

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	化学的および生物的风险因子の複合毒性：相加・相乗・拮抗作用の検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	島村 裕子
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	中村 好志
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	下位 香代子
		所属・職名	(株) 安評センター・室長	氏名	益森 勝志
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一

講演題目
化学物質と病原性細菌の複合暴露による毒性発現の変動
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】化学物質や病原性細菌がヒトに及ぼす被害は多様化しており、それに対応する様々なリスク評価法が用いられている。これらの評価法は、化学物質または病原性細菌を単独で評価しているが、食環境中には両者が共存しており、その複合暴露により各毒性が変動する可能性が考えられる。そこで、本研究では、化学物質と病原性細菌の複合暴露による毒性発現の変動について解析した。 【方法】化学物質として、glyoxal (GO)、methylglyoxal (MGO)、glycidol および sodium azide (AZS) の4 種を用いた。各化学物質を添加した BHI 培地で黄色ブドウ球菌を培養し、菌の増殖、毒素 (staphylococcal enterotoxin A; SEA) 産生および病原因子関連遺伝子の発現について、平板希釈法、Western blot およびリアルタイム RT-PCR を用いて調べた。また、ヒト表皮角化細胞における各化学物質の変異原性および DNA 損傷性に対する黄色ブドウ球菌の培養上清の影響について、Ames 試験およびコメットアッセイを用いて解析した。さらに、培養上清による化学物質の DNA 損傷性の増強メカニズムを明らかにするため、ヒト表皮角化細胞における ROS 生成および DNA 修復関連遺伝子発現に対する培養上清の影響について、蛍光法およびリアルタイム RT-PCR を用いて調べた。 【成果】黄色ブドウ球菌の増殖に対する化学物質の影響を調べたところ、GO および MGO の添加により有意に減少した。また、黄色ブドウ球菌の菌体当たりの SEA 産生に対する化学物質の影響を調べたところ、GO では有意に増加し、MGO および AZS では濃度依存的に減少した。さらに、黄色ブドウ球菌の病原因子 (<i>sea</i>、<i>RNAIII</i>、<i>icaA</i> および <i>hly</i>) の発現量は、GO、MGO および glycidol により増加し、AZS において減少した。化学物質の変異原性に対する黄色ブドウ球菌の培養上清の影響を調べたところ、培養上清 (ヒスチジン除去画分) は、glycidol および AZS の変異原性を有意に増強させた。化学物質の DNA 損傷性に対する黄色ブドウ球菌培養上清の影響を調べたところ、培養上清は、GO、MGO、glycidol および AZS の DNA 損傷性を有意に増強させた。また、黄色ブドウ球菌の培養上清は、HaCaT 細胞における ROS レベルを上昇させ、さらに、DNA 修復関連遺伝子である WEE1 および KIT の発現量を減少させた。これらのことから、黄色ブドウ球菌の培養上清は、酸化的 DNA 損傷を誘導し、DNA 修復を抑制することで、化学物質の DNA 損傷性を増強させたことが示唆された。 【今後の展望】本研究では、化学物質が黄色ブドウ球菌の病原性を変動させること、さらに、黄色ブドウ球菌が化学物質の遺伝毒性を変動させることを明らかにした。本研究の成果および今後の更なる研究により、化学物質と病原性細菌の複合暴露を考慮に入れた各毒性のリスク評価およびその毒性発現制御法への応用が期待される。