

研究課題名：『環境発がん物質の低濃度発がんリスクの解明』

研究代表者：福島 昭治

環境中に存在する発がん物質のリスク評価に際しては、単に発がん物質の存在を明らかにするだけでなく、それがどの程度ヒトのがん発生に影響しているかを検討することが重要である。現在、評価にあたって実際には発がん物質の高用量域での反応の用量相関曲線を低用量域に延ばすことにより低用量域での発がん性のヒトへの外挿が行われている。このことが正しいかどうかを科学的に証明することが極めて重要な課題である。しかし、この分野の研究は方法論上の困難性があり、学際領域の研究として未着手とって過言ではない。

本研究はがんの一次予防を最終目標とし、環境発がん物質のヒトが実際に曝露される低用量域における環境発がん物質の発がん性を検討し、さらにそれと曝露レベルとの相関を明らかにする。また、化学物質の発がん性を容易に検出できる新しい発がん検索法を開発する。これらの成果を基盤にしてヒト発がんリスク評価のための信頼に込める基礎的データを作ることを目的とする。

「発がん物質には閾値が存在するか」

大阪市立大学大学院医学研究科 福島 昭治

1) 遺伝毒性発がん物質の発がん性

2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) は焼け焦げ中に存在するヘテロサイクリックアミンの一種で、ラットに肝がんを発生させる。21日齢の雄性ラットを用いて MeIQx の低用量を 16 あるいは 32 週間経口投与した。肝前がん病変の指標である glutathione S-transferase placental form (GST-P) 陽性細胞巢の発生は 0.001 ~ 1 ppm では全く増加せず、10ppm 以上で増加傾向を、100ppm で増加を示した（平坦—立ち上がり曲線）。また、H-ras 遺伝子の変異率は 10ppm 以上の MeIQx 投与で増加した。さらに MeIQx-DNA 付加体は極めて低用量の曝露で形成され、8-OHdG の形成レベルは 0.1ppm 以上で増加した。また、lacI 遺伝子導入トランスジェニックラット、すなわち Big Blue Rat に MeIQx を投与すると、10ppm 以上で lacI 遺伝子変異頻度の増加を、100ppm で GST-P 陽性細胞巢の増加を認めた。

また、N-ニトロソ化合物である N-nitrosodiethylamine (NDEA) と N-nitrosodimethylamine (NDMA)、およびヘテロサイクリックアミンの 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) においても低用量域では肝 GST-P 陽性巢の発生増加はみられなかった。

以上、遺伝毒性発がん物質には實際上、無作用量の存在することが明らかとなった。

2) 非遺伝毒性発がん物質の発がん性

phenobarbital (PB)は変異原性陰性の肝発がん物質、あるいは発がんプロモーターである。6週齢の雄性ラットを用いて、ラット肝中期発がん性検索法(伊東法)にて低用量発がん性を検討した。PBは60~500ppmではGST-P陽性細胞巢の発生を用量に相関して増加させたが、1~7.5ppmの低用量域では対照群のそれより減少し(U字型曲線)、PBの発がんには無作用量が存在することが明らかになった。さらに、NDEA→PBのラット長期二段階発がん実験において、2ppm PB群では肝がんの発生がNDEA単独群に比し有意に抑制された。PBの低用量域では肝におけるCYP3A2の発現低下、8-OHdGの減少、ならびにOGG1の増加が認められた。このようなGST-P陽性細胞巢発生に対する反応曲線は他の非遺伝毒性発がん物質であるDDTや α -BHCにおいても認められた。しかし、dieldrinやsafroleの発がん曲線はこれと異なり、無作用量を有する通常のS字状曲線であった。以上、非遺伝毒性発がん物質には無作用量が存在することが証明された。

低用量の環境発がん物質に対する生体の反応は高用量とは明らかに異なる。遺伝毒性発がん物質の場合、種々のマーカーの反応曲線から発がん物質には實際上、無作用量が存在することが判明した。また非遺伝毒性発がん物質の低用量では発がんが逆に抑制されるというホルミシス現象の存在が示され、無作用量が明らかに存在することが判明した。今後、どのような非遺伝毒性発がん物質にホルミシス現象が認められるかを体系化する必要がある。ホルミシスは生体の適応現象の一つであると考えられ、発がん物質と生体防御機構とのバランスを検討することが今後の課題である。すなわち、吸収、代謝活性化、解毒、排泄、蓄積などの発がん物質の生体内運命、またDNAとの結合能、DNA損傷・修復と修飾、さらにはアポトーシスとの関連を追究する必要がある。

「環境中の前立腺ならびに肝発がん物質の 検出モデルとしてのトランスジェニックラットの確立」 名古屋市立大学医学部 白井 智之

1) 前立腺発がんトランスジェニックラットの作製とその応用

日本でも近年増加傾向が著しい前立腺癌の原因、悪性化要因、治療法、予防法は充分には確立されていない。化学発がん物質を用いたラット実験モデルは一年以上の期間が必要など、モデルとしての有用性はあるものの、短所もある。またすでにトランスジェニックマウスに前立腺癌モデルが存在するが、ラットの方が個体が大きく、充分な組織材料が得られることと、化学発がん物質などによる豊富な蓄積されたデータが存在することから、ラットの前立腺発がんトランスジェニックモデルの作成を試みた。RBおよびp53遺伝子を機能的に不活化し、多くの臓器で発がん作用があることが知られているSV40 T抗原を前立腺組織で特異的に発現させるため