

S1-3

遺伝毒性： DNA 直接作用物質に閾値は存在するのか？！

祖父尼俊雄
元国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部

Genotoxicity: Is a threshold concept acceptable to mutagenic activity of DNA-targeting substances?!

Former affiliation: Division of Genetics and Mutagenesis, NIHS

遺伝毒性には閾値が存在しないという考え方がこれまで一般的に受け入れられてきたが、近年 DNA を直接標的としない物質、例えば細胞分裂阻害剤や DNA 合成阻害剤など、DNA 以外の酵素や蛋白などへの影響によってもたらされる遺伝毒性には閾値が存在するとの考え方が国際的にも急速に受け入れられてきている。一方、DNA を直接標的とする物質には閾値が存在しないという考え方は依然として広く浸透しており、化学物質の安全性評価においてもこの考え方が支配的な状態にあるといえる。

閾値という概念にはいくつかの定義付けがなされているが、最近生物学的な閾値(biological threshold)という考え方が提唱されている¹⁾。これは DNA を直接標的とする物質が DNA と直接作用する場がありながら、最終的な影響(例えば突然変異)の発現に必要な全ての生物学的なプロセスが完遂できない(例えば修復メカニズムにより)低用量域が存在する、という考え方である。実際にそのような生物学的な閾値の存在を示唆するデータが示され始めている²⁾が、改めてこの問題について検討した結果を報告する。

代表的な突然変異検出系である細菌を用いる復帰突然変異試験について、TA1535 または TA100、およびこれらの O⁶-methylguanine methyltransferase (MGT) を欠損した菌株、YG7108 または YG7113 を用い³⁾、その突然変異誘発性を比較した。DNA を直接標的とする物質としてアルキル化剤を取上げ、その比較として非アルキル化剤を含めた 20 種の既知変異原物質について検討した。復帰突然変異試験は、通常のプレインキュベーション法を用い、必要に応じてラットまたはハムスター肝 S9 mix による代謝活性化を行った。

アルキル化剤では、MGT 欠損株である YG7108/YG7113 が TA1535/TA100 よりもより低い用量で変異コロニーの誘発がみられた。MNNG では、YG7108 が 0.001~0.25μg/plate の用量で陰性対照の 4~100 倍の変異コロニーを

誘発したが、TA1535 ではそれらの用量では変異コロニーの誘発はみられず、0.5μg/plate 以上の用量から誘発が認められた。その他のアルキル化剤、例えば ENNG, MNU, ENU, MMS, EMS, DMN, DEN などでは、化合物により程度の差はあるものの、同様の差異が認められた。一方、非アルキル化剤である 4-NQO, AF-2, 2-NF, MX では、YG7108/YG7113 と TA1535/TA100 とにおいて明らかな差異は認められなかった。

MGT による修復が直接関与しない非アルキル化剤についてさらに検討するため、ヌクレオチド除去修復欠損株、TA1535(Δ *uvrB*) および WP2uvrA(Δ *uvrA*) とそれらの野生株である TA1975 および WP2 を用いて、突然変異誘発性を比較した。ENNG では TA1535 と TA1975 との間の変異コロニーの誘発に差異はみられなかった。一方、MX では WP2uvrA が 0.03~1μg/plate で陰性対照の 4~40 倍の変異コロニーを誘発したが、WP2 では 1μg/plate 以上の用量から変異コロニーの誘発が認められた。また、付加体を生じるといわれている NaN₃ においても、TA1535 が TA1975 よりもより低い用量で変異コロニーの誘発が認められた。

上記の結果は、DNA 修復欠損株で明らかに変異コロニーを誘発する用量、つまり DNA の障害により突然変異が生じうる用量においても、正常な DNA 修復能をもつ株では変異コロニーの誘発が認められておらず、生物学的な閾値が存在することを示唆している。このような考え方は細菌のみならず、他の生物種に拡大できる可能性が考えられ、DNA を直接標的とする変異原物質についての閾値の議論に話題を提供する。

【文献】

- 1) Kirsch-Volders, M. et al., *Mutat. Res.*, 464:3-11, 2000.
- 2) Sofuni, T. et al., *Mutat. Res.*, 464:97-104, 2000.
- 3) Yamada, M. et al., *Mutat. Res.*, 381:15-24, 1997.