

O-11 (P-008)

From margin of exposure (MOE) toward internal MOE (iMOE) -Risk assessment of carcinogen using hemoglobin adduct-

Hiroshi Honda, Kenkichi Fujii, Toshio Kasamatsu,
Naohiro Ikeda, Naohiro Nishiyama

R&D - Core Technology - Safety Science Research

Risk assessment approach for carcinogens such as Margin Of Exposure (MOE) generally considers the dosage administered as an exposure level and does not take the species differences of kinetics into account. Therefore understanding of internal dose (e.g. Area Under the Curve: AUC) is expected to give more precise risk assessment.

Then, we propose a novel approach, internal MOE (iMOE) based on the internal dose. iMOE is defined as the quotient of the internal dose at the reference dose (i.e. BMDL10) in animal experiment divided by internal Daily Exposure Level in human (iDEL). This approach is considered especially useful for assessment of carcinogen activated metabolically. However, generally iDEL is too low to determine using classical biomarkers such as a target chemical in blood. We employed hemoglobin adduct to address cumulative exposure of reactive chemicals and estimated iDEL. Examples of risk assessment using iMOE and usefulness of this approach will be presented.

曝露マージンから生体内曝露マージン (i MOE) へ - Hb 付加体を用いた発がん性物質のリスク評価 -

本田 大士、藤井 健吉、笠松 俊夫、池田 直弘、
西山 直宏

花王株式会社 基盤研究センター 安全性科学研究所

発がんリスク評価は一般的に、外部からの投与量を曝露量として取り扱うため、吸収や代謝等の種間差を考慮できない。従って生体内用量 (AUC) を曝露量として把握できれば、より精緻なリスク評価の実現が期待できる。そこで我々は遺伝毒性発がん物質のリスク評価に活用されている曝露マージン (MOE) の変法として、生体内用量に基づく internal MOE (iMOE) を提案したい。iMOE は、発がん性強度を示す用量 (BMDL10) における生体内用量をヒト一日生体内曝露量 (iDEL) で除したものと定義できる。代謝により遺伝毒性発がん性物質が生じるケースにおいて、キネティクスの種間差を適切に補正できる iMOE はとりわけ有用であると考えられる。しかしながら、通常 iDEL は極めて僅かな量であるため、キネティクス試験で用いられる、血漿中の標的物質の測定により定量することは困難である。そこで我々は、持続的な曝露がある微量の反応性化学物質の検出力に優れるヘモグロビンアダクトを測定することにより、iDEL を推定した。本発表ではいくつかの化学物質を例に、iMOE を用いたリスク評価を実施したので、その実用性を報告する。

O-12 (P-073)

Formaldehyde delays the repair of pyrimidine dimers and enhances the sensitivity to UV

Guang Yang, Yuko Ibuki

Graduate Division of Nutritional and Environmental Sciences,
University of Shizuoka

Formaldehyde (FA) is a highly-reactive reagent that forms DNA-protein crosslinks, which are known to contribute to FA-induced carcinogenesis. In this study, the influence of FA on UV-induced cell death, and formation and repair of pyrimidine dimers, was examined.

Human skin keratinocytes, HaCaT were exposed to FA, followed by irradiation with UV. Exposure to UVC was performed through 3 μ m pores of the filter to examine the formation and repair of pyrimidine dimers, and the accumulation of repair molecules.

UV induced cell death, which was significantly enhanced by pre-treatment with FA. The combined exposure increased caspase activity and chromatin condensation, showing the induction of apoptosis. The formation ability of pyrimidine dimers after exposure to UV was similar regardless of the presence of FA. On the other hand, the repair of the dimers was dramatically delayed in cells pre-treated with FA. FA also attenuated γ -H2AX caused by the repair of pyrimidine dimers. The recruitment of repair factors like TFIH and XPG to DNA damage sites was remarkably inhibited. These results suggested that FA delayed the repair of pyrimidine dimers and enhanced UV sensitivity.

ホルムアルデヒド暴露による紫外線感受性の上昇とDNA損傷修復の遅延

楊 光、伊吹 裕子

静岡県立大学 食品栄養科学研究院

ホルムアルデヒド (FA) は反応性が高く、様々な物質と容易に結合することから、世界中で広く使われている。一方、その高い反応性は DNA- 蛋白質間架橋などの DNA 損傷を引き起こすとともに、様々な細胞内分子に結合し、その機能を変化させることが考えられる。本研究では FA 暴露が DNA 損傷修復機能に与える影響を明らかにする目的で、UV 照射後のピリミジンダイマーの生成、修復および NER 関連因子の集積に焦点を当て検討を行った。

ヒト皮膚細胞 HaCaT に FA を作用させると UV 感受性が上昇した。クロマチンの凝集や Caspase の活性の上昇から、UV と FA 複合作用によるアポトーシスへの移行が確認された。CPD、6-4PP の生成量は、FA 作用の有無に関わらずほぼ同じであったが、FA を前処理した細胞では、それらの修復の明らかな遅延が認められた。CPD、6-4PP の修復過程で生成する DNA 二本鎖切断により誘導される γ -H2AX も抑制されたことから、FA 処理により、DNA 損傷修復機能が抑制されたことが予想された。さらに、NER 関連因子 (TFIIF/XPG) の損傷部位への集積の抑制が確認された。以上の結果より、FA 前処理による UV 感受性の亢進は、DNA 損傷修復機能の抑制が原因である可能性が考えられた。