

科学技術振興研究発表 AS-1

珪酸・アスベストの免疫系への影響

大槻 剛巳<sup>1</sup>, 前田 恵<sup>1</sup>, 三浦 由恵<sup>1,2</sup>, 兵藤 文則<sup>3</sup>  
 植木 絢子<sup>4</sup>, 村上 周子<sup>1</sup>, 林 宏明<sup>1</sup>, 勝山 博信<sup>5</sup>  
 富田 正文<sup>6</sup>, 西村 泰光<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 川崎医科大学衛生学,

<sup>2</sup> 現 ネブラスカ大学エプレイ癌研究所,

<sup>3</sup> 川崎医療短期大学看護科,

<sup>4</sup> 川崎医療福祉大学医療技術学部リハビリテーション学科

<sup>5</sup> 川崎医科大学公衆衛生学,

<sup>6</sup> 同 医用中毒学,

(平成19年3月9日受付)

**要旨:** アスベストによる健康被害が問題となって2年近くが経とうとしている。医学医療面を含めて多くの問題点に対して国をあげて対応していかなければならない現状である。アスベストの生体影響を研究する立場からも、国民の不安を解消する方向への基礎研究が重要となってきており、健康障害を被られた、あるいは今後のその可能性の不安におびえる人々への科学的な改善策への努力を怠ってはならない。本稿では、筆者らの研究室による珪酸やアスベストのヒト免疫系への影響の検討についての概略を紹介する。

(日職災医誌, 55:113-120, 2007)

—キーワード—

アスベスト, 珪酸, 免疫

1. 緒 言

我々は、珪酸やアスベストのヒト免疫系への影響を検討してきている。このような観点で研究を行っている理由としては、珪酸(SiO<sub>2</sub>)曝露を受けている珪肺症例で呼吸器病変とともに、強皮症やCaplan 症候群として有名な慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の合併が良く知られていること<sup>1)~7)</sup>、加えて、豊胸術などでシリコン([SiO<sub>2</sub>-O]<sub>n</sub>)を体内に持つ症例においても同様の自己免疫疾患の合併が疫学的にも報告されており<sup>8)~12)</sup>、珪酸が

ヒトの免疫系に影響を及ぼすこと、即ち、環境起因性の自己寛容の破綻という興味深い観点が見られることにある。一方、アスベストの場合には合併症として悪性腫瘍が生じる<sup>13)~17)</sup>。腫瘍免疫の減衰というのは悪性腫瘍の発生や進展の要因となり、アスベスト線維を吸入した肺における肺胞マクロファージなどの免疫系細胞への影響のみならず、珪酸塩たるアスベストもまた全般的なヒト免疫系へ影響するであろうと考えられることによる。

本稿では、『平成18年日本職業災害医学会(学術大会)科学技術振興研究発表「アスベスト関連疾患への総括的取組み」より』で紹介させていただいた「アスベストの免疫系への影響」について<sup>18)</sup>、我々の研究内容を紹介する予定であるが、アスベストは珪酸の金属塩であり、珪

酸自体の自己寛容破綻への研究と、アスベストの腫瘍免疫への影響は、表裏を成すに近い視点のもとで検討されるべきであろうと考えられる。よって、筆者らの行ってきた珪酸およびアスベストの免疫系への影響について総合的に紹介する。

### 2. 珪酸曝露についての検討

珪酸曝露による珪肺症例については、我々はリンパ球のアポトーシスと自己寛容の破綻に関連が深い Fas 分子<sup>19)~21)</sup>を焦点にして研究を継続してきた。また、自己寛容の制御に非常に重要な役割を担っていることが最近明らかとなった CD4+25+FoxP3+制御性 T 細胞 (Treg 細胞)<sup>22)~24)</sup>の変化についても検討を加えている。図 1 に我々の検討の要約を示すが、詳細は筆者らの文献<sup>25)~39)</sup>を参照していただければ幸いである。

Fas 分子を中心とする解析から、珪肺症例の末梢リンパ球には、膜 Fas 分子の発現が低く、それゆえに珪肺症例で検出される Fas 受容体刺激性 (Fas 媒介アポトーシス誘導性) 抗 Fas 自己抗体によるアポトーシスにも陥りやすく、加えて細胞外で Fas 分子媒介アポトーシスを阻害するように作用する可溶性 Fas や類似の分子を良く発現しており、体内で長期生存しているであろうと考えられる分画が存在しているようで、この中に自己認識クローンが含まれているのではないかと想定している<sup>36)39)</sup>。

一方、膜 Fas 発現が高く、そのために自己抗体による Fas 媒介アポトーシスが生じていて、細胞死と骨髄からの産生を繰り返しているような分画も想定でき、これは

通常の T 細胞群である。慢性長期曝露あるいは体内繫留珪酸により前者の分画が徐々に体内で増加してくることにより将来の自己免疫疾患発症の基盤が形成されるようになっていると考えている<sup>36)39)</sup>。

*in vitro* 実験系では、珪酸が緩徐ながら T 細胞を活性化するのであることが、T 細胞活性化の早期指標である CD69 分子の発現で観察して判明した<sup>40)</sup>。活性化した T 細胞は CD4+25+ という表現形を持つようになるが、これは前述の Treg 細胞と同様で、末梢血の CD4+25+ 分画に慢性活性化 T 細胞が混入し、かつこの分画の割合が変化していないとすると、本来の Treg 細胞は減弱させられていることになる。そしてその結果、Treg 細胞の制御の阻害が自己反応を過剰にさせている可能性も考えられる。珪肺症例の CD4+25+ 分画は、CD4+細胞の中での割合としても健常人から予測された年齢補正率より減少していたし、実際の末梢血 CD4+25+ 分画の Treg 機能は弱められていた<sup>41)42)</sup>。

珪酸曝露により自己寛容の破綻には、これらのことが相互に作用して生じているのではないかと想定している。最近 Treg 細胞と Fas 分子との関連を論じた報告も散見されるようになったので<sup>43)~45)</sup>、我々も更にこれらの点を検討していこうと考えている。

### 3. アスベスト曝露についての検討

アスベストについては、比較的高濃度短期曝露によって肺上皮細胞や胸膜中皮細胞に対して、活性酸素種、活性窒素種の発生による DNA 障害、引き続き生じるミトコンドリア系アポトーシス経路の活性化によって曝露

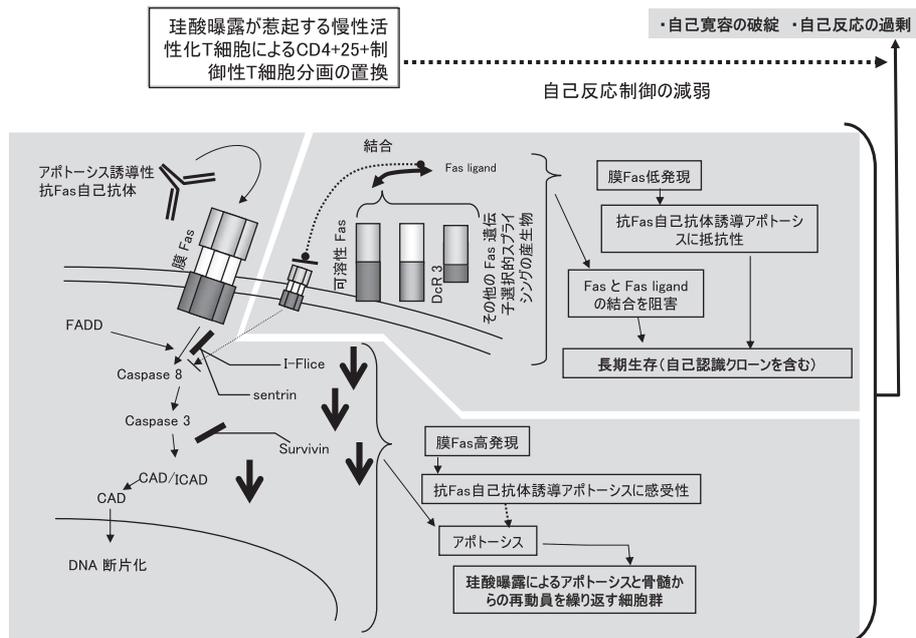


図 1 珪肺症例リンパ球における Fas 分子関連の変化から推測されるリンパ球の 2 つの分画と、制御性 T 細胞による自己反応制御の癌弱

により障害を受けた細胞は排除されるが、長期低濃度曝露などによってはこの系からの逸脱も想定され、発癌機構に繋がると考えられている (図2)<sup>46)~53)</sup>。

我々は、アスベスト曝露については免疫系細胞において慢性長期曝露モデルを構築する必要があると考えた。そこで種々のヒト由来リンパ系細胞株にアスベスト (クリソタイルを使用) を曝露し、細胞毒性について、十分な感受性を有する human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV)-1 不死化多クローン性 T 細胞株, MT-2, を用いて検討を行った<sup>54)~57)</sup>。

短期高濃度曝露において、肺胞上皮細胞や胸膜中皮細胞

胞で報告があるようにミトコンドリア系アポトーシスの惹起や活性酸素種の産生を観察した。図3左にあるように、このような曝露条件ではMT-2細胞において、アポトーシス誘導性 mitogen-activated protein kinase (MAPK)系の p38 や c-Jun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化/活性化が誘導され、その後活性酸素種の産生を伴って、ミトコンドリアの抗アポトーシス分子 Bcl-2 の減弱と好アポトーシス分子 BAX の亢進が起こり、その後のアポトーシス・カスケードであるミトコンドリアからのチトクローム c の放出、カスパーゼ-9 や-3 の活性化が生じて、アポトーシスが誘導されることが分かった<sup>54)</sup>。

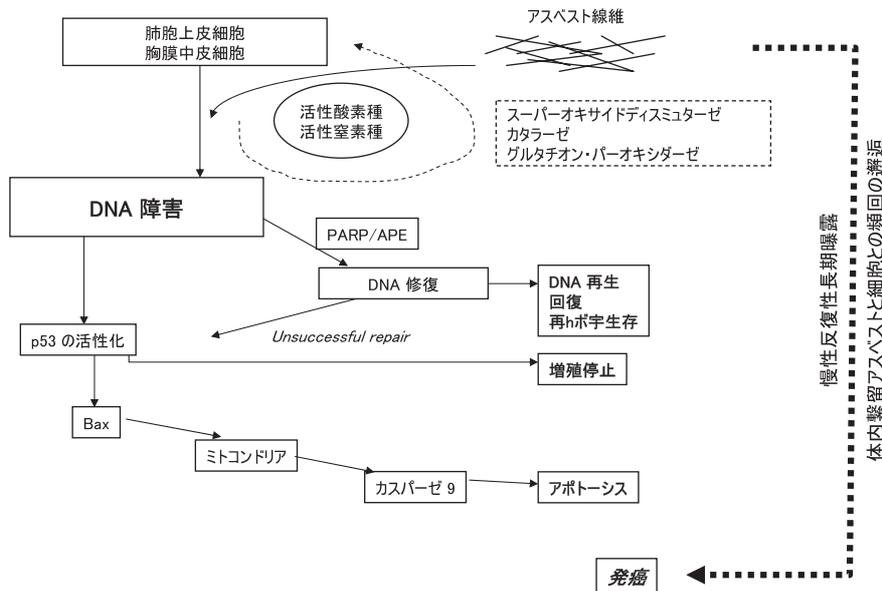


図2 発癌過程に焦点をあわせたアスベストの生体影響 (Upadhyay & Kamp<sup>47)</sup> を改変)

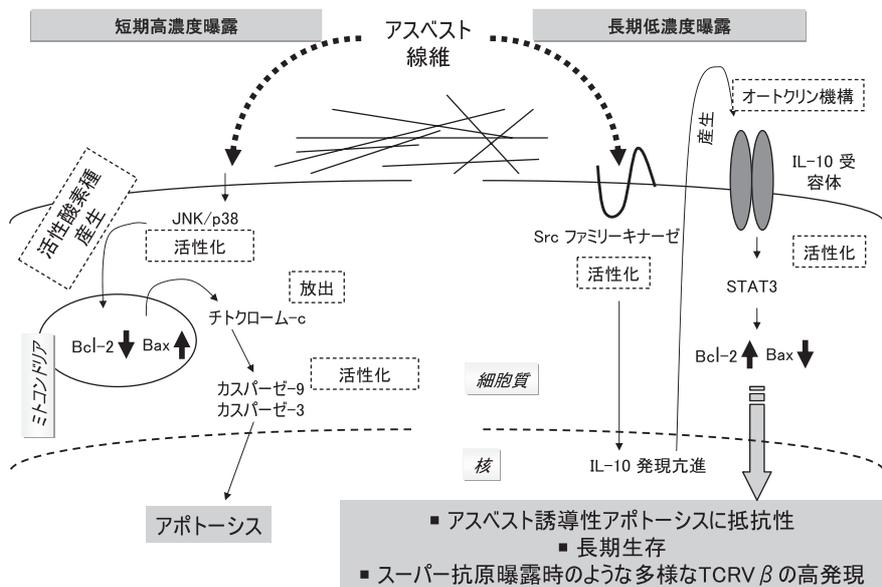


図3 Tリンパ球への実験系慢性長期曝露モデル (MT-2細胞) における短期高濃度曝露と長期低濃度曝露後の細胞の分子変化

MT-2細胞を用いた低濃度長期曝露モデルの作成は、短期曝露では軽度のアポトーシスや細胞増殖抑制を来さない濃度のクリソタイル 10 $\mu$ g/ml で曝露を継続し、経時的に、クリソタイルから分離した後の高濃度曝露でのアポトーシスの出現具合を検討することで試行した。約8~12カ月経た段階で、長期曝露株ではアポトーシスの出現が非常に少なくなり増殖抑制も軽度である性質に移行した。そこで、この亜株をアスベスト誘導アポトーシス抵抗性亜株 (MT-2Rst) と名付け、親株 (MT-2Org) との性質の違いの検討に入った。その結果、図3の右に示すようにMT-2Rst細胞では、Src family kinaseの活性化が生じ、下流にあるIL-10の遺伝子発現・産生が亢進され、元来IL-10受容体を有するMT-2ではオートクリン機構によって、過剰産生となったIL-10を利用し、下流のシグナル伝達経路であるsignal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)のリン酸化を誘導、その下流に存在する抗アポトーシス蛋白Bcl-2の遺伝子・蛋白発現の増加がもたらされ、アスベスト誘導アポトーシス抵抗性が獲得されてきたと考えられた<sup>55)</sup>。Bcl-2蛋白の重要性は、この遺伝子をsiRNA法によりサイレンスさせることにより、MT-2Rst細胞が再びアスベスト誘導アポトーシスに感受性を回復することによって証明された。また、健康人、石綿肺(担癌状態でない症例)そして悪性中皮腫の症例の末梢血CD4陽性細胞におけるBcl-2発現が、悪性中皮腫症例でのみ他の2群に比して有意に亢進していることも確認され、アスベストのTリンパ球への作用、中でも低濃度長期曝露の影響が視えると

考えている<sup>55)</sup>。この臨床症例で認められた結果は、アスベスト曝露に担癌が加わった場合の変化である可能性もあり、なんらかの病態の指標となるかも知れない。

MT-2Rst細胞では、MT-2Org細胞に比し、T細胞受容体(T cell receptor; TCR) V $\beta$ のレパトアのフローサイトメトリーで観察される発現が、あたかもスーパー抗原曝露時のように、クローナルではないものの多様に発現していることが確認され、このTCRV $\beta$ の多様な発現は、T細胞のアスベスト線維との過去の邂逅の標となっている可能性が示唆され、本誌でも紹介させていただいた<sup>56)57)</sup>。症例においても、23種類のTCRV $\beta$ の発現を、健康人、珪肺症例、石綿肺ならびに悪性中皮腫症例のCD3+T細胞分画で検討してみると、珪肺症例は、他の群に比しTCRV $\beta$ 7.2のみが有意に高発現となっており、これは自己免疫疾患などで観察されるいずれかのTCRV $\beta$ のクローナルな発現亢進に類似した結果と考えられた。一方、アスベスト曝露症例である石綿肺例や悪性中皮腫例では、特定の決まったTCRV $\beta$ ではないものの、複数のTCRV $\beta$ において、健康人の「平均+標準偏差の2倍」以上の発現を示すTCRV $\beta$ が多く認められた。この所見は、前期のMT-2Rst細胞で観察された結果と、同意義を示すと考えられ、こちらの解析結果は、あるいはアスベスト曝露指標として発展させることが出来るかも知れないと思われた<sup>56)57)</sup>。

4. 今後の検討

ここに記した筆者らの教室での検討を全体像として図

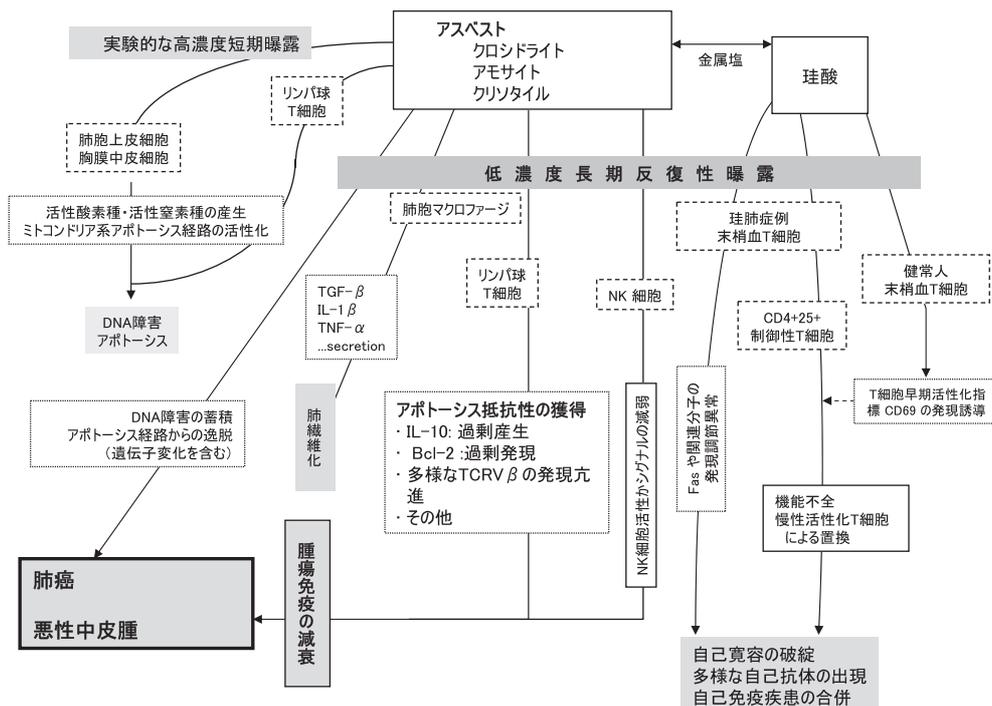


図4 珪酸・アスベストの免疫影響の検討の略図

4に示す。特にアスベスト曝露ではNK細胞やTreg細胞への変化も至急に検討しなければならないし、その焦点として免疫担当細胞の変化からアスベスト曝露指標や悪性中皮腫発症指標の開発につながれば、基礎研究としても臨床面にも貢献できると思われ、改めて最大限の努力を怠らないようにしなければならないと考える。

### 5. 現況からの「アスベスト～中皮腫」研究の焦点

現在の国民的なアスベスト問題についての不安は、「静かな時限爆弾」と称されるように、自分が低濃度ながら曝露しているのかどうか分からないこと、曝露しているとするといつ悪性腫瘍が体内に出てくるか分からないこと、例えば悪性中皮腫を発症した場合に治癒に向けて良い方法があるのかということに集約され、これらを踏まえて今後曝露からの絶対的な回避をしたいという期待が込められている状況にある。

上記の不安から抽出されてくるものは、臨床面も含めて、今後の医学医療に関連する研究の焦点としては、曝露指標、悪性中皮腫の早期診断指標、治癒率向上に向けた臨床試験、新規治療法の開発などとなってくるであろう。アスベスト、あるいは悪性中皮腫研究やその臨床に関わる場合に、これらの国民の不安の解消と将来に向けた解決策を目指した観点で実施していくことが、非常に重要になってくると想われる。

曝露指標は、前述の多くの特集にも示されているように、現状では、胸部X線やCT検査によって、アスベスト起因性の胸膜プラークや肺の線維化像を見つけるしかないようである。しかし、現実的には、これらの所見を惹起しない濃度でしか曝露されていない人々の覚える不安も強く、これらの所見が、必ずしも全例で、その後の悪性中皮腫発症やアスベスト関連肺癌につながるわけでもないようで、今後の検討が必要になるであろう。筆者らが検討しているT細胞受容体の変化は、採血によって検体を入手できること、目安としかならないかも知れないが現在の結果では健常人や珪酸曝露の症例とアスベスト曝露(担癌の別なく)症例で違いが見出されて、曝露指標としての方向性は見られるかも知れないと考える。また、特に本邦の現状では悪性中皮腫の早期診断指標の開発は重要な点である。候補として期待が持てるのは、中皮細胞の膜表面に存在するメソテリン分子であり、その成熟分子になる過程で切断されていくERC/Mesothelin/MPF<sup>58)59)</sup>、もしくは選択的スプライシングによって生じて細胞外に放出される可溶性メソテリン関連蛋白<sup>60)~63)</sup>などであり、血清での測定系が確立しつつあるので、今後の多くの症例での検討に期待が持たれる。

また、治療については、2007年には新規葉酸拮抗剤であるペメトレキシドが本邦でも承認され臨床使用に期待が持たれている<sup>64)~67)</sup>。

筆者が代表を務め、2006年度の科学技術振興調整費

で、重要課題解決型研究等の推進(1)「重要課題解決型研究」の中の「安全・安心で質の高い生活のできる国の実現」というテーマのうち、課題3-1 国民の健康障害に関する研究開発 について提案させていただいた「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」が採択された<sup>68)</sup>。このプロジェクトでは、(1)症例登録、(2)それを基盤とした臨床試験の実施による治癒率向上、(3)基礎研究からの将来の治癒率向上を目指した早期診断指標の確立と治療と予防の新展開に向けた標的分子の同定をプロジェクトの方向性の中心に据えている。参画メンバーとしては、兵庫医科大学呼吸器RCU科中野教授(副代表)、同呼吸器外科長谷川教授、同病理学辻村教授、同呼吸器RCU科福岡助教授、国立がんセンターがん予防・検診研究センター西本室長、兵庫県立成人病センター呼吸器外科(現広島大学原爆放射線医学研究所腫瘍外科教授)岡田診療科長、愛知県がんセンター関戸分子腫瘍部長、京都大学医学研究科豊國助教授である。

兵庫医科大学を中心とした臨床サイドでは、2006年末の日本肺癌学会にて「特別企画：悪性中皮腫治療のstate of art」としてこのプロジェクトで開始しようと考えている治癒率向上へむけた全国規模の臨床試験について呼びかけをさせていただいた<sup>69)</sup>。外科治療・放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療を展開し、予後改善に向けて最大限の努力を行おうというものである。関係の先生方には是非ご参加いただき、国民の不安解消に向けて一つの実践を行おうと考えている。また、基礎研究では、中皮腫細胞研究より中皮腫発癌に関係する遺伝子変化や蛋白変化から、早期診断指標の確立や分子標的治療のターゲットの確立に向けて検討を進めていき、筆者らは上記の免疫学的解析から、同様に早期診断指標や曝露指標の確立、あるいは既曝露であっても発症予防の方策を施すことができればという観点より分子予防に向けた標的の解明に努力したいと思っている。同時に動物による発癌実験より発癌過程の中での遺伝子変化等の解析からヒトへの外挿が可能となる情報を蓄積することにより、基礎系からも国民の不安解消にむけた情報を発信できると信じて、全メンバー挙げて取り組み始めたところであり、関係の皆様には、是非ご協力の程お願いしたい。

### 6. 最後に

アスベスト問題は、医学医療のみならず、多くの問題を内包しつつ、研究者や関係機関も含めて、長期間に渡って現実的に必要な注目を集めることなく潜行してきた印象がある。図らずも、クボタショックによって顕在化し問題が表出してきた感があるが、医学医療面の研究から国民の不安を除去するという観点からも、関係の研究者は最大限の努力を惜しまず、成果確立に向けて邁進しなければならないと感じる。生体影響についても、最新の

分子生物学的研究技術を導入した上で従来解明されずに置かれていた事象について積極的に検討し、将来的なアスベスト関連悪性腫瘍の診断・治療の改善、あるいは発症予防への貢献に専心しなければならないと考える。

謝辞：本稿で紹介させていただいた我々の成果の一部は、平成18年度科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取組み」、科学研究費補助金(16390175,18390186)、平成17年度住友財団「環境研究助成」(053027)、安田記念医学財団平成17年度癌研究助成、川崎医科大学プロジェクト研究費(16-212S, 16-401N, 17-210S, 17-404M, 17-611O, 18-209T, 18-403, 18-601)の支援を受けた遂行されました。謹んで深謝致します。また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、加藤美奈子氏、居石智子氏、木村恵子氏、黒木美沙緒氏の技術的援助に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 海老原勇：粉じんと健康障害—系統的な免疫疾患としての把握—労働科学叢書78：川崎，藤原印刷，1993(増補版)，pp1—21.
- 2) 海老原勇：じん肺にみられる自己免疫疾患に関する臨床的研究。アレルギー 31 (3)：189—199, 1982.
- 3) 岸本卓巳，岡田俊明，岡原正幸，小崎晋司：皮膚筋炎，膠原病肺を合併した珪肺症の1例。日本職業・災害医学会会誌 50 (1)：48—51, 2002.
- 4) Bartunkova J, Tesar V, Sediva A : Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Clin Immunol 106 (2) : 73—82, 2003.
- 5) Steenland K, Goldsmith DF : Silica exposure and autoimmune diseases. Am J Ind Med 28 (5) : 603—608, 1995.
- 6) Uber CL, McReynolds RA : Immunotoxicology of silica. Crit Rev Toxicol 10 (4) : 303—319, 1982.
- 7) Caplan A : Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). Proc R Soc Med 52 : 1111—1113, 1959.
- 8) 久納康嗣，松本美富士，小林俊三，多代友紀：豊胸術後のAdjuvant病の一例。中部リウマチ 22 (1) : 80—81, 1991.
- 9) 大堀重法，坂東正士：乳癌 人工乳房(シリコンジェルインプラント)と自己免疫異常。カレントセラピー 11 (2) : 358—363, 1993.
- 10) 伊藤文彦，田村俊哉，飯塚 一，他：美容外科手術後膠原病 ヒトアジュバント病の1例。皮膚科の臨床 37 (9) : 1385—1389, 1995.
- 11) Brown SL, Langone JJ, Brinton LA : Silicone breast implants and autoimmune disease. J Am Med Womens Assoc 53 (1) : 21—24, 40, 1998.
- 12) Reyes H, Ojo-Amaize EA, Peter JB : Silicates, silicones and autoimmunity. Isr J Med Sci 33 (4) : 239—242, 1997.
- 13) 井内康輝：アスベスト・中皮腫を識る アスベスト曝露による中皮腫 肺がんの病理。内科 98 (2) : 339—345, 2006.
- 14) 中野孝司：アスベスト関連悪性腫瘍。呼吸器科 9 (6) : 625—631, 2006.
- 15) Governa M, Amati M, Bellis D, et al : Diagnosis of asbestos-related pleuropulmonary diseases. Med Lav 97 (3) : 463—474, 2006.
- 16) Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC : Asbestos, asbestosis, and lung cancer : a critical assessment of the epidemiological evidence. Thorax 60 (5) : 433—436, 2005.
- 17) Hicks J : Biologic, cytogenetic, and molecular factors in mesothelial proliferations. Ultrastruct Pathol 30 (1) : 19—30, 2006.
- 18) 大槻剛巳：アスベストの免疫系への影響。日本職業災害医学会会誌 54 : 別 118, 2007.
- 19) 長田重一：アポトーシス Fas と Fas リガンド その作用機構と生理・病理作用。血液・免疫・腫瘍 1 (3) : 232—238, 1996.
- 20) 小林清一，小池隆夫：自己免疫疾患と Fas を介するアポトーシス。Molecular Medicine 33 (11) : 1242—1252, 1996.
- 21) Moulian N, Berrih-Aknin S : Fas/APO-1/CD95 in health and autoimmune disease : thymic and peripheral aspects. Semin Immunol 10 (6) : 449—456, 1998.
- 22) 坂口志文：制御性 T 細胞 免疫応答を負に制御する免疫応答の負の制御。細胞工学 21 (11) : 1278—1279, 2002.
- 23) 坂口志文：免疫 2003 免疫調節の分子機構 制御性 T 細胞と免疫寛容。Molecular Medicine 39 臨増 : 106—115, 2002.
- 24) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al : Foxp3 + CD25 + CD4 + natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol Rev 212 : 8—27, 2006.
- 25) Tomokuni A, Aikoh T, Matsuki T, et al : Elevated soluble Fas/APO-1 (CD95) levels in silicosis patients without clinical symptoms of autoimmune diseases or malignant tumours. Clin Exp Immunol 110 (2) : 303—+309, 1997.
- 26) 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 (6) : 1355—1359, 1998.
- 27) Otsuki T, Sakaguchi H, Tomokuni A, et al : Soluble Fas mRNA is dominantly expressed in cases with silicosis. Immunology 94 (2) : 258—262, 1998.
- 28) Otsuki T, Ichihara K, Tomokuni A, et al : Evaluation of cases with silicosis using the parameters related to Fas-mediated apoptosis. Int J Mol Med 4 (4) : 407—411, 1999.
- 29) Ma Z, Otsuki T, Tomokuni A, et al : Man-made mineral fibers induce apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells similarly to chrysotile B. Int J Mol Med 4 (6) : 633—637, 1999.
- 30) Tomokuni A, Otsuki T, Isozaki Y, et al : Serum levels of soluble Fas ligand in patients with silicosis. Clin Exp Immunol 118 (3) : 441—444, 1999.
- 31) Otsuki T, Tomokuni A, Sakaguchi H, et al : Overexpression of the decoy receptor 3 (DcR3) gene in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) derived from silicosis patients. Clin Exp Immunol 119 (2) : 323—327, 2000.
- 32) Otsuki T, Sakaguchi H, Tomokuni A, et al : Detection of alternatively spliced variant messages of Fas gene and mutational screening of Fas and Fas ligand coding regions in peripheral blood mononuclear cells derived from silicosis patients. Immunol Lett 72 (2) : 137—143, 2000.
- 33) 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-DQB1 do-

- main?. *Arthritis Rheum* 44 (2) : 491—492, 2001.
- 34) Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, et al: Different distribution of HLA class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain. *Immunobiology* 204 (4) : 458—465, 2001.
- 35) Takata-Tomokuni A, Ueki A, Shiwa M, et al: Detection, epitope-mapping and function of anti-Fas autoantibody in patients with silicosis. *Immunology* 116 (1) : 21—29, 2005.
- 36) Otsuki T, Miura Y, Nishimura Y, et al: Alterations of Fas and Fas-related molecules in patients with silicosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 231 (5) : 522—533, 2006.
- 37) 高田友国晶子, 植木絢子, 三浦由恵, 他: 珪肺症例で認められた抗 Fas 自己抗体の機能解析. *臨床環境医学* 13 (2) : 102—109, 2004.
- 38) 大槻剛巳, 高田晶子, 植木絢子, 他: 珪肺症例 T 細胞における膜 Fas 発現. *臨床環境医学* 14 (2) : 119—127, 2005.
- 39) 高田晶子, 三浦由恵, 兵藤文則, 他: 珪肺症例に検出される Fas とその関連分子の異常. *日本衛生学雑誌* 60 (1) : 30—37, 2005.
- 40) Wu P, Hyodoh F, Hatayama T, et al: Induction of CD69 antigen expression in peripheral blood mononuclear cells on exposure to silica, but not by asbestos/chrysotile-A. *Immunol Lett* 98 (1) : 145—152, 2005.
- 41) Wu P, Miura Y, Hyodoh F, et al: Reduced function of CD4+25+regulatory T cell fraction in silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19 (2) : 357—368, 2006.
- 42) 三浦由恵, 呉 萍, 兵藤文則, 他: 珪肺症例における制御性 T 細胞の検討. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌* 13 (2) : 29—39, 2006.
- 43) Nakano A, Watanabe M, Iida T, et al: Apoptosis-induced Decrease of Intrathyroidal CD4 (+) CD25 (+) Regulatory T Cells in Autoimmune Thyroid Diseases. *Thyroid* 17 (1) : 25—31, 2007.
- 44) Ramirez-Montagut T, Chow A, Hirschhorn-Cymerman D, et al: Glucocorticoid-induced TNF receptor family related gene activation overcomes tolerance/ignorance to melanoma differentiation antigens and enhances antitumor immunity. *J Immunol* 176 (11) : 6434—6442, 2006.
- 45) Balandina A, Lecart S, Darteville P, et al: Functional defect of regulatory CD4 (+) CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood* 105 (2) : 735—741, 2005.
- 46) Bhattacharya K, Dopp E, Kakkar P, et al: Biomarkers in risk assessment of asbestos exposure. *Mutat Res* 579 (1-2) : 6—21, 2005.
- 47) Upadhyay D, Kamp DW: Asbestos-induced pulmonary toxicity: role of DNA damage and apoptosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 228 (6) : 650—659, 2003.
- 48) Panduri V, Surapureddi S, Soberanes S, et al: P53 mediates amosite asbestos-induced alveolar epithelial cell mitochondria-regulated apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34 (4) : 443—452, 2006.
- 49) Haegens A, van der Vliet A, Butnor KJ, et al: Asbestos-induced lung inflammation and epithelial cell proliferation are altered in myeloperoxidase-null mice. *Cancer Res* 65 (21) : 9670—9677, 2005.
- 50) Upadhyay D, Panduri V, Kamp DW: Fibroblast growth factor-10 prevents asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis by a mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32 (3) : 232—238, 2005.
- 51) Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al: TNF- $\alpha$  inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- $\kappa$ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 (27) : 10397—10402, 2006.
- 52) Ramos-Nino ME, Testa JR, Altomare DA, et al: Cellular and molecular parameters of mesothelioma. *J Cell Biochem* 98 (4) : 723—734, 2006.
- 53) Baldys A, Aust AE: Role of iron in inactivation of epidermal growth factor receptor after asbestos treatment of human lung and pleural target cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32 (5) : 436—442, 2005.
- 54) 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 (5) : 442—448, 2005.
- 55) Miura Y, Nishimura Y, Katsuyama H, et al: Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. *Apoptosis* 11 (10) : 1825—1835, 2006.
- 56) Nishimura Y, Miura Y, Maeda M, et al: Expression of the T cell receptor V $\beta$  repertoire in a human T cell resistant to asbestos-induced apoptosis and peripheral blood T cells from patients with silica and asbestos-related diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19 (4) : 795—805, 2006.
- 57) 大槻剛巳, 西村泰光, 三浦由恵, 他: 珪肺症と石綿関連疾患における末梢血 T 細胞受容体 V $\beta$  レパトアの解析. *日本職業・災害医学会誌* 54 (2) : 66—71, 2006.
- 58) Maeda M, Hino O: Related Molecular tumor markers for asbestos-related mesothelioma: serum diagnostic markers. *Pathol Int* 56 (11) : 649—684, 2006.
- 59) Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al: Related Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 97 (9) : 928—932, 2006.
- 60) Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al: Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173 (10) : 1155—1160, 2006.
- 61) Creaney J, Robinson BW: Detection of malignant mesothelioma in asbestos-exposed individuals: the potential role of soluble mesothelin-related protein. *Hematol Oncol Clin North Am* 19 (6) : 1025—1040, 2005.
- 62) Holloway AJ, Diyagama DS, Opeskin K, et al: A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res* 12 (17) : 5129—5135, 2006.
- 63) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362 (9396) : 1612—1616, 2003.
- 64) 中野孝司: 悪性中皮腫の診断と治療. *癌と化学療法* 33 (9) : 1215—1220, 2006.

- 65) Steel JPC, Rudd RM : Systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. In. O'Byrne K, Rusch V. Malignant Pleural Mesothelioma. Oxford: Oxford University Press, 2006, 297—314.
- 66) Hazarika M, White RM, Johnson JR, Pazdur R : FDA drug approval summaries : pemetrexed (Alimta). *Oncologist* 9 (5) : 482—488, 2004.
- 67) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21 (14) : 2636—2644, 2003.
- 68) [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/18/05/](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/18/05/)

06051814.htm

- 69) 特別企画① 悪性胸膜中皮腫の state of art. 肺癌 (第 47 回日本肺癌学会総会号) 46 (5) : 483—484, 2006.

(原稿受付 平成 19.3.9)

別刷請求先 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 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  
Matsushima, Kurashiki 701-0192, Japan

## RESEARCH ON THE IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF SILICA AND ASBESTOS

Takemi OTSUKI<sup>1</sup>, Megumi MAEDA<sup>1</sup>, Yoshie MIURA<sup>1,2</sup>, Fuminori HYODOH<sup>3</sup>, Ayako UEKI<sup>4</sup>,  
Shuko MURAKAMI<sup>1</sup>, Hiroaki HAYASHI<sup>1</sup>, Hironobu KATSUYAMA<sup>5</sup>,  
Masafumi TOMITA<sup>6</sup> and Yasumitsu NISHIMURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hygiene, <sup>5</sup>Public Health, and <sup>6</sup>Medical toxicology, Kawasaki Medical School,<sup>2</sup>Eppley Institute for Cancer Research, University of Nebraska Medical Center,<sup>3</sup>The First Department of Nursing, Kawasaki College of Allied Health Professions,<sup>4</sup>Department of Rehabilitation, Faculty of Health Science and Technology, Kawasaki University of Medical Welfare

With regard to asbestos exposure which has received nationwide attention since the early summer of 2005 due to cases of asbestos-induced health problems, there are concerns on many issues not only in the medical and scientific fields, but also architecturally, socially and politically. It is important to make scientific progress in basic research on the biological effects of asbestos, which may be applied to clinical fields to eliminate the vague anxiety among people in Japan. In this review, presentation of our experimental results regarding the immunological effects of silica and asbestos is summarized.