

第3章

環境化学物質による発がん

福島 昭治，前川 昭彦

環境中には多数の化学物質が存在し、ヒトは医薬品をはじめ種々の目的にそれらを使用し、社会生活をエンジョイしてきた。一方、それが人々の健康に障害になっている面があることも事実である。話題を発がん性のみ限ってみても、イギリスの疫学者であるドール (Doll)¹⁾ はヒトがんの発生原因の約80%は環境中に存在する化学物質 (これには食事で摂取する天然の物質やタバコなどの嗜好品に由来するものも含まれる) に求められると述べている (ドールの学説と消費者の意識の間での原因物質の違いについては「本章6. おわりに」を参照) (図3.1)。したがって、空気、食物、飲料水、タバコなどに含まれている発がん物質や、発がん性が指摘されている医薬品、農薬などの化学物質がヒトのがん発生に実際に重大な影響を及ぼすのか、またそうだとすればそれはどの程度なのかなどの問題は、医学的にもまた社会的にもきわめて重要な課題である。さらに、現在もなお、医薬品、農薬および工業製品などを用途として多数の化学物質が新たにつくられている。それらの発がん性はどうか、また、発がん性があるとしたらそれはどの程度なのかは開発にあたってきわめて大きな課題である。

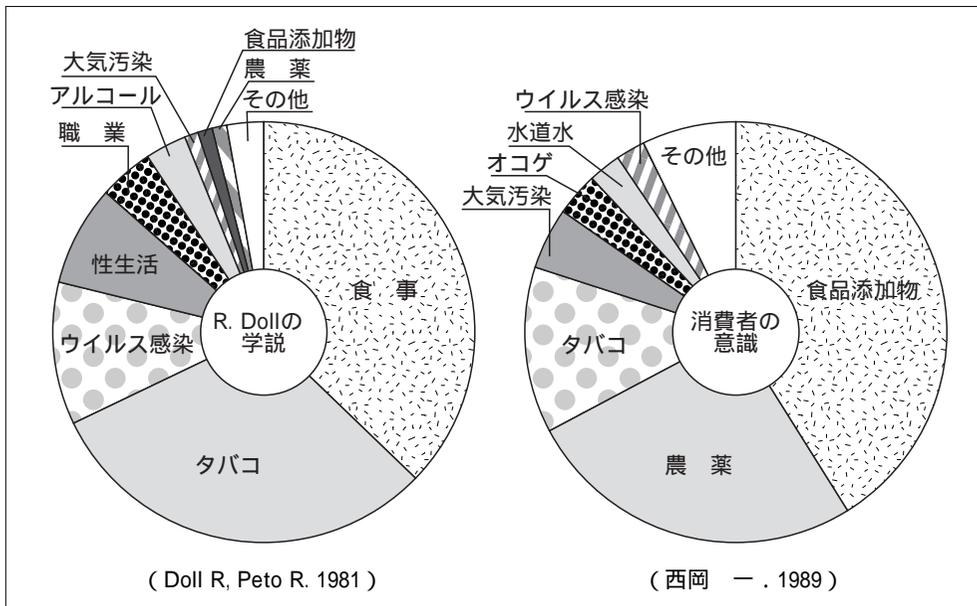


図3.1 がんの原因

表 3.1 発がん試験法

動物	：2種以上の雌雄動物（ラット，マウス，ハムスター）
年齢	：5～6週齢
動物数	：各群雌雄各50匹以上
投与経路	：原則としてヒトが曝露される経路
用量	：最大耐量を最高用量として，公比2から3で三段階以上，別に対照群をおく
投与期間	：ラットでは104週間（24か月）以上130週間（30か月）以内，マウスおよびハムスターでは78週間以上104週間（24か月）以内

環境化学物質のヒトに対する発がん性リスク・アセスメント（risk assessment）は，大きく4つの段階，すなわち 有害性確認（hazard identification），曝露アセスメント（exposure assessment），有害性または用量反応アセスメント（hazard or dose-response assessment），リスク判定（risk characterization）に分けられる²⁾．有害性確認は対象物質のヒトおよび動物での発がん性および関連データの定性的評価であり，曝露アセスメントは曝露が予想されるヒトの数，予想される曝露形式，曝露量や曝露期間が対象となる．有害性または用量反応アセスメントは有害性確認で検討したヒトおよび動物での発がん性のデータをもとにしての発がん強度の定量的検討であり，最終的にこれらを含めたすべての情報を総合し，当該物質のヒトにおける曝露経路での発がんリスクを評価することになる．

ここでは環境発がん物質のヒトに対するリスク評価について，特に有害性確認，および有害性または用量反応アセスメントを中心に述べる．

1．有害性確認：発がん物質検索法

化学物質の発がん性の有無確認は実験動物を用いる発がん性試験のデータと疫学データのもとに行われる．

1.1 動物実験手法による検出

1.1.1 発がん性試験法

実験動物を用いた発がん性試験（長期試験）は，ヒトでの発がん性を予知する目的で実施されている（表3.1）．一般に5～6週齢の雌雄ラット，ないしマウスを用いて実施される．最大耐量（最小の毒性を出す最大の量，MTD）を最高用量とし，1.5～2年間の長期にわたって被験化学物質が投与される．病理学的に腫瘍，特にがんの発生頻度をもって発がん性が判断される．

発がん性評価は化学物質の発がん性に関し，質的には種差がなく，量的には種差があり，またヒトは発がん物質に対して最も感受性が高いという前提に基づいてなされ，かつ疑陰性という結果を避けるために2種の動物を用いて実施される．

ラットやマウスを用いて発がん性試験を最も広範に行ってきたのは米国国立がん研究所/国家毒性評価計画 (National Cancer Institute/National Toxicology Program: NCI/NTP) で、その結果は “NCI/NTP Technical Report Series (Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity)” として刊行されてきている。注目されるのは発がん性を示す化学物質の54%は肝を標的にしていることである。世界保健機関 (WHO) の付属機関で、フランス・リヨンにある国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) の評価でも約60%が肝に発がん性を示す。

動物を用いた試験の妥当性はIARCの評価で、ヒトへの発がん性が明らかにされた化学物質のほとんどが、動物でも同様にがん発生を誘発することが証明されているという事実に基づいている。後にも述べるように (本章「2.1 遺伝毒性に基づく分類」参照)、発がん性化学物質は変異原性を含む遺伝毒性の有無により、遺伝毒性発がん物質 (genotoxic carcinogen) と非遺伝毒性発がん物質 (non-genotoxic carcinogen) に大別される。古くより発がん性が知られている化学物質の多くは遺伝毒性発がん物質である。しかしながら、近年、安全性試験の適性実施規範、Good Laboratory Practice (GLP) 規制のもと、国際的な発がん性試験実施基準に従って、種々の化学物質の発がん性が検討された結果、試験での陽性結果が必ずしもヒトにおける発がん性を真に反映しているとはいえないことがわかってきた。特に種々の薬理作用を有する医薬品でそのような例が多く見られ、それらの多くは遺伝子変異を誘発しない非遺伝毒性発がん物質である。また、マウスにおける肝発がん性はヒトに外挿できないのではとの意見が最近出されている。それゆえ、動物試験でのリスク評価にあたっては、発がん性が単に陽性、陰性の判定だけでなく、ヒトへの外挿の観点からの評価がより重要となってきた³⁾。

齧歯類でのデータがヒトに外挿できない例のひとつとしてよく知られているのが、ペルオキシゾーム増生作用と肝腫瘍である。クロフィプレートなど種々の抗脂血症剤は、経口投与でラットやマウス (特に雄) に肝腫瘍を発生させる。ペルオキシゾーム数が増加することにより、肝細胞腫瘍が発生すると考えられている。このような肝ペルオキシゾーム増生作用を有する物質は、ほかに WY-14643 やジ(2-エチルヘキシル)フタレートやトリクロロエチレンなどがあり、その作用は必ずしも化学構造には関係していない。一方、このような現象はヒトやサルでは証明されていないか、きわめて弱いとされている。

また、B6C3F₁系マウスを用いた発がん性試験で、いくつかの化学物質、特に有機塩素系農薬などの肝薬物代謝酵素を誘導するような物質で肝腫瘍の発生が増加した。薬物代謝酵素誘導剤の代表的な物質であるフェノバルビタール (PB) では B6C3F₁マウスに肝腫瘍を発生させるが、このマウスは肝がん好発系のC3Hを親としているため、肝は遺伝的にイニシエーション (起始) された状態と考えられ、PBはその発生をプロモーション (促進) したものと考えられている (Box 3.1)。

Box 3.1 発がんの2段階説

イニシエーション：起始，発がんの引き金というべき初期の反応．

プロモーション：促進，発がんにおいてイニシエーションによって生じた初期の変異細胞からがん細胞が出現し，増殖を促進する段階．

そのほかにも，齧歯類におけるプロラクチンと乳腺腫瘍， α_2u グロブリンと雄ラット腎腫瘍，抗甲状腺剤とラット甲状腺腫瘍，H2拮抗剤やプロトンポンプ阻害剤のような胃酸分泌抑制物質とラット腺胃カルチノイド， β -アドレナリン受容体刺激剤とラット卵巣間膜腫瘍，高カルシウム血症とラット副腎髄質細胞腫，トリプシンインヒビターとラット膵腺房細胞腫瘍など，いくつかの例が知られている．

それゆえ，発がん物質，特に非遺伝毒性発がん物質については，発がん性試験結果をヒトに外挿する際，発がん機序を十分に解析する必要がある．化学物質のヒトでの発がんリスク評価を考えるうえで，遺伝子障害性の有無は必須であり，発がん物質の一律使用禁止を定めた米国の規制（デラニー条項）の見直しにつながっている⁴⁾．また，IARCでは発がん物質のヒトへの外挿にあたって，その機序解明が重要であり，齧歯類での発がん機序がヒトでのそれにあてはまるかどうかを明らかにすることが，発がん物質のIARC分類（本章「2.5 IARC分類」参照）における重要事項としている．

1.1.2 中期発がん性試験法

発がん性試験は長期間を要し，検索できる化学物質数に限りがある．また，試験に費やす時間や検体の節約，試験コストの低減化の面からみても見直しが求められてきた．したがって，毒性学，特に発がん性の研究の進歩にそって，発がん性を早期に検出する代替試験法の開発が従来から叫ばれていた．このような機運の折に，1997年，日，米，欧三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が開催され，発がん代替試験法として，ラットを用いる肝中期発がん性試験法（イニシエーション プロモーションモデル）と多臓器中期発がん性試験法，遺伝子改変動物を用いる法，および新生児期曝露法などが推奨された．

1) イニシエーション プロモーションモデルに基づく中期発がん性試験法

化学発がん物質による発がん過程として，イニシエーションとプロモーションという2つの過程からなる発がんの2段階説が一般に認められている．遺伝毒性発がん物質はイニシエーションおよびプロモーション作用の両作用を，非遺伝毒性発がん物質あるいはプロモーターはプロモーション作用のみを持つと理論的に解釈されている．

現在，肝を標的とする中期発がん性試験法がすでに確立されている．前述したようにIARCの報告によると，検索された化合物のうち発がん性が認められた化合物の約60%は肝を標的としており，

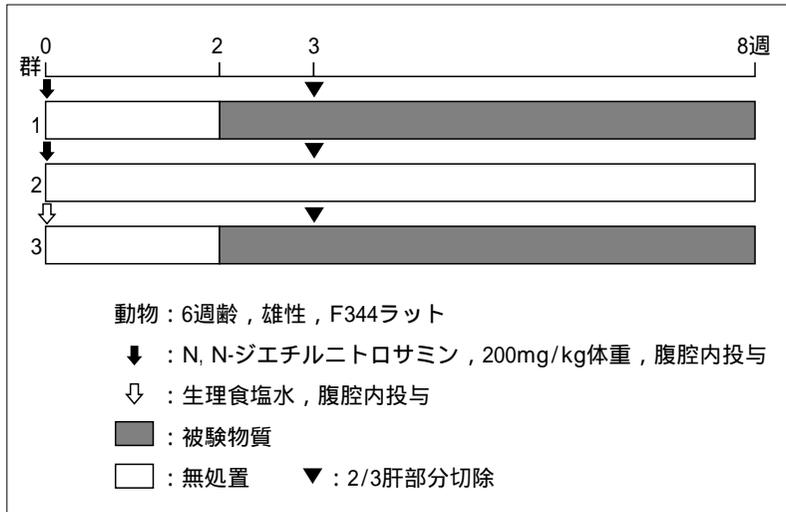


図3.2 ラット肝中期発がん性試験法（伊東法）

発がん性検索においては肝は重要な臓器である。

a. ラット肝中期発がん性試験法

伊東ら⁵⁾は図3.2に示すラット肝中期発がん性試験法を考案した。この方法では、肝前がん病変のマーカーである胎盤型グルタチオンS トランスフェラーゼ（GST-P）陽性細胞巢の出現でもって発がん性を判定する。この伊東法での結果と長期発がん性試験とのそれが一致することが確認されており、肝発がん性のみならず、その強度も予測することが可能である。また、陽性率が発がん率と一致するのみならず、偽陰性がないという結果が得られている。肝部分切除を行うため技術的に困難さを伴うが、8週間という短期間で被験物質の肝発がん性を予測できる点は、コスト、期間、検索化学物質の数と量などの点から大きな魅力である。将来、一般に汎用されることが期待され、『カセレットとドールの毒性学』⁶⁾という著名な教科書にも記載されている。

b. ラット多臓器中期発がん性試験法

ラットの肝のみならず、種々の全身諸臓器の発がん性を一括して検出する系が多臓器中期発がん性試験法である（図3.3）⁷⁾。5種類の発がん物質を用いて、主要臓器の多くをイニシエートし、それにより種々の臓器における発がん性を1個体を用いて総合的に検出することを特徴としている。しかし、動物の飼育観察期間がほぼ30週間と、肝中期発がん性試験法に比較して長いのが欠点である。現在までに、この方法を用いていくつかの発がん物質が見出されているのみならず、がん予防物質の検出にも利用されている。特に、がん予防物質の場合、予防標的臓器以外に発がんを促進する臓器があってはならず、その検討を1個体で検索できる有用な手法である。

2) 遺伝子改変動物を用いる法

最近の知見として、遺伝子改変動物を用いての発がんデータの蓄積がなされつつある。例えば *p53* ノックアウトマウスでは膀胱、食道、皮膚などに発がん感受性が強いという成果が得られてい