

## 自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究 (A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20681006

研究課題名 (和文) ミトコンドリアゲノム・蛋白質付加体によるアルデヒド類の毒性発現機序の解明

研究課題名 (英文) Mitochondrial genome/protein toxicity mechanism of aldehyde.

研究代表者

一瀬 豊日 (ISSE TOYOHI)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80341494

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：トキシコロジー、アセトアルデヒド、発がん性、健康影響

## 1. 研究計画の概要

アセトアルデヒドは主要な室内環境汚染物質の1つであり、発がん性閾値なしと仮定した場合、わが国の人口の98%以上が許容できない吸入曝露を受けていると報告されている。またアセトアルデヒドは飲酒により体内で発生し、アルコール性臓器障害発症に関与している。わが国のアルコール関連疾患による医療費は年間1兆円を上回ると試算されており、医学分野でも重要な課題である。このように健康影響が懸念されるにもかかわらず、アセトアルデヒドの発がんおよび非発がんの毒性発現機序は明らかでない。本課題はアセトアルデヒドのミトコンドリアを介した毒性発現機序を分子機序レベルで解明し、リスク評価の際に有用な毒性発現機序を明らかにすることを目的としている。

研究計画内容は、(1) アルデヒド曝露で形成された $\alpha$ -Me- $\gamma$ -OH-PdG が細胞核ゲノムに比べミトコンドリアゲノムにおいて高率に検出されることを示す。

(2) アセトアルデヒドによる臓器障害が、ミトコンドリアゲノム損傷に起因することを、細胞核-ミトコンドリアゲノム数比およびチトクロムc活性で示す

(3) アセトアルデヒドのミトコンドリア蛋白質の付加体形成部位、とくにチトクロムcに関して付加体形成した蛋白質の1次構造を解明する

(4) アセトアルデヒド-ミトコンドリア蛋白質付加体の検出を組織学的検討し、吸入曝露による影響検出の新たな指標とするの4点である。

## 2. 研究の進捗状況

(1) Aldh2 ノックアウトマウスをアルデヒド全身曝露し、核酸を抽出。形成された $\alpha$ -Me- $\gamma$ -OH-PdG 核酸付加体は、野生型に比べノックアウトマウスで有意に高いことを認め学術誌に発表。

(2) Aldh2 ノックアウトマウスをアルコール経口投与し、核酸を抽出。形成された $\alpha$ -Me- $\gamma$ -OH-PdG 核酸付加体は、野生型に比べノックアウトマウスで有意に高いことを認め学術誌に発表した。

これら2点の知見は、IARCによる飲酒に伴うアセトアルデヒドが発がん性評価グループ1 (ヒトに対する発がん性を示す) の評価を、動物実験および発がん機序の面から補強する知見と考えられる。また、従来はAldh2 遺伝子多型による発がんリスクの差異は、アルコール摂取量および体内アルデヒド曝露量の差より推算・評価されてきている。本知見は発がんに至る前段階の、影響量評価として位置づけられるので、今後の詳細リスク評価および発がん防止につながる研究に利用可能と考えられる。

(3) 細胞核ゲノム対ミトコンドリアゲノムの $\alpha$ -Me- $\gamma$ -OH-PdG 核酸付加体の比較、(4) 細胞核およびミトコンドリアゲノムの代表的遺伝子の定量 PCR から、アルデヒド曝露によりミトコンドリアゲノムが損傷を受け細胞核に対するミトコンドリアゲノム数減少を検証中である。また、(5) モデル蛋白質で得た反応条件の知見を利用し、チトクロムc類活性に関わる付加体結合部位を検証中である。

### 3. 現在までの達成度

#### ③やや遅れている

(理由) ミトコンドリアゲノムの核酸に占める割合が少量である。このため精度向上および適切な精度管理のため時間を要している。また、蛋白質付加体に関しては複数付加体アミノ酸構造の存在、標準物質入手の問題があり検討に時間を要している。

### 4. 今後の研究の推進方策

本研究の目的であるリスク評価に有用な知見とするため、また研究計画の進捗がやや遅れていることを鑑み、先行して曝露による核酸付加体に関する知見を学術誌に発表した。

すでに曝露は実施しているので、同試料を用いてミトコンドリアゲノムと細胞核ゲノムに関する知見を十分な検証後発表する予定である。

蛋白質付加体に関しては複数の付加体構造を認めるため、機能阻害に関与すると考えられる部位に絞って研究を推進させる方針である。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

①Yu HS, Oyama T, Isse T, Kitagawa K, Pham TT, Tanaka M, Kawamoto T.、Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure.、Chem Biol Interact.、188 巻、367～375、2010 年、査読有り

②Oyama T, Nagayoshi H, Matsuda T, Oka M, Isse T, Yu HS, Pham TT, Tanaka M, Kagawa N, Kaneko K, Kawamoto T.、Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (Aldh2<sup>-/-</sup>).、Front Biosci.、2 巻、1344～1354、2010 年、査読有り

③Yu HS, Oyama T, Isse T, Kitakawa K, Ogawa M, Pham TT, Kawamoto T.、Characteristics of aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) knockout mice.、Toxicol Mech Methods.、19 巻、535～540、2009 年、査読有り

④Jamal M, Ameno K, Miki T, Wang W, Kumihashi M, Isse T, Kawamoto T, Kitagawa K, Nakayama K, Ijiri I, Kinoshita H.、Cholinergic alterations following alcohol exposure in the frontal cortex of Aldh2-deficient mice models.、Brain Res.、1295 巻、37～43、2009 年、査読有り

⑤Pham TT, Oyama T, Isse T, Kawamoto T.、Application of tryptophan fluorescence to assess sensitizing potentials of chemicals.、Arch Environ Contam Toxicol.、1295 巻、427～436、2009 年、査読有り

⑥Matsumoto A, Kawamoto T, Mutoh F, Isse T, Oyama T, Kitagawa K, Nakayama KI, Ichiba M.、Effects of 5-week ethanol feeding on the liver of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice.、Pharmacogenet Genomics.、18 巻、47～52、2008 年、査読有り

⑦Kunugita N, Isse T, Oyama T, Kitagawa K, Ogawa M, Yamaguchi T, Kinaga T, Kawamoto T.、Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde.、J Toxicol Sci.、33 巻、31～36、2008 年、査読有り

[学会発表] (計2件)

①一瀬豊日、エタノール摂取による症状とアルデヒド脱水素酵素(ALDH)2多型の影響、平成22年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、2010年10月9日、リーガロイヤルホテル小倉(北九州)

②一瀬豊日、小山倫浩、Pham Thi Thu PHoung、荻野景規、川本俊弘、ダイオートアレイ検出器液体クロマトグラフィーによる感作性化学物質判定法、第6回日本予防医学会学術総会、2008年11月29日～2008年11月30日、東京医科大学病院(東京都新宿区)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)  
○取得状況 (計0件)

[その他]