

平成 20 年度学術大会科学技術振興研究発表「悪性中皮腫」より ～概要と基礎研究からのアプローチ～

大槻 剛巳¹⁾²⁾, 中野 孝司¹⁾³⁾, 長谷川誠紀¹⁾⁴⁾, 岡田 守人¹⁾⁵⁾
辻村 亨¹⁾⁶⁾, 関戸 好孝¹⁾⁷⁾, 豊國 伸哉¹⁾⁸⁾, 西本 寛¹⁾⁹⁾
福岡 和也¹⁾³⁾, 田中 文啓¹⁾⁴⁾

¹⁾科学技術振興調整費平成 18-22 年度「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」研究班

²⁾川崎医科大学衛生学

³⁾兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU 科

⁴⁾兵庫医科大学呼吸器外科

⁵⁾広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科

⁶⁾兵庫医科大学病理学分子病理部門

⁷⁾愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部

⁸⁾名古屋大学大学院医学系研究科病理病態学講座生体反応病理学・分子病理診断学

⁹⁾国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部院内がん登録室

(平成 21 年 3 月 19 日受付)

要旨：いわゆるクボタ・ショック以来、本邦でもアスベスト被害者に対して、あるいはアスベスト起因性疾患に対して、いくつかの対策が進められている。そのひとつとして、科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」研究班では、登録事業、早期診断法の確立、生命予後を改善させるべき臨床試験の試み、そして、これら臨床的事項に貢献できるべき基礎研究の推進に取り組んでいる。日本職業・災害医学会学術大会では、本班研究が開始された平成 18 年度より「科学技術振興研究発表」として企画をしていただき、それぞれに背景や概要を説明させていただいてきた。平成 20 年度には、3 年度目を迎え、特に登録事業と臨床試験について、これらの開始とエントリーに関しての広報を踏まえて、特別企画を設けていただいた。本稿では、その際に報告した全体の概要を紹介するとともに、基礎研究について報告する。

(日職災医誌, 58 : 1—8, 2010)

—キーワード—

科学技術振興調整費, アスベスト, 悪性中皮腫

はじめに

平成 17 年のいわゆるクボタ・ショック以来^{1)~10)}、本邦においてはアスベスト関連疾患、中でもアスベスト起因性悪性中皮腫に対して、多くの対策が講じられてきている。

日本職業・災害医学会に関連する独立行政法人「労働者健康福祉機構」¹¹⁾においても『被災労働者の早期職場復帰及び勤労者の健康確保という労働政策の推進に寄与するために、労災疾病に関する予防から治療、リハビリテーション、職場復帰に至る一貫した高度・専門的医療及び職場における勤労者の健康確保のための活動（勤労者医

療）を労災病院等の機能を活用しながら推進』されている。

その中の労災病院活動として、『独立行政法人労働者健康福祉機構は、産業活動に伴い、依然として多くの労働災害が発生している疾病、又は産業構造・職場環境等の変化に伴い、勤労者の新たな健康問題として社会問題化している疾病について、次の 13 分野の課題に対してモデル医療やモデル予防法の研究・開発、普及』に取り組んでいることが提示されている¹²⁾。

その中でも「アスベスト」があり、本研究分野のホームページによると、若干長い引用となるが、『平成 17 年 7 月 29 日、「アスベスト問題に関する関係閣僚による会

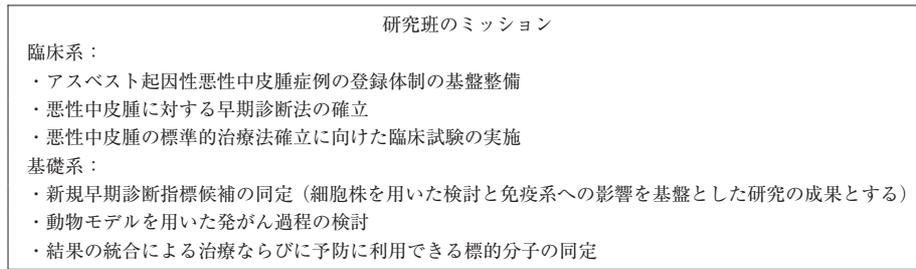


図1 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総合的取り組み」研究班のミッション。

合」において、アスベスト関連疾患の診断・治療の中核となる医療機関として労災病院の診療体制の充実を図るため、診断治療体制が整備された労災病院に「アスベスト疾患センター」を設け、アスベスト関連疾患症例の収集、他の医療機関からの診療相談等の支援を行うことが決められました。この決定を受け、当機構は、平成17年9月1日全国22の労災病院に「アスベスト疾患センター」を設置し（現在は24センター）、診断・治療を一貫して行う体制を整え、働く方がただでなく、広く地域住民の方がたをも対象に利用を呼びかけています。また、24の「アスベスト疾患センター」のうち、7つの労災病院をブロックセンターと位置づけ、そこを中心に地域の他の医療機関にアスベストに関する診断技術、治療技術を公開・提供・支援していく体制となっています。アスベスト問題は今後さらに広がりを見せると推測されており、それに伴い多くの国民が不安を抱くところがあります。当機構もこれまでの蓄積を全面的に活用し、貢献していきたいと考えています。このホームページでは、アスベスト関連疾患患者を診療している医師や医療機関を始め、関係の皆様が役立つようにアスベスト関連疾患について総合的に解説します。（【出典：アスベスト関連疾患日常診療ガイド（初版 理事長「はじめに」より】）となっている¹³⁾。

同時に、独立行政法人科学技術振興機構¹⁴⁾では、平成17年度に緊急課題として国立がんセンター中央病院土屋院長を代表とする「アスベストによる健康障害対策に関する緊急調査研究」を発足させ、主に症例登録事業の基盤整備を実施した^{15)~17)}。そして、平成18年度採択課題として、我々の提案した「アスベスト関連疾患への総合的取り組み」が採択され¹⁸⁾、5年間の事業計画の中で中皮腫症例の生命予後改善、早期診断法の確立、そして臨床系への応用を考慮した基礎研究の推進を柱に実施されている。

本誌の母体である日本職業・災害医学会においても、平成18年度の新横浜での学術大会以来3年間^{19)~21)}、「科学技術振興研究発表」として企画枠を頂戴し、その背景や概要ならびに登録事業や臨床試験への広報をさせていただいた。本稿ならびに別項では登録事業の概要について概説し、中皮腫診療に携わっている日本職業・災害医

学会会員の皆様にも、本事業をご理解いただき積極的なご参加を切望するところである。

事業計画

科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総合的取り組み」班のミッションは図1に示すとおり、臨床系と基礎系と分かれているが、総合的には両者が相互に関連し合うことがその基本となっている¹⁸⁾。

研究班の構造を模式図で示したのが図2である¹⁸⁾。科学技術振興調整費では、アウトリーチ活動にも積極的に取り組むことが必要とされ、図右下にあるように公開シンポジウムや公開講座などを通して、本課題に対する国民全般への意識の向上と、研究班での事業への理解を得ることを試みている。そして、本誌の母体である日本職業・災害医学会の中心的役割を担う全国の労災病院はもとより、日本肺癌学会の会員や評議員の在籍施設、加えて全国の基幹がんセンター、地域拠点病院などの、日常中皮腫診療に従事されている医療関係者の方への本事業の周知徹底も実施する。それらの基盤の上に、症例登録事業の実施と統一病理診断に基づく登録と臨床試験への参加を促すということが、事業全体の基盤となる¹⁸⁾。

特に登録事業については、図3に示すように、そして前述のように、平成17年度に緊急的に開始された班研究^{15)~17)}を継承する形で、我々の班研究が担っている部分でもある。ただし、この班研究の開始と時を同じくして、厚生労働省による厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）として、平成18年度は土屋国立がんセンター中央病院院長²²⁾、そして平成19~20年度は金子国立がんセンター中央病院内視鏡部長を代表とする「悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究」班が立ち上がり²³⁾²⁴⁾、登録事業については、この班と我々の班の共同事業として実施されている。基本的には、症例登録事業を厚生労働省科学研究費補助金・がん臨床研究事業班^{22)~24)}が、そして検体登録については、科学技術振興調整費の研究班¹⁸⁾が実施する形態となっている。本事業については、今回平成20年度の日本職業・災害医学学術大会での「科学技術振興研究発表」企画²¹⁾からの、本稿とともに掲示される登録事業の概要に詳しいので、ご一読いただければ幸いと考える。

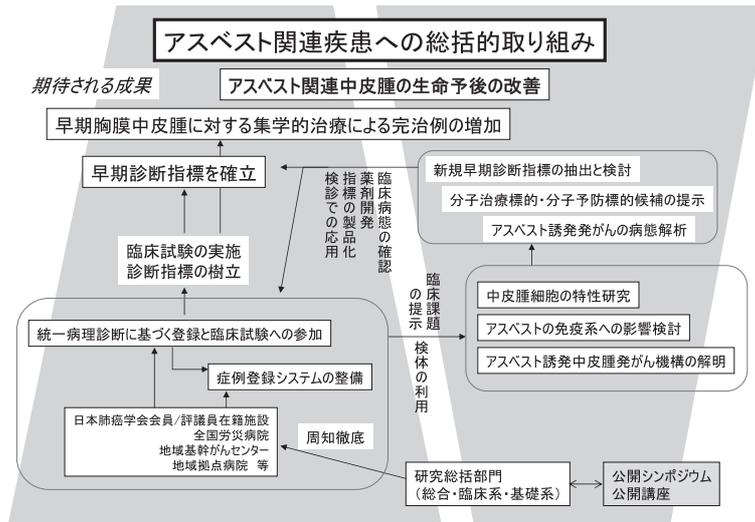


図 2 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」班の構成。

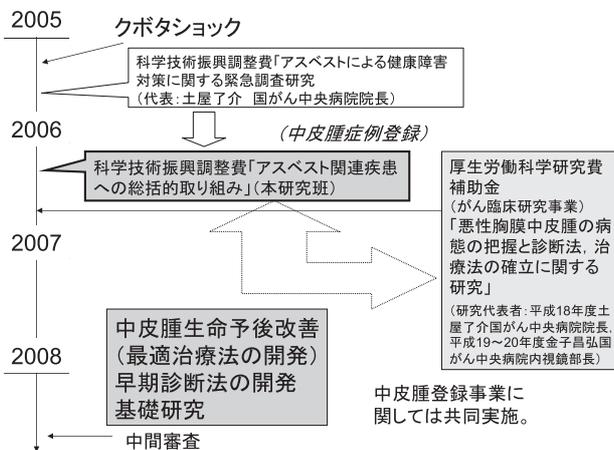


図 3 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」班の中間年度までの経過と推移：特に前研究班ならびに厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）における班研究との共同事業について。

臨床事業について

登録事業以外の臨床的事業については、早期診断法の確立と悪性中皮腫の標準的治療法確立に向けた臨床試験の実施がその柱となる。

まず、早期診断法の確立については、研究班メンバーである兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科を中心に、血清診断法として注目を集めている可溶性メソテリン関連タンパク (Soluble Mesothelin related protein: SMRP) について、本邦症例での血清診断や、胸水診断への有用性を検討することを中心に^{26)~32)}、内視鏡診断³³⁾³⁴⁾や初期病変の分子病理学的診断^{35)~38)}を検討している。詳細については、現在、論文報告や学会報告等を行っているため、その抄録などをご参照いただきたい^{26)~38)}。また、本稿を掲載するもととなった第 55 回日本職業・災害医学会学術大会の「科学技術振興研究発表」²¹⁾においても紹介

があったので是非、ご照覧いただきたい。

臨床試験については、これも同様に第 55 回学術大会でも発表をしたが²¹⁾、現在、2008 年春より「切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキシドを含む集学的治療に関する安全性確認試験」が開始され、切除可能例に対して術前の化学療法、そして胸膜肺全摘出術、そして術後の放射線療法を組み合わせたプロトコルについて、全国 17 施設を実施機関として現在、症例を蓄積中である^{39)~41)}。これは、初期、切除可能と判断される状態で診断された症例に対して、集学的治療を試みることで生命予後を改善しようという試みであり、前記の早期診断の成果とあまって、今後本邦でも増加が想定されている悪性胸膜中皮腫症例に対する予後改善への治療チーム一丸となった取り組みとして、実施されているところである。この実施に当たっては、過去 5 年間の本邦における胸膜肺全摘出術の実施状況の調査を行い、手術自体が少ないことや化学療法、手術療法に加えて放射線療法まで実施された例は数例にとどまることなどが、判明した⁴²⁾。この結果を受け、本臨床試験を安全性確認試験とし、専門科を問わずに悪性胸膜中皮腫診療に携わっている医師の方々に何回かお集まりいただき方向性を決定してきたこと、また試験自体の質管理のために、手術手技の詳細決定、放射線治療事務局による放射線治療計画の検討、病理診断評価委員会の設立とそこによる病理中央診断制度の確立などの手順を踏み、実施に至った。現在、症例を蓄積中であり、是非、多くのエントリーを募りたいと思っている^{39)~42)}。

また切除不能例においても、いくつかの臨床試験を開始している^{43)~52)}。詳細は兵庫医科大学中皮腫臨床試験センターのウェブサイト (<http://www.hyo-med.ac.jp/department/jmrc/index.html>) に詳しい。是非、お問い合わせ頂き、症例のエントリーをお願いしたい。

基礎的研究: 発がん予防における免疫学的影響の検討-1-

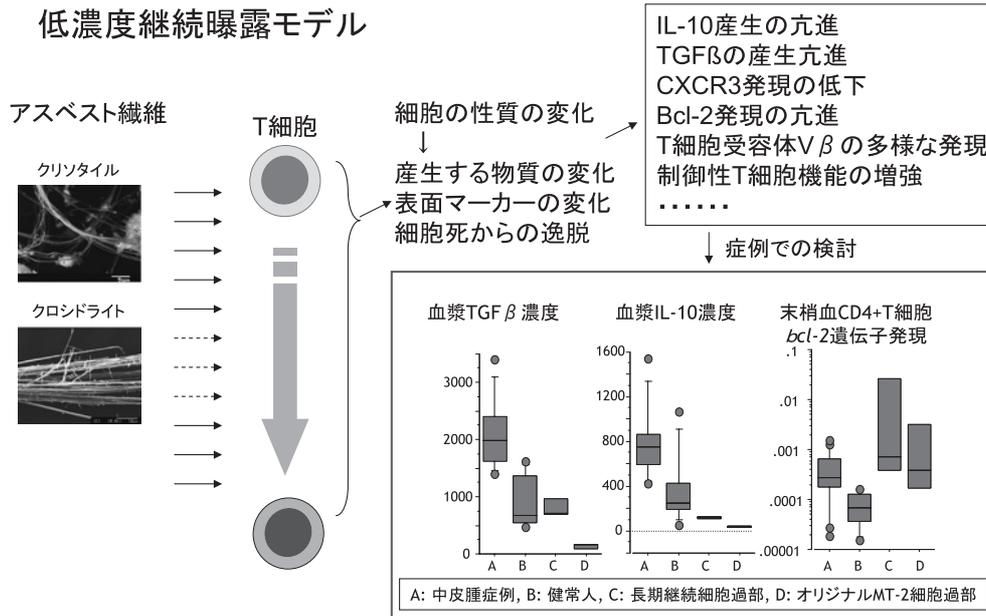


図4 アスベストの免疫系への影響から早期される発がん予防に関連する所見。T細胞株へのアスベストの低濃度長期曝露によって得られた所見と、その症例での検討について。

基礎研究事業について

基礎研究は、「細胞株モデルによる中皮腫細胞特性研究」, 「アスベストの免疫影響」ならびに「動物モデルによるアスベスト発がん機構の解明」に分けられる¹⁸⁾。それぞれ、愛知県がんセンター研究所分子腫瘍額部, 川崎医科大学衛生学, 名古屋大学病理病態学講座生体反応病理学にて実施されている。

細胞株を用いた実験系では, 国内外でも希少な中皮腫細胞株の樹立によってこの研究を推進するに相応しい研究室による, 継続的な細胞株の樹立, 動物移植モデルを用いた新規薬剤などの効果判定の共同研究, さらに腫瘍抑制遺伝子NF2(マーリン)の異常についての解析とともに, NF2に関連するシグナル伝達経路から捉えた分子異常や, エピジェネティクスの変化などが検出されてきている。また受容体チロシンキナーゼの阻害剤などの効果の解析も進んでおり, 診断・治療に関連する標的分子の同定が進んできている^{53)~57)}。

また, 動物モデルと発がん機構の解析にあたっては, アスベスト繊維自体の遺伝子や分子への結合系の解析とともに, 細胞がアスベスト繊維を取り込む状態の観察などを進めるとともに, 動物へのアスベストの腹腔や胸腔への注入による中皮腫発症モデルにて, 遺伝子や分子の変化を捉えることで, このようなモデルがヒトのアスベスト起因性悪性中皮腫のモデルとして合致しているのかどうか, そして, そうであれば, 予防戦略の構築にも有用ではないか, という点で検討を進めている。また従来よりアスベストによる発がん機構の重要な点として, 鉄

の含有が指摘されていたが, 研究グループでは鉄による発がんについて, 従来詳細な検討を行ってきた経緯もあり, このような研究成果との照合をすることによって, 新規な視点の構築がなされると期待している。加えて, 鉄についてはその減少が癌発症リスクを下げるという報告が近年見られ⁵⁸⁾, アスベストによる発がんについても, この視点は重要であろうと考えている^{59)~65)}。

さて, アスベストの免疫影響については, 川崎医科大学衛生学にて取り組んでいる。本内容については, 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」班開始時に, 第54回日本職業・災害医学会学術大会にて「科学技術振興研究発表」で紹介させていただいた内容を中心に, 本誌でも紹介させていただいた⁶⁶⁾。現在は, 実際の症例のモデルを実験系で構築し, それによって得られた細胞の変化を, 分子予防の標的分子として, あるいは早期診断などの指標として応用できないかどうかを検討している。図4に示すようにクリソタイルをT細胞の細胞株であるヒト成人T細胞性白血病・リンパ腫(ATL)ウイルス(human T leukemia/lymphoma virus 1: HTLV-1)によって不死化したMT-2細胞株(ATLの腫瘍細胞の細胞株ではない)に低濃度長期曝露(8カ月以上)することによって, アスベスト起因性アポトーシスに抵抗性を示す細胞亜株が樹立できたのであるが, その特徴としては, サイトカイン産生では, インターロイキン(interleukin: IL)-10とトランスフォーミング増殖因子(transforming growth factor: TGF)-βの発現ならびに産生が亢進していること, また, 抗アポトーシス作用を有するbcl-2遺伝子/分子の発現が亢進しているこ

基礎的研究：発がん予防における免疫学的影響の検討-2-

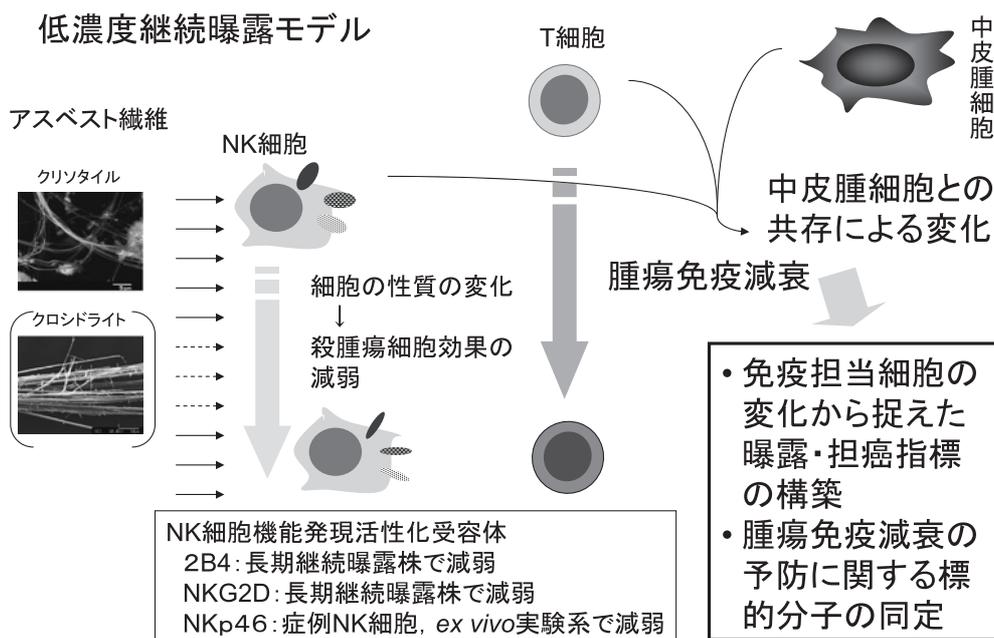


図5 NK細胞において実施したアスベスト低濃度長期曝露あるいは*ex vivo*曝露実験より得られたNK細胞機能発現活性化受容体の発現減弱と、腫瘍免疫減衰や中皮腫細胞との共存による変化から視える曝露・担癌指標の可能性や、それら変化分子を標的とした発癌予防に通じる方向性の構築。

とが判明した⁶⁷⁾。そして、この細胞株で得られた結果は、実際の中皮腫症例と健常人における血漿あるいは末梢血CD4陽性T細胞において、それぞれIL-10とTGF-βの産生亢進あるいは*bcl-2*発現亢進という所見として得られた⁶⁷⁾。このことは、これら実験系の細胞株で得られたアスベスト長期曝露モデルが臨床症例でも生じている可能性を強く示唆している。現在、クロシドライトにおいても低濃度長期曝露によって、高濃度短期曝露で惹起されるアポトーシスに抵抗性の亜株の樹立を見ており、これら細胞亜株間の細胞特性を分子細胞学的に検討することによって、免疫担当細胞への繊維の影響の差異も突き止めることが出来ればよいと考えている^{66)~74)}。

さらに、図5に示すように同様の検討は、直接的に腫瘍免疫に関連するナチュラル・キラー(NK)細胞でも検討しており、いくつかの機能(すなわち殺腫瘍細胞機能)発現にかかわる活性化分子の発現低下を確認している。これらのNK細胞やT細胞の変化は、曝露・担癌指標としての位置づけのみならず、これらの変化を細胞学的に元に戻すことが可能であれば、十分な腫瘍免疫を構築することによって、アスベスト曝露者における腫瘍進展の予防にもつながるかも知れない^{65)~73)}。

終わりに

アスベスト問題あるいはアスベスト曝露者における悪性中皮腫発症に関連する医学医療上の問題は、今、まさに出現してきて拡大してきている最中であり、関連する多くの研究者あるいは医療従事者が総力を挙げて取り組

まねばならない問題と考えられる。いくつかの班研究や、あるいは臨床現場での労災病院において構築されている「アスベスト疾患センター」などが、横の協力を密にして、アスベスト健康被害の症例や家族に対して福音となる研究成果を提示していかなければならないことは、自明の理である。今後とも、協力体制をとりながら相互に協力していくことが期待されるとともに、科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」研究班としても総力を尽くして、努力していくことを改めて決意するところである。

文献

- 1) 熊谷信二, 車谷典男: クボタ旧石綿管工場周辺における中皮腫の疫学評価. 労働の科学 61(10): 604-607, 2006.
- 2) 車谷典男, 熊谷信二: アスベスト関連疾患の疫学 アスベストの近隣ばく露による中皮腫発生の疫学. 最新医学 62(1): 35-43, 2007.
- 3) 熊谷信二, 車谷典男: 石綿の近隣曝露と中皮腫罹患リスク. 産業衛生学雑誌 49(3): 77-88, 2007.
- 4) Kurumatani N, Kumagai S: Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. Am J Respir Crit Care Med 178(6): 624-629, 2008.
- 5) 中野孝司: 中皮腫 増加の原因と今後の動向. コンセンサス癌治療 4(4): 222-224, 2005.
- 6) 中野孝司: 胸膜中皮腫の疫学. 呼吸器科 9(2): 167-173, 2006.
- 7) 森永謙二: 石綿の健康障害 職場から近隣にまで広がる影響. 医学のあゆみ 217(3): 286-287, 2006.
- 8) 森永謙二: 悪性中皮腫の疫学. 内科 97(5): 895-900, 2006.

- 9) 岸本卓巳：悪性胸膜中皮腫。成人病と生活習慣病 36 (7) : 725—730, 2006.
- 10) 玄馬頭一, 岸本卓巳：アスベストによる中皮腫の臨床診断と治療。内科 98 (1) : 137—142, 2006.
- 11) <http://www.rofuku.go.jp/>
- 12) <http://www.rofuku.go.jp/rosaibyoin/index.html>
- 13) <http://www.research12.jp/asbesto/index.html>
- 14) <http://www.jst.go.jp/>
- 15) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/11/05110401.htm
- 16) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/11/05110401/001.htm
- 17) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/11/05110401/001.pdf
- 18) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/18/05/06051814/001/013.pdf
- 19) 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り組み」。日本職業・災害医学会誌 54 : 別 117—119, 2006.
- 20) 科学技術振興研究発表。日本職業・災害医学会誌 55 : 別 144—146, 2007.
- 21) 科学技術振興研究発表。日本職業・災害医学会誌 56 : 別 85—87, 2008.
- 22) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokingaio06/02-03-04.html>
- 23) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokingaio07/02-03-04.html>
- 24) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokingaio08/02-03-04.html>
- 25) http://ganjoho.ncc.go.jp/public/pre_scr/mesothelioma.html
- 26) 山田秀哉, 福岡和也, 栗林康造, 他：悪性胸膜中皮腫における胸水中可溶性メソテリン (SMRP) の診断的意義に関する検討。肺癌 48 (5) : 437, 2008.
- 27) 平島智徳, 福岡和也, 樋田豊明, 他：悪性胸膜中皮腫 (MM) における可溶性メソテリン関連蛋白 SMRP の臨床的有用性の検討：多施設共同評価試験の結果。肺癌 47 (5) : 448, 2007.
- 28) 中野孝司：中皮腫の臨床像と診断。Medical Science Digest 33 (6) : 887—890, 2007.
- 29) 上坂亜由子, 福岡和也, 栗林康造, 他：悪性中皮腫と各種肺疾患における血清 SMRP (Soluble Mesothelin-related Protein) 濃度とその測定意義について。日本癌学会総会記事 65 : 393—394, 2006.
- 30) 平島智徳, 福岡和也, 樋田豊明, 他：悪性胸膜中皮腫 (MM) における可溶性メソテリン関連蛋白 SMRP の臨床的有用性の検討：多施設共同評価試験の結果。肺癌 47 (5) : 448, 2007.
- 31) 上坂亜由子, 村上亜紀, 山田秀哉, 他：血清 SMRP (Soluble Mesothelin-related Protein) の上昇を認めた呼吸器疾患の検討。日本呼吸器学会雑誌 44 (増) : 240, 2006.
- 32) 福岡和也, 上坂亜由子, 栗林康造, 他：血清 SMRP (Soluble Mesothelin-related Protein) は悪性中皮腫の新しいバイオマーカーとなり得るか？。日本呼吸器学会雑誌 44 (増) : 240, 2006.
- 33) 安光亮洋, 福岡和也, 寺田貴普, 他：悪性胸膜中皮腫における特殊光内視鏡を導入した胸腔鏡検査の有用性に関する検討。気管支学 30 : S144, 2008.
- 34) 上坂亜由子, 福岡和也, 三宅光富, 他：中皮腫に対する蛍光観察 (AFI) および狭帯域観察 (NBI) を用いた胸腔鏡検査の試み。気管支学 30 (1) : 5—12, 2008.
- 35) 辻村 亨, 佐藤鮎子, 鳥井郁子, 他：早期悪性胸膜中皮腫病理診断の問題点と対策。肺癌 47 (5) : 448, 2007.
- 36) 辻村 亨, 鳥井郁子, 佐藤鮎子, 他：悪性胸膜中皮腫における遺伝子異常 診断応用への可能性。日本病理学会誌 97 (1) : 210, 2008.
- 37) 福岡和也, 辻村 亨, 玉置知子, 他：胸膜疾患に対する診断の開発 早期悪性胸膜中皮腫の病理診断における遺伝子発現解析の有用性。気管支学 30 : S113, 2008.
- 38) 村上亜紀, 福岡和也, 平山倫子, 他：悪性胸膜中皮腫におけるゲノムコピー数異常の検討。肺癌 48 (5) : 509, 2008.
- 39) 長谷川誠紀, 田中文啓, 山中竹春, 他：悪性胸膜中皮腫の治療戦略 欧州と我が国の臨床試験の現状と対策 悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の多施設共同臨床試験 (科学技術振興調整費)。肺癌 48 (5) : 442, 2008.
- 40) 田中文啓, 橋本昌樹, 多久和輝尚, 他：悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現況 悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療。日本外科系連合学会誌 33 (3) : 453, 2008.
- 41) 田中文啓, 長谷川誠紀, 岡田守人, 他：悪性胸膜中皮腫治療戦略と中皮腫登録の現状と課題 切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する妥当性試験。肺癌 47 (5) : 473, 2007.
- 42) 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人, 中野孝司：我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状。肺癌 48 (2) : 93—96, 2008.
- 43) Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, et al: A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. Jpn J Clin Oncol 39 (3): 186—188, 2009.
- 44) Hasegawa S, Tanaka F: Malignant mesothelioma: current status and perspective in Japan and the world. Gen Thorac Cardiovasc Surg 56 (7): 317—323, 2008.
- 45) Ito A, Hagiya M, Mimura T, et al: Expression of cell adhesion molecule 1 in malignant pleural mesothelioma as a cause of efficient adhesion and growth on mesothelium. Lab Invest 88 (5): 504—514, 2008.
- 46) Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, et al: Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 7 (1): 102—106, 2008.
- 47) Mimura T, Ito A, Sakuma T, et al: Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. Cancer 109 (5): 933—938, 2007.
- 48) 福岡和也, 田中文啓, 辻村 亨, 他：中皮腫の克服を目指して 基礎と臨床の最前線 悪性胸膜中皮腫 我が国における多施設共同臨床試験と中皮腫登録の現状。日本臨床細胞学会雑誌 47 (s2) : 375, 2008.
- 49) 福岡和也, 栗林康造, 安光亮洋, 他：悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘除術前導入化学療法の実状と展望。日本癌治療学会誌 43 (2) : 803, 2008.
- 50) 中野孝司, 福岡和也, 栗林康造, 他：悪性中皮腫の診断・治療の進歩 悪性胸膜中皮腫の臨床診断と治療戦略。気管支学 30 : S97, 2008.
- 51) 福岡和也, 栗林康造, 三宅光富, 他：未治療悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有効

- 性と安全性の検討. 肺癌 47 (5) : 490, 2007.
- 52) 福岡和也：悪性胸膜中皮腫 治療戦略と中皮腫登録の現状と課題 切除不能悪性胸膜中皮腫に対する臨床試験. 肺癌 47 (5) : 472, 2007.
- 53) Yamada T, Yano S, Ogino H, et al: Lysophosphatidic acid stimulates the proliferation and motility of malignant pleural mesothelioma cells through lysophosphatidic acid receptors, LPA1 and LPA2. *Cancer Sci* 99 (8): 1603—1610, 2008.
- 54) Yokoyama T, Osada H, Murakami H, et al: YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Carcinogenesis* 29 (11): 2139—2146, 2008.
- 55) Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, et al: Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci* 98 (3): 438—446, 2007.
- 56) Usami N, Fukui T, Kondo M, et al: Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients. *Cancer Sci* 97 (5): 387—394, 2006.
- 57) 関戸好孝：悪性胸膜中皮腫の分子生物学と分子標的. がん分子標的治療 5 (3) : 180—186, 2007.
- 58) Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, et al: Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100 (14): 996—1002, 2008.
- 59) Zhong Y, Onuki J, Yamasaki T, et al: Genome-wide analysis identifies a tumor suppressor role for aminoacylase 1 in iron-induced rat renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 30 (1): 158—164, 2009.
- 60) Toyokuni S: Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrototoxic disease. *Cancer Sci* 100 (1): 9—16, 2009.
- 61) Jiang L, Nagai H, Ohara H, et al: Characteristics and modifying factors of asbestos-induced oxidative DNA damage. *Cancer Sci* 99 (11): 2142—2151, 2008.
- 62) Toyokuni S: Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis. *Nagoya J Med Sci* 71: 1—10, 2009.
- 63) 豊國伸哉, 蔣麗, 吉原美奈子, 他：アスベスト誘発中皮腫発がん機構の解明. 肺癌 48 (5) : 469, 2008.
- 64) 豊國伸哉：酸化ストレス発がん 動物モデルからアスベスト発がんまで. 日本体質医学会雑誌 70(2) : 148, 2008.
- 65) 豊國伸哉：悪性中皮腫の克服に向けて 鉄を視点とするアスベスト発癌の解明と予防・診断・治療への応用の可能性. 肺癌 47 (5) : 448, 2007.
- 66) 大槻剛巳, 前田 恵, 三浦由恵, 他：珪酸・アスベストの免疫系への影響. 日本職業災害医学会誌 55 (3) : 113—120, 2007.
- 67) 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.
- 68) Murakami S, Nishimura Y, Maeda M, et al: Cytokine alteration and speculated immunological pathophysiology in silicosis and asbestos-related diseases. *Environ Health Prev Med* (in press).
- 69) Miura Y, Nishimura Y, Maeda M, et al: Immunological alterations found in mesothelioma patients and their experimental evidences. *Environ Health Prev Med* 13: 55—59, 2008.
- 70) Maeda M, Miura Y, Nishimura Y, et al: Immunological changes in mesothelioma patients and their experimental detection. *Clin Med: Circ, Resp Pulm Med* 2: 11—17, 2008.
- 71) Otsuki T, Maeda M, Murakami S, et al: Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol* 4 (4): 261—268, 2007.
- 72) Nishimura Y, Nishiike-Wada T, Wada Y, et al: Long-lasting production of TGF- β 1 by alveolar macrophages exposed to low doses of asbestos without apoptosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 20 (4): 661—667, 2007.
- 73) Nishimura Y, Miura Y, Maeda M, et al: Expression of the T cell receptor V β 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.
- 74) 大槻剛巳：アスベストの健康障害 発癌予防分子標的の検索. 医学のあゆみ 217 (2) : 225—226, 2006.

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, Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

From the Special Session of the “Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-13-3-1)” Entitled “Malignant Mesothelioma” in the 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Occupational Medicine and Traumatology
~Brief Overview and Approaches from the Basic Science~

Takemi Otsuki¹⁾²⁾, Takashi Nakano¹⁾³⁾, Seiki Hasegawa¹⁾⁴⁾, Morihito Okada¹⁾⁵⁾, Tohru Tsujimura¹⁾⁶⁾, Yoshitaka Sekido¹⁾⁷⁾, Shinya Toyokuni¹⁾⁸⁾, Hiroshi Nishimoto¹⁾⁹⁾, Kazuya Fukuoka¹⁾³⁾ and Fumihiro Tanaka¹⁾⁴⁾

¹⁾Project member of the “Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-13-3-1)” entitled “Comprehensive approach on asbestos-related diseases”

²⁾Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

³⁾Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

⁴⁾Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine

⁵⁾Department of Surgical Oncology, Research Institution for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

⁶⁾Department of Pathology, Hyogo College of Medicine

⁷⁾Division of Molecular Oncology, Aichi Cancer Center Research Institute

⁸⁾Department of Pathology and Biological Responses, Graduate School of Medicine, Nagoya University

⁹⁾Statistics and Cancer Informative Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

Since the summer of 2005, it has become widely known in the general population that there exists an enormous medical and social issue in Japan concerning asbestos, and that this substance causes asbestos-related diseases such as asbestosis, lung cancer, and malignant mesothelioma not only in workers of factories handling asbestos, but also in residents who live near such factories. One of the medical approaches to this issue was the commencement in July, 2006 of the project entitled “Comprehensive approach on asbestos-related diseases” and supported by the “Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (H18-13-3-1)”. The project member has participated in many scientific and medical meetings, including annual meetings of the Japanese Society of Occupational Medicine and Traumatology. In this article, we briefly summarize the projects such as case-registration and clinical trials, including a feasibility study of the effects of induction using pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation on malignant pleural mesothelioma, and basic research concerning translational aspects.

(JJOMT, 58: 1—8, 2010)