

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

研究テーマ	多環芳香族化合物の多様な環境リスクの追跡				
研究組織	代表者	所属・職名	看護学部・助教	氏名	三崎 健太郎
	研究分担者	所属・職名	京都先端科学大学・教授	氏名	高野 裕久
		所属・職名	看護学部・教授	氏名	井上 健一郎
		所属・職名	神奈川工科大学・教授	氏名	高村 岳樹
	発表者	所属・職名	看護学部・助教	氏名	三崎 健太郎

講演題目	多環芳香族化合物の環境リスクに関連する遺伝子発現経時変化
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>近年、大都市圏においてはディーゼル車への規制強化が進んで、ディーゼル排気微粒子 (DEP) の排出が低減してきてはいるものの未だに存在しており、さらに中国の黄砂に含まれる内燃機関由来の大気浮遊粒子の寄与も懸念され始めている。DEP 成分中の多環芳香族化合物には、発ガン性や内分泌攪乱性、催奇形性、アレルギー増悪性を示す物質が多く含まれており、芳香族炭化水素レセプター (AhR) を介した遺伝子発現や活性酸素生成などとの関連が示唆されている。我々はこれまでに特に多環芳香族化合物の毒性を調べ、極性成分中の芳香族炭化水素レセプター (AhR) 活性や抗アンドロゲン活性を示す物質や (Misaki et al., <i>Environ. Toxicol. Chem.</i>, 2007, Misaki et al., <i>Int. J. Res. Environ. Public Health</i>, 2023)、強い腫瘍プロモーション活性物質を見出してきた (Misaki et al., <i>Mutagenesis</i>, 2016)。さらに、肺胞上皮 (A549) 細胞において、抗原非存在下で 5 種の多環芳香族化合物が IL-8 産生誘導を、またダニ抗原存在下で 11 種が IL-8 産生増強を、1 種が抑制を示すことを新たに見出した (Misaki et al., 第 50 回日本環境変異原ゲノム学会大会, 2021; Misaki et al., <i>ACS Omega</i>, 2021)。</p> <p>本研究では、A549 細胞において、抗原非存在下で 6 種の含酸素芳香族炭化水素 (oxy-PAHs) (1, 2-NphQ, 1, 4-NphQ, 1, 4-ChQ, 5, 6-ChQ, 3-NBAO) をそれぞれ曝露させて、4, 12, 24 h 培養後の RNA を回収して、RT-PCR 測定を行ったところ、5, 6-ChQ 5 <math>\mu</math>M, 3-NBAO 2 <math>\mu</math>M で 4 h 後、1, 2-NphQ 50 nM で 24 h 後に顕著な IL-8 誘導が認められ、前者 2 種の oxy-PAHs では初期の mRNA 誘導がタンパク質産生に反映されることが考えられた。また、1, 4-ChQ 50 nM, 5, 6-ChQ 50 nM で 4 h 後、1, 4-NphQ 500 nM で 24 h 後に顕著な IL-6 誘導が認められた。</p> <p>一方、発ガンプロモーション活性を示す多環芳香族化合物として B[a]FA 1 <math>\mu</math>M, BPO 100 nM, 3-NBAO 1 <math>\mu</math>M、陽性対象の TPA 100 nM を vehicle control に対して有意にフォーカスが形成された濃度で、また陰性対象の B[a]P 100 nM を Ras を組み込んだマウス胚線維芽 (Bhas 42) 細胞に 3 回曝露し (3, 7, 10 日後)、14 日後の RNA に対し RNAseq 測定を実施して、GE における TPM を基に、control に対してその対数値の絶対値が 2 倍以上変動するものをリストアップした。TPA 特異的に多くの遺伝子 (約 240 遺伝子) に顕著な変動が見られたが、全活性物質に共通のもの (35 遺伝子)、また各物質特異的なものもあり (B[a]FA、3-NBAO でそれぞれ約 130、BPO で約 90)、細胞接着、分化等に関わる遺伝子に着目して顕著なもの数十種へ絞り込みをしている。RT-PCR での誘導確認を行い、原因遺伝子の特定、絞り込んだ遺伝子の経時変化 (4, 10, 11, 14, 21 日後) の追跡を進めている。</p>