

【原文(英語)・翻訳文(日本語)の段落対照用の文書】

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

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

1) Background: A recent review by the International Agency for Research on Cancer (IARC) updated the assessments of the > 100 agents classified as Group 1, carcinogenic to humans (IARC Monographs Volume 100, parts A–F). This exercise was complicated by the absence of a broadly accepted, systematic method for evaluating mechanistic data to support conclusions regarding human hazard from exposure to carcinogens.

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¹⁾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) Objectives and Methods: IARC therefore convened two workshops in which an international Working Group of experts identified 10 key characteristics, one or more of which are commonly exhibited by established human carcinogens.

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) Discussion: These characteristics provide the basis for an objective approach to identifying and organizing results from pertinent mechanistic studies. The 10 characteristics are the abilities of an agent to 1) act as an electrophile either directly or after metabolic activation; 2) be genotoxic; 3) alter DNA repair or cause genomic instability; 4) induce epigenetic alterations; 5) induce oxidative stress; 6) induce chronic inflammation; 7) be immunosuppressive; 8) modulate receptor-mediated effects; 9) cause immortalization; and 10) alter cell proliferation, cell death, or nutrient supply.

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) Conclusion: We describe the use of the 10 key characteristics to conduct a systematic literature search relevant end points and construct a graphical representation of the identified mechanistic information. Next, we use benzene and polychlorinated biphenyls as examples to illustrate how this approach may work in practice. The approach described is similar in many respects to those currently being implemented by the U.S. EPA's Integrated Risk Information System Program and the U.S. National Toxicology Program.

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) Recently, the International Agency for Research on Cancer (IARC) completed a review of all its Group 1 human carcinogens and updated information on tumor sites and mechanisms of carcinogenesis (IARC Monograph Volume 100A–F) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>). About half of the agents classified in Group 1 had been last reviewed > 25 years ago, before mechanistic studies became prominent in evaluations of carcinogenicity. In addition, more recent studies have demonstrated that many cancer hazards reported in earlier studies were later observed to also cause cancer in other organs or through different exposure scenarios (Cogliano et al. 2011).

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) In compiling and updating the information for Volume 100A–F, two overarching issues became apparent. First, no broadly accepted systematic method for identifying, organizing, and summarizing mechanistic data for the purpose of decision making in cancer hazard identification was readily available. Second, the agents documented and listed as human carcinogens showed a number of characteristics that are shared among many carcinogenic agents. Many human carcinogens act via multiple mechanisms causing various biological changes in the multistage process of carcinogenesis. Indeed, cancer was once described by reference to causative agents, with multistage development of tumors being characterized through the impact of particular chemicals described as initiators and promoters of cancer. Subsequently, multistage development of cancer was identified with morphological change being correlated with genetic alterations. The more recent description by Hanahan and Weinberg of hallmarks of cancer is predicated not on morphology or the impact of carcinogens, but on changes in gene expression and cell signaling (Hanahan and Weinberg 2011). These hallmarks are the properties of cancer cells and neoplasms, and are not characteristic of the agents that cause cancer. Tumors attributable to chemical carcinogens may be distinct by mutational analysis (Westcott et al. 2015), but all neoplasms exhibit the hallmarks. A recent computational toxicology study has shown that chemicals that alter the targets or pathways among the hallmarks of cancer are likely to be carcinogenic (Kleinstreuer et al. 2013). In addition, a series of reviews in Carcinogenesis by members of the Halifax Project Task Force used the hallmarks framework to identify the carcinogenic potential of low doses and mixtures of chemicals (Harris 2015).

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、がんはかつてイニシエーター（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) In 2012, participants at two workshops convened by the IARC in Lyon, France, extensively debated the mechanisms by which agents identified as human carcinogens (Group 1) produce cancer. The participants concluded that these carcinogens frequently exhibit ≥ 1 of 10 key characteristics (Table 1). Herein we describe these 10 key characteristics and discuss their importance in carcinogenesis. These characteristics are properties that human carcinogens commonly show and can encompass many different types of mechanistic end points. They are not mechanisms in and of themselves nor are they adverse outcome pathways.

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 箇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。

8) Further, we describe how the 10 key characteristics can provide a basis for systematically identifying, organizing, and summarizing mechanistic information as part of the carcinogen evaluation process. The U.S. Environmental Protection Agency (EPA) and the National Toxicology Program (NTP) in the United States, as well as the IARC internationally, have recognized a need for such an approach (Rooney et al. 2014). The U.S. National Research Council (NRC) emphasized the need for consistent, transparent, systematic approaches for the identification, evaluation, and integration of

data in the U.S. EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) assessments of carcinogens and elsewhere in human health hazard assessments (NRC 2014).

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) Progress in the systematic evaluation of published evidence on the adverse health effects of environmental agents has been made through application of methods developed by evidence-based medicine (Kousta et al. 2014). However, mechanistic study databases present a challenge to systematic reviews in that the studies are typically both numerous and diverse, reporting on a multitude of end points and toxicity pathways. One recent example of a systematic approach searched for studies on end points relevant to nine cancer-related mechanistic categories in identifying and presenting mechanistic evidence on di(2-ethylhexyl) phthalate, a chemical with a complex database of > 3,000 research papers (Kushman et al. 2013). In this publication, the categories of mechanistic evidence were identified from a compendium of published reviews. This approach may be difficult to translate to agents with controversial or limited mechanistic evidence. It also would not permit comparisons across agents, including attempts to understand similarities or differences with human carcinogens. Further, it may be biased against the most recent mechanistic and molecular epidemiology studies that have not been the subject of a prior expert review.

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 (Kousta 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—di(2-ethylhexyl) phthalate (フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)—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

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⁶⁾ 研究に対する偏見であるのかもしれない。

10) To facilitate a systematic and uniform approach to organizing mechanistic data relevant to carcinogens, we propose use of the 10 key characteristics of human carcinogens as a basis for identifying and categorizing scientific findings relevant to cancer mechanisms when assessing whether an agent is a potential human carcinogen. A significant advantage of this approach is that it would encompass a wide range of end points of known relevance to carcinogenesis as identified through examination of the IARC Monographs on Group 1 carcinogens. Mechanistic topics can be included regardless of whether they have been the subject of prior expert reviews of any particular chemical. This should introduce objectivity that could reduce reliance on expert opinion, as well as facilitate comparisons across agents. Moreover, at its essence, the approach may afford a broad consideration of the mechanistic evidence rather than focusing narrowly on independent mechanistic hypotheses or pathways in isolation.

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) Herein, we demonstrate the applicability of this proposed systematic strategy for searching and organizing the literature using benzene and polychlorinated biphenyls (PCBs) as examples. The mechanistic study database for both of these chemicals is large,

comprising > 1,800 studies for benzene and almost 3,900 for PCBs, many with multiple mechanistic end points. We conducted systematic literature searches for end points pertinent to the 10 key characteristics of human carcinogens, using literature trees to indicate the human and experimental animal studies that reported end points relevant to each characteristic. To further indicate their potential contribution to benzene and PCB carcinogenesis, we organized the characteristics into a graphical network representative of an overall mechanistic pathway.

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 発がんに対する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) Several recent IARC Monographs (e.g., Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015) have applied the 10 key characteristics described here for a variety of agents and organized the literature search results into flow diagrams. Overall, this categorization facilitated objective consideration of the relevant mechanistic information, thereby advancing analyses of hypothesized mechanisms and toxicity pathways. Because mechanistic data may provide evidence of carcinogenicity, and can play a role in up- or downgrading an evaluation based on cancer findings in animals, we suggest that this systematic approach to organizing the available data will assist future IARC Working Groups and other agencies in evaluating agents as potential human carcinogens, especially in the absence of convincing epidemiological data on cancer in humans.

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。

Description of the Key Characteristics of Carcinogens

発がん物質の鍵となる特性の説明

13) The number of ways by which agents contribute to carcinogenesis can be extensive if all biochemical or molecular end points are considered. However, these mechanisms can be grouped into a limited number of categories (e.g., genotoxicity, immunosuppression). Guyton et al. (2009) described 15 types of “key events” associated with human carcinogens that collectively represented many carcinogenic mechanisms. The experts present at the first of the IARC meetings in 2012 originally identified 24 mechanistic end points with several subcategories in each. This number of end points was considered too impractical as a guide for categorizing the literature, and the Working Group merged these categories into 10 at the second meeting in 2012, concluding that human carcinogens commonly show ≥ 1 of the 10 key characteristic properties listed in Table 1. These represent the majority of established properties of human carcinogens as described below.

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ふ。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。

Characteristic 1: Is Electrophilic or Can Be Metabolically Activated to Electrophiles

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) Electrophiles are electron-seeking molecules that commonly form addition products,

commonly referred to as adducts, with cellular macromolecules including DNA, RNA, lipids, and proteins. Some chemical carcinogens are direct-acting electrophiles, whereas others require chemical conversion within the body (Salnikow and Zhitkovich 2008) or biotransformation by enzymes in a process termed metabolic activation (Miller 1970).

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—通常付加物と言われる—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) Examples of direct-acting electrophilic carcinogens include sulfur mustards and ethylene oxide (Batal et al. 2014; Grosse et al. 2007; IARC 2008; Rusyn et al. 2005). The classic examples of chemical agents that require metabolic activation to become carcinogenic include polycyclic aromatic hydrocarbons, aromatic amines, N-nitrosamines, aflatoxins, and benzene, which by themselves are relatively inert (Slaga et al. 1980; Smith 1996). A number of enzymes, including cytochrome P450s, flavin mono-oxygenase, prostaglandin synthase, and various peroxidases, can biotransform relatively inert chemical compounds to potent toxic and carcinogenic metabolites or reactive intermediates (Hecht 2012; O'Brien 2000). The ability to form adducts on nucleic acids and proteins is a common property of these inherently electrophilic and/or metabolically activated human carcinogens (Ehrenberg 1984).

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 P 450、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)。

Characteristic 2: Is Genotoxic

特性 2 : 遺伝毒性があるか

16) The term “genotoxic” (Ehrenberg et al. 1973) refers to an agent that induces DNA damage, mutation, or both. DNA damage can be spontaneous in origin through errors of nucleic acid metabolism or can be induced by endogenous or exogenous agents. In some cases the exogenous agents may also be generated endogenously, such as formaldehyde and acetaldehyde, producing a background level of DNA damage. Examples of DNA damage include DNA adducts (a molecule bound covalently to DNA), DNA strand breaks (breaks in the phosphodiester bonds), DNA crosslinks, and DNA alkylation. DNA damage by itself is not a mutation and generally does not alter the linear sequence of nucleotides (or bases) in the DNA, whereas a mutation is a change in the DNA sequence and usually arises as the cell attempts to repair the DNA damage (Shaughnessy and DeMarini 2009).

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（リン酸ジエステル結合の切断）、DNA架橋⁷⁾ 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) Mutations can be classified into three groups based on their location or involvement in the genome. Gene or point mutations are changes in nucleotide sequence within a gene (e.g., base substitutions, frameshifts, and small deletions/duplications). Chromosomal mutations are changes in nucleotide sequence that extend over multiple genes (e.g., chromosome aberrations, translocations, large deletions, duplications, insertions, inversions, or micronuclei due to chromosome breakage). Genomic mutations involve the duplication or deletion of nucleotide sequences of an entire chromosome, an example of which is aneuploidy or formation of micronuclei that contain a centromere. A large proportion of Group 1 carcinogens are genotoxic, as documented in IARC Monographs Volume 100 A–F.

17) 突然変異はゲノム⁸⁾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⁹⁾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。

Characteristic 3: Alters DNA Repair or Causes Genomic Instability

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) Normal cells avoid deleterious mutations by replicating their genomes with high accuracy. However, the fidelity of DNA replication can vary widely depending on the DNA polymerase involved, introducing the possibility of error. Indeed, most spontaneous mutations are caused by polymerase error (Preston et al. 2010). The nature of the error, the flanking sequence, the presence of DNA damage, and the ability to correct errors all affect the outcome of this process (Arana and Kunkel 2010). As a consequence, defects in processes that determine DNA-replication fidelity can confer strong mutator phenotypes that result in genomic instability. Thus, carcinogens may act not only by producing DNA damage directly, but also by altering the processes that control normal DNA replication or repair of DNA damage. Examples include the inhibition of DNA repair by cadmium (Candéias et al. 2010) and formaldehyde (Luch et al. 2014).

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に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幅広く変化し、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) Genomic instability is a well-recognized feature of many cancers (Bielas et al. 2006) and is considered to be one of the enabling characteristics of cancer (Hanahan and Weinberg 2011). Cells exposed to ionizing radiation have genetic instability that is a

relatively late-occurring event that appears several generations after irradiation and results in a reduced ability to replicate the genotype faithfully (Kadhim et al. 2013). The events indicating genomic instability include chromosome aberrations, gene mutations, microsatellite instability, and apoptosis. These events are observed after exposure to arsenic (Bhattacharjee et al. 2013) and cadmium (Filipic 2012).

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。

Characteristic 4: Induces Epigenetic Alterations

特性 4 : エピジェネティックな変化を誘導する

20) The term “epigenetic” refers to stable changes in gene expression and chromatin organization that are not caused by changes in the DNA sequence itself and can be inherited over cell divisions (Herceg et al. 2013). Epigenetic phenomena, including changes to the DNA methylome and chromatin compaction states, along with **histone** modification can impact the carcinogenic process by affecting gene expression and DNA repair dynamics (Herceg et al. 2013). A wide range of carcinogens have been shown to deregulate the epigenome, and it has been suggested that their mechanism may involve disruption of epigenetic mechanisms (Pogribny and Rusyn 2013). However, evidence for a causal role of epigenetic changes in cancer caused by Group 1 agents was considered to be limited in Volume 100, and the impact of many agents on the epigenome was considered to be a secondary mechanism of carcinogenesis (Herceg et al. 2013). Herceg et al. (2013) have described a wealth of studies demonstrating the impact of carcinogens on epigenetic mechanisms. Most carcinogens (even those reviewed for Volume 100) were evaluated by IARC Working Groups before new data on their epigenetic effects became available (Chappell et al. 2016). This evolving area will generate new mechanistic data in the years to come.

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のメカニズムを破壊することに関連してい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。

Characteristic 5: Induces Oxidative Stress

特性5：酸化ストレスを誘導する

21) Many carcinogens are capable of influencing redox balance within target cells. If an imbalance occurs, favoring formation of reactive oxygen and/or nitrogen species at the expense of their detoxification, this is referred to as oxidative stress. Reactive oxygen species and other free radicals arising from tissue inflammation, xenobiotic metabolism, interruption of mitochondrial oxidative phosphorylation (Figueira et al. 2013), or reduced turnover of oxidized cellular components may play key roles in many of the processes necessary for the conversion of normal cells to cancer cells. However, oxidative stress is not unique to cancer induction and is associated with a number of chronic diseases and pathological conditions—for example, cardiovascular disease (Kayama et al. 2015), neurodegenerative disease (Chen et al. 2016), and chronic inflammation (Suman et al. 2015). Oxidative stress is also a common occurrence in neoplastic tissue and can be part of the tumor environment (Suman et al. 2015).

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) Oxidative damage is considered a major factor in the generation of mutations in DNA, and > 100 different types of oxidative DNA damage have been identified (Klaunig et al. 2011). At least 24 base modifications are produced by reactive oxygen species, as well as DNA–protein crosslinks and other lesions (Berquist and Wilson 2012), all potentially leading to genomic instability. Oxidative damage to DNA can lead to point mutations, deletions, insertions, or chromosomal translocations, which may cause oncogene activation and tumor suppressor gene inactivation, and potentially initiate or promote carcinogenesis (Berquist and Wilson 2012; Klaunig et al. 2011). Thus, the induction of oxygen radical–induced cellular injury is a characteristic of a set of diverse carcinogens, including radiation, asbestos, and carcinogenic infectious agents.

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。

Characteristic 6: Induces Chronic Inflammation

特性 6：慢性炎症を誘導する

23) Chronic inflammation from persistent infections, such as that caused by *Helicobacter pylori*, as well as that produced by chemical agents including silica or asbestos fibers, has been associated with several forms of cancer (Grivennikov et al. 2010). Indeed, inflammation has been hypothesized to contribute to multiple aspects of cancer development and progression (Trinchieri 2012) and is an enabling hallmark of cancer (Hanahan and Weinberg 2011). Inflammation acts by both intrinsic and extrinsic pathways. Persistent infection and chronic inflammation disrupt local tissue

homeostasis and alter cell signaling, leading to the recruitment and activation of inflammatory cells. These constitute extrinsic pathways linking inflammation to cancer (Multhoff and Radons 2012). On the other hand, intrinsic pathways driven by activation of proto-oncogenes in pre-neoplastic and neoplastic cells recruit host-derived inflammatory cells that accelerate tumor promotion and progression (Grivennikov et al. 2010). Because strong links exist between inflammation and the induction of oxidative stress and genomic instability, it may be difficult to separate out the importance of each of these mechanisms.

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の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。

Characteristic 7: Is Immunosuppressive

特性 7 : 免疫抑制である

24) Immunosuppression is a reduction in the capacity of the immune system to respond effectively to foreign antigens, including antigens on tumor cells. Persistent immunosuppression presents a risk of cancer, especially excess risk for lymphoma. For example, immunosuppression poses a significant risk when it is accompanied by continuing exposure to foreign antigens, such as in people with organ transplants, or when it occurs in individuals who are latently infected with a carcinogenic virus (Hartge and Smith 2007; Smith et al. 2004). Immune suppression differs from other mechanisms of carcinogenesis in that agents that cause immunosuppression may not directly transform normal cells into potential tumor cells. Potentially neoplastic cells that arise naturally, or that have been transformed by other carcinogens acting by a mechanism such as genotoxicity or by the various mechanisms of action associated with carcinogenic

viruses, escape immune surveillance in immunosuppressed individuals. As a result, survival of these cells and their replication to form tumors is greatly facilitated by immune suppression. Several carcinogens act entirely or largely by immunosuppression, often in concert with other Group 1 agents, especially oncogenic infectious agents. The Group 1 agents that act by immunosuppression include human immunodeficiency virus (HIV-1) and the immunosuppressive drug cyclosporin (Rafferty et al. 2012).

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つば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)。

Characteristic 8: Modulates Receptor-Mediated Effects

特性 8： 受容体依存性効果を調節する

25) Numerous carcinogens act as ligands to receptor proteins, including menopausal hormone therapy, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and PCBs (Wallace and Redinbo 2013). Receptor-mediated activation broadly falls into two categories: a) intracellular activation, mediated by nuclear receptors that translocate into the nucleus and act on DNA as transcription factors (Aranda and Pascual 2001); and b) activation of cell surface receptors that induce signal-transduction pathways resulting in biological responses that involve a variety of protein kinases (Griner and Kazanietz 2007). Most exogenous agents act as agonists by competing for binding with an endogenous ligand; however, there are also receptors for which few or no endogenous ligands have been identified, such as the aryl hydrocarbon (Ah) receptor (Baek and Kim 2014; Ma 2011). Receptor-mediated activation most often results in changes in gene transcription. Molecular

pathways that are regulated through ligand-receptor interaction and are most relevant to carcinogenesis include cell proliferation (e.g., stimulation of the normal proliferative pathways, as is the case for estrogen-dependent tissues and hormone therapy), xenobiotic metabolism, apoptosis, as well as modulation of the bioavailability of endogenous ligands by affecting biosynthesis, bioactivation, and degradation (Rushmore and Kong 2002).

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経路は、リガンド-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³⁴⁾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)。

Characteristic 9: Causes Immortalization

特性 9 : 不死化を起こす

26) Several human DNA and RNA viruses, including various human papillomaviruses, Epstein-Barr virus, Kaposi sarcoma-associated herpes virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV, Merkel cell polyomavirus (MCPyV), and human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) are carcinogenic to humans (Bouvard et al. 2009). These viruses have evolved multiple molecular mechanisms to disrupt specific cellular pathways to facilitate aberrant replication. Although oncogenic viruses belong to different families, their strategies in human cancer development show many similarities and involve viral-encoded oncoproteins targeting the key cellular proteins that regulate cell growth (Saha et al. 2010). Recent studies show that virus and host interactions also occur at the epigenetic level (Allday 2013). The result of these viral effects is to immortalize the target

tissue cells such that they are not subject to the Hayflick limit, the point at which cells can no longer divide due to DNA damage or shortened **telomeres** (Klingelutz 1999). For example, the human papilloma virus type 16 (HPV-16) E6 and E7 oncogenes are selectively retained and expressed in cervical carcinomas, and expression of E6 and E7 is sufficient to immortalize human cervical epithelial cells (Yugawa and Kiyono 2009).

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、カポ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、異常な複製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ピ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(Klingelutz 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を選択的に保持され、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)。

Characteristic 10: Alters Cell Proliferation, Cell Death, or Nutrient Supply

特性 10 : 細胞増殖、細胞死または栄養供給を変える

27) There are at least three scenarios related to carcinogenesis in which alterations in cellular replication and/or cell-cycle control have been described. One invokes the predisposition for unrepaired DNA damage leading to cancer-causing mutations in replicating cells; another has attempted to identify sustained replication as a key mechanistic event; and a third describes the ability of a transformed cell to escape normal cell-cycle control and to continue replication. A component common to all three scenarios is the evasion of apoptosis or other terminal programming, including autophagy, in at least a proportion of the cell population (Ryter et al. 2014).

Necrotic cell death releases pro-inflammatory signals into the surrounding tissue microenvironment, recruiting inflammatory immune cells to the site of trauma, which

can enhance cancer-cell proliferation and promote cancer metastasis (Coussens and Pollard 2011; Coussens et al. 2013; Pollard 2008). In contrast, various forms of apoptosis and autophagy (Galluzzi et al. 2015) have the opposite effect by removing potentially cancerous cells from a population before they acquire the changes permitting malignancy. Many agents affect necrosis, apoptosis, and/or autophagy and can have profoundly divergent effects on cancer induction in different tissues.

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) In addition to cell death caused directly by agent toxicity, cells may die within a tumor as a result of an impaired nutrient supply. Neoplastic cell numbers can increase exponentially, quickly outstripping the supply capabilities of the existing tissue vasculature. Neoangiogenesis, in which new blood vessels grow into a tumor, is key to providing this supply of nutrients. Thus, agents that promote or inhibit angiogenesis will promote or delay tumor growth (Hu et al. 2015).

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ろう(Hu et al. 2015)。

29) Cancer cells also usually show quite different cellular energetics, relying on glycolysis for energy even under aerobic conditions (Rajendran et al. 2004). Although a likely

consequence of mutation and altered gene expression rather than a cancer-inducing mechanism, any modification of cellular energetics may reflect an important cancer-relevant switch in the cell's or tissue's metabolic state.

29) がん細胞は好氣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。

Using the Key Characteristics to Systematically Identify, Organize, and Summarize Mechanistic Information

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

30) Step 1: Identifying the Relevant Information

ステップ 1 : 関連する情報を確認する

The starting point for systematic evaluation is to conduct comprehensive searches of the peer-reviewed literature aimed at identifying mechanistic data (Kushman et al. 2013). The searches can be constructed to address a series of study questions in the PECO (population, exposure, comparator, and outcomes) framework (Higgins and Green 2011) wherein end points associated with the key characteristics are identified. Specifically, the question to be answered by the searches is “Does exposure to the agent induce end points associated with one or more specific key characteristic properties of carcinogens?” The population (humans and any relevant experimental systems), exposure (the agent and relevant metabolites), and comparator (the unexposed comparison group or condition) should be sufficiently broad to identify a range of available mechanistic data informative of the overall evaluation of carcinogenic hazard. This approach thus entails comprehensive, targeted literature searches using appropriate medical search heading (MeSH) terms and key words to identify evidence on the 10 key characteristics for the agent(s) or exposure(s) under evaluation.

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) Additional complementary literature searches may incorporate terms for the agent and its metabolites, alone or in combination with broad terms for carcinogenicity or related effects. For instance, because U.S. EPA IRIS toxicological reviews also encompass a range of non-cancer toxicities, “top-down” broad literature searches aimed at comprehensively identifying studies on all potential toxic effects of an agent are employed (NRC 2014; U.S. EPA 2014). These comprehensive searches of peer-reviewed literature are supplemented by examining past IARC Monographs or other authoritative reviews, databases (e.g., PubChem), and peer-reviewed government reports can also be systematically searched. The search terms used and literature retrieved can be documented (e.g., using MyNCBI, which saves searches of the National Center for Biotechnology database, or <https://hawcproject.org/>).

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）。

Step 2: Screening and Organizing the Results

ステップ 2：結果を選別し統合する

32) Based on title and abstract review, studies identified initially are excluded if no data

on the chemical or a metabolite are reported, or if no data on toxicological or other cancer-related effects of the chemical are provided. For example, a study on levels of a chemical, but not effects of the chemical, would be excluded. Included studies are then organized by the population (human or experimental systems) and by the end points associated with the 10 key characteristics (Table 1). Studies relevant to toxicokinetics (covering absorption, distribution, metabolism, and excretion) are also identified. Additionally, authoritative, comprehensive review articles are identified, as are studies reporting toxicological end points in cancer target and non-target tissues. These may include morphological evaluations pertaining to the dysfunction of organs, tissues, and cells. Importantly, studies reporting end points that are relevant to multiple characteristics may fall under several categories.

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⁴¹⁾（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) To illustrate these two steps, targeted literature searches were conducted to identify end points for the effects of benzene pertinent to the 10 key characteristics, in populations comprising humans or experimental systems. The literature searches were conducted using the Health Assessment Workplace Collaborative (HAWC) Literature Search tool (<https://hawcproject.org/>), documenting the search terms, sources, and articles retrieved. Following title and abstract review, studies were excluded if they were not about benzene or its metabolites, or if they reported no data on toxicological end points. Included studies were further sorted into categories representing the 10 key characteristics based on the mechanistic end points and species evaluated (i.e., human in vivo, human in vitro, mammalian in vivo, mammalian in vitro, nonmammalian; Figure 1). The figure also identifies reviews, gene expression studies, and articles relevant to toxicokinetics, toxicity, or susceptibility.

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*⁴²⁾におけるヒト、*in vitro*⁴²⁾におけるヒト、*in vivo*における哺乳類、*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。

Figure 1 – Literature flow diagram, illustrating the systematic identification and categorization process for benzene mechanistic studies. Using appropriate MeSH terms and key words, targeted literature searches were conducted for the 10 key characteristics using online tools available from the HAWC Project (<https://hawcproject.org/>). Section 4 refers to the location of the discussion of mechanistic data within the IARC Monograph structure (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb4studiesother0706.php>). All inclusion categories were expanded to document the number of studies attributed to each, down to the individual key characteristic level, which were expanded to illustrate human information when >100 total studies were identified. Less frequently encountered key characteristic categories (blue-shaded circles) were left unexpanded for clarity. “Human” refers to both humans exposed *in vivo* and human cells exposed *in vitro*.
View larger image (TIF File)

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。

Step 3: Using the Key Characteristics to Synthesize Mechanistic Information and to

Develop Adverse-Outcome Networks

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) It is increasingly evident that multiple biological alterations or sets of different perturbations are necessary to convert a normal cell to a transformed cell and ultimately a tumor (Hanahan and Weinberg 2011). Carcinogens appear to affect this complex process in various ways and can act through multiple mechanisms to induce cancer and other adverse health outcomes (Goodson et al. 2015; Guyton et al. 2009). Using the 10 key characteristics as a basis, the collected information can be organized to form hypotheses and evaluate the evidentiary support for mechanistic events as a function of relevant aspects (e.g., dose, species, temporality) (Guyton et al. 2009). The diverse and complex mechanistic end points elicited by benzene can then be organized into an overview inclusive of multiple alterations and any linkages thereof (Figure 2). The resulting overview can provide guidance for further assessments of the literature, including dose relevance, species relevance, and temporality of events. This additional detailed information can then be used to produce proposed mechanisms or adverse outcome pathway networks as described by McHale et al. (2012) and the EPA's NexGen Risk Assessment Report (U.S. EPA 2014). We note that there is evidence that benzene is associated with 8 of the 10 key characteristics we have described.

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。

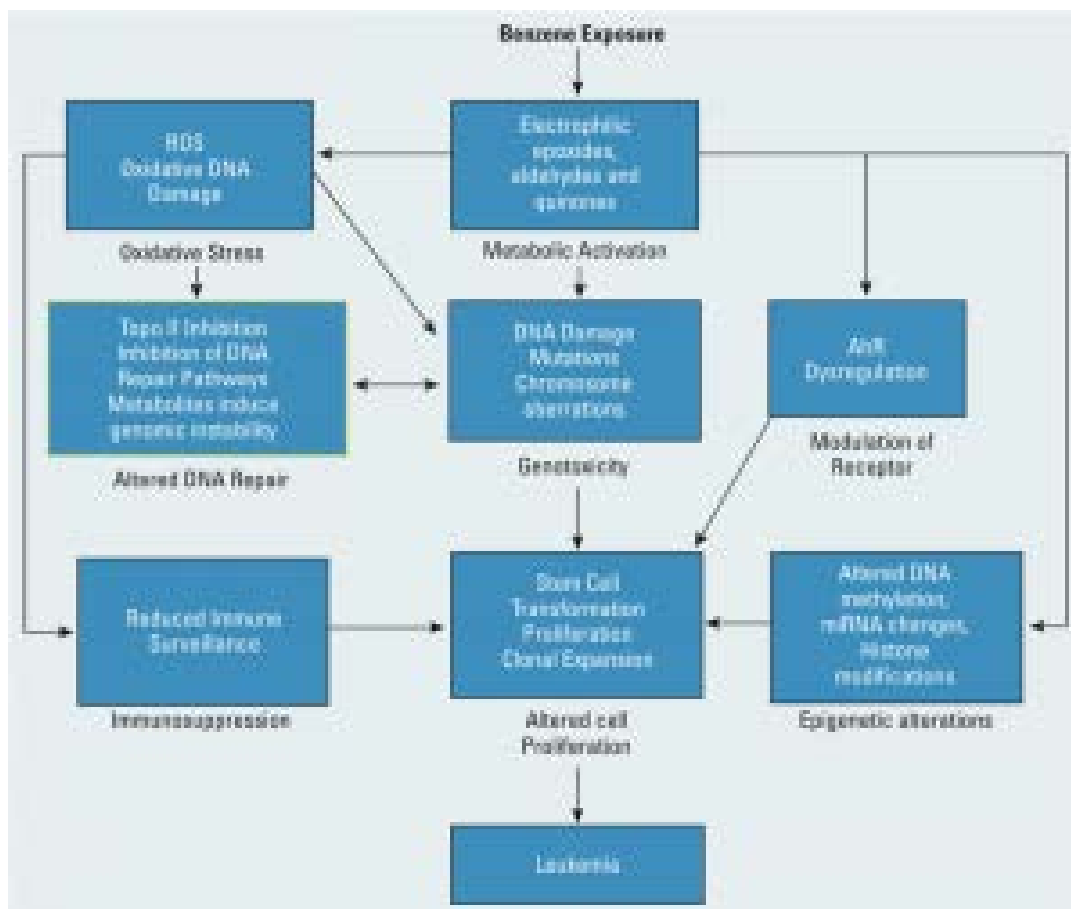


Figure 2 – An overview of how benzene induces eight of the key characteristics in a probable mechanism of carcinogenicity. A full review of these mechanistic data is given by McHale et al. (2012), from which this figure was adapted.

View larger image (TIF File)

図 2：ベンゼンがいかん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。

Figure 3 presents a similar overview for PCBs based on data from IARC Monograph Volume 107 (IARC 2015). In summarizing the mechanistic evidence, this Monograph Working Group indicated that PCBs may induce up to 7 of the 10 key characteristics in producing carcinogenicity (Lauby-Secretan et al. 2013). The less chlorinated PCBs are associated with key characteristics similar to benzene (metabolic activation, DNA damage, cellular proliferation), whereas the dioxin-like PCBs are associated primarily with receptor-mediated activities.

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)。

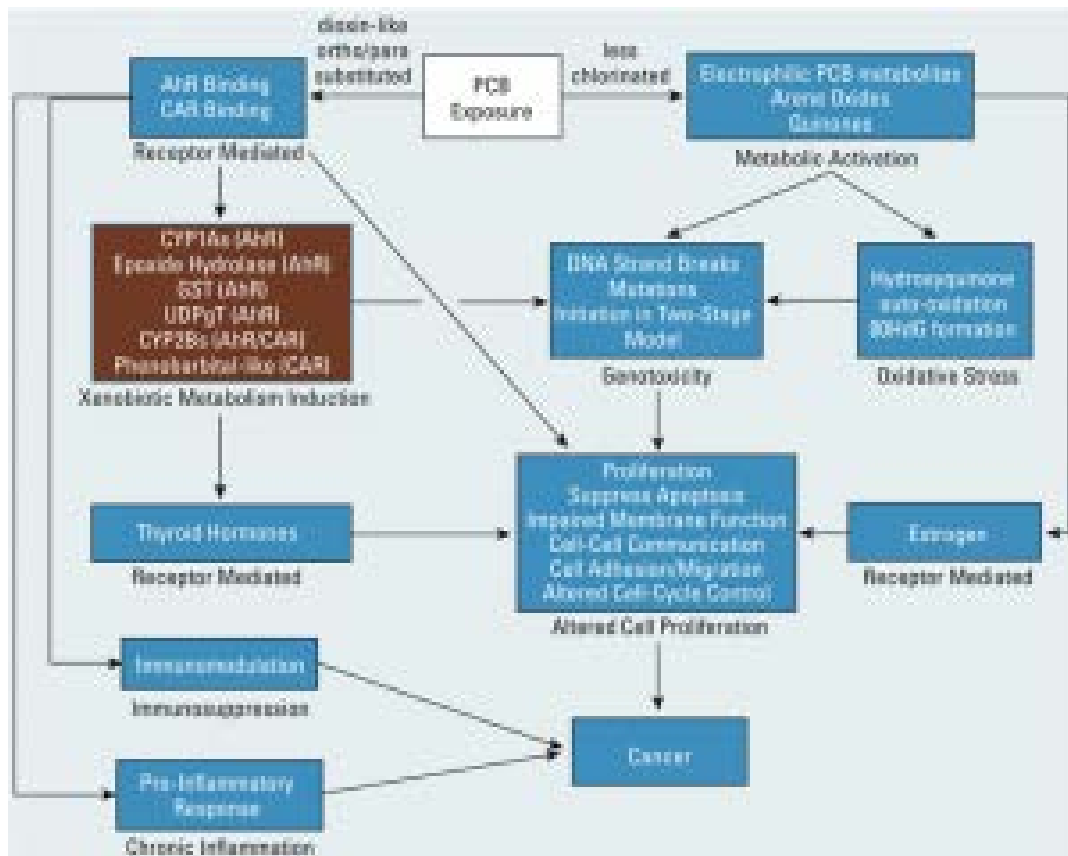


Figure 3 – An overview of how polychlorinated biphenyls (PCBs) may induce seven key characteristics in their carcinogenicity (Lauby-Secretan et al. 2013). Highly chlorinated PCBs act as ligands for the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and other receptors activating a large number of genes in a tissue- and cell-specific manner that can lead to cell proliferation, apoptosis, and other effects that influence cancer risk. Less chlorinated PCBs can be activated to electrophilic metabolites, such as arene oxides and quinones, which can cause genotoxic effects and induce oxidative stress. Receptor binding to CAR (constitutive androstane receptor) and AhR (a key characteristic) leads to xenobiotic metabolism induction (not a key characteristic; brown box) that in turn leads to genotoxicity and other key characteristics.

View larger image (TIF File)

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(Laubry-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) Recently, using this same approach, the Working Groups of IARC Monograph Volume 112 and Volume 113 (in progress) concluded that strong mechanistic evidence exists for five key characteristics being involved in malathion carcinogenicity (i.e., genotoxicity, oxidative stress, inflammation, receptor-mediated effects, and cell proliferation or death), three in DDT carcinogenicity (i.e., immunosuppression, receptor-mediated effects and oxidative stress), and two each for diazinon and glyphosate (i.e., genotoxicity and oxidative stress), providing evidence to support their classification as probable human carcinogens in Group 2A (Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015).

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)。

Discussion and Conclusions

考察と結論

36) Identification and incorporation of important, novel scientific findings providing insights into cancer mechanisms is an increasingly essential aspect of carcinogen hazard identification and risk assessment. Systematic approaches are needed to organize the available mechanistic data relevant to the overall evaluation of the carcinogenic hazard of an agent. Information to support the identification of 10 key characteristics of human

carcinogens was obtained during the Volume 100 Monographs and two subsequent expert workshops. These characteristics, although not necessarily representing mechanisms themselves, provide the rationale for an objective approach to identifying and organizing relevant mechanistic data. Using literature collected previously by others as well as by us, we have categorized the literature data according to the 10 characteristics for benzene and PCBs. This approach identified pertinent positive literature for 8 of the 10 key characteristics on benzene and 7 for PCBs, thereby providing a practical, objective method for organizing the large mechanistic literature associated with these chemicals.

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箇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) This approach also lays the groundwork for a structured evaluation of the strength of the mechanistic evidence base, and therefore its utility in supporting hazard classifications. In the IARC Monographs the strength of the evidence that any carcinogenic effect observed is attributable to a particular mechanism is evaluated using the terms “weak,” “moderate,” or “strong” (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>). In general, the strongest indications that a particular mechanism operates in humans derive from data obtained in exposed humans or in human cells in vitro. Data from experimental animals can support a mechanism by findings of consistent results and from studies that challenge the hypothesized mechanism experimentally. Other considerations include whether multiple mechanisms might contribute to tumor development, whether different mechanisms might operate in different dose ranges, whether separate mechanisms might operate in humans and experimental animals, and whether a unique mechanism

might operate in a susceptible group. The possible contribution of alternative mechanisms must be considered before concluding that tumors observed in experimental animals are not relevant to humans. An uneven level of experimental support for different mechanisms may reflect that disproportionate resources have been focused on investigating a favored mechanism. All of these factors make assignment of descriptors such as “strong” to the mechanistic evidence challenging; but recent experience with two IARC Monograph meetings suggest that the weighing of the evidence on the basis of the 10 key characteristics focuses the group discussion on the available science and allows rapid consensus to be reached regardless of the strength of the evidence base (Guyton et al. 2015; Loomis et al. 2015).

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が含まれている。従来のも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) Because the literature search and categorization approach described herein is comprehensive, it may aid consideration of the overall strength of the mechanistic database according to these principles. In particular, it is inclusive of diverse mechanistic evidence, enabling support for divergent or related mechanisms from human and experimental systems to be identified. Moreover, the literature support for end points relevant to specific mechanisms can be evaluated in an integrated manner when the

mechanism is complex. Additionally, comparisons across agents will be facilitated, including evaluation of any similarities or differences in the pattern of key characteristics with agents that are currently classified.

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もので、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) As this approach is carried forward, we hope it will facilitate the objective identification of mechanistic data for consideration in the context of epidemiology, animal bioassay, or other types of evidence (e.g., studies in model organisms or in vitro assays) when classifying agents with regard to carcinogenic hazard. Equally important is to consider whether key characteristics of carcinogens are apparent upon exposures that are relevant to human health (Thomas et al. 2013). Overall, these developments will aid advancement of future evaluations of newly introduced agents, including those for which mechanistic data provide the primary evidence of carcinogenicity.

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すくすることである。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して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。