

# 遺伝学を利用した新規毒物スクリーニング法の開発

首都大学東京 理工学研究科 分子物質化学専攻 廣田 耕志

毎年多くの新規の化学物質が市場に登場するが、その毒性評価は必ずしも正しく行われているとはいえない。現在化審法や米国の基準では、エームテストによる遺伝毒性物質（発がん物質）の検査を行っているが、このテストでは大腸菌やサルモネラ菌などの動植物とはシステムの異なる原核生物を使っているため、偽陽性や偽陰性が大量発生する事が問題となっている(Kirkland Mut. Res. 2005)。この問題の解決の為、新規の遺伝毒性物質の評価方法を樹立した。これまでの遺伝毒性物質の評価のためのバイオアッセイでは、細胞に化学物質を暴露させて、その応答を検出してきた。我々の新規バイオアッセイでは、野生型細胞を陰性対照におき、様々な変異体を解析する。例えば、化学物質の中に、(i)DNAを損傷してガンや細胞死を誘導するもの、(ii)小胞体（タンパク質品質管理の場所）を損傷して細胞死を誘導するもの(iii)ミトコンドリア（エネルギーを産生する場所）を損傷して細胞死を導くものがあるとする。これまでの方法では、どの化合物でも細胞が死ぬという結果となり、発がん物質を特定することは困難であった。これは、もの言わぬ患者（細胞）に対して、集団検診を行うようなものである。仮に、DNA修復に欠損のある細胞で野生型細胞よりも顕著に細胞死が誘導されるとしたら、その原因はDNAが損傷された事によると結論できる。もの言わぬ患者の腹痛の原因を探ることは事実上不可能だが、もしその患者が妊婦であるとわかれば、その原因にはぐっと近づくことが出来ることに類似する。われわれの、野生型細胞を陰性対照におき、様々な変異体を解析する手法では、陰性対照が存在する故に高い特異性を確保でき、様々な変異体を用いることで、(i)発がん物質(ii)小胞体への損傷物質(iii)ミトコンドリアへの有害物質などを見分けて検出できる。また、化学物質の誘導するDNA損傷のタイプを見分けることも、DNA修復変異体のパネルを並べることで可能となる。本方法の解説と、本方法を実施した結果得られた最新の知見について解説する。