

印刷業で多発した職業性胆管がんに関連する、発がん性候補物質の胆汁排泄を発見

1. 発表者：

豊田 優 (東京大学医学部附属病院 薬剤部 特任助教)
 高田 龍平 (東京大学医学部附属病院 薬剤部 講師)
 鈴木 洋史 (東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆ 職業性胆管がんの原因物質として強い疑いがあるジクロロプロパンという工業用化学物質から生じる発がん性候補物質が、肝臓から胆汁中に排泄されることを見出しました。
- ◆ 本研究成果は、塩素系有機溶剤成分に対する大量ばく露と印刷業における職業性胆管がんの発症とを結びつける重要な発見です。
- ◆ 本報告は、肝臓で生じた反応性代謝物が胆汁中に排泄される結果、胆管での発がんリスクが高まる可能性を新たに提唱するものであり、将来のがん研究に貢献すると期待されます。

3. 発表概要：

平成 24 年、塩素系有機洗浄剤を大量に使用してきた印刷工場の従業員がきわめて高頻度で胆管がん（注 1）を発症していることが報告され、大きな社会問題となりました。労働環境の調査結果などから、塩素系有機洗浄剤の主成分であったジクロロプロパン（注 2）という工業用化学物質が原因物質として強く疑われています。しかしながら、ジクロロプロパンへの大量ばく露と胆管がん発症とをつなぐ分子機序は未解明でした。

東京大学医学部附属病院薬剤部の豊田優 特任助教、高田龍平 講師、鈴木洋史 教授は、質量分析装置（注 3）を駆使した胆汁（注 4）の網羅的成分分析や肝臓の大部分がヒト肝細胞に置換されたマウスを用いた実験などから、ジクロロプロパンから生じた発がん性候補物質が胆汁排泄（注 5）されることを見出しました（図 1）。本成果は、塩素系有機溶剤への大量ばく露と職業性胆管がんの発症とを結びつける重要な発見です。胆管がんの発がん機序が解明されたわけではありませんが、肝臓で生じた反応性代謝物（注 6）が胆汁中に排泄される結果、胆管での発がんリスクが高まる可能性を新たに提唱するという点で、本報告は将来のがん研究の発展に貢献する重要な成果であると考えられます。

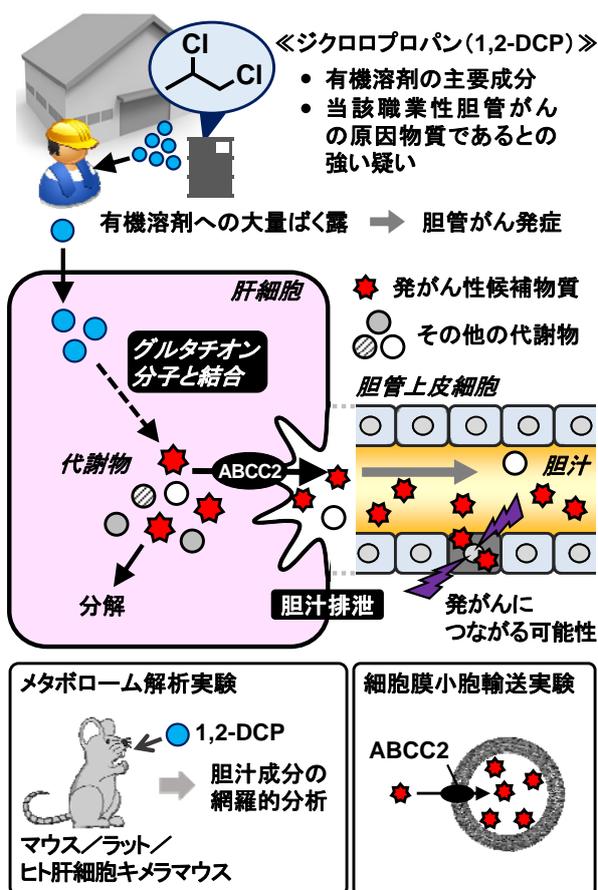


図 1 本研究の概要

なお、本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の「革新的がん医療実用化研究事業」、ならびに、日本学術振興会・科学研究費補助金などの支援によって行われたものであり、日本時間 4 月 18 日に英国科学雑誌 *Scientific Reports* にて発表されました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

平成 24 年、塩素系有機洗浄剤を長年使ってきた印刷工場で、多くの従業員が胆管がんを発症していることが報告されました。日本における一般的な胆管がんの発症率や死亡率と比べて、きわめて高い頻度であるとともに、若い年齢層での発症だったことから、大きな社会問題となりました。労働環境についての調査結果などから、有機洗浄剤にもっとも多く含まれていたジクロロプロパンという工業用化学物質に長期間ばく露されたことが、この職業がん問題の主要な原因のひとつであると疑われています。ところが、からだの中にたくさんのジクロロプロパンが入ると、どうして胆管がんになりやすくなるのかということは、未解明のままでした。本研究グループは、（1）この職業がんでは、他の臓器ではなく、胆管に特異的な発がんが報告されていたこと、（2）ヒトのからだには、本来からだの中に存在しない物質（生体外異物）が体内に入ったときに、それらを肝臓から胆汁という胆管を流れる体液中に除去する胆汁排泄という仕組みが備わっていることに着目しました。胆管をつくる細胞は血液だけでなく胆汁にも接するので、ジクロロプロパンに由来して胆汁排泄される物質が胆管がんリスクに関与しているとの考えのもと、研究を進めました。

【研究内容】

まず、体内にとりこまれたジクロロプロパンに由来する物質が胆汁中に排泄されるかどうかを、マウスやラットを用いた動物実験で調べました。ジクロロプロパンを投与した個体と、投与しなかった個体の胆汁を採取し、胆汁に含まれる成分を高速液体クロマトグラフィー（注 7）で分けた後に、質量分析装置を使って、各胆汁の成分を網羅的に分析・解析しました。得られた結果に基づき、ジクロロプロパンを与えた個体の胆汁中に特異的に含まれる物質を探索したところ、ジクロロプロパンがグルタチオン（注 8）と結合して生じた代謝物と、そこからさらに代謝された物質とが見出されました。ジクロロプロパンには化学的に反応性が高い塩素元素が 2 つ含まれているため、それらを解毒するために生体内抗酸化物質であるグルタチオンが結合したと考えられます。一方、見出されたジクロロプロパン代謝物には、塩素が 2 つともはずれるのではなく、2 つの塩素のうちひとつが分子構造中に残ったままのグルタチオン結合体が含まれていました。そのため、この代謝物が胆汁排泄される有力な発がん性候補物質であると考えられました。

次に、見出された発がん性候補物質を胆汁中に排泄する分子機構を調べました。胆汁排泄には、肝臓の主要な機能を担う肝細胞の中で、胆汁と接する細胞膜に存在する、トランスポーター（注 9）と呼ばれる一連のタンパク質が関与しています。本研究では、それらタンパク質のひとつであり、グルタチオン結合体の胆汁排泄に関わっている ABCC2 トランスポーター（注 10）に着目しました。先天的に *Abcc2* の機能が失われているラットを用いた実験の結果、胆汁中にグルタチオン結合ジクロロプロパンを排出する機能が、*Abcc2* 機能欠損ラットでは野生型ラットと比べて顕著に劣っていることがわかりました。さらに、ABCC2 を過剰に発現する細胞から調製した細胞膜小胞を用いた実験の結果、ABCC2 がグルタチオン結合ジクロロプロパンを運ぶことが示されました。これらの結果から、生体におけるグルタチオン結合ジクロロプロパンの胆汁排泄の大部分が ABCC2 によることが明らかとなりました。（図 2）

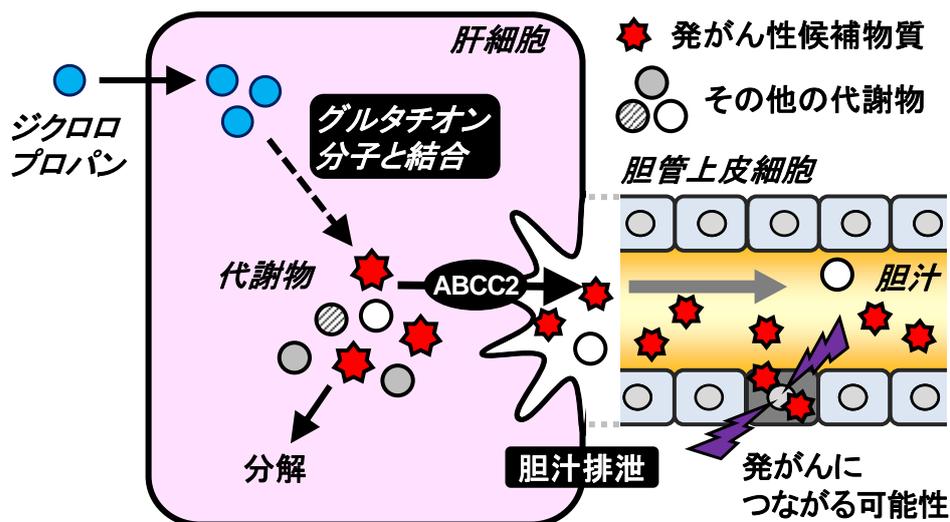


図2 ジクロロプロパンの代謝によって生じる発がん性候補物質の胆汁排泄

最後に、これまでの発見がヒトの場合にも当てはまりうるかどうかを調べるために、ヒト肝細胞キメラマウス（注11）を用いた実験を行いました。その結果、ジクロロプロパンに由来する、同様の代謝物が胆汁排泄されていることがわかりました。このモデル動物の特徴は、肝臓をつくるマウス肝細胞の大部分が正常なヒト肝細胞に置換されていることです。そのため、ヒトのからだのなかでも同様の現象が起きていたことが強く示唆されました。

【社会的意義・考察】

本研究は、塩素系有機溶剤に対する大量ばく露と職業性胆管がんの発症とを結びつける重要な発見です。胆管がんの発がん機序が解明されたわけではありませんが、肝臓で生じた反応性代謝物が胆汁に排泄される結果、胆管での発がんリスクが高まる可能性を新たに提唱するという点で、本報告は将来のがん研究に貢献する重要な成果です。また、基礎研究者が培った専門的技術や考え方を発展させることで、社会問題となった疾患事例のメカニズムに迫った本研究は、生命科学研究の社会への還元という側面からも意義が大きいといえます。本研究の成果は、有効な治療法が依然として少ない難治性がんである胆管がんの、発症あるいは増悪メカニズムのさらなる解明にもつながることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名 : *Scientific Reports*

論文タイトル : Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis

著者 : 豊田 優^{*}、高田 龍平[†]、鈴木 洋史 (*共同筆頭著者、[†]責任著者)

DOI 番号 : DOI: 10.1038/srep24586

アブストラクト URL : www.nature.com/articles/srep24586

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 薬剤部

高田 龍平（たかだ たっぺい） 講師

電話：03-3815-5411（内線 37514） E-mail：tappei-tky@umin.ac.jp

豊田 優（とよだ ゆう） 特任助教

電話：03-3815-5411（内線 35297） E-mail：ytoyoda-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

<がん対策全般についてのお問い合わせ>

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

電話：03-5253-1111（内線 2924）

<革新的がん医療実用化研究事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

電話：03-6870-2221 E-mail：cancer@amed.go.jp

7. 用語解説：

（注1）胆管がん：胆管内側の上皮から発生する悪性腫瘍。罹患率の国際比較では、日本人は他の東アジアの国の人やアメリカの日系移民、欧米人に比べて高い傾向があることが知られています。胆管がんは5年相対生存率が低い難治性がんですが、有効な治療法が少ないことから、発症や増悪に関わる分子機序のさらなる理解が必要とされています。

（注2）ジクロロプロパン：化学式 $C_3H_6Cl_2$ で表される有機塩素化合物。本職業がん事例では、1,2-ジクロロプロパンへの大量ばく露と胆管がん発症との関連が指摘されています。この事例を受けて、2014年、国際がん研究機関（IARC）によって、1,2-ジクロロプロパンは「ヒトに対する発がん性が認められる物質（グループ1）」に分類されました。

（注3）質量分析装置：試料をイオン化し、その質量や分子構造を分析・解析するための装置。本研究では、非常に高い質量分解能を有し、精密質量を測定することができるオービトラップ型質量分析装置を使用しました。

（注4）胆汁：肝臓から分泌され、胆管の中を流れて小腸へと流れる体液。胆汁成分には、糞便として体外に排出されるものと、小腸でからだに再吸収されるものが含まれています。

(注5) 胆汁排泄： 肝臓に到達した生体外異物やその代謝物などを、胆汁中に分泌すること。生体に悪影響を与える毒性物質などを、体外に除去するための生体防御システムの一端を担っています。胆汁排泄された物質は、胆汁中に濃縮されながら、胆管を通り、小腸に達します。

(注6) 反応性代謝物： からだの中などで起こる代謝反応によって生じた、高い化学反応性をもつ代謝物のこと。タンパク質や核酸（DNAなどを構成する物質）と結合することで、それらの機能を阻害したり、細胞毒性や遺伝子傷害性を示したりすることが指摘されています。

(注7) 高速液体クロマトグラフィー： さまざまな成分を含む測定試料（今回の場合は胆汁）を移動相と呼ばれる液体の流れにのせ、分離カラム（充填剤が詰め込まれた管のこと）の中を移動させることで、カラムの中を通過する速度の違いを利用して成分を分離する方法のこと。

(注8) グルタチオン： 生体内に存在する抗酸化物質のひとつ。酸化ストレスなどから細胞を保護する役割を担う分子であり、反応性の高い物質と結合することで、その無毒化に貢献しています。一方、ごく稀に、グルタチオンと結合することで、より反応性の高い代謝物が生じてしまう例も報告されています。

(注9) トランスポーター（膜輸送体）： 細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（生体外異物や元々生体内に存在する物質、およびその代謝物など）の輸送を担うタンパク質の総称。濃度勾配に逆らった物質の移動や、そのままでは生体膜を通過できないような物質の移動は、ATPの加水分解などのエネルギーを利用することで行われます。

(注10) ABCC2 トランスポーター： 発がん性物質や抗がん剤を含む多数の薬物や代謝物を、細胞内から細胞外方向に排出することで、異物から生体を守ることが知られています。なお、ABCC2は「ATP-binding cassette (ABC) transporter, subfamily C, member 2」の略称です。

(注11) ヒト肝細胞キメラマウス： 正常ヒト肝細胞によってマウス肝細胞が置換された肝臓を持つマウス。本研究では、ヒト型の胆汁排泄を示すことが知られているPXBマウスを使用しました。