

〔講演要旨〕

発癌メカニズムの解明において環境分析技術に期待するもの

講師 名古屋市立大学医学部教授

伊 東 信 行

昭和58年度東海近畿北陸支部総会（昭和58年9月8日神戸市舞子ピラにて）において、次の2つのテーマで学術講演が行われた。(1)化学物質と環境、(2)発がんメカニズムの解明において環境分析技術に期待するもの。(1)については詳細な原稿を、また(2)については簡明、魅力的な講演要旨（支部まとめ）を板野支部長より届けられた。編集協議の結果、(1)については本号に総説として掲載することにしましたので、ここでは伊東教授の講演要旨を記します。ご必読を期待します。（編集委員 T記）

与えられたテーマについて具体的なお答えになるかどうか問題ですが、私どもの教室で行っております発癌実験の成績をもとに、発癌に関する今日的な見解を紹介できればと思います。併せて、癌というものを直接みたことのない方のために、人および動物の癌のスライドを多数用意してきましたので、それをご覧になって癌への理解を深めていただければ幸いと存じます。

煙草と癌

わが国の癌死亡は脳血管死を追抜き、いまや死亡原因の第1位となりました。なかでも胃癌が多く、癌の約半数を胃癌が占めています。しかしながら最近、胃癌は次第に減ってきており、ことに若い世代の胃癌減少が注目されます。子宮癌も減ってきました。

一方、肺癌の増加は目覚ましく、これと煙草とが癌に関係することは、すでにいくたびとなく指摘されてきたことであります。煙草消費量の年次増加、これに20年遅

れて肺癌の死亡曲線は見事に一致します。そして多くの統計は非喫煙者よりも喫煙者に、肺癌ばかりでなく口腔、咽喉頭、食道などの癌も多いことを示しています。

最近日本で女性、ことにキャリアウーマンを中心に若い女性での喫煙が目立ってきましたが、いずれ女性の肺癌もそれに応じた増加を示すことは明らかであります。さらに、煙草で大切なことは passive smoking の影響と、経胎盤移行であって、特に妊娠初期の女性とそれを取巻く人々は、このことを銘記しておかねばなりません。

発癌要因

癌の原因の80%以上は化学物質によるものとされており、これらが主として経口的・経気道的に吸収されて発癌にいたります。そのさいヒトのライフスタイルとの関係が深く、そのきよくたんな例が職業癌であります。最近ではベンチジンと塩ビモノマーが話題になりました。

表1 ヒトに発癌性のある化学物質

4-Aminobiphenyl	Diethylstilbestrol
Arsenic and certain arsenic compounds	Underground haematite mining
Asbestos	Manufacture of isopropyl alcohol by the strong acid process
Manufacture of auramine	Melphalan
Benzene	Mustard gas
Benzidine	2-Naphthylamine
N, N-bis (2-chloroethyl) -2-naphthylamine (chlornaphazine)	Nickel refining
Bis(chloromethyl) ether and technical grade chloromethyl methyl ether	Soots, tars and mineral oils
Chromium and certain chromium compounds	Vinyl chloridls

(IARC, 1979)

表2 ヒトに発癌性の疑いの強い化学物質

Aflatoxins	Cyclophosphamide
Cadmium and certain cadmium compounds	Nickel and certain nickel compounds
Chlorambucil	Tris (1-aziridinyl) phosphine sulphide (thiotepa)
Acrylonitrile	Dimethylsulphate
Amitrole (aminotriazole)	Ethylene oxide
Auramine	Iron dextran
Beryllium and certain beryllium compounds	Oxymetholone
Carbon tetrachloride	Phenacetin
Dimethylcarbamoyl chloride	Polychlorinated biphenyls

(IARC, 1979)

ベンチジンによって膀胱癌ができるということが分つてから、先進国ではその生産を止めています。輸入で間に合っているのですが、ベンチジンを生産している中進国では、タテマエとして60才以上の高齢者をその作業にあてています。潜伏期を配慮してのことでしょう。

塩ビモノマーによる肝肉腫はヨーロッパで多発しましたが、日本で知られているのはただの1例です。これは彼等の作業環境の違いというよりも、現業は一生現業で終るといふヨーロッパに対し、日本では工員→班長(係長)→課長と順次昇進し、現場で働らく期間が相対的に短いと説明されます。

フランスのリヨンにあるIRCAは1979年に、ヒトに対して明らかに発癌を示すものと、疑いの強い物質それぞれ18種を示しました(表1, 2)。表2のアフラトキシンはピーナツなどに寄生するカビの産生毒で、実験動物の肝・腎・腸などに癌を作ります。既知の発癌物質としては最も強力なものとされており、当然ヒトにも発癌させ得ると思われれますが、ただヒトでの証明、疫学的事実がないばかりに疑いとされているにすぎません。

ここで動物実験から発癌性ありとするためには、以下の条件のどれかを満たさねばなりません。①対照群にないような癌ができる。②対照群では僅かの発生であったものが、高率に発生する。③対照群では少数の臓器の癌にすぎなかったが、多数の臓器に認められる。④対照群

表3 ニトロソ化合物と人癌発生原因

1	ニトロソ化合物はほとんどの動物に強い発癌性を示す
2	人体とほとんど同じ癌を動物に作りうる
3	経胎盤的に発癌効果がある
4	生活環境中に存在する
5	ニトロソ化合物の前駆体が多く胃で生成できる

と同種の癌ではあるが、はるかに早い時期に発生する。

私たちの身边には多数の発癌物質が存在します。大別すると1)アフラトキシンのような微生物の産生毒, 2)ソテツ, ワラビ, フキノトウなどの発癌性食用植物, 3)肉や魚の焼け焦げ中のアミノ酸加熱産物, 4)人工発癌物質, 現在使用されている化学物質は1万種以上もあり, そのうち約3千種に発癌性が証明されています。そしてニトロソ化合物ということになりましょう。このうちニトロソ化合物は表3にあげたような理由から, ことに重視されています。

発癌機構

癌は多くの段階を経て長い期間のうちに発生するもので、図1にそのステップを示しました。癌の発生は起始 initiation と促進 promotion の2段階に分けられ、この2つのステップに続く最終コース、すなわちまだ症状を示すにいたらないような小さな癌(前臨床症)が増殖と発育を繰り返し、臨床的に認められるまでの期間を癌の顕在化 manifestation と呼んでいます。

initiation: 生体内に入った発癌物質はそのままか、あるいは代謝活性化されて細胞内に入り、主として核のDNAに損傷を与えます。多くは修復されますが、なか

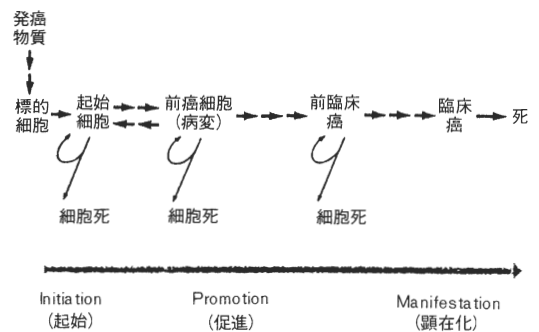


図1 発癌のメカニズムと運命

に修復が充分でないまま細胞分裂が行われ、損傷が固定されてDNAの一次構造の変化として残る、これが、initiationと呼ばれるステップです。

promotion: 前者に引続くステップで、前者が短時間で終了する反応に対し、これは比較的長い期間を必要とします。promotionを起す物質がpromotorで、発癌物質の多くはinitiatorであると同時に強いpromotorでもあります。

initiationに始まりpromotionからmanifestationを経て、疾病としての癌が完成されます。その間に多くの内的因子(種属、性別、年齢など)、外的因子の修飾を受けますが、その中でも大切なのがpromotor、そしてそれに拮抗する抗promotorであります。このinitiationをめぐるpromotorと抗promotorの関係を図2に示しました。initiation作用が強くてもpromotion作用が弱ければ、またはその逆でも癌の発生にはいたらず、あるいは癌が発生したとしても顕在化せず天寿をまっとうすることが可能であります。そしてinitiation, promotionの両作用が弱ければ、前癌病変が成立したとしても癌発生にはいたりません。以上は推論でなく、日常しばしば見受けられる事実であります。高年の人を解剖いたしますと、生前なんの症状もなく2つ3つの癌をもっているといった例が少なくありません。また、80も過ぎた男性は、極めて高率に前立腺癌をもちながら、その多くは癌も小さく無症状であります。癌ができたとしてそれだけでは恐ろしくない、promotorをさげ、抗promotorの作用を借りることが可能であれば、臨床癌に進展することは防げます。癌の予防といえ、単にiniatorを遠去けることのみでないご承知願いたいのであります。

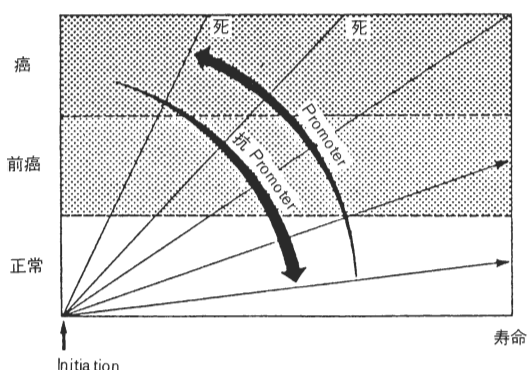


図2 癌の発生における Initiation と Promotion との相互関係

変異原性テスト

ある物質が発癌性を持つか否かということは、まず化

学構造によって推定され、ついでスクリーニングとしての変異原性テスト、最後に2種類以上の動物を用いて決定されます。動物実験では観察期間が2年と長く、少なくとも投与量を3~4とおりとするため、どこでもかきこでも行うというわけにはまいりません。initiationはDNAの損傷でありますから、initiation作用を示すものの多くは変異原性を示します。当初、発癌性と変異原性とは別箇に扱われていましたが、1960年代に入ってから両者の枠は次第に接近し、1970年代中頃には変異原性テストのみで発癌性の有無が分るのではないかと考えられるようになりました。しかしこれは誤りであって、たとえば国立衛生試験所の石館変異原性部長は、変異原性陽性のものうち発癌性を示したものは僅かにその1/3とこのような報告もしております。

表4 ヒトと動物での発癌量の比較

発癌物質	動物	一日量 (mg)	期間 (years)	総量 (g)
α-BHC	マウス	2.5	0.5	0.5
	ヒト	145.0	17.0	828.2
AF-2	マウス	20.0	0.5	3.6
	ヒト	1100.0	17.0	6800.0
Saccharin	ラット	750.0	2.0	547.5
	ヒト	14,500.0	68.0	359890.0

発癌性物質の作用の強さと量との関係

発癌に関しては、その物質の持つ作用の強さと、量を考慮しながら議論をすすめるべきでありましょう。発癌性があるといっても、アフラトキシンとサッカリンとは天と地ほどの開きがあるわけです。この点が曖昧であれば、無用の混乱を招き、徒らに癌の幻影に怯えることだけに終わってしまいます。表4をみてください。BHCは0.5gでマウスに癌をつくりますが、これをヒトにあてはめると828gということになります。サッカリンの発癌性では、ラットの成績から換算すると68年にわたって359kgものサッカリン食べてようやく癌ができるということであります。ワラビで癌になるためには、すべての食餌をアク抜きしないワラビにおきかえ、生涯の半ばに相当する期間、食べ続けねばなりません。

ニトロ化合物はビールの約45%、化粧品の100%に存在し、魚・肉の焼け焦げも発癌物質を含んでいます。しかしいずれもその量はごく少なく、ppbレベルあるいはそれ以下でありましょう。

そこで皆さまには、ある物に発癌性物質を証明したということだけに終らず、必ずその存在量も明らかにしていただかねばなりません。異常な強さ、異常な量ということに注目くださることをお願いして、私の話は終了です。

(文責:板野龍光)