

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	変異・発がん物質グリシドールのヘモグロビンアダクト生成に関与する影響因子の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	島村 裕子
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	中村 好志
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	下位 香代子
		所属・職名	東洋大学・准教授	氏名	細谷 孝博
		所属・職名	東海大学農学部・教授	氏名	永井 竜児
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一

講演題目	変異・発がん物質グリシドールのヘモグロビンアダクト生成に関与する影響因子の解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】 食品中に存在するグリシドール脂肪酸エステル (GEs) は、生体内でリパーゼの作用により、発がん物質であるグリシドールに分解された後、血中ヘモグロビン (Hb) の N 末端バリンと結合し、Hb アダクトである diHOPrVal を生成する。近年、グリシドール以外の化学物質についても diHOPrVal を生成する可能性が示唆されており、Hb アダクトの生成には様々な因子が影響すると考えられる。そこで、本研究では、グリシドール Hb アダクト生成に関与する各種影響因子について検討することを目的に、グリシドール関連化合物と Hb との相互作用および diHOPrVal 生成について検討した。さらに、diHOPrVal 生成に対する肥満状態の影響について検討した。</p> <p>【方法】 サーマルシフトアッセイおよび紫外・可視分光法を用いて、Hb とグリシドール関連化合物の相互作用を解析した。<i>in vitro</i> 試験では、関連化合物とヒト Hb を 1~20 日間反応させ、diHOPrVal および各化合物由来の Hb アダクトについて、改変エドマン分解を用いた LC-MS/MS により測定した。<i>in vivo</i> 試験では、ICR マウス (♂, 5 週齢) に関連化合物を単回、または 14 日間反復投与し、血中 diHOPrVal 量を改変エドマン分解を用いた LC-MS/MS により測定した。さらに、肥満モデルマウスに GEs を経口投与し、血中 diHOPrVal 生成量およびリパーゼ活性を測定した。</p> <p>【成果】 サーマルシフトアッセイおよび紫外・可視分光法を用いて、関連化合物と Hb の相互作用を解析したところ、各物質は Hb と相互作用を示し、Hb のヘムグループへの作用および Hb 構造内の疎水性の変化などが認められた。<i>in vitro</i> 試験において、Hb とグリシドール関連化合物を反応させたところ、3-MCPD、エピクロロヒドリンおよびアリルアルコールから diHOPrVal が生成し、各化合物由来の Hb アダクトが生成した。<i>in vivo</i> 試験における ICR マウスへの単回投与では、グリシドールおよびエピクロロヒドリン投与群、14 日間反復投与では、両物質に加えて、3-MCPD、グリセルアルデヒドおよびアリルアルコール投与群から diHOPrVal が生成した。リパーゼ活性の低下が認められた肥満モデルマウスに GEs を投与したところ、正常マウスに比べ、diHOPrVal 量が減少したことから、リパーゼ活性は、GEs からのグリシドールの脱離に関与していることが推察された。</p> <p>【今後の展望】 今後、diHOPrVal 等の Hb アダクトの生成に対する化学物質の体内動態や Hb の状態などの影響因子を明らかにすることで、バイオマーカーとしての Hb アダクトを用いた化学物質の網羅的リスク評価の確立が期待される。</p>