

DEHPに関するIARCの発がん性評価について

<モノグラフ77 (2000)>

→ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol77/mono77-6.pdf>

○総合的な評価 グループ3 (ヒトに対する発がん性について分類できない。)

○動物試験 (ラット及びマウス) では、発がん性についての十分な証拠があった。

○総合的な評価においては、以下のことから、DEHPによるラット及びマウスでの肝腫瘍の増加のメカニズムは、ヒトには関係がないとされた。

(a) DEHPは、ラット及びマウスで、ペルオキシソームの増生を含む、DNAの反応でないメカニズムにより肝腫瘍をつくる。

(b) ラット及びマウスの発がん性試験では、ペルオキシソーム及び肝細胞の増生が認められた。

(c) ペルオキシソームの増生は、DEHPにばく露された、ヒトの肝細胞の培養系、及びヒト以外の霊長類においては、報告されていない。

(以上、モノグラフ77の124ページ)

<モノグラフ101 (2012)>

→ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-006.pdf>

○総合的な評価 グループ2B (ヒトに対する発がん性が疑われる。)

○動物試験 (ラット及びマウス) では、発がん性についての十分な証拠があった。

(以上、モノグラフ101の260ページ)

○報告データのサマリーでは、概ね次のように記載されている。(259 ページ)

モノグラフ77の評価以降の研究により、PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) が、ラットやマウスへのDEHPの作用において重要な役割を果たすことは分かったが、動物のモデルやヒトのデータから、DEHPによるラットやマウスの肝臓腫瘍発生のメカニズムには、いくつかの肝臓の細胞タイプにおける多数のシグナルや経路が関与していることが示唆されることから、ヒトとの関係が除外できない。

○メカニズムに関する考察では、概ね次のように記載されている。(253 ~ 255 ページ)

げっ歯類の肝臓では、実質細胞（肝細胞）がDEHPに反応する主要な細胞タイプである。しかし、在住マクロファージ（クッパー細胞）のような他の細胞も、重要な役割を持っている可能性がある。

ペルオキシゾームの増生と肝腫瘍の関係は、試験データとしては明確ではないが、有力な説となっている。細胞増殖の誘起、アポトーシスの抑制、酸化によるDNA損傷、initiated cell の選択的増殖のような、その他の分子レベルでの現象も重要な役割を担っていることが、提案されている。

全般的に言えば、DEHPの誘発するげっ歯類の肝腫瘍には、PPAR α の活性化、ペルオキシゾームの増殖、細胞の増殖のような一種類の特徴的な現象よりも、以下のような分子レベルのシグナルの組合せや多数の経路が、関与していると考えられている。

- (1) 活性のある一次及び二次代謝物への迅速な代謝と、その吸収と全身への分布
- (2) レセプターに関連しない肝臓マクロファージの活性化と oxidant の生成
- (3) 肝細胞での PPAR α の活性化とペルオキシゾームに関連する遺伝子等の発現の持続的な増加
- (4) 多数の肝細胞の細胞小器官（ペルオキシゾーム、ミトコンドリア等）の拡大
- (5) 急速であるが一時的な細胞増殖の増加とアポトーシスの減少
- (6) 持続的な肝腫脹
- (7) 慢性的な低レベルの酸化ストレスとDNA損傷の蓄積
- (8) initiated cell の選択的な増殖
- (9) 新生物発生前の結節
- (10) 腺腫とがんの発生

ヒト肝臓の培養細胞は、DEHPやその代謝物質に対して、げっ歯類の肝臓の培養細胞で見られるような反応をしない。また、げっ歯類の肝臓の培養細胞も、in vivoでげっ歯類の肝臓で認められるような反応をするわけではない。

モノグラフ77の判定において重要な根拠の一つは、PPAR α 欠損マウスが、給餌投与による慢性試験において、肝腫瘍に耐性があることであった。その後、PPAR α 欠損マウス、PPAR α humanized マウス、及び肝細胞で化学構造的に活性化するPPAR α を持つマウスを用いた試験により、PPAR α とげっ歯類とヒトの肝腫瘍に関する重要な知見が追加された。

一方で、ラットとマウスの肝腫瘍形成には、肝臓のいくつかの細胞タイプにおけるいくつかの新しい分子レベルのシグナルや多数の経路が関与することも明らかになった。

さらに、PPAR α の活性化とペルオキシソーム増殖物質のシグナルのネットワークには重要な種間差が存在するが、ヒトの細胞はPPAR α を発現するし、モノエチルヘキシルフタレートを含む多数のペルオキシソーム増殖物質による転写促進反応を欠いているわけでもない。PPAR α の発現に関する重要な個体差も報告されており、種間差の証明のためには、ヒトと動物種において、さらに大きなサンプルが必要であることが示唆される。

このようなことから、種の間において量的な差が十分に存在しても、質的な類似性を無視することはできない。特に、DEHP及びその他のPPAR α 増殖物質は、PPAR α の活性化とは関係のない分子レベルの反応を誘起することが知られている。このような経路がヒトのリスクに関与する可能性が残されている。