

論文審査の要旨

報告番号	総研第 341号		学位申請者	Muflihatul Muniroh
審査委員	主査	堀内正久	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	出雲周二 (副査	橋口照人
	副査	武田泰生 (副査	宮田篤郎

Suppression of methylmercury-induced pro-inflammatory cytokine expressions by *N*-acetylcysteine in astrocytes

星状細胞腫を用いたメチル水銀による炎症誘発性サイトカインの発現と
N-アセチルシステインによるその抑制効果の検討

水俣病に代表されるように高濃度のメチル水銀曝露による神経毒性はよく知られているが、低濃度曝露による健康への影響は不明な点が多い。先行研究における細胞実験では、低濃度のメチル水銀曝露による炎症性サイトカイン産生が報告されているが、その詳細なメカニズムについては不明である。

そこで本研究では、ヒト星状細胞腫細胞 (U-87MG) を用い、細胞死を誘導しない低濃度のメチル水銀の存在下において発現する炎症性サイトカイン (IL-6 と MCP-1) を指標とし、N-アセチル-L-システイン (NAC) による炎症抑制効果を検討することにより、メチル水銀によって生じる炎症反応のメカニズムを明らかにしようとするものである。

学位申請者らは、メチル水銀曝露細胞に対して、以下の3通りのタイミングでNAC処理を行い、NACによるメチル水銀誘導性炎症反応の抑制効果が、細胞内外のいずれにおいて作用しているかを検討した。

1) NAC前処理：メチル水銀曝露前にNAC処理を行い(30分または1時間)、NACを取り除いた後にメチル水銀を添加し6時間培養、2) NAC同時処理：NACとメチル水銀を添加30分前に混和し、培養液に添加した後6時間培養、3) NAC後処理：メチル水銀を培養液に添加した1または3時間後にNACを培養液に添加し、3または5時間培養した。さらに活性酸素種 (H_2O_2 および O_2^-) の産生を測定することにより、NACによる抗酸化作用と炎症反応抑制との関連を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかとなった。

- 1) いずれのNAC処理実験においても、メチル水銀による炎症性サイトカイン (IL-6 と MCP-1) 産生を抑制することが確認された。
- 2) NAC後処理と比べ、NAC同時処理による実験において、メチル水銀による炎症反応がより効果的に抑制されていたことより、この差は、NACによるメチル水銀のキレート作用によるものと考えられた。
- 3) メチル水銀曝露によって H_2O_2 の産生が確認され、その産生はNAC投与により抑えられたことから、細胞内におけるNACの抗酸化作用によっても炎症反応が抑制されたと考えられた。

本研究結果は、低濃度のメチル水銀による炎症反応を、NACがキレート作用および抗酸化作用によって抑制することを明らかにしたもので、NAC投与によりメチル水銀の曝露初期における障害を予防もしくは治療できる可能性を示唆している。水俣病の教訓から、もはや高濃度のメチル水銀汚染による健康被害の報告はないものの、胎児期の低濃度水銀曝露による健康影響の問題については解決されていない。また、南米、東南アジアおよびアフリカを含む発展途上国における金採掘による水銀汚染は世界的な問題として懸念されている。NACは、他のキレート剤と比べても約20分の1の価格(グラム当たり)で入手可能であり、また低毒性であることから、発展途上地域でも実用可能性が高いことが期待される。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。