

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：20406003

研究課題名（和文）ヒ素による癌原遺伝子産物の三次元構造の修飾を介した発癌機構の解明と
予防法の開発研究課題名（英文）Prevention against arsenic-mediated carcinogenesis with targeting
conformational change of oncogene products

研究代表者

加藤 昌志（KATO MASASHI）

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：10281073

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：環境学 放射線・化学物質影響化学

キーワード：重金属、RET、皮膚癌、井戸水、ICP-MS

1. 研究計画の概要

本研究では、バングラデシュ、ベトナム、マレーシア等のアジア地域におけるフィールドワークにより、飲用井戸水やヒト検体（爪、尿、毛髪等）におけるヒ素等の重金属濃度を測定し、重金属汚染の現状を明らかにする。次に、ヒ素による癌原及び癌遺伝子産物の二量体形成を介した活性化が発癌に深く関与していることを証明する。さらに、本機構におけるヒ素誘発癌の機構を分子・細胞レベルで調べる。最後に、フィールドワークと分子生物学的研究を統合して、ヒ素をはじめとする重金属が癌を中心とするヒトの疾患に与える影響を調べ、重金属誘発疾患の発症の予知・予防法の開発に結びつける。

2. 研究の進捗状況

(1) 海外フィールドワーク：アジア地域（マレーシア、ベトナム、バングラデシュ等）において、飲用井戸水と、これを飲用しているヒトの爪、尿、毛髪を採取した。まず、最初に、ICP-MSを用いて飲用水に含まれる無機物質の濃度を測定し、マレーシアにおける飲用井戸水で、ヒ素やマンガンの汚染を世界で初めて報告した（Toxicol Environ Chem, 2010）。また、採取された飲用井戸水の解析により、ヒ素汚染地域の井戸水において、ヒ素以外の種々の無機物質も高いことが判明した。さらに、ヒトの爪、尿、毛髪についても、ICP-MSを用いて濃度測定を進めている。

(2) 発癌毒性機構の解析：

①ベトナムの井戸水では、マンガンが極めて高い地域も少なくなかった。本研究では、マンガンが神経細胞や発癌に影響を与える機

構について、分子機構を解析している。

②慢性ヒ素中毒患者からの発癌率の高い地域（バングラデシュ等）と比較的低い地域（ベトナム等）を比較して、何が原因で、こうした差が生まれるのかを検討している。こうした検討の中で、現在までに発癌毒性が報告されていない重金属が、細胞内シグナル伝達分子の活性を修飾し、足場非依存性の細胞増殖や細胞浸潤に関与している可能性を、試験管レベルで証明し、現在、論文として投稿中である。

(3) 重金属除去剤の開発：ヒ素が、システインを標的として作用し、癌遺伝子産物の活性修飾を介して発癌毒性を発揮する新機構を提唱した（J Cell Biochem, 2010）。さらに、本機構に基づき、L-システインを用いたヒ素の発癌毒性制御療法を提案した（Toxicol In Vitro, 2011）。本療法は、ヒ素の抗癌作用を弱めることなく、ヒ素の発癌作用を抑制する可能性があり、慢性ヒ素中毒患者における癌の発症予防に有効である可能性がある。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

現時点で、ヒ素による癌原遺伝子産物の三次元構造の修飾を介した発癌機構を解明（J Cell Biochem, 2010）し、ヒ素の発癌毒性を予防する新療法を提案した（Toxicol In Vitro, 2011）し、特許を申請している。ゆえに、本研究はおおむね順調に進展していると言える。

4. 今後の研究の推進方策

海外フィールドワークを展開して結果を解析した結果、井戸水やヒト検体には、ヒ素以外にも種々の無機物質が含まれていること

が判明した。今後は、ヒ素以外の無機物質も含めて、毒性を調査し、井戸水から除去すべき無機物質のリストを作る作業を推進する。現在予備的段階ではあるが、従来毒性の認められていなかった無機物質が発癌毒性を持つ可能性を見出している。一方、現地の研究者にもお願いしても、現地住民の理解・協力を得ることは容易ではなく、コフォート研究を推進することは難しいが、ヒトの皮膚や腫瘍組織の収集に努力し、無機物質の毒性解明を推進したい。

5. 代表的な研究成果

(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 18 件)

1. Taguchi N, Uemura N, Goto Y, Sakura M, Hara K, Niwa M, Iida M, Yanagishita T, Watanabe D, Kato M. Antioxidative effects of cherry leaves extract on tert-butyl hydroperoxide-mediated cytotoxicity through regulation of thioredoxin-2 protein expression level. **J Toxicol Environ Health A** (in press), 2011. 査読有

2. Kato M, Kumasaka MY, Takeda K, Hossain K, Iida M, Goto Y, Ohgami N. L-cysteine as a regulator for arsenic-mediated cancer-promoting and anti-cancer effects. **Toxicol In Vitro** 25:623-9, 2011. 査読有

3. Kato M, Takeda K, Hossain K, Thang D.N., Kaneko Y, Kumasaka M, Yamanoshita O, Uemura N, Takahashi M, Ohgami N, Kawamoto Y. A redox-linked novel pathway for arsenic-mediated RET tyrosine kinase activation. **J Cell Biochem** 110:399-407, 2010. 査読有

4. Kato M, Ohnuma S, Kato Y, Thang D.N, Yajima I, Hoque Z. Mohammad, Shekhar U. Hossain. Toxic Elements in Well Water from Malaysia. **Toxicol Environ Chem** 92:1609-12, 2010. 査読有

5. Kumasaka YM, Yajima I, Hossain K, Iida M, Tsuzuki T, Ohno T, Takahashi M, Yanagisawa M, Kato M: A Novel Mouse Model for de novo melanoma. **Cancer Res** 70:24-9, 2010. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. 学会名：第 59 回東海小児がん研究会

発表年月日：2011 年 2 月 5 日

場所：名古屋大学医学部 (名古屋市)

発表様式：特別講演、発表者：加藤昌志

演題名：遺伝子が原因でおこる病気と環境により誘導される病気：臨床医学的考察

2. 学会名：第 81 回日本衛生学会総会

発表年月日：2011 年 3 月 26-28 日

場所：昭和大学 (東京都)

発表様式：一般演題

発表者：堀創二郎、大神信孝、大沼章子、

加藤昌志

演題名：飲水投与した塩化バリウムが生体内の元素レベルに与える影響

3. 国際セミナー名：JSPS AA Science Platform Program: The 1st International Symposium of Environmental Health Sciences in Chubu University, JAPAN.

発表年月日：July 28-29, 2010

場所：中部大学 (Kasugai, Aichi, Japan.)

発表様式：Special lecture

発表者：Masashi Kato

演題名：Pollution of inorganic substrates in Asian countries.

4. 国際シンポジウム名：Leadership for Environment and Development: Participatory Curriculum Development Network between the NGO and University

発表年月日：2009.9.17-19

場所：中部大学 (Kasugai, Aichi, Japan.)

発表様式：Symposium and Expert Meeting

発表者：Masashi Kato

演題名：Volunteer Activities in Chubu University for Provision of Safe Drinking Water in Developing Countries

[図書] (計 1 件)

加藤昌志、高橋雅英：モデル動物利用マニュアル (分担執筆：第 I 部疾患モデルの作成と利用、第 2 章がん、第 2 節多臓器発癌モデル、第 7 項 Ret)。株式会社 エル・アイ・シー、印刷中

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

1. 名称：発癌毒性の評価方法及び発癌予防・治療剤

発明者：加藤昌志

権利者：中部大学

種類：特許

番号：特願 2009-241197

出願年月日：2009 年 10 月 20 日

国内外の別：国内出願

○取得状況 (計 0 件)

[その他] ホームページ

<http://web.mac.com/chubu5011/>