

第15章 PHA類の代謝と健康影響： 発がん作用／内分泌攪乱作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/2486

第 15 章

PAH 類の代謝と健康影響：発がん作用／内分泌攪乱作用

同志社女子大学薬学部

木津 良一

e-mail: kizu@p.kanazawa-u.ac.jp

1. はじめに

多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbon; PAH) は、地球環境中に最も普遍的に存在する環境汚染物質である。2 つ以上の芳香環から構成される化合物群であり、広義には芳香環の中に窒素、酸素または硫黄が含まれる複素環化合物も含まれるが、一般に PAH といえば、非複素環式の化合

物を指し、アルキル基や水酸基、アミノ基などの置換基のついたものこの狭義の PAH の中に含まれる。

PAH は有機化合物の不完全燃焼や熱分解によって生成し、現代では主として、石油類や石炭、ガス類などの化石燃料の燃焼により発生している。有機化合物と熱によって生成することを考えれば、PAH は地球上に有機化合物が誕生したときから存在する最古の環境汚染物質かもしれない。

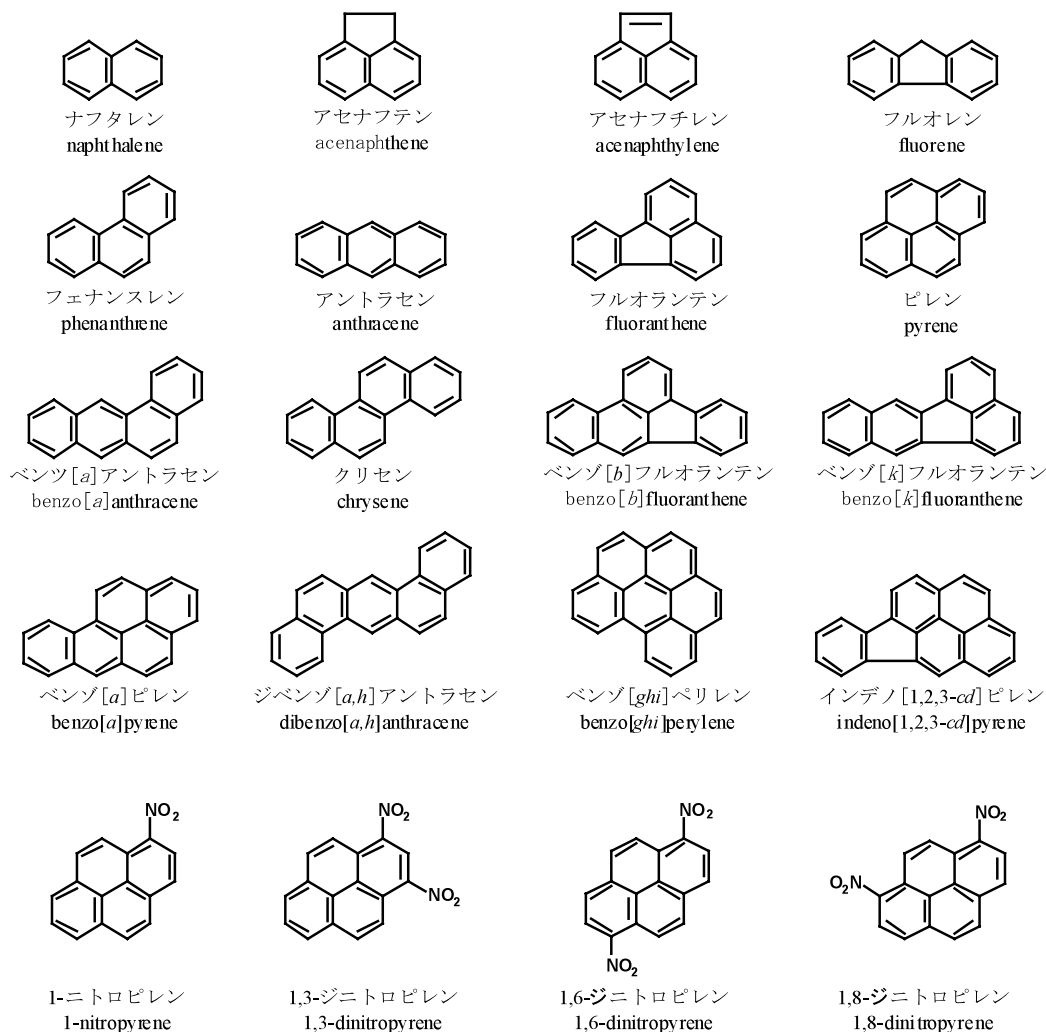


図 1. EPA の優先取り組み 16 PAH と特に強い変異原性・発がん性を示す 4 NPAH

PAHは土壌、大気（屋外、屋内）、水（雨、湖沼、河川、海など）、食品、その他我々の身の回りのほとんど全てのものの中に分布するので、呼吸、飲水、食事、喫煙などにより、経口的、経気道的、経皮的に体内に取り込まれる。体内に取り込まれたPAHは異物代謝酵素により代謝されて様々な代謝物を与える。化合物により異なるが、PAHの健康影響は未代謝物ばかりでなく代謝物にも基づく。

PAHの健康影響としては、白血球数の減少などの造血系障害、下痢などの消化器系障害など化合物や曝露量・期間依存的に様々であるが、これまで最も関心を集めてきたのは発がん作用である。近年、環境汚染物質がヒトや野生動物の内分泌系を障害する外因性内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）問題が大きな環境問題となっているが、PAHの中にも内分泌攪乱作用を持つものが見いだされ、PAHの内分泌攪乱作用も注目を集めている。

本稿では、PAHの代謝と発がん作用及び内分泌攪乱作用について概説する。図1には米国環境保護局（US Environmental Protection Agency; EPA）の優先取り組み16 PAH並びに環境汚染物質の中でも特に変異原性・発がん性が強いニトロ多環芳香族炭化水素（NPAH）4化合物の構造式及び化合物名を示した。

2. PAHの命名法

PAHの化合物名は、芳香環を構成する炭素の位置のナンバリング、環の縮合位置を示すa, b, c, dの記号付けなど複雑な規則に基づいて命名されている。以下に、ベンゾ[a]ピレンとベンゾ[e]ピレンを例に用

いて説明する。

IUPAC（国際純正及び応用科学連合）によるPAHの位置番号の付し方及び構造式の書き方の規則を要約すると以下のようなものである。

1. なるべく多数の環が水平に並ぶように書く。
2. なるべく多数の環が右上にくるように書く。
3. 一番上の環（それが2個以上であれば、そのうちの一番右の環）の、縮合位置の隣の炭素から始めて環構造の時計周り方向で順に位置番号1, 2, 3, …を付す。また、位置番号1, 2の編をaとして、同様に時計周り方向に順にb, c, d, …のアルファベット記号を付す。
4. ベンゾ[a]ピレン（benzo[a]pyrene）のように基本環構造名（[a]の後ろ部分）が子音で始まる場合は付加構造名（[a]の前部分）は“o”で終わる。ベンゾ[a]アントラセン（benzo[a]anthracene）のように基本環構造名が母音で始まる場合は付加構造名は子音で終わる。
5. 縮合位置を表すアルファベット記号はイタリック（斜体文字）で表す。

IUPACの1.～3.の規則に従えば、ピレンの構造式及び位置番号は図2に示したように書かれる。ベンゾ[a]ピレン、ベンゾ[e]ピレンと名付けられている化合物はそれぞれピレンに芳香環が縮合した構造を持っている。可能な縮合位置の中で出来るだけ順の早いアルファベット記号を用いて表せば、ベンゾ[a]ピレン、ベンゾ[e]ピレンはそれぞれピレンの辺a, 辺eに芳香環が縮合したものと見なすことができ、IUPACの規則に従って回転させて書き直せば、図2下段のようになる。

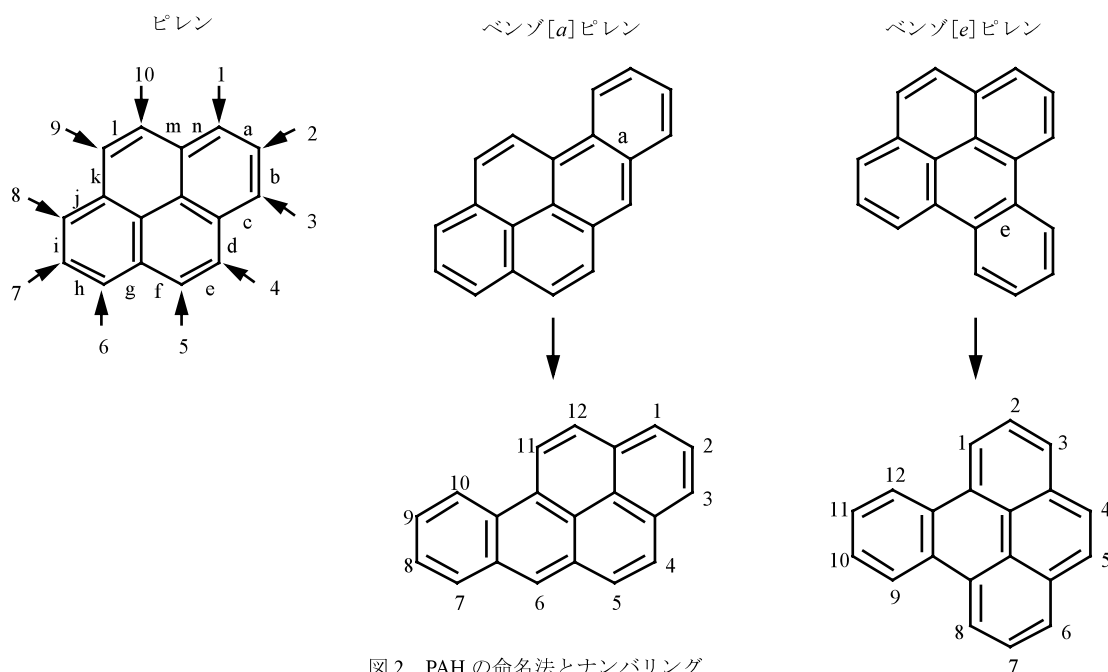


図2. PAHの命名法とナンバリング

表 1. IARC による PAH 及び PAH 含有物質の発がん性評価

グループ 1	コールタール, すず, タバコ煙, 木材燃焼粉ダスト
グループ 2B	ベンゾ[a]ピレン, ジベンゾ[a,h]アントラセン, ディーゼル排気粉じん,
グループ 2C	ベンゾ[b]フルオランテン, ベンゾ[k]フルオランテン, ベンゾ[j]フルオランテン, ジベンゾ[a,e]ピレン ジベンゾ[a,h]ピレン, ジベンゾ[a,i]ピレン, ジベンゾ[a,l]ピレン, インデノ[1,2,3-cd]ピレン, 3,7-ジニトロフルオラン テン 3,9-ジニトロフルオランテン, 1,6-ジニトロピレン, 1,8-ジニトロピレン, 5-ニトロアセナフテン, 6-ニトロクリセン 2-ニトロフルオレン, 1-ニトロピレン, 4-ニトロピレン, 軽油, ガソリン, ガソリンエンジン排気粉じん
グループ 3	アントラセン, クリセン, コロネン, ベンゾ[a]フルオレン, ベンゾ[b]フルオレン, ベンゾ[c]フルオレン ベンゾ[ghi]ペリレン, ベンゾ[e]ピレン, ベンゾ[c]フェナンスレン, ベンゾ[ghi]フルオランテン, ジベンツ[a,c]アント ラセン ジベンツ[a,j]アントラセン, ジベンゾ[a,e]フルオランテン, ジベンゾ[h,rst]ペンタフェン, 石炭ダスト

3. PAH の代謝と発がん作用

PAH の発がん作用に関する研究は 18 世紀に始まる。18 世紀の後半, イギリスのある外科医が煙突掃除夫に陰のうがんが多いことに気づいた。彼は, 陰のうの皮膚の間に掃除のときのすすがしみ込み, それが原因でがんが出来ると考え 1775 年に発表した。当時は PAH をはじめとする発がん性有機化合物に関する知識は得られていなかったが, この外科医の発表は事実上の PAH の発がんに関する最初の知見であるといえよう。その後, 石炭タール中に発がん物質が存在することを実験的に確認したのは東京大学の山極勝三郎教授であった。山極教授は, 1 年あまりにわたりウサギの耳に石炭タールを塗り続け, 1915 年に初めてウサギの耳に皮膚ガンを発生させることに成功した。この後, 石炭タールの中から種々の PAH が単離され, 発がん実験も行われるようになった。

国際的ながんの研究機関である International Agency for Research on Cancer (IARC, <http://www.iarc.fr/>) は, 疫学調査や動物実験をはじめとする数多くの研究報告を基に, 化学物質のヒトに対する発がん性を評価している。IARC による発がん性の判定分類は次の用になっている。グループ 1: Carcinogenic (発がん性が確立されたもの), グループ 2B: Probably carcinogenic (十中八九発がん性を示すと考えられるもの), グループ 2C: possibly carcinogenic (発がん作用を示すことが充分考えられるもの), グループ 3: 発がん作用が疑われるが, グループ 1~2C への分類を行なうためにはまだ研究報告が不十分なもの。IARC による PAH 及び PAH 含有物質の発がん性評価を表-1 に示した。

3-1. 置換基を持たない PAH の代謝と発がん

化学物質の発がん性評価においては, 一般にまず最初は, 微生物の遺伝子に対する突然変異誘発能 (変異

原性) を指標とした試験 (スクリーニング試験) が行われる。良く用いられるスクリーニング法にネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) や大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いた Ames 試験があり, Ames 試験で得られる変異原性と動物実験で得られる発がん性の間には良い相関が得られている。

ベンゾ[a]ピレンに代表される置換基を持たない PAH は Ames 試験では変異原性を示さない。これは微生物は持っていないが哺乳動物は持っている異物代謝酵素 (チトクローム P450 / cytochrome P450, 以下単に P450 と表記) が PAH を代謝し, 生成する代謝物が発がん性を示すためである。発がんの直接の原因物質となる代謝物を ultimate carcinogen (がん原性活性本態) PAH を予め哺乳動物の異物代謝酵素で処理して Ames 試験に付せば, 変異原性が観察される。代謝を受けることにより生理活性が生まれる又は増強される現象は代謝活性化とよばれる。

図 3 にベンゾ[a]ピレン (BP) の代謝活性化経路と ultimate carcinogen を示した。まず, P450 の作用により 7,8 位がエポキシ化され (BP-7,8-エポキシド), 加水分解されて 7,8-ジヒドロジオール体 (BP-7,8-ジヒドロジオール) となる。次いで, P450 により 9,10 位がエポキシ化され (BP-7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシド), このエポキシが開裂するときに見える 10-カルボカチオン体 (BP-7,8,9-トリヒドロトリオール 10-カルボニウム) が遺伝子 (DNA, deoxyribonucleic acid) と反応して DNA-BP 付加体を形成する。10-カルボカチオン体が ultimate carcinogen となる。DNA は全ての生命活動を支える情報源としての機能を担っているが, DNA-BP 付加体が形成されると, 正しい情報を提供できなくなるので, 大部分の細胞は死滅するが, 生き残った細胞の一部は体全体からの制御が効かず, 独自の活動を始めるようになり, がん細胞となる。

表 1 に記載の PAH から分かるように, 発がん性を示すのは一部の化合物であり, 芳香環のどの部分が代

謝されても ultimate carcinogen の生成につながる訳ではない。ultimate carcinogen の生成には湾領域 (bay region) と呼ばれるくぼんだ部分 (例えば BP の 10 位 ~ 11 位の領域, 図 2 参照) のエポキシ化が重要であることが経験的に知られている。

3-2. NPAH の代謝と発がん

3-1 にも記したように, Ames 試験においてベンゾ[a]ピレンなどの PAH はそのままでは変異原性を示さないが, 哺乳動物の P450 で予め処理すると変異原性を示し,

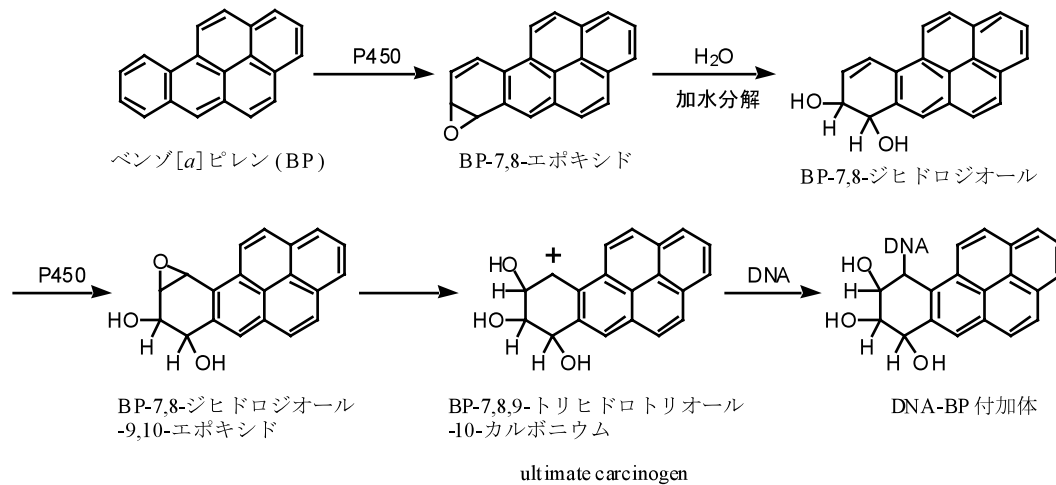


図-3 ベンゾ[a]ピレンの代謝活性化経路

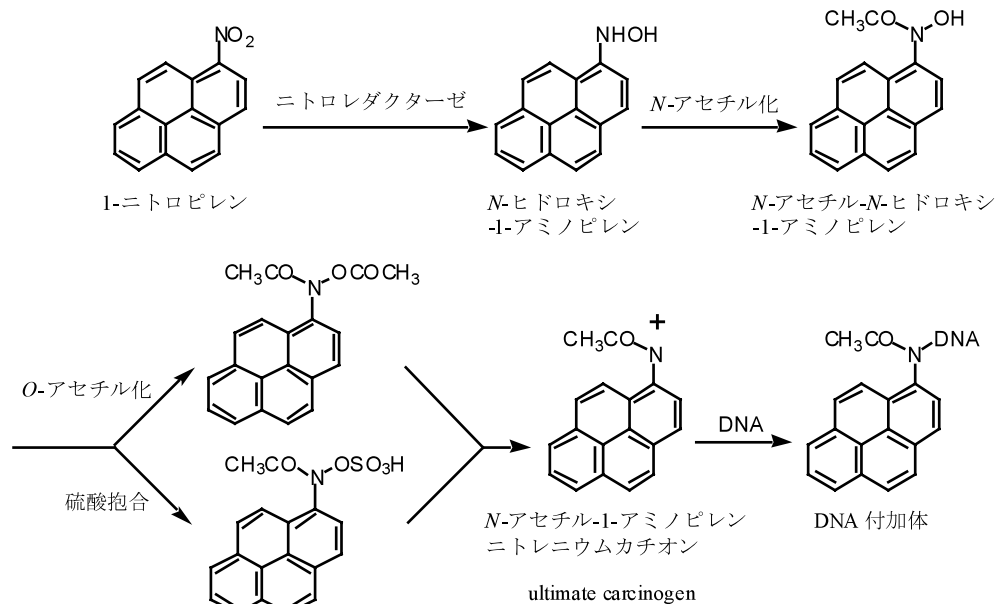


図-4 1-ニトロピレンの代謝活性化経路

このような変異原性を間接変異原性とよぶ。一方, NPAH は微生物が持つ代謝酵素だけで ultimate carcinogen を生成するので, P450 の処理なしでも変異原性を示し, このような変異原性を直接変異原性とよぶ。IARC の発がん性評価でもグループ 2C に NPAH 9 化

合物が収載されている (表 1) ように, 幾つかの NPAH は極めて強い変異原性を示し, 1,8-ジニトロピレンは現在最強の直接変異原性物質である。

図 4 に 1-ニトロピレンの代謝活性化経路と ultimate carcinogen を示した。まず, ニトロレダクターゼの作用

によりアミノ基が還元され、*N*-ヒドロキシ-1-アミノピレンとなり、次いで、*N*-アセチルトランスフェラーゼの作用で *N*-アセチル-*N*-ヒドロキシ-1-アミノピレンとなる。これがアセチル抱合又は硫酸抱合を受けそれぞれアセチル抱合体及び硫酸抱合体となるが、これら抱合体は不安定で開裂し、生成するニトレニウムカチオン体 (*N*-アセチル-1-アミノピレンニトレニウムカチオン) が DNA と反応して DNA 付加体を形成する。ニトレニウムカチオン体が ultimate carcinogen となる。

4. PAH の内分泌攪乱作用

近年、環境汚染物質がヒトや動物の内分泌系の機能に悪影響を及ぼす内分泌攪乱化学物質 (endocrine disrupting chemicals), いわゆる環境ホルモンが重要な環境問題となっている。内分泌攪乱化学物質とは 1997 年 1 月に米国で行われたスミソニアン・ワークショップにおいて次のように定義されている:「生体の恒常性, 生殖, 発生あるいは行動に関与するホルモンの合成, 分泌, 輸送, 受容体結合, 作用あるいはクリアランス等の諸過程を阻害する外因性の化合物」。

内分泌攪乱化学物質が環境問題として取り扱われる契機になったのは、動物学者の T. コルボンらが出版した "Our stolen future (邦題 奪われし未来)" (1996 年, 米国) と BBC 科学番組プロデューサーの D. キャドバリーが出版した "The feminization of nature (邦題 メス化する自然)" (1997 年, 英国) による, 欧米, 特に米国 5 大湖周辺地域の野生動物 (哺乳動物, 鳥類, 爬虫類, 魚類) で観察される性の分化異常や生殖機能異常に関するショッキングな実態の紹介であった。環境汚染物質による性の分化や生殖機能への影響は, これまでの環境問題では経験しなかった新しい問題であり, ヒトや野生動物の種の存続にもつながりえる深刻な問題として世界中で高い関心を集めるようになった。

内分泌攪乱化学物質 (環境ホルモン) を正しく理解するために, 先ず, 内分泌 (endocrine) というのはどのようなシステムで, ホルモン (hormone) というのはどのような物質であるかについて説明する。体内で合成された生理活性物質のあるものは, 合成細胞から分泌されて血流に入り全身に分布する一方, 標的細胞で作用を発現する。このような生理活性の発現経路を内分泌と呼び, 内分泌型で作用する生理活性物質がホルモンの分類される。内分泌以外にも, 合成細胞から分泌されるが, 単純拡散で到達出来る比較的近い部位に作用する場合を傍分泌 (paracrine), 合成細胞から一旦は分泌されるが, 分泌細胞自身に対して作用する場合を自己分泌 (autocrine) と呼ぶ。

ホルモンは血流によって全身に分布するが, 標的細胞のみに選択的に作用を発現する。これは, 各ホルモンと選択的に反応するホルモン受容体と呼ばれるタンパク質が標的細胞に発現しているからである。上述のように, 内分泌攪乱化学物質で重要となるのは性ホルモンである。性ホルモンは, 男性ホルモン (アンドロゲン) と女性ホルモンである卵胞ホルモン (エストロゲン) と黄体化ホルモン (プロゲステロン) に分けられ, 男性ホルモンにはジヒドロテストステロン (dihydrotestosterone), 卵胞ホルモンには 17β-エストラジオール (17β-estradiol), 黄体化ホルモンにはプロゲステロン (progesterone) がある。これら性ホルモンの作用発現機構を図-5に示した。性ホルモンが血流から細胞内に入り核内に達すると各ホルモンに対応したホルモン受容体に結合する。このホルモン受容体は遺伝子の転写を活性化させる転写因子で, ホルモンが結合していない場合は不活性な状態であるが, ホルモンが結合すると活性状態となり, 標的遺伝子の転写調節領域に結合して, 転写を活性化させる。その結果, 対応するタンパク質の合成が活性化し, 生理作用が発現される。

内分泌攪乱化学物質問題が生じる一つの原因は性ホ

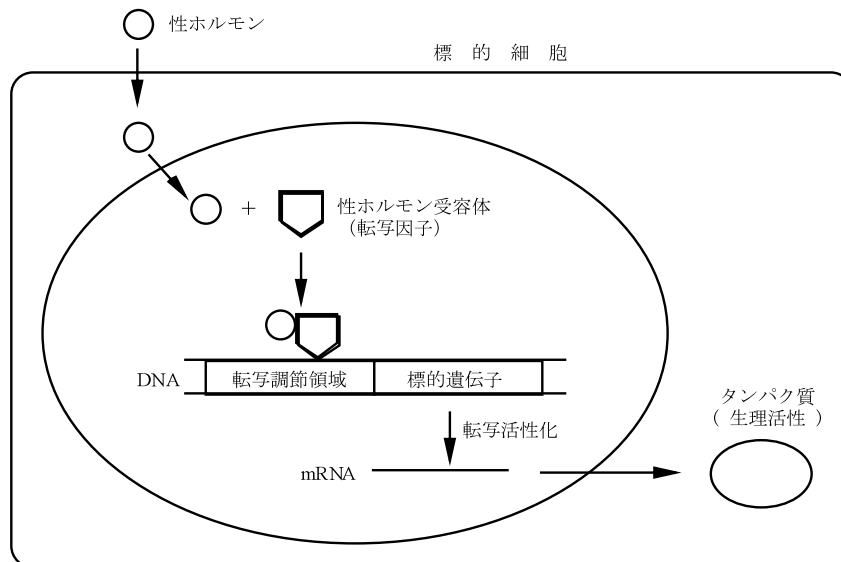


図-5 性ホルモンの作用機構

ルモンと性ホルモン受容体の選択性にある。図 6 に性ホルモンと医薬品として使用されている合成性ホルモンの構造式の一部を示した。従来、ホルモンとホルモン受容体の関係は鍵と鍵穴の関係に例えられてきた。

性ホルモンは互いにその化学構造式が極めて似ているにも関わらず性ホルモン受容体は極わずかな構造の違いを認識し、対応するホルモンと選択的に結合する。一方で、図 6 に示したフルタミドとジェチルスチルベ

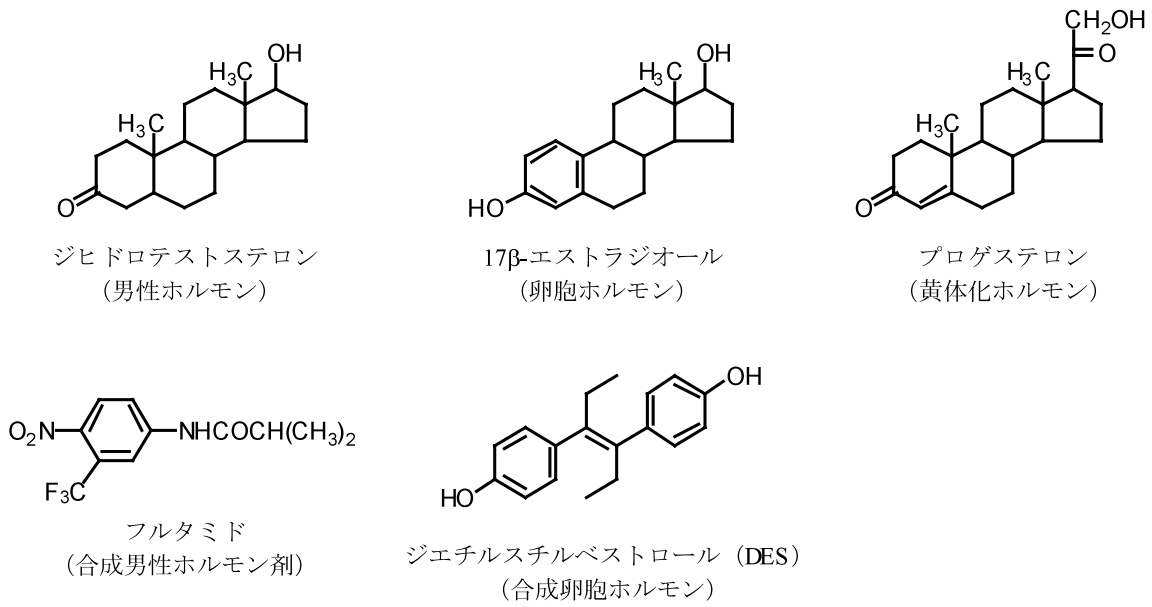


図-6 性ホルモンと合成性ホルモン剤の一例

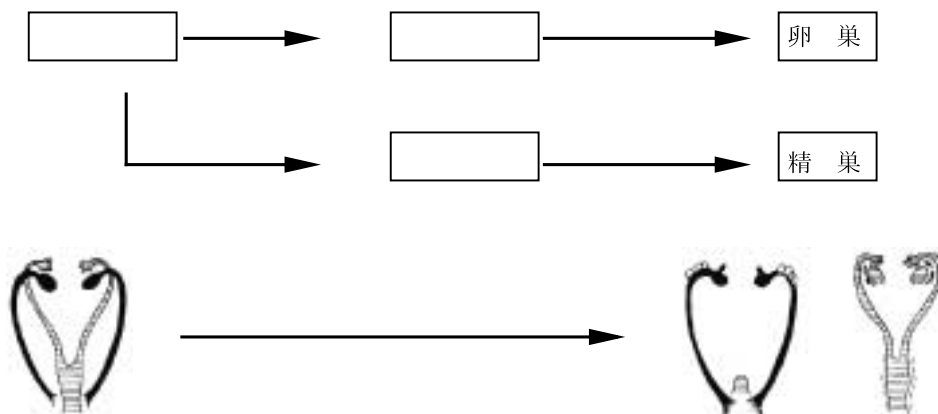


図-7 副腎および生殖腺の発生と分化

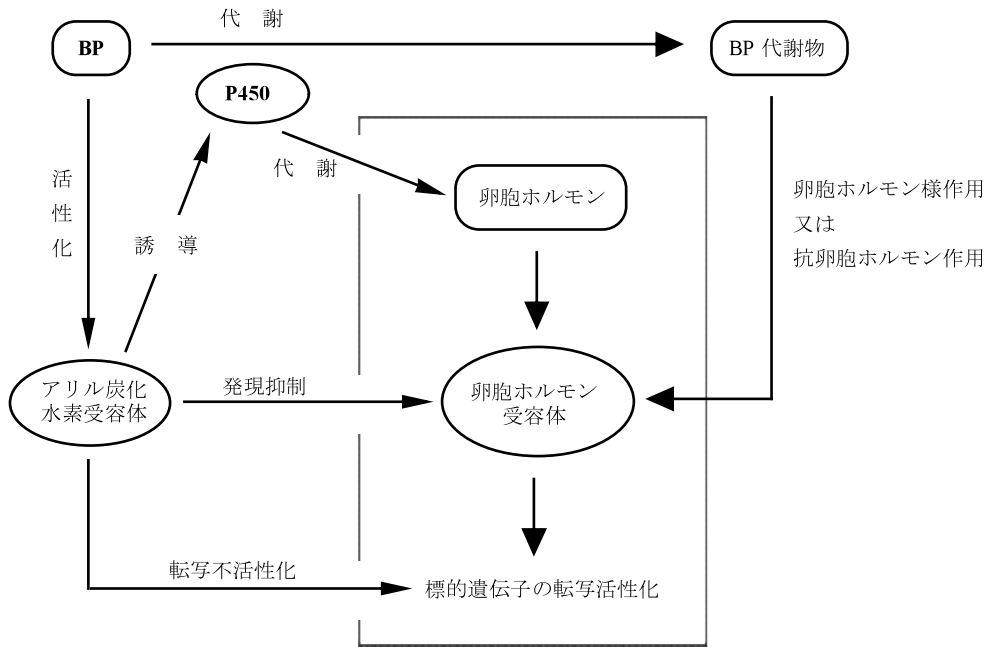


図-8 推定されているベンゾ[a]ピレンの内分泌攪乱機構

ストロール (DES) はいずれも臨床で使用されている合成ホルモン剤であり、それぞれ本来のホルモンの構造とは大きく異なるが、強い作用を示す。即ち、性ホルモン受容体は内因性化合物に対しては高い選択性を示す一方、外因性化合物に対しては選択性が低いという特徴を有し、この特徴が内分泌攪乱化学物質問題が生じる一つの重要な要因である。

内分泌攪乱物質との関連が疑われているヒトの健康影響例を以下に掲げた：◆ 精子数、精子運動能の低下、精子奇形率の上昇、◆ 精巣がん、前立腺がん、◆ 子宮内膜症、不妊症、◆ 卵巣がん、乳がん、◆ 外部生殖器の発育不全、停留睪丸、◆ アレルギー、自己免疫疾患、◆ 知能の低下、◆ パーキンソン病。ホルモン様

作用を示す環境汚染物質やホルモンの作用を阻害する環境汚染物質が次々と知られている。性ホルモンは生殖器の発達を支え、一方で、精巣がん・前立腺がん・卵巣がん・乳がん・子宮内膜症の最も重要なリスク因子でもあるので、上記の各問題における環境汚染物質の関与の解明が急がれる。

野生動物では、性の転換や雌雄両性化が観察されているが、ヒトにおいてもこのような異常は起こりえるのであろうか。ヒトでは出生後、後天的に性の転換が起こることはないと考えられるが、胎児期における性分化異常は充分起こりうることである。図7に胎児期における性分化経路を示した。卵巣になる細胞と精巣となる細胞は同じであり、未分化状態の性腺細胞に男

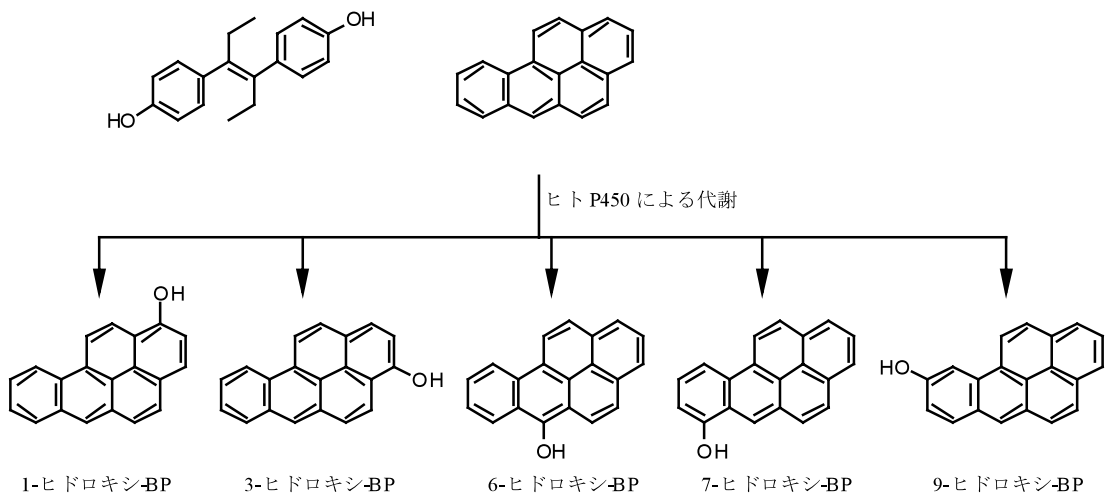


図-9 ヒト P450 により生成する BP のモノヒドロキシ代謝物

性化因子が作用すれば精巣へと分化し、男性化因子が作用しなければ卵巣へと分化する。D. キャドバリーが自著に「メス化する自然」と題名を付けたように、ヒトをはじめとする哺乳動物の性は基本的に **female** (女性) であり、男性化因子が正しく作用しなければ、性分化異常が引き起こされる。男性化因子は分化に関わる数多くの因子の協調体であり、詳細は未だ明らかになっていないが、重要な因子は男性ホルモンと卵胞ホルモンである。実際、ヒトで次のような性の分化異常症が存在する：男性における性細管形成不全・女性化乳房・無精巣、女性における卵巣機能低下症・子宮欠損・卵管欠損・膣欠損、真性半陰陽、女性仮性半陰陽、男性仮性半陰陽。真性半陰陽は同一個体で性腺組織に精巣と卵巣が存在する疾患である。英語では **true hermaphroditism** といい、Hermes (科学の神) と Aphrodite (日の神) から名付けられている。女性仮性半陰陽 (**female pseudohermaphroditism**) は、卵巣やミュラー管の発達は正常であるが、外陰部に男性の徴候がある疾患である。男性仮性半陰陽 (**male pseud-heraphroditism**) は、精巣は正常であるが、内性器と外陰部が十分に男性型でない疾患である。これらの疾患は、原因は性ホルモン合成酵素遺伝子の欠損や性ホルモン受容体異常、性ホルモン産生腫瘍など様々であるが、いずれにせよ性ホルモンの作用の過剰又は不足に引き起こされる、即ち、胎児期における性ホルモンの作用の過不足により性分化が影響を受けるのである。従って、胎児期の性分化が進行する時期に、男性化因子の作用が環境汚染物質により影響を受ければ、性分化にも異常が起こることが考えられる。

我が国においても内分泌攪乱化学物質に対する積極的な取り組みが行われており、環境省は1998年に、内分泌攪乱化学物質問題への対応方針として「環境ホルモン戦略計画 Speed'98」を発表し、内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質67物質をリストアップした。この中にPAHの一つであるベンゾ[a]ピレンが取り上げられている。

ベンゾ[a]ピレン (BP) が内分泌攪乱作用を示す機構は未だ明らかにされていないが、ここでは女性ホルモンの一つである卵胞ホルモンの作用に及ぼす影響について、現在までに推定されている機構を解説する。推定機構を図8に示した。

ヒトや動物の殆どの臓器ではPAHやダイオキシンなどの多環芳香族系の環境汚染物質に高い親和性を示すタンパク質が発現しており、このタンパク質はアリル炭化水素受容体、別名ダイオキシン受容体、と呼ばれる。このアリル炭化水素受容体はPAHやダイオキシンと結合すると活性化され、異物代謝酵素P450の発現レベルを高める作用を有する。生体内に取り込まれ細胞内に入ったBPはアリル炭化水素受容体と結合してこれを活性化し、活性化されたアリル炭化水素は異物代謝酵素P450の発現レベルを高める。

BPはP450により代謝されて代謝物が生成し、BPの内分泌攪乱作用の一部はBP代謝物に基づくと考えられる。BPの代謝物の一部は上記の図3に示したが、これら以外にも図9に示したような代謝物が生成する。強い作用を示す合成卵胞ホルモン剤の一つであるジェチルスチルベストロールを図9にも示したが、ジェチルスチルベストロールとBPの基本骨格は極めて類似しており、芳香環に水酸基が結合したBP代謝物が卵胞ホルモンの作用に影響を及ぼすことが充分考えられる。図9には、ヒトのP450で生成されるBP代謝物を示したが、何れも卵胞ホルモン様作用又は抗卵胞ホルモン作用を示すことが報告されている。

BPの内分泌攪乱作用の一部は、BPにより高発現したP450が卵胞ホルモンを代謝することに基づく。卵胞ホルモンの代謝が促進されることで、細胞内の卵胞ホルモン濃度が低下し、卵胞ホルモンの作用が減弱する。

また、BPの内分泌攪乱作用の一部は活性化されたアリル炭化水素と卵胞ホルモン受容体との相互作用に基づく。活性化されたアリル炭化水素受容体は卵胞ホルモン受容体の発現レベルを低下させるほか、卵胞ホルモン受容体と複合体を形成して転写因子としての機能を不活性化するので、卵胞ホルモンの作用が減弱する。アリル炭化水素受容体の機能は未だ不明な部分が多く、今後、ベンゾ[a]ピレンの内分泌攪乱作用を解明するうえで、アリル炭化水素受容体の機能解析も不可欠である。

本稿では、ベンゾ[a]ピレンの内分泌攪乱作用について解説してきたが、ベンゾ[a]ピレン以外にも内分泌攪乱作用を示すと考えられるPAHが多数存在し、現在、これらPAHの内分泌攪乱作用の調査・研究が進められている。

参考文献

PAHの代謝と発癌作用

- [1] 中島憲一郎・早川和一 編, 衛生薬学, 廣川書店, 1999.
- [2] WHO/IPCS, Environmental Health Criteria 202: Selected Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, WHO, 1998.
- [3] 西村 暹 編, 発がん, 化学同人, 1990.

PAHの内分泌攪乱作用

- [4] 井村裕夫・清野 裕 編, 内分泌・代謝病学, 医学書院, 1997.
- [5] シーア・コルボーン, ダイアン・ダマノスキー, ジョン・ピーターソン・マイヤーズ (長尾 力 訳), 奪われし未来, 翔泳社, 1997.
- [6] デボラ・キャドヴァリー (古草秀子 訳), メス化する自然, 集英社, 1998.
- [7] 立花 隆, 環境ホルモン入門, 新潮社, 1998.
- [8] 鈴木継美 他, 特集 内分泌攪乱化学物質 - いわゆる環境ホルモン研究に関する最新知見と将来への希望 -, 日本臨床, Vol. 58 (No.12), pp. 2376-2544, 2000.