

氏名	山下 康 弘
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第1555号
学位授与の日付	平成8年9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	活性酸素と染色体異常に関する研究： <u>N</u> -ニトロソジアル キルアミン、近紫外光およびエタノールの複合作用
論文審査委員	教授 早津 彦哉 教授 篠田 純男 教授 大森 晋爾 教授 山本 峻三 教授 多田 幹郎

### 学位論文内容の要旨

*N*-ニトロソジアルキルアミンが、近紫外光照射により動物培養細胞であるCHL/IU細胞に対して染色体の構造異常を高頻度で誘発することを見いだした。この染色体異常の作用機構として、活性酸素の捕捉剤を用いた実験からsuperoxideが関与していることが示唆された。また、活性酸素の捕捉作用を有するエタノールが、予想に反して*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光照射により生じる染色体異常を増強させることを明らかにした。フローサイトメーターを用いた実験から、細胞内の過酸化水素が近紫外光照射により上昇し、エタノールあるいは*N*-ニトロソジアルキルアミンの添加でさらに上昇することが明らかとなった。

以上の結果、*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光照射により生じる染色体異常の作用機序として、superoxideおよび過酸化水素が関与していることが示唆された。また、エタノールによる増強作用の一つとして、染色体異常誘発能を有する過酸化水素との相互作用が考えられた。

## 論文審査結果の要旨

*N*-ニトロソジアルキルアミンが、近紫外光照射により動物培養細胞であるCHL/IU細胞に対して染色体の構造異常を高頻度で誘発することを見いだした。この染色体異常の作用機構として、活性酸素の捕捉剤を用いた実験からsuperoxideが関与していることが示唆された。また、活性酸素の捕捉作用を有するエタノールが、予想に反して*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光照射により生じる染色体異常を阻害せず、かえって増強させることを見いだした。このエタノールの増強作用は*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光との同時処理のみならず、処理後に新鮮な培地に交換してからエタノールで作用させた場合でも同様に生じることが明らかとなった。さらに、フローサイトメーターを用いた実験から、細胞内の過酸化水素が近紫外光照射により何も処理していない細胞に比べて約1.5倍に上昇し、さらにエタノールあるいは*N*-ニトロソジアルキルアミンの添加で約2倍に上昇することが明らかとなった。

以上の結果、*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光照射により生じる染色体異常の作用機序として、superoxideおよび過酸化水素が関与していることが示唆された。また、エタノールによる増強作用として、活性酸素による作用、DNAに対する直接的な障害、膜透過性の亢進、修復系の阻害などが考えられた。このうち活性酸素との関連の一つとして、エタノールにより染色体異常誘発能を有する過酸化水素が細胞内で増加する結果、酸化的ストレスが生じ、*N*-ニトロソジアルキルアミンおよび近紫外光照射により誘発される染色体異常に対して複合作用をもたらしていることが考えられた。

以上の研究は博士論文にふさわしい内容を持ち、山下康弘は博士の学位を受けるのにふさわしいと判定した。