

発がんの化学予防:薬物代謝から見て

○鎌滝哲也、藤田健一、武藤重治、串田浩孝、梅津有理、宮本昌美、有吉範高、島田力¹(北大・薬・代謝、¹大阪府立公衆衛生研究所)

はじめに

環境中の変異原・がん原性化学物質の多くは生体内の薬物代謝酵素系によって代謝的に活性化され、生成した化学的に反応性の高い代謝産物が遺伝子を損傷する。したがって、薬物代謝酵素の性質や活性は発がんに大きく影響すると考えられている。生体内の薬物代謝酵素系は変異原・がん原物質を活性化するだけでなく解毒化も行うことから、活性化と解毒化のバランスが発がんのリスクを決定する。そこで、活性化に関わる酵素を阻害したり解毒化に関わる酵素を誘導すれば、代謝的な活性化の比重が低くなり発がんの予防が期待できる。極端な例として、活性化酵素を遺伝的に欠損しているヒトでは発がんのリスクが低いと予想される。

活性化酵素の発がんにおける役割の検証:遺伝的多型と発がん

変異原・がん原物質の活性化に関与する薬物代謝酵素としては、チトクローム P450 (CYP) が代表的である。一例として CYP2A6 に関する演者らの研究を紹介する。ヒトの CYP2A6 の変異原・がん原物質活性化能を明らかにする系として、ヒト CYP2A6 と CYP2E1 をそれぞれ CYP に電子を供給する役割を担う NADPH-P450 還元酵素(OR)と同時に発現するサルモネラ菌を樹立した。これらのサルモネラ菌に種々のアルキル基を導入したアルキルニトロソアミンを添加し、CYP2A6 と CYP2E1 による代謝的活性化を調べた。その結果、CYP2E1 はアルキル基の小さいニトロソアミンを、CYP2A6 はアルキル基の比較的大きい、例えば煙草の煙に含まれる 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK)などを効率よく活性化した。これらの結果は CYP2A6 が喫煙者における発がんのリスクに関係することを示唆する。別の研究で演者らは日本人の約3%が CYP2A6 遺伝子を欠損していることを見出し、またその遺伝子診断法を開発した。そこで肺がんの患者に於いて CYP2A6 遺伝子の欠損者が少ないか否かを検証した。喫煙歴を有する肺がん患者では CYP2A6 遺伝子を欠損したヒトの頻度が対照と比較して有意に少ないことを見いだした。一方、喫煙歴のない肺がん患者において CYP2A6 遺伝子を欠損したヒトの頻度に関しては対照に対する有意差は認められなかった。以上の事実は、煙草煙中に含まれる物質を CYP2A6 がヒト体内において活性化することを示唆する。つまり、活性化酵素の活性が発がんリスクの原因の一つとなることを示している。

これらの結果より、変異原・がん原物質の活性化に関与する薬物代謝関連酵素の阻害が発がんの化学予防に有益である可能性が考えられた。

活性化酵素阻害による発がんの化学予防の可能性

発がんを化学的に予防できると期待される化学物質の作用機序は明確でないものが多い。しかしながら、多くの物質は薬物代謝酵素に影響をおよぼしていることが判明している。例えば、古くエリプタイシンは多環芳香族炭化水素の代謝的活性化に関わる CYP1A1 を極めて強く阻害する

ことから、発がんの予防に使えるのではないかと期待されたことがあった。緑茶に含まれるカテキンやセレン含有化合物などについても同様の効果が期待されている。そこで我々はこれらの化合物と薬物代謝酵素の関連を調べた。

緑茶に含まれるカテキンは発がん予防作用、変異原性抑制作用をもち、また、齧歯類の肝ミクロゾームに含まれる P450 分子種の一部を阻害することが知られている。我々は、樹立したヒトの P450 と OR を同時に発現するサルモネラ菌株を用いて、緑茶に含まれる数種のカテキンが複数のヒト P450 分子種の活性を非特異的に阻害する事を見いだした。阻害の程度は epigallocatechin gallate (EGCG) が最大であった。さらに非特異的なヒト P450 の活性阻害の一因として、カテキンによる OR の阻害が関与することを見いだした。

セレン含有化合物の摂取量と発がんリスクは逆相関することが知られている。我々は、数種類の合成有機セレン含有化合物を用い、ヒトの P450 に対する阻害効果を検討した。具体的には、各 P450 分子種による典型的な基質の代謝反応に対する阻害効果を評価した。その結果、1,2-, 1,3-, そして 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate (XSC) がヒト肝ミクロゾームの数種の P450 分子種を非競合的に阻害した。特に 7-ethoxyresorufin *O*-deethylase 活性に対する阻害が強く、CYP1 ファミリーに属する分子種に対する阻害が示唆された。そこで、大腸菌に発現した CYP1A1、1A2 および酵母に発現した 1B1 を用い、変異原・がん原物質の活性化に対する3種の XSC の影響を検討した。3種類すべての XSC は、CYP1A1 による 2-amino-3,5-dimethylimidazo [4,5-*f*]quinoline (Trp-P-1) の活性化および CYP1B1 による 2-aminoanthracene の活性化を強く阻害した。

これらの結果は変異原・がん原物質の活性化に関与する薬物代謝関連酵素の阻害は発がんの化学予防に有益であることを示唆している。

解毒酵素の誘導による発がんの化学予防の可能性

活性化酵素を誘導する化学物質を動物に投与し、同時にあるいは後で変異原・がん原物質を投与しても必ずしも発がんが促進されるわけではない。その理由は上述の誘導剤が活性化酵素を誘導するばかりではなく解毒酵素も誘導するためと考えられている。一部に例外が見られるものの一般に抱合酵素は変異原・がん原物質またはその活性代謝物を解毒化する事が多い。したがって、抱合酵素を誘導する物質は発がんの化学予防に有用であると考えられている。食品添加物として用いられる butylated hydroxy anisole (BHA) 等のフェノール性抗酸化剤や、oltipraz 等の含硫黄化合物は抱合酵素を選択的に誘導することが知られている。これらの物質は活性化酵素と抱合酵素の両方を誘導する bifunctional inducer に対して、monofunctional inducer と呼ばれ、発がん予防物質として期待されている。

前述の EGCG を含む緑茶カテキンは、BHA などと同様フェノール性抗酸化剤である。我々は、EGCG が活性化酵素を阻害するのみならず抱合酵素を誘導する事により発がん予防効を示すのではないかと考えた。そこで EGCG の薬物抱合酵素の発現レベルにおよぼす影響を調べた。方法として近年開発され、遺伝子の発現レベルにおよぼす化合物の影響を短期的に大規模にスクリーニングすることの出来る DNA アレイを用いた。グルクロン酸抱合酵素の数分子種が、EGCG により誘導されることを見いだした。現在、RT-PCR 法にて検証中である。