発がん物質の鍵となる特性 発がんメカニズムの根拠となるデータの統合

Martyn T. Smith(1), Kathryn Z. Guyton(2), Catherine F. Gibbons(3), et.al

翻訳:五島廉輔、五島綾子、上田昌文

原題:Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis

http://ehp.niehs.nih.gov/15-09912/

『環境健康展望』124巻6号2016年6月

Environ Health Perspect, volume 124, issue 6, June 2016

著者: Martyn T. Smith,1 Kathryn Z. Guyton,2 Catherine F. Gibbons,3 Jason M. Fritz,3 Christopher J. Portier,4* Ivan Rusyn,5 David M. DeMarini,3 Jane C. Caldwell,3 Robert J. Kavlock,3 Paul F. Lambert,6 Stephen S. Hecht,7 John R. Bucher,8 Bernard W. Stewart,9 Robert A. Baan,2 Vincent J. Cogliano,3 and Kurt Straif2

所属: 1Division of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA; 2International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 3Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, and Research Triangle Park, North Carolina, USA; 4Environmental Defense Fund, Washington, DC; 5Department of Veterinary Integrative Biosciences, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University, College Station, Texas, USA; 6McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, USA; 7Masonic Cancer Center, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; 8National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; 9Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

- ※ 訳文中の段落番号は「原文テキスト」(PDF) との対応付けを容易にするために訳者の方で付したものです。
- 1) 背景:国際がん研究機構(the International Agency for Research on Cancer (IARC))の最近のレビューはヒトに発がん性があるとしてグループ 1 に分類される 100 以上の作用物質についての評価を更新した(IARC Monographs Volume 100, parts A-F)。この任務は困難を伴った。何故ならば、発がん物質のヒトへの曝露の有害性に関する結論を実証するために、機械論的 リデータを評価する一般的な体系的方法が今まで欠けていたからであった。
- 2) 目的と方法: IARC はそれ故に二つのワークショップを招集した。そこでは、国際専門家ワーキン

ググループは 10 箇の鍵となる特性を確認した。それらの特性の一つまたはそれ以上が、ヒトの発がん物質であることが確定した物質に共通して見出されている。

- 3) 考察:これらの特性は、直接関係する機械論的研究の結果を確認し、統合するための客観的なアプローチに論拠を提供するものである。10 箇の特性は、以下に示す作用物質の性能である。1)直接または代謝活性化後に親電子的に作用する、2)遺伝毒性がある、3)DNA 修復を変えるか、またはゲノム不安定性²⁾を生じる、4)エピジェネティック変化 ³⁾を誘導する、5)酸化的ストレスを誘導する、6)慢性炎症を誘導する、7)免疫抑制性である、8)受容体依存効果を調節する、9)不死化を生じる、10)細胞増殖、細胞死または栄養供給を変える。
- 4) 結論:我々は以下の目的で10箇の鍵となる特性の使い方を述べる。一つはエンドポイント4)に関連する体系的文献検索を行うこと、もう一つは確認された機械論的な情報を図形表示することである。次いで、我々はこのアプローチがどのように機能するかを実践的に説明するために、例としてベンゼンとポリ塩化ビフェニル類を活用する。ここで述べられたアプローチは多くの点で米国環境保護局統合リスク情報システムプログラムや米国国家毒性プログラムによって最近実施されたものと類似している。

序論

- 5) 最近、国際がん研究機関(IARC)は、すべてのグループ 1 に属するヒト発がん物質のレビューを完成し、腫瘍部位と発がん機構についての情報を更新した (IARC Monograph Volume 100A-F)。グループ 1 に分類される作用物質の約半数は 25 年以上前に概説されていた。これは機械論的研究が発がん性の評価で卓越したものになる以前のことであった。加えて、より最近の研究は以下のことを実証した。初期の研究で報告された多くのがんの有害性は後になって別の臓器または異なった曝露の筋書きによってがんを発生させることが観察された (Cogliano et al. 2011)。
- 6) Volume 100A-F に情報を収集、更新する場合に、二つの包括的な課題が明らかになってきた。第一に、がんの有害性を速やかに識別する目的で、機械論的データを確認、系統化し、そして要約するために広く受け入れられている体系的方法が容易に入手できなかった。第二に、ヒト発がん物質として立証され、リストに載せられている作用物質は多くの発がん性作用物質と共有する多数の特性を示したことで

あった。多くのヒト発がん物質は多段階の発がん過程の中で様々な生物学的変化を生じながら多様なメカニズムを経て作用する。事実、がんはかってイニシエーター(開始因子)とプロモーター(促進因子)として述べられる特別な化学物質の影響によって成長する多段階の腫瘍であるとともに、原因である作用物質と関連するものとされた。結果として、多段階のがんの発育は遺伝子変化と関連づけられた形態学的な変化と確認された。Hanahan と Weinberg によるがんの特徴 (hallmarks of cancer) についての最近の記述をみると、形態または発がん物質の影響ではなくて、遺伝子発現や細胞シグナル伝達における変化であると明言されている(Hanahan and Weinberg 2011)。これらの特徴はがん細胞や新生物の性質であって、がんを生じる作用物質の特徴ではない。化学発がん物質に起因する腫瘍は変異解析により区別されるかもしれないが(Westcott et al. 2015)、すべての新生物はその特徴 (hallmarks of cancer)を示している。最近のコンピューターを用いた毒性学の研究はがんの特徴の中で標的や経路を変える化学物質が発がん性であるらしいことを示した(Kleinstreuer et al. 2013)。加えて、Halifax プロジェクト特別委員会のメンバーによる一連のレビューは化学物質の低用量及び混合物の発がんの可能性を確認するために特徴的なフレームワークを使用していた(Harris 2015)。

7) 2012年に、フランスのリオンで IARC によって招集された二つのワークショップの参加者たちはヒト発がん物質 (グループ 1)として同定された作用物質のがん発生メカニズムについて激しく議論した。参加者はこれらの発がん物質がしばしば 10 箇の重要な特性(Table 1)のうち、一箇以上を示していると結論づけた。ここで、我々は 10 個の鍵となる特性について述べ、発がんにおけるそれらの重要性について議論する。これらの特性はヒト発がん物質が多くの異なるタイプの機械論的エンドポイントを共通して示し、かつ包含することができる性質といえる。これらはヒト発がん物質自身のメカニズムではなく、有害なアウトカム 5)経路でもない。

Table 1. Key characteristics of carcinogens.

Characteristic	Examples of relevant evidence
Is electrophilic or can be metabolically activated	Parent compound or metabolite with an electrophilic structure (e.g., epoxide, quinone), formation of DNA and protein adducts
2. Is genotoxic	DNA damage (DNA strand breaks, DNA-protein cross-links, unscheduled DNA synthesis), intercalation, gene mutations, cytogenetic changes (e.g., chromosome aberrations, micronuclei)
Alters DNA repair or causes genomic instability	Alterations of DNA replication or repair (e.g., topoisomerase II, base-excision or double-strand break repair)
4. Induces epigenetic alterations	DNA methylation, histone modification, microRNA expression
5. Induces oxidative stress	Oxygen radicals, oxidative stress, oxidative damage to macromolecules (e.g., DNA, lipids)
6. Induces chronic inflammation	Elevated white blood cells, myeloperoxidase activity, altered cytokine and/or chemokine production
7. Is immunosuppressive	Decreased immunosurveillance, immune system dysfunction
8. Modulates receptor-mediated effects	Receptor in/activation (e.g., ER, PPAR, AhR) or modulation of endogenous ligands (including hormones)
9. Causes immortalization	Inhibition of senescence, cell transformation
10. Alters cell proliferation, cell death or nutrient supply	Increased proliferation, decreased apoptosis, changes in growth factors, energetics and signaling pathways related to cellular replication or cell cycle control, angiogenesis

	特性	関連する根拠の例
1	親電子的であるまたは代	親電子的構造(例えば、エポキシド、キノン)を持った親化合物または代
	謝的に活性化される	謝物、DNA 及びたんぱく質付加体
2	遺伝毒性である	DNA 損傷(DNA 鎖切断、DNA 一たんぱく質架橋、不定期 DNA 合成)、イ
		ンターカレーション(挿入)、遺伝子突然変異、細胞遺伝学的変化(例え
		ば染色体異常、小核)
3	DNA 修復を変えるまたは	DNA 複製または修復の変化(例えばトポイソメラーゼ II、塩基除去修
	ゲノム不安定性を生じる	復または二重鎖切断修復)
4	エピジェネティックな変化	DNA メチル化、ヒストン修飾、マイクロRNA発現
	を誘導する	
5	酸化ストレスを誘導する	酸素ラジカル、酸化ストレス、高分子化合物(例えば、DNA, 脂質)の酸
		化的損傷
6	慢性炎症を誘導する	白血球の増加、ミエロペルオキシダーゼ活性、変化したサイトカインそし
		て/またはケモカイン生成
7	免疫抑制性である	低下した免疫監視機構、免疫システム機能障害
8	受容体依存性効果を調節	レセプターの不活性化または活性化(例えば ER, PPAR, AhR)または内
	する	因性リガンド(ホルモンを含む)の調節
9	不死化を生じる	老化の阻害、細胞転換
10	細胞増殖、細胞死または	増加する増殖、低下するアポトーシス、成長因子の変化、細胞複製また
	栄養供給を変える	は細胞周期のコントロールに関連するエネルギー特性とシグナル伝達
		経路、血管新生

略語:AhR、芳香族炭化水素受容体;ER、エストロゲン受容体;PPAR、ペルオキシゾーム増殖剤因子活性化受容体、この表中の10箇の特性のいくつかはほかの特性(例えば酸化ストレス、DNA 損傷、および慢性炎症)と相互作用できる。それらが組み合わされたとき酸化ストレス単独よりがんのメカニズムに対してより強い根拠を与える。

- 8) さらに、10 箇の重要な特性が発がん物質評価過程の一部として機械論的情報を体系的に同定、統合、要約するための基礎を如何にして提供できるかについて述べる。アメリカ合衆国環境保護庁(EPA)と米国国家毒性プログラム(NTP)は、がん研究のための国際的機関(IARC)と同様に、そのようなアプローチの必要性を認めてきた(Rooney et al. 2014)。全米研究評議会(NRC)は、発がん物質の米国環境保護局統合化危険情報システムの評価と、他国でのヒトの健康危険評価においてデータの同定、評価および統合のために矛盾のない透明な体系的アプローチの必要性を強調した(NRC 2014)。
- 9)環境物質の有害な健康影響に関する公表された根拠の体系的評価が展開してきたが、これは医学的根拠に基づいて開発された方法を応用したものである(Koustas et al. 2014)。しかし、機械論的な研究のデータベースはレビューを体系的にまとめることを目指している。これらのレビューでは、研究は概して多くて多様であり、エンドポイントや毒性経路の報告も多い。最近の一つの体系的アプローチの例として、化学物質一di(2-ethylhexyl) phthalate (フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)一があげられる。この物質には 3000 以上の研究論文の複雑なデータベースがあり、機械論的根拠を確認し、提示するために 9 箇のがんに関連する機械論的カテゴリーに関係するエンドポイントについての研究がなされている(Kushman et al. 2013)。この論文において、機械論的根拠のカテゴリーは出版されたレビューの概要から確認された。このアプローチは議論の余地があり、限られた機械論的な根拠をもつ作用物質に言い換えてしまうことは難しいかもしれない。これはまたヒト発がん物質の類似性または相違性を理解するための試みを含んでいるものの、作用物質全体にわたって比較することは難しい。さらに、それは以前の専門家のレビューの主題ではなかったごく最近の機械論的で分子疫学的 60研究に対する偏見であるのかもしれない。
- 10) 発がん物質に関連する機械論的データを統合する体系的で一貫したアプローチを推進するために、 我々は、ヒト発がん物質に 10 箇の重要な特性を利用することを提案する。何故ならば、これはある作用 物質が潜在的にヒト発がん物質であるかどうかを評価する時にがんのメカニズムに関連する科学的発見 を同定し、分類するための基礎となるからである。このアプローチの重要な利点は、グループ 1 発がん 物質についての IARC モノグラフの調査によって突きとめられた発がん性について既知のある広い範囲 のエンドポイントを含んでいることである。機械論的トピックスはある特殊な化学物質についての以前 の専門家のレビューの主題であったかどうかと無関係に包含されるものである。これは作用物質のすべ

てにわたって比較しやすくするだけでなく、専門家の意見への依存を減らす客観性を導入するはずである。その上、このアプローチは本質において独立した機械論的な仮説や孤立した経路に念入りに注目するより、むしろ機械論的根拠についての幅広い考察に導くものかもしれない。

- 11) ここに、我々は例としてベンゼンやポリ塩化ビフェニル(PCBs)を用いて文献を検索、整理するための提案された体系的戦略の応用の可能性を実証する。これら二つの化学物質の機械論的研究データベースは大きい。ベンゼンは 1800 以上の研究、ポリ塩化ビフェニルについてはほぼ 3900 の研究で構成されており、その多くは多種の機械論的エンドポイントを持っている。我々はヒト及び実験動物各々の特徴に関連するエンドポイントを報告した研究を示すための文献の系統図(図 1)を用いて、ヒト発がん物質の 10 箇の重要な特性に直接関係のあるエンドポイントの体系的文献検索を行った。さらに、ベンゼンと PCB 発がんに対しての潜在的寄与を示すために、我々は全体の機械論的経路を表示するグラフネットワークの中にその特性を統合整理した。
- 12) 最近のいくつかの IARC モノグラフ(例えば Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015)は、ここに記述された種々の作用物質のための 10 箇の重要な特性を応用して文献検索結果をフローチャートの中に統合した。全体として、この分類は関連する機械論的情報の客観的考察を促し、仮説とされたメカニズムと毒性経路の分析を進めることができた。機械論的データは発がん性の証拠を提供することができるかもしれないし、また動物におけるがんの発見に基づいた評価を上げるか下げるかいずれかの役割を果たすことができる。そのために我々は以下のことを提言する。有効なデータを統合する体系的アプローチが潜在的なヒト発がん物質として作用物質を評価する上で今後の IARC ワーキンググループや他の機関を助けることになるであろう。何故ならばヒトのがんの疫学的データを説明できない状況にあるからである。

発がん物質の鍵となる特性の説明

13) もしすべての生化学的または分子的エンドポイントが考慮されるならば、作用物質が発がん性の一因となる道筋の数は多数となってしまう。しかし、これらのメカニズムは、限られた数のカテゴリー(例えば、遺伝毒性、免疫抑制)に分類できる。Guyton ら (2009)は多くの発がんメカニズムをまとめて表

しており、ヒト発がん物質と関連づける15タイプの鍵となる根拠について記述している。専門家たちは、2012年 IARC の最初の会議で独自に確認した各々いくつかの下位区分をもった24箇の機械論的エンドポイントを発表している。このエンドポイントの数は文献を分類するための指針としてあまりにも実際的でないと考えられた。そのためワーキンググループはヒト発がん物質が一般にTable1に列挙された重要な特性の10箇の内の一つ以上を示すことを含めて、2012年第2回会合でこれらのカテゴリーを10箇にまとめた。Table1は以下に述べるようにヒト発がん物質の多くの確立された性質を表している。

特性1:親電子的であるか、または親電子体に代謝的に活性化されうるか

- 14) 親電子剤は DNA, RNA, 脂質およびタンパク質を含む細胞高分子と一般に付加生成物一通常付加物と言われる一を形成する電子を求める分子である。いくつかの発がん性化学物質は直接作用する親電子剤であるが、その他は、体内での化学的変換(Salnikow and Zhitkovich 2008)または代謝活性と言われるプロセスにおいて酵素による生体内変化を必要とする(Miller 1970)。
- 15) 直接作用する親電子性発がん物質の例として硫黄マスタードやエチレンオキサイドが含まれる (Batal et al. 2014; Grosse et al. 2007; IARC 2008; Rusyn et al. 2005)。発がん性に変化するために代謝 活性を必要とする化学的作用物質の古典的な例には、多環芳香族炭化水素類、芳香族アミン類、N-ニトロサミン類、アフラトキシン類およびベンゼンがあり、それら自身では比較的不活性である(Slaga et al. 1980; Smith 1996)。チトクロームP450、フラビンモノオキシゲナーゼ、プロスタグランジンシンターゼ及び種々のパーオキシダーゼ類を含む多くの酵素は比較的不活性な化学物質を強力な毒性と発がん性を持った代謝産物、または活性中間体に生体内で変化させることができる(Hecht 2012; O'Brien 2000)。核酸やタンパク質と付加物を生成できる能力は、本質的に親電子的で、そして/あるいは代謝活性されたヒト発がん物質の一般的な性質である(Ehrenberg 1984)。

特性2:遺伝毒性があるか

16) "遺伝毒性"という用語(Ehrenberg et al. 1973)は DNA 損傷、突然変異または両者を誘導する作用物質に当てはまる。 DNA 損傷は、核酸代謝のエラーを通して、元来自然発生的に生じるか、または内因性あるいは外因性作用物質によって誘導される。いくつかの外因性作用物質は自然発生レベルの DNA 損傷を生じるホルムアルデヒドやアセトアルデヒドのような作用物質を内因的に発生させるかもしれない。

DNA 損傷の例には、DNA 付加体(ある分子が DNA に共有結合的に結合したもの)、DNA 鎖切断(リン酸ジェステル結合の切断)、DNA 架橋 つおよび DNA アルキル化がある。それ自身による DNA 損傷は突然変異ではなく、一般に DNA 中のヌクレオチド(または塩基)の直線配列を変えないが、突然変異は DNA 配列の変化であり、通常、細胞が DNA 損傷の修復を行うときに生じるものである(Shaughnessy and DeMarini 2009)。

17) 突然変異はゲノム ®中の位置と介入に基づいて三つのグループに分類される。遺伝子突然変異または点突然変異 ®は遺伝子内のヌクレオチド配列の変化である(例えば、塩基置換 10)、フレームシフト 11) および小さい欠損/重複 12)。染色体突然変異は多数の遺伝子に広がるヌクレオチド配列の変化である(例えば、染色体異常 13)、転座 14)、大きい欠損、重複、挿入 15)、逆位 16)または染色体切断による小核 17)。ゲノム突然変異は染色体全体のヌクレオチド配列の欠損または重複を伴う。それらの例として、異数性 18)またはセントロメア(動原体)19)を含む小核の形成がある。グループ 1 の発がん物質の大部分は IARC モノグラフ Volume 100 A-F に記載されているように遺伝毒性である。

特性3:DNA 修復を変えるまたはゲノム不安定性を引き起こす

- 18) 正常細胞は高い正確さを持ってゲノムを複製することよって有害な突然変異を避けている。しかしながら、DNA 複製の正確さは、関与する DNA ポリメラーゼに依存して巾広く変化し、DNA ポリメラーゼがエラーの可能性に導いてしまう。事実、ほとんどの自然に起きる突然変異はポリメラーゼエラーによって生じる(Preston et al. 2010)。エラーの性質、隣接配列、DNA 損傷の存在、エラーを修正する能力すべてがこの過程のアウトカムに影響する(Arana and Kunkel 2010)。結果として、DNA 複製の正確さを決めるプロセスにおける欠損がゲノム不安定性に至らせる強い突然変異誘発表現型を与えてしまう。このように発がん物質は直接 DNA 損傷を作り出すのみならず、正常な DNA 複製または DNA 損傷の修復を調節するプロセスを変えることによって作用するのである。例として、カドミニウム(Candéias et al. 2010)やホルムアルデヒド(Luch et al. 2014)による DNA 修復の阻害があげられる。
- 19) ゲノム不安定性は多くのがんによく認められる特色であり(Bielas et al. 2006)、かつがん化を可能にする特徴の一つであると考えられている(Hanahan and Weinberg 2011)。電離放射線に曝露された細胞は、照射後、数世代にわたって現れ、かつ遺伝型を正確に複製する能力を減少させる比較的遅く発生す

る遺伝子不安定性を持っている (Kadhim et al. 2013)。ゲノム不安定性を示すイベントには、染色体異常、遺伝子突然変異、マイクロサテライト $^{20)}$ 不安定性、アポトーシス $^{21)}$ がある。これらのイベントはヒ素(Bhattacharjee et al. 2013)やカドミウム(Filipic 2012)による曝露によっても観察される。

特性4:エピジェネティックな変化を誘導する

20) 用語 "エピジェネティック"は DNA 配列それ自身の変化によっては引き起こされないが、細胞分裂を通して遺伝する遺伝子発現や染色体組織化における安定した変化を指している(Herceg et al. 2013)。 エピジェネティック現象はヒストン ²²⁾の修飾を伴って DNA メチローム ²³⁾や染色体圧縮状態への変化を含んでおり、遺伝子発現やDNA 修復ダイナミックスによって発がん過程に影響する(Herceg et al. 2013)。 広範囲の発がん物質はエピゲノム ²⁴⁾を規制解除することが示されており、それらのメカニズムはエピゲノム ²⁴⁾を規制解除することが示唆された(Pogribny and Rusyn 2013)。 しかしながら、グループ 1 の作用物質によって発生するがんのエピジェネティックな変化の原因になる役割の根拠は Volume 100 中で限定されていると考えられ、エピゲノムへの多くの作用物質の影響は発がんの第二のメカニズムであると考えられた(Herceg et al. 2013)。 Herceg らはエピジェネティックなメカニズムに対する発がん物質の影響を説明する豊富な研究について述べている。ほとんどの発がん物質 (Volume 100 中にレビューされている) はそれらのエピジェネティックな効果についての新しいデータが入手できる前に IARC ワーキンググループによって評価されていた(Chappell et al. 2016)。この進展しつつある分野は来る数年以内に新しい機械論的なデータを生み出すであろう。

特性 5:酸化的ストレスを誘導する

21) 多くの発がん物質は標的細胞の酸化還元バランスに影響を与えることが可能である。もしアンバランスが起きると、それらの無毒化を犠牲にして活性酸素種 25)および/または活性窒素種 26)の生成を促進する。これを酸化ストレスと呼ぶ。組織の炎症、生体異物代謝、ミトコンドリアの酸化的リン酸化(Figueira et al. 2013)の妨害または酸化された細胞成分の代謝の減少から生じる活性酸素種や他のフリーラジカルが正常細胞からがん細胞に転換するために必要である多くのプロセスで重要な役割を演じているかもしれない。しかしながら、酸化ストレスはがん誘導だけでなく、多くの慢性疾患及び病的状態、例えば、心血管疾患(Kayama et al. 2015)、神経変性疾患(Chen et al. 2016)および慢性疾患(Suman et al. 2015)に

も関係づけられている。酸化ストレスはまた同様に腫瘍性組織に共通して発生する腫瘍環境の一部でもある(Suman et al. 2015)。

22) 酸化的損傷は DNA 中での突然変異の発生の主要な要因になると考えられており、100 以上のタイプの異なる酸化的 DNA 損傷が確認されてきた(Klaunig et al. 2011)。 DNA-タンパク質架橋や他の損傷 (Berquist and Wilson 2012)のみならず、少なくとも 24 の塩基修飾が活性酸素種によって生成され、それらすべてが潜在的にゲノム不安定性に導く。 DNA への酸化的損傷はがん遺伝子の活性とがん抑制遺伝子の不活性化を引き起こす可能性のある点突然変異、欠失、挿入または染色体転座 27に導き、潜在的に発がんを開始し、促進する(Berquist and Wilson 2012; Klaunig et al. 2011)。 このように酸素ラジカルが誘発する細胞損傷の誘導は放射線、アスベスト、および発がん感染性作用物質を含む多様な発がん物質の特徴といえる。

特性 6:慢性炎症を誘導する

23) ヘリコバクター・ピロリ 28)によって引き起こされるような持続性感染からの慢性炎症はシリカまたはアスベスト繊維を含む化学物質によって生成される場合と同様にがんのいくつかの形態と関連づけられてきた(Grivennikov et al. 2010)。事実、炎症はがんの発生と進行の多様な様相の一因となると仮定されており(Trinchieri 2012)、がんを起こす特徴である(Hanahan and Weinberg 2011)。炎症は内因性と外因性の両者の経路によって作用する。持続性感染と慢性炎症は炎症細胞の増加と活性化を誘導しながら、局所の組織のホメオスタシス 29)を混乱させ、細胞シグナル伝達を変える。これらはがんにつながる炎症とリンクする外因性経路を構成する(Multhoff and Radons 2012)。他方、前がん状態 30) 及び腫瘍細胞のがん原遺伝子 31)の活性化によって駆動される内因性経路は腫瘍の促進および進行を速める宿主由来の炎症細胞を増加させる(Grivennikov et al. 2010)。炎症と、酸化ストレスとゲノム不安定性の誘導との間には、強いつながりが存在するので、これらのメカニズムの各々の重要性を分離することは困難かもしれない。

特性7:免疫抑制である

24) 免疫は、腫瘍細胞上の抗原を含む外来性の抗原に効果的に反応する能力であるが、免疫抑制はその 能力の減少を意味する。持続する免疫抑制はがんのリスク、特に白血病のような過剰なリスクを呈する。

例えば、免疫抑制は臓器移植を受けた人々のように、外来性の抗原に曝露され続けた時に、または潜在的に発がんウイルスに感染した個人に生じた時に、重大なリスクを引き起こす(Hartge and Smith 2007; Smith et al. 2004)。免疫抑制はそれを起こす作用物質が正常細胞を潜在的な腫瘍細胞に直接変えないかもしれないので、発がんの他のメカニズムと異なっている。新生細胞は可能性として自然に発生するか、遺伝毒性のようなメカニズムによって作用する別の発がん物質により、あるいは発がんウイルスと関連づけられる作用の種々のメカニズムにより転換させられ、免疫抑制された個体において免疫監視を逃れている。結果として、これらの細胞の生存と腫瘍を生成するための複製は、免疫抑制により大いに促進される。いくつかの発がん物質は、他のグループ1作用物質、特に発がん性の感染病原体としばしば共同して免疫抑制によってもっぱらあるいは大部分作用している。免疫抑制により作用するグループ1作用物質には、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)や免疫抑制薬シクロスポリンがある(Rafferty et al. 2012)。

特性8: 受容体依存性効果を調節する

25) 多くの発がん物質は受容体たんぱく質へのリガンド 32)として作用する。その中に閉経期のホルモン療法、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin および PCBs が含まれている (Wallace and Redinbo 2013)。 受容体依存性活性化は大まかにいうと二つのカテゴリーに分類される。すなわち、a) 核受容体に依存して核の中に移動し、転写因子として DNA に作用する細胞内活性化(Aranda and Pascual 2001)と、b) 種々のプロテインキナーゼを必要とする生物学的応答に至るシグナル伝達経路を誘導する細胞表面受容体の活性化である(Griner and Kazanietz 2007)。 ほとんどの外因性作用物質は、内因性リガンドと拮抗的に結合することによりアゴニスト 33)として作用する。しかしながら芳香族炭化水素受容体 (AhR) のように内因性リガンドが数個あるいは全く確認されていない受容体もある(Baek and Kim 2014; Ma 2011)。 受容体依存性活性化はしばしば遺伝子転写の変化を生じる。最も発がんに関連している分子の径路は、リガンド一受容体相互作用を通して調節されており、生合成、生体内活性化と分解に影響することによって内因性リガンドの生物学的利用能 340の調節のみならず細胞増殖 (例えば、エストロゲン依存性組織とホルモン療法の場合のように正常な増殖経路の刺激)、生体異物代謝、アポトーシスを含んでいる (Rushmore and Kong 2002)。

特性9:不死化を起こす

26) いくつかのヒト DNA 及び RNA ウイルスは、種々のヒト乳頭腫ウイルス、エプスタン・バーウイルス、カボジ肉腫と関係するヘルペスウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIV、メルケル細胞ポリオーマウイルス(MCPyV)およびヒトリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)を含んでいるが、これらはヒトに対して発がん性である(Bouvard et al. 2009)。これらのウイルスは、異常な複写を推進するための特別な細胞の径路を破壊する多くの分子メカニズムを進化させてきた。がん遺伝子ウイルスは異なった族に属するが、ヒトのがんの進行における戦略は多くの類似性を示しており、細胞の成長を調節する重要な細胞のたんぱく質を標的とするウイルスの遺伝暗号化された腫瘍性たんぱく質を含んでいる(Saha et al. 2010)。最近の研究はウイルスと宿主との相互作用がエビジェネティックなレベルで同様に起きることを示している(Allday 2013)。これらのウイルスの効果はその時点で細胞が DNA 損傷や短縮されたテロメア 35)によりもはや分裂できなくなるヘイフリック限界 36)に従わないで、標的組織細胞を不死化することである(Klingelhutz 1999)。例えば、ヒト乳頭腫ウイルス 16型 (HPV-16)E6と E7 がん遺伝子は頸部の肉腫様がんに選択的に保持され、発現し、そして E6と E7 の発現はヒト頸部の上皮細胞を不死化するのに十分な能力がある(Yugawa and Kiyono 2009)。

特性 10:細胞増殖、細胞死または栄養供給を変える

27) 細胞複製および/または細胞周期の調節の変化が説明されている発がんに関しては、少なくとも三つのシナリオがある。一つ目は、複製している細胞に、がんを生じる突然変異を引き起こす DNA 損傷の修復を不可能にする素因をもたらすことである。二つ目は、重要な機械論的イベントとして持続的複製を確認することを試みることであった。三つ目は、正常な細胞周期の調節から外れて、複製を続ける形質転換細胞の能力を述べていることである。三つのシナリオに共通の構成要素は、少なくともその細胞集団の比率から見て、自己貪食 37)を含めたアポトーシスまたは他の最終プログラミングからの回避である(Ryter et al. 2014)。壊死細胞は外傷部位に炎症性免疫細胞を集めながら周辺組織の微小環境中に炎症誘発性シグナルを放出する。それらの細胞はがん細胞の増殖を高め、がん転移を促進する(Coussens and Pollard 2011; Coussens et al. 2013; Pollard 2008)。対照的に、アポトーシスや自己貪食(Galluzzi et al. 2015)は反対の効果を持っており、潜在的にがん化する細胞が悪性腫瘍に変化する前に細胞集団から除い

てしまう。多くの作用物質は壊死、アポトーシス、そしてまたは自己貪食に影響し、異なる組織において がん誘導に多様な効果を示す。

- 28) 作用物質の毒性により直接引き起こされる細胞死に加えて、細胞は栄養供給が損なわれて、結果として腫瘍内で死に至るかもしれない。新生細胞の数は、組織に存在する血管系の能力を上回って指数関数的に急速に増加する。新しい血管ががんの中で成長する血管新生 38)は栄養を供給する鍵である。このように、血管新生を促進したり阻害したりする作用物質は腫瘍の成長を促進したり遅らせたりするであるう(Hu et al. 2015)。
- 29) がん細胞は好気的条件下でさえエネルギーを得るために糖分解に依存する全く異なった細胞のエネルギー特性を通常示す(Rajendran et al. 2004)。がんを誘導するメカニズムというよりむしろ突然変異や変化した遺伝子発現の結果であるけれども、細胞エネルギー特性の変化は細胞または組織の代謝状態において重要ながん関連のスイッチを反映しているかもしれない。

機械論的情報を体系的に確認、統合、要約するために鍵となる特性を使用する

ステップ1:関連する情報を確認する

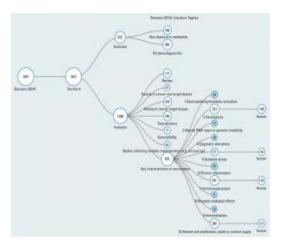
30) 体系的評価のための出発点は、機械論的データの確認を目指して査読された文献の包括的な検索を行うことである(Kushman et al. 2013)。検索は PECO {(個体群、曝露、コンパレーター(比較測定器)、アウトカム)} フレームワーク(Higgins and Green 2011)の中で一連の研究の疑問に取り組むために構成される。その中で重要な特性と関連するエンドポイントが確認される。特に検索して答えられる疑問は"作用物質への曝露が発がん物質の一つまたはそれ以上の重要な特性と関連づけられるエンドポイントに導くのか?"である。個体群(ヒトおよび関連する実験システム)、曝露(作用物質および関連する代謝物)とコンパレーター(曝露されていない比較グループと周囲の状況)は、発がんの有害性の全体評価に有益であって、有効な機械論的なデータの範囲を確認するためにそれらの範囲が十分に広げられるべきである。このアプローチは、総合的で目標となる文献検索を意味している。何故ならば、適切な医学用検索見出し(MeSH³9))用語とキーワードを用いて、評価対象の作用物質または曝露のための10箇の重要な特性についての根拠を確認するからである。

31) 追加的で補足的な文献検索は、発がん性または関連する影響を表す幅広い用語を単独あるいは組み合わせることにより、作用物質及びその代謝物を検索するための用語を取り込める可能性がある。例えば、U.S. EPA IRIS 毒性学レビューは、同じように非がん毒性の範囲も含んでいるので、ある作用物質の潜在的な毒性効果について包括的に確認する研究にトップダウン方式の幅広い文献検索が取り入れられている(NRC 2014; U.S. EPA 2014)。 査読されたこれらの包括的な検索は過去の IARC モノグラフまたは別の権威あるレビュー、データベース(例えば PubChem)を調査することによって補われ、査読された政府の報告もまた同様に検索できる。用いられた検索用語や検索された文献は詳細に記録される(例えば、バイオテクノロジー・データベースの国立センターでの検索を手助けする MyNCBI⁴⁰⁾ またはhttps://hawcproject.org/を用いる)。

ステップ2:結果を選別し統合する

- 32) タイトルと要旨レビューに基づいて、最初に同定された研究が以下の場合には除去される。a) 化学物質または代謝物についてのデータが報告されていない。b) 化学物質の毒性学的または他のがんに関連した影響が提供されていない。例えば、化学物質の影響ではなくて、その濃度についての研究は除去される。除去されなかった研究が個体群(ヒトまたは実験システム)と 10 箇の重要な特性 (Table 1)に関連するエンドポイントによって統合される。毒性動態学 410 (吸収、分布、代謝と排泄を含んで) に関連する研究もまた確認されている。加えて、権威ある包括的なレビュー論文は、がんの標的及び標的にならない組織の毒性学的なエンドポイントについて報告している研究と同様に確認される。これらは、器官、組織及び細胞の機能障害に関係する形態学的な評価を含んでいる可能性がある。重要な点として、多くの特性に関連するエンドポイントについて報告している研究がいくつかのカテゴリーに分類される可能性がある。
- 33) これら二つの段階(除去と包含)を説明するために、目標とする文献検索がなされた。例えば、ヒトまたは実験システムからなる個体群を用いて 10 箇の重要な特性に直接関連するベンゼンの影響を示すエンドポイントが確認された。文献検索は、Health Assessment Workplace Collaborative (HAWC) 文献検索手段 (https://hawcproject.org/)を用いて、検索用語、情報源及び検索された論文を記録しながら行なわれた。タイトルと要旨レビューに続いて、以下の理由で除外された文献もあった。ベンゼンまたはそ

の代謝物についてではなかったり、毒性学的エンドポイントについてのデータが報告されていなかった場合である。取り込まれた研究はさらに機械論的なエンドポイントや評価された種(すなわち、in vivo におけるヒト、in vitro における哺乳類、非哺乳類)に基づいて10箇の重要な特性を示すカテゴリーに分類された。図は、また毒物動態学、毒性または感受性に関連するレビュー、遺伝子発現研究および論文を確認するものである。



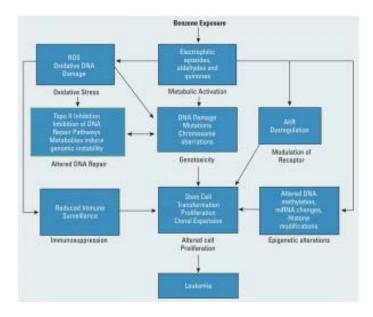
【図1は別添のPDFファイルを参照のこと】

図 1: ベンゼンの機械論的研究のための体系的識別と分類過程を説明する文献系統図。適切な MeSH 用語とキーワードを用いて、目標とする文献検索が HAWC プロジェクト(https://hawcproject.org/)から入手できるオンラインツールを使用して 10 箇の重要な特性について行われた。セクション 4 は IARC Monograph 構造内の機械論的データの議論の位置を指す(http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb4studiesother0706.php)。含まれているすべてのカテゴリーは個々の鍵となる特性に至るまで、100 箇以上の研究が確認されたヒト情報を明確にするために各々に属する研究数を拡大した円の中に示した。検索数の少ない鍵となる特性のカテゴリー(青色の円)は拡大していない。"ヒト (Human)"は in vivo で曝露されたヒトと in vitro で曝露されたヒト細胞の両方を指している。

ステップ 3:機械論的な情報を統合し、有害なアウトカムネットワークを発展させるために鍵となる特性を活用する

34) 多数の生物学的変化あるいはセットになった様々な変動により正常細胞は形質転換細胞に、そして最終的に腫瘍に変わることは益々明白となっている(Higgins and Green 2011)。発がん物質は、様々な道筋でこの複雑なプロセスに影響を与えるようであり、多数のメカニズムによってがんや他の有害な健康アウトカムが引き起こされる(Goodson et al. 2015; Guyton et al. 2009)。そこで、基準として10箇の重要な特性を活用して、収集された情報は仮説を立て、関連する状況関数(例えば用量、種、時間的広がり)として機械論的なイベントの実証的根拠を評価するために統合することができる(Guyton et al. 2009)。

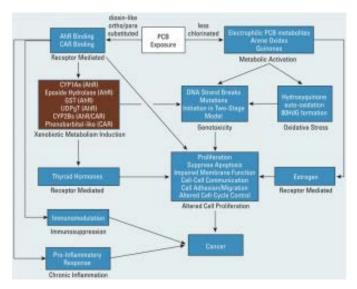
ベンゼンによって誘発された多様で複雑な機械論的エンドポイントは、多数の変更とそれらをつなげてそこから全体像に統合されることができる(Figure 2)。こうして生まれた全体像は、用量や種の妥当性およびイベントの時間的広がりを含む文献のさらなる評価のためのガイダンスを提供することができる。この追加された詳細な情報を利用して、McHaleら(2012)や EPA's NexGen リスクアセスメントレポート(U.S. EPA 2014)によって述べられているように、提案されたメカニズムまたは有害なアウトカム経路のネットワークを作り出すことができる。我々は、ベンゼンにはすでに述べられた10箇の重要な特性のうち、8個と関係している根拠があることに注目する。



【図 2 は別添の PDF ファイルを参照のこと】

図 2:ベンゼンがいかにして重要な特性のうち、8 個を誘導するかを示す発がんの有望なメカニズムの全体像・・ これらの機械論的データの完全なレビューは McHale ら (2012)によって提供され、この図はそこから引用した。

図3はIARC Monograph Volume 107のデータに基づいた PCBs の同様な全体像を表している(IARC 2015)。このワーキンググループの小論は機械論的な根拠を要約して、発がんを生み出す10箇の重要な特性のうち、7個まで誘導するかもしれないことを示した。低塩素化 PCBs はベンゼンに似た重要な特性(代謝活性、DNA 損傷、細胞増殖)と関連しているが、ダイオキシン様 PCBs は主に受容体を介する活性と関連している。



【図3は別添のPDFファイルを参照のこと】

図 3-ポリ塩化ビフェニル(PCBs)がいかにしてその発がん性の 7 個の重要な特性を誘発するかを示す全体像(Lauby-Secretan et al. 2013)。高度に塩素化された PCBs は芳香族炭化水素受容体(AhR) 43 や他の受容体のリガンドとして作用する。これらの受容体はがんリスクに影響する細胞増殖、アポトーシスおよびその他の効果を導くことができる組織または細胞特異的方法で多くの遺伝子を活性化する。低塩素化 PCBs は遺伝毒性効果を生じ、酸化ストレスを誘導するアレンオキシド類やキノン類のような親電子的代謝物へと活性化される。CAR(構成的アンドロスタン受容体) 44 やAhR(重要な特性)に結合する受容体は反対に遺伝子毒性や他の重要な特徴に導く生体異物の代謝誘導(重要な特徴ではない;茶色のボックス)に導く。

35) 最近、同じアプローチを用いて IARC Monograph Volume 112 と Volume 113(進行中)のワーキンググループはマラチオン発がん性に関連する五つ(すなわち遺伝子毒性、酸化ストレス、炎症、受容体依存性影響、細胞増殖または死)の特性、DDT 発がん性には三つ(すなわち免疫抑制、受容体依存性影響および酸化ストレス)の特性、ダイアジノンとグリフォセイトの発がん性には二つ(すなわち遺伝子毒性と酸化ストレス)の特性を示す強力な機械論的な証拠が存在すると結論づけた。それらはグループ 2Aにほぼ確実なヒト発がん物質として分類することを支持する根拠を提供している(Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015)。

考察と結論

36) がんのメカニズムに関する知識を提供する重要で新しい科学的発見を確認し、導入することは、発がん物質の有害性の同定とリスクアセスメントのために必須の状況になりつつある。有効な機械論的なデータはある作用物質の発がん的有害性の総合的評価に対応できる。これらのデータを統合するために体系的アプローチが必要である。ヒト発がん物質の10箇の重要な特性の確認を立証する情報はVolume

100 Monographs とその後の二つの専門家ワークショップを通して得られた。これらの特性は、それら自身のメカニズムを説明するものではないが、関連する機械論的なデータを確認し統合化する客観的なアプローチに理論的解釈を与えている。我々のみならず、他の人たちによって以前に集められた文献を用いて、ベンゼンと PCBs を 10 箇の特性に従って分類した。このアプローチはベンゼンに関しては 10 箇の重要な特性のうち、8 箇、PCBs に関しては 7 個の適切で決定的な文献を確認した。それによって、これらの化学物質と関係した多数の機械論的な文献を統合化するために実践的で客観的な方法が提供された。

37) このアプローチは、機械論的根拠の基盤の強さを構造的に評価するための土台であり、それ故に有 害性の分類の立証に有用である。IARC Monographs では、観察された発がん効果を特別なメカニズムで 説明するための根拠の強さは弱、普通、強という用語を用いて評価されている (http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php)。一般に、特別なメカニズムがヒトに働いている という最も強力な証拠は、曝露されたヒトまたは in vitro でのヒト細胞で得られたデータに由来してい る。矛盾のない結果を発見し、実験的に仮説のメカニズムに挑戦した実験動物のデータは一つのメカニ ズムの立証に役に立つ。別の考察では、多数のメカニズムががんの成長に関わっているかどうか、異なる メカニズムが異なる用量範囲で作用するかどうか、各々のメカニズムがヒトと実験動物に働いているか どうか、そして独特のメカニズムが影響を受けやすいグループに働くかどうかが含まれている。従来の ものとは別のメカニズムの可能性については、実験動物で観察された腫瘍がヒトに関係しないと結論を 下す前に考慮されなければならない。異なるメカニズムについての実験的立証の程度が一様でないと、 人気の高い研究に不釣り合いの財源が集中するかもしれない。これらの要因のすべては機械論的根拠の 挑戦に対して"強"のような記述語を割り当てる;しかし二つの IARC Monograph 会合での最近の経験 は以下のことを示唆している。10 箇の重要な特性に基づいた根拠の重みによって利用できるサイエンス についてのグループの議論が中心となり、根拠の基盤の強さに無関係に早いコンセンサスに向かってい る(Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015)。

38) ここに述べられた文献検索とカテゴリー化のアプローチは包括的なので、これらの原則に従って機械論的データベースの全体的な影響力の考察に有用なものとなるかもしれない。特にこのアプローチは異なるメカニズムの根拠を含めて、ヒトと実験系から確認する必要がある多岐にわたるか、または関連

するメカニズムを立証できる。さらにメカニズムが複雑である時にはそのメカニズムに関連するエンドポイントの文献による立証が統合化された方法で評価できる。加えて、最近分類された作用物質の重要な特徴のパターンの類似点または相違点の評価を含めて、作用物質の比較が容易になるであろう。
39) このアプローチの前進とともに、我々は以下のことを希望する。発がん性の有害性に関して作用物質を分類するときには、このアプローチが疫学、動物バイオアッセイまたは別の根拠のタイプ(例えば、モデル生物の研究または in vivo アッセイ)の文脈にそって検討する目的で、機械論的なデータを客観的に確認しやくすることである。同様に重要なことは、発がん物質の鍵となる特性がヒトの健康に関わる影響する曝露に関係いるかどうかを検討できることである(Thomas et al. 2013)。全体として、これらの展開は、機械論的なデータが発がん性の主たる根拠を与える作用物質を含めて、新しく登場する作用物

質の将来の評価を前進させる手助けとなるであろう。

References

Allday MJ. 2013. EBV finds a polycomb-mediated, epigenetic solution to the problem of oncogenic stress responses triggered by infection. Front Genet 4:212, doi: 10.3389/fgene.2013.00212.

Arana ME, Kunkel TA. 2010. Mutator phenotypes due to DNA replication infidelity. Semin Cancer Biol 20:304–311.

Aranda A, Pascual A. 2001. Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269–1304.

Baek SH, Kim KI. 2014. Emerging roles of orphan nuclear receptors in cancer. Annu Rev Physiol 76:177–195.

Batal M, Boudry I, Mouret S, Cléry-Barraud C, Wartelle J, Bérard I, et al. 2014. DNA damage in internal organs after cutaneous exposure to sulphur mustard. Toxicol Appl Pharmacol 278:39–44.

Berquist BR, Wilson DM III. 2012. Pathways for repairing and tolerating the spectrum of oxidative DNA lesions. Cancer Lett 327:61–72.

Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri AK. 2013. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review. Environ Int 53:29–40.

Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. 2006. Human cancers express a mutator phenotype. Proc Natl Acad Sci USA 103:18238–18242.

Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. 2009. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. Lancet Oncol 10:321–322.

Candéias S, Pons B, Viau M, Caillat S, Sauvaigo S. 2010. Direct inhibition of excision/synthesis DNA repair activities by cadmium: analysis on dedicated biochips. Mutat Res 694:53–59.

Chappell G, Pogribny IP, Guyton KZ, Rusyn I. 2016. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: a systematic literature review. Mutat Res Rev Mutat Res 768:27–45.

Chen SH, Oyarzabal EA, Hong JS. 2016. Critical role of the Mac1/NOX2 pathway in mediating reactive microgliosis-generated chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Curr Opin Pharmacol 26:54–60.

Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. 2011. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 103:1827–1839.

Coussens LM, Pollard JW. 2011. Leukocytes in mammary development and cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 3:a003285, doi: 10.1101/cshperspect.a003285.

Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. 2013. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? Science 339:286–291.

Ehrenberg L. 1984. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. IARC Sci Publ 59:107–114.

Ehrenberg L, Brookes P, Druckrey H, Lagerlof B, Litwin J, Williams G. 1973. The relation of cancer induction and genetic damage. In: Evaluation of Genetic Risks of Environmental Chemicals, Report of Group 3, Ambio Special Report No. 3. Stockholm:Royal Swedish Academy of Sciences, Universitetsforlaget.

Figueira TR, Barros MH, Camargo AA, Castilho RF, Ferreira JC, Kowaltowski AJ, et al. 2013. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health. Antioxid Redox Signal 18:2029–2074.

Filipic M. 2012. Mechanisms of cadmium induced genomic instability. Mutat Res 733:69-77.

Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. 2015. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. Cell Death Differ 22:58–73.

Goodson WH III, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A, et al. 2015. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. Carcinogenesis 36(suppl 1):S254–S296.

Griner EM, Kazanietz MG. 2007. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. Nat Rev Cancer 7:281–294.

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. 2010. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 140:883–899. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. 2007. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. Lancet Oncol 8:679–680. Guyton KZ, Kyle AD, Aubrecht J, Cogliano VJ, Eastmond DA, Jackson M, et al. 2009. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches. Mutat Res 681:230–240.

Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. 2015. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. Lancet Oncol 16:490–491.

Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646-674.

Harris CC. 2015. Cause and prevention of human cancer [Editorial]. Carcinogenesis 36(suppl 1):S1.

Hartge P, Smith MT. 2007. Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16:367–368.

Hecht SS. 2012. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. Int J Cancer 131:2724–2732.

Herceg Z, Lambert MP, van Veldhoven K, Demetriou C, Vineis P, Smith MT, et al. 2013. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. Carcinogenesis 34:1955–1967.

Higgins JPT, Green S (eds). 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.10 (updated March 2011). Cochrane Collaboration.

Hu Z, Brooks SA, Dormoy V, Hsu CW, Hsu HY, Lin LT, et al. 2015. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: focus on the cancer hallmark of tumor angiogenesis. Carcinogenesis 36(suppl 1):S184–S202.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 2008. 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum 97:3–471.

IARC. 2015. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum 107:39–500.

Kadhim M, Salomaa S, Wright E, Hildebrandt G, Belyakov OV, Prise KM, et al. 2013. Non-targeted effects of ionising radiation—implications for low dose risk. Mutat Res 752:84–98.

Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, et al. 2015. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. Int J Mol Sci 16:25234–25263.

Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. 2011. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. Toxicol Appl Pharmacol 254:86–99.

Kleinstreuer NC, Dix DJ, Houck KA, Kavlock RJ, Knudsen TB, Martin MT, et al. 2013. In vitro perturbations of targets in cancer hallmark processes predict rodent chemical carcinogenesis. Toxicol

Sci 131(1):40-55, doi: 10.1093/toxsci/kfs285.

Klingelhutz AJ. 1999. The roles of telomeres and telomerase in cellular immortalization and the development of cancer. Anticancer Res 19:4823–4830.

Koustas E, Lam J, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, et al. 2014. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth. Environ Health Perspect 122:1015–1027, doi: 10.1289/ehp.1307177.

Kushman ME, Kraft AD, Guyton KZ, Chiu WA, Makris SL, Rusyn I. 2013. A systematic approach for identifying and presenting mechanistic evidence in human health assessments. Regul Toxicol Pharmacol 67:266–277.

Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. 2013. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lancet Oncol 14:287–288.

Loomis D, Guyton K, Grosse Y, El Ghissasi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. 2015. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Lancet Oncol 16:891–892.

Luch A, Frey FC, Meier R, Fei J, Naegeli H. 2014. Low-dose formaldehyde delays DNA damage recognition and DNA excision repair in human cells. PloS One 9:e94149, doi: 10.1371/journal.pone.0094149.

Ma Q. 2011. Influence of light on aryl hydrocarbon receptor signaling and consequences in drug metabolism, physiology and disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 7:1267–1293.

McHale CM, Zhang L, Smith MT. 2012. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. Carcinogenesis 33:240–252.

Miller JA. 1970. Carcinogenesis by chemicals: an overview—G. H. A. Clowes memorial lecture. Cancer Res 30:559–576.

Multhoff G, Radons J. 2012. Radiation, inflammation, and immune responses in cancer. Front Oncol 2:58, doi: 10.3389/fonc.2012.00058.

NRC (National Research Council). 2014. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC:National Academies Press.

O'Brien PJ. 2000. Peroxidases. Chem Biol Interact 129:113-139.

Pogribny IP, Rusyn I. 2013. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. Adv Exp Med Biol 754:215–232.

Pollard JW. 2008. Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer. J Leukoc Biol 84:623–630.

Preston BD, Albertson TM, Herr AJ. 2010. DNA replication fidelity and cancer. Semin Cancer Biol 20:281–293.

Rafferty P, Egenolf D, Brosnan K, Makropoulos D, Jordan J, Meshaw K, et al. 2012. Immunotoxicologic effects of cyclosporine on tumor progression in models of squamous cell carcinoma and B-cell lymphoma in C3H mice. J Immunotoxicol 9:43–55.

Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU, et al. 2004. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. Clin Cancer Res 10:2245–2252.

Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. 2014. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. Environ Health Perspect 122:711–718, doi: 10.1289/ehp.1307972.

Rushmore TH, Kong AN. 2002. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes. Curr Drug Metab 3:481–490.

Rusyn I, Asakura S, Li Y, Kosyk O, Koc H, Nakamura J, et al. 2005. Effects of ethylene oxide and ethylene inhalation on DNA adducts, apurinic/apyrimidinic sites and expression of base excision DNA repair genes in rat brain, spleen, and liver. DNA Repair (Amst) 4:1099–1110.

Ryter SW, Mizumura K, Choi AM. 2014. The impact of autophagy on cell death modalities. Int J Cell Biol 2014:502676, doi: 10.1155/2014/502676.

Saha A, Kaul R, Murakami M, Robertson ES. 2010. Tumor viruses and cancer biology: modulating signaling pathways for therapeutic intervention. Cancer Biol Ther 10:961–978.

Salnikow K, Zhitkovich A. 2008. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. Chem Res Toxicol 21:28–44.

Shaughnessy DT, DeMarini DM. 2009. Types and consequences of DNA damage. In: Chemoprevention of Cancer and DNA Damage by Dietary Factors (Knasmüller S, DeMarini DM, Johnson I, Gerhäuser C, eds). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Slaga TJ, Fischer SM, Weeks CE, Klein-Szanto AJ. 1980. Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. Curr Probl Dermatol 10:193–218.

Smith MT. 1996. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. Environ Health Perspect 104(suppl 6):1219–1225.

Smith MT, Skibola CF, Allan JM, Morgan GJ. 2004. Causal models of leukaemia and lymphoma. IARC Sci Publ 157:373–392.

Suman S, Sharma PK, Rai G, Mishra S, Arora D, Gupta P, et al. 2015. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer. Biochem Biophys Res Commun, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.133.

Thomas RS, Philbert MA, Auerbach SS, Wetmore BA, Devito MJ, Cote I, et al. 2013. Incorporating new technologies into toxicity testing and risk assessment: moving from 21st century vision to a data-driven framework. Toxicol Sci 136:4–18.

Trinchieri G. 2012. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. Annu Rev Immunol 30:677–706.

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2014. Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology. EPA/600/R-14/004. Washington, DC:U.S. EPA.

Wallace BD, Redinbo MR. 2013. Xenobiotic-sensing nuclear receptors involved in drug metabolism: a structural perspective. Drug Metab Rev 45:79–100.

Westcott PMK, Halliwill KD, To MD, Rashid M, Rust AG, Keane TM, et al. 2015. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. Nature 517:489–492.

Yugawa T, Kiyono T. 2009. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. Rev Med Virol 19:97–113.

訳注

1.機械論的(mechanistic)

生物を精緻な機械と考え、生命現象を物理学的法則で解明しようする立場。

2.ゲノム不安定性(genomic instability)

ゲノム(genome)はある生物のもつ全ての DNA 上の遺伝情報を示し、二倍体生物におけるゲノムは生殖細胞に含まれる染色体または遺伝子全体を指し、このために体細胞では 2 組のゲノムが存在すると考える。ゲノム不安定性は細胞分裂の際にゲノムをミスなく娘細胞に伝えていくシステムが破綻していることを示す。

3.エピジェネティックな変化(epigenetic alterration)

DNA 配列を変化させずに DNA メチル化修飾などによる発生上での遺伝子機能の変化。

4.エンドポイント (end point)

臨床試験において、その研究が有益か否かで客観的に測定するための事象または結果。例として、生存、 生活の質の改善、症状の緩和、腫瘍の消失など。

5.アウトカム (outcome)

原因に対する曝露または予防的、治療介入から生じるすべての起こりうる健康上の結果。

6. 分子疫学(molecular epidemiology)

最近の分子生物学の発達により、その知識や手法を応用して、遺伝子構造の違いを比較検討し、分子レベルで究明しようとする疫学の一領域。

7. DNA 架橋 (DNA crosslink)

二本の DNA 鎖が共有結合でつながること。 DNA 損傷の一つ。

8. ゲノム (genome)

2の中に記述

9. 点突然変異(point mutation)

DNA 中の単一のヌクレオチドの変化によって生じる突然変異。

10. 塩基置換 (base substitution)

DNA 分子の塩基(アデニン、チミン、グアニン、シトシン)が、複製のミスや修飾により、他の塩基に変わる現象。同種の塩基に変わるトランジションと異種の塩基に変わるトランスバージョンがある。

11. フレームシフト (frameshift)

ゲノム配列に生じた挿入、欠失などの変異により、翻訳時のトリプレットの読みわくがずれること。

12. 染色体異常 (chromosomal aberration)

染色体の部分的異常で重複、欠失、転座によって生じるもの。三倍体、四倍体な ど異数体を生じる ものもある。

13. 転座 (translocation)

染色体の一部が切断され、同じ染色体の他の部分または他の染色体に付着、融合すること。同じ染色体の内部で起こった転座を特に転位という。突然変異の原因となる。

14. 重複 (duplication)

染色体の一部が余分に付着していること。

15. 挿入 (insertion)

DNA あるいは RNA に一つから複数のヌクレオチドが入ること。

16. 逆位 (inversion)

染色体の遺伝子座の配列が一部逆転すること。

17. 小核 (micronuclei)

生物の細胞核のうち比較的小さいもので、染色体異常が小核の原因となる。

18. 異数性 (aneoploidy)

生物は特有の染色体数をもち、体細胞ではその基本数が 2 倍化していて、同じ番号の染色体が 2 本ずつあるのが正常である。この取り合わせが異常となって特定番号の染色体数が 1 とか 3 などになった状態をいう。

19. 動原体 (centromere)

細胞分裂の際に染色体に紡錘糸が接着する部分。

20. マイクロサテライト (microsatellite)

細胞核やオルガネラのゲノム上に存在する反復配列で、とくに数塩基の単位配列の繰り返しからなる。 繰り返し回数が多くなると遺伝子やその産物であるタンパクが不安定になりやすく、疾病の原因となる。

21. アポトーシス (apoptosis)

プログラムされた細胞死を指す。細胞外より障害を受けて細胞が死ぬ(壊死)ではなく、細胞内部で遺伝子によりあらかじめ決められたプログラムに従ってもたらされる死である。発生の過程や老化などの生命現象に必要であり、またがんの発症などにも重要な役割を果たす。

22. ヒストン (histone)

真核細胞のクロマチン(染色質)の基本単位であるヌクレオソームを構成する塩基性

タンパク質。ヌクレオソームは、4種のコアヒストン(H2A、H2B、H3、H4)から構成されるヒストン8量体に2本鎖 DNA が巻き付いた構造をとる。2つのヌクレオソームをつなぐ部分の DNA はリンカー DNA と呼ばれる。DNA を核内に収納する役割を担う。ヒストンと DNA の相互作用は遺伝子発現の最初の段階である転写に大きな影響を及ぼす。

23. メチローム (methylome)

ゲノム全体に含まれるシトシンの5-メチル化状態の総体。

24. エピゲノム (epigenome)

遺伝子の配列情報とは異なり、環境などによって後天的に変化する情報 (DNA メチル化、ヒストン修飾などによる情報)

25. 活性酸素種 (reactive oxygen species)

放射線などによって生じる反応性の高い酸素種で、スーパーオキシドアニオンラジカル (・O2)、ヒドロキシラジカル (.OH)、一重項酸素 (1O2)、過酸化水素 (H2O2)がある。

26. 活性窒素種 (reactive nitrogen species)

一酸化窒素(NO)やペルオキシナイトライト(ONOO-)の活性化された酸化窒素分子をいう。

27. 染色体転座(chromosomal translocation)

異なる染色体間での切断、結合をいう。骨髄細胞、B細胞、T細胞などのがんに多く観察される。

28. ヘリコバクター ピロリ (Helicobacter pylori)

上皮消化管に存在する細菌で胃炎、十二指腸潰瘍などの原因となる、また胃がんにも関係しているとみられている。

29. ホメオスタシス (homeostasis)

生物体または生物システムが間断なく外的および内的環境の変化を受けながらも、個体またはシステムとしての秩序を安定した状態に保つ働きをいう。恒常性ともよぶ。

30. 前がん状態 (pre-neoplastic)

高頻度にがんになりやすいと考えられている病変。肝がんに対する肝硬変など。

31. がん原遺伝子 (proto oncogen)

ある正常な遺伝子が修飾を受けて発現、構造、機能に異常をきたし、その結果、正常細胞のがん化を引き起こす遺伝子を oncogen (がん遺伝子) といい、このとき、修飾をうける前の遺伝子をがん原遺伝子という。

32. リガンド (ligand)

もともと生体内にあって受容体に結合して生理作用を示すもの。

33. アゴニスト (agonist)

生体内の受容体に働いて神経伝達物質やホルモンなどと同様の機能を示す薬物のこと。

34. 生物学的利用能(bioavailability)

投与された薬物(製剤)が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標。生物学的利用率(体循環液中に到達した割合、extent of bioavailability)と生物学的利用速度(rate of bioavailability)で表される。 体循環血液中に入った薬物量は直接測定することができないので、薬物血中濃度の時間経過を表したグラフ(薬物血中濃度-時間曲線)を用いて評価する。

35. テロメア (telomere)

細胞の核にある染色体の末端領域のこと。単純な反復配列から成り、細胞分裂のたびに短くなり、細胞は50~60回しか分裂できない。この反復数が減少することが細胞老化に関係している。

36. ヘイフリック限界 (Hayflick limit)

細胞の分裂回数の限界のこと。

37. オートファジー (autophagy)

細胞が持っている細胞内タンパク質を分解する仕組みの一つで、自食作用といわれる。真核細胞にみられる機構で、細胞内の異常タンパク質の蓄積を防いだり、細胞内に侵入した病原微生物を排除することで生体の恒常性に関与している。

38. 血管新生 (angiogenesis)

腫瘍組織中の血管形成を neoangiogenesis という。

39. MeSH(Medical Subjects Heading)

米国国立医学図書館が定める生命科学用語集。

40. MyNCBI

登録して検索式の保存やアラート機能、フィルター機能を利用するサービス。

41. 毒性動態学(toxicokinetics)

医薬品、化学物質等の毒性的影響との関連に注目した薬物体内動態に関する学問

42. in vivo

「生体内で」を意味する用語で、in vivo での実験は各種の実験が人為的にコントロールされていない条件で行われる。 in vitro は 「試験管内で」を意味する用語で、in vitro での実験は試験管内などの人工的に構成された条件下、すなわち実験条件が人為的にコントロー ルされた条件で行われる。

43. 芳香族炭化水素受容体(AhR(aryl hydrocarbon receptor))

AhR は bHLH-PAS ファミリーと呼ばれるグループに属する転写因子で、リガンドが結合していない状態では不活性であるが、PCB などのリガンドが結合すると転写活性化を起こす。転写因子とは、DNA に特異的に結合するタンパク質で、DNA 上のプロモーターやエンハンサーといった転写を制御する領域に結合し、DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を促進あるいは抑制する。

44. 構成的アンドロスタン受容体(CAR(constitutive androstane receptor))

核内スーパーファミリーに属する転写因子であり、熱ショックタンパク質などと複合体を形成している。 数多くの天然物や化学物質がリガンドとして結合して CAR を活性化する。活性化された CAR は細胞質 から核に移行して、遺伝子の転写を活性化し、薬物動態に影響を与える要因となる。