

食品添加物の安全性評価のためのヒ素発がん機序の解明

魏 民

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学

これまでの我々の研究で、無機ヒ素化合物の主な体内代謝物である Dimethylarsinic acid (以下、DMA) を胎仔期に曝露した雄において、その成熟後 84 週齢の肝臓および肺において、発がん性を生じることをすでに明らかにしている。しかし、その詳細な発がん機序については未だ明らかとなっていない。本研究は DMA の経胎盤曝露による雄性新生仔マウス肺における影響について検討を行った。

妊娠期の雌 CD-1 マウスに DMA を 0、200 ppm の用量で胎齢 8 日から 18 日までの 10 日間飲水投与し、経胎盤曝露により作製した雄性新生仔マウスを出生後、直ちに剖検を実施して肺を回収後、以降に記す種々の解析を行った。

無処置群と比較して DMA 投与群の雄性マウス新生仔肺において、細胞増殖能の有意な増加がみられた。また HPLC/ICP-MS による肺におけるヒ素の定量的形態別解析の結果、無処置群と比較して TMAO の有意な変動がみられなかったのに対して、DMMTA および DMDTA が有意に増加していることが明らかとなった。さらにその代謝過程で S-adenosylmethionine (SAM) が有意に増加していること、ヒストンメチル基転移酵素である G9a の発現増加、ヒストン H3K9me3 が有意に増加していることが明らかとなった。

以上の結果から、DMA に経胎盤ばく露した雄性新生仔マウス肺において、ヒストンメチル化異常が生じていることが明らかとなり、有機ヒ素化合物 DMA^v の経胎盤ばく露による発がんメカニズムとしてエピジェネティックな異常の関与が明らかとなった。