

## 環境の発ガン物質に対するヒト曝露の研究

早津彦哉

岡山大学薬学部

## はじめに

細胞の活動は遺伝子の持つ情報によって制御されている。細胞が無限に増殖してゆくのがガンであるが、これは遺伝子が傷を受け、変化してしまったためである。遺伝子に傷をつける原因物質のうちでも、環境中にある変異原物質が大きな問題となっている。ヒトがこのような物質に曝露されることがヒトのガンのひきがねとなっていると考えられている。このような曝露を調べることが少しずつ可能になってきた。今回は、筆者自身の研究結果を中心に述べてみたい。

## 1. ガンは「遺伝子の病氣」

人間のガンについて、分子レベルでの研究の進歩はめざましいものがある。ヒトの大腸ガンの細胞が、同一人物の正常細胞と比べて、その遺伝子DNAに突然変異が起きていることが見つかった。突然変異はDNA中の塩基の配列が変ることによって起るが、このガン細胞中の特定のDNA領域に複数の塩基配列の変化が見出された。そして面白いことには、ガン細胞の悪性度が低いほど配列変化は少なくなっていた。この事実から、人間のガンは遺伝子の突然変異が複数回（5回ほど）段階的に起こることによって発生することが推定されている。

## 2. ガンの原因

それでは何が原因で遺伝子の変化が起こるのだろうか？まず、人間のガンの原因にはどんなものがあるかという点、その大部分は環境の因子とされており、とくにタバコとか食事が大半の原因と考えられている。環境因子が重要と考えられてい

る大きな根拠の一つは、日本人でハワイに移住した人々がかかるガンの特徴がある。日本人は胃ガンが多く、大腸ガンは少ない。一方米国ではその逆で、大腸ガンが多く、胃ガンは少ない。ハワイに移住した日本人は、ちょうどその中間の型を示す。二世の人達はもっと米国人型に近づく。このことは、かかるガンの種類が環境因子によって変化することを意味し、摂取する飲食物中にその原因があるのではないかと疑わせるのである。

動物を用いて発ガン実験をすることによって、いろいろな発ガン物質が見つまっている。人間の食べ物の中に存在するもので発ガン性のわかっている物質はかなりの数に上っている。穀物につくある種のかびが産生するアフラトキシン B1は、強い発ガン性を動物に対して示すことがわかっている。最近の研究によると、アフラトキシン B1で汚染された食物を食べる機会が多いアフリカの一地域で、肝臓ガンが風土病のように沢山起こり、そのガン細胞のDNAは、まさにアフラトキシン B1の作用で起こることが予想されるような塩基変化が起っていることが見出されている。

## 3. 発ガン物質の検出

動物を使った発ガン実験は時間もかかり、人手や費用も大変である。そこで、遺伝子に傷をつけて突然変異を起こす性質を指標にして発ガン性を知ろうという考えに基づき、突然変異を起こす力「変異原性」を調べることが多くの化学物質についてなされた。変異原性の有る無しは、バクテリアを用いたテストによって、数日以内に判定できる。このようなテストの中から見出された発ガン物質の中で重要なものに、食べ物の焼けこげに含まれる「ヘテロサイクリックアミン」と呼ばれる

一群の化合物がある。これは、わが国の国立ガンセンター研究所の杉村博士らの業績で、現在世界的に多くのガン学者達がこの発ガン物質の研究をしている。

私と私の共同研究者達は、ヘテロサイクリックアミンを簡単に分離する方法、ブルーコットン法、を考案し、この手段は現在広く用いられている。

#### 4. ガンの予防

ガンが遺伝子の病気であるなら、遺伝子に傷がつかなければガンにならないと期待される。簡単に実験できるバクテリアを使って、化学物質の突然変異作用を妨害する因子を探ることができる。私達自身いろいろなポルフィリン類がヘテロサイクリックアミン類を捕捉する作用があること、それによって変異作用の抑制をすることを見出している。緑黄色野菜がガン予防に役立つといわれているが、葉緑素にはヘテロサイクリックアミン捕捉作用があることも見出した。これらの研究の中で用いる技術としてブルーレーヨン吸着法が役立っている。すなわち、熱こげを含む食事をしたとき、尿中の変異原性が上昇することがブルーレーヨン吸着法を用いることによってわかるが、この上昇がクロロフィリンの同時摂取によって抑制されることを明らかにすることができた。世界的にはこういった「Prevention」の研究は始まってからまだ日が浅く、現在発展しつつある分野である。日本特有の飲み物の一つである緑茶にも、ガンを防ぐ力があることが見付き、話題になっているが、私達は緑茶成分のEGCGに変異原抑制作用があることを見出し、その作用機構を研究している。

ガンにならないように予防するほうが、なってしまって手術したりして苦しむことがないのではなかろうかと願っている。

#### 付：「ブルーコットン、ブルーレーヨンの変異原研究への利用」

ブルーコットンは水溶性銅フタロシアニン誘導体をセルロースに共有結合を介して固定したもので、多環性化合物を選択的に吸着する性質を持つ

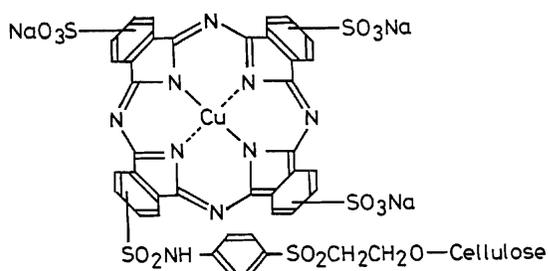


図1. ブルーコットン、ブルーレーヨンの構造

(図1)。この吸着は水溶液中で起こり、有機溶媒中ではおこらない。従ってブルーコットンにより環境粗材料からの多環性物質の吸着を水溶媒中で行ない、吸着した物質を有機溶媒で溶出して回収できる。溶出溶媒としてはメタノールに濃アンモニア水を50：1の割合で添加したものが最も一般的に用いられるが、それで溶出困難な場合は、メタノールトリフルオロ酢酸(100：1)を用いればよい。ブルーコットンは脱脂綿に銅フタロシアニンが10  $\mu\text{mole/g}$  固着したものが、最近の改良型であるブルーレーヨンは、非晶性レーヨンに色素が30  $\mu\text{mole/g}$  含有されていて能力が高い。

環境中の変異原性、発がん性物質には3環以上の多環構造を持つものが多くあり、ブルーコットン(レーヨン)はこれらをターゲットとした吸着濃縮法として用いられる。操作の簡便性、濃縮度の高さ等が特徴であり、目的物を純化しようとする場合、濃縮の第一段階として好適である。

これを用いて、食べ物の中の変異原物質の同定や定量をはじめとして、ヒト尿や糞便中の変異原物質の抽出、河川水の変異原物質の検出などが可能である。参考文献として総説類を下に記す。

#### 参考文献

- 1) Hayatsu, H.: Blue cotton-Broad possibility in assessing mutagens/carcinogens in the environment. in *Advances in Mutagenesis Res.* (Obe, G. Ed.) Springer, Berlin, Vol. 1. pp. 1-26 (1990).
- 2) Hayatsu, H., et al.: Methods for separation and detection of heterocyclic amines, in *Mutagens in Food: Detection and Prevention* (Hayatsu, H. Ed.) CRC Press, Boca Raton, pp. 101-112 (1991).

- 3) Hayatsu, H. : Cellulose bearing covalently linked copper phthalocyanine trisulfonate as an adsorbent selective for polycyclic compounds and its use in studies of environmental mutagens and carcinogens, *J. Chromatography*, 597, 37—56 (1992).
- 4) 早津彦哉 : 「青綿」による環境変異原の検索, *現代化学*, 1984年8月号, pp. 26—31.