

氏名	木 村 幸 子		
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 2077 号		
学位授与の日付	平成12年 3月25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)		
学位論文の題目	変異原物質 2-chloro-4-methylthiobutanoic acid に対する グリシンベタインの抗変異原性		
論文審査委員	教授 早津彦哉	教授 綿矢有佑	教授 土屋友房

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

2-Chloro-4-methylthiobutanoic acid (CMBA) は、サンマのひらきのホモジネートを酸性条件下で亜硝酸および塩化ナトリウムで処理することにより生成する変異原物質で、塩基対置換型の突然変異を誘発する。本研究では、CMBA に対する抗変異原物質を検索し、その変異原性抑制機構の解析を行った。CMBA に対する抗変異原物質のスクリーニングは、サルモネラ菌 TA1535 および TA100 株を用いたエイムステストにより行った。その結果、ビールが CMBA に対して抗変異原性を示すことがわかった。試験した国内産ビールは12種類全てで変異原性抑制効果を示し、また外国産ビールは半数の6種類で抑制効果を示した。最大の効果を示すものでビール 100 μ l で CMBA 3 μ mol の変異原活性を約 50% まで抑制した。そこで、イオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーおよび逆相カラムを用いた HPLC により、ビールから抗変異原物質を単離した。単離された物質は構造解析の結果、グリシンベタインと同定された。グリシンベタインは、濃度依存的な変異原性抑制効果を示し、CMBA の変異原性を等モルでほぼ完全に抑制した。また、*N*・メチル基の1つ少ない *N,N*・ジメチルグリシンも抗変異原性を示すことが明らかとなったが、その効果はグリシンベタインよりも弱いものであった。

グリシンベタインの変異原性抑制機構の解析では、グリシンベタインの抗変異原性は、細胞外での CMBA との直接的な相互作用や、細胞内への CMBA の取り込みを阻害する作用によるものではなく、細胞内での作用であることがわかった。また、CMBA により細胞に損傷が誘起された後グリシンベタインを処理してもその効果を発揮しないことから、DNA 修復酵素系へは関与しないと考えられた。

論文審査結果の要旨

木村幸子は次の研究を行った。

2-Chloro-4-methylthiobutanoic acid (CMB A) は、サンマの開きの抽出液を酸性条件下、亜硝酸と塩化ナトリウムで処理した反応混合液から単離された変異原物質である。CMB Aは、ラットの胃粘膜を用いた短期腺胃発癌実験系において発がんイニシエーション活性および発がんプロモーション活性のあることが報告されている。また、サルモネラ菌 TA1535 および TA100 株を用いた変異原性試験（エイムステスト）において直接変異原性を示すことが分かっているが、ビールを添加した実験系でその変異原性が約50%まで減少することを明らかにした。そこで、ビールから抗変異原物質を単離して構造を解析し、グリシンベタインであると同定した。グリシンベタインは濃度依存的にCMB Aの変異原性を抑制し、ほぼ完全にその変異原性を阻害した。また、グリシンベタインの構造類似体である *N,N*-ジメチルグリシンもCMB Aに対して弱い抗変異原性を示すことも観察している。また、変異原性抑制機構の解析によりグリシンベタインの作用がCMB Aとの直接的な相互作用や、CMB Aの菌体内への取り込み阻害作用ではなく、細胞内での作用と考えられる実験結果を得た。さらに、CMB Aにより細胞に損傷が誘起された後ではグリシンベタインはその効果を発揮しないことより、DNA修復酵素系の活性化には関与しないことも示唆された。

以上の研究内容は薬学博士を授与するに充分の内容を持つと判定した。