

「中皮腫—アスベストからナノマテリアルまで—」

樋野 興夫 (順天堂大学医学部 病理・腫瘍学 教授)

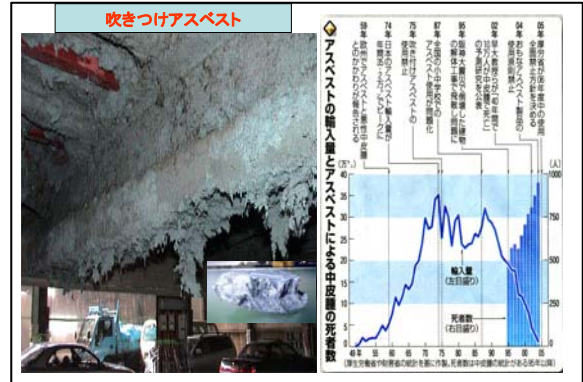


経歴: 1981年 (財)癌研究会癌研究所病理部
 1984年-1985年 米国アインシュタイン医科大学 肝臓研究センター
 1989年-1991年 米国フォクステース癌センター
 1991年 (財)癌研究会癌研究所実験病理部 部長
 2003年 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 教授
 順天堂大学大学院医学研究科 分子病理病態学 教授

賞罰: 昭和 61年 : 日本癌学会奨励賞
 平成 7年 : 日本病理学会学術研究賞
 平成 13年 : 日本実験動物学会賞(安東・田島賞)
 平成 14年 : 癌研究会学術賞
 平成 14年 : 日本病理学賞
 平成 15年 : 高松宮妃癌研究基金学術賞
 平成 16年 : 新渡戸・南原賞
 平成 23年 : 東京都 医師会賞

今日のテーマは「環境発がんを考える」ということですが、「環境発がん」という言葉が一般の方には分らないかもしれません。我々は、「環境発がん」

亡くなった人でも、やはり肺を調べてみるとアスベスト小体があったとの報告があります。ですから我々は、ずいぶん前から曝露されているということになります。

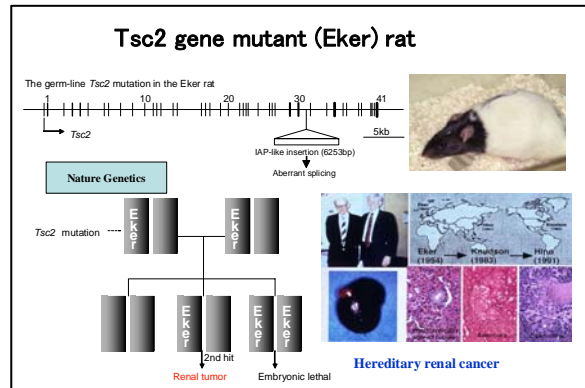


は、「本人の意思とは関係なく曝露されたところに起因するがん」と考えています。「アスベストによる中皮腫」もそうです。先程、杉村先生が話されましたように、1970年代には既に「アスベストによる発がん」は知られていたのです。しかし 2005年のクボタ・ショックが出てきた。「次世代の環境発がん」をどのように考えるか、研究者としてどのように関わることかということが大切なポイントになります。「化学発がんの創始国である日本」としても、これからの「一皮剥けたアジア貢献」に向けても、「環境発がん」は重要なテーマであると思うわけでありです。先日の日本病理学会総会でも「環境発がん、アスベスト、ナノマテリアル」についてのシンポジウムをやったところであります。

今日日本では1年間に中皮腫の発生は1,200人を超えましたけれども、タイでも、ベトナムでも、中国でも、韓国でも発生しています。日本の数よりは少ないのですが、20年後には日本もマキシマムになると予想されていますので、20年後はアジアで増加すると思われる。

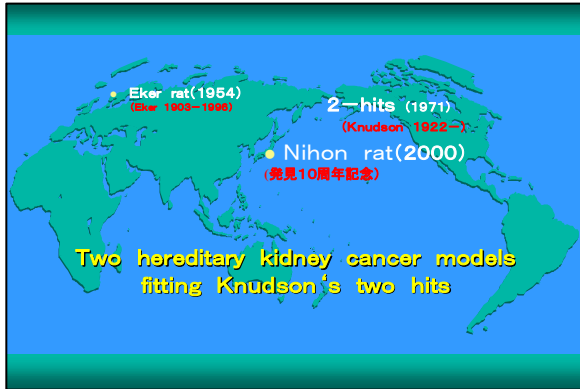
この写真が、アスベストですね。私は田舎で育ちまして、毎日こういう所で遊んでいました。だから私なんかもアスベストまみれだと思いますよ。夜帰った時に、何か洋服がチカチカしていた覚えがあります。中皮腫は図のように増えていますけれど、1970年代から90年代、約30万トンが輸入されています。中皮腫発生はアスベストに曝露されてからだいたい40年ぐらいかかります。今、中皮腫は増えておりますけれども、1970年頃に曝露された人々から発生していることになります。ところがそれ以前に、病院で無作為に病理解剖した肺を調べてみると、アスベストと関係なく

どうして私が中皮腫の研究をやったかということをお話しますと、先程杉村先生が話されました Knudson 先生との出会いに始まります。アメリカで Knudson 先生の

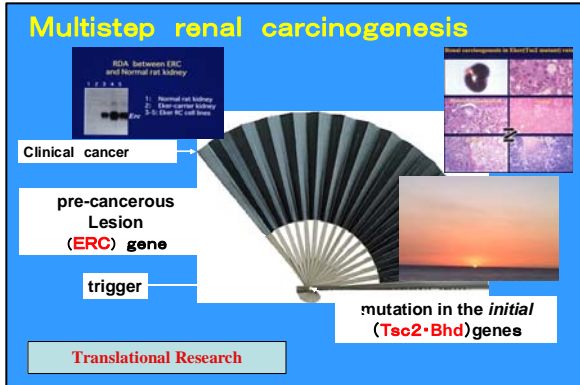


下で、遺伝性腎がんモデル(Eker ラット)の研究をスタートし、帰国後その原因遺伝子(Tsc2)を同定しました。

その研究を通して、日本で発見された別の遺伝性腎がんモデル (Nihon ラット) (今年が発見 10 周年) にも出会い、その原因遺伝子 (Bhd) も同定しました。

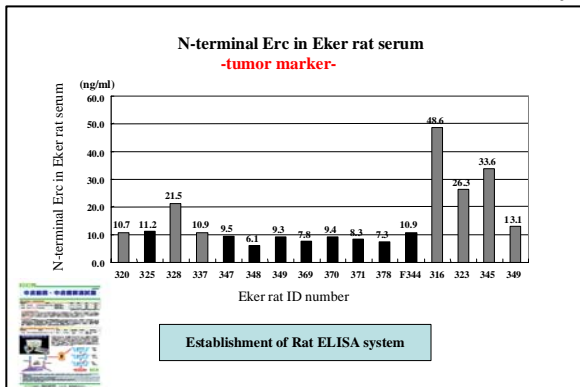


図のように遺伝性のがんは扇の要のようなところに hit が起こり扇が開くようにがんが発症する。しかしそ



の最初のちょっとしたボタンの掛け間違いからがんに至るまでに、どんな遺伝子の変化がおこっているのかを調べている時に新しい遺伝子が見つかりました。Erc (Expressed in renal carcinoma) と命名しました。その遺伝子産物が今日話すアスベスト中皮腫のマーカーになったわけです。

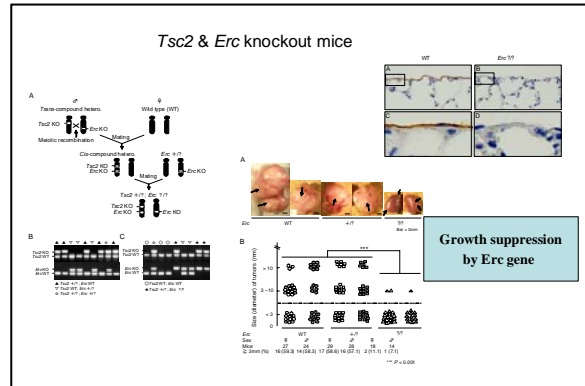
ラットの腎がんの研究をして、全然関係のないヒト中皮腫の研究に繋がる。最近のはやりの言葉で言えば、Translational Research になるわけでありませう。



そのラットの腎がんの血液診断のために ELISA アッセイ系というのを作って、腎臓に腫瘍のあるラットの血液で測ると、この図のように高くなるということが分り、これは血液での診断に使えるのではないかと思っ

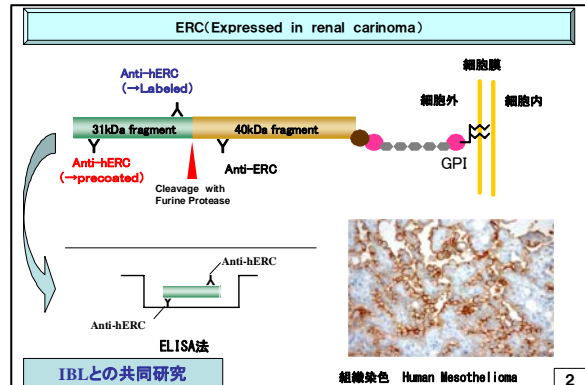
たのです。

Erc 遺伝子を Knock out しますと、がんの芽は同じようにありますけれども、がんは大きくならないということが判明し、これは診断マーカーだけでなく、がんの成長にも関係するだろうということが分りました。



興味あることに普通のマウスでは図のように中皮細胞にこのタンパクが出るのですが、Knock out マウスでは、中皮細胞そのものはあるのですがこのタンパクは存在しない、ということが分りました。その後、ヒトでも、ラットでも、マウスにおいても、中皮腫に関係するということが分ったわけです。

抗体免疫染色でヒトの中皮腫に染まります。



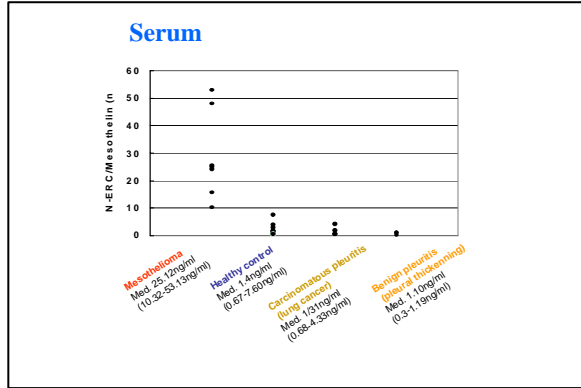
この産物が血中に出てきます。そして血中の濃度を測る ELISA アッセイ系というのを確立しました。

2005 年にクボタ・ショックが出た時に、我々は日本で最初に「アスベスト・中皮腫外来」を順天堂大学で開設しました。私は病理学者でありましたけれども、外

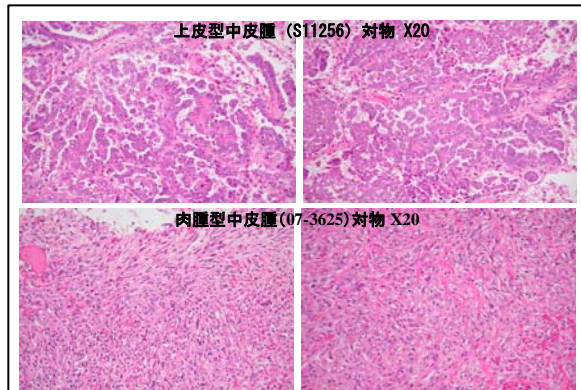
来に出て、問診を行いました。最初の中皮腫の患者さ

んは6ヵ月後にお亡くなりになりました。この写真が中皮腫でありまして、アスベストは、こういう病気を起こすということでもあります。

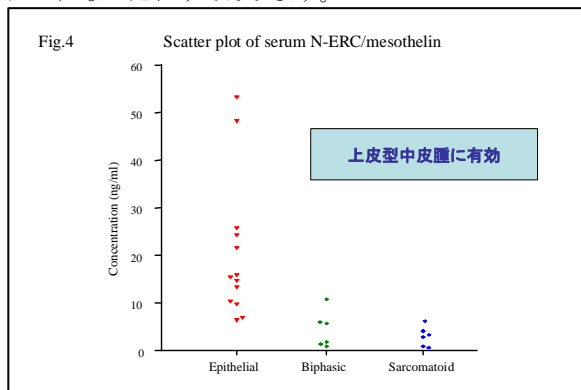
中皮腫の患者さんは血液の値が高い。図のように、他の人より高い。



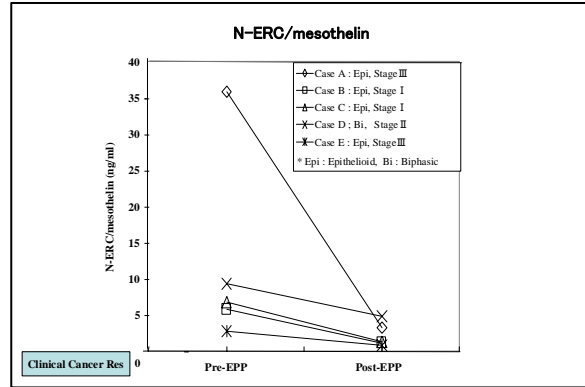
中皮腫には、病理学的には上皮型と肉腫型がありますけれども、上皮型の中皮腫のみで発現しており、肉腫型では発現していない、ということが分りました。



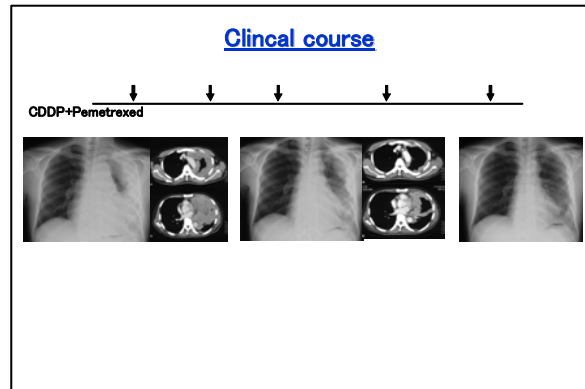
日本は、中皮腫全体の6割は上皮型、2割が肉腫型、混合型が2割ですが、上皮型の腫瘍の診断マーカーになったわけでありまして。



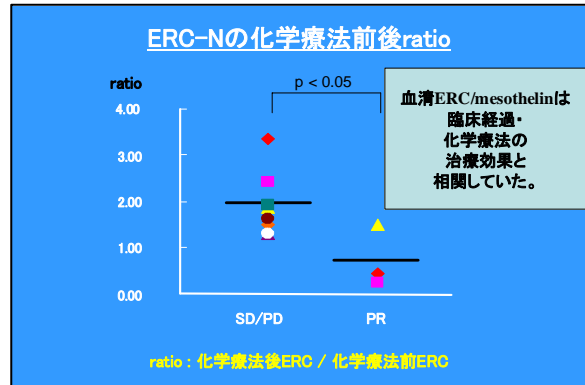
アスベスト中皮腫も、早くわかれば手術ができるわけでありまして、手術しますと図のように血液の値は下がります (呼吸器外科との共同研究)。



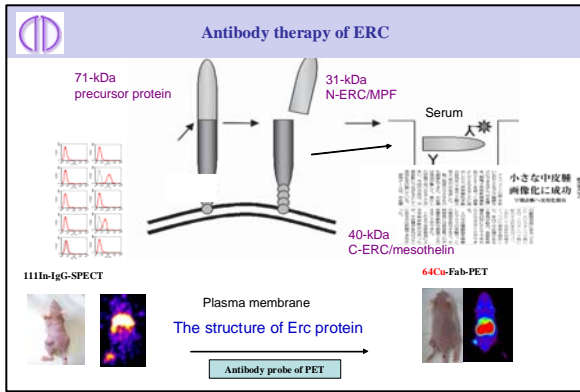
我々は、術後のフォローアップもやっております。早期発見、再発も血液のマーカーで調べています。例えば抗がん剤を投与しますと、この写真の様に効く人はおられます。



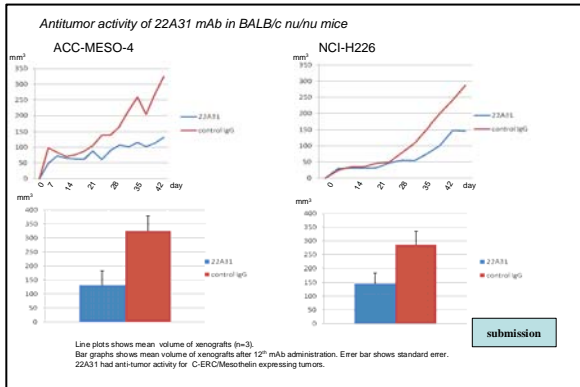
効く人は血液の値も下がってきます。抗がん剤が効いている間はこのように下がっている。ですから臨床経過と治療効果とも関連していた、ということでありまして (呼吸器内科との共同研究)。



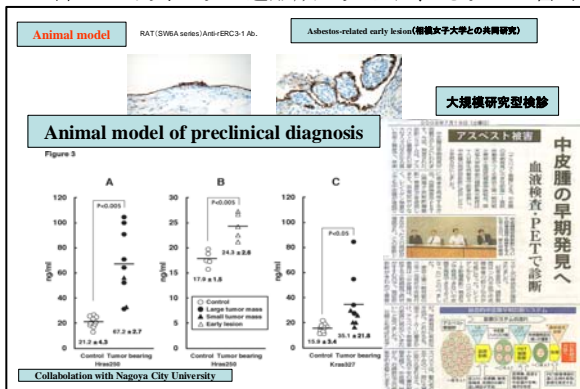
放医研と共同研究でこの抗体を使って、PETで中皮腫を早期発見する技術も開発したのであります。



Erc 産物は膜型のタンパクであります。抗体を作って、抗体を動物に注射しますと腫瘍が小さくなる。そこで治療方法の開発に向けても研究を進めています。



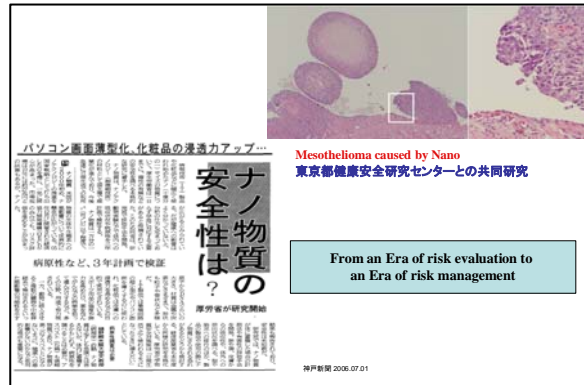
早期の発見ということでもありますから、アスベストによる最初の病変がどのような病変であるのか、今日来ておられます相模女子大の安達先生と共同研究しております。最初にアスベストに曝露されると、中皮の一部この写真ように過形成が見られ、そうして暫く



すると広がってまいります。動物では膀胱がんの系でも高くなります。興味あることに正常の動物に比べてこの図のように early lesion、肉眼的に分らなくても顕微鏡学的に病変が見えるものでも高くなる。つまり preclinical に発症前診断ができるということがわかりました (名古屋市立大学の津田先生との共同研究)。アスベストに曝露された人は日本では何百万人といえますから、そういう人たちの1次スクリーニングをやり、そして血液の数値が高い人を2次スクリーニングとしてCT、場合によってはPET検査を行い、異常が見つかった時に病理学的にバイオプシーをして、そこを捕

らえて診断する。既に我々は、この様なケースを見つけることができました。現在、中皮腫の早期発見に向けて図に示す大規模研究型検診を進めているところがあります。

ナノマテリアルのカーボンナノチューブを投与すると、アスベストと同じような中皮腫が起こる。ナノマテリアルもたくさんの種類がありますが、中にはアスベストのように中皮腫が起こるものがある。今たくさんの物質が使われていますけれども、30年後に障害が出るものがあるか、スクリーニング方法として我々が開発した系で色々な建材を投与した時にこのような病変が出るかどうかを現在研究を進めています。



これは杉村先生の論文から引用したものですけれど、私は、遺伝性のがんを研究し環境発がんの研究に至ったということでもあります。20世紀はがんを作る時代であった。日本は化学発がんの創始国である(1915年)。21世紀はがんを遅らせる研究で、再び世界をリードする時である。我々は「がんの原因論」を明確にし、「がんの制御」の根拠を示し、「がんの進展阻止」の実際を示す。「がんとの共存」ということになりますから、Intentional Delay、故意にがんを遅らせて、40歳でがんになる人を80歳まで延ばし、天寿を全うしてがんが死ぬ、「天寿がん」、ということになります。



この写真が山極勝三郎、吉田富三であります。環境発がんは「がんの原因論」は明確であり、故にその「がんの制御」の根拠を示し、既に曝露されている人たちでも天寿を全うするような方向にもっていきたい。一皮剥けたアジア貢献の時代。科学者としていかにアジアに貢献するか、ということ。「環境発がん」研究が一つのモデルを示しているのではないかと考えております。これが本研究会の目的・使命と考えております。