

環境因子によるDNA損傷と発がんリスク評価 ：健康で安全に暮らせる環境と社会を目指して

大学院医学系研究科 環境分子医学分野／平工雄介（講師）

ヒトのがんの大部分は食品、たばこ、感染症、化学物質、太陽紫外線、放射線などの環境因子が原因で起こります。私たちはこれまで、環境・産業化学物質や感染症などにより産生される活性酸素種や活性窒素種によるDNA損傷を介した発がん機構について研究を行ってきました。DNAは遺伝子の本体であり、損傷を受けると突然変異を起こし、がん原遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化を介して発がんをもたらします（図1）。私たちはヒトがん関連遺伝子のDNA断片を作製して実験を行った結果、発がん物質（ベンゼンなど）の代謝物が活性酸素を生成してDNA損傷を起こすことを明らかにしました（文献1）。またこの実験手法で化学物質の発がん性を予知できる可能性を示しました。

慢性炎症は重要な発がん因子であり、世界のがんの約25%に関与すると考えられています。炎症の原因として、感染症や石綿（アスベスト）などの物理化学的因子などが挙げられます。炎症が起こると炎症細胞や上皮細胞から活性酸素・窒素種が産生されてDNAを損傷します。私たちは、炎症により生成されるDNA損傷塩基8-ニトログアニンが炎症関連がんの発生に先駆けて生成されることを、実験動物やヒトの組織を用いて免疫組織染色により明らかにしました。研究対象はタイ肝吸虫による肝内胆管癌、ヒトパピローマウイルスによる子宮頸癌、石綿による肺癌など多岐にわたります（文献2）。石綿に関する研究では、ヒト肺組織中の石綿繊維の量が8-ニトログアニン生成の強さと有意に相関することを報告しました（文献3、図2）。これらの研究から、8-ニトログアニンは炎症関連

がんのリスクを予測する生体指標（**バイオマーカー**）として応用できる可能性が期待できます。

世界保健機関（WHO）の国際がん研究機関（IARC）では様々な環境因子のヒトへの発がん性を評価しており、その結果を評価書（モノグラフ）として発行しています。私たちのDNA損傷に関する論文はIARCのモノグラフに多数引用されています。IARCの発がん性評価は世界各国の環境衛生や産業衛生などの政策を決める上での参考とされており、このような形で私たちの研究成果が社会に還元されています。

最近では石綿に加えて、黄砂あるいは産業現場で使用する金属化合物や炭素などの微粒子による呼吸器疾患に関連する研究を行っています。これらの物質は吸入すると肺に蓄積し、慢性炎症を起こして発がんや線維化などの疾病を起こす可能性があります。現在、遺伝子やマイクロRNA（遺伝子の発現を抑制する小分子）の発現を**マイクロアレイ**により網羅的に解析する先端的な手法を導入して、有害物質が疾病を起こすメカニズムを解明し、曝露量や疾病のリスクをできるだけ早期に評価するバイオマーカーの開発を目指しています。このような研究をさらに発展させ、私たちが健康で安全に暮らせる環境と社会の構築に貢献していきたいと考えています。

参考文献

1. Kawanishi S. and Hiraku Y. Antioxid. Redox Signal. 8 : 1047-1058 (2006)
2. Hiraku Y. et al. Ann. NY Acad. Sci. 1203 : 15-22 (2010)
3. Hiraku Y. et al. J. Occup. Health 56 : 186-196 (2014)

図1：環境因子によるDNA損傷と発がん

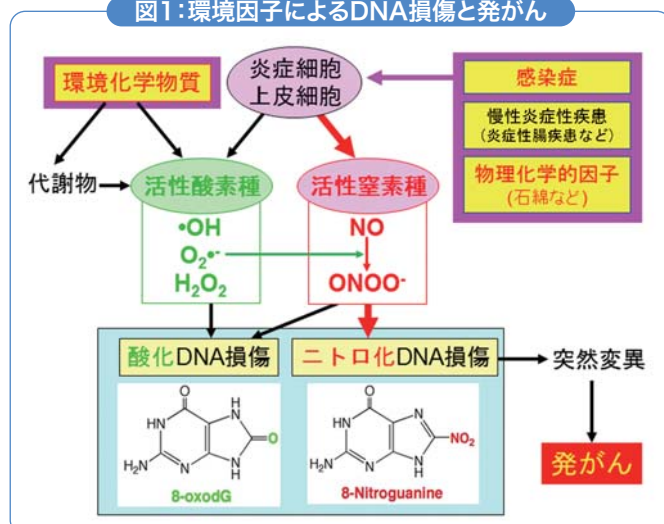


図2：石綿曝露を受けたヒト肺組織（左）と8-ニトログアニン生成（右、蛍光免疫染色による）

