

固形癌の疫学

連載 第10回

癌の分子疫学 ―曝露指標―

花岡 知之*

はじめに

分子疫学は疫学研究の方法論の1つであり、疫学研究の曝露評価、感受性評価、影響評価に分子生物学的な手法を利用するものである。比較的新しい専門的な方法や技術が必要とされるが、疫学研究であるかぎり、ヒトの集団において観察される健康リスク要因や健康事象を観察、分析するものであることに変わりはない。これまでの質問票調査を主体とした伝統的な癌疫学研究を補い、発展させる手段として分子疫学に、発癌リスク要因のさらなる明確化と定量的評価、リスクの個人差の解明を期待している。本稿では、この点で非常に重要でありながら、現在のところ十分でないと考えられる分子疫学における曝露評価について紹介する。

1. 分子レベルの曝露評価

分子疫学に関する最初の系統的な記述は、おそらく Schlute と Perreraによる成書¹⁾が最初であると思われる。その本の中で述べられている分子疫学の定義は、今日では「分子疫学とは、分子生物学の手法を利用する疫学」と要約されることが多い²⁾。これは言い換えるならば、分子疫学の研究材料は分子生物学の守備範囲内のも

のであるということであり、多くの場合、核酸分子が対象となる。曝露評価の場合、核酸分子以外にも曝露に応じて変化するような細胞内のイベントが分子疫学の曝露指標として利用されることもあり得るが、ここでは、核酸DNAレベルでの曝露指標、特に化学発癌物質の曝露指標であるDNA付加体に焦点を当てて紹介したい。

疫学研究における曝露評価は従来、質問票によって行われてきた。喫煙習慣と肺癌との関係など、質問票による曝露評価を利用した疫学研究が癌予防に貢献してきた役割は大きい。しかし、そのような曝露評価にも限界がある。例えば「ヘビースモーカーでも肺癌にならずに長生きした人が身近にいる」という事実が研究成果、例えば禁煙の必要性、の説得力を弱くしている。そこで、そのような個人差をも考慮したような曝露指標があれば、さらに効果的な予防法を提示できるような研究成果が得られると考えられてきた。

まず、図1のような曝露から影響(癌)に至る一連の流れを想定する³⁾。図にはDNAと結合して遺伝子に変異を引き起こす化学発癌物質の典型的な例である多環芳香族炭化水素の曝露から発癌までの流れを示した。環境中に存在する化学物質は経気道的、経口的あるいは経皮的に体内に入り、その一部は代謝酵素によって解毒あるいは活性化される。活性化された化学物質は遺伝子DNAの塩基と共有結合し、DNA付加体(DNA adduct)とい

固形癌 の疫学

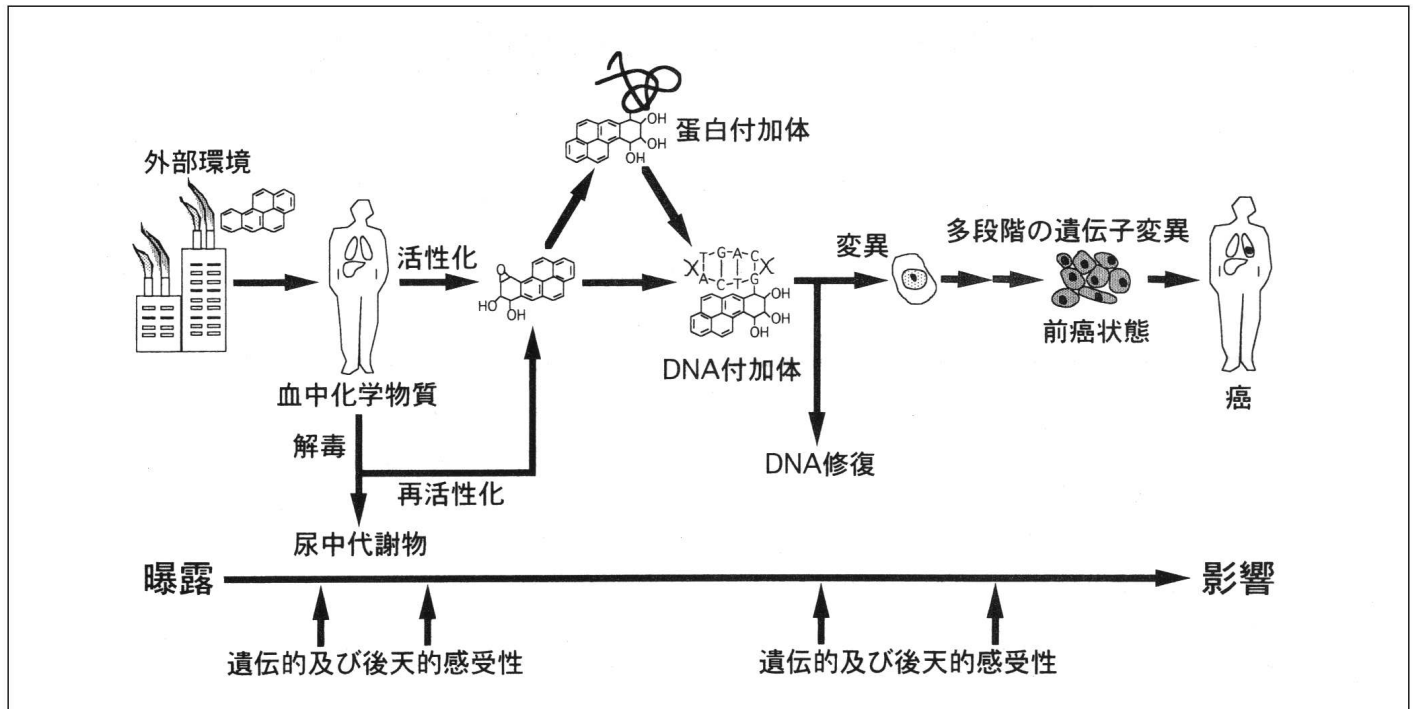


図1 発癌物質曝露から影響(発癌)までの流れ

(文献4より引用, 改変)

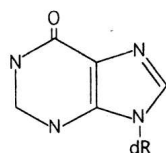
うものが形成される。DNA付加体にはこのように物質特異的なものばかりではなく、酸素ラジカルによって作られるものやメチル化反応によって作られるもののように曝露物質に非特異的な付加体もある(図2)。このようにして形成された付加体のほとんどは塩基あるいはヌクレオチドごと除去修復される。しかしDNA付加体が修復されなかった場合には、次の細胞分裂の機会に、誤った塩基と塩基対形成を行い、そこで遺伝子DNAの塩基配列が変化する可能性がある。すなわち変異が起り得る。この変異が細胞分裂を制御するような遺伝子に起こることは十分に考えられる。癌は、このような遺伝子変異が多段階に蓄積されることによって臨床的な癌腫になると考えられている。

DNA付加体の量は、付加体生成とDNA修復能のバ

ランスで決まる。さらに遡れば、DNA付加体形成に関与する様々な代謝活性化酵素や解毒酵素の強さ、弱さが付加体量に影響している。したがってDNA付加体は個人の発癌感受性をも考慮した曝露指標であり、かつ遺伝子変異に直接的に関与する情報といえる。このような意味でDNA付加体量は決定的曝露量(critical exposure dose)、あるいは生物学的影響量(biological effective dose)と呼ばれる。DNA付加体の測定は通常、 ^{32}P -ポストラベリング法などによって行われている。

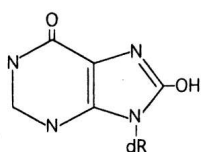
2. 曝露指標としての妥当性

DNA付加体、あるいは他の曝露指標の場合も同様であるが、その利用にあたってまず注意すべきことは、数字

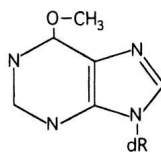


正常なデオキシグアノシン

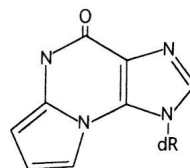
物質非特異的な付加体



オキシデオキシグアノシン

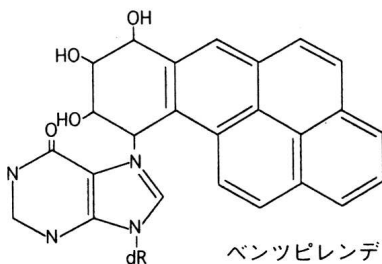


メチルデオキシグアノシン



エテノデオキシグアノシン

物質特異的な付加体



ベンツピレンディオールエポキシド・デオキシグアノシン

図2 代表的なDNA付加体

として表れた測定値が研究の目的とする曝露を示しているかどうかという妥当性(内的妥当性)を確認しておく必要があるということである。具体的には、サンプルの採取時期や採取部位による個人内変動の程度などを確かめておく必要がある。例えば、末梢血白血球中のDNA付加体の半減期は週から月程、尿管脱落細胞中のDNA付加体の半減期は月程度であるといわれている⁵⁾。また、前者はサンプルの採取部位による変動はあり得ないが、後者は採取部位による変動があり得る。末梢血白血球中の場合、顆粒球とリンパ球では細胞の寿命が異なるため、どちらを測定サンプルとするかによってとらえている曝

露時期が異なることにも注意すべきである。

疫学研究の曝露評価では、多くの場合、発癌標的臓器をサンプルとして使用することが困難である。したがって、DNA付加体の場合も末梢血白血球が代替臓器として利用される場合が多い。末梢血白血球中のDNA付加体量と標的臓器のDNA付加体量には比例関係があるという報告が多いが、ヒトでは不明な点が多い。

3. まとめ

癌と遺伝子多型の関連を見出そうとする研究は今や全

固形癌 の疫学

盛期の感がある一方、曝露評価を厳密に行っている、あるいは分子レベルの曝露指標を利用した分子疫学研究は少ない。遺伝的感受性に加えて、曝露指標が有効に活用されてはじめて変容できるリスクの評価が可能になり、予防に役立つ新しい成果が得られると考える。

文 献

- 1) Schulte PA, Perera FP (eds) : Molecular epidemiology ; Principles and Practices Academic Press, San Diego, 1993
- 2) Last JM(eds) : A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press, New York, 2000
- 3) 花岡知之：産業分子疫学による発がんリスクの評価。花岡知之(編)：環境発がんのブラックボックスをさぐる。労働科学研究所，川崎， pp2-20,1999
- 4) Beach AC, Gupta RC : Human biomonitoring and the 32P-postlabeling assay. *Carcinogenesis* **13** : 1053-1074, 1992
- 5) Vineis P and McMichael AJ : Bias and confounding in molecular epidemiological studies : special considerations. *Carcinogenesis* **19** : 2063-2067, 1998