

珪肺症と石綿関連疾患における末梢血 T 細胞受容体 V β レパトアの解析大槻 剛巳¹, 西村 泰光¹, 三浦 由恵¹, 兵藤 文則¹勝山 博信², 上坂亜由子³, 栗林 康造³, 中野 孝司³草加 勝康⁴, 岸本 卓巳⁵¹川崎医科大学衛生学, ²同 公衆衛生学, ³兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科,⁴草加病院, ⁵岡山労災病院内科

(平成 18 年 1 月 24 日受付)

抄録：目的：珪肺症例と石綿関連疾患における珪酸ならびに珪酸塩の曝露に伴う免疫学的変化の検討の一環として末梢血 T 細胞の T 細胞受容体 (TcR)-V β レパトアの解析を行った。

対象と方法：対象は健常人 6 人, 珪肺症例 13 例, 悪性腫瘍合併のない石綿肺症例 9 例および悪性中皮腫症 12 例。ヘパリン加末梢血約 1ml を直接 IOTest Beta Mark TcR-V β repertoire analysis kit に供与し, FACSCalibre フローサイトメトリーにて末梢血 CD3 陽性 T 細胞中の 24 種の TcR-V β の発現を解析した。

結果：珪肺症例では TcR-V β 7.2 のみが他の 3 群に比し, 高発現を示した。一方, 石綿関連疾患症例 (石綿肺症例と悪性中皮腫例) では, クローン性ではないものの, いくつかの TcR-V β の高発現が観られた。前者は自己免疫疾患などの特定の抗原に曝露された際のパターンと類似し, 後者はスーパー抗原などに曝露された場合に合致していた。また珪肺症例では因子分析により TcR-V β 7.2 の発現は免疫性因子として位置付けられることが判明した。

考察：珪肺症例の結果は, 合併症として知られる自己免疫疾患の潜在的な病態変化と捉えられるようであった。また, 石綿関連疾患症例での結果は, アスベストのスーパー抗原作用を論じる報告と照合して合致する所見であった。今後, 特にアスベスト曝露に関しては, 腫瘍発生に対する分子予防標的の検索という面でも, 免疫学的検討は重要であろうと思われ, 詳細な解析が必要であろう。

(日職災医誌, 54: 66—71, 2006)

—キーワード—

珪肺症, 石綿関連疾患, T 細胞受容体レパトア

緒 言

珪酸曝露によって自己免疫異常が生じることは, 以前より良く知られた事象である^{1) 2)}。珪肺症の合併症として, 関節リウマチを合併する Caplan 症候群は衆知であり^{3) 4)}, それ以外にも強皮症などの合併も多い。また, 形成手術などによるシリコンの埋め込みでも同様の症例が認められることの総論も多く見られる^{5) 6)}。しかしながら, その機序については, 珪酸の持つアジュバンド効果とされてはいるが^{7) 8)}, 最近の免疫学的研究の進歩を

踏まえ, 詳細な解析が必要な時期になっている。T 細胞, 中でも自己認識クローンの排除には細胞死誘導受容体である Fas 分子を介したアポトーシス経路が重要である^{9) 10)}。この Fas 媒介アポトーシス経路について, 我々は以前より珪肺症例での検討を加え, 症例の末梢血では, 自己認識クローンを含むような長期に延命する一群の T 細胞と, 珪酸曝露や珪肺症例で出現する抗 Fas 自己抗体に敏感で細胞死と骨髄からの再生を繰り返すような一群が存在していると想定できるような結果の幾つかを得ている^{11)~14)}。

一方, 珪酸塩であるアスベストに曝露を受けた症例では, 肺の線維化病態も珪肺症例とは異なり, 結節や線維化巣の形成が弱い一方, 間質の繊維化の強い傾向を示す^{15) 16)}。しかし, それにも増して, 顕著な違いは肺癌や

悪性中皮腫の合併である^{17) 18)}。勿論、最近、国際がん研究機関 (IARC: International Agency for Research on Cancer) が珪酸自体を発癌物質として認定はしたものの¹⁹⁾、依然、珪肺症での自己寛容の破綻とアスベストによる悪性腫瘍発生は、方向性の異なる合併症と捉え得るようである。免疫学的視点から悪性腫瘍の発生を考える時に、腫瘍免疫の減衰のような事態が生じている可能性がある。腫瘍発生まで30ないし40年という潜伏期を必要とする石綿関連腫瘍であっても、アスベストによる腫瘍免疫の減衰が腫瘍発生を加速化していないとは言いきれないであろう。

これらのことより、珪酸ならびにアスベスト曝露症例における免疫学的検討の中で、珪肺症例と石綿関連疾患 (ARD; asbestos-related diseases) 症例を区別して検討することは意義が深い。今回は、末梢血T細胞におけるT細胞受容体 (T cell receptor: TcR) V β 発現のレパトア解析を行い、それぞれの病態における差異の有無を検討したので、報告する。

対象と方法

症例

珪肺症例 (SIL; silicosis) は岡山県備前市草加病院に通院中の耐火煉瓦工場作業員でじん肺健康診断にて診断された13例、平均年齢は 69.0 ± 6.0 歳、すべて男性の症例であった。じん肺X線分類 (Profusion rate: PR) は、1が1例、2が5例および4が5例であった。石綿肺症 (ASB; asbestosis) で肺癌ならびに悪性中皮腫の合併がないと診断された9例は岡山労災病院に外来通院中の症例であり、すべて男性で平均年齢 74.4 ± 3.9 歳、全例に職業曝露歴があり、PRは1が1例、2が4例、3が4例、胸膜プラークの所見を有するものは7例であった。悪性中皮腫症例 (MM; malignant mesothelioma) は兵庫医科大学呼吸器内科に通院ならびに入院中の12例であり、平均年齢は 58.7 ± 10.1 歳、男性9例、女性3例であった。なお、腹膜中皮腫が1例含まれており、組織型では肉腫型は1例のみで他は上皮型、7例では胸水貯留を認めていた。なお、聴取できた病歴の中での石綿曝露は6例のみであった。なお、対照とする健常人 (HD; healthy donors) は、6名、平均年齢 38.0 ± 6.4 歳で、男性1名、女性5名であった。

すべての検体はインフォームドコンセントを得られた症例からのみ採取された。また、本研究は関連3施設における倫理委員会により承認を受けて行われた。

末梢血TcR-V β レパトアの解析

TcR-V β の解析にあたって、ヘパリン加末梢血約1mlを直接 IOTest Beta Mark TcR-V β repertoire analysis kit (Beckman Coulter社, Fullerton, CA, USA) に供与し、FACSCalibur フローサイトメトリー (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA)

にて解析した。手順は製品の解説通りに行い、健常人の検体はいずれも説明書における典型例と一致し、また、従来の報告に合致する結果であったので、良好な解析がなされたと判断した。なお、本キットは、約1mlの末梢血よりCD3陽性T細胞の中のTcR-V β 1, 2, 3, 4, 5.1, 5.2, 5.3, 7.1, 7.2, 8, 9, 11, 12, 13.1, 13.2, 13.6, 14, 16, 17, 18, 20, 21.3, 22と23の発現解析が可能なのである。

免疫学的指標の測定

免疫学的指標としては、血清免疫グロブリン (Ig) G (mg/dl), 血清 C3 (mg/dl), 血清抗核抗体価 (ANA; U/ml), 血清可溶性Fas値 (ng/ml), 血清インターロイキン (IL; interleukin)-2 (pg/ml) を因子分析に用いた。これらの中で、ANA測定は、MBL社 (名古屋) のMesacup ANA Testキットを用いた。本キットは、リコンビナント蛋白としてRNP, SS-A/Ro, SS-B/La, Scl-70, Jo-1, Ribosomal P, *in vitro* transcribed U1 RNA およびCEMP-Bを、また、純化抗原としてSm, SS-A/Ro, Scl-70, Histone そしてDNAを含んでおり、スクリーニング検査として有用なものである。また、IL-2測定は Beckman Coulter社のELISAキットを使用した。なお、可溶性Fasの測定は、岡山医学検査センター (倉敷市) にて行われた。

統計学的解析

得られた結果は、統計学的解析に供せられた。解析ソフトは、Statflex version 5.0 for Windows (Artech社, 大阪) を用いて行われた。解析にあたっては、HD, SIL, ASBおよびMMの各症例群での個々のTcR-V β の発現の群間の比較 (*t*検定), ならびに、珪肺症例では、その他の臨床的指標との関連を、個々の相関ならびに因子分析を用いて解析した。呼吸障害の指標として、一秒率 (FEV1%), 肺活量比 (%VC), 身長補正V25 (V25/H) およびPRを用い、免疫学的指標としては前記を用いた。

結 果

症例群間のTcR-V β 発現の比較

各対象群におけるTcR-V β の解析において、まず、群間比較で特徴的な所見は、図1に示すTcR-V β 7.2の発現で、SIL群が他の3群 (HD, ASBおよびMM) に比して有意に高発現となっていた。これほど顕著でない所見としては、V β 20が、HDでSILより高発現、V β 3と5.1でMMが、それぞれASBおよびSILに比し低発現という点であった。

ある特定のTcR-V β が、クローン性に発現亢進を来す病態としては、自己免疫疾患あるいは特定の抗原にさらされた場合の個体が考えられている^{20)~23)}。珪肺症で、他の対象群より特定のTcR-V β (今回の検討では7.2) が高発現となっていたことは、将来、合併するかもしれ

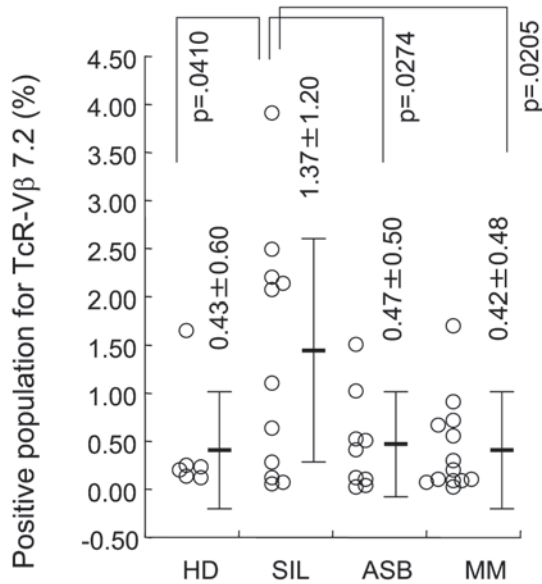


図1 健常人 (HD), 珪肺症 (SIL), 石綿肺症 (ASB) および悪性中皮腫 (MM) 症例における TcR-Vβ 7.2 発現の比較. SIL では他の3群に比し, 有意に高発現であった.

ない,あるいは現在症状はなくても潜在的に病態が形成されつつある自己免疫異常の表出であろうと考えられた.

珪肺症例における因子分析

珪肺症例では TcR-Vβ 7.2 が他の3群に比し, 有意に高発現であったので, この TcR-Vβ の発現の度合いと, 他の臨床的指標との関連を観察した. 対象と方法欄に示した臨床的指標との相関では, 症例数が少ないこともあり有意な結果は認められなかった. よって因子分析を用い, 共通項の抽出を試みた. これは以前, 我々が珪肺症例において Fas 関連のパラメーターが呼吸障害と免疫異常のどちらに関連深いかを検討し, 免疫病態の指標であることを示した際にも用いた手法である²³⁾. 表1にその結果を示すが, 因子としての数値が ± 0.4 を超える場合が, その因子を構築するのに関連がある指標と考えられ, 数値が大きい程関与度が高いと判定される. 今回の解析の場合, TcR-Vβ 7.2 の発現度合いは, IgG, ANA, 可溶性 Fas ならびに %VC と共に, 因子2の構成成分として抽出された. 一方, 因子1は, 関与の高い順に PR, IL-2 値, FEV1%, V25/H ならびに弱く ANA で構成されていることが判った. この場合, 大まかには因子1が呼吸性因子, 因子2を免疫性因子と捉えることは可能と考えられる. 勿論, 呼吸性因子に含まれる IL-2, あるいは, 免疫性因子における %VC の関与は現状では明解な説明は出来ない. しかし, TcR-Vβ が免疫性因子に含まれることは明白であると判定された.

石綿関連疾患における TcR-Vβ

石綿関連疾患である ASB や MM では, SIL のように特定の TcR-Vβ が他の群に比して有意な変動を示す状態

表1 珪肺症例における TcR-Vβ 7.2 の発現と, その他の臨床的指標との関連: 因子分析による解析

要素	因子1	因子2
IgG (mg/dl)	0.28863	0.89948 #
C3 (mg/dl)	- 0.38928	- 0.15535
ANA (U/ml)	0.40550 #	0.81663 #
可溶性 Fas (ng/ml)	0.30727	0.63954 #
IL-2 (pg/ml)	0.89862 #	- 0.08651
FEV1%	- 0.91561 #	- 0.29341
%VC	- 0.23631	0.58541 #
V25/H	- 0.52394 #	- 0.09771
PR	0.80938 #	- 0.33252
Vβ 7.2 発現率 (%)	- 0.33771	0.59616 #
寄与率 (%)	32.39	28.21

因子分析での各指標の数値が ± 0.4 を越え, 数値が大きくなるほどその指標が当該因子を形成するのに重要な要素となっていると評価する. これにより元の指標の潜在的な共通性が明瞭になり, 因子1は呼吸性因子, 因子2は免疫性因子と判断される. よって, それぞれの因子の構成指標は症例における共通の病態の変化を導き出す指標であると想定される. また, 寄与率は因子1の方が高いが, ほぼ類似であり, これらの臨床的指標から個々の症例では, どちらの因子への影響が強いかということも想定できる.

は捉えられなかった. しかし, 図2に示すように, ASB ならびに MM の症例では, 一定の TcR-Vβ ではないものの, 個々の症例で, 数種類の TcR-Vβ が HD に比較して (図の縦軸 0% は, HD の平均 + 標準偏差 (SD) × 2 の値である) 高発現を示す場合が多く, また, 個々の例で, 複数種類の TcR-Vβ が高発現である場合も散見された.

このようなクローン性ではなく特定の TcR-Vβ が高発現となる場合は, スーパー抗原に曝露された場合などに見られることが知られている^{20)~23)}. このことは, 以前, 我々が, アスベスト繊維におけるスーパー抗原活性を報告しており^{24)~26)}, 実際の症例でも, アスベストの慢性長期曝露あるいは体内繫留アスベストとのリンパ球との邂逅の結果, このような TcR-Vβ の発現異常が生じた可能性を考慮すると興味深い.

考 察

じん肺症の中の代表的な疾病である珪肺症と石綿肺症であるが, 珪酸曝露と石綿曝露では惹起される臨床病態は異なっていると考えられる. 肺病変においても, 前者は, 線維巣と結節形成が主体となるのに比し, 後者では間質の線維増生が著しい^{15) 16)}. 合併症についても, 確かに, 珪肺症での肺癌も合併症と認定されたが¹⁹⁾, 肺外病変としては自己免疫疾患の合併が最も注目にあたるところである^{1)~4)}. これは, 基本的には珪酸が問題であり, 形成術等によるシリコンの埋め込みでも同様の症例が多く報告されていることを併せ考案しても^{5)~6)}, 珪酸自体のヒト免疫系への影響は大きなものがあると思われる. 従来, アジュバンド効果として捉えられていたが^{7) 8)}, 更に, 詳細な検討が必要でもあろう. 我々も

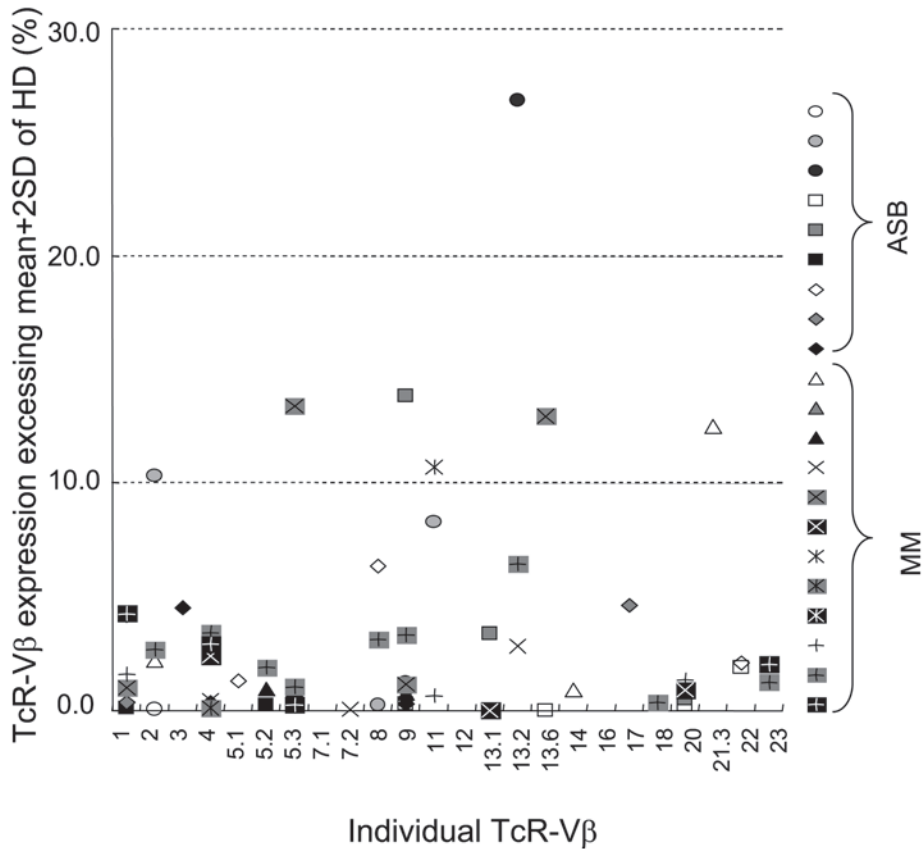


図2 個々の石綿肺症 (ASB) と悪性中皮腫 (MM) 症例 (石綿関連疾患 (ARD) 例) における解析した TcR-Vβ 発現のうち、健常人 (HD) の「平均+標準偏差 (SD) × 2」を越えた TcR-Vβ の分布。縦軸基線は、個々の TcR-Vβ における HD における「平均+2SD」としている。同一のシンボルは個々の症例に対応しており、同一症例で、複数種類の TcR-Vβ が HD に比し、高発現となっていることが視える。

Fas分子や検出される自己抗体に関連する解析^{27) 28)}を進めて来ているが、依然、解明しなければならない点が多い。一方、石綿関連疾患の場合は、肺癌ならびに悪性中皮腫で代表される発癌が最も重要な合併症となる^{17) 18)}。この機序としては、実験的な肺胞上皮細胞や胸膜中皮細胞へのアスベスト曝露などの結果から、まずアスベストなどの珪酸の金属塩 (珪酸塩) の場合、含有する金属により活性酸素種や活性窒素種の産生が導かれ、その結果、DNA 損傷や、ミトコンドリア系のアポトーシス経路の活性化が生じることが問題である^{29) 30)}。実験的な短期高濃度曝露であれば、このような経路で細胞はアポトーシスで死滅していくのであるが、実際の症例の場合には、慢性長期曝露となり、おそらく、遺伝子変化を伴うようなこれらのアポトーシス経路からの逸脱が生じ、その過程で発癌という経緯が生じると考えられている^{29) 30)}。さて、この機序を免疫系にも応用できないかどうか。つまり、腫瘍発生あるいはその進展という事象は免疫学的には腫瘍免疫の減衰のような状況が考えられる。もし、アスベストがヒト免疫系へ何等かの影響があるとすれば、その研究は石綿関連疾患の癌発症予防に向けて、免疫学的な分子標的の開発などにも応用可能であろうと考えら

れる。以前、我々はアスベスト繊維のスーパー抗原活性を報告してきた^{24)~26)}。また、Tリンパ球系の細胞株では、肺胞上皮や胸膜中皮細胞と同様の機序が短期高濃度曝露により生じていることも報告した³¹⁾。このような観点より、アスベストのヒト免疫系への影響の検討は意義深いものと考えている。

今回は、SILとARDとしてのASBとMMにおけるTcR-Vβ発現の解析を行った。これは、SILとARDの比較を行うことにより、珪酸と珪酸塩のヒト免疫系への影響の違いを明確にしようという試みであった。今回は、各対象群ともに症例数が少なく、今後、研究を拡大させる必要があると思われるが、結果として、SILではTcR-Vβ 7.2が有意に他の群より高発現を示し、一方、ARDでは、特定ではないものの個々の症例で複数のTcR-Vβが比較的高値を示す病態が確認された。これらは、前者は自己免疫疾患の場合、後者はスーパー抗原に曝露された場合のTcR-Vβ発現のパターンに類似する状態であり、SILにおける合併症、もしくは、アスベストでは我々の検討してきた実験的解析と合致する所見であり、非常に興味深いと思われた。

また、SILでの臨床的指標にTcR-Vβ 7.2発現を加え

た統計学的検討では、TcR-V β 7.2発現が免疫性因子の一つとして抽出された。このことにより、やはり、TcR-V β 発現の亢進は、将来、合併するであろう自己寛容の破綻の先行病態、あるいは、自己免疫症状は出現していないまでも潜在的に症例が内包する自己抗体の高値や可溶性Fasの高値と同様な自己寛容の破綻の一つとして把握できるものであろうと思われた。

アスベスト曝露に関しては、2005年夏以来、本邦ではARD症例への対策が医療医学面のみならず社会政治的な意味合いも含めて、問題となってきた^{32) 33)}。今後のアスベスト問題の課題の一つとしては、曝露を受けたかどうか、曝露は受けているがどの程度か、あるいは、潜在的な腫瘍発生が生じているかどうか不明の人々に対して、曝露の指標あるいは腫瘍発生に至っていない指標を提示するとともに、腫瘍発生を遅滞させるような分子標的予防法の開発も必要となるかも知れない。その曝露指標の一つとしてTcR-V β の過剰発現を捉えることも可能と考えられ、今後、詳細な検討を加えるべきであろう。

謝辞：川崎医科大学衛生学研究補助員の幡山圭代氏、畑田聡美氏、山下佳子氏の技術的援助に深謝いたします。なお、本論分の一部は、日本学術振興会研究補助金（16390175、16590491および17790375）ならびに川崎医科大学医科大学プロジェクト研究費（17-201S、17-404Mおよび17-6100）の支援を受けて遂行されました。

文 献

- Iannello S, Camuto M, Cantarella S, et al : Rheumatoid syndrome associated with lung interstitial disorder in a dental technician exposed to ceramic silica dust. A case report and critical literature review. *Clin Rheumatol* 21 : 76—81, 2002.
- Steenland K, Goldsmith DF : Silica exposure and autoimmune diseases. *Am J Ind Med* 28 (5) : 603—608, 1995.
- Ondrasik M : Caplan's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 3 : 205—210, 1989.
- Constantinidis K : Pneumoconiosis and Rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome). *Br J Clin Pract* 31 : 25—31, 1977.
- Bar-Meir E, Eherenfeld M, Shoenfeld Y : Silicone gel breast implants and connective tissue disease—a comprehensive review. *Autoimmunity* 36 : 193—197, 2003.
- Brown SL, Langone JJ, Brinton LA : Silicone breast implants and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc* 53 : 21—24, 1998.
- Davis GS, Holmes CE, Pfeiffer LM, Hemenway DR : Lymphocytes, lymphokines, and silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20s1 : 53—65, 2001.
- Parks CG, Conrad K, Cooper GS : Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect* 107s5 : 793—802, 1999.
- Zhang J, Xu X, Liu Y : Activation-induced cell death in T cells and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 1 : 186—192, 2004.
- Nagata S, Golstein P : The Fas death factor. *Science* 267 : 1449—1456, 1995.
- Otsuki T, Takata A, Hyodoh F, Ueki A : Review of regulation for the Fas-mediated apoptotic pathway in silicosis patients. *Kawasaki Med J* 29 : 33—43, 2003.
- Otsuki T, Takata A, Hyodoh F, et al : Dysregulation of Fas-mediated apoptotic pathway in silicosis patients. *Rec Res Develop Immunol* 4 : 703—713, 2002.
- 高田晶子, 三浦由恵, 兵藤文則, 他 : 珪肺症症例に検出されるFasとその関連分子の異常. *日衛誌* 60 : 30—37, 2005.
- 大槻剛巳 : 環境因子と自己免疫. *臨床免疫* 36 : 330—336, 2001.
- Fujimura N : Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med* 6 : 140—144, 2000.
- Heppleston AG : Silica and asbestos : contrasts in tissue response. *Ann N Y Acad Sci* 330 : 725—744, 1979.
- Henderson DW, Rodelsperger K, Weitowitz HJ, Leigh J : After Helsinki : a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology* 36 : 517—550, 2004.
- Niklinski J, Niklinska W, Chyczewska E, et al : The epidemiology of asbestos-related diseases. *Lung Cancer* 45s1 : S7—S15, 2004.
- <http://www.cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol68/silica.htm>
- Bosboom WM, Van den Berg LH, Mollee I, et al : Sural nerve T-cell receptor Vbeta gene utilization in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and vasculitic neuropathy. *Neurology* 56 : 74—81, 2001.
- Gold DP, Shroeder K, Golding A, et al : T-cell receptor peptides as immunotherapy for autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 17 : 507—510, 1997.
- Martin A, Barbesino G, Davies TF : T-cell receptors and autoimmune thyroid disease—signposts for T-cell-antigen driven diseases. *Int Rev Immunol* 18 : 111—140, 1999.
- Li H, Llera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA : The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol* 17 : 435—466, 1999.
- Ueki A : Biological effects of asbestos fibers on human cells in vitro—especially on lymphocytes and neutrophils. *Ind Health* 39 : 84—93, 2001.
- Aikoh T, Tomokuni A, Matsukii T, et al : Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int J Oncol* 12 : 1355—1359, 1998.
- Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H, et al : Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology* 82 : 332—335, 1994.
- Takata-Tomokuni A, Ueki A, Shiwa M, et al : Detection, epitope-mapping and function of anti-Fas autoantibody in patients with silicosis. *Immunology* 116 : 21—29, 2005.
- Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, et al : Is the anti-topoisomerase I autoantibody response associated with a distinct amino acid sequence in the HLA-DQbeta1 domain? *Arthritis Rheum* 44 : 491—492, 2001.
- Upadhyay D, Kamp DW : Asbestos-induced pulmonary toxicity : role of DNA damage and apoptosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 228 : 650—659, 2003.

- 30) Shukla A, Gulumian M, Hei TK, et al : Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 34 : 1117—1129, 2003.
- 31) Hyodoh F, Takata-Tomokuni A, Miura Y, et al : Inhibitory effects of anti-oxidants on apoptosis of a human polyclonal T cell line, MT-2, induced by an asbestos, chrysotile-A. *Scand J Immunol* 61 : 442—448, 2005.
- 32) 神山宣彦：石綿の使用とばく露防止に関する国際動向と今後。働く人の安全と健康 56 : 1078—1085, 2005.
- 33) 森永謙二：石綿による健康影響。働く人の安全と健康

56 : 1073—1077, 2005.

(原稿受付 平成18. 1. 24)

別刷請求先 〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学衛生学
大槻 剛巳

Reprint request:

Takemi Otsuki
Department of Hygiene, Kawasaki Medical School, 577 Mat-sushima, Kurashiki 701-0192, Japan

ANALYSIS OF THE PERIPHERAL BLOOD T CELL RECEPTOR Vβ REPERTOIRE IN PATIENTS
WITH SILICOSIS AND ASBESTOS-RELATED DISEASES

Takemi OTSUKI¹, Yasumitsu NISHIMURA¹, Yoshie MIURA¹, Fuminori HYODOH¹, Hironobu KATSUYAMA²,
Ayuko UESAKA³, Kozo KURIBAYASHI³, Takashi NAKANO³, Masayasu KUSAKA⁴
and Takumi KISHIMOTO⁵

¹Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

²Department of Public Health, Kawasaki Medical School

³Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Disease, Hyogo College of Medicine

⁴Kusaka Hospital

⁵Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

AIM: To explore the immunological effects of silica/silicates including asbestos. The T cell receptor (TcR)-Vβ repertoire in peripheral blood derived from patients with silicosis and asbestos-related diseases was analyzed.

SUBJECTS AND METHODS: The subjects were 13 silicosis, 9 asbestosis and 12 malignant mesothelioma patients, and 6 healthy donors. Approximately 1ml of heparinized peripheral blood was applied to the IOTest Beta Mark TcR-Vβ repertoire analysis kit. The twenty-four kinds of TcR-Vβ expression were analyzed by FACSCalibur flow-cytometry according to the manufacturer's instructions.

RESULTS: Excess expression of TcR-Vβ 7.2 was found in the blood samples from the silicosis patients when compared with individual's samples in the other three groups. In the asbestos-related diseases, overrepresentation of several TcR-Vβ without any clonal expansion was observed. The former finding is similar to the status of autoimmune diseases and the latter seems to be compatible with individuals exposed to the superantigen. In addition, TcR-Vβ 7.2 expression was extracted as one of the immunological parameters in silicosis patients using factor analysis.

DISCUSSION: The results in silicosis seemed to be a sub-clinical manifestation of altered autoimmunity. The findings in asbestos-related diseases were considered to correlate with our previous observations showing the superantigenic effects of asbestos on T cells. Further investigations are required to find the immunological target for prevention of oncogenesis among people who have been exposed to asbestos.