

28H-am08

バイオアッセイによる PAH 誘導体の毒性評価

○戸次 加奈江¹, 滝上 英孝², 鈴木 剛³, 唐 寧⁴, 早川 和一⁴(¹金沢大院薬, ²国立環境研・循環セ, ³愛媛大・沿環科研セ, ⁴金沢大院薬)

〔目的〕多環芳香族炭化水素類/ニトロ多環芳香族炭化水素類(PAHs/NPAHs)は、変異原性、及び発がん毒性を有する化合物であり、大気中化学反応や体内中代謝反応等により、水酸化体、ケトン体、及びキノン体等の誘導体が 2 次生成される。本研究ではこれらを対象とし、様々な疾患との関連性が示唆される AhR(aryl hydrocarbon receptor)及び脳神経発達に關与する甲状腺ホルモンへの影響に焦点をあて、関連バイオアッセイ法により PAH 誘導体の毒性を評価することを目的とした。

〔方法〕25 種の PAH 誘導体(水酸化体 8 種、ケトン体 9 種、キノン体 8 種)を対象とし、AhR、及び TR (thyroid receptor)に対するアゴニスト作用、アンタゴニスト作用、及びアゴニスト物質共存下での活性増強作用について、各種受容体結合/ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した組み換え培養細胞を用いて、以下の 3 種類のバイオアッセイ法によって誘導活性を測定した。

DR-CALUX assay (dioxin-responsive chemical-activated luciferase gene expression): AhR 結合作用

TRβ-CALUX assay (thyroid receptor β chemical-activated luciferase gene expression): TR 結合作用

TTR binding assay (in vitro competitive human transthyretin-binding assay): ヒト甲状腺ホルモン運搬タンパク(TTR: transthyretin) 結合作用

〔結果・考察〕DR-CALUX では 11 物質がアゴニスト作用、8 物質がアンタゴニスト作用、TR-CALUX では 9 物質がアゴニスト増強作用、TTR binding assay ではキノン体が強い結合作用を示した。中でも Benzo[c]phenanthrene-[1,4]-quinone の親和性が高く(IC₅₀: 2.5 μM)、DR-CALUX では 3,4-Dihydrobenz[a]anthracen-1(2H)-one が最も強いアゴニスト作用(EC₂₀: 0.4 μM)を示した。