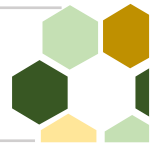




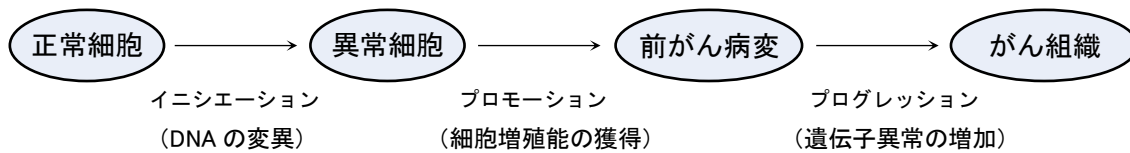
## II. 発がん性物質



### 1 化学物質による発がんのプロセス

#### 1) 概要

がん発生のプロセスには、一段階目にイニシエーション、二段階目にプロモーション、三段階目にプログレッションが起きる。イニシエーションは、発がん物質が DNA を傷害することである。プロモーションは細胞が自律的に増殖を開始し、過形成変化（前がん病変）と呼ばれる状態になることである。プログレッションは細胞の腫瘍性変化を起こすことである。

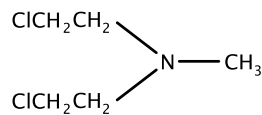


#### 2) 発がんイニシエーター

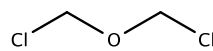
イニシエーションを引き起こす物質を発がんイニシエーターといい、一次発がん物質と二次発がん物質に大別される。

##### (1) 一次発がん物質（直接発がん物質）

代謝酵素が関与せずに DNA をアルキル化する。



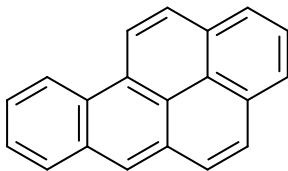
ナイトロジェンマスタード



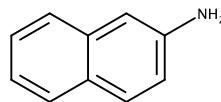
ビス（クロロメチル）エーテル

##### (2) 二次発がん物質（発がん前駆物質）

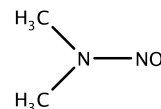
代謝酵素により代謝活性化を受けて、DNA に結合する。活性代謝物として、エポキシド、ニトロニウムイオン、メチルカチオンを生成するものが多い。



ベンゾ [a] ピレン



2-ナフチルアミン

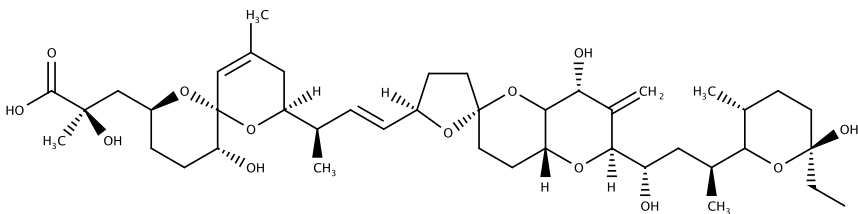
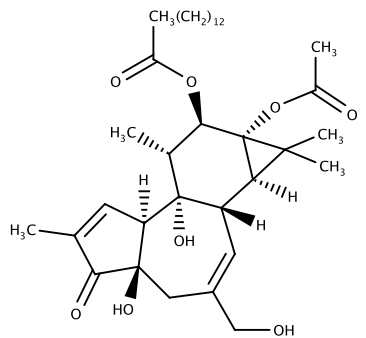
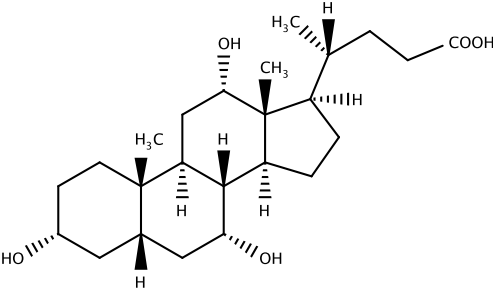
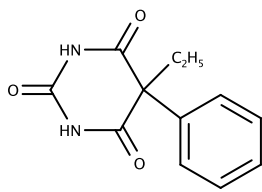


ジメチルニトロソアミン

※ベンゾ [a] ピレンは発がんイニシエーター作用と発がんプロモーター作用の両方を有する。

### 3) 発がんプロモーター

プロモーションを引き起こす物質を発がんプロモーターといい、DNA に直接作用せず、細胞膜レセプターなどに結合し、作用を示す。

名称・構造	発がん部位
 <p style="text-align: center;">オカダ酸</p>	皮膚
<p style="text-align: center;">ホルボールエステル (12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート)</p> 	皮膚
<p style="text-align: center;">食塩</p>	胃
<p style="text-align: center;">デオキシコール酸 (胆汁酸の一種)</p> 	大腸
<p style="text-align: center;">フェノバルビタール</p> 	肝臓

#### 4) がん遺伝子とがん抑制遺伝子

がん遺伝子は、正常細胞の増殖と分化の調節に関わるがん原遺伝子（正常遺伝子）が変異したものであり、細胞の増殖を促進したり、細胞死を抑制したりする。

がん抑制遺伝子は、正常細胞において細胞の無限増殖を抑制している遺伝子であり、異常が生じた細胞にアポトーシスを誘導することで細胞増殖を抑制する。

	遺伝子名	機能
がん遺伝子	<i>sis</i>	増殖因子
	<i>erbB</i> , <i>kit</i>	増殖因子受容体型チロシンキナーゼ
	<i>src</i> , <i>abl</i>	非増殖因子受容体型チロシンキナーゼ
	<i>H-ras</i> , <i>K-ras</i> , <i>N-ras</i>	GTP 結合タンパク質
	<i>jun</i> , <i>fos</i> , <i>myc</i> , <i>myb</i>	核内転写調節因子
がん抑制遺伝子	<i>p53</i> , <i>p16</i> , <i>RB</i> , <i>WT1</i> ,	細胞周期調節、転写制御
	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	DNA 修復、転写制御
	<i>APC</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i>	シグナル伝達
	<i>DCC</i>	細胞接着

がん抑制遺伝子のゴロ「レッドブルで翼がパアーン!!!」

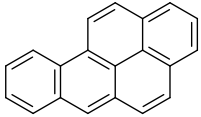
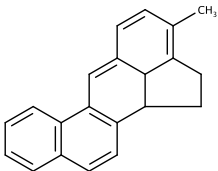
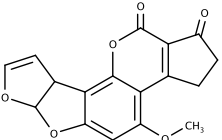

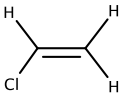
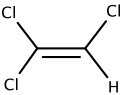
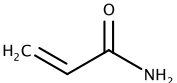
レッド: RB、ブル: BRCA1、翼: 翼(よく) → 抑制、翼 → WING → WT1

パ: p53、p16、ア: APC、ン: NF1

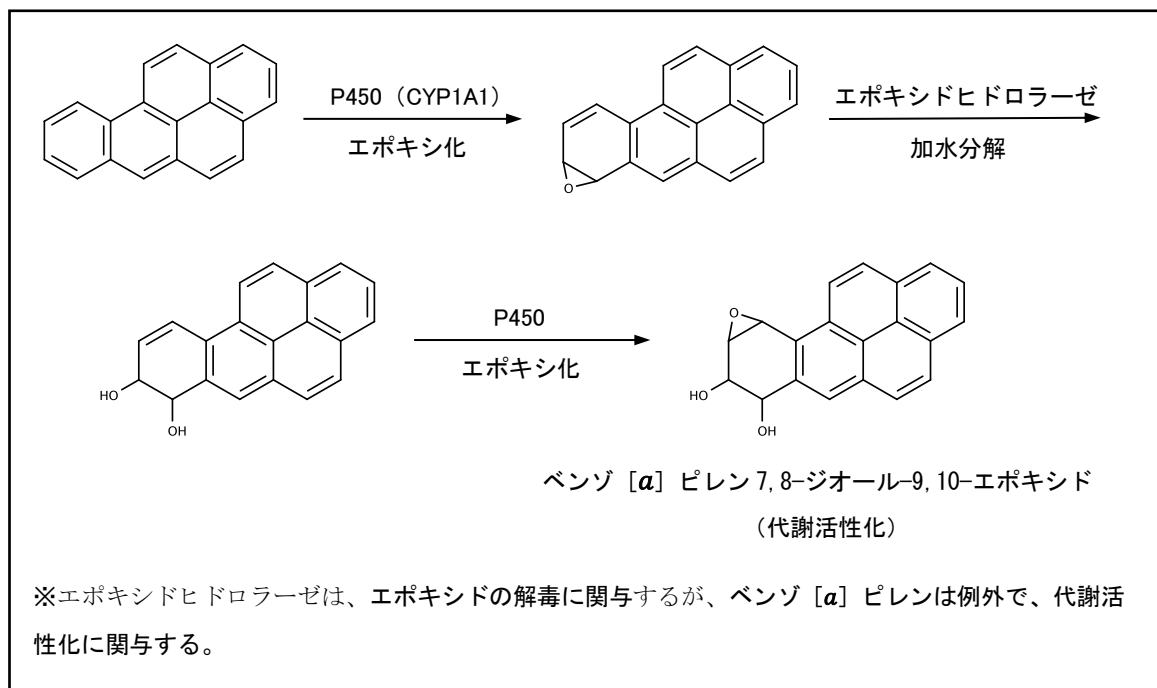
## 2 発がん性物質の代謝活性化

### 1) エポキシドが代謝活性化の化合物

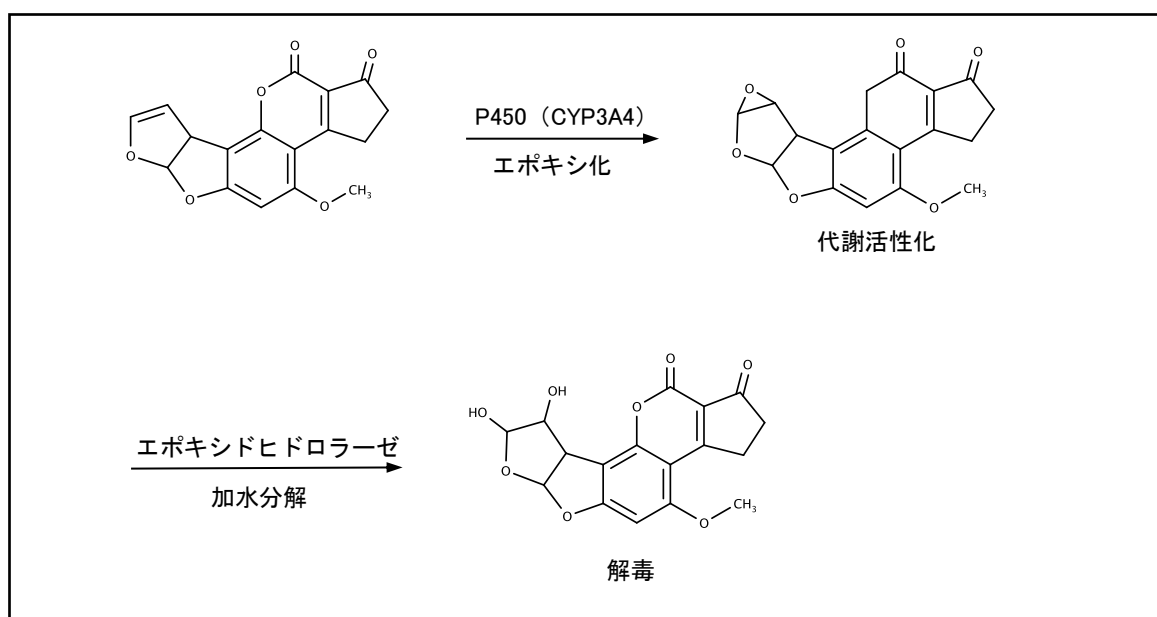
代謝活性化にエポキシ化が関与する化合物は、多環芳香族炭化水素、アフラトキシン B<sub>1</sub>、塩化ビニルなどがある。

名称・構造	特徴
 <p>ベンゾ [a] ピレン</p>	<p>多環芳香族炭化水素（ベンゼンが2つ以上縮合した化合物）の一種である。</p> <p>有機物の不完全燃焼により生成し、<b>燻製やタバコの煙</b>に含まれる。</p> <p>CYP1 ファミリー(1A1、1A2、1B1)によるエポキシ化を受けて、<b>エポキシド</b>生成する。</p>
 <p>3-メチルコラントレン</p>	<p>多環芳香族炭化水素（ベンゼンが2つ以上縮合した化合物）の一種である。</p> <p>CYP1 ファミリー(1A1、1A2、1B1)によるエポキシ化を受けて、<b>エポキシド</b>生成する。</p>
 <p>アフラトキシン B<sub>1</sub></p>	<p><i>Aspergillus</i> 属のカビが産生するマイコトキシンの一種である。</p> <p>輸入ピーナッツなどから検出されている</p> <p>主に CYP3A4 によるエポキシ化を受けて、<b>エポキシド</b>生成する。</p> <p><b>肝がん</b>の原因となる。</p>
 <p>ベンゼン</p>	<p>原油に含まれている。</p> <p>CYP2E1 により代謝活性化され<b>エポキシド</b>を生成する。</p> <p><b>造血機能障害（白血病）</b>の原因となる。</p>
 <p>塩化ビニル</p>	<p>プラスチックモノマーとして利用されている。CYP2E1 により代謝活性化され<b>エポキシド</b>を生成する。</p> <p><b>肝血管肉腫</b>の原因となる。</p>
 <p>トリクロロエチレン</p>	<p>ドライクリーニングの洗浄剤に利用されている。CYP2E1 により代謝活性化され<b>エポキシド</b>を生成する。</p> <p><b>肝がん</b>の原因となる。</p>
 <p>アクリルアミド</p>	<p>炭水化物を多くじゃがいもを高温で加熱調理した時にアスパラギンと糖がメイラード反応を起こして生成する。</p> <p>CYP2E1 により代謝活性化され<b>エポキシド</b>を生成する。</p>

### ベンゾ [a] ピレンの代謝

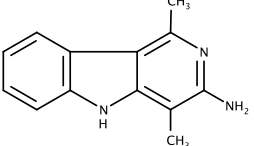
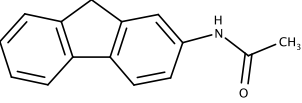
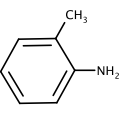
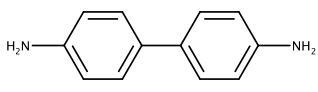
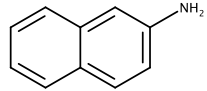


### アフラトキシン B<sub>1</sub> の代謝

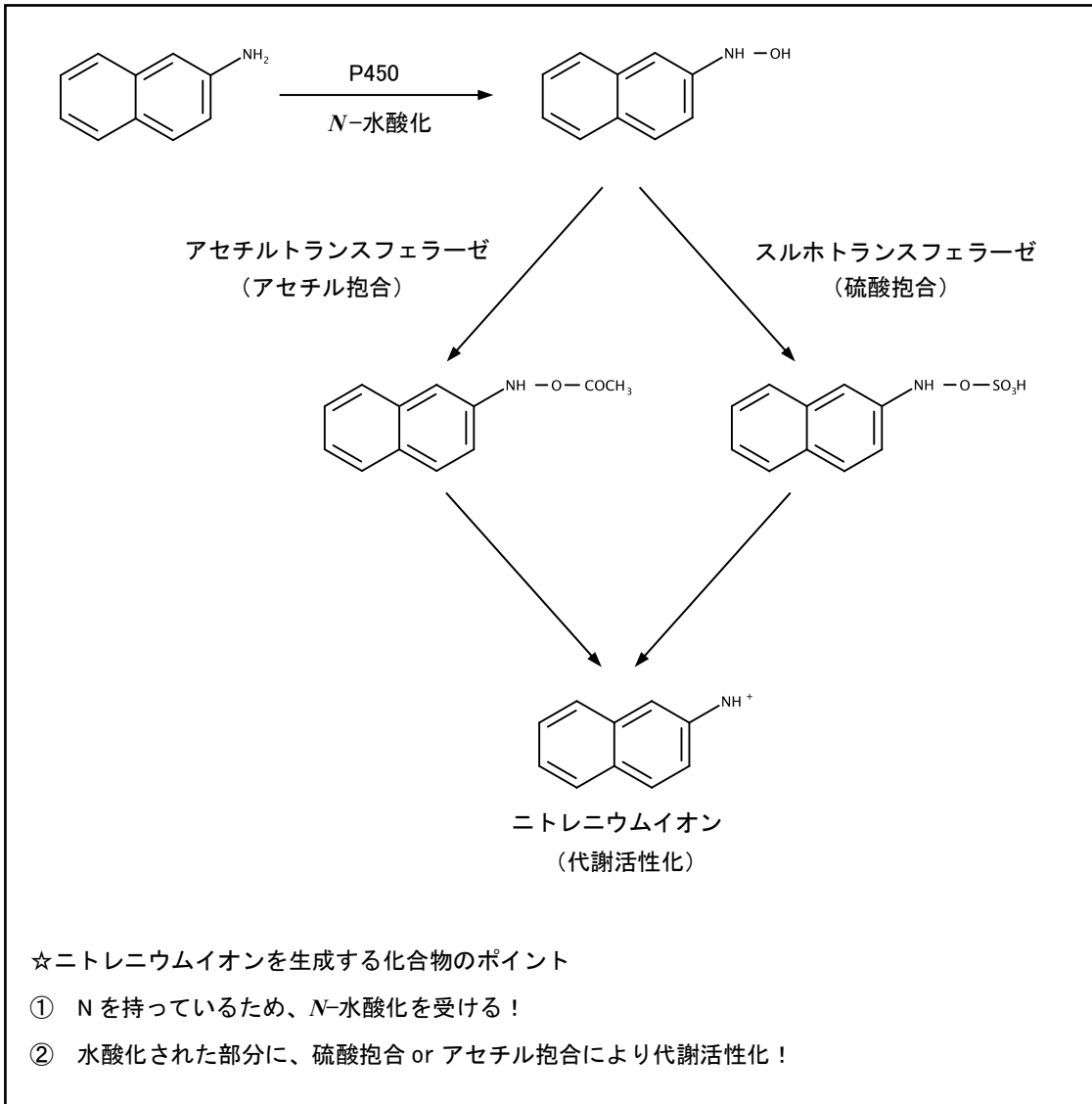


## 2) ニトレニウムイオンが代謝活性化の化合物

ニトレニウムイオンを生成する化合物は、ヘテロサイクリックアミン (Trp-P-1、Glu-P-1) などの芳香族アミン類などがある。

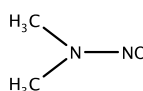
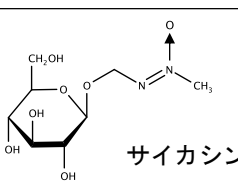
名称・構造	特徴
 <p>Trp-P-1</p>	<p>ヘテロサイクリックアミンの一種である。</p> <p>肉や魚などのタンパク質を多く含む食品を加熱したときのこげの部分。</p> <p>主に CYP1A2 により代謝され、ニトレニウムイオンを生成する。</p>
 <p>2-アセチルアミノフルオレン</p>	<p>主に CYP1A2 により代謝され、ニトレニウムイオンを生成する。</p>
 <p>O-トルイジン</p>	<p>アゾ染料の原料として利用されている。</p> <p>シトクロム P450 により代謝され、ニトレニウムイオンを生成する。</p> <p>膀胱がんの原因となる。</p>
 <p>ベンジジン</p>	<p>アゾ染料の原料として利用されていた。</p> <p>シトクロム P450 により代謝され、ニトレニウムイオンを生成する。</p> <p>膀胱がんの原因となる。</p>
 <p>2-ナフチルアミン</p>	<p>シトクロム P450 により代謝され、ニトレニウムイオンを生成する。</p> <p>膀胱がんの原因となる。</p>

## 2-ナフチルアミンの代謝

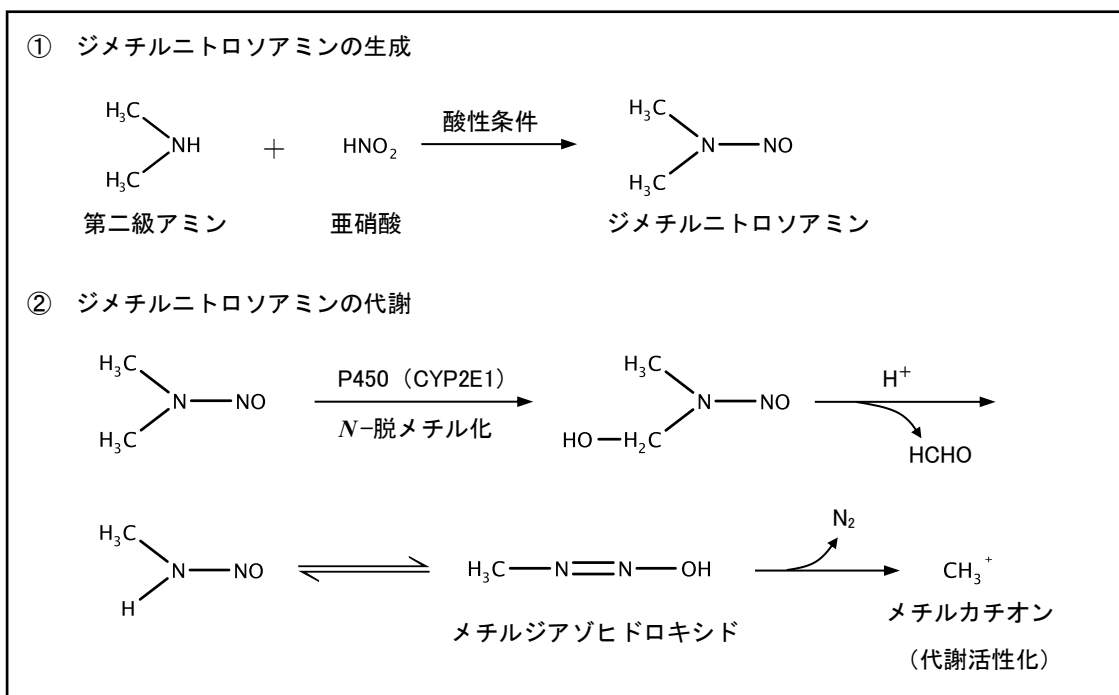


### 3) メチルカチオンが代謝活性化の化合物

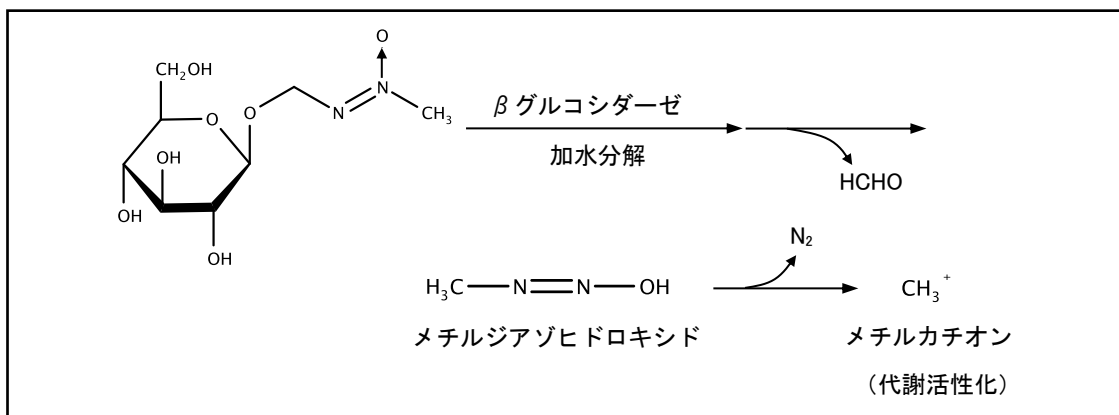
メチルカチオンを生成する化合物は、ジメチルニトロソアミン、サイカシンなどがある。

名称・構造	特徴
 <p>ジメチルニトロソアミン</p>	<p>食品に含まれる硝酸塩と第二級アミンから、消化の過程で胃内においてニトロ化反応（至適 pH は約 3 付近）により生成する。</p> <p>主に CYP2E1 により代謝され、メチルカチオンを生成する。</p>
 <p>サイカシン</p>	<p>ソテツに含まれている。</p> <p>腸内細菌のβ-グルコシダーゼにより加水分解され、メチルカチオンを生成する。</p>

#### ジメチルニトロソアミンの生成と代謝


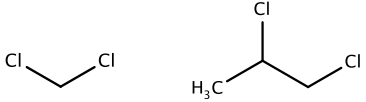
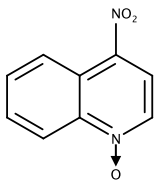
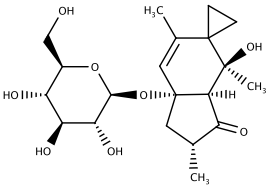


#### サイカシンの代謝





#### 4) その他の発がん性物質

名称・構造	特徴
 <p>1,2-ジブロモエタン</p>	<p>グルタチオン抱合で代謝活性化され、肝がんを引き起こす。</p>
 <p>ジクロロメタン 1,2-ジクロロプロパン</p>	<p>校正印刷機のインキの洗浄剤として使用されている。グルタチオン抱合で代謝活性化され、胆管がんを引き起こす。</p>
 <p>4-ニトロキノリン 1-オキシド</p>	<p>NAD(P)H-キノンオキシド還元酵素（レダクターゼ）によって還元された後、アミノアシル tRNA 合成酵素（シンターゼ）によって抱合を受けて代謝活性化され、発がん性を示す。</p>
 <p>プタキロシド</p>	<p>ワラビに含まれており、水溶性のため、熱処理、あく抜きにより容易に除去できる。</p>
<p>石綿（アスベスト）</p>	<p>天然に産する繊維状の無機ケイ素化合物であり、耐久性、耐熱性、耐薬品性（酸やアルカリに耐性）、電気絶縁性を有しているため、工業原料として使用されてきた。石綿を吸入すると、石綿繊維が肺に突き刺さり、長期間にわたって細胞を刺激し続けることでじん肺（石綿肺）や肺がん、悪性中皮腫などを引き起こす。発がん機序として、アスベスト自体がDNAに作用しているわけではないため、遺伝毒性（変異原性）試験の Ames 試験<sup>*</sup>では陰性となる。</p> <p><sup>*</sup>発がんイニシエーターの試験</p>

#### 4-ニトロキノリン 1-オキシドの代謝

4-ニトロキノリン 1-オキシドは NAD(P)H-キノンオキシド還元酵素 (レダクターゼ) によって還元された後、アミノアシル tRNA 合成酵素 (シンターゼ) によって抱合を受けて代謝活性化され、発がん性を示す。

