

いながらも、ある一定量を超えないと影響がみられないことから、真の閾値の存在する例として引用している。本稿の緒言で示した生物学的閾値の引用論文(Kirsch-Volders et al., 2000)には“Real(or biological) threshold”と記載されているのだが、「真(real)」という言葉の意味が伝わりにくいと判断し、あえて本稿では「生物学的(biological)閾値」という用語で通した。しかし、標的に物質が到達している状況が確認できる用量で、生物的障害がみられない事例については、「真の閾値」という用語の使用が普及していくことになるものと思われる。

## 結 語

DNAを直接標的とする変異原物質について細菌を用いる復帰突然変異試験でDNA修復能の有無による突然変異誘発の違いを検討した。DNA修復欠損株で明らかに変異コロニーを誘発する用量、つまりDNA損傷により突然変異が生じうる用量においても、DNA修復能をもつ野生株では変異コロニーの誘発が認められておらず、生物学的な閾値が存在すると考えられる。細菌のみならず他の生物種においてもそのようなメカニズムの存在を示唆する研究成果が散在しており、生物学的な閾値が普遍的な考え方としてヒトのリスク評価に応用できるようになることを期待している。そのため今後特に実験動物等でのこのような事象の確認の積み重ねが重要であると考えられる。

## 謝 辞

MGT欠損菌株を用いて追加の実験をして頂きました国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部、松井恵子技術補助員、並びに貴重な助言を頂きました同部、本間正充室長、山田雅巳主任研究官および同所安全情報部、森田健主任研究官に深謝致します。本研究に協力して頂きました日本環境変異原学会臨時委員会「食品および食品添加物等に関する遺伝毒性の検出・評価・解釈」の委員、並びに厚生労働科学研究費「既存添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究」の班員に感謝致します。

本研究の一部は平成16年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進研究事業)「既存添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究(H15-食品-009)」により実施した。

## 参 考 文 献

- Arai, T., V.P. Kelly, O. Minowa, T. Noda and S. Nishimura (2002) High accumulation of oxidant DNA damage, 8-hydroxyguanine, in *Mmh/Ogg1* deficient mice by chronic oxidative stress, *Carcinogenesis*, 23, 2005-2010.
- Elhajouji, A., P. Van Hummelen and M. Kirsch-Volders (1995) Indications for a threshold of chemically induced aneuploidy in vitro in human lymphocytes, *Environ. Mol. Mutagen.*, 26, 292-304.
- Elhajouji, A., F. Tibaldi and M. Kirsch-Volders (1997) Indication for thresholds of chromosome non-disjunction versus chromosome lagging induced by spindle inhibitors in vitro in human lymphocytes, *Mutagenesis*, 12, 133-140.
- Day, R.S. III, C.H.J. Ziolkowski, D.A. Scudiero, S.A. Meyer, A.S. Lubiniecki, A.J. Girardi, S.M. Galloway and G.D. Bynum (1980) Defective repair of alkylated DNA by human tumour and SV40-transformed human cell strains, *Nature*, 288, 724-727.
- Fukushima, S. (1999) Low-dose carcinogenicity of a heterocyclic amine, 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline: relevance to risk assessment, *Cancer Lett.*, 143, 157-159.
- Gatehouse, D., S. Haworth, T. Cebula, E. Gocke, L. Kier, T. Matsushima, C. Melcion, T. Nomi, T. Ohta, S. Venitt and E. Zeiger (1994) Recommendations for the performance of bacterial mutation assays, *Mutat. Res.*, 312, 217-233.
- Hakura, A., K. Morimoto, T. Sofuni and T. Nohmi (1991) Cloning and characterization of the *Salmonella typhimurium* *ada* gene, which encodes *O*<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, *J. Bacteriol.*, 173, 3663-3672.
- Kaina, B., C. Fritz and T. Coquerelle (1993) Contribution of *O*<sup>6</sup>-alkylguanine and N-alkylpurines to the formation of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and gene mutations: New insights gained from studies of genetically engineered mammalian cell lines, *Environ. Mol. Mutagen.*, 22, 283-292.
- Kim, S.-R., K. Matsui, M. Yamada, T. Kohno, H. Kasai, J. Yokota and T. Nohmi (2004) Suppression of chemically induced and spontaneously occurring oxidative mutagenesis by three alleles of human *OGG1* gene encoding 8-hydroxyguanine DNA glycosylase, *Mutat. Res.*, 554, 365-374.
- Kirsch-Volders, M., M. Aardema and A. Elhajouji (2000) Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutat. Res.*, 464, 3-11.
- Kondo, S., H. Ryo, K. Fujikawa and A. Fukunaga (1984) The threshold effect in mutagenesis by radiation and chemicals in relation to DNA repair and cell replacement, In: Y. Tazima, S. Kondo and Y. Kuroda (Eds), *Problems of Threshold in Chemical Mutagenesis*, The Environmental Mutagen Society of Japan, Shizuoka, pp. 125-131.
- 黒田行昭 (1984) 環境化学物質の遺伝的影響の投与量-効果関係、とくに閾値の問題に関する国際シンポジウム、トキシコロジーフォーラム, 7, 655-659.
- McCann, J., N.E. Spingarn, J. Kobori and B.N. Ames (1975) Detection of carcinogens as mutagens: Bacterial tester strains with R factor plasmids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 979-983.
- Maron, D.M. and B.N. Ames (1983) Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test, *Mutat. Res.*, 113, 173-215.
- Masumura, K., M. Horiguchi, A. Nishikawa, T. Umemura, K. Kanki, Y. Kanke and T. Nohmi (2003) Low dose genotoxicity of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) in *gpt* delta transgenic mice, *Mutat. Res.*, 541, 91-102.
- Sofuni, T., M. Hayashi, T. Nohmi, A. Matsuoka, M. Yamada and E. Kamata (2000) Semi-quantitative evaluation of genotoxic activity of chemical substances and evidence for a biological threshold of genotoxic activity, *Mutat. Res.*, 464, 97-104.
- Suzuki, M., K. Matsui, M. Yamada, H. Kasai, T. Sofuni and T. Nohmi (1997) Construction of mutants of *Salmonella typhimurium* deficient in 8-hydroxyguanine DNA glycosylase and their sensitivities to oxidative mutagens and nitro compounds, *Mutat. Res.*, 393, 233-246.

- Tazima, Y., S. Kondo and Y. Kuroda (1984) Problems of threshold in chemical mutagenesis: Proceedings of the symposium on dose-response relationship for genetic effects of environmental chemicals, Keidanren Kaikan, Tokyo, May 7-9, 1984, The Environmental Mutagen Society of Japan, Shizuoka.
- 田島弥太郎(1980)環境変異原研究当面の課題, 環境変異原研究, 2, 2-9.
- 田島弥太郎(1982)化学変異原における閾値の問題, 環境変異原研究, 4, 32-36.
- Yamada, M., B. Sedgwick, T. Sofuni and T. Nohmi (1995) Construction and characterization of mutans of *Salmonella typhimurium* deficient in DNA repair of *O*<sup>6</sup>-methylguanine, J. Bacteriol., 177, 1511-1519.
- Yamada, M., K. Matsui, T. Sofuni and T. Nohmi (1997) New tester strains of *Salmonella typhimurium* lacking *O*<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferases and highly sensitive to mutagenic alkylating agents, Mutat. Res., 381, 15-24.
- 山田雅巳 (1999) 遺伝子工学的手法を用いたアルキル化剤高感受性サルモネラ試験菌株の作製とその応用, 環境変異原研究, 21, 123-130.