

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：化学物質誘発性胆管がんのリスク評価基盤：

胆管がん発症機構の解明と関連バイオマーカーの探索

2. 研究開発代表者：高田 龍平（東京大学医学部附属病院 薬剤部）

3. 研究開発の成果

本研究は、工業用化学物質などの外的危険因子へのばく露や胆汁成分の変動が胆管がん発症リスクに与える影響を評価し、関連する分子機構を同定することを通じ、胆管がんの発症・進展に関わる分子基盤を解明することを目的とした3年研究（平成26年度～28年度）である。他のがん種と比べ、胆管がんは難治性であり、早期発見も困難である。そのため、治療成績の向上と予後改善のために、胆管がんリスク因子や発症機構に関する情報集積が焦眉の急である。本研究を通じ、新規胆管がん発症機構のみならず、関連バイオマーカーの同定、胆管がんの早期診断に資する技術開発への発展が期待される。

平成24年、塩素系有機洗浄剤を長年使用してきた印刷工場で、職業性胆管がんの発生が報告された。疫学調査の結果、有機洗浄剤に最も多く含まれていた1,2-ジクロロプロパン（DCP）への長期間ばく露が、本職業がん問題の主要な原因のひとつであると疑われている。しかし、1,2-DCPへの大量ばく露と胆管がん発症とを結びつける分子機序については不明な点が多い。申請者らは、肝臓で代謝されたハロゲン化炭化水素（1,2-DCP）が胆管側膜輸送体を介した胆汁排泄を受け、胆管内に蓄積する結果、胆管がん発症に至るとの仮説のもと、当該化学物質への大量ばく露と胆管がん発症の因果関係・裏付けとなる分子機構の解明に取り組んできた。

まず、1,2-DCPに由来する物質が胆汁中に排泄されるかどうかを調べるために、1,2-DCPを実験動物に投与し、胆汁中成分をUPLC-MSを用いて網羅的に分析・解析した。1,2-DCP投与群の胆汁中に特異的に含まれる物質を探索したところ、1,2-DCPがグルタチオンと結合して生じた代謝物と、そこからさらに代謝された物質とが見出された。また、見出された1,2-DCP代謝物には、2つの塩素のうちひとつが分子構造中に残ったままのグルタチオン抱合体が含まれていた。そのため、この代謝物が胆汁排泄される有力な発がん性候補物質であると考えられた。次に、見出された発がん性候補物質を胆汁中に排泄する分子機構を調べるために、胆管側膜輸送体タンパク質のひとつであり、グルタチオン抱合体の胆汁排泄に関わるABCC2トランスポーターに着目した解析を行った。先天的Abcc2機能欠損ラットを用いた実験の結果、胆汁中へのグルタチオン結合DCP排出能が、Abcc2機能欠損ラットでは野生型ラットと比べて顕著に劣っていることが判明した。加えて、ABCC2過剰発現細胞膜小胞を用いた実験の結果、ABCC2がグルタチオン結合DCPを輸送することが示された。これらの結果から、生体におけるグルタチオン結合DCPの胆汁排泄の大部分がABCC2によることが明らかとなった。さらに、上述の発見がヒトの場合にも当てはまりうるかどうかを調べるために、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた実験を行ったところ、1,2-DCPに由来する同様の代謝物が胆汁排泄されていることが見出された。そのため、ヒトにおいても同様の現象が起きていたことが強く示唆された。

本成果は、塩素系有機溶剤に対する大量ばく露と職業性胆管がんの発症とを結びつける重要な発見である。胆管がんの発がん機序が解明されたわけではないものの、肝臓で生じた反応性代謝物が胆汁に排泄される結果、胆管での発がんリスクが高まる可能性を新たに提唱するという点で、本報告は将来のがん研究に貢献する重要な成果である。また、基礎研究者が培った専門的技術や考え方を発展させることで、社会問題となった疾患事例のメカニズムに迫った本研究は、生命科学研究の社会への還元という側面からも意義が大きいといえる。本研究の成果は、有効な治療法が依然として少ない難治性がんである胆管がんの、発症あるいは増悪メカニズムのさらなる解明にもつながることが期待される。

4. その他

該当なし