

The Study on Development of the Photo-Reverse Mutation Test for Evaluating Chemical Toxicity

藤島, 沙織

<https://hdl.handle.net/2324/1441034>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名：藤島 沙織

論文名：The Study on Development of the Photo-Reverse Mutation Test for Evaluating Chemical Toxicity
(化学物質毒性評価のための光遺伝毒性試験開発に関する研究)

論文審査の結果の要旨

近年、太陽光に曝される事により細胞毒性が発現し、その毒性が光によりさらに促進される化学物質の存在が明らかとなり、こうした光毒性物質の科学的評価が求められるようになった。特に、遺伝子に対して毒性を示す光遺伝毒性物質の評価は、その遺伝毒性が発がんを伴う可能性からきわめて重要であると位置付けられている。細胞に対する光毒性評価の試験法として「光細胞毒性試験」がある。一方、光遺伝毒性試験についてはテストガイドラインさえ、未だ制定されていない。本研究では、遺伝子突然変異を検出するための遺伝毒性試験の一つである「細菌を用いる復帰突然変異試験（通称「Ames 試験」）を応用し、適切な試験条件を設定して、光遺伝毒性物質を検出するための「光復帰突然変異試験（光 Ames 試験）」の開発に取り組んだ。また、既存の光細胞毒性試験とこの光 Ames 試験の併用試験系の構築に取り組んだ。

まず、光 Ames 試験の構築に際して 5 種の菌株 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、及び TA1537) を用いることとし、それぞれの菌株について至適な光照射条件を設定した。次いで、試験系としての有効性を確認するための陽性対照物質 3 種を用いて検討し、最終的に光 Ames 試験系の確立に成就した。そして、14 種類のキノロン化合物について光細胞毒性試験、及び新しく構築した光 Ames 試験を実施し、その結果を評価・議論した。この試験により、光細胞毒性試験に光 Ames 試験を併用すれば光遺伝毒性を的確に評定可能なことが明らかとなった。

これらの結果を基礎にして、さらに、キノロン化合物の光毒性発現メカニズムを解析した。光照射されたキノロン化合物からの ROS（一重項酸素、及びスーパーオキシドアニオン）の検出、キノロン化合物の光照射分解の HPLC 解析を実施した。ROS アッセイの結果、キノロン化合物についても、ROS の光毒性への関与が確認され、その影響はスーパーオキシドアニオンよりも一重項酸素によるものが大きいことが判明した。光分解解析の結果からは、光分解を受けやすいキノロン化合物の化学構造に関する知見が得られた。また、光細胞毒性試験では主に化学物質が分解して生成した分解産物の毒性が現れることが初めて明らかとなった。一方、光 Ames 試験では、菌株が化学物質と光に同時に暴露されることにより発生する ROS や反応中間体、あるいは一時的に励起した化学物質そのものの影響が主として寄与していると考えられた。また、スパルフロキサシンは、他のキノロン化合物とは異なる特殊な光毒性の挙動を示すことが明らかとなった。スパルフロキサシンは ROS や光分解産物を生成せず、光に同時暴露されるときのみ毒性を発現する物質であることが判明した。

以上の結果は、本研究で開発した光細胞毒性試験-光 Ames 試験法が、化学物質の光遺伝毒性を識別・定量する方法としてきわめて優れていることを示し、また、化学物質がヒトに直接的に投与、塗布されるくすりや化粧品の光遺伝毒性からの有害性評価法として非常に価値が高いことを示している。既に、具体的な試験・評価法として実地に供されることになっており、社会的な貢献度も大きい。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。