色体異常に最

も関連する DNA 損傷はグアニンの0-6位或いはN-7位であるのに対して、SCE に関連する DNA 損傷は、単一種であるとする可能性は少ない。

2) 二本鎖切断を誘起するプレオマイシンは強力な染色体異常誘発剤であるが、SCE での感受性が低い。したがって、染色体異常生成の主要な要因である DNA 二本鎖切断は SCE を誘発しにくい損傷であると推察される。

3) S 期依存性の染色体異常誘発剤である紫外線やアルキル化剤は SCE を形成しやすいが、S 期非依存性である放射線の SCE 誘発能は強くない。

4) アルキル化剤或いは紫外線処理後のカフェインによる post-treatment (後処理) により、染色体異常は増強されるが、SCE では増強されない。

5) ブルーム症候群患者リンパ球の染色体異常および SCE バックグランド値は、ともに正常人と比較して高い。一方、ファンコニー貧血患者および色素性乾皮症患者では、SCE は高いが、染色体異常は正常人と同じレベルである。

6) SCE 誘発の感受性は、染色体異常誘発に比べてかなり高いことが多い。

### 3. 抗変異原の作用機構による分類

Wattenberg<sup>23)</sup> は、1985年に癌の化学予防 (Chemoprevention of cancer) と題した論文の中で、癌の予防に有効な化学物質をその作用面から、1)発癌のイニシエーション段階での抑制物質、2)腫瘍のプロモーション段階での抑制物質、3)発癌関連物質が摂取される前に投与すると有効な化学物質に分類している。

変異原を不活化したり、その作用を抑制する因子の探求も盛んにおこなわれ、その結果、唾液、血液、植物フェノール類など動植物体中に防御機構が存在することも明らかになってきた。賀田らは、これら変異原抑制因子 (antimutagen) をその作用機構から、変異原が DNA に作用する前に変異原を不活化するものを変異原不活化因子 (desmutagen)、変異原により DNA 損傷が生じたのちの DNA 修復・複製を通して突然変異が固定化される過程で作用するものを突然変異抑制因子 (bio-antimutagen) に大別することを提唱している。desmutagen には、還元剤<sup>24)</sup>、抗酸化剤、酵素などによる修飾、食物繊維による吸着なども含まれる。変異原が誘発する DNA 損傷は、図1に示されるように多様であり、DNA 損傷の違いにより、修復機構が異なることも知られている。

特に、bio-antimutagen の研究は、哺乳動物細胞に

よる損傷 DNA の修復のメカニズムを明らかにしていく上でも重要であろう。DNA 修復に関しては、太田・並木<sup>9)</sup>、武部<sup>25)、26)</sup> の総説があるので参照されたい。また、抗変異原の作用段階に基づいて、Flora and

Ramel<sup>27)</sup> は、細胞外で作用する因子と細胞内で作用する因子に分類している。抗変異原の概念は研究者によって多少異なるが、賀田らの提唱している desmutagen と bio-antimutagen の分類を図3に示した<sup>28)</sup>。

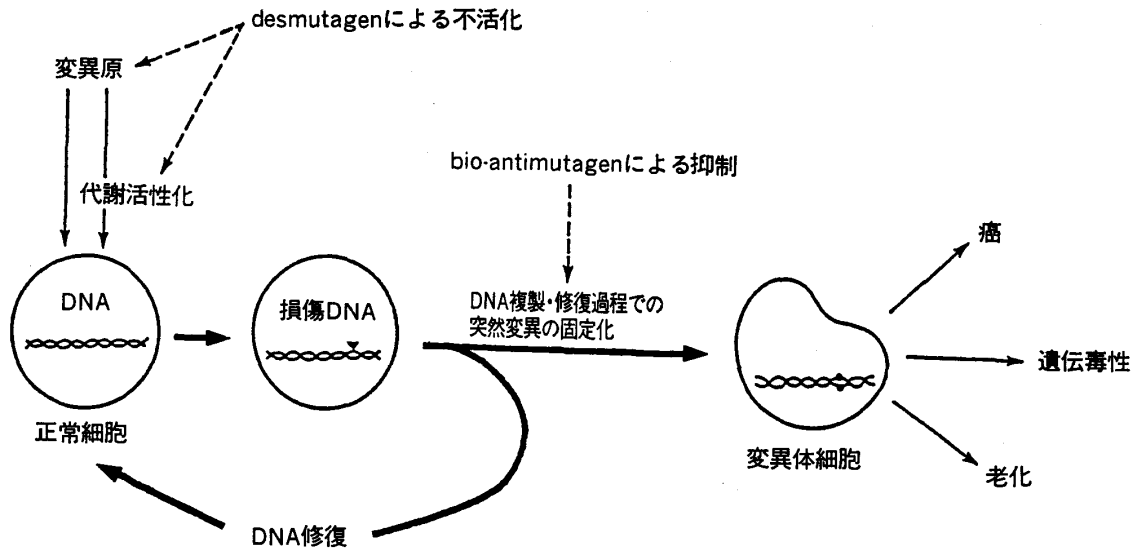


図3 抗変異原の作用機構による分類<sup>28)</sup>

表2 環境中に存在する抗変異原 (antimutagen) の作用機構による分類<sup>12)</sup>

1. Desmutagen (変異原不活化因子)

(1) 間接的不活化

a) 変異原物質生成反応の阻害

アスコルビン酸, システイン, グルタチオン, プロリン, チオプロリン, クロロフィル

b) 付謝活性化の阻害

オレイン酸, リノール酸, ヘミン, クロロフィル, クロロフィリン, カフェイン, サポニン, カテキン, β-カロチン, レチノール, レチノイド, 没食子酸, 緑茶, ポリフェノール, 茶抽出物, CLA (リノール酸誘導体)

(2) 直接的な不活化

a) 化学的作用

アスコルビン酸, ヘミン, クロロフィル, クロロフィリン, ミオグロビン, ヘモグロビン, ゲラニン, リボフラビンリン酸エステル, エラグ酸, レチナル, レチノール, β-カロチン, メナジオン, システアミン, カフェー酸, クロロゲン酸, EGCg, 緑茶抽出物, ウーロン茶抽出物, α-トコフェロール, CLA, チオ硫酸ナトリウム

b) 酵素的な作用

ペルオキシダーゼ, カタラーゼ

c) 物理的作用

繊維, フミン酸

2. bio-antimutagen (突然変異抑制因子)

(1) SOS 修復の誘導阻害

アンチパイン, エチオニン, 5-フルオロウラシル, カフェイン, 亜ヒ酸ナトリウム

(2) 除去修復, 組換え修復などの error-free repair の促進

カフェイン, 塩化コバルト, ケイヒアルデヒド, バニリン, クマリン, ウンベリフェン, タンニン酸, 没食子酸, カテキン, テアフラビン, カフェー酸, フェルラ酸

(3) error-prone repair の阻害

塩化コバルト, ECGg, 亜ヒ酸ナトリウム

食品を含めてわれわれの生活環境中には多くの抗変異原が存在することが、主としてサルモネラ菌や大腸菌などの微生物を用いる検出系により、明らかになってきた。下位・富田<sup>12)</sup>は生活環境中の抗変異原を上述の desmutagen と bio-antimutagen とに分類し、抗変異原性の検出系と作用機構を示している。それらを作作用機構別に若干の追加をも含めて表 2 に示した。

#### 4. 食品中の抗変異原

哺乳動物細胞での染色体異常および SCE を指標として抗変異原性を検討するには、被検物質を変異原物質との前処理、後処理或いは共存下で作用させることにより antimutagenic な作用の有無を検出する。興味あるいくつかの結果を以下に述べる。

##### 4-1 タンニン酸、没食子酸

佐々木ら<sup>29)</sup>は、紫外線、マイトマイシン C(MMC)、メチルメタンスルホン酸(MMS)で誘発されるチャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO K-1)での染色体異常が、タンニン酸の後処理で抑制されるが、X線、ブレオマイシンでは抑制されないことを報告している。哺乳動物細胞 DNA では紫外線処理によりピリミジンダイマーが、MMC では塩基付加体が、MMS ではアルキル化が誘発される。これらはいずれも G<sub>1</sub> 期の除去修復による修復機構が働く。一方、X線、ブレオマイシンでは DNA 鎖切断が誘発されるがその修復過程は、前者の変異原とは異なっている。タンニン酸の anticlastogenic な作用として、1) G<sub>1</sub> 期における DNA 除去修復活性の亢進による DNA 損傷の抑制 2) DNA 合成期(S期)での染色体異常生成の抑制 3) G<sub>2</sub> 期における複製後修復活性の亢進が考えられる。しかし、タンニン酸は同調培養での実験から G<sub>1</sub> 期においてのみ染色体異常抑制に作用すること、変異原処理後細胞を G<sub>1</sub> 期に保持(holding)することによって染色体異常の抑制がみられるが、タンニン酸の存在により抑制はさらに促進されることから、タンニン酸は G<sub>1</sub> 期における除去修復能を高める作用のあることを示唆している。

タンニン酸をはじめピロガロール基を有する没食子酸およびその誘導体は、MMC、紫外線、アルキル化剤である MMS、4NQO など誘発される SCE を抑制するが、X線では効果がないことが佐々木ら<sup>30)</sup>により報告されている。さらに、タンニン酸の紫外線、MMC で誘発される SCE 誘発抑制効果を除去修復能を欠損している色素性乾皮症(XP)患者細胞と正常細胞とで比較したところ、XP 細胞ではタンニン酸の紫外線誘

発 SCE の抑制効果が認められなかった。これらの結果から、染色体異常抑制における同様に、タンニン酸は G<sub>1</sub> 期における除去修復機能に關与することにより、SCE 誘発抑制を示すことを確認している。

##### 4-2 カテキン、テアフラビン

タンニンには、緑茶、紅茶等に含まれるポリフェノール成分で、緑茶にはその成分である 4 種類のカテキンが 10-15% 含まれている。紅茶にはカテキンの酸化により生成する橙色のカテキン 2 量体であるテアフラビンが紅茶乾物当り 1% 前後含まれている。最近、今西<sup>31)</sup>らは、CHO K-1 細胞を用いて MMC で誘発される染色体異常および SCE に対するカテキン 4 種(図 4)、テアフラビン 4 種(図 5)の後処理による影響を、S9 mix 存在下および非存在下で検討し、相反する効果のあることを見いだしている。すなわち、エピカテキンガレート(ECg)、エピガロカテキンガレート(EGCg)、テアフラビンモノガレート A(TFmgA)、テアフラビンモノガレート B(TFmgB)、テアフラビンジガレート(TFdg)は、低濃度で S9 mix 存在下でのみ抑制的に作用し、高濃度では S9 mix 存在、非存在下にかかわらず増強作用を示し、しかも細胞周期の G<sub>1</sub> 期で起こることをみている。この修飾作用は紫外線の処理で誘発される SCE でも同様に観察されており、これら修飾作用の機構の 1 つとして、タンニン成分自身が DNA 除去修復能を阻害することを推察している。低濃度のタンニン成分では、S9 mix により生成した代謝物質が antimutagenic な作用を示すこと、高濃度タンニン成分では、S9 mix の酵素作用が阻害されることによって、十分な量の代謝物質が生じないことが増強となって表れること、S9 mix 非存在下の増強も代謝物質が存在しないことによると説明している。さらに、MMC および紫外線で誘発される SCE のタンニン成分による修飾作用を、除去修復能を欠損しているヒトの色素性乾皮症患者(XP)細胞と正常細胞とで比較検討したところ、XP 細胞では紫外線により誘発される SCE に対して何らの修飾作用が見られなかった(図 6)。このことから、タンニン成分それ自身 DNA 除去修復を阻害すること、またタンニンの代謝物質は DNA 除去修復能を高める作用があることにより、増強或いは抑制が見られることを確認している。但し、タンニンの代謝物質には前述のタンニン酸が含まれているか、未知の物質が生成しているのかについては明らかでない。

カテキン、テアフラビンが含まれる各種茶抽出液の効果についても報告がみられる。伊藤ら<sup>32)</sup>は、アフラ

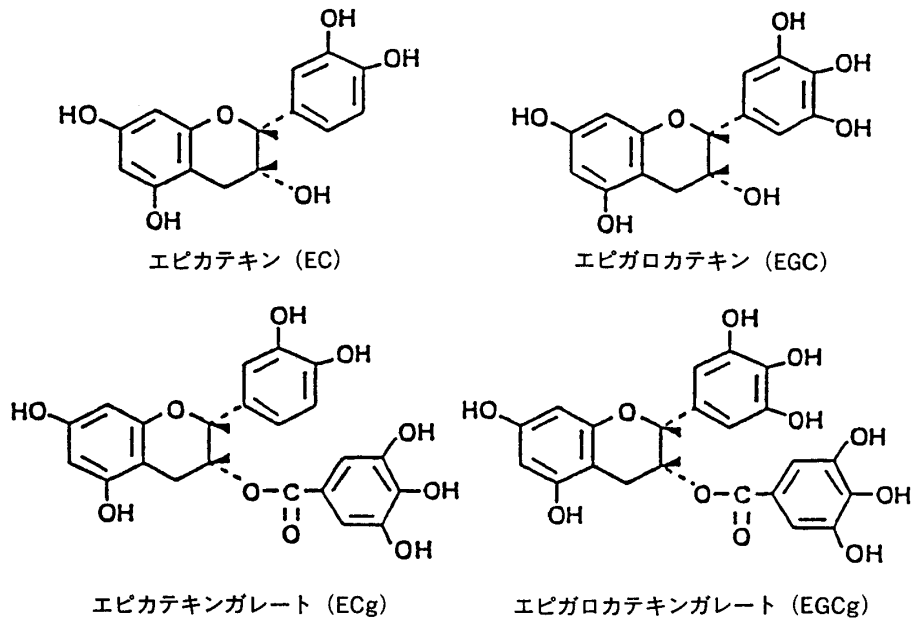


図4 カテキン類の構造式

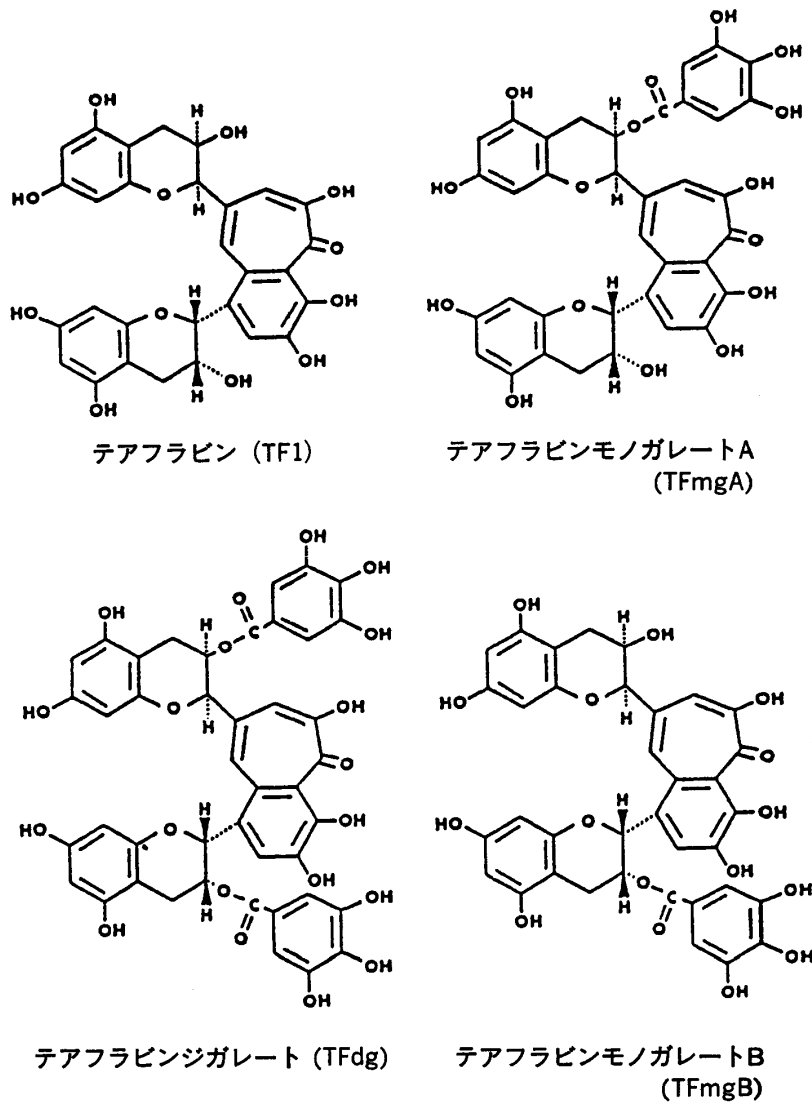


図5 テアフラビン類の構造式



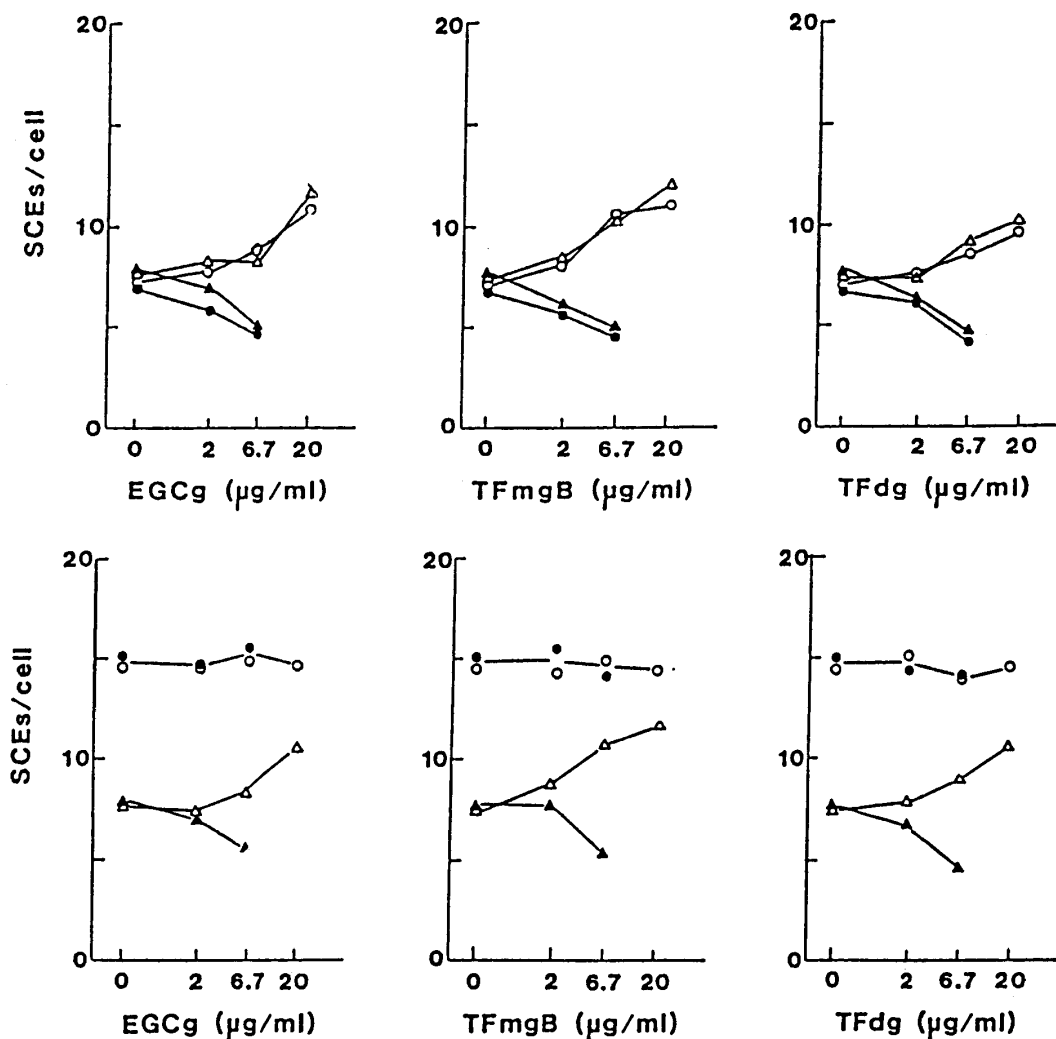


図6 ヒト正常細胞(上段)および色素性乾皮症患者(XP)細胞(下段)でのMMC, 紫外線で誘発されるSCEにおよびすかテキン, テアフラビンの影響<sup>31)</sup>  
 MMC (▲: +S9 mix, △; -S9 mix)  
 紫外線 (●: +S9 mix, ○: -S9 mix)

トキシンB<sub>1</sub>のラットへの腹腔内投与で誘発される骨髓細胞の染色体異常(異常細胞頻度%)が, 緑茶粗抽出液およびエピカテキン(EC), エピガロカテキン(EGC), ECg, EGCgを含む緑茶タンニン抽出液混合物の前処理で抑制されることを報告している。しかし, 紅茶, コーヒー粗抽出液では抑制効果はなく, この理由としてそれぞれの抽出液に含まれるタンニン成分の違いであろうとみている。また, Wangら<sup>32)</sup>は, アフラトキシンB<sub>1</sub>で誘発されるチャニーズハムスターV79細胞での染色体異常およびSCEが, 上記4種のカテキンを含む中国緑茶抽出液の同時処理で濃度依存性の抑制作用を示すことを報告している。彼らは, このantimutagenicな作用は, タンニン成分による変異原の代謝, DNA付加体への影響, 究極変異原物質(ultimate mutagen)との相互作用, フリーラジカルの

捕捉等によるものであると考察している。

#### 4.3 バニリン

バニリンにはタンニン成分と同様に染色体異常とSCEとで相反する作用を有することが佐々木ら<sup>34,35,36)</sup>により報告されている。MMC, 紫外線, X線で誘発される切断型の異常がバニリン, アニスアルデヒド, ケイヒアルデヒド, クマリンなどの後処理により抑制されるが, 一方, MMC, 紫外線で誘発されるSCEは増強される。これら切断型異常の抑制は, バニリンのG<sub>2</sub>期の処理によってみられることから, 複製後修復機構の関連を示唆している。哺乳動物においては, DNAポリメラーゼはDNA修復に関与するkey enzymeである。ポリメラーゼα及びβはともにDNAギャップの修復に作用し, αはS期のみにも作用するのに対し, βはいずれの周期にも活性がみられ

る。これらの事実から、バニリンなどの切断型の染色体の異常の抑制は、DNA ポリメラーゼ  $\beta$  が関与する DNA 再結合過程の促進によるものであると考えられる。太田ら<sup>37)</sup>は、大腸菌でバニリンが組換え修復機能を活性化して、抗変異原性を示すことを明らかにしている。微生物と哺乳動物細胞の修復機構を考察する上で興味ある結果である。SCE 生成は DNA 鎖切断と切断 DNA 鎖の再結合により起こるとされていることから、恐らくバニリンは DNA 鎖の再結合に関与する何らかの酵素を修飾することによって SCE 誘発能を亢進するとみている。

#### 4-4 カフェー酸, フェルラ酸

佐々木ら<sup>38)</sup>は、CHO K-1 細胞での MMC で誘発される SCE に及ぼす植物精油の影響を検討し、カフェー酸, フェルラ酸, ジャスモン, スコポレチンの後処理により SCE 頻度の誘発増強作用が認められたことを報告している。この増強作用には  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル基の存在が必要である。さらに、X線, 紫外線で誘発される SCE に及ぼすカフェー酸, フェルラ酸の影響をみたところ、X線では抑制に、紫外線では増強を示した。カフェー酸, フェルラ酸は G<sub>1</sub> 期に作用することから DNA 鎖切断の修復を修飾することにより抑制作用がみられるとしている。一方、紫外線, MMC で誘発される SCE が増強される理由として、バニリンと同様 S 期における DNA 鎖の再結合に関わりのある何らかの酵素を修飾するのであろうと推測している。

#### 4-5 野菜汁

伊藤ら<sup>39)</sup>は、in vivo ラット骨髄細胞での 7, 12-ジメチルベンズ(a)アントラセンで誘発される染色体異常がタマネギ, ごぼう, なす, キャベツなどの野菜汁で抑制されることを報告している。これらは、100°C, 15 分間加熱しても染色体異常抑制の程度は変わらなかった。また、グルタチオンでも抑制がみられており、グルタチオンアナログの SH 化合物を多く含むたまねぎによる抑制との関連性を示唆している。

#### 4-6 カフェイン

アフラトキシン B<sub>1</sub> で誘発される in vivo でのラット骨髄細胞の染色体異常がカフェインの前投与で抑制される<sup>40)</sup>。カフェインには、SOS 誘導または SOS 修復の阻害能があるとされているが、9-アミノアクリジンによる突然変異を、複製エラーを阻害して対合誤り修復の効率を促進することによって抑制するとの報告<sup>41)</sup>も見られ、カフェインの抗変異原性については、さらに今後の検討が期待される。

#### 4-7 脂肪酸

Renner<sup>42,43)</sup>は、in vivo チャイニーズハムスター骨髄細胞でのブスルファンの染色体異常(異常細胞頻度%)が、C<sub>19</sub> の  $\gamma$ -リノレン酸を除く C<sub>12</sub> から C<sub>19</sub> までの脂肪酸メチルエステル,  $\alpha$ -リノレン酸(18:3, n-3) を代表とする n-3 系列不飽和脂肪酸により抑制されることを報告している。オレイン酸,  $\alpha$ -リノレン酸のマウス移植肉腫細胞での制癌効果<sup>44)</sup>, 多価不飽和脂肪酸の癌細胞への選択的攻撃<sup>45)</sup>の報告を考え合わせるときわめて興味深く、今後の詳細な研究の進展が期待される。

#### 4-8 $\beta$ -カロチン

Mukherjee ら<sup>46)</sup>は、間接変異原であるシクロフォスファミドで誘発される in vivo でのマウス骨髄細胞における染色体異常(ギャップ, 切断, 異常細胞頻度%)が、 $\beta$ -カロチンの前投与で抑制されることを報告している。その理由には  $\beta$ -カロチンがシクロフォスファミドより生成される active なラジカル中間体を捕促することおよびシクロフォスファミドの代謝過程に影響を与えることによると述べている。一方、Renner ら<sup>47,48)</sup>は、直接変異原である 3 種のアルキル化剤チオテパ, MMS, ブスルファンで誘発される in vivo でのチャイニーズハムスター骨髄細胞の染色体異常(異常細胞頻度%)が抑制されるが、シクロフォスファミドに対しては何の影響もなかったことを報告しており、前述の結果と相反する。この違いの理由の解明は今後の検討課題であらう。

#### 4-9 その他

チオテパの投与により誘発されるチャイニーズハムスター骨髄細胞における染色体異常がクロロフィリン<sup>48)</sup>の前投与により抑制されること、アフラトキシン B<sub>1</sub> で誘発されるラット骨髄細胞での染色体異常がエラゲ酸の前投与により抑制される<sup>39)</sup>ことなどの報告がみられる。

### 5. おわりに

細胞遺伝学的方法により食品中抗変異原のメカニズムについて興味ある知見が得られてきた。しかしながら、抗変異原の作用は、変異原の種類によって異なり、ときには増強作用を示すなど複雑である。

放射線などの物理的要因や化学物質などにより細胞 DNA は様々な損傷を受けて種々の突然変異が生成され、その中のほんの一部の変異が細胞の癌化へと導かれる。変異原物質による DNA の遺伝情報への障害を考えると、DNA の損傷の程度と修復能力とのバ

ランスを常に考える必要がある。desmutagen は、DNA 損傷の程度を抑制、bio-antimutagen は修復能力を修飾することによって変異原物質の作用を抑制する。

微生物での抗変異原に関する研究から、われわれが日常摂取する食品の中には多くの抗変異原物質が存在することも明らかになってきた。また、哺乳動物細胞を用いる研究は微生物とヒトのあいだの DNA 損傷、DNA 修復に関する知見のギャップを埋めるものとして、今後の研究の発展が期待される。抗変異原の研究により、DNA 損傷および DNA 修復のメカニズムの解明、また癌予防への道がさらに開けてくることを期待したい。

## 6. 文 献

- 1) 長谷川敏彦：医学のあゆみ，146，694 (1988)
- 2) E. L. Wynder and G. B. Gori : *J. Natl. Cancer Inst.*, **58**, 825 (1977)
- 3) R. Doll and R. Peto : *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**, 1191 (1981)
- 4) 武藤泰敏：医学のあゆみ，**138**，398，497 (1986)
- 5) 阿部達生，津田昌一郎，三澤信一，大江 武：がん治療のあゆみ，**8**，19 (1989)
- 6) B. N. Ames : *Science*, **221**, 1256 (1983)
- 7) H. Hayatsu, S. Arimoto and T. Negishi, *Mutat. Res.*, **202**, 429 (1988)
- 8) Y. Kuroda and T. Inoue : *Mutat. Res.*, **202**, 387 (1988)
- 9) 太田敏博，並木満夫：化学と生物，**26**，161 (1988)
- 10) M. D. Waters, A. L. Brady, H. F. Stack and H. E. Bockman : *Mutat. Res.*, **238**, 57 (1990)
- 11) 大澤俊彦：日食工誌，**37**，311 (1990)
- 12) 下位香代子，富田 勲：衛生化学，**37**，149 (1991)
- 13) L. Tomatis, A. Aitio, J. Wilbourn and L. Shuker : *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 795 (1989)
- 14) G. Obe and A. T. Natarajan : in Sister-Chromatid Exchanges Test, D. Muller, A. T. Natarajan, G. Obe et al, ed. (Stuttgart, Georg Thieme) pp11 (1982)
- 15) 日本環境変異原学会・哺乳動物試験分科会編，化学物質による染色体異常アトラス (1988)
- 16) 外村晶編：染色体異常—ヒトの細胞遺伝学—朝倉書店，東京 (1979)
- 17) P. Perry and H. J. Evans : *Nature*, **258**, 121 (1975)
- 18) 阿部達生，井上 清：臨床検査，**28**，771 (1984)
- 19) 森本兼曩，小泉 明：SCE—姉妹染色分体交換と環境科学—サイエンスフォーラム (1985)
- 20) 森本兼曩，小泉 明：公衆衛生，**48**，202，359，434 (1984)
- 21) S. Wolf : Sister chromatid exchanges, S. Wolf, ed. (New York, John Wiley and Sons) pp 41 (1982)
- 22) 阿部達生：癌治療・今日と明日，**5**，26 (1983)
- 23) L. W. Wattengerg : *Cancer Res.*, **45**, 1 (1985)
- 24) T. Ohe, S. Tsuda, Y. Sakata, M. Taniwaki S. Misawa and T. Abe : *Mutat. Res.*, **244**, 279 (1990)
- 25) 武部 啓：環境科学会誌，**1**，21 (1988)
- 26) 武部 啓：科学，**59**，80 (1989)
- 27) S. D. Flora and C. Ramel : *Mutat. Res.*, **202**, 285 (1988)
- 28) T. Kuroda : in Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II, Y. Kuroda D. M. Shankel and M. D. Waters, ed. (New York : Plenum Press) pp. 1 (1990)
- 29) Y. F. Sasaki, H. Imanishi, T. Ohta, M. Watanabe, K. Matsumoto and Y. Shirasu : *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 2423 (1988)
- 30) Y. F. Sasaki, H. Imanishi T. Ohta M. Watanabe, K. Matsumoto and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **213**, 195 (1989)
- 31) H. Imanishi, Y. F. Sasaki, T. Ohta, M. Watanabe, T. Kato and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **259**, 79 (1991)
- 32) Y. Ito, S. Ohnishi and K. Fujie : *Mutat. Res.*, **222**, 253 (1989)
- 33) Z. Y. Wang, S. J. Cheng, Z. C. Zhou, M. Athar, W. A. Khan, D. R. Bickers and H. Mukhtar : *Mutat. Res.*, **223**, 273 (1989)
- 34) Y. F. Sasaki, H. Imanishi T. Ohta and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **191**, 193 (1987)
- 35) Y. F. Sasaki, H. Imanishi, T. Ohta and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **229**, 1 (1990)
- 36) Y. F. Sasaki, H. Imanishi T. Ohta and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **189**, 313 (1987)
- 37) T. Ohta, K. Watanabe, M. Moriya and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **117**, 135 (1983)
- 38) Y. F. Sasaki, H. Imanishi T. Ohta and Y. Shirasu : *Mutat. Res.*, **226**, 103 (1989)

- 39) Y. Ito, S. Maeda and T. Sugiyama : *Mutat. Res.*, **172**, 55 (1986)
- 40) 小島肇夫, 三輪信夫, 森美智子, 大崎雅洋, 小西宏明 : *食衛誌*, **30**, 233 (1989)
- 41) F. W. Pons and P. Müller : *Mutagenesis*, **5**, 363 (1990)
- 42) H. W. Renner : *Mutat. Res.*, **172**, 265 (1986)
- 43) H. W. Renner : in *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II*, Y. Kuroda, D. M. Shankel and M. D. Waters, ed. (New York, Plenum Press) pp 35 (1990)
- 44) 沼田誠逸, 森田育男 : *医学のあゆみ*, **130**, 787 (1984)
- 45) M. E. Begin, G. Hills, U. N. Das and D. F. Horrobin : *J. Natl. Cancer, Inst.*, **77**, 1053 (1986)
- 46) A. Mukherjee, K. Agarwal, M. A. Aguilar and A. Sharma : *Mutat. Res.*, **263**, 41 (1991)
- 47) H. W. Renner : *Mutat. Res.*, **144**, 251 (1985)
- 48) H. W. Renner : *Mutat. Res.*, **244**, 185 (1990)