

学位授与番号：乙3088号

氏名：川崎 一朗

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成26年3月26日

学位論文名：

発癌イニシエーションマーカー小核誘発および8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの誘導に対する亜鉛欠乏の影響－スーパーオキシドラジカルの役割－

主論文名：

**Zinc deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats.**

（発癌イニシエーションマーカー小核誘発および8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの誘導に対する亜鉛欠乏の影響－スーパーオキシドラジカルの役割－）

学位審査委員長：教授 馬目佳信

学位審査委員：教授 岩楯公晴 教授 横田邦信

# 論 文 要 旨

論文提出者名	川崎 一郎	指導教授名	柳澤 裕之
--------	-------	-------	-------

## 主 論 文 題 名

Zinc deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy

-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats.

(発癌イニシエーションマーカー小核誘発および8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの誘導に対する亜鉛欠乏の影響—スーパーオキシドラジカルの役割—)

Biological Trace Element Research 2013 Jul ; 154 (1) : 120-6.

## 主 論 文 要 旨

本研究は、ラットの骨髄細胞において、亜鉛欠乏が小核誘発頻度（染色体異常の指標）および8-OHdG（酸化ストレスによるDNA損傷の指標）の誘導を増強させるのかどうかを究明することを目的とした。亜鉛欠乏食を6週間摂取させたラットでは標準食を摂取させたラットと比較して、小核誘発頻度および8-OHdG量は有意に増加した ( $p < 0.005$ )。また、亜鉛欠乏食を6週間摂取させたラットに亜鉛補充を目的として標準食を4週間与えると、増加した小核誘発頻度および8-OHdG量は標準食を10週間摂取させた対象群と同レベルまで低下した。このことは、亜鉛不足が小核および8-OHdGの誘導に関与していることを示唆している。また、膜透過性SOD類似スーパーオキシド捕捉薬テンポール（4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル）を食餌療法終了前に10日間投与（100  $\mu\text{mol/kg}$  を1日2回）すると、亜鉛欠乏食を6週間摂取させたラットの小核誘発頻度および8-OHdG量は、標準食を6週間摂取させた対象群と同レベルまで低下した。このことは、スーパーオキシドラジカルが小核誘発および8-OHdGの誘導に関与していることを示唆している。実際、骨髄細胞中の内因性Cu/Zn-スーパーオキシドジスムターゼ活性は、亜鉛欠乏食を6週間摂取させたラットにおいて、標準食を6週間摂取させた対照群と比較して、有意に低下していた ( $p < 0.005$ )。これらの結果は、亜鉛欠乏がスーパーオキシドラジカルの作用を増強させ小核誘発および8-OHdGの誘導を増強することを指摘する。結論として、亜鉛欠乏は酸化ストレスを介して、発癌イニシエーションを増強することが示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

川崎一朗氏の学位論文は、主論文 1 編、参考論文 2 編よりなり、Thesis は Biological Trace Element Research 誌に掲載された主論文、”Zinc deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats. (発癌イニシエーションマーカー小核誘発および 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの誘導に対する亜鉛欠乏の影響—スーパーオキシドラジカルの役割—) (Vol.154 No.2, pp.120-6, July, 2013)” を基に構成されたものである。以下、学位論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

本研究はラットの骨髄細胞において、亜鉛の欠乏が発癌イニシエーションマーカーである細胞の小核誘発頻度や酸化ストレスによる DNA 損傷の指標となる 8-OHdG の誘導を増強させるのかどうかを調べることを目的としている。初めに亜鉛欠乏食を 6 週間摂取させたラットで小核誘発頻度および 8-OHdG 量が有意に増加することを調べ、次に亜鉛欠乏状態のラットに亜鉛補充を目的として標準食を 4 週間与えると、増加した小核誘発頻度および 8-OHdG 量は、標準食を 10 週間摂取させた対象群と同レベルまで低下することを明らかにした。さらに膜透過性 SOD 類似スーパーオキシド捕捉薬であるテンポールを食餌療法終了前に 10 日間投与すると、亜鉛欠乏食を 6 週間摂取させたラットの小核誘発頻度および 8-OHdG 量が標準食を 6 週間摂取させた対象群と同レベルまで低下したことから、スーパーオキシドラジカルが小核誘発および 8-OHdG の誘導に関与しているのではないかと推察した。実際に骨髄細胞中の内因性 Cu/Zn-スーパーオキシドジスムターゼの活性を測定すると、亜鉛欠乏食を 6 週間摂取させたラットにおいて、標準食を 6 週間摂取させた対照群と比較して活性が有意に低下していた。これらの結果は、亜鉛欠乏は酸化ストレスを介して、発癌イニシエーションを増強することを示している。

平成 26 年 3 月 8 日、岩楯公晴教授、横田邦信教授の両審査委員の臨席のもとに公開学位審査会が開催され、川崎氏による研究概要の発表に続いて口頭試問を実施した。口頭試問においては以下のような質問がなされた。

①ラットを用いた理由は何か、②腫瘍実験として期間の設定は適切か、この測定期間はヒトではどの位に相当するのか、③測定した方法は亜鉛欠乏の影響を観測するのに適切なものなのか、④銅が上昇することは結果に影響がないか、また逆に銅が欠乏すると体内の亜鉛は上昇するか、⑤SODに着目した理由は何か、亜鉛欠乏の影響を受ける酵素群には他にどのようなものがあるか、⑥亜鉛欠乏は臨床ではどのような場面を想定しているのか、⑦妊婦等での亜鉛摂取の推奨量を増やす必要があるのではないか、⑧亜鉛の過剰摂取の影響はないか、等々。これらの質問に対して、川崎氏は的確に回答しその後、Thesis の内容についての議論もなされた。審査委員会で慎重に審議した結果、川崎氏の研究は、亜鉛欠乏が生体に与える影響についてのメカニズムを解明して亜鉛欠乏の発癌に対する重要性を明らかにしたものであり、学位論文として十分にその価値があるものと認定した次第である。