



日時 : 2011年5月1日(日)13:00~15:00(予定)
場所 : 東京大学 教育研究棟 13F・第6セミナー室
(〒113-8654 文京区本郷7-3-1 東京大学内)

総合司会 森 まどか (アナウンサー)

司会 中釜 斉 (国立がん研究センター)
辻 篤子 (朝日新聞 論説委員)

1. 「序論:環境発がん研究の現状」
若林 敬二(静岡県立大学)
2. 「 μm 多層カーボンナノチューブによる中皮腫発癌の考察」
菅野 純(国立医薬品食品衛生研究所)
3. 「アスベスト発がんの解明からその予防へ」
豊国 伸哉(名古屋大学)
4. 「環境発がんとDNA損傷」
梶村 春彦・松田 友成(浜松医科大学・京都大学)
5. 「統括:次世代の環境発がんを考える」
樋野 興夫(順天堂大学)

市民公開講座ですので事前の参加申し込みは必要ございません。
多数のご来場をお待ち申し上げます。

「次世代の環境発がんを考える会」

司会： 中釜 斉（独立行政法人 国立がん研究センター 研究所）
辻 篤子（朝日新聞 論説委員）

がんは、様々な環境要因への曝露により細胞に惹き起される遺伝子の質的異常や遺伝子発現の量的異常が多段階的に蓄積することにより発生する。しかし、ヒト発がんの直接的な原因として特定されている物質は殆どなく、正常細胞からがん発生に至るプロセスは未だ謎の多い未解決の領域である。発がんの直接的原因となる物質やこれらの物質による変異誘発に関わるメカニズムの解明は決して容易でない。これらの問題を解決するためには、環境要因によるDNA 付加体形成の網羅的解析（アダクトーム解析）と、その成果に基づいた前向きの疫学研究が必須である。アスベストやナノ粒子による発がんは、原因物質が代謝されずに体内に安定的に存在するために、発がん過程を経時的に観察できる可能性があり、環境要因への曝露から発がんまでのプロセスを詳細に解析するための重要なモデルとなることが期待される。アダクトーム解析に加え、一分子シーケンス技術が現実のものとなることにより、近い将来にはDNA 付加体の標的遺伝子を同定できる可能性も期待できる。がん発生の高危険度集団の捕捉や効果的な発がん予防法を開発するために重要な『発がん研究』は、今まさに新たな世代を迎えようとしていると言える。

1.「環境発がん研究の現状」

若林 敬二（静岡県立大学 食品栄養科学部）

がんは遺伝子の病気であり、長い年月をかけて、我々の身の回りにある多くの発がん因子が各々に作用しあって、がん発生に関与する数多くの遺伝子を少しずつ傷害しつづけた結果、がんが発生してくるものと考えられる。しかしながら、どのような環境変異原・がん原物質がヒトがんのどのような遺伝子変異に関与しているかについては、あまり良く判っていないのが現状である。中国やアフリカの一部の地域で、アフラトキシンB1曝露がヒト肝臓がんのp53の変異を誘発していることが報告されている。しかしながら、このような状況は先進諸国ではあまり起こり得ないものと思われる。一方、我々の身の回りで日々起きている、膵臓がんのK-rasの変異を引き起こす物質は何か。肺線がんのEGFRの変異を引き起こす物質は何か。乳がん、前立腺がんの発生に関与するホルモン以外の要因は何か。……これらの疑問に対し明確な答えは、すぐに出てこない。すなわち、ヒトの発がん要因の本質はよく判っていない部分が多いと思われる。より良いがん予防法を探し求めるためには、ヒトの発がん要因を詳細に検索する必要がある。環境発がん研究の現状を分析し、今後の方向性や意義等について討論したい。

2.「 μm 多層カーボンナノチューブによる中皮腫発癌の考察」

菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部）

中皮腫発がん性の高い粒子の、大きさ、型、及び特性については、すでに30年以上前から報告されており、長さが5~20マイクロメータ、直径が100nm前後、かつ生体内で十分に安定であるという特徴を持つ。多層カーボンナノチューブ(MWCNT)にはこの条件に該当する繊維状粒子を含むものがある。実際に、p53ヘテロ欠失マウスの腹腔内にこれを投与したところ、陽性対照のクロシドライト(青石綿)と同様に悪性中皮腫が誘発された(J Tox Sci 33:105, 2008)。更に用量相関試験を実施し、低用量群まで用量相関性をもって悪性中皮腫が誘発された(投稿中)。これらは、炭素から構成される繊維状粒子もアスベスト発がんのメカニズムを共有することを強く示唆している。まずは労働環境及び市場における曝露を厳重に制御するのが賢明であろう。ナノ材料のような新規物質は、「ヒトに対する本格的曝露がまだ始まっていない」ので、曝露評価は困難である。この段階で、有害性(hazard)同定・有害性評価の情報、特に、慢性的な毒性の情報を製品開発計画に的確にフィードバックする事は可能である。「根拠」に基づいた「科学的蓋然性」に依拠した法的規制を含む行政判断を下すことには大きな意義があると考えられる。

3.「アスベスト発がんの解明からその予防へ」

豊國 伸哉（名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学講座 生体反応病理学）

アスベストはその耐熱性や耐腐蝕性より奇跡の鉱物と呼ばれ、経済性もあいまって、第2次世界大戦以後盛んに使用された。しかし70年代より悪性中皮腫との関係が強く疑われるようになり、1987年にはIARCから確定的ヒト発がん物質と認定を受けた。アスベストによる中皮腫発がんは30~40年ともいわれる極めて長い潜伏期間を有するのが特徴である。私たちは、すでにアスベストに曝露された方々の中皮腫発がん予防を目指して、実験動物を使用してアスベストによる中皮腫発がん機構解明に取り組んでいる。その最新のデータを紹介する。ラット腹腔内に各アスベスト繊維を投与すると、2年以内にほぼ全例で中皮腫発生を認め、鉄のフリーラジカル発生触媒性を増加させるニトリロ三酢酸の投与は発癌に要する期間を有意に短縮した。中皮腫のゲノムDNAの変化を探索すると、ヒト中皮腫や酸化ストレス誘発動物モデルと同様にCDKN2A/2Bが抑制遺伝子のホモ欠損を90%以上に認めた。種々の証拠より、アスベスト発がんには局所の鉄過剰が重要な役割を果たしていることが示唆され、除鉄が中皮腫発がんの予防標的として期待される。

4.「環境発がんDNA損傷」

相村 春彦（浜松医科大学・医学部・病理学第一講座）

松田 友成（京都大学工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター）

環境中の化学物質による発がん実験は、歴史的にも本邦で特に、進んでおり、種々の知見が蓄積している。化学物質がDNAに共有結合をつくることによりDNA 付加体(DNAアダクト)をつくり、変異をおこし、細胞をがん化に導くということが多数の事例で証明されている。動物に非常に強く、また、制御可能なややかたでがんを起こす化学物質が知られている。いっぽう、ヒトが生活のなかで曝露するような化学物質、あるいは生活習慣によって生じる化学物質の、何が、どのくらいの量でヒトの発がん実際に結びついているかについては、直接的情報が少なかつたきらいがある。ヒト組織中のDNAは変異原性の獲得も含めた種々の化学的修飾をうけていると思われる。その詳細を知るために、最近試みている、網羅的DNA付加体検索(アダクトームアプローチ)を紹介したい。

5.「総括:次世代の環境発がんを考える」

樋野 興夫（順天堂大学医学部病理・腫瘍学）

『病理学の父』ウィルヒョウ(Rudolf Virchow:1821-1902)は、癌の『刺激説』を提唱し、癌細胞は正常細胞からtransformする(癌は細胞が分裂して出来る)と考えた。この有名な説の刺激作用の本質が如何なるものかは、現代でも未だ十分理解されていないように思う。

『日本の病理学の父』山極勝三郎(1863-1930)がウィルヒョウの下に留學し、のちに「刺激説」のつとりウサギの耳にコールドタールを『塗り』世界で初めて扁平上皮癌を作ること成功した(1915年)。人類開關以来癌はあるが、人工的に癌を作ったのはまだ100年も経っていない。その後、1932年、吉田富三(1903-1973)はオルトアミノアゾトルオールをラットに『食べ』させ、世界で初めて内臓癌(肝癌)を作った。

この様に、日本は世界に誇る化学発癌の創始国である。山極勝三郎、吉田富三の一つ一つの命題は、今日の癌研究の命題でもあり、将来のそれでもある。

日常生活を営む環境に含まれる有害因子に曝露されることに起因する発がん、いわゆる『環境発がん』を未然に防ぎ、安全に安心して健康な生活をおくることができる社会を構築するために、候補因子のリスク評価法を確立しリスクマネージメントを適切に実行するとともに、疾患の早期診断法を確立し国民の健康の向上に寄与することを目的として「次世代の環境発がんを考える会」を発足した。