

アスベスト・中皮腫の実態と診療・検査の実情

Carcinogenesis of Asbestos-related mesothelioma

ひ の おき お
樋 野 興 夫
Okio HINO

はじめに

昨年を振り返ると大きなショッキングな社会問題として、①「アスベスト」、②「マンション耐震強度偽装」がまず挙げられる。昨夏、順天堂大学に「アスベスト・中皮腫外来」が開設されることになるとは、昨年の今頃は全く予期せぬことであった。「アスベスト・中皮腫外来」に関与することになったのも全く偶然であった。そもそも発がん研究者として、①炎症（肝炎ウイルス）による肝発がん、②遺伝による腎発がんをテーマに長年研究を進めてきた。今回の「アスベスト・中皮腫外来」のきっかけは、後者の研究から10年以上前に発見した遺伝子である。何故なら、その後、その遺伝子産物が、中皮細胞に特異的に発現し、さらに血中に分泌されるという性質を有していることが判明し、（株）免疫生物研究所と共同で血中蛋白量の測定法を細々と開発していたからである。そして、中皮腫においては、健常人よりその遺伝子産物が高発現し、血中に多く分泌され、腫瘍マーカーになりうる可能性が示されていたことによる。

I. アスベスト・中皮腫外来の開設

昨年6月29日、いわゆる「クボタ」ショックで「アスベストによる中皮腫」が大々的に報道され、研究が急に注目されることになった。そして順天堂大学の英断を誘い、全国に先駆けて「アスベスト・中皮腫外来」が実現されるに至った。「幅広い守備範囲と速効性」の具体例である。社会貢献とは傍観者にならない態度のことであろう。「タイミ

ングの奇跡」とはこの様なものである。そもそも汚染された環境を原因とする「がん」に冒されることを専門的には「環境発がん」という。古くは1775年、イギリスの外科医ポットの「煤による刺激によって煙突掃除人に陰嚢がんが発生する」という報告に始まる。産業革命に始まる工業化によって我々の生活に入り込んだものだ。「文明の凶器」といわれる所以である。本人の意思と関係なく接触を強いられたことに悲劇性がある。現在のアスベスト問題でも同様である。もう1つの大きな社会問題である「マンション耐震強度偽装」もある意味では、その悲劇性において共通性がある。これから求められることは、リスク評価に加えてリスクマネジメント、コミュニケーションであろう。どのくらいの期間、どのくらいの量に曝露されれば「がん」になる危険があるのか実は曖昧である。発がんに長い期間（20～30年）要することも曖昧さの一因である。過剰に、逆に過少に恐れることは人間として致し方ない。「曖昧なことは曖昧に答えるのが科学的である」、「正当に怖がることはいかに難しいか」に直面する。予見能力についてプロの何たるかが問われる時でもある。いやしくもプロと称されるものはきちっと物事の優先順位が決められるのが従来の姿であったろう。自称プロがプロに非ざることが「現代の病」でなかろうか。

この機を逃さず環境発がんの問題に国家事業として社会全体で真剣に取り組まないと、「将来を示す不吉の兆候が空にある」如く、今後第2あるいは第3のアスベスト問題が必ず起きるであろう。研究者も傍観者にならずに「いばらの道にも」知恵を絞り出す時である。

Ⅱ. リスク評価からリスクマネジメント およびリスクコミュニケーションの時代

アスベスト（石綿）は、天然の繊維状のケイ酸鉱物で、北米特にカナダ・ケベック州に埋蔵量が多く、その代表的産物として白石綿（温石綿）、青石綿あるいは茶石綿がよく知られている。この石綿は絶縁性や不燃性に優れているため断熱剤や塗料などの建築資材、織物、ブレーキライニングやパッドなどに幅広く利用され、古くはエジプトのミイラを包む布としても使用されていた。我が国においても竹取物語に石綿に関する記載がみられ、また、平賀源内は石綿を布にして幕府に献上したとのことである。

アスベストによる健康被害については、1959年に欧州で悪性中皮腫との関係が報告されたのを手始めに、1960年に南アフリカのアスベスト鉱山周辺の住民に中皮腫の発生がみられ職業暴露による影響が懸念された。1971年にはWHOの下部組織である国際がん研究機関（IARC）の専門会議でアスベストの発がん性が指摘され、以降アスベスト（特に青石綿と茶石綿）の使用が欧米各国で規制あるいは禁止されるようになった。我が国ではアスベストの輸入量がピークを迎えた1970年代に建築現場での吹き付けアスベストの使用が禁止され、1980年代には全国各地の小中学校の建物あるいは実験機材（アスベスト金網）へのアスベストの使用が問題となり、その後にアスベスト金網は姿を消した。しかし、現在でもアスベスト（白石綿）は依然として使用されており、全面禁止には至っていない。特に1995年の阪神大震災で倒壊した建物の解体工事でアスベストの飛散が問題視されたが、現在においても建築資材にアスベストを使用した古い公共施設や家屋の解体処理に同様な問題が発生し、ヒト健康影響への懸念は未だに払拭されていない。このようにアスベストの危険性については早くから指摘され認識されているのにも拘わらず、今のこの時期に再びアスベストの問題が勃発したことに対してはリスクマネジメントおよびリスクコミュニケーションが不十分だったと言わざるを得ない。

Ⅲ. Translational research の具体例

中皮腫は胸膜や腹膜にできる悪性腫瘍の1種で、ヒトではアスベストを肺内に吸引することにより発生することが指摘されており、“Asbestoma”と呼んでもよい腫瘍性疾患である（ラットでは、自然発症の中皮腫がある）。しかし、肺内に吸引されたアスベストがどのような機序で肺外壁の胸膜あるいは腹膜に腫瘍を誘発するのかについては謎が多い。アスベストにより誘発される中皮腫は、暴露から発症までの潜伏期間が35年前後と長く、一旦発症したら治療が難しいため早期発見・早期治療が重要である。しかし、現在一般に用いられている診断法は、断層撮影（CTスキャン）あるいは生検材料による診断で、検出された時には既に進行していることが多い。

我々は、遺伝性ラット腎発がんの進行過程で高発現してくる遺伝子（Erc）を以前に発見した¹⁻⁴⁾。このErc遺伝子産物は、血中に分泌され、遺伝性ラット腎がんの血液診断に使用できることを、明らかにした（投稿準備中）。正常ではラットも、ヒトも胸膜や腹膜の中皮に存在することから、中皮腫になれば同蛋白が増加し、ヒト悪性中皮腫においては腫瘍マーカーになりうることが予測された。そこで、ELISA系を（株）免疫生物研究所と共同で中皮腫を血液で診断するキットの開発を行った（図1, 2）（日本経済新聞2005年7月15日夕刊、朝日新聞2005年8月9日付夕刊）。

上述の如く、順天堂大学では、「胆力のある英断」で「アスベスト・中皮腫外来」が全国に先駆けて開設されることになった（朝日新聞、読売新聞2005年8月12日付朝刊、毎日新聞2005年9月8日付朝刊、産経新聞2005年9月11日付朝刊、東京新聞2005年11月20日付朝刊）。

まさに、疾患モデルからヒトへTranslational researchの具体例である。

Ⅳ. ERC/Mesothelin ELISA 測定系

ERCは別名 Mesothelin/MPFの総称でもあり、肺、心臓、胃腸、肝臓などの臓器を包む胸膜・腹膜・心膜などの膜の表面をおおっている中皮細胞

や、中皮腫、卵巣癌、などのがん細胞が作り出す、糖タンパク質である。この ERC タンパク質は、全長 622 アミノ酸、分子量が約 71kDa からなる GPI アンカー型膜タンパク質として発現した後、分解酵素によって、31kDa と 40kDa の断片に分解されることが知られている（図 1）。切断された 40kDa の

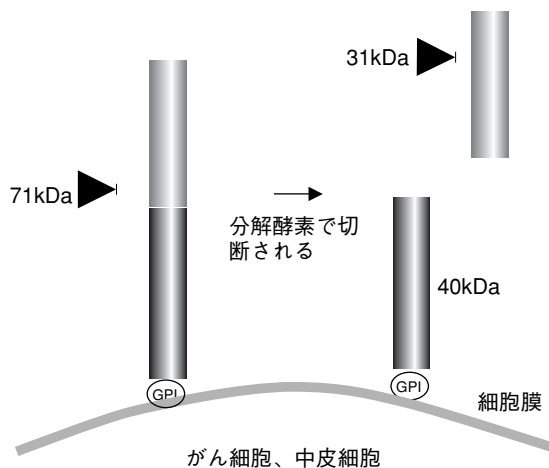


図 1 ERC/Mesothelin

ERC/Mesothelin は、主に、中皮細胞、および中皮腫のがん細胞が産生するタンパク質で、細胞表面に発現し、分解酵素で切断される。

切断された 40kDa の C 末側領域はその C 末端に GPI アンカー領域を含むことから細胞膜に結合した形で残るが、一方、N 末側の 31kDa 断片は可溶性タンパク質として細胞外に分泌される。

C 末側領域はその C 末端に GPI アンカー領域を含むことから細胞膜に結合した形で残るが、一方、N 末側の 31kDa 断片は可溶性タンパク質として細胞外に分泌される。我々は、この 31kDa 断片に着目し、これを検出する ELISA 測定キットの開発を行った。すなわち、31kDa 断片に結合する 2 種類の抗体を作製し、いわゆるサンドイッチ ELISA 法に基づいた測定キットを開発した。これは、一方の抗体を試験用マイクロプレートに固定化し、そこへ患者血清などの検体を反応させ、結合した標的分子（ERC）をさらにもう一方の抗体で挟み込むようにして検出する方法である。

本キットを用いた測定によって、癌由来培養細胞を用いた実験系や健常人血液中においても、一定量の ERC が存在することが明らかになった。さらに、中皮腫と診断された患者血清においては、その存在量が高まることも見いだされてきている。（投稿準備中）。今後の精査によって、本キットでの測定により、中皮腫の進行状況をより早期に診断することが可能になると考える（図 2）。このキットは、アスベスト被害の危険性を有するヒトを対象にしたスクリーニングにも有効であると考えられ、今後は症例を重ね精査することにより中皮腫の早期発見に繋げたい。

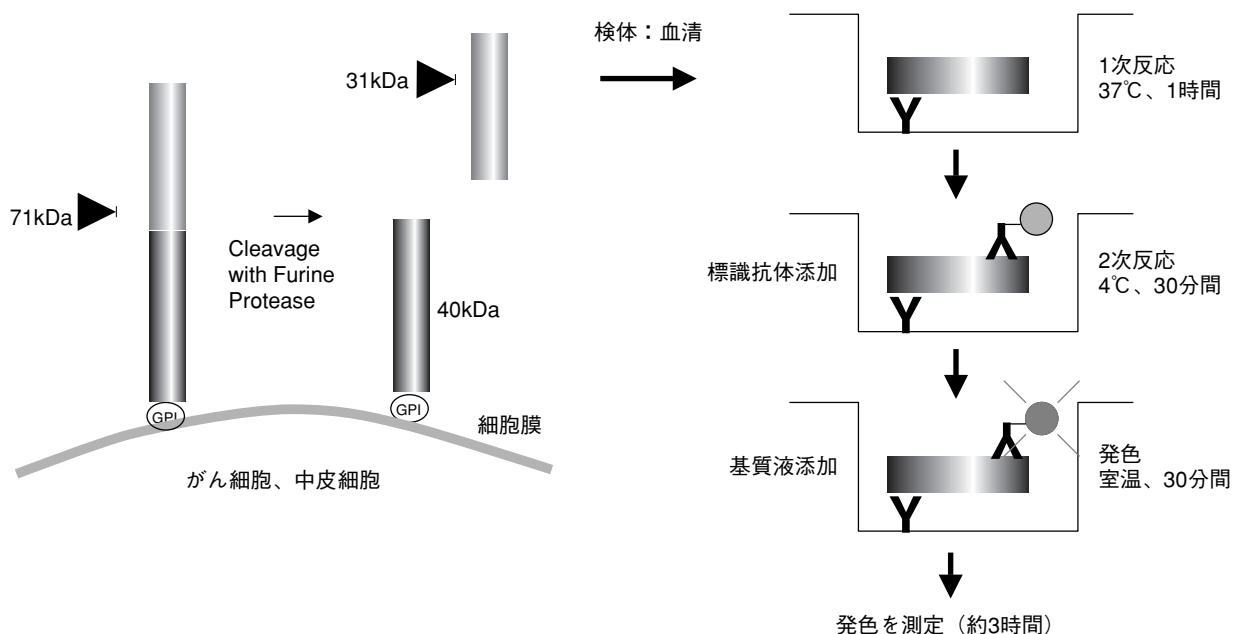


図 2 ERC/Mesothelin の測定方法 - ELISA 測定キット -

V. 住民の継続的追跡調査の体制整備に向けて

今日のアスベストによる健康被害は、アスベストを扱う工場従業員から周辺住民まで広がり、多くのヒトが漠然とした不安に悩まされ、事態は一層深刻化してきている。住民の不安の原因は、どのくらいの期間、どのくらいの量のアスベストに暴露されると中皮腫になる危険性があるのかが曖昧なためである。今こそ政府は、被害者の救済に向け、「アスベスト・中皮腫より発がんを考える」をテーマにした国家プロジェクトを立ち上げるべきであろう。政府が取り組むべき課題は多いが、先ず診療体制の充実が挙げられる。アスベスト暴露から中皮腫の発生までの長い潜伏期間（35年前後）を考慮し、被爆者の継続的追跡調査を行う体制整備が不可欠であり、また、診断から治療まで総合的に引き受ける診療機関の全国的ネットワークが必要であろう。一方、基礎研究面ではアスベストによる中皮腫の発生メカニズムを明らかにすることであり、発がんの仕組みが判れば、根治に難しい中皮腫の治療法に光明が見えてくるはずである^{5~8)}。

VI. がん哲学の時代

「がん哲学」は、総合的に俯瞰的に「がん」について考える学問テーマである。「科学としてのがん学」を学びながら、「がん学に哲学的な考え方を取り入れていく領域がある」との立場に立ち、『がん哲学』が提唱されるゆえんである。そこには、「考え深げな黙想と真摯な魂と輝く目」が要求される。この風貌こそ、現代に求められる「がん学に従事する者の風貌」ではなかろうか。『何かをなす (to do) 前に、何かである (to be) ということをまず考えよ』ということが大事になってくる。

「最も剛毅なる者は最も柔和なる者であり、愛ある者は勇敢なる者である」とは、「高き自由の精神」を持って医療に従事する者への普遍的な真理であろう。「他人の苦痛に対する思いやり」は、医学、医療の根本である。昔の命題は今日の命題であり、また、将来の命題でもある。

20世紀はがんをつくる時代であったが、21世紀は「がんを遅らす」研究で世界をリードする時であ

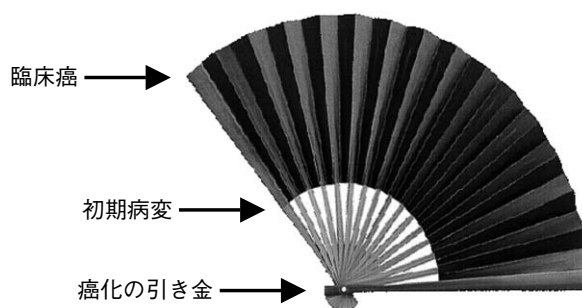


図3

る。発がんの3か条は1) It is not automatic. 2) It has a process. 3) It takes a time.である（がん化の扇論）（図3）。がんの予防・治療の介入が出来る根拠はここにあると考えられる。がん研究の目的は、「ヒトの体に巣食ったがん細胞に介入し、そのヒトの死期を再び未確定の彼方に追いやり、死を忘却させる方法を成就すること」である。また、同時に「ヒトは最後に死ぬという大切な仕事が残っている」ことも忘れてはならない^{9, 10)}。

VII. 「Sense of proportion」

昔って、内村鑑三は「ゼントルマンの為さざること」という文章を残している。それに倣い、抜粋して新たに「プロの為さざること」5箇条を、ここに掲げてみたい。

- (1) 「プロは人をその弱きに乘じて苦しめず」
- (2) 「プロは人に悪意を帰せず」
- (3) 「プロは人の劣情に訴えて事を為さず」
- (4) 「プロは友人の秘密を公にせず」
- (5) 「プロは人と利を争わず」

である。

理念を失い、断片化した知識が、あらゆる分野に横行する現代、いわゆる「科学する心」は、地滑り的に流行はするであろう。しかし、思慮深く、一歩踏み込む胆力を持って、気概のある「批判する心」を持った「プロ」は、そこからは生じないであろう。「プロ」は、ルールが有名無実となり、マニュアルが通用しない時代でも、我慢強く、丁寧に仕上げ、最後には立派に完成するものである。「風激しくて勁草を知る」故事は、時代を超えて、今に生きる。事実を直視し、リアリズムに徹することが要求される。リアリズムに徹するとは、「Grasp of thing」で

ある。研ぎ澄まされた感性を持って、「Sense of proportion」の心で、大小を的確に判断して物事に対処することである。冷静に真偽をかき分ける目を養いたいものである。「根源的な議論」は避けて通れぬ「目下の急務」である。動機は「なすべきことをなそうとする愛」である。

おわりに

最近、リーダーシップ、パートナーシップは、ある意味では、誰でも持ち得よう、大切なことは、オーナーシップ（志）である。「首を回して、周囲を見ることは、誰にでも出来る。しかし、首を伸ばして前途をみることをしない」。時勢を見ることは容易い。難しいのは、何時の時代も「先見の明」である。「具眼の士」勝海舟の言葉が身にしみる今日、この頃である。

文 献

- 1) Hino O., Kobayashi E., Nishizawa M., Kubo Y., Kobayashi T., Hirayama Y., Takai S., Kikuchi Y., Tsuchiya H., Orimoto K. and et al.: Renal carcinogenesis in the Eker rat. *J Cancer Res Clin Oncol* **121** : 602-605, 1995.
- 2) Yamashita Y., Yokoyama M., Kobayashi E., Takai S. and Hino O.: Mapping and determination of the cDNA sequence of the Erc gene preferentially expressed in renal cell carcinoma in the Tsc2 gene mutant (Eker) rat model. *Biochem Biophys Res Commun* **275** : 134-140, 2000.
- 3) Hino O.: Hereditary renal carcinogenesis fitting Knudson's two-hit model: genotype, environment, and phenotype. *Genes Chromosomes Cancer* **38** : 357-367, 2003.
- 4) Hino O.: Multistep renal carcinogenesis in the Eker (Tsc 2 gene mutant) rat model. *Current Molecular Medicine*, **4** : 807-811, 2004.
- 5) 樋野興夫：アスベスト救済。読売新聞「論点」2005年10月27日付。
- 6) 樋野興夫：アスベスト・中皮腫より発がんを考える。新農林技術新聞。2005年12月15日付。
- 7) 樋野興夫，前田雅弘：アスベスト暴露と中皮腫の診断。南江堂，2006（印刷中）。
- 8) 樋野興夫：Asbestos-related mesothelioma (“Asbestoma”)の血液診断。Human Science，2006（印刷中）。
- 9) 樋野興夫：がん哲学ーがん細胞から人間社会の病理を見る。to be 出版，2004。
- 10) 樋野興夫：われ origin of fire たらんーがん哲学余話。to be 出版，2005。