

氏名	有 元 佐賀恵		
学位の種類	薬学博士		
学位授与番号	博乙第 2058 号		
学位授与の日付	平成元年 9月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)		
学位論文題目	環境変異原物質に対する活性修飾とその機構		
論文審査委員	教授 早津彦哉	教授 篠田純男	教授 土屋友房
	教授 奥 八郎	教授 猪 貴義	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

多くの発癌物質や変異原物質が生活環境中から発見されており、本研究ではそれらの変異原性に対する修飾作用を指標として、主に生体内成分に焦点を当て、発癌性・変異原性の修飾因子の検索とその機構について検討を進めた。

本研究により、①血色素成分であるヘミン及び関連ポルフィリン類が Trp-P-2 等の食品加熱変異原（アミノアザアレン）の活性を阻害することを明かとした。その機構として、ヘミンが Trp-P-2 の代謝活性化を妨げること、活性化体である Trp-P-2 (NHOH) 及び他のアミノアザアレンの代謝により生成した直接変異原に対し活性を阻害すること、Trp-P-2 (NHOH) の分解を仲介することを示した。また、ヘミンとアミノアザアレンとの間に分子間相互作用があり、阻害機構と考えられることを示した。②またヘミンは benzo (a) pyrene などの多環芳香族炭化水素やその他の発癌物質に対しても変異原性阻害作用のあること、Benzo (a) pyrene の究極的な発癌物質といわれる diol epoxide 体の変異原性を阻害することを見出した。③さらにミオグロビンなどのヘムタンパクがアミノアザアレンの代謝活性化体の変異原性を阻害すること、Trp-P-2 (NHOH) の酸化的分解を仲介することを見出した。④また、クロロフィルとクロロフィリンが Trp-P-2 の変異原性を阻害すること、その機構として Trp-P-2 との complex 形成によると考えられることを明かとした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

環境の変異原物質は人間の発癌の原因と考えられるものが多くある。これらの変異原

物質は遺伝子に傷をつけることにより発がんのイニシエーターとして働いていると考えられている。これら変異原物質の変異誘起作用を修飾する因子の研究は重要である。特に、変異原の活性を抑制する因子が見つければ発がんの予防薬として使える可能性がある。また、生体内の常在因子が変異原活性を抑制するならば、それは生体の本来持っている防御機構であるとも考えられ、発がんの機構の解明に重要な知識を与えるであろう。有元はヘミン及びその関連化合物が種々の変異原物質の活性を強く阻害することを見出した。ヘミンは Trp-P-2 や benzo (a) pyrene などの多環性化合物に特異的に抑制作用を示すことが分かり、その機構を研究した。これら promutagens はそれ自身 DNA とは反応せず、生体内で代謝活性化を受けて直接変異原に変化し、DNA と反応するようになる。有元は、ヘミンが Trp-P-2 の代謝活性化のステップを阻害すること、また活性化の産物である N-hydroxy-Trp-P-2 を分解する作用があることを明かにした。さらにヘミンは Trp-P-2 や N-hydroxy-Trp-P-2 と複合体を作ることを見出し、これが抑制作用に重要な働きをしていることを明かにした。またヘミンのほかにヘモグロビン、プロトポルフィリン、クロロフィルなど多くのポルフィリン化合物にも Trp-P-2 の活性抑制作用を見出し、それぞれについて機構を解明した。これらの研究はポルフィリン系化合物が将来がん予防薬として開発される素地を築いた。また、生体に本来備わっている血色素、ヘムタンパクによる多環性変異原抑制作用を示唆したものとして評価できる。本論文の内容の大部分はすでに専門雑誌等に発表済みであり、国内外で高く評価されている。外国語についての学力確認も行ない、優秀な語学力を持つことを認めた。

以上により有元佐賀恵は薬学博士の学位を授与するに十分な資格があると判定した。