肝臓を標的とするマイコトキシン

榎 本 眞*

M. ENOMOTO*: Hepatotoxic and hepatocarcinogenic mycotoxins

1. は じ め に

肝を標的とするマイコトキシンの研究では、特に肝癌との関連が中心課題であったといえよう。各種の動物で肝に強い発癌性を示したアフラトキシン (AF) の発見の端緒はえさによる七面鳥の中毒事件 (英国, 1960) であったが、えさの原料のピーナツの産地が世界で最も肝癌の発生率の高い南アフリカ地域であったことから、その発生原因として注目を集めることとなった。AF による食品汚染と肝癌発生の係り合いに対する調査は世界各地で実施され、その相関性を示唆する報告も数多く発表されたが病因としての“決め手”を欠く内容であった。約 10 年遅れて B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原が付きとめられ、以後ヒトの臨床面で着々と実証を積み上げることにより肝炎ウイルスに肝癌病因への手がかりが求められるようになった。とも角現在、国際対癌連合、IARC の評価でも AF は B ランク——ヒトに発癌性のある疑いは強いが疫学データでは *limited evidence* を示す——におかれている。一方、日常肝疾患についての臨床面での評価はゼロに等しく、実証的手段も無い現状である。

著者は大坪らと 10 年前にマイコトキシンの“研究の歩み”を紹介した際、この AF に関する本格的な研究は過去 15 年間にほとんど成就されたこと、すなわち近代科学の進展の軌道にのってその本態はほとんど把握されており、残された問題は活性化体や発癌機序についての煮つめと、ヒトの癌における病因的役割りであることを強調した¹⁾。今回これらの問題に再び焦点をあて、最近の知見の紹介を通じて肝を標的とするマイコトキシン研究の小展望を試みたい。

2. 疫 学 的 問 題

人の疾患本態の解明にはその原因因子の濃厚な存在を予測できる地域での調査・研究に大きな期待が寄せられる。1925 年から 1933 年にわたり南アフリカ共和国の金山で働く、バンツー (Bantu) 族坑夫に対して医療と調査をおこなった C. Berman の報告は、癌の 90% を肝癌が占め、しかも 25 乃至 34 歳代を発生ピークとするという驚くべき内容であった²⁾。その後 Oettle による若干の修正を経て³⁾、Robertson らの詳細な調査によってバンツー坑夫の癌発生率は 1964~1968 年においては肝癌 52.6%、食道癌 13.0%、肺癌 5.4%、膀胱癌 5.0% であることが発表されている⁴⁾。最近 Bradshaw, Harington らは 1949 年より 1979 年の 30 年にわたる癌のパターンの変化を人種別に分析した疫学的統計の報告をしている。これらの調査で注目されるのは 1964 年より 1981 年の最近 17 年間にバンツー族金山坑夫の肝癌発生率に変化の出ている点である⁵⁾。すなわち、この間に食道癌はほとんど発生率に変化がないのに対し、肝癌は 1964 年より減少の傾向を示している (Fig. 1)。この現象は B 型肝炎ウイルス (HBV) の人種的な感染分布の差異が指摘されて感染対策の進むはるか

* (財) 安評センター (〒437-12 静岡県磐田郡福田町字荒浜塩新田 587-2)

Biosafety Research Center (587-2, Shiohinden, Arahama, Fukude-cho, Shizuoka 437-12)

Fig. 1. Harington, J.S., Bradshaw, E.M., McGlashan, N.D.: Changes in primary liver and oesophageal cancer rates among Black gold-miners. 1964-1981. *S. Afr. Med. J.*, **64**, 650. 1983.

表 1 バンツール族と白人の死亡原因の比較

	バンツール族		白人	
	1972	1985	1972	1985
癌				
肺 癌	+	+	+++	+++
胃 癌		0		+
食道癌	+++	+++	+	+
肝 癌	+++	++	+	+
子宮癌	++	++	+	0
心血管障害	0	+	+++	+++
感染症と寄生虫症	+++	+++	0	0

(Brock, J.F.: Nutrition and human constitution. *S. Afr. Med. J.*, **46**, 1109. 1972; Bradshaw, E., Harington, J.S.: The changing pattern of cancer mortality in South Africa, 1949-1979. *S. Afr. Med. J.*, **68**, 455. 1985.)

以前にみられ、むしろマイコトキシンに対する食品衛生知識が上昇し、またバンツール族の食生活パターンに欧米化の影響の現われ始めた時期に符合する。バンツール族のビールが自家産のものから欧米産のものに切りかわる前後に当る1959~1960年と1975~1976年間の比較によって、従来の型の硬変が減少し典型的なアルコール性肝硬変の増加していることが、肝生検による比較検索によりこの頃指摘されている点も興味深い⁶⁾。

肝癌に肝硬変を伴う率は1951年 Berman の成書⁷⁾によると67%であったが、1960年は76%である(Steiner)⁸⁾。日本でも1962年には60%、1967年に69%⁹⁾、最近では80%以上¹⁰⁾と上昇してゐる点は注目される。癌の原因的因子の変化というより曝露量の差が大きな理由となっていると予想される。南アフリカ共和国ではバンツ族と白人の間で感染症や心血管障害とともに癌、特にその種類に大きな差のあることが注目されているが(表1)、バンツ族にルーツをもつ米国の黒人と白人の間では癌の種類に差異は余りない。特に肺癌は黒人の方が多く、一方肝癌は白人と同じく発生率の上からは全く低いランクにある事実は¹¹⁾、肝癌の発生因子の解析に当って興味深い。人種的に潜在感染率や感受性に差のあるHBVを肝癌の原因とするには、食生活パターンなど環境因子の影響の極めて大きいことを前提とする必要がある。

3. 発癌性の検索

AFは多種類の動物に発癌性のあることが実証されており(表2)、そのことがヒトでの発癌性を間接的に裏付けている。近年は更にヒトの体内からのAFの検出にも力が注がれ、食品汚染の多い地域でヒトの乳汁・尿あるいは肝組織中からの検出も報告されてきたり。ラットでは蛍光顕微鏡により肝細胞の核などにAFや蛍光性の代謝物の存在の証明にすでに成功しており、免疫的手法とともに¹⁴⁾組織レベルでの実証は今後発展が期待される。ヒトでは胎児も含め気管・大腸・肝・食道からの培養細胞でAFの代謝活性やAF B₁-DNA結合物の生成に関する報告が近年相次いでみられる^{15,16)}。化学物質の中でAFやステリグマトシスチン(ST)は発癌性、突然変異性とも著しく高いことでも注目に価するが、姉妹染色分体交換能も両者が最高である。HBウイルスでは感染成立に妊婦から子供への垂直感染や乳幼児期の水平感染が主要であるといわれているが、AF B₁の示す経胎盤性の影響も注目される(Fig. 2)。胎児期あるいはそれに加えて新生児期に適用をうけたラットでは肝のみでなく胃・腸の腫瘍発生も示す¹⁷⁾。またこれらの解析の結果、催奇性と発癌性を示す最適期の一致がみられている点は興味深い。ニジマスでは14日あるいは21日の胚期に1時間の曝露をおこなった結果、1年後に肝癌の発生が観察されている。STでは水に難溶性のため、曝露が

表2 マイコトキシンの発癌性(肝癌)

マイコトキシン	肝癌発生を示す動物種	発癌用量 (ppm)
Aflatoxin B ₁	ラット, ニジマス, アヒル, グッピー, マウス(新生児), サケ, サル, マーモセット, ヒツジ, メダカ	0.05-1.5 (ラット)
		2.5 (メダカ)
		0.5 (ニジマス-水浴法)
Aflatoxicol	ラット	0.05-0.2 (ラット) 0.5 (ニジマス-水浴法)
Aflatoxin G ₁	ラット, アヒル, メダカ	1-3 (ラット)
		2.5 (メダカ)
Sterigmatocystin	ラット, サル, ニジマス, メ ダカ	1-50 (ラット)
		1-5 (メダカ)
		0.5 (ニジマス-水浴法)
Versicolorin A	ニジマス	5-25 (ニジマス-水浴法)
Luteoskyrin	マウス, ラット	30-100 (マウス)
Ochratoxin A	ラット	50 (ラット)
Patulin	ラット	4 (ラット)

Fig. 2. 胎児・新生児に対する aflatoxin B₁, sterigmatocystin, aflatoxicol, versicolorin A の影響の重要性

実際には不十分であった可能性が大きい^{18,19)}。なお、マウスでもチトクローム P-450 により AF B₁ は AF B₁-2, 3-epoxide に活性化されることが実証されている²⁰⁾。

4. 発 癌 機 序

分子生物学的研究では核酸代謝への影響を焦点に、細胞の様々な微細構造を標的とした作用が明らかにされてきた。(1) AF のみでなく ST も ST-1, 2-epoxide の活性化体をへて形成される DNA との共有結合が DNA 合成抑制につながる^{21,22)}。(2) 核及び核小体 RNA 合成の抑制は AF による RNA ポリメラーゼの活性阻害によるもので、事実 AF による核小体クロマチン活性部への結合も証明された²³⁾。これらはクロマチンにおける遺伝情報転写の異常、鋳型能の障害となる。(3) 一方リボソーム DNA (rRNA 遺伝子) への影響²⁴⁾、(4) ミトコンドリア DNA への結合により転写や翻訳過程の抑制も観察されている²⁵⁾。後者はミトコンドリアにおける酸化機能の障害と腫瘍化の関連を示唆する。

近年注目される発癌遺伝子との関連についても、肝癌細胞の遺伝情報の特性解明に伴い AF の役割がさらに浮彫りにされることを期待できる。

5. お わ り に

主として化学物質を用いた実験肝癌の研究結果から、その発生機序による分類を試みた(表3)。Ⅲのホルモン型については私見の段階であるが、特にマウスにみられる自然発生肝癌を含め今後の追及が期待される。また、デオキシコール酸やグリチルリチンと肝癌、HGF(肝細胞増殖因子)の役割りの解明もまたれる。

I型に属する化学物質は発癌性が強く、微量で作用するものは特に胎生・新生児期での曝露が問題となろう²⁷⁾。Ⅱa型は規制の対象になるものが多いが、肝硬変に伴う発生は注目される。Ⅱb型

表 3 肝癌の原因（発生機序による分類）

機 序	I	IIa	IIb	III
	核酸損傷 型	肝細胞壊死 型	膜脂質過酸化 型	ホルモン型 (エストロジェン受容体)
因 子 (例)	AFB ₁ , MAM, AAF Sterigmatocystin Nitrosamine ……HBV (免疫反応)	CCL ₄ , CHCL ₃ Luteoskyrin ……………Ponceau MX, Dieldrin	コリン, メチオニン欠乏食 抗高脂血剤 Methapyrilene	自然発生肝癌 (マウス) ピル β-ブロッカー
変異原性	+	+, -	-	-
肝硬変	-, +	+	-	-

(Cohen, Grasso, 1981²⁶⁾, 参照および修正)

には非現実的な量を必要としたり種差の大きいものを含む。

ヒトでは上述のように肝硬変との係わり合いが多く、肝硬変の形成条件である肝細胞の崩壊と再生の繰返しが、発癌のイニシエーションの機会が高まることも考えられる。I型にも肝細胞壊死を生ずるものが含まれ、例えばSTはメダカに硬変も生ずる²⁸⁾。ヒトの臨床面で状況証拠としてマイコトキシンの注目される可能性は依然として乏しい。職業癌や医原性癌など特殊なものを除いた、ありふれた癌、日本人に多い肺、胃、肝の癌の原因解明には従来の方法と異なる革新的な追求法の開発への努力が望まれる。また変異原性や肝硬変の有無についての問題も含め肝癌発生にも多角的な検索が必要であり、AFを中心としたマイコトキシンの研究が、今後更に大きな役割りを果たすことを強調したい。

謝 辞

本発表の課題とする知見にはマイコトキン研究会会員諸氏の研究業績によることが大きい。また資料の蒐集などに協力いただいた岩田聖氏、鈴木康予さんをはじめ(財)安評センター病理部の各位に感謝します。

引 用 文 献

- 1) 榎本 真, 大坪浩一郎, 竹中参二: 蛋白質, 核酸, 酵素, 別冊, 325 (1976).
- 2) Berman, C.: South African J.M. Sci., **1**, 12 (1935).
- 3) Oettle, A.G.: J. Natl. Cancer Inst., **17**, 249 (1956).
- 4) Robertson, M.A., Harington, J.S., Bradshaw, E.: Br. J. Cancer, **25**, 395 (1971).
- 5) Harington, J.S., Bradshaw, F.M., McGlashan, N.D.: South African Med. J., **64**, 650 (1983).
- 6) Isaacson, C.: South African Med. J., **53**, 365 (1978).
- 7) Berman, C.: "Primary Carcinoma of the Liver" p. 146 (1951), H.K. Lewis & Co., London.
- 8) Steiner, P.E.: Cancer, **13**, 1085 (1960).
- 9) Mori, W.: Cancer, **20**, 627 (1967).
- 10) Okuda, K.: Cancer, **45**, 2663 (1980).
- 11) Nat. Assoc. of Community Health Centers, NCI: "What Black Americans Should Know About Cancer" p. 6 (1978), D.H.E.W. Publication, U.S.A.
- 12) Trichopoulos, D., Violaki, M., Sparros, L., Xirouchaki, E.: Lancet, **ii**, 1038 (1975).
- 13) Stora, C., Aussel, C., Mayzaud, O., Massyeff, R.: Biomedicine, **31**, 173 (1979).
- 14) Autrup, H., Essigmann, J.M., Croy, R.G., Trump, B.F., Wogan, G.N., Harris, C.C.: Cancer Res., **39**, 694 (1979).
- 15) Autrup, H., Harris, C.C., Wu, S., Bao, L., Peri, X., Lu, S., Sun, T., Hsia, C.: Chem. Biol. Interactions, **50**, 15 (1984).

- 16) Mori, H., Kawai, K., Ohhayasi, F., Kuniyasu, T., Yamazaki, M., Hamasaki, T., Williams, G.M.: *Cancer Res.*, **44**, 2918 (1984).
- 17) Goerttler, K., Löhrike, H., Schweizer, H., Hesse, B.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **64**, 1349 (1980).
- 18) Hendricks, J.D., Sinnhuber, R.O., Wales, J.H., Stack, M.E., Hsieh, D.P.H.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **64**, 1503 (1980).
- 19) Hendricks, J.D., Meyers, T.R., Casteel, J.L., Nixon, J.E., Loveland, P.M., Bailey, G.S.: *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **65**, 129 (1984).
- 20) Williams, D.E., Buhler, D.R.: *Cancer Res.*, **43**, 4752 (1983).
- 21) Essigmann, J.M., Barker, L.J., Fowler, K.W., Francisco, M.A., Reinhold, V.N., Wogan, G.N.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 179 (1970).
- 22) Novicki, D., Rosenberg, M.R., Michalopoulos, G.: *Cancer Res.*, **45**, 337 (1985).
- 23) Yu, F.: *Carcinogenesis*, **4**, 889 (1983).
- 24) Irvin, T.R., Wogan, G.N.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 664 (1984).
- 25) Bhat, N.K., Emeh, J.K., Niranjana, B.G., Avadhani, N.G.: *Cancer Res.*, **42**, 1876 (1982).
- 26) Cohen, A.J., Grasso, P.: *Food Cosmet. Toxicol.*, **19**, 585 (1981).
- 27) 藤井敬二: *抗酸菌病研雑誌*, **37**, 119 (1985).
- 28) Hatanaka, J., Doke, N., Harada, T., Aikawa, T., Enomoto, M.: *Japan. J. Exp. Med.*, **52**, 243 (1982).