

S04-2 ヒ素のメチル化代謝と酸化的DNAダメージ —癌化誘導との因果関係について—

○小島 力¹, TOKAR Erik¹, RAMIREZ Dario¹, DROBNA Zuzana², STYBLO Miroslav²,
MASON Ronald¹, WAALKES Michael¹

¹NIEHS, ²Univ. of North Carolina

ヒ素はヒトに対する発癌物質として知られているが、その発癌メカニズムは未だ不明である。環境中に無機物として存在するヒ素は、ヒトなどの哺乳動物の体内に取り込まれるとメチルヒ素に代謝される。本研究では、最近開発された信頼性の高い酸化的 DNA ダメージ (Oxidative DNA Damage; ODD) 測定法 Immuno-Spin Trapping を用いて、低濃度・長期ヒ素曝露によって誘導される ODD におけるメチル化ヒ素代謝の影響について検討した。ヒ素をメチル化しないヒト前立腺細胞 RWPE-1 cells に癌化誘導する濃度の無機ヒ素 (arsenite; $\leq 5.0 \mu\text{M}$) を長期曝露したところ、細胞が癌化 (30 wks) する過程で ODD に有意な変化は見られなかった。一方、ヒ素メチル化能を有するラット肝細胞 TRL1215 cells では、曝露初期には ODD の変化は見られなかったが、曝露 5 wks を越すとヒ素濃度依存的に ODD が増加し始め、曝露 18 wks で細胞に癌化が誘導された。この ODD の増加は、癌化の biomarker の変化と高い相関を示した。また、ヒ素のメチル化代謝を阻害する selenite の存在下では、ヒ素曝露による ODD の増加及び癌 biomarker の変化が見られなかった。さらに、ヒ素メチル化能を有しないヒト尿路上皮細胞 UROtsa cells 及び UROtsa cells にヒ素メチル化酵素 AS3MT を形質導入した UROtsa/F35 cells を用いて同様の検討をしたところ、UROtsa/F35 cells でのみ ODD の増加及び ODD と癌 biomarker との高い相関が観察された。以上より、長期ヒ素曝露による ODD 増加にはヒ素のメチル化代謝物が関与しており、メチル化ヒ素代謝と ODD 増加はヒ素による癌化誘導に必須ではないが、その過程を促進することが示唆された。