



Arsenic Letter

No. 26

2021 年 9 月

日本ヒ素研究会

目次	頁
巻頭言	2
特別寄稿 発がん物質としてのヒ素の知見 鰐淵英機（大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学）	3
第 26 回ヒ素シンポジウムについてのお知らせ 理事会	9
第 27 回ヒ素シンポジウムのお知らせ 第 27 回ヒ素シンポジウム 大会長 畑 明寿（岡山理科大学獣医学部）	10
2021 年度 日本ヒ素研究会 役員名簿	11
会費納入について	12
編集後記	13

巻頭言

日本ヒ素研究会 会長
吉田 貴彦

2019 年の暮れに始まった新型コロナウイルス感染症は、繰り返される流行と蔓延防止等重点措置と緊急事態宣言のイタチごっこの様相を呈し、ワクチン接種が進んだことで重症化率や死亡率が低下しつつあるもののまだ予断を許さない状況にあります。ヒ素研究会の皆様におかれましては如何お過ごしでしょうか。

昨年の理事会において、第 26 回と第 27 回のヒ素シンポジウムをそれぞれ 1 年順延することが文書開催による総会にて了承されておりましたが、今年に入ってから新型コロナウイルス感染症の流行が何度も繰り返されたことで、各地に緊急事態宣言が出され、移動を控えるようにとの要請がなされております。そのため、多くの学会が web 開催やハイブリット開催となっておりますが、本研究会では対応が叶いませんでした。2 年連続でシンポジウムが開催できませんでした不手際をお詫び申し上げます。

Arsenic Letter は、前年に開催されたシンポジウムの報告を兼ねて、前年の大会長が編集して発刊されておりますが、2020 年にヒ素シンポジウムがなかったことから、昨年の文書による総会で承認されております通りに、研究会事務局が編集委員長を務め編集し発刊させていただきました。例年のシンポジウム開催報告や奨励賞受賞報告がありませんが、鰐淵英機先生（大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学）に特別寄稿をしていただきました。第 26 回シンポジウムの開催についての決定が遅れました事から、**Arsenic Letter** の発行も遅れました事、重ねてお詫び申し上げます。

また、シンポジウムも開催されないことから、2021 年度は総会も見送らせていただきますことを御了承ください。

来年 2022 年に愛媛県今治市にて開催予定の第 27 回ヒ素シンポジウム（大会長：畑明寿先生（岡山理科大学獣医学部獣医学科））が、通常の形態で行えることを願ってやみません。

発がん物質としてのヒ素の知見

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学

鰐渕 英機

はじめに

ヒ素は無機及び有機態で自然界に存在する元素であり、特に無機ヒ素は人体に対して毒性が強いことが知られている。また、疫学的にヒトに対して発がん性のある物質（Group 1）として分類されるとともに、無機ヒ素の代謝産物であるジメチルアルシン酸（DMA^V）は動物試験（主にラット）において膀胱癌を発症させることが明らかにされている。本寄稿では、ヒ素の発がん性に関する我々の動物試験の知見を中心にまとめた。

1. 無機ヒ素の代謝

環境中の土壌や井戸水に存在するヒ素は主に 5 価のヒ酸塩（iAs^V）で、生体内において還元反応とメチル化の代謝を受けて種々の有機ヒ素が生成される。そして主にジメチルアルシン酸（DMA^V）として尿中に排泄される。そのため、ヒ素の発がん性を検討する際には、環境中に存在する無機ヒ素 iAs^Vだけではなく、代謝物である種々の有機ヒ素が重要となる。また、ヒ素のメチル化を司る 3 価ヒ素メチル転移酵素を欠損したマウスでは、無機ヒ素による毒性が強く出現したこと¹⁾から、メチル化は解毒作用の一つと考えられている。

2. ヒ素の発がん性に関する疫学情報

飲料水からのヒ素ばく露による発がん性の評価を疫学的に行った結果、膀胱、肺、皮膚、肝臓において、ヒ素ばく露と発がん用量・反応関係が証明されている²⁾。また、用量・反応関係ははっきりしないものの、腎臓や前立腺においても、ヒ素による発がん影響を推察する報告がある³⁾。また、吸入ばく露されるヒ素に対する疫学調査の結果、銅製錬所等で呼吸器がんの発生に用量・反応関係の証拠があるものの、一緒にばく露されている硫黄酸化物、多環式芳香族炭化水素などの有害物質の影響も含まれている³⁾。

以上の疫学調査から、ヒ素は膀胱、肺、皮膚及び肝に発がん性があり、腎や前立腺にも可能性がある。この結果を踏まえ、IARCはヒ素及びその化合物について、ヒトに対して発がん性のある物質（Group 1）に分類している。

3. 無機ヒ素の発がん性検討

疫学調査の結果から、飲料水に最も含まれる無機ヒ素の発がん性を証明する動物実験が行われた。発がん性を確認する動物実験として、2年間検討物質を投与するがん原性試験という実験が行われる。ラット及びマウスに対して、無機ヒ素 iAs^{III} もしくは iAs^V を2年間混餌投与し検討した結果、いずれの無機ヒ素でも腫瘍発生は見られず、発がん性を示さなかったと報告された⁴⁾。

一方、ハムスターに iAs^{III} を気管内投与した結果、対照群では認めなかった肺腫瘍性病変が存在したことから、肺発がん性を示唆する報告や⁵⁾、皮膚腫瘍感受性の高いトランスジェニックマウスに対して iAs^{III} を飲水投与し皮膚腫瘍を誘発した報告がある⁶⁾。より感受性の高い環境において検討するため、 iAs^{III} を妊娠8日から18日まで経胎盤曝露し出生した仔マウスで検討した結果、肝、肺、卵巣及び子宮腫瘍発生頻度の有意な増加を認めた⁷⁾。

以上の結果より、無機ヒ素はヒトと同様に肺や皮膚、肝臓への発がん性を示すものの、一部特殊な実験モデルが必要であった。

4. 有機ヒ素、特に DMA^V の発がん性及び発がん促進効果

前述したとおり、無機ヒ素は生体内で代謝され、様々な有機ヒ素として排泄される。そこで、主な代謝物である DMA^V に着目した研究は我々も含め多く存在する。ここでは、 DMA^V の発がん性についてラットやマウスを用いた動物実験結果をまとめるとともに、他の有機ヒ素による結果についても記載する。

1) ラットにおける DMA^V の発がん性検討

ラットに複数の発がん物質を投与し多数の臓器で腫瘍が発生するモデルを作成し、被験物質による発がん促進効果を検討する多臓器中期発がん性試験という実験方法がある。この実験により DMA^V による発がん促進効果を検討した結果、 DMA^V は膀胱、肝、腎及び甲状腺の発がん性を促進した⁸⁾。膀胱や肝臓については、より詳細な検討として新たな動物実験・二段階ラット膀胱発がん試験法及びラット肝中期発がん性試験法をそれぞれに対して行い、 DMA^V の膀胱及び肝発がん促進効果を確認した^{9,10)}。これらの結果を踏まえ、 DMA^V をがん原性試験で検討した結果、 DMA^V は用量依存的に膀胱腫瘍を発生させ、膀胱に発がん性を示すことを世界で初めて証明した^{11,12)}。一方で、この試験では他の臓器に発がん性は確認出来なかった。

2) マウスにおける DMA^Vの発がん性検討

皮膚腫瘍感受性の高いトランスジェニックマウスを用いた皮膚二段階発がん性試験により、DMA^Vによる皮膚発がん促進作用を確認した¹³⁾。雄 A/J マウスに DMA^Vを飲水投与した結果、肺がんの発生頻度は有意に増加した¹⁴⁾。一方で、雌雄 B6C3F1 マウスでのがん原性試験では、DMA^Vの発がん性は確認出来なかった¹⁵⁾。より感受性の高い環境において検討するため、DMA^Vを妊娠 8 日から 18 日まで経胎盤曝露し出生した仔マウスで検討した結果、肺や肝臓への発がん促進効果を認めた¹⁶⁾。

3) DMA^V以外の有機ヒ素に対する発がん性検討

生体内で代謝により発生する他の有機ヒ素・モノメチルアルシン酸 (MMA^V) やトリメチルアルシンオキシド (TMAO) についても、ラット肝中期発がん性試験法により、肝発がん促進作用を確認した¹⁷⁾。ラットを用いた TMAO のがん原性試験では、肝腺腫の発生が有意に増加した¹⁸⁾。一方でラット及びマウスにおける MMA^V のがん原性試験では、発がん性は認めなかった^{19, 20)}。

以上より、DMA^V及び TMAO はがん原性試験で、疫学的に発がん性を示した臓器・膀胱及び肝臓にそれぞれ発がん性を示した。また、経胎盤曝露で肺や肝臓への発がん性も示された。これらの結果は、ヒトが主にばく露されるヒ素が無機ヒ素であっても、生体内で代謝された有機ヒ素である DMA^Vなどが発がんに関与することを示唆している。疫学調査で判明した膀胱、肺、皮膚及び肝へのヒ素発がん性が、動物実験でも確認された。

5. ヒ素による発がん機序

1) ヒ素の毒性と遺伝子への影響

ヒトがばく露する主なヒ素は iAs^Vであるが、生体内では代謝され多様なヒ素化合物が生成される。それぞれの細胞毒性を膀胱尿路上皮細胞株で評価した結果、DMA^Vなどの 5 価の有機ヒ素は、無機ヒ素である iAs^{III}や iAs^Vに比べ毒性がかなり低いものの、ジメチルアルシナス酸 (DMA^{III}) など 3 価の有機ヒ素は、無機ヒ素と同等の毒性を示す²¹⁾。一般的に発がん機序の一つとして遺伝子の突然変異や染色体への異常など、遺伝子への障害が挙げられる。染色体異常を指標とした試験では、無機ヒ素だけでなく 3 価の有機ヒ素は、強い染色体毒性を引き起こし、その機序として酸化ストレスの関与が言われている²²⁾。一方、ヒ素は突然変異を指標とした試験では陰性で、我々も生体内での変異原性を検討するため、gpt delta F344 ラットを用いて、DMA^V及び iAs^{III}の点突然変異及び欠失突然変異への影響について検討した結果、膀胱及び肝臓において変異原性を示さないことを証明した²³⁾。

2) ヒ素による酸化ストレスと発がん

前述の動物実験においてヒ素の発がん機序をそれぞれ検討しており、DMA^Vでの研究成果を主体に説明する。膀胱発がん促進作用のある DMA^Vが投与された膀胱において、

細胞増殖促進作用を認め⁹⁾、また、DMA^Vの肝発がん促進作用として、細胞増殖活性上昇とともに、酸化了的 DNA 傷害の指標である 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)が有意に増加することを認め、酸化ストレスが発がんに重要であることを確認した¹⁰⁾。この酸化ストレスの関与は膀胱発がんにおいても証明され、加えて細胞増殖に関与する cyclin D1 の上昇や p27^{Kip1} の発現低下を認めた¹²⁾。この結果を踏まえ、8-OHdG の除去酵素である 8-oxoguanine DNA glycosylase を欠損したマウスに DMA^V を投与して検討したところ、DMA^V により誘導された肺腫瘍発生が野生種と比較して有意に増加し、DMA^V による肺腫瘍発生に酸化ストレスが関与することを実証した²⁴⁾。また、8-OHdG を指標とした酸化ストレスの関与を、TMAO を投与した肝臓においても証明している²⁵⁾。以上より、ヒ素発がんにおいて、酸化ストレスは重要な発がん機序であり、その際に 3 価の有機ヒ素の関与が考えられている²⁶⁾。

3) ヒ素発がんにおける新たな機序 (エピジェネティックな変化)

DMA^V 投与により発生した膀胱発がんについて、色々な遺伝子の突然変異を検討した結果、わずか 2 例で k-ras 遺伝子に変異を認めるのみだった¹²⁾。これは、上記の gpt delta F344 ラットでの結果と共通し、ヒ素による発がんにおいては遺伝子異常は少なく、発がん機序として DNA 塩基配列の変化を伴わない新たな機序・エピジェネティックな変化の関与が想定された。最近、そのエピジェネティックな変化として、iAs^{III}を長期曝露した培養細胞株でヒストン修飾や DNA メチル化の異常が存在することや²⁷⁾、iAs^{III}によるマウス肝発がんにおいて、ヒストン修飾変化が、がん抑制蛋白 p16 の発現低下を来した報告がある²⁸⁾。我々も、DMA^Vを経胎盤曝露した仔動物肺組織において、ヒストン修飾変化と keratin 8 の発現上昇が肺発がんに関与する可能性を報告した¹⁶⁾。

以上、ヒ素の発がん機序には、酸化ストレスやエピジェネティックな変化の関与が実験により証明された。一方で、生体内には代謝により多彩なヒ素化合物が存在し、それらの発がん性や発がん機序が複合的に関与することが想定され、ヒ素の発がん機序解明はまだ課題が存在する。

おわりに

ヒ素は、疫学調査においても、動物実験においても、科学的に発がん性が証明されている。また、動物実験などにより、酸化ストレスやエピジェネティックな変化の関与など、発がん機序の解明も進んでいる。井戸水を介したヒ素汚染地域の存在は、今後もヒ素による発がんの危険性があることを示唆し、ヒ素発がん及びその機序を解明することは、リスクの評価やヒ素発がんの予防へと繋がる。今後さらなるデータの蓄積と発がん機序の解明が待たれるところである。

文献

1. Yokohira M, et al.: Severe systemic toxicity and urinary bladder cytotoxicity and regenerative hyperplasia induced by arsenite in arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase knockout mice. A preliminary report. *Toxicol Appl Pharmacol*, 246: 1-7. 2010
2. WHO. *Arsenic and Arsenic Compounds*, vol. 224. World Health Organization, 2001.
3. IARC. *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. WHO Press, 2012.
4. Byron WR, et al.: Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 10: 132-147. 1967
5. Pershagen G, et al.: Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ Res*, 34: 227-241. 1984
6. Chen Y, et al.: K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett*, 116: 27-35. 2000
7. Waalkes MP, et al.: Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222: 271-280. 2007
8. Yamamoto S, et al.: Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res*, 55: 1271-1276. 1995
9. Wanibuchi H, et al.: Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 17: 2435-2439. 1996
10. Wanibuchi H, et al.: Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res*, 88: 1149-1154. 1997
11. Wei M, et al.: Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis*, 20: 1873-1876. 1999
12. Wei M, et al.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*, 23: 1387-1397. 2002
13. Morikawa T, et al.: Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer Res*, 91: 579-581. 2000
14. Hayashi H, et al.: Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett*, 125: 83-88. 1998
15. Arnold LL, et al.: Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology*, 223: 82-100. 2006
16. Fujioka M, et al.: Dimethylarsinic acid (DMA) enhanced lung carcinogenesis via histone H3K9 modification in a transplacental mouse model. *Arch Toxicol*. 2020

17. Nishikawa T, et al.: Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer*, 100: 136-139. 2002
18. Shen J, et al.: Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-- association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis*, 24: 1827-1835. 2003
19. Shen J, et al.: Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic acid for 104 weeks. *Toxicol Appl Pharmacol*, 193: 335-345. 2003
20. Arnold LL, et al.: Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology*, 190: 197-219. 2003
21. Suzuki S, et al.: Dietary administration of sodium arsenite to rats: relations between dose and urinary concentrations of methylated and thio-metabolites and effects on the rat urinary bladder epithelium. *Toxicol Appl Pharmacol*, 244: 99-105. 2010
22. Kumar M, et al.: Natural Antioxidants Against Arsenic-Induced Genotoxicity. *Biol Trace Elem Res*, 170: 84-93. 2016
23. Fujioka M, et al.: Examination of in vivo mutagenicity of sodium arsenite and dimethylarsinic acid in gpt delta rats. *J Environ Sci (China)*, 49: 125-130. 2016
24. Kinoshita A, et al.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci*, 98: 803-814. 2007
25. Kinoshita A, et al.: Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221: 295-305. 2007
26. Cohen SM, et al.: Inorganic arsenic: A non-genotoxic carcinogen. *J Environ Sci (China)*, 49: 28-37. 2016
27. Severson PL, et al.: Coordinate H3K9 and DNA methylation silencing of ZNFs in toxicant-induced malignant transformation. *Epigenetics*, 8: 1080-1088. 2013
28. Suzuki T, et al.: Long-term arsenic exposure induces histone H3 Lys9 dimethylation without altering DNA methylation in the promoter region of p16(INK4a) and down-regulates its expression in the liver of mice. *J Appl Toxicol*, 33: 951-958. 2013

第 26 回ヒ素シンポジウムについてのお知らせ

2021 年秋（11 月ごろ）を予定し、大会長 中島常憲先生（鹿児島大学大学院理工学研究科）のもとで開催準備が進められておりました、第 26 回ヒ素シンポジウムは、新型コロナウイルス感染症の流行が収まらないことから、理事会での審議の結果、残念ながら中止とさせていただきますことを御報告いたします。多くの学会が、新型コロナウイルス感染症の流行を受けて、実地開催を避けての web 開催や感染対策を十分に行いつつのハイブリット開催されている中、本研究会においては経済的、人的なパワー不足が否めず、準備に費やす時間も無くなり中止との判断に至りました不手際をお詫び申し上げます。

昨年に開催できませんでしたことから、皆様の御期待も大きかった事と存じますがご理解いただけますと幸いです。

日本ヒ素研究会 理事会

第 27 回ヒ素シンポジウム開催予定

第 27 回ヒ素シンポジウムは下記の要領で開催を計画しております。多くの皆様にご参加いただけますよう宜しくお願い申し上げます。

開催予定日：2022 年 11 月第 4 週、12 月第 1、2 週いずれかの土・日 2 日間

会場：岡山理科大学 今治キャンパス（愛媛県今治市）

大会長：畑 明寿（岡山理科大学獣医学部）

問い合わせ先

第 27 回ヒ素シンポジウム事務局 畑 明寿

電話：0898-52-9197

e-mail: a-hata@vet.ous.ac.jp

今治までのアクセス

新幹線利用：福山駅から高速バス（しまなみライナー）で 90 分。

航空機利用：松山空港からリムジンバスで 90 分。または JR 松山駅まで移動した後、JR 特急で 40 分。



穏やかな瀬戸内の気候と風景、旬の柑橘と海の幸を楽しんで頂けると思います。

2021 年度 日本ヒ素研究会 役員名簿

役 職	2020、2021 年度役員
会 長	吉田貴彦 (旭川医科大学)
副会長	黒岩貴芳 (産業技術総合研究所) 平野靖史郎 (国立環境研究所環境リスク・健康研究領域) 鰐渕英機 (大阪市立大学大学院医学研究科)
理 事	阿草哲郎 (熊本県立大学) 石川 覚 (農研機構・農業環境変動研究センター) 熊谷嘉人 (筑波大学大学院人間総合科学研究科) 塩盛弘一郎 (宮崎大学工学部) 角 大悟 (徳島文理大学薬学部) 田中昭代 (九州大学医学研究院) 千葉啓子 (岩手県立大学研究・地域連携本部) 中島常憲 (鹿児島大学工学部) 畑 明寿 (岡山理科大学獣医学部) 山内 博 (聖マリアンナ医科大学) 吉永 淳 (東洋大学生命科学部)
監 事	(選考中)
顧 問	圓藤吟史 (中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター) 塩見一雄 (東京海洋大学海洋科学部) 神 和夫 (北海道立衛生研究所) 高橋 章 (東海大学短期大学部) 花岡研一 (水産大学校) 久永 明 (福岡県立大学人間社会学部) 眞柄泰基 (北海道大学環境ナノ・バイオ工学研究センター、トキワ松学園理事長)
名誉会員	A. A. Benson (University of California) John S. Edmonds (University of Graz) Peter J. Craig (De Monfort University) 石黒三郎 (元古河機械金属株式会社顧問) 井上尚英 (九州大学名誉教授) 岡田昌二 (静岡県立大学名誉教授) 田川昭治 (水産大学校名誉教授) 戸田昭三 (東京大学名誉教授) 前田 滋 (鹿児島大学名誉教授、前鹿児島工業高等専門学校長) 松任茂樹 (元東海大学短期大学部学長)

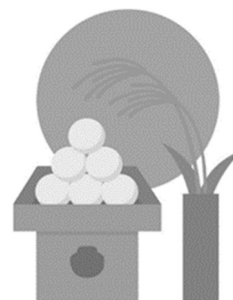
会費納入について

昨年の文書での総会により、2020年度にヒ素シンポジウムが開催されないことから2020年度の会費は徴収しないこととなっております。2021年度につきましても、第26回ヒ素シンポジウムが中止となったことから、会費の徴収をしないこととさせていただきます。昨年、今年に既に払い込まれた方につきましては、次年度2022年度分とさせていただきます。

来年の夏ころに、第27回ヒ素シンポジウムのご案内をお送りする際に、2022年度会費の納入の御願いとともに、納入状況の御案内もお送り致す予定です。

編集後記

Arsenic Letter No.26 をお届けいたします。令和3年度のヒ素シンポジウムの開催方法をメールで議論している内に、虫の音が高くなり、そして十五夜の季節となってしまった。コロナ禍での社会変容に伴い、学会やシンポジウムもWeb開催が通常となっているようにも見受けられるなかで、ヒ素シンポジウムが二年間開かれなくなることに違和感を覚えられた方も多いのではないでしょうか。ヒ素研究会は、様々な視点からヒ素という半金属元素について勉強し、また議論することができるとてもユニークな学術プラットフォームである。この二年は、ブランクができたというよりは、各人が新たな視点からヒ素研究を見つめ直すモラトリアムになるのではとポジティブに考えておきたい。リフレッシュした来年度のヒ素シンポジウムが、今から楽しみである。(SH)



Arsenic Letter No.26

発刊： 2021年9月

編集： 吉田貴彦（日本ヒ素研究会 会長）

〒078-8802 北海道旭川市緑ヶ丘東2-1-1-1

旭川医科大学 社会医学講座

Tel : 0166-68-2402

E-mail : tyoshida@asahikawa-med.ac.jp