



中皮腫・アスベスト疾患・
患者と家族の会 会報

第123号 2016年10月

第124号 2016年11月

第125号 2016年12月

第126号 2017年1月

アスベストの人の発がんに関する研究

アスベストの人の発がんに関する研究（1）

（川崎医科大学衛生学 大槻剛巳）

病理学は、「人体病理」と言われる「患者さんのからだの検体をもらってきて診断する」領域と、「なぜその病気が起こるのか動物や細胞等で実験する」「実験病理」と呼ばれる領域と、二つに分かれます。石綿・アスベスト関連でいえば、前者は中皮腫の免疫細胞化学的診断や肺内石綿繊維の計測など臨床医学の仕事に直結する仕事です。後者は、アスベスト繊維を動物の腹腔に注射するなどして、その後の変化を観察してなぜアスベストでガンが起こるかの研究をする仕事です。

大槻は実験系の研究者ですが、実験系領域の中で免疫の研究ばかりやっているので基礎研究の本流（繊維の発がんなどを検討する仕事）ではありません。基礎研究には幅があります。1例ですが、アスベスト繊維の中で青石綿と茶石綿に鉄が含まれている点が発がんに関わっていると想定する研究者も多くいます。鉄を身体から減らせばアスベストによるガンは起きにくくなるという仮説もあるかもしれませんが。私は鉄は癌の発生には関係しても、その後鉄の量が進行に関係しているかどうかは分かりません。

一般的にアスベストは、放射線のように遺伝子を切ってしまうような発がん性のあるものと比べると、そこまでの強い発がん物質ではないかも知れません。ところが肺がんや中皮腫を起こします。鉄が細胞レベルで傷害をもたらすことや、アスベスト繊維自体が肺内に残りやすく、線維に吸着した他の発がん物質とともにがんの原因となるのではないかとの指摘もあります。肺内に残ったアスベスト繊維がDNAなどにじわじわと刺激を与えてがん細胞化するのではないかという考えもあります。

鉱物としての性質を突き詰めていくというのは広い意味での基礎研究で、生体影響にもつながりますし、鉱物が身体の中にどのくらい残りやすいかも関係します。アスベスト繊維の長さや硬さが人の細胞にどのように影響するのか、などの問題があります。吸い込んだ量などで影響しているのはあっても、吸った量が多ければ石綿肺になって、少量だと中皮腫が起こる傾向もあり、その原因は生体側の反応も考えなければなりません。

実験病理では、ラットのおなかの中にアスベスト繊維を注射し中皮腫を発生させて細胞の遺伝子を調べるなどして原因を突き止めていく仕事があります。中皮腫の細胞、分子、遺伝子を調べて、中皮腫のがん細胞そのものをみて、他のがん細胞と何が違うのかを調べます。実際の手術の検体を使ったりしながら、中皮腫細胞はがん細胞としてどんな特徴を持っているのか調べたりします。

（つづく）



大槻教授

アスベストの人の発がんに関する研究（2）

（川崎医科大学衛生学 大槻剛巳）

中皮腫で、ある遺伝子の増減や働き方などがわかってくると、今度は治療に応用が可能です。ある遺伝子の働きが多すぎならば、流れを止めればいいのか、少ない場合遺伝子を入れたらいいとか考え方ができるので応用しようと思います。

実験の場合は急に多くのアスベスト量を注射するので多量のための反応か、人と同じに長くじわじわと吸って肺の中とかリンパ節とかにアスベスト繊維が残った状態を動物の変化が反映しているのかどうかはわかりません。

私たちの教室には、クボタショックのもっと前から植木絢子先生がいらっしゃいました。植木先生はクリソタイルを使われて免疫への影響の研究を、僕が教室に入る前からされていました。じん肺の中に珪肺症があって、珪肺の患者には自己免疫疾患（リウマチ、強皮症、血管炎症症候群の1つのANCA関連血管炎）の報告がすごく多いのです。自分を自分じゃないと思う免疫の異常が起きて、そこに炎症を起こします。リウマチとか関節の細胞に対して、「こいつはよそ者だ」と思って攻撃をするのです。

そこに炎症が起こって線維化などが起こる病気が、珪肺症の人で起こりやすいと言われていました。人の身体の中では細胞がときどき死んだり潰れたりして分子やタンパクがむき出しになることがあります。小さすぎて普通の免疫の中では認識されない。珪酸粒子がくっついてある程度の大きさになると、よそ者と思ってしまいます。

私の代になってから、直接珪酸粒子が肺内やリンパ節の中のリンパ球と接すれば常に影響があるのではないかと考えました。自分を自分で認識するものを自己寛容と言って、自己寛容がおかしくなるから自己免疫疾患になるのではないかと調べるようにもなりました。

珪酸と同じくアスベストでもじわじわ長くばく露され続けると、免疫細胞にも影響して何か変化が起こるのではないかと考えました。15年くらい前に、そういう免疫細胞の細胞株に白石綿を大量にかけてみるようなことをしていました。もともと白血病とかリンパ腫などのがん細胞は全然へこたれないんですけど、ウイルスで増えるようになった正常な細胞がある程度の量をかけると増えなくなって死んでしまうわけです。

要するにこれはアスベストにじわじわかかり続けて何か細胞が変わってきたんだということがわかったので、じゃあその細胞を色々と解析すればいいかということになりました。

（つづく）

アスベストの人の発がんに関する研究（3）

大槻剛巳（川崎医科大学衛生学）

免疫の中で何を調べるかというときに、珪酸粒子では自己免疫疾患が多いからそこに焦点をあてて調べていけば良いことになります。では、アスベスト曝露した人では相対的にがんが起きやすいので、がん免疫が落ちる方向になっているかもしれないと考えています。中皮腫も30年とか40年の長い潜伏期間があつて、変化が起こったら一気に悪くなるというのは、ベースにがん免疫とかの弱まりがあるとすると流れは理解しやすいと思います。

モデルを作つてがん免疫に関連する点が変わっていないかということ調べていきます。ある細胞があつてアスベストと出会ったことがない細胞（親株）と別のお皿に入れて絶えずアスベストを入れ続けた細胞を作りました。複数のばく露系で、最初はクリソタイルでしたが、クロシドライトのばく露も行いました。変化があるかどうかは、ひと月ごとに大量の石綿ばく露をすると、ある時から基本的に死ななくなる。死ななくなったというのは、アスベストを長くばく露したせいで何か細胞に変化が起きたと考えられます。それで、アスベストに出会ったことのない細胞と、1年以上アスベストと出会い続けた細胞で遺伝子や分子の変化を見つけるのです。

がん免疫に関係するよう変化がないかをいくつか見出だして、本当にそうなのかとかを調べたりしてきました。がん免疫に影響する様々な細胞を観ると、アスベストと一緒に長くいるとがん免疫が落ちる方向に変化するというデータになってきました。アスベスト曝露はがん免疫を落とし長い潜伏期でがんへの変化が起こると小さいうちにやっつけきれず、中皮腫となつたらがん免疫で抑える力がないから一気に悪くなることにつながると考えています。

アスベスト繊維と免疫やがん細胞の関係についての研究は国内外でも少ないです。私たちはたまたま珪酸との比較という意味もあつたので、やってみるとある程度想定した感じの証拠が集まってきました。最近、長くやってきたので学会とかでも、「川崎医大だからああいう発表か」という感じでわかってくださるようになりましたが、最初のうちは「何それ？」みたいな質問が多かったです。（つづく）

アスベストの人の発がんに関する研究（４）

大槻剛巳（川崎医科大学衛生学）

どの実験でもがん免疫が落ちる方向なので、低濃度・継続・反復ばく露のような形態をモデルで作って、実際の患者さんにも同じ傾向が出ているので、意外と興味深いところをとらえた研究成果になっているのかもしれない。

これは「側面」で、アスベスト繊維が直接的に肺がんなら肺胞細胞、中皮腫なら中皮細胞に直接何かの影響しないとその細胞自体が変化しない。もちろん直接作用があった上で、外堀を埋める形でがん免疫が落ちていることがあり、最後は一気に悪くなることにつながるのかもしれないと考えています。

がん免疫がちゃんとしていれば、がんになりそうな細胞を全部身体の中でやっつけられるかもしれないのに、数十年経ったのちがん免疫も落とされてしまうからがん自体が大きくなったら絶えられなくなって一気に悪化してしまうという流れになってしまうのかもしれない、というのが私たちの考えです。もっと研究したいのは、免疫細胞とがん細胞の相互作用です。がん細胞は自分をやっつけにくくするよう働こうとし、免疫細胞は基本的のがん細胞をやっつけようとし、相互作用もあるのですが実験でも十分にできていません。こういうことの成果を社会に還元していきたいというのがあります。

私たちは血液を15cc採取し、血液中の免疫細胞と、免疫担当細胞の分子発現量とか遺伝子を組み合わせ、中皮腫の起こり初めを採血で確認できないかと思っています。今まで中皮腫が作る物質を血液中から確認するという発想のアプローチの研究はありましたが、それとは違います。そのようなアプローチは、がん細胞が大きくなれば放出される物質も多くなり、小さければほとんど出ないです。よっぽど珍しい症例でないと確認できません。

がん免疫が落ちているなら、食品などの成分を使って正常に戻してあげれば中皮腫を発症しなくなるのかもしれないので、薬ではなく食品やサプリメントみたいなもので対応できないかと考えています。

免疫関係の抗がん剤治療もさまざま登場してきていますが、ここまでの話が原因で中皮腫を発症しているとするかと思いのほか効かないのかもしれない。ベースにがん免疫が落ちてがんになっているかも知れないわけです。今後遺伝子変化をみていくことも、もちろん創薬に結びつく場合があります。100パーセントの患者さんに効果があれば良いですが、効果は遺伝子変化のある一定割合の患者さんに限られることもあります。その場合残りの方は、免疫治療と遺伝子治療を組み合わせたりする必要も今後あるかと思っています。（おわり）