

氏名	杉山千歳
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1554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	ヘテロサイクリックアミンにより起こる遺伝子損傷に対するクロロフィリンの抑制効果に関する研究
論文審査委員	教授 早津彦哉 教授 山本格 教授 篠田純男 教授 多田幹郎 教授 泉本勝利

### 学位論文内容の要旨

クロロフィリンは緑黄色野菜に含まれるクロロフィルを加水分解することにより得られるポルフィリン環化合物である。このクロロフィリンが加熱調理した肉や魚に含まれる変異原物質であるヘテロサイクリックアミン (HA) のバクテリアでの変異原性を抑制することが示されてきた。このメカニズムとして、早津らはクロロフィリンと HA の複合体形成を提唱している。本研究では2つの *in vivo* の系を用いて、HA の起こす遺伝子損傷に対するクロロフィリンの抑制効果とそのメカニズムを検討した。

ショウジョウバエの雄(修復欠損株)と雌(野生株)の性比の減少を DNA 傷害性の指標とした DNA 傷害性修復テストにおいて、HA の1種である MeIQx とクロロフィリンを同時に投与した結果、MeIQx による DNA 傷害性の抑制がみられた。このときショウジョウバエ DNA に形成された MeIQx-DNA 付加体を  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により定量したところ、クロロフィリンの投与量に依存して付加体の形成が有意に抑制された。次いでマウスに MeIQx および Trp-P-2 とクロロフィリンを餌に混ぜ投与し、これらの物質の発がん標的臓器である肝臓 DNA に形成された付加体を定量したところ、クロロフィリンの投与により付加体形成量が減少する傾向を示した。

最近早津らにより開発されたクロロフィリン-キトサンはキトサンを担体としクロロフィリンを結合させたクロロフィリンの誘導體であり、*in vitro* で、平面構造を有する変異原物質を強力に吸着することが示されている。そこでこの物質についてもマウスを用いた系において付加体形成能抑制効果を検討した結果、フリーのクロロフィリンと同様に肝臓 DNA 中の付加体形成量を減少させる傾向を示した。さらにクロロフィリン-キトサンにあらかじめ Trp-P-2 を結合させたものを投与すると付加体形成量は有意に減少した。

以上の結果より、クロロフィリンの HA による DNA 損傷の抑制メカニズムには、複合体形成機構が関与していることが明らかに示された。

## 論文審査結果の要旨

クロロフィリンは緑黄色野菜に含まれるクロロフィルを加水分解することにより得られるポルフィリン環化合物である。このクロロフィリンが加熱調理した肉や魚に含まれる変異原物質であるヘテロサイクリックアミン (HA) のバクテリアでの変異原性を抑制することが示されてきた。このメカニズムとして、早津らはクロロフィリンと HA の複合体形成を提唱している。本研究では2つの *in vivo* の系を用いて、HA の起こす遺伝子損傷に対するクロロフィリンの抑制効果とそのメカニズムを検討した。

ショウジョウバエの雄 (修復欠損株) と雌 (野生株) の性比の減少を DNA 傷害性の指標とした DNA 傷害性修復テストにおいて、HA の1種である MeIQx とクロロフィリンを同時に投与した結果、MeIQx による DNA 傷害性の抑制がみられた。このときショウジョウバエ DNA に形成された MeIQx-DNA 付加体を  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により定量したところ、クロロフィリンの投与量に依存して付加体の形成が有意に抑制された。次いでマウスに MeIQx および Trp-P-2 とクロロフィリンを餌に混ぜ投与し、これらの物質の発がん標的臓器である肝臓 DNA に形成された付加体を定量したところ、クロロフィリンの投与により付加体形成量が減少する傾向を示した。

最近早津らにより開発されたクロロフィリン-キトサンはキトサンを担体としクロロフィリンを結合させたクロロフィリンの誘導体であり、*in vitro* で、平面構造を有する変異原物質を強力に吸着することが示されている。そこでこの物質についてもマウスを用いた系において付加体形成能抑制効果を検討した結果、フリーのクロロフィリンと同様に肝臓 DNA 中の付加体形成量を減少させる傾向を示した。さらにクロロフィリン-キトサンにあらかじめ Trp-P-2 を結合させたものを投与すると付加体形成量は有意に減少した。

以上の結果より、クロロフィリンの HA による DNA 損傷の抑制メカニズムには、複合体形成機構が関与していることが明らかに示された。

以上の研究は博士論文にふさわしい内容を持ち、杉山千歳は博士の学位を受けるのにふさわしいと判定した。