

平成21年3月31日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590126

研究課題名 (和文) ヒ素発癌に関わる多様なヒ素活性種と発癌組織特異性との関連

研究課題名 (英文) Relationship between active arsenic species and tissues specificity in arsenic carcinogenesis

研究代表者 山中 健三 (YAMANAKA KENZO)

日本大学・薬学部・教授

50182572

研究成果の概要：

課題1：肺発癌におけるジメチルヒ素活性種の生成と組織特異性を明らかにするため、動物に対して発癌性を有するジメチルアルシン酸に由来するヒ素活性種（ヒ素ラジカルやヒ素過酸化ラジカル）の生体内生成機構とその肺発癌特異性との関連を明らかにした。課題2：ジメチルヒ素活性種のマウス肺発癌モデルの開発 ヒ素肺発癌実験モデルの開発を目指し、ヒ素と相互作用を示す鉄とジメチルヒ素の肺発癌作用における影響を検討した結果、ジメチルアルシン酸と鉄の同時投与によりマウス肺腫瘍、特にその悪性度が増大することを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：ジメチルアルシン酸，マウス，肺発癌動物実験モデル，ヒ素ラジカル，ヒ素過酸化ラジカル，肺組織特異性

1. 研究開始当初の背景

現在、ヒ素発癌機構の解明は岐路亡羊である。この原因として、(1)特定の活性種と臓器特異性との関連、(2)ヒ素と他の化学要因の複合作用などが不明なことである。これらヒ素活性種は化学的な側面からの評価することが重要であり、生体内での活性化機構、およびその役割を動物や培養細胞を用いた毒性評価や分析技術だけで把握することは不可能であり、物理化学的な分析を踏まえて、生体での役割や挙動を推定しなければ、この分野に

おける発展は望めない。

2. 研究の目的

本研究はヒ素の発癌機構、特に発癌究極活性体と考えられる活性種を採り上げ、(1)どの臓器組織で(2)どのような機構で生成するのか、また、(3)無機ヒ素やその代謝物の複合作用による影響評価を行うことで、ヒ素発癌における代謝的活性化機構の多様性と組織特異性の関連が総合的に把握する。

3. 研究の方法

(1)ジメチルアルシンの赤血球内での生成を

確認するとともに、本活性体を合成し、赤血球ヘモグロビンに対する親和性などの物理化学的性質を把握することで、肺や皮膚などのへの運搬分子としての赤血球の役割を解明する。(2) ヒ素発癌はヒ素活性種が他の化学要因との複合作用により増強されることも推定されるが、複合物質による発癌性試験の実施はまったくない。そこでヒ素と鉄との複合作用による肺発癌試験を実施した。本実験の利点は、ヒ素低濃度での肺発癌評価が可能となり、低濃度曝露による発癌動物モデルを開発することができる。

4. 研究成果

(1)ジメチルアルシンは赤血球ヘモグロビンと結合し各組織に輸送され、酸素と反応によりジメチルアルシンラジカル等の生成を物理化学的解析により推定した。この成果はヒ素発癌の組織特異性との関連を解明する一助として、当該研究分野での発展に貢献できるものと考えられる。(2)これらラジカルの他の化学要因(鉄)との複合作用により肺発癌誘発能が増強されることを見いだし、低濃度ヒ素曝露による発癌動物モデル開発の基礎を提案できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

投稿準備中 (2 論文)

〔学会発表〕(計 3 件)

- (1) 溝井睦美, 加藤孝一, 山中健三 ジメチルアルシン酸のマウス肺発癌性の検討 - 鉄イオンとの相互作用、日本薬学会第 129 年会、平成 21 年 3 月 26 日、京都
- (2) 溝井睦美, 加藤孝一, 山中健三 ジメチルヒ素のマウス肺発癌 promotion に対する鉄曝露の増強作用、第 13 回ヒ素シンポジウム、平成 19 年 11 月 23 日、静岡
- (3) 溝井睦美, 加藤孝一, 山中健三 3 価ジメチルヒ素によるマウス肺発癌プロモーションにおける鉄投与の影響、第 18 回日本微量元素学会、平成 19 年 7 月 5 日、福井

6. 研究組織

(1)研究代表者

山中 健三 (YAMANAKA KENZO)

日本大学・薬学部・教授

50182572

(2)研究分担者

加藤 孝一 (KATO KOICHI)

日本大学・薬学部・准教授

60246931

溝井 睦美 (MIZOI MUTSUMI)

日本大学・薬学部・助手

60366630

(3)研究協力者

星野 幹雄 (HOSHINO MIKIO)

理化学研究所・客員研究員

中野 雅行 (NAKANO MASAYUKI)

東京女子医科大学八千代医療センター・教授

下田 康代 (SHIMODA YASUYO)

日本大学・薬学部・博士前期課程大学院生