

第 73 回関西実験動物研究会
動物をもちいた発がん研究の最前線

2. 環境発がん物質には閾値が存在するか

福島昭治 (大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学)

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。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り、この点を解決することを意図し、新しい手法による発がん実験を行った。

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 以上で増加を示した。(平坦な立ち上がり曲線)。また、H-ras 遺伝子の変異率は 10ppm 以上の MeIQx 投与で増加した。したがって、MeIQx の発がんにはある程度の無作用量が存在することが強く示唆された。

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 の作用には閾値が存在することが明らかになった。PB の低用量域では肝における CYP3A2 の発現低下が認められ、GST-P 陽性細胞巢の出現と相関していた。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。

以上、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り、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た。今後、どのような非遺伝毒性発がん物質にこの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。