

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	人口減少と災害に起因する消毒副生成物による健康リスクの解明 ーハロゲンー置換体ハロアセトニトリル類による 8n 体細胞出現の原因機構ー				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	伊吹 裕子
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子

講演題目	消毒副生成物による細胞周期攪乱における化学特性の寄与
------	----------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

水系感染症を防ぐために浄水処理過程で投入される消毒剤が、水中の有機物と反応し非意図的に生成する物質群を消毒副生成物という。消毒副生成物は細胞毒性、変異原性、遺伝毒性、発がん性、催奇形性などが報告されてきたが、その毒性機序・発がん機序は不明なものが多い。消毒副生成物の中でもハロアセトニトリル類は水道水全体の毒性への寄与が高いことで知られる。消毒副生成物の中には DNA 損傷性を持つものが多いが、細胞には損傷を受けた DNA が複製されないよう細胞周期チェックポイントという制御機構が備わっており、その異常は遺伝的不安定性をもたらす。哺乳細胞の細胞周期は G1 期、S 期、G2 期、M 期から成る。DNA 複製前の G1 期は 2n の DNA 量を持ち、DNA 複製後の G2 期では 4n の DNA 量を持つ。これまでに、ハロアセトニトリル類をチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に作用すると、8n の DNA 量を持つ高倍数体細胞を誘導することを明らかにしてきた。8n 体の蓄積には、ハロゲン置換による違いが見られ、クロロアセトニトリル、ジクロロアセトニトリル、ブロモアセトニトリル、ヨードアセトニトリルでは 8n 体の蓄積が見られ、その中でヨードアセトニトリルが最も顕著に 8n 体を蓄積することを明らかにしてきた。今年度は、この 8n 体誘導の原因機構として、その化学特性に注目した。

ハロアセトニトリル類は中性 pH で加水分解する。細胞培養培地内でのハロアセトニトリル類の安定性を調べた研究では、ハロゲン置換体のハロアセトニトリル類は比較的安定であったが、二置換体、三置換体は急速に分解することが報告された。ハロアセトニトリル類は加水分解を受けると、ハロアセトアミド類を経てハロ酢酸類を生成することが知られる。そこで、同じハロゲン置換をもつハロアセトアミド類、ハロ酢酸類についても細胞周期異常誘導が起こりうるのか、また、ハロゲン置換によるパターンが共通のものなのかを検討した。CHO 細胞にヨード置換、プロモ、二置換、クロロ、二、三置換体であるハロアセトアミド類、ハロ酢酸類を 4 時間作用し、その後培地を交換し、48 時間まで培養を続けた。トリプシン回収した細胞をエタノール固定し、Propidium Iodide で染色し、フローサイトメーターにて DNA 量解析を行った。その結果、ハロアセトアミド類、ハロ酢酸類では 8n 体の蓄積は観察されなかった。また、ハロゲン置換を持たないアセトニトリルでも同様の実験を行ったところ、ハロアセトニトリル類作用時のような 8n 体蓄積は観察されなかった。これらの結果から、8n 体の誘導には、ハロアセトニトリル類特異的な反応性が重要であることが示唆された。消毒副生成物は、疫学調査にて膀胱がんや妊娠不良との関連を示唆されており、そのどちらにも細胞周期制御は非常に重要な役割を持つ。今後も、これら試験物質が細胞周期進行に与える影響をさらに追及していく予定である。