

特 集

「第17回日本臨床環境医学会学術集会会長講演」 (臨床環境17: 73~81, 2008)

鉄・酸化ストレスと内科疾患

— 軍神宏美博士を偲んで —

高 後 裕

旭川医科大学内科学講座消化器血液腫瘍制御内科学分野

Iron, oxidative stress and related diseases

— In memory of Dr. Hiromi Gunshin —

Yutaka Kohgo

Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology,
Department of Medicine, Asahikawa Medical College**要約**

鉄代謝の特徴は、鉄を吸収する機構は存在するが、排泄する能動的機構が存在しないことである。鉄過剰症は遺伝的素因、頻回輸血、その他慢性肝疾患、アルコール摂取などの疾患で生じ、肝臓、心臓、中枢神経など生命維持に重要な臓器を障害する。鉄原子は、単独では細胞間、細胞膜、細胞内を移動できず、キャリアーないしトランスポーターを必要としており、血清中ではトランスフェリンが、小腸での鉄吸収には、divalent metal transporter 1 (DMT1) が担っている。DMTは日本人の軍神宏美博士により初めてクローニングされた。このトランスポーターは他の微量金属も共有して使用しているため、金属中毒と極めて密接に関連している。さらに、細胞からのエキスポーターである ferroportin1や、生体の鉄代謝を統合的に制御するペプチド、ヘプシジンも同定され、生体の鉄代謝の全貌が明らかになりつつある。鉄過剰症に伴う臓器障害に対し、瀉血や鉄キレート剤などによる生体鉄を制御する治療法が有効である。

《キーワード》鉄、トランスフェリン、DMT1、フェロポーチン1、ヘプシジン

Abstract

The characteristic feature of body iron metabolism is that there is no passive excretory mechanism of iron, and iron is easily accumulated when exogenous iron is loaded by hereditary factors, repeated transfusions, and other diseased conditions such as chronic liver diseases, alcohol intake, etc. In order to transport between different organs, and to pass through cellular membrane components, specific carrier protein and membrane transporters are required. Transferrin for serum iron transport,

別刷請求宛先: 高後 裕

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学内科学講座消化器血液腫瘍制御内科学分野

Reprint Requests to Yutaka Kohgo, Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Midorigaoka-Higashi 2-1-1-1, Asahikawa 078-8510 Japan

divalent metal transporter 1 (DMT1) for intestinal iron adsorption, and ferroportin 1 for cellular iron export. DMT1 is capable transporting many divalent metals and is cloned by a Japanese scientist Dr. Hiromi Gunshin (-2008), which protein is considered to involve absorption of toxic metals in addition to iron. In addition to these transporters, an essential regulator of body iron homeostasis, which regulate both iron absorption and reutilization of red blood cell iron, was found and named as "hepcidin". The discovery of hepcidin brought a new era of iron research. The regulation of body iron status by using phlebotomy and chelating drugs are efficient to improve the conditions associated with iron overload.

《Key words》 iron, transferrin, DMT1, ferroportin1, hepcidin

I. はじめに

これまでに、微量金属の環境汚染により生じる疾患は、定期的に大きな社会問題を引き起こしている。直近では、中国製のおもちゃに鉛の汚染があることが大きく報道され、歴史的に我が国の有機水銀による水俣病、カドミウムによるイタイイタイ病などは環境での汚染物質の長期曝露がいかに恐ろしいものであるかを示している。砒素、クロムについては、本学会の中心課題の一つで、世界中常に汚染にさらされている金属である。一方、鉄は、地球上で最も多い金属で毒性金属とは異なった扱いとなるが、世界的には遺伝性ヘモクロマトーシスと輸血依存性のサラセミア・鎌状赤血球症などの遺伝性難治性貧血が重篤な鉄過剰症を引き起こすことが大きな社会問題である¹⁾。前者は、人類拡散の過程で低栄養土壌の北欧に拡散したバイキングの祖先がその発端者となり、その後世界に拡散し、後者はマラリア感染地域で、赤血球寿命の短い、すなわち貧血患者の方が、感染抵抗性があり適応生存した結果であると考えられている。最近の鉄代謝に関する分子生物学的研究や鉄毒性に関する研究の進歩は、遷移金属としての共通性を有する他の微量金属による環境汚染や中毒の研究にも共通して使用できる。鉄と他の毒性微量金属研究の接点は、これらの遷移金属が、単独では、細胞間、細胞膜、細胞内を移動できず、キャリアーないしトランスポーターを必要としていること、このキャリアーないしトランスポーターは鉄と他の微量金属が共有し、これらによる金属中毒と極めて密接に関連していることである。

II. 鉄代謝の特徴と鉄過剰症

生体における鉄代謝の最も大きな特徴は、図1に示すように、鉄を吸収する機構は存在するが、排泄する能動的機構が存在しないことである。金属欠乏と過剰の面からみれば、鉄は欠乏すると貧血を、多すぎると鉄過剰症を引き起こす²⁾。前者は世界的に最も多い金属欠乏症であり、後者も最も多い金属過剰症である。とくに後者は、肝臓、心臓、脾臓、中枢神経など生命維持に重要な全ての臓器を障害し、臓器障害、線維化および機能不全を引き起こす。したがって、鉄の生体内でのバランスは通常巧妙に維持されていて、「鉄代謝」と呼ばれており、欠乏、過剰を防ぐ機構を備えている。鉄原子の特徴を細胞間での受け渡しの面からみると、単独では細胞間、細胞膜、細胞内を移動できず、キャリアーないしトランスポーターを必要としていることであり、このキャリアーないしトランスポーターは他の微量金属も共有して使用しているため、金属中毒と極めて密接に関連している。

鉄過剰を引き起こす病態の一覧を表1に示す。世界的にみると、鉄過剰症の主な原因は、遺伝性ヘモクロマトーシスと輸血依存性のサラセミア・鎌状赤血球症などの遺伝性難治性貧血であるが、日本では欧米型のヘモクロマトーシスや、サラセミアなどの遺伝性難治性貧血はほとんど存在しない。しかしながら、我が国でも、近年多くの二次性鉄過剰症が存在し、鉄が消化器、心血管、腎、神経、内分泌・糖尿病、移植、輸血依存性骨髄造血不全など様々な疾患の病態を左右するコファクターになっていることが明らかになってきて、注

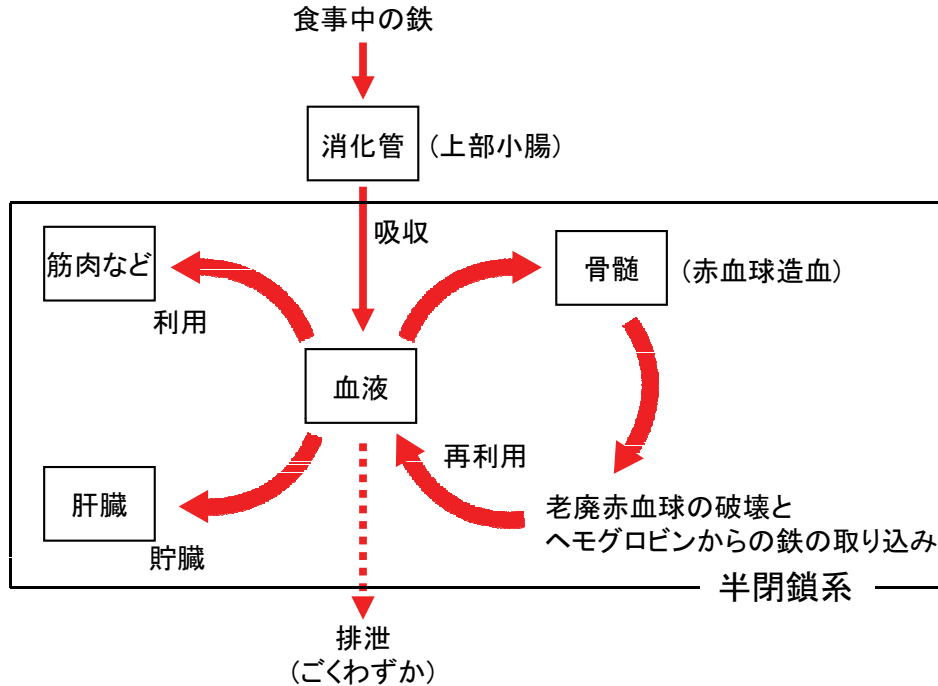


図1 体内における鉄動態

生体鉄代謝：生体の鉄代謝は半閉鎖系と呼ばれ、吸収する機構は存在するが、排泄する能動的な機構は存在しない。大部分の鉄は赤血球ヘモグロビン鉄の再利用により供給される。

表1 鉄過剰を引き起こす病態

1. 原発性
 - (1) 遺伝性ヘモクロマトーシス
 - (A) type 1: *HFE* 遺伝子異常
 - (B) type 2: subtype A: *hemojuvelin* 遺伝子異常
subtype B: *hepcidin* 遺伝子異常
 - (C) type 3: *transferrin receptor 2* 遺伝子異常
 - (D) type 4: *ferroportin* 遺伝子異常 (ferroportin disease)
 - (2) その他の遺伝子異常
 - : *H-フェリチン* 遺伝子異常
 - DMT1* 遺伝子異常
 - セルロプラスミン遺伝子異常
 - 無トランスフェリン血症 (トランスフェリン遺伝子異常)
2. 続発性 (二次性)
 - (1) 難治性貧血をきたす疾患
 - : サラセミア、鎌状赤血球症、鉄芽球性貧血など
 - (2) 長期にわたる大量の輸血
 - (3) 長期にわたる鉄剤投与
 - (4) 食餌性鉄過剰症 (アフリカ型鉄過剰症など)
 - (5) 肝疾患に伴うもの
 - : アルコール性肝障害、C型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎
 - (6) その他
 - : ボルフィリン症など

目を集めている³⁾。その結果、鉄の制御は、これまで考えていた以上に、多くの疾患の予防、症状の軽減につながる期待が寄せられている。

Ⅲ. 鉄イオンの特性と生体鉄代謝・鉄過剰症

鉄イオンは酸素と結合しやすい、2価（還元鉄）と3価（酸化鉄）の間を行き来し、生体の酸化・還元反応を触媒し、細胞の代謝、分裂、増殖に鉄は必須であるが、ラジカル産生を引き起こし細胞毒として働くことなどの特徴を有している^{4~6)}。

とくに、生体内では各臓器間で鉄のやり取りを行う必要があり、循環血液中のトランスフェリンがその役割を担うとともに、赤血球ヘモグロビン鉄が網内系との半閉鎖系回路で再利用されている。

1. 血清トランスフェリンと金属結合能

トランスフェリンは分子量75,000、679個のアミノ酸からなる糖たんぱく質で血液中の鉄搬送体で、1分子のTfは2原子の鉄と、つまり1mgのトランスフェリンは1.3 μ gの鉄と結合することが

できる⁷⁾。トランスフェリン量に関連するパラメーターには血清鉄と総鉄結合能（TIBC）、不飽和鉄結合能（UIBC）、%トランスフェリン飽和度（%transferrin saturation, TSAT）がある。

トランスフェリンは鉄（Fe³⁺）ばかりでなく、Ga³⁺、In³⁺、Cr³⁺、Th³⁺、Sc³⁺、Al³⁺などの三価金属と強く結合する。一方、二価金属（Fe²⁺、Cd²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺）などとの結合は弱いことが知られている⁸⁾。このトランスフェリンの特性は、他の金属による汚染、中毒を考えるうえで極めて重要である。さらに、生体に鉄が過剰に付加され、トランスフェリンへの鉄結合の割合が増し、トランスフェリン飽和度が上昇すると、血中に非トランスフェリン結合鉄 NTBI という不安定な鉄が出現し、これが肝臓、心臓、中枢神経などの臓器障害を引き起こす⁹⁾。

2. トランスフェリン結合鉄と非トランスフェリン結合鉄の細胞内取り込み

細胞には図2に示すように、トランスフェリン

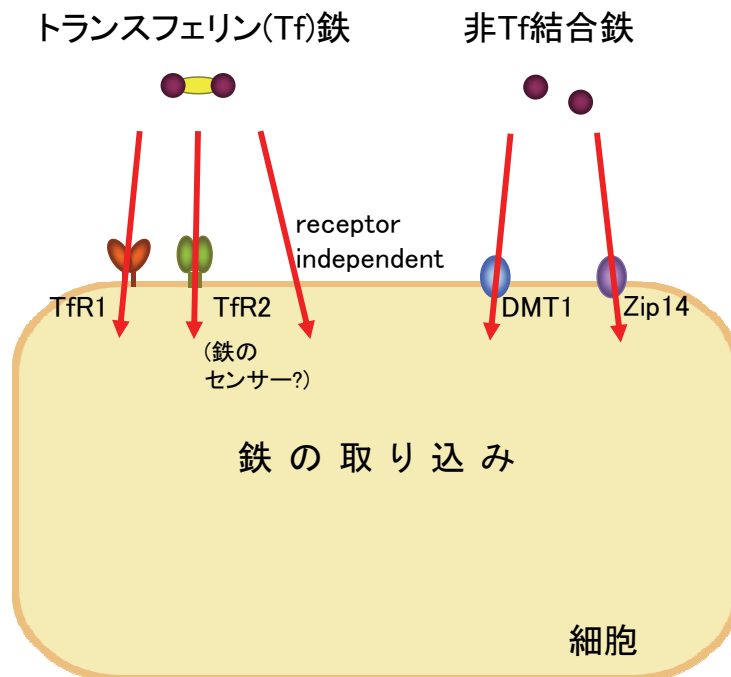


図2 細胞内への鉄取り込み機構

細胞にはトランスフェリン鉄と非トランスフェリン結合鉄の取り込み機構が存在している。トランスフェリンに結合した鉄は、細胞表面の特異的受容体（トランスフェリン受容体）を介して細胞内へ取り込まれる。非トランスフェリン結合鉄は、DMT1とZIP14が関与していると考えられている。

鉄と非トランスフェリン結合鉄の取り込み機構が存在している^{10,11)}。トランスフェリンに結合した鉄は、細胞表面の特異的受容体(トランスフェリン受容体)を介して細胞内へ取り込まれる¹²⁾。トランスフェリン受容体には高親和性で細胞内への鉄の取り込みに関与する古典的なトランスフェリン受容体1と低親和性で細胞の鉄のセンサーとして働くと考えられているトランスフェリン受容体2が存在する¹³⁾。一方、非トランスフェリン結合鉄は、後に触れる小腸トランスポーターであるDMT1とZIP14が関与していると考えられている¹⁴⁾。

3. 細胞内での鉄動態

細胞内では、通常過剰の鉄はフェリチンに貯蔵され、毒性を発揮しないように隔離されているが、過剰になると不安定鉄が増加して、毒性を発揮する。鉄は細胞内における活性酸素種(reactive oxygen species (molecules): ROS)の産生に関わっている。鉄が関与したROS産生は、主にFenton反応によるもので、産生されたOHラジカルは、その中でも最も強力なもので、多糖類、蛋白質、核酸などを標的とし、脂質過酸化、DNA障害、細胞死などをひきおこす。毒性を示す鉄は、細胞内鉄は細胞内と細胞外に存在し、細胞内では、不安定鉄プール(labile iron pool, LIP)と呼ばれる易利用性の自由鉄分画がラジカル産生にかかわり、細胞外すなわち血漿中ではトランスフェリンの結合能を超えた場合、つまりトランスフェリン飽和度が100%に近いし超えた場合に非トランスフェリン結合鉄(NTBI)が出現して毒性を発揮する。フリー鉄すなわち不安定鉄の増加により生じたフリーラジカルは、細胞小器官の機能障害、クッパー細胞からの炎症性サイトカインの放出、伊東細胞の活性化によるコラーゲン合成増加などにより、最終的に細胞障害、臓器線維化、DNA障害、発癌などを来す¹⁵⁾。

IV. 鉄代謝の“ミッシングリンク”とそれに関連する分子群の同定

これまで、鉄代謝にはミッシングリンクと呼ばれる謎が存在していた。つまり 1. 必要以上の鉄

が腸で吸収されないのは何故か? — 腸粘膜鉄バリアー(Mucosal Barrier)はどうして形成されるのか? — 2. どうして赤血球鉄の再利用が炎症があると障害されるのか? — (RES-IRON BLOCKADE)の本体は何か? 網内系鉄ブロック 3. 生体内の多くの臓器の鉄代謝がどうして協調・共同して調節されるのか? — 血液中にホルモン用の物質があるのでは? という諸問題である。これらの問題は、臓器・細胞における鉄代謝関連分子がこの10年間に次々とクローニングされ、その全貌が明らかになってきた。大別すると 1. 腸管の鉄吸収に関わる分子、2. 骨髄赤血球への鉄輸送に関わる分子、3. 網内系における赤血球鉄再利用に係る分子、4. 血液中の鉄運搬に関わる分子、5. 肝細胞での鉄の貯蔵、利用に係る分子と 6. 生体鉄代謝と調節・制御する分子に分けられるが、その詳細は省略する。

1) Divalent Metal Transporter 1 (DMT1):

特筆すべきことは、腸細胞の鉄吸収トランスポーターは日本人によって発見されたことである¹⁶⁾。2008年4月に急逝されたが、マサチューセッツ大学アマースト校の軍神宏美准教授(元ハーバード大学医学部講師)である。このトランスポーターは2価金属トランスポーター1 divalent metal transporter 1とよばれ、十二指腸粘膜に強く局在し、二価鉄ばかりでなく、亜鉛、マンガン、コバルト、ニッケル、銅などの細胞内へのとりこみを司る^{16,17)}。図3は、DMT1の種々の金属の吸収能を示したものである。Cd、Mn、Ni、Pbなど曝露により中毒を起こす金属群はこのトランスポーターを使用して吸収される。

2) フェロポーチン1

一方、腸細胞からの細胞外への鉄排出のトランスポーターはフェロポーチン1で、細胞膜を介して金属が排出される場合には、細胞内に多く存在する3価イオンが2価に還元された後、このトランスポーターにより排出される¹⁸⁾。フェロポーチン1はほとんどすべての細胞に存在し、細胞外への鉄の排出を担っており、これまで唯一の金属エクスポーターとされ、この遺伝子異常は全身の鉄過剰を引き起こしフェロポーチン病ともよばれて

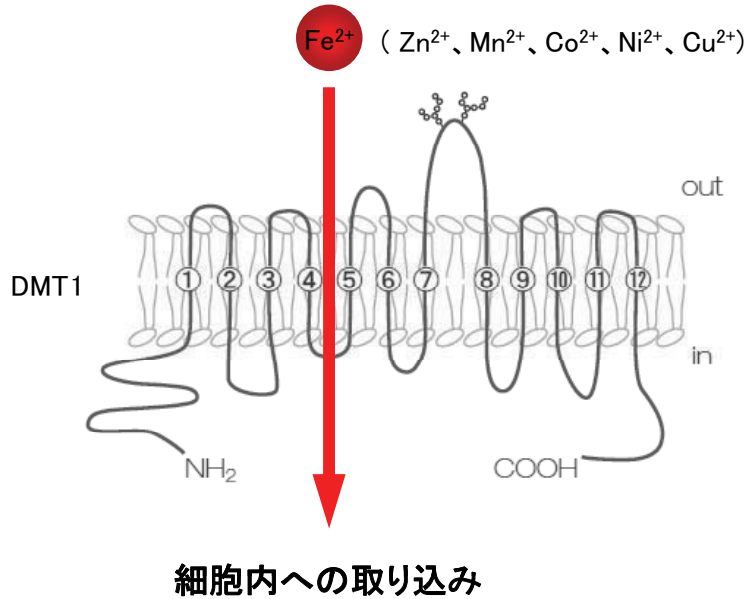


図3 DMT1を介した2価金属イオンの細胞内への取り込み
(Gunshin H et al, 1997より抜粋、一部改変)

Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) の分子構造と各種2価金属のトランスポート能：腸細胞の鉄吸収トランスポーターは日本人の軍神宏美博士（当時ハーバード大学医学部講師）により発見された。このトランスポーターは、十二指腸粘膜に強く局在し、二価鉄ばかりでなく、亜鉛、マンガン、コバルト、ニッケル、銅などの細胞内へのとりこみを司る。

いる¹⁹⁾。

3) ヘプシジン

慢性炎症に伴う貧血 ACD を、冒頭で述べたトランスフェリンによって運ばれる鉄すなわち血清鉄からみると、血清鉄の低下として表現される状態であり、この機序を説明するには、尿中から見出された肝臓由来の抗菌ペプチドであるヘプシジンが、後者の候補分子であることが明らかになった²⁰⁾。ヘプシジンは、図4に示すような生体の抗菌ペプチドであるデフェンシンファミリーに属する分子で、生体が鉄過剰ないし炎症状態で肝臓での産生が促進され、フェロポーチンと結合してフェロポーチンの細胞内へのリサイクリングとでデグラデーションを促進、結果的にフェロポーチン1の機能を障害することにより、腸管からの鉄吸収を抑制するとともに、網内系細胞からの鉄の遊離を抑えたとされている²¹⁾。

V. 生体鉄代謝制御による病態改善

鉄過剰症と呼ばれる病態の改善には鉄除去、鉄制限療法が有効である。鉄過剰症の治療には、大別すると瀉血療法と鉄キレート剤による薬物療法がある。前者は遺伝性ヘモクロマトーシスや貧血のない二次性鉄過剰症、後者は瀉血を施行し得ない鉄過剰の患者に主に利用される。鉄制限はあくまで補助的治療法である。鉄キレート剤で臨床使用可能なものには、注射剤である desferrioxamine (DFO) と経口剤である derferasirox (ICL670) がある^{22, 23)}。

1. 輸血後鉄過剰症の特徴とその治療

血液 1 ml あたり約 0.5 mg の鉄が含まれること、一度体内に入った鉄を能動的に排出する機構を持たないことが特徴である。我が国での輸血 1 単位（全血 200 ml、赤血濃厚液約 140 ml に相当）では約 100 mg の鉄を含むことになり、2 から 4 単位の輸血を月に 1 から 2 回受けた場合には、成人一日当たりの消化管からの鉄吸収量は平均 1 mg で

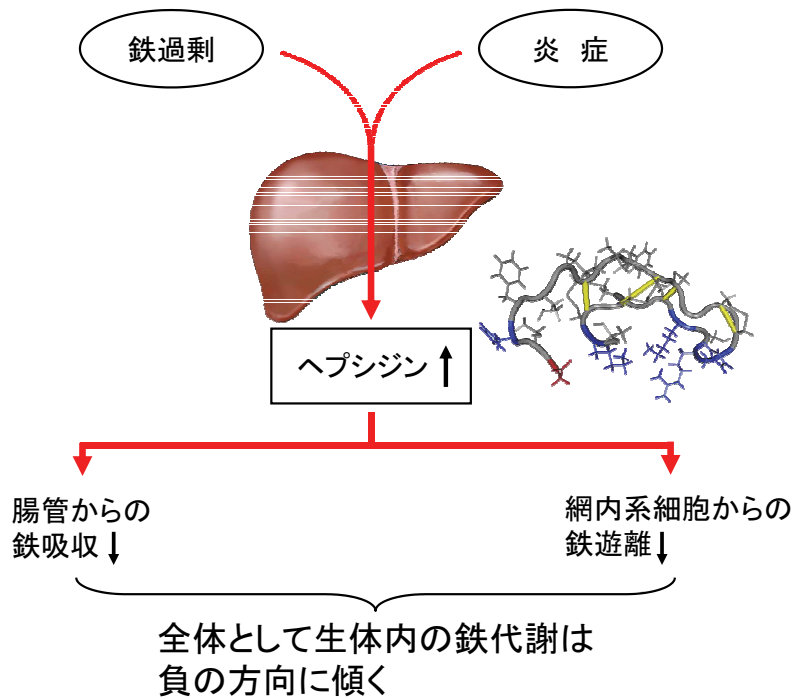


図4 ヘプシジンの構造と作用機転

ヘプシジンは、生体の抗菌ペプチドであるデフェンシンファミリーに属する分子で、生体が鉄過剰ないし炎症状態で肝臓での産生が促進される。ヘプシジンが高値になると腸管からの鉄吸収が抑制されるとともに、網内系細胞からの鉄の遊離が抑えられる。

あり、約100倍の鉄が負荷されることになり、一日あたり20–40mgの鉄が負荷される計算となる。ちなみに、肝臓、心臓などで臓器障害がみられる目安である肝鉄量が7mg/乾燥肝重量gとなる輸血量は体重50kgでほぼ40単位である。さらに、血清フェリチン値と死亡、心機能異常、肝MRI異常の関連をみると、血清フェリチン値が1000ng/ml以上の患者で明らかに関連があり、鉄過剰に関連した死亡も37例中16例に見られている。その薬物動態は欧米人と日本人で人種差はなく、また輸血後の鉄過剰にきわめて有効で、今後、長期輸血患者の生命予後を大幅に改善させることが期待されている^{24,25)}。

2. 鉄制御による疾患制御

われわれは、肝癌自然発症LECマウスに対して鉄制限食で飼育することにより、肝炎、肝硬変および肝癌発生が予防され劇的な延命効果が得られることを最初に示した²⁶⁾。最近、札幌医大の

加藤博士らは厳密な鉄制限（血清 ferritin < 20 ng/ml）はC型慢性肝炎患者の肝癌への進行を阻止することを示し、貯蔵鉄の制限による各種疾患の病態改善、発癌予防が長期的な試験で確かめた²⁷⁾。アスベストによる肺癌、中皮腫の発生に関しても、すでに、疫学的に鉄含量の多い青色綿すなわちクロシドライトの発癌性が強いことが報告されており、この理由として、長寿命で、組織への物理機械的刺激のほかに鉄毒性が重要であると考えられており、今後の研究の進展が待たれる²⁸⁾。このような観点を整理していくと、今後、多くの疾患で生体内鉄量の調節が重要な治療法になると考えられる。

追悼・謝辞

最後に、微量金属を含めた小腸粘膜に存在する金属トランスポーターであるDMT1を発見された故軍神宏美博士に改めて追悼の意を表するとともに、本学会学術集会の企画運営を担当された生田克哉先生をはじめこれまで

の共同研究者に感謝します。

文献

- 1) Beutler E: Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis* 39: 140-147, 2007
- 2) Andrews NC: Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 112: 219-230, 2008
- 3) Takatoku M, Uchiyama T, et al: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78: 487-494, 2007
- 4) Reddy MB, Clard L: Iron, oxidative stress, and disease risk. *Nutr Rev* 62: 120-124, 2004
- 5) Papanikolaou G, Pantopoulos K: Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 202: 199-211, 2005
- 6) 生田克哉、鳥本悦宏、他：鉄代謝異常と酸化ストレス。肝胆膵 52：875-885、2006
- 7) Gomme PT, McCann KB, et al: Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* 10: 267-273, 2005
- 8) Aisen P: Transferrin, the transferrin receptor, and the uptake of iron by cells. *Met Ions Biol Syst* 35: 585-631, 1998
- 9) Breuer W, Hershko C, et al: The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 23: 185-192, 2000
- 10) Aisen P, Enns C, et al: Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 33: 940-959, 2001
- 11) Ikuta K, Zak O, et al: Recycling, degradation and sensitivity to the synergistic anion of transferrin in the receptor-independent route of iron uptake by human hepatoma (HuH-7) cells. *J Biochem Cell Biol* 36: 340-352, 2004
- 12) Aisen P: Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol* 36: 2137-2143, 2004
- 13) Goswami T, Andrews NC: Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem* 281: 28494-28498, 2006
- 14) Liuzzi JP, Aydemir F, et al: Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 13612-13617, 2006
- 15) 鳥本悦宏、高後裕：Toxic iron form non-transferrin bound iron (NTBI), labile iron pool (LIP). *Iron Overload と鉄キレート療法*. メディカルレビュー社：71-76. 2007
- 16) Gunshin H, Mackenzie B, et al: Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388: 482-488, 1997
- 17) Trinder D, Oates PS, et al: Localisation of divalent metal transporter 1 (DMT1) to the microvillus membrane of rat duodenal enterocytes in iron deficiency, but to hepatocytes in iron overload. *Gut* 46: 270-276, 2000
- 18) Donovan A, Brownlie A, et al: Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 403: 776-781, 2000
- 19) Pietrangelo A: The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 32: 131-138, 2004
- 20) Park CH, Valore EV, et al: Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 276: 7806-7810, 2001
- 21) Nemeth E, Tuttle MS, et al: Hepsidin

- regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306: 2090–2093, 2004
- 22) Neufeld EJ: Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 107: 3436–3441, 2006
- 23) Cappellini MD, Cohen A, et al: A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 107: 3455–3462, 2006
- 24) Cappellini MD, Taher A: Long-term experience with deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in the treatment of transfusional iron overload. *Expert Opin Pharmacother* 9: 2391–2402, 2008
- 25) Suzuki T, Tomonaga M, et al: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 88: 30–35, 2008
- 26) Kato J, Kobune M, et al: Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in Long-Evans Cinnamon rats. *J Clin Invest* 98: 923–929, 1996
- 27) Kato J, Kobune M, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61: 8697–702, 2001
- 28) Aung W, Hasegawa S, et al: Saga T. Potential role of ferritin heavy chain in oxidative stress and apoptosis in human mesothelial and mesothelioma cells: implications for asbestos-induced oncogenesis. *Carcinogenesis* 28: 2047–52, 2007