

環境化学物質の発がんリスク評価：ヒトのがん予防への貢献

大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学

鰐淵英機



環境には「がん」を引き起こす物質「発がん物質」が多数存在し、その物質を同定しがんが発生する仕組み「発がんメカニズム」を解明することは、人々の健康向上に大切です。その解明を目的に動物実験を行い、生活環境に存在するヒ素や職業的にばく露する危険性がある芳香族アミンの膀胱発がん性と発がんメカニズムを解明してきました。また、新しい発がん物質を検出する研究にも取り組んでおり、それらの成果によりヒトのがん予防に貢献しております。

はじめに

環境には病気の原因となる様々な物質が存在し、がんの発症にも関わっている報告があります。がんを発生させる物質は「発がん物質」と呼ばれ、その物質を同定し取り除くことが出来れば、人々の健康向上に役立ちます。また、発がん物質により、がんが発生する仕組み、すなわち「発がんメカニズム」を解明することで、がんを予防できる手段を見つけられます。ここでは、環境に存在する発がん物質を見つける具体的な研究手法や、その発がんメカニズムを解明してきた研究成果を紹介します。

発がん物質の検出

発がん物質を検出し、同定するには大きく2つの研究に関わります。1つは疫学研究で、古くは1775年にイギリスの外科医 Percivall Pott がロンドン煙突掃除人に発症した陰のうがんについてススが原因と発表したことから始まります。もう一つは動物実験研究で、1915年に日本人の山極勝三郎らが、ウサギの耳にコールタールを塗り続けてがんを発生させたことから始まります。今現在でも、その2つの研究成果を基に、IARC（国際がん研究機関）が、発がん物質（因子）であるかを総括し報告しています。それでは、動物実験を用いた発がん物質の検証について具体的にお示しします。

ヒ素の発がん性と発がんメカニズム解明

ヒ素は環境に存在する元素で、人体に対して毒性が強いことが知られていますが、IARCは疫学研究を基にヒトに対する膀胱発がん性も報告しています。アジア諸国や中南米諸国では井戸水を介したヒ素汚染を受けている人々が約9,000万人も存在し、世界的な問題となっています。一方、環境に存在する無機ヒ素をラットやマウス、イヌに与えても、

腫瘍が発生しませんでした。そこで、無機ヒ素を摂取したヒトの尿中に多く含まれる有機ヒ素の一つジメチルアルシン酸(DMA)に着目し、ラットに2年間投与した結果、世界で初めてヒ素の膀胱発がん性を実験的に証明しました。そして、その発がんメカニズムとして、酸化ストレスやアンフィレグリン(amphiregulin)を介した細胞増殖、DNAメチル化制御による遺伝子発現抑制など、多彩なメカニズムがあることを確認しました。これらの成果から、IARCはDMAをヒトに対しておそらく発がん性がある物質に認定しています。また、妊娠期や乳幼児期のヒ素ばく露により成人後に発がんの危険性が高まるという疫学研究を基に、DMAをマウス胎児期にばく露し、肺や肝臓のがん発生が増加することを確認しました。さらに、その発がんメカニズムとしてヒストン修飾異常を見つけ、成熟した動物とは異なるメカニズムであることを確認しました。

職業性膀胱がんと芳香族アミン

仕事環境中の発がん物質にばく露されることで発症するがんを職業がんと言い、世界的な問題となっています。職業性膀胱がんは、古くから合成染料を扱う工場で発生しており、その原因は芳香族アミンと言われています。この芳香族アミンによる職業性膀胱がんは、近年、日本の化学工場においても発生しており、既知の膀胱発がん物質オルトルイジン(*o*-toluidine; OTD)を含む種々の芳香族アミンにばく露していたと報告があります。その芳香族アミンの一つで、発がん性が不明であったアセトアセトオルトルイジン(acetoaceto-*o*-toluidide; AAOT)に着目し、動物実験を行い、ラット膀胱への発がん促進作用を確認しました。その発がんメカニズムとして、尿中に既知の発がん物質OTDが多量に存在することや、細胞増殖活性の亢進、酸化ストレスの関与などを確認し、ヒトにおいても膀胱発がん性が存在する可能性を示しました。

新規の化学物質の短期発がん性評価モデル開発

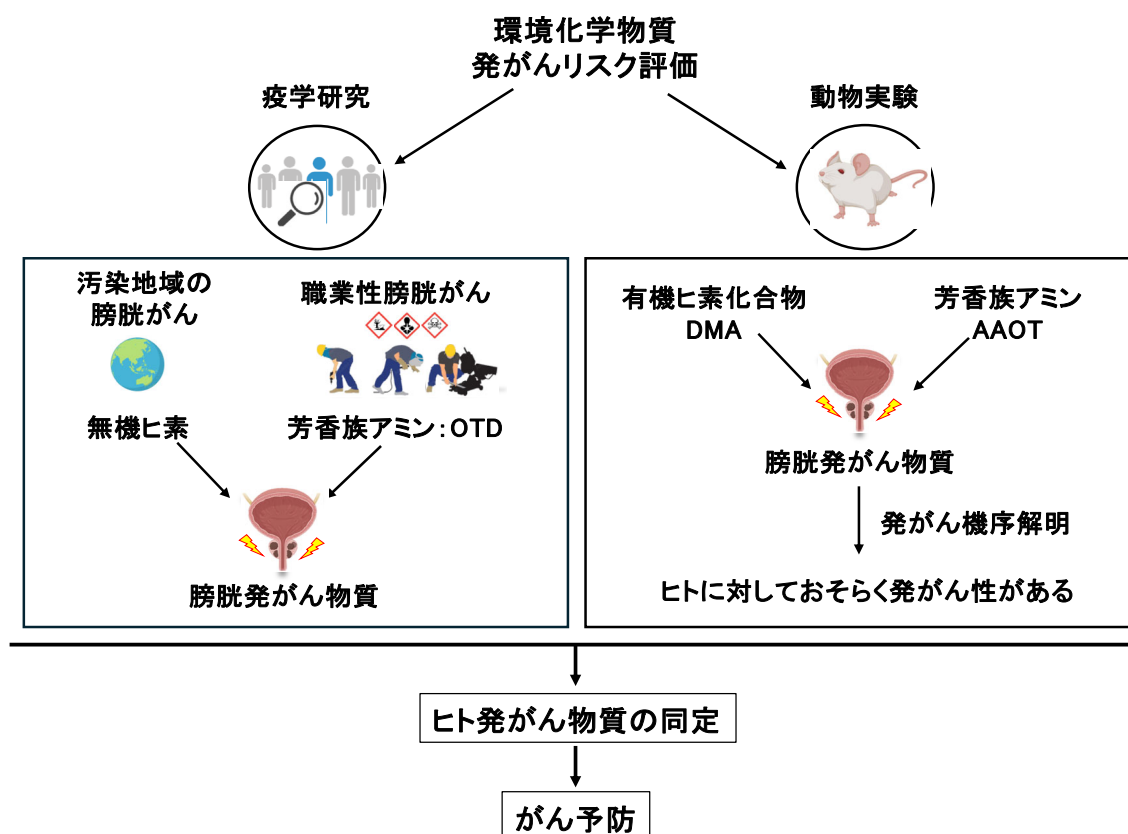
このように、化学物質の発がん性を検出することは重要ですが、その検出には化学物質を2年間投与する動物実験による検証が基本となり、莫大な時間と費用がかかる状況です。そこで、より短期間で高精度に発がん性が検出可能な発がん性評価モデルの開発が望まれています。近年、多数の遺伝子発現を解析できる技術の発達により、発がんに関わる遺伝子発現も報告されています。そこで、化学物質の発がん性を示す主な臓器が肝臓であることに着目し、肝発がん物質を4週間以内の短期実験で検出できる検出法を確立しました。化学物質には遺伝子に直接影響を与える遺伝毒性を有する物質が存在し、その能力の有無で、肝発がん評価モデルを2つ作成し、それぞれのモデルを用いることで肝発がん性を評価できるスキームを作成しております。

これから

このように動物実験を用いることで、化学物質などの発がん性を証明するとともに、そ

の発がんメカニズムについても解明してきました。その成果は、人々の発がんリスクを低下させ、がん予防にも貢献することで健康向上に繋がると考えています。今後もさらなるデータの蓄積と発がんメカニズムの解明を目指しております。

環境化学物質の発がんリスク評価とがん予防



第 113 回日本病理学会総会宿題報告（令和 6 年度日本病理学賞）

「化学物質による発癌機構とリスクアセスメント：砒素発癌と職業性膀胱癌からの解析」