

ジチオカルバメート系抗真菌剤ジラムのZn²⁺依存性 細胞毒性

片岡, 裕美子

<https://doi.org/10.15017/2534525>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (臨床薬学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :

(様式9-3)

氏名	片岡 裕美子
論文名	ジチオカルバメート系抗真菌剤ジラムの Zn^{2+} 依存性細胞毒性
論文調査委員	主査 九州大学 准教授 野田 百美 副査 九州大学 教授 田中 嘉孝 副査 九州大学 准教授 石井 祐次 副査 九州大学 准教授 島添 隆雄

論文審査の結果の要旨

本論文は、カルシウム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報告は少ない中、カドミウムと同じ亜鉛族元素である亜鉛 (Zn^{2+}) も化学物質の細胞毒性に関与するのではないかと仮説をたて、化学構造式の中に Zn^{2+} を含むジチオカルバメート系抗真菌剤の Zn^{2+} 依存性細胞毒性の検討を行ったものである。

本研究で検討したジチオカルバメート農薬・ジラムは、細胞致死量以下の濃度で細胞内 Zn^{2+} 濃度の上昇を起こし、 Zn^{2+} がジラムの細胞毒性に関与する要因であることが示唆された。酸化ストレスを受けることで、ジラムが Zn^{2+} を保持出来なくなることにより、細胞内 Zn^{2+} 濃度上昇が引き起こされると考えられる。酸化ストレスを受けることで、ジラムが Zn^{2+} を保持出来なくなることにより、細胞内 Zn^{2+} 濃度上昇が引き起こされると考えられた。一方、 Zn^{2+} は抗酸化性元素としても知られているが、 H_2O_2 による細胞死のプロセスに対するジラムの影響を検討したところ、ジラムは正常な生細胞は激減させたが死細胞の増加を抑制し、細胞死の前段階にある細胞を増加させることが明らかとなった。つまり、ジラムは細胞保護に関与する効果より、細胞死プロセスを遅延させる効果が高い可能性が示唆された。

ジラムを含むジチオカルバメート類抗菌剤は植物を真菌類から保護する農薬として利用され、近年、さらに防汚剤としての利用が増えていることから、環境・健康に対するリスクに関心が持たれている。ジラム等は細胞内 Zn^{2+} 恒常性を破綻させ、リンパ細胞に機能不全を起こさせる可能性がある。実際、本研究からも細胞毒性を示す結果を得ており、さらにいくつかの農薬は免疫毒性を示すことが示されている。ジラムは構造上、 Zn^{2+} をキレートしていることから、環境中における毒性を考慮する際は、環境中 Zn^{2+} 濃度変化に注目する必要がある。本研究で用いた $ZnCl_2$ 濃度は $10 \mu M$ であり、環境中には、これと同等あるいはそれ以上の濃度で Zn^{2+} が含まれていることから、ジラムの細胞毒性を増強することが懸念される。米国カリフォルニア州の農場付近では地上水における Zn^{2+} 濃度は $0.032 \mu M \sim 0.141 \mu M$ であることから、環境中の Zn^{2+} 濃度とジラム濃度は高い値を推移しており、生物の生存に影響を及ぼす可能性がある。本論文の結果・考察は、野生生物でのジラムの蓄積と、ジラムの毒性が発現する可能性があることを示唆するものであり、社会的にも重要な警鐘を鳴らすきっかけとなるであろう。以上のことから、本論文は、博士（臨床薬学）授与に値すると判断した。