

## 脂肪細胞はアスベストによる中皮腫発症に促進的に作用する

### —予防法・治療法開発への期待—

#### 【ポイント】

- これまでマクロファージと中皮細胞しか議論されていなかったアスベスト発がんにおいて、アスベスト繊維の脂肪細胞への影響を検討した。
- 脂肪細胞がアスベスト繊維を取り込む現象を観察した。
- アスベスト繊維の取り込みは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの異常を引き起こし、この変化は中皮細胞の発がん促進的に作用した。

#### 【概要】

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）生体反応病理学の豊國伸哉（とよくにしんや）教授と周 珊瑚（チュウ シャンフ）大学院生らの研究グループは、アスベスト繊維（石綿）による中皮腫発がん過程において、脂肪細胞がアスベストによる中皮腫発がんに関与することを発見しました。これにより、アスベスト曝露による中皮腫の予防法や治療法の開発が期待できます。

本研究成果は、英国専門誌「Carcinogenesis」（平成 25 年 8 月 5 日付けの電子版）に掲載されました。

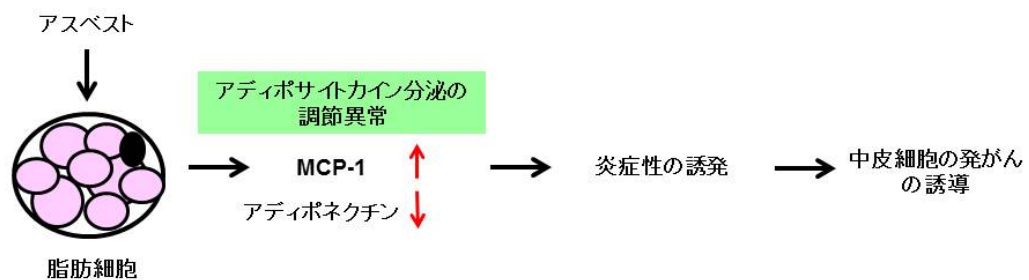
#### 【背景】

工業製品への応用が魅力的な物質も、時に人間の健康へのリスクとなることがある。その1つにアスベスト（石綿）がある。アスベストは「奇跡の鉱物」として、日本では主として輸入によりこれまで合計 1000 万トン以上が使用されてきた。しかしながら、アスベスト吸入から 30〜40 年後に悪性中皮腫や肺がんが引き起こされる事が明らかとなり、現在では「静かな時限爆弾」として恐れられている。中皮腫（悪性中皮腫）は、肺や腹腔内臓器を覆っている中皮細胞ががん化したものである。長い潜伏期のためアスベスト使用が禁止された今も、中皮腫の患者は増加し、2025 年がピークとなることが予測されている。また、今後 40 年間に日本だけでも 10 万人以上の方が死亡すると試算されている。現在、治療法はまだ模索的な段階であり、極めて早期に発見しなければ治癒は難しい。

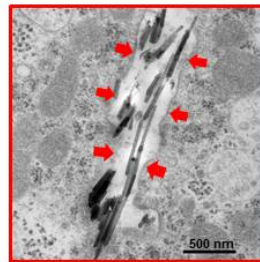
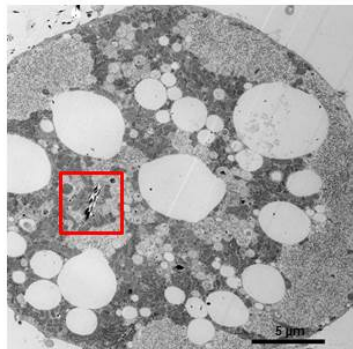
胸腔周囲や腹腔には多量の脂肪組織が存在する。これまで中皮腫発がんはマクロファージと中皮細胞のみが論じられてきたが、今回初めて、中皮腫発がんにおいて脂肪細胞に着目し、下記のような新知見を得た。

## 【研究の内容】

商業的に使用された3種のアスベスト（白石綿、青石綿、茶石綿）の標準品を使用し、成熟した脂肪細胞にアスベスト繊維を曝露した。すると、脂肪細胞はこれらの繊維を取り込むのが観察された。電子顕微鏡の観察では、脂肪細胞内の繊維の周囲に脂質二重膜があるのを確認できたので、貪食様の取り込みであることがわかった。アスベストはマクロファージや中皮細胞には毒性が高かったが、脂肪細胞では同じ濃度で細胞毒性が観察されなかった。このときの脂肪細胞の遺伝子発現の変化を調べたところ、炎症促進的なアディポサイトカインである MCP-1 は著明に増加し、炎症抑制的なアディポサイトカインであるアディポネクチンは有意に減少した。MCP-1 は中皮細胞の増殖を促進し、また中皮腫細胞の移動速度を増加させた。同様の変化がマウスを使用した実験でも確認された。



脂肪細胞へのアスベスト繊維の取り込み



## 【成果の意義】

アスベスト発がんにおける脂肪細胞の意義を初めて確立した。脂肪細胞は、増加した MCP-1 と減少したアディポネクチンによりマクロファージを呼び寄せ、炎症促進的に作用すると同時に、分泌された MCP-1 は中皮細胞や中皮腫細胞にも直接作用して、その増殖や細胞の移動を促進している。

## 【今後の展望】

今回の成果と人における中皮腫の解剖学的発症部位との関連の研究が進めば、早期診断に役立つ可能性がある。また、今回の明らかになった分子機構を標的とした新たな予防法や治療法の開発が期待される。

## 【用語説明】

**アスベスト**：石綿ともよばれる。ケイ酸塩を主体とする繊維状の鉱物。耐久性・耐腐蝕性や耐熱性に優れ、かつ採掘が経済的に安価であったため、全世界でさまざまな用途に使用された。かつて小中学校では石綿金網（白石綿）が理科の実験で使用されていた。発展途上国では現在も使用されている。

**中皮細胞**：胸腔や腹腔、心腔を覆う一層の薄い細胞であるが、ほとんどの実質臓器の表面も覆っている。ヒアルロン酸を主体とするムコ多糖を分泌することにより、動きに伴う摩擦熱の発生や臓器が癒着することを予防している。

**中皮腫**：中皮細胞由来の悪性腫瘍であり、悪性中皮腫ともよばれる。80%以上でアスベスト繊維が発症に関与していると考えられている。発症部位の特性から早期診断は極めて困難である。診断後は、化学療法、外科療法、放射線療法により集学的な治療がなされているが、標準的なプロトコールはまだ試験的な段階であり、予後が悪い腫瘍である。

**炎症**：細胞傷害の原因（感染症、異物、外傷など）を除去・中和し、その組織を元通りに修復するための、からだの一連の反応。好中球、マクロファージ、リンパ球をはじめとした多種類の細胞が参加する。原因を簡単に取り除けないと慢性炎症になるが、一般的に慢性炎症は発がんリスクを増すことが知られている。

**脂肪細胞**：長らく単なる脂肪の貯蔵細胞と考えられていたが、内分泌機能があり多数の生理活性分子を分泌することが判明している。また、肥満では脂肪組織に炎症で認められる。

**アディポサイトカイン**：脂肪細胞から分泌される生理活性物質の総称。MCP-1 やアディポネクチンもこのカテゴリーに含まれる。

**MCP-1**：monocyte chemoattractant protein-1 単球走化性タンパク質-1

【論文名】

Cancer-promoting role of adipocytes in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through dysregulated adipocytokine production (脂肪細胞はアディポサイトカインの分泌異常によりアスベスト誘発中皮腫発がんに促進的に作用する)

英国専門誌 「Carcinogenesis」 掲載 (2013年8月5日付けの電子版に掲載)