

引用元 URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38432775/>

学術雑誌/掲載年 : Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis /2024

研究施設/国 : グルノーブル国立工科大学、フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) /フランス

Hydrogen inhalation: in vivo rat genotoxicity tests

水素吸入の遺伝毒性テスト結果

(10秒で読めるまとめ)

ICH S2 (R1) (医薬品の遺伝毒性・発癌性を評価する国際ガイドライン) に則り、3日間水素吸入を継続したマウスを用いて、水素が生体内で遺伝毒性を引き起こすかテストした結果、水素に遺伝毒性がないことが示された。

(1分で読めるまとめ)

◆結論

長期間の水素吸入による遺伝毒性はない。

◆ポイント

- 抗酸化物質を細胞小器官内に届けるためにリポソームへの封入が行われるが、リポソームに組み込まれる多くの抗酸化物質 (クワセチン、クルクミン、レスベラトロール、 α -トコフェロールなど) は DNA 損傷を引き起こしたり、がん化を促進したりすることが確認されている。
- 72 時間の水素吸入曝露 (水素濃度 3.1%) 後のラットを用いて、生体内における水素の遺伝毒性を評価した。
- 水素曝露は血液、肝臓、肺、気管支肺洗浄液中の DNA 損傷を増加させず、肺の Fpg 感受性部位 (DNA 酸化損傷の指標) の増加も起こさなかった。
- 骨髄小核試験 (染色体の損傷・異常の評価) でも、水素吸入の影響は見られなかった。

(原文と翻訳) Abstract

Preclinical and clinical studies have shown that molecular hydrogen (H₂) has anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. Safety data are available in the literature and acute toxicity has been tested in isolated cells and laboratory animals.

【背景】 プレクリニカルや臨床研究により、分子水素 (H₂) は抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス特性を持つことが示されている。文献には安全性データがあり、単離された細胞や実験動物での急性毒性が試験されている。

We have evaluated the genotoxicity of H₂ in vivo in rats after 72 h exposure, following the International Council for Harmonization guidelines ICH S2 (R1). The study was conducted on three groups of male Wistar rats: a negative control group, a positive control group receiving methyl methanesulfonate, and a H₂-treated group receiving a 3.1% H₂ gas mixture for 72 h. Alkaline comet, formamidopyrimidine DNA glycosylase (Fpg)-modified comet and bone marrow micronucleus assays were performed.

【方法】 医薬品規制調和国際会議のガイドラインである ICH ガイドライン S2 (R1) に従い、72 時間の曝露後のラットにおける水素の遺伝毒性を評価した。雄ウィスターラットを、陰性対照群、メチルメタンスルホネート投与の陽性対照群、72 時間 3.1% 水素ガス混合物に曝露した水素群の 3 つに分けた。アルカリ性コメットアッセイ、フォルマミドピリミジン DNA グリコシラーゼ (Fpg) 修飾コメットアッセイ、骨髄小核試験が実施された。

H₂ exposure increased neither comet-tail DNA intensity (DNA damage) nor frequency of "hedgehogs" in blood, liver, lungs, or bronchoalveolar lavage fluid. No increase in Fpg-sensitive sites in lungs, no induction of micronucleus formation, and no imbalance of immature erythrocyte to total erythrocyte ratio (IME%) was observed in rats exposed to H₂. The ICH S2 (R1) test-battery revealed no in vivo genotoxicity in Wistar rats after 72 h inhalation of a mixture containing 3.1% H₂.

【結果】 H₂ 曝露は血液、肝臓、肺、気管支肺洗浄液中のコメットテール DNA シグナルの強度 (DNA 損傷) や "ヘッジホッグ" を増加させなかった。肺では Fpg 感受性部位の増加も観察されず、微小核形成の誘導や未熟な赤血球と総赤血球の比率 (IME%) の不均衡も観察されなかった。ICH S2 (R1) テストバッテリーによると、3.1% H₂ 含有混合物を 72 時間吸入したラットの体内において、遺伝毒性は見られなかった。

Keywords: Bone marrow micronucleus test 骨髄小核試験; Comet assay コメットアッセイ; ICH guidelines ICH ガイドライン; Molecular hydrogen 分子水素; in vivo genotoxicity.

Copyright © 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

Conflict of interest statement: Declaration of Competing Interest The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. 【利益相反】なし

英語	日本語	説明
International Council for Harmonization guidelines ICH S2 (R1)	ICH ガイドライン S2(R1)	医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関する国際的なガイダンス。動物実験で特定の化合物の遺伝毒性・発癌性を評価する方法について、実験の設計、使用する動物種、試験の実施方法、データ解釈などの指針がある。
ICH S2 (R1) test-battery	ICH S2 (R1) テストバッテリー	ICH S2 (R1) テストにおける、薬物のゲノトキシシティ (DNA 損傷) を評価するための包括的なセット (試験法の組み合わせ) のこと。
negative control group	陰性対照群	化学物質の毒性を調べるための動物実験において、試験する化学物質を与えることと並行して、その化学物質を与えずにすべての試験条件をそろえて同じ実験を行う群。
positive control group	陽性対照群	効果があることがわかっている対照群。既に臨床試験をクリアした (試験対象の薬剤と同種の効果があることがすでに実証された) 薬剤を使用する。
methyl methanesulfonate	メタンスルホン酸メチル	DNA 塩基損傷を誘発する薬剤。発がん性物質。
Comet assay	コメットアッセイ (単細胞ゲル電気泳動)	電気泳動の原理を使い、個々の細胞の DNA 切断 (=DNA 損傷) を検出する方法。DNA をアルカリ処理後にゲルに封じ込め電気泳動を行う。顕微鏡下で見ると細胞核が彗星 (コメット) のように見える。低レベルの DNA 損傷量も検出できる敏感さを持ちつつ、遺伝毒性がないときは擬陽性率が低い。
Alkaline comet assay	アルカリ性コメットアッセイ	アルカリ処理条件下で行われるコメットアッセイのバリエーションで、アルカリ性条件下で DNA が解凍されると損傷がより明確に見え、特に遺伝毒性有害性を評価するのに適する。
formamidopyrimidine DNA glycosylase (Fpg)-modified comet assay	Fpg 修飾コメットアッセイ	通常のコメットアッセイに Fpg と呼ばれる特定の酵素を添加して、DNA 中の「酸化損傷」を検出し DNA 損傷の評価を行うコメットアッセイ。酸化ストレスや環境ストレスによる DNA 損傷の評価に有用。
Fpg-sensitive sites	Fpg 感受性部位	Fpg (DNA 中の酸化損傷を修復するための酵素) が特定の酸化損傷を修復するために結合する DNA 上の場所を指す。
bone marrow micronucleus assay	骨髄小核試験	化学物質の遺伝毒性を評価するための標準的な実験手法。実験動物に特定の化合物を投与し、その後一定期間を経て採取した骨髄細胞を染色し、形成された微小核 (染色体異常の指標) の数を数えることで、化合物が染色体損傷・異常を引き起こす可能性を評価する。
"hedgehogs"	ヘッジホッグ	コメットアッセイにおいて「DNA 損傷」の形態を指す言葉。DNA 断片がゲル中を移動して尾のような形になり、この形状がハリネズミに似ていることから "hedgehogs (ヘッジホッグ)" と呼ばれる。
comet-tail DNA intensity (DNA damage)	DNA シグナル強度	コメットアッセイにおいて DNA の損傷の程度を評価する指標。DNA 断片はその大きさに基づき「ヘッド (head)」から「テール (tail)」に向かい移動し、コメットの全輝度 (intensity, ヘッドの輝度+テールの輝度) に対する テールの輝度は DNA 切断量を反映する。損傷が多いほど強い Intensity を示す。
micronucleus	微小核	細胞中に正常な細胞核とは別に存在する小型の細胞核様構造体で、染色体異常の一種。正常な細胞には存在せず、主に何らかの外的・内的要因により染色体に損傷を受けた細胞で生じる。
imbalance of immature erythrocyte to total erythrocyte ratio (IME%)	未熟赤血球対全赤血球比率の不均衡	未熟な赤血球の数と全体の赤血球数の比率のこと。IME% の不均衡は、骨髄の機能異常や貧血などの問題を反映する。