

## P-63

リンパ球DNA付加体濃度の個人差—代謝、修復酵素発現量との関係

○市場正良, 王艶平, 張久松, 弥富美奈子, 榎真佐史, 友国勝麿 (佐賀医大・地域保健)

DNA付加体の測定は、環境発癌物質暴露モニタリングの有用な指標である。しかし付加体量の個人差は非常に大きい。そこで個人差の説明因子として代謝酵素及び修復酵素のmRNA発現量の影響を検討した。健常者(喫煙者n=16, 非喫煙者n=27, 計43名)より採血しリンパ球よりDNA, RNAを抽出した。DNA付加体をポストラベル法(ヌクレアーゼP1法)で測定した。ヌクレオチド除去修復酵素ERCC1, XPCCmRNA(n=40)および代謝酵素CYP1A1mRNA(n=25)をRT-PCR法でβアクチンを内標準として定量した。

リンパ球DNA付加体量は喫煙者で $1.13 \pm 0.46 / 10^8$ ヌクレオチド, 非喫煙者で $0.95 \pm 0.49 / 10^8$ ヌクレオチド。各酵素のmRNA相対発現量はERCC1で喫煙者 $0.87 \pm 0.20$ , 非喫煙者 $0.79 \pm 0.13$ , XPCCは喫煙者 $0.53 \pm 0.14$ , 非喫煙者 $0.56 \pm 0.14$ , CYP1A1は喫煙者 $1.06 \pm 0.47$ , 非喫煙者 $1.22 \pm 0.65$ 。ERCC1とXPCCmRNA発現量は正の相関を示した( $r=0.41$ )。DNA付加体量はERCC1と有意な正の相関を示し( $r=0.35, p=0.03$ ), XPCCと負の相関を示した( $r=-0.28, p=0.08$ )。DNA付加体量はCYP1A1mRNAとは弱い正の相関を示した。以上より代謝酵素や修復酵素発現量のDNA付加体量への影響に関してより詳細な検討が必要と考える。

## P-64

ヒ素化合物の細胞障害性およびDNA損傷性

○上野 仁, 藤澤史樹, 奥野智史, 佐谷戸安好, 中室克彦 (摂南大・薬)

【目的】ヒ素の発がん機序は未だ明らかではないが、メチル化代謝過程で生じるラジカル種がDNA損傷を惹起することが示唆されている。今回、無機ヒ素およびそのメチル化体のラット肝細胞に対する細胞障害性およびDNA損傷性を検討するとともに、*Kat-sod* assayにより細胞障害性と活性酸素産生との関連性についても検討を行った。

【方法】亜ヒ酸Na、ヒ酸Na、メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸、トリメチルアルシンオキシドについて初代培養肝細胞に対する細胞障害性はMTT法を、DNA損傷性はアルカリ溶出法を用いて検討した。*Kat-sod* assayはSH化合物およびSアデノシルメチオニン(SAM)存在下で大腸菌の活性酸素消去酵素欠損株を用いて実施した。

【結果】亜ヒ酸Naはラット肝細胞に対して低濃度曝露でも細胞障害性を示したが、その他の5価のヒ素化合物は高濃度曝露でも生存率の低下は認められなかった。同様にDNA一本鎖切断作用も亜ヒ酸Naについてのみ確認された。一方、大腸菌に対する酸化的細胞障害性に対しては、亜ヒ酸Naが最も強く、次いでヒ酸Naの順であったが、メチル化を受けることによりその毒性は低減した。しかし、これらメチル化体はシステイン存在下では酸化的細胞障害性を示し、とくにメチルアルソン酸はシステインとSAMの共存によって単独時よりも極めて強い酸化的細胞障害性を示し、メチル化体の還元体が強い毒性を有する可能性が示唆された。