

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	消毒副生成物ヨード酢酸による塩基除去修復阻害の検討				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	伊吹 裕子
		所属・職名			
		所属・職名			
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子

講演題目	消毒副生成物ヨード酢酸による塩基除去修復阻害の検討
------	---------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>微生物感染リスク低減のための消毒過程は近代における水系感染症の抑制に多大な威力を発揮してきたが、消毒剤は原水中の有機物と反応し、消毒副生成物とよばれる物質群を副次的に生成してしまう。消毒副生成物のうちヨード酢酸は、生成量は低いものの、細胞毒性、遺伝毒性が極めて高いため、その毒性影響が懸念される。しかし、本研究室でのこれまでの研究において、DNA 損傷の高感度マーカーである <math>\gamma</math>-H2AX ではシグナル増加が検出できず、むしろシグナル抑制が複数の培養細胞で観察された。<math>\gamma</math>-H2AX は、ヒストン H2A のバリエーションである H2AX の、C 末端の SQEY モチーフ内の 139 番目セリン残基のリン酸化を指し、DNA 鎖切断や酸化的損傷、DNA 付加体など様々な DNA 損傷に応答する高感度なマーカーとして知られる。直接 DNA 鎖切断を生成しない損傷では、損傷修復過程での切り出しによって 2 次的に生じる鎖切断が <math>\gamma</math>-H2AX 生成につながる。ヨード酢酸により <math>\gamma</math>-H2AX の誘導抑制が起こる事象に対し、DNA 損傷修復機構での切り出し過程が阻害されているのではないかと仮説を立てた。そこで、紫外線を損傷誘導剤として用い、紫外線損傷であるピリミジンダイマーの修復における切り出し過程にヨード酢酸が与える影響について検討した。</p> <p>ヒト表皮角化細胞 HaCaT にヨード酢酸を 4 時間作用し、紫外線を照射した後 24 時間培養後の細胞生存率を測定したところ、単体曝露に比べ、複合曝露では相乗的な細胞生存率低下が見られた。紫外線によって生じるピリミジンダイマーの生成と修復を ELISA ならびに紫外線局所照射法により測定したところ、ヨード酢酸作用の有無にかかわらずピリミジンダイマーの生成は同程度であったが、修復はヨード酢酸濃度依存的に阻害された。また、ピリミジンダイマーの主な修復経路であるヌクレオチド除去修復において、二本鎖の巻き戻しを担う TFIIH と切り取りを担う XPG の DNA 損傷部位への集積がヨード酢酸によって阻害された。つまり、ヨード酢酸による紫外線損傷修復過程における切り出しの阻害が示唆された。</p> <p>ヨード酢酸の毒性は活性酸素種の過剰産生と関連付けられており、活性酸素種によって誘導される DNA 損傷は塩基除去修復によって修復される。ヌクレオチド除去修復、塩基除去修復どちらにおいても損傷部位の切り取り過程は重要であるが、切り出される DNA 断片が大きく、評価をしやすいということでヌクレオチド除去修復へのヨード酢酸の影響を今年度は検討した。今後、塩基除去修復に対するヨード酢酸の影響についての検討を進めていく予定である。</p>
-----------------	--