

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		フロン代替物質の胆管癌誘発作用の解明と健康障害予防に関する研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Study on cholangiocarcinoma-inducing effects of alternatives to ozone-depleting solvents			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) イチハラ	名) ガク	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	市原	学	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Ichihara	Gaku	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>大阪のオフセット印刷工場の労働者に多数の胆管癌症例が発見された。労働者はいずれも高濃度の 1, 2-ジクロロプロパン(DCP)に長期に曝露し、DCP が有力な原因物質候補として注目された。一方、過去のマウス、ラットを用いた DCP の 2 年間発がん実験では、胆管癌は観察されておらず、マウスで肝細胞がんが観察されていたのみである。DCP に構造が類似する 1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジブromoエタンではグルタチオンSトランスフェラーゼT1 (GSTT1)によるグルタチオン抱合、エプスルフォニウムイオン形成による活性化が明らかにされているため、上記の胆管癌発生の種差がGSTT1の発現部位の種間での違いによって説明できる可能性がある。本研究では、GSTT1の発現の分布、DCP による誘導状態をさまざまな実験動物について調べるとともに、ヒトの胆管癌誘発を再現する適切な動物種の同定、胆管癌の動物モデル確立を目指した。</p> <p>C57BL6/J、Balb/cA、F344、Syrian golden hamster、Guinea pig に DCP を 0、300、1000、3000ppm、1 日 8 時間、7 日間曝露した。次に Balb/cA と Syrian golden hamster に DCP を 0、200、400、800ppm、1 日 時間、14 日間曝露した。断頭して肝臓を剖出し、4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液にて固定した。GSTM1、GSTT1、GSTP1、Ki67 に対する抗体を用いて免疫染色を行うとともに、TUNEL 法を用いてアポトーシス細胞を同定した。GSTT1 発現には大きな種差があり、GSTT1 はラット、マウスではほとんどの肝細胞で陽性であったのに対し、ハムスターでは一部の肝臓および胆管上皮細胞で陽性であった。対照群と曝露群との差は明瞭でなかった。GSTT1 の分布によって種差を説明することは困難かもしれない。ハムスターの肝臓で多くの TUNEL 陽性細胞が観察された。ハムスターは DCP の肝臓におけるアポトーシス誘導作用に対して感受性が高い可能性がある。</p>					
キーワード FA	胆管癌	種差	動物モデル		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Time course of blood parameters in printing workers with cholangiocarcinoma.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Kumagai et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Journal of Occupational Health					
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	4	巻号 <sup>GD</sup>	In press
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Kumagai et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Occupational and Environmental Medicine					
	ページ <sup>GF</sup>	508～510	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	3	巻号 <sup>GD</sup>	70
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 <sup>EZ</sup>

**Purpose** Multiple cases of cholangiocarcinoma were found among Japanese workers working in printing office. The cleaning solvent containing DCP is suspected to be the causative agent for these cholangiocarcinoma. GSTT1 in the liver is thought to be the key factor in the mechanism of DCP inducing cholangiocarcinoma in human.

**Method** This study contains two parts. In the first experiment five kinds of animals, C57BL/6J mice, Balb/cA mice, F344 rats, Syrian golden Hamsters, Guinea Pigs were exposed to DCP gas at 0,300, 1000 and 3000ppm for 1week. In the second experiment Balb/cA mice and Syrian golden hamster were exposed to DCP gas at 0,200,400 and 800ppm for 2 weeks. Immunohistochemistry of GSTM1, GSTT1, GSTPi, Ki67 and tunel staining were conducted to reveal their distribution in the liver and bile duct.

**Result** GSTT1 expression shows a species specificity. GSTT1 was expressed all though the liver in rat and mice but in some liver cells and bile duct epithelial cells in hamster. However no difference was found between control and exposed groups.

**Conclusion** GSTT1 might not be the key factor of DCP inducing cholangiocarcinoma. Hamster shows high susceptibility to DCP in the liver.