

## 珪肺症例における自己免疫異常の検出

## —血清可溶性インターロイキン2受容体と可溶性CD40リガンドの濃度の意義—

林 宏明<sup>1)</sup>, 西村 泰光<sup>1)</sup>, 前田 恵<sup>1)</sup>, 熊谷 直子<sup>1)</sup>  
 村上 周子<sup>1)</sup>, 三浦 由恵<sup>2)</sup>, 草加 勝康<sup>3)</sup>, 浦上 更三<sup>4)</sup>  
 大槻 剛巳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>川崎医科大学衛生学

<sup>2)</sup>九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野

<sup>3)</sup>草加病院

<sup>4)</sup>日生浦上医院

(平成21年5月7日受付)

**要旨：**珪肺症例では肺病変のみならず自己寛容の破綻が生じ、慢性関節リウマチや強皮症の合併が知られている。これらの自己免疫異常の血清学的な指標として可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) や可溶性CD40リガンド (sCD40L) が有用かどうかを健常人、珪肺症例、強皮症症例で検討した結果を総括して、珪酸の制御性T細胞や活性化T細胞など、自己寛容の破綻に関連する細胞群への影響について概説する。

(日職災医誌, 58: 45—51, 2010)

## —キーワード—

珪肺症, 自己免疫異常, sIL-2R, sCD40L

## 1. 緒 言

珪肺症は、珪酸(シリカ: SiO<sub>2</sub>)の粉じんを吸入することによって生じる不可逆的な肺の線維化である<sup>1)~4)</sup>。さらに珪肺症では自己免疫異常が生じることが知られている<sup>5)6)</sup>。Caplan症候群として知られる慢性関節リウマチとの合併<sup>7)8)</sup>や強皮症の合併などは成書にも記され、また、多くの報告や総説がなされている<sup>9)~16)</sup>。加えて豊胸術などでシリコン ([SiO<sub>2</sub>-O]<sub>n</sub>) を体内に持つ症例でも、同様の自己寛容の異常が報告されており<sup>17)18)</sup>、珪酸はヒトの免疫系に作用して自己寛容の破綻を惹起すると考えられる。そして、この機序を検討することは、原因の同定が十分ではない自己免疫疾患の発症機転を考える上でも重要であると思われる。

我々は、従来、この観点により珪肺症例における自己免疫異常についてリンパ球の細胞死に重要なFas受容体に関連した変化について検討を重ねてきた<sup>19)~23)</sup>。その結果、珪酸の曝露はリンパ球でのFasのメッセンジャーRNAの翻訳においてalternative splicingを生じやすく<sup>24)25)</sup>、活性化したリンパ球がその終息のためにオートクリンあるいはパラクリン機構で活性化に伴う細胞死(AICD; Activation induced cell death)を生じる際<sup>26)</sup>に、

death receptor/細胞死受容体であるFasとそのリガンドとの結合を細胞外でalternative splicingによって産生された可溶性Fas分子が阻害し<sup>24)25)</sup>、おそらく、自己認識クロンの細胞死の回避によって過剰なこれらのクロンの体内での生存が一つの要因であろうと考えられた。

また、これらFas分子に関連する実験室レベルでの免疫異常に関与すると考えられる項目は呼吸器病変の進行とは別枠の変化として捉えることが可能で、一部の症例では珪酸曝露後に呼吸器障害よりも免疫異常の方向で病態が出現する傾向にあることが判明した<sup>21)27)</sup>。

これらのことより、血清可溶性Fas分子の濃度などは珪肺症における免疫異常の指標として考えることが出来るのだが、最近、自己免疫異常の検出において血清中の可溶性インターロイキン(interleukin: IL)2受容体(sIL-2R)や可溶性CD40リガンド(sCD40L)の有用性が報告されてきている。本稿では珪肺症例における血清sIL-2RとsCD40Lの測定とともにその意義について概要を紹介する。

## 2. sIL-2RとsCD40L

血清中のsIL-2Rについて当初臨床的意義は、血液リンパ系の悪性腫瘍での高値として報告された<sup>28)~31)</sup>。成人T

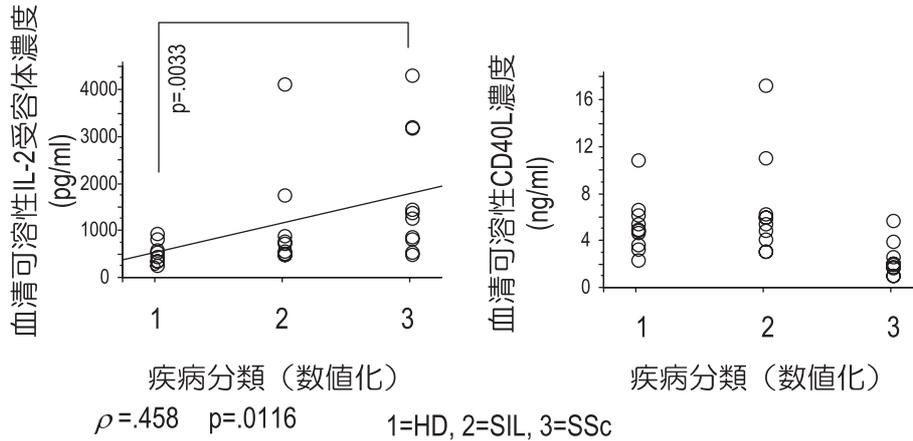


図1 血清 sIL-2R (可溶性 IL-2 受容体) 値と疾患群の群間比較ならびに疾患群を免疫異常の進行状況として数値化した場合の相関. 結果の理解をよくするため血清 sIL-2R は対数値で表してある. 群間比較では, HD (健康人) と SIL (珪肺症例) の間では, SIL が高値である傾向は認められるが統計学的に有意ではなかった. しかし, SSc (強皮症) 群は有意に HD に比し高値であった. また, HD → SIL → SSc と免疫病態が進行すると仮定して, 1 → 2 → 3 と数値化すると SSc に向かうほど血清 sIL-2R 値は高値となる相関が得られた.

細胞性白血病リンパ腫の症例やヘアリー細胞白血病の症例において血清 sIL-2R が上昇し, 病勢とも合致するという所見であった<sup>(28)~(30)</sup>. さらに最近では, 自己免疫疾患において血清中で高値を示すことが報告されている<sup>(31)</sup>. すなわち, 特に T 細胞における異常増殖・腫瘍性増殖やウイルス感染や炎症亢進などによる活性化によって過剰に産生されると考えられている. 慢性的な T 細胞の活性化の病態の一つに自己免疫疾患があると考えられ, 実際に強皮症や SLE などでの高値が知られてきている<sup>(31)</sup>.

一方 sCD40L については, CD40L が活性化ヘルパー T リンパ球や好塩基球・マスト細胞に表出する膜タンパク質であり, その受容体である CD40 は腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーに属する膜タンパク質で, B リンパ球や単球・上皮細胞などに発現していることが知られている<sup>(32)~(35)</sup>. CD40L と CD40 の相互作用は, B 細胞の分化・増殖や T 依存性抗原に対する抗体の産生を促進し, また B 細胞のアポトーシスを抑制することから, CD40L の可溶性型である sCD40L は体内に循環し同様な活性を示すと考えられている. すなわち, T 細胞が何らかの抗原によって活性化された状態では多く産生される可能性があるという解釈である. 実際に臨床研究では, B 細胞リンパ腫や悪性骨腫瘍の患者で血中の sCD40L 濃度が上昇していること<sup>(33)</sup>, また最近では, 心筋梗塞や心臓発作・うっ血性心不全, 心血管壊死などの心血管系疾患の患者で sCD40L の血中濃度が上昇していることが報告され注目を集めている<sup>(32)~(35)</sup>.

### 3. 珪肺症における sIL-2R と sCD40L の測定

珪肺症における sIL-2R と sCD40L の測定に関する詳細はそれぞれに報告している<sup>(36)(37)</sup>. 症例は岡山県備前市における耐火煉瓦工場の作業員であり, じん肺法に基づい

て管理 2 以上となっている症例である. sIL-2R と sCD40L の測定は川崎医科大学の倫理委員会にて承認され, インフォームドコンセントを得た症例からのみ検体の採取を行った. また統計学的な解析にて, 胸部レ線分類は国際労働機関 (ILO) の分類に準じて行われ, 数値化については異常なしを「0」とした上でレ線分類 1, 2, 3, 4a, 4b および 4c を 2~7 とした. 自覚的呼吸困難は Hugh-Jones の分類を軽度から重度へ 1~4 として解析した. 免疫学的項目のうち特殊な項目として, 血清の抗核抗体値は MBL 社 (名古屋) の MESACUP ANA TEST を, 血清可溶性 Fas 分子, 血清 sIL-2R そして血清 sCD40L についても同社の EILSA キットを用いて測定した<sup>(36)(37)</sup>.

統計学的処理については, 本稿で紹介する血清 sIL-2R の健康人 (healthy donors: HD) (10 人, 年齢  $60.6 \pm 5.8$  歳, 男:女 = 6:4), 珪肺症 (SIL) (10 人,  $74.4 \pm 8.7$  歳, 男:女 = 7:3) ならびに陽性疾患対照として川崎医科大学附属病院皮膚科に通院中の強皮症症例 (SSc) (10 人,  $50.8 \pm 13.3$  歳, 男:女 = 2:8) について, 群間比較はそれぞれの群で比較し, また相関については上記疾病群について HD → SIL → SSc と自己寛容の破綻が進行すると想定し, それぞれ HD = 1, SIL = 2, SSc = 3 と数値化して解析した<sup>(36)(37)</sup>.

HD 群は慢性疾患や生活習慣病の罹患もなく定期的な薬剤の服用もしていない健康人を選択した. また SSc 群についてはステロイド剤の服用歴, 治療歴, 検体採取時の病勢については不問としたが, 外来通院中の症例より検体を得たため, おおむね小康状態にある症例であった. ただし, 血清学的免疫学異常については全症例が依然有している状態であった.

なお, SSc を疾患陽性対照とした理由は「緒言」にも記した様に珪肺症における自己免疫異常としてよく知られ

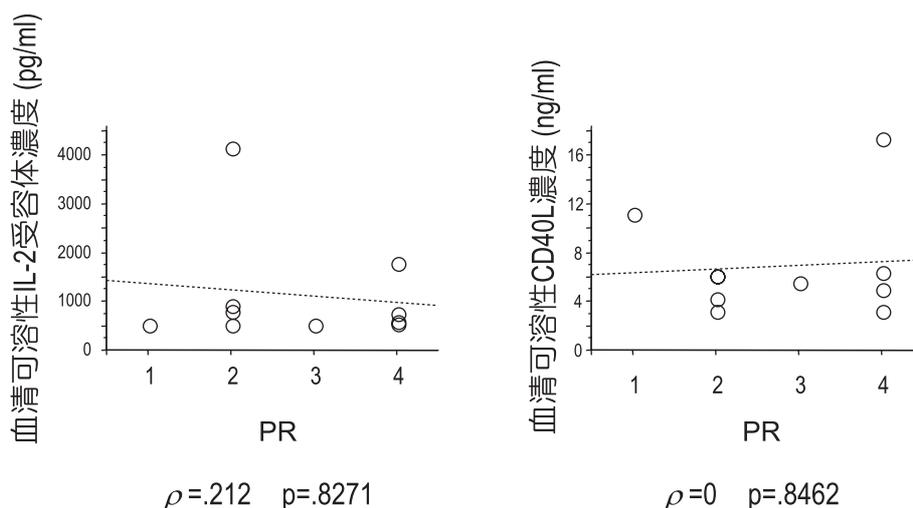


図2 珪肺症例における臨床 X 線分類 (PR) と血清 sIL-2R および血清 sCD40L の相関。

ていること<sup>6)~18)</sup>、また我々の検討で、SIL 例で SSc 特異的な抗トポイソメラーゼ I 抗体が検出されたり<sup>38)</sup>、類似の HLA タイプの優位性が判明したことにより<sup>39)40)</sup>、SIL 例の自己免疫異常の向う方向性として SSc が典型的であると判断したことによる。

#### 4. 結果とその解釈

珪肺症例における血清 sIL-2R の測定については、図 1 に示すように HD と SSc の間では有意に SSc で高値である結果となったが、HD と SIL の群間比較は有意差を呈するには至らなかった<sup>36)</sup>。しかし、これらの疾患群を 1→3 と数値化するとその相関は有意でこの順で高値を示すことが判明した。一方、sCD40L については強皮症での高値なども報告されてはいるが、我々の検討ではそれも明白ではなく、また、SIL と HD の間にも有意差は示されなかった<sup>37)</sup>。

珪肺症は肺線維化を来しやすい病態なので、ILO の X 線分類 (PR) の度合と今回測定した sIL-2R や sCD40L が関連するかどうかを、症例が少ないので、まずは PR を数値化して相関で検討した。図 2 に示すように、どちらの血清指標も PR との相関は無く、これらは主に珪酸曝露に伴う指標ではないか、と考えられた。続発性気管支炎などが多い珪肺症であるが、今回の症例では炎症所見との比較は残念ながら不能であった。この点は、今後検討していきたい。

なお、今回の指標が免疫病態を反映していることを統計学的に明らかにする目的で、表 1 に示すように sIL-2R や sCD40L も含めて種々の呼吸器病変関連項目と免疫異常に関連すると想定される項目を集めて因子分析を行ってみると、興味深い結果が示された。因子分析の結果の表示は難解かもしれないが、簡単に説明すると、因子分析は単なるそれぞれの項目の相関のみならずそれらの項目の中で検討した症例において (今回は SIL) 同一のベク

表 1 因子分析の結果

項目	因子 1	因子 2	因子 3
年齢	0.97916	0.27601	0.06296
曝露年数 (年)	-0.05027	-0.01221	0.38142
一秒率 (%)	-0.62279	0.49622	0.20688
% 肺活量	-0.70821	-0.14560	0.20396
胸部 X 線の病型分類 (数値化)	-0.16950	0.12272	-0.89780
自覚的呼吸困難 (数値化)	0.49768	-0.23287	-0.71221
血清 Ig G (mg/d) (対数)	-0.20556	0.90564	0.06658
血清補体価 C4 (mg/dl)	0.00646	0.43799	-0.73200
血清可溶性 Fas (ng/ml)	0.42936	0.57232	0.36309
血清 IL-2 (pg/ml)	0.88604	-0.34320	0.07629
血清可溶性 IL-2R (pg/ml)	-0.05009	0.95234	-0.29647
血清抗核抗体価 ANA	0.74471	0.00927	0.47323
血清抗 Scl-70 抗体価	-0.78648	-0.09121	0.13032
血清抗セントロメア抗体価	0.01392	0.85914	-0.40600
血清可溶性 CD40L (ng/ml)	0.39918	0.83605	-0.00505
寄与率	29.82693	28.15242	18.12474

影付きの部分は、その因子を構成するのに有意に関与している項目を示す。

トルに向かう項目のみを集めて「因子」として提示する解析方法で、数値が±0.4 以上の項目がその因子を形成するのに有意に関連したと考えられ、この数値が高い程強く関連したことが想定される。また、「+」と「-」はその数値の意義を示し、たとえば因子 1 の場合に、年齢は「+0.97916」となっているが、この表の下の欄にある寄与率が約 30% であることを考えると、SIL 症例の 30% 内外では、年齢が高くなると同時に呼吸困難が進行し (自覚的呼吸困難度が「+」方向で 0.4 を越えている)、肺機能検査が悪化し (一秒率も % 肺活量も「-」方向で 0.4 以上である)、免疫異常も進む (抗核抗体が「+」方向など) という病態のベクトルを示す群が存在するという解釈である。

その結果、sIL-2R と sCD40L はいずれも因子 2 の構成項目として抽出され他の因子には関連しなかった。因子

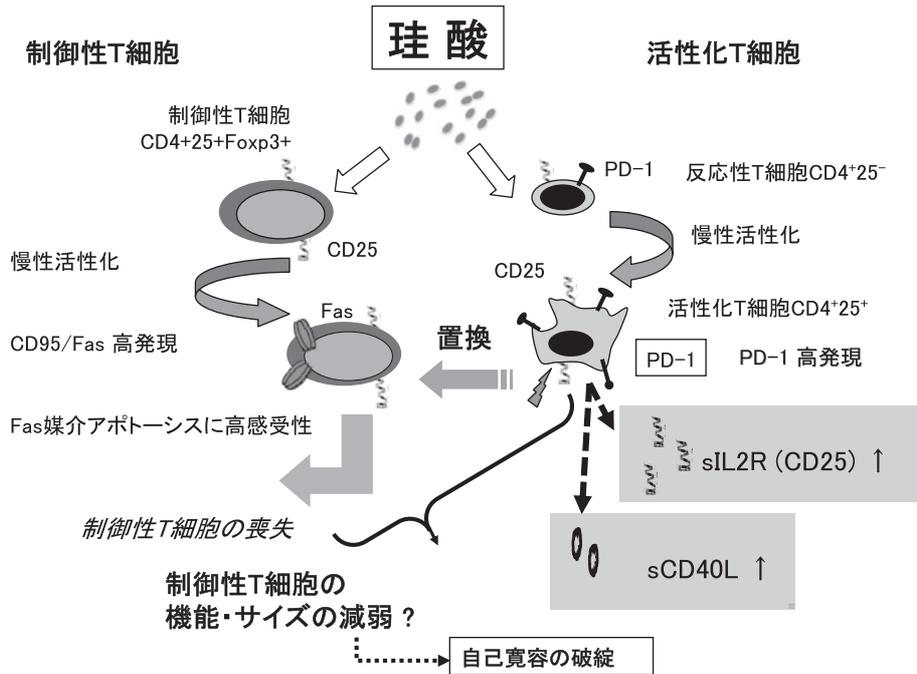


図3 珪酸が制御性 T 細胞ならびに活性化 T 細胞に及ぼす影響の略図。

2は一秒率を除くとすべて免疫異常に関連すると思われる因子で構成されており、IgG・可溶性 Fas・抗セントロメア抗体高値に加えて sIL-2R と sCD40L の高値が、SIL 中 30% 弱の症例において病勢として生じていることを示唆しており、更にこの因子 2 では呼吸器関連項目が抽出されておらず、また年齢も関連しないことを踏まえると、珪酸曝露によって呼吸器病態や経年的な変化とは関係なく、免疫異常が進行する一群が存在することが示唆される。また、これには抗セントロメア抗体が関与しているので強皮症の合併への方向付け（本自己抗体は強皮症で特異的であることが知られているため）が起こっていると考えられる<sup>36)37)</sup>。

ちなみに、因子 3 では抗核抗体以外は呼吸器病態も良好で、免疫異常としても他に特記する事項が見当たらない 20% 弱の症例群を示唆しており、レ線分類上じん肺となっても生体反応として大きな異常がない群であろうと察せられる。

それぞれの因子を要約すると、因子 1 は珪肺症例の 3 割程度の呼吸・免疫の両方の病態が進行している症例、因子 2 は 3 割弱で呼吸病態の進行が著しくないにも関わらず免疫病態に動きが見られる症例、そして因子 3 は 2 割弱の症例でレ線上じん肺症には分類されるものの呼吸・免疫病態ともにそれほど進行のない症例と理解できる。

## 5. 考 察

珪肺症が肺の線維化に伴って呼吸不全が慢性的に進行する疾患であることはいうまでもないが<sup>3)~4)</sup>、免疫異常についても興味深い総説や報告が多く、珪酸曝露によって

生じる自己寛容の異常については自己免疫疾患の病態や発症機序の解明あるいは環境中物質の免疫影響を考える上でも非常に興味深い観点である<sup>41)~44)</sup>。

肺局所においては、珪酸曝露後の処理において肺胞マクロファージなどの異物処理を担う免疫担当細胞がその主体となっており、これらの変化や関係するサイトカインなどについては多くの報告が見られる<sup>45)~49)</sup>。最近では珪酸やその金属塩であるアスベストにおいて、これらの細胞における inflammasome 形成に関連する NALP3 分子の重要性が報告され、その後の IL-1 $\beta$  の産生につながる機序の解明が進んできた印象がある<sup>50)~52)</sup>。

我々は、しかし、局所での免疫担当細胞への影響というよりもむしろ全身を循環する免疫担当細胞への作用について検討を加えてきた。これらの結果の一つとして、珪肺症例における制御性 T 細胞が存在する末梢血の CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> 分画の制御機能の減弱を報告し<sup>50)</sup>、それが珪酸曝露に伴う自己寛容の破綻と合併症としての自己免疫疾患の発症の一因であることを述べた<sup>53)</sup>。現在、珪酸曝露が反応性 T 細胞のみならず制御性 T 細胞に対して何らかの作用をもたらし、総括的に図 3 で示すように制御性 T 細胞の喪失も招いている減少についての詳細な解析を、主に Fas 分子に着目して検討している。

さて、図 3 に示した現象として左半分には上記の制御性 T 細胞が質量ともに減弱していることについて表してあるが、右半分には抗原に反応する T 細胞に対する作用を記してある。以前に我々が報告したように珪酸は実験系において T 細胞を緩やかながら確実に活性化する<sup>54)</sup>。そして、活性化した T 細胞は CD25 を膜表面に表出するようになる。おそらくは制御性 T 細胞の早期の喪失

と相まって、末梢血 CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>分画には活性化 T 細胞が混入し本来の制御性 T 細胞を置換するようになっていると考えられる。その結果、制御性 T 細胞としての機能が減弱するようである。

さらに、活性化した T 細胞が産生する本稿で紹介した sIL-2R や sCD40L は、この過程の中で特に活性化 T 細胞の存在に関連した指標であろうと考えられ、そのことは紹介した結果からも明らかとなってきている。

珪酸曝露症例における臨床的な経過観察の一環として、これらの免疫指標の検討は有意義だと考えられるし、珪酸が免疫担当細胞に対してどのような機序を介してこれらの異常を呈するようになっているのかを解明することは、環境による健康障害のみならず自己免疫疾患の病態の把握にも有用であろうと考える。

謝辞：川崎医科大学衛生学の幡山圭代氏、山本祥子氏、加藤美奈子氏、宮原直織美氏のご協力に感謝します。また本稿で紹介した我々の結果の一部は、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」(H18-1-3-3-1)、文部科学省科学研究費補助金(18390186, 19659153, 20390178)川崎医科大学プロジェクト研究費(18-601, 19-603T, 20-410I, 20-603)ならびに平成 19 年度日本衛生学会若手活性化助成金によって実施されました。

## 文 献

- 濱田 薫, 木村 弘：びまん性肺疾患 じん肺および室内・大気環境汚染による肺疾患 珪肺症, 日本臨床別冊呼吸器症候群 I. 2008, pp 553—555.
- 岸本卓巳：じん肺. 総合臨床 56 (増) : 1026—1031, 2007.
- 荒川 浩明：アスベスト以外の塵肺. 臨床画像 1 : 72—79, 2007.
- 山内淑行, 齊藤芳晃：珪肺症の種類と問題. 成人病と生活習慣病 36 : e745—748, 2006.
- 杉山幸比古：塵肺症と全身性疾患 (Caplan 症候群を含めて). 呼吸器科 9 : 613—617, 2006.
- 海老原勇：粉じん作業と膠原病, 粉じんと健康障害 系統的な免疫疾患としての把握. 初版. 労働科学研究所出版, 1986, 労働科学叢書 78, pp 1—22.
- Caplan A: Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 8: 29—37, 1953.
- Caplan A: Rheumatoid pneumoconiosis syndrome. *Med Lav* 56: 494—499, 1965.
- 津田昌明, 長門 一, 河村七美, 他：珪肺関連 Systemic Sclerosis の 1 例. 皮膚科の臨床 45 : +1597—1600, 2003.
- 森 健一, 武田孝爾, 旗持 淳, 他：石材業者にみられた珪肺症を伴った全身性強皮症. 皮膚病診療 17 : 747—750, 1995.
- 高野 紀子, 太田策啓, 小川法良, 他：珪肺症に合併した強皮症の 1 例. 中部リウマチ 24 : 204—205, 1993.
- 宇垣公晟, 白井孝一, 木本哲夫：珪肺症に合併した全身性進行性強皮症の 1 割検例. 日本災害医学会会誌 12 : 850—854, 1987.
- 岡野 裕, 西海正彦, 佐藤昭雄：珪肺症に続発した強皮症の 1 症例. 医療 11 : 1118—1121, 1983.
- 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.
- Haustein UF, Andereg U: Silica induced scleroderma—clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 25: 1917—1926, 1998.
- Nietert PJ, Silver RM: Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 12: 520—526, 2000.
- Brown SL, Langone JJ, Brinton LA: Silicone breast implants and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc* 53: 21—24, 1998.
- Spiera H, Spiera RF: Silicone breast implants and connective tissue disease: an overview. *Mt Sinai J Med* 64: 363—371, 1997.
- 大槻剛巳：環境因子と自己免疫 珪肺症に見られる免疫調節機構の破綻を中心に. 臨床血液 42 : 184—190, 2001.
- 大槻剛巳：環境因子と自己免疫. 臨床免疫 36 : 330—336, 2001.
- 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 : 30—37, 2005.
- Otsuki T, Maeda M, Murakami S, et al: Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol* 4: 261—268, 2007.
- Otsuki T, Miura Y, Nishimura Y, et al: Alterations of Fas and Fas-related molecules in patients with silicosis. *Exp Biol Med* (Maywood) 231: 522—533, 2006.
- Otsuki T, Sakaguchi H, Tomokuni A, et al: Soluble Fas mRNA is dominantly expressed in cases with silicosis. *Immunology* 94: 258—262, 1998.
- 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: 303—309, 1997.
- 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.
- 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: 407—411, 1999.
- 島内隆寿, 戸倉新樹：可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R). 皮膚科の臨床 48 : 1303—1307, 2006.
- Zerler B: The soluble interleukin-2 receptor as a marker for human neoplasia and immune status. *Cancer Cells* 3: 471—479, 1991.
- Nelson DL, Kurman CC: Targeting human IL-2 receptors for diagnosis and therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 206: 309—311, 1994.
- Witkowska AM: On the role of sIL-2R measurements in rheumatoid arthritis and cancers. *Mediators Inflamm* 2005: 121—130, 2005.
- 久米典昭：可溶性 LOX-1 と可溶性 CD40L. *The Lipid* 18 : 465—470, 2007.
- Komura K, Sato S, Hasegawa M, et al: Elevated circulat-

- ing CD40L concentrations in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 31: 514—519, 2004.
- 34) Ferroni P, Guadagni F: Soluble CD40L and its role in essential hypertension: diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 8: 194—202, 2008.
- 35) Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Badimon JJ, et al: Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease. *Thromb Haemost* 90: 377—384, 2003.
- 36) Hayashi H, Maeda M, Murakami S, et al: Soluble interleukin-2 receptor as an indicator of immunological disturbance found in silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22: 53—62, 2009.
- 37) Hayashi H, Nishimura Y, Maeda M, et al: Is soluble CD40 ligand an indicator of immunopathological disturbance in silicosis patients? *Kawasaki Med J* 35: 2009 (in press).
- 38) Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, et al: Autoantibodies detectable in the sera of silicosis patients. The relationship between the anti-topoisomerase I antibody response and HLA-DQB1\*0402 allele in Japanese silicosis patients. *Sci Total Environ* 270: 141—148, 2001.
- 39) 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-DQs1 domain? *Arthritis Rheum (lett)* 44: 491—492, 2001.
- 40) Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, et al: Different distribution of HLA class II allele in anti-topoisomerase I autoantibody responders among silicosis and systemic sclerosis patients with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain. *Immunobiol* 204: 458—465, 2001.
- 41) Uber CL, McReynolds RA: Immunotoxicology of silica. *Crit Rev Toxicol* 10: 303—319, 1982.
- 42) Steenland K, Goldsmith DF: Silica exposure and autoimmune diseases. *Am J Ind Med* 28: 603—608, 1995.
- 43) Shanklin DR, Smalley DL: The immunopathology of silicosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. *Immunol Res* 18: 125—173, 1998.
- 44) Stratta P, Canavese C, Messuerotti A, et al: Silica and renal diseases: no longer a problem in the 21st century? *J Nephrol* 14: 228—247, 2001.
- 45) Thakur SA, Hamilton RF Jr, Holian A: Role of scavenger receptor a family in lung inflammation from exposure to environmental particles. *J Immunotoxicol* 5: 151—157, 2008.
- 46) Hamilton RF Jr, Thakur SA, Holian A: Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med* 44: 1246—1258, 2008.
- 47) Scheule RK, Holian A: Immunologic aspects of pneumoconiosis. *Exp Lung Res* 17: 661—685, 1991.
- 48) Thakur SA, Beamer CA, Migliaccio CT, Holian A: Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Sci* 108: 462—471, 2009.
- 49) Thakur SA, Hamilton R Jr, Pikkarainen T, Holian A: Differential binding of inorganic particles to MARCO. *Toxicol Sci* 107: 238—246, 2009.
- 50) Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al: Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 320: 674—677, 2008.
- 51) Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, et al: The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 9035—9040, 2008.
- 52) Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al: Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 9: 847—856, 2008.
- 53) 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: 357—368, 2006.
- 54) 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: 145—152, 2005.

---

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

### Detection of Dysregulated Self-tolerance in Silicosis: The Significance of Soluble IL-2 Receptor and Soluble CD40 Ligand in Serum

Hiroaki Hayashi<sup>1)</sup>, Yasumitsu Nishimura<sup>1)</sup>, Megumi Maeda<sup>1)</sup>, Naoko Kumagai<sup>1)</sup>, Shuko Murakami<sup>1)</sup>,  
Yoshie Miura<sup>2)</sup>, Masayasu Kusaka<sup>3)</sup>, Kozo Uragami<sup>4)</sup> and Takemi Otsuki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup>Division of Molecular and Clinical Genetics, Department of Molecular Genetics,  
Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

<sup>3)</sup>Kusaka Hospital

<sup>4)</sup>Hinase Uragami Iin

The patients with silicosis not only suffer from respiratory disturbance, but also dysregulation of self-tolerance. In this review, the effects of silica on regulatory and reactive T cells are overviewed. In addition to this overview, we also describe in detail whether or not serum soluble interleukin-2 receptor and soluble CD40 ligand levels should be considered the immunological markers in silicosis patients.

(JJOMT, 58: 45—51, 2010)