

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毒性作用機序に関わる遺伝子発現評価				
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	京都大学大学院・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各種毒性に影響を与える遺伝子発現パターンの探索
------	----------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

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）活性を示す物質や（Misaki et al., *Environ. Toxicol. Chem.*, 2007）、強い腫瘍プロモーション活性物質を見出した（Misaki et al., *Mutagenesis*, 2016）。さらに、肺上皮（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., *ACS Omega*, 2021）。

本研究では、A549 細胞において強い IL-8 産生誘導が認められた、多環芳香族化合物の 1 つである 5,6-クリセンキノン（5,6-ChQ）を対象として、ICR マウスオス 8 週齢に対して、5,6-ChQ（10 pmol）およびコナヒョウヒダニ虫体抽出物（25 µg）を気管内投与において一定期間（6 週間）、数回曝露させた際の肺炎増悪（リンパ球、好中球、好酸球等の浸潤等）を HE 染色、LUNA 染色等で確認をしており、詳細に調べるため実験を継続している。また A549 細胞に対して、抗原非存在下で複数の含酸素芳香族炭化水素（oxy-PAHs）を曝露した際の RNA レベルでのサイトカイン等の遺伝子誘導パターンを調べている。さらに免疫系細胞として、Foxp3 を組み込んだヒト急性 T 細胞性白血病（Jurkat）細胞（Treg 様細胞）に複数の多環芳香族化合物を曝露させてスクリーニングを実施し、細胞毒性影響のない濃度で TGF-β を減少させる傾向のある物質が見られ、追加実験を行っているところである。

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ベンゾ[k]フルオランテン（B[k]FA）、3-ニトロベンズアントロン（3-NBAO）、代表的なプロモーション活性物質である TPA の 3 物質に対し、Ras を組み込んだマウス胚線維芽（Bhas42）細胞に 3 回曝露して 14 日後の RNA を抽出して RNAseq 測定を実施したところ、細胞増殖、細胞周期などの遺伝子発現パターンにおける違いを確認した。さらに対象物質を増やして遺伝子パターンの違いを明らかにすることを目指している。