

経口鉄キレート剤の予防的投与により中皮腫の組織学的悪性度が低下する —アスベスト曝露後の中皮腫予防法の確立に向けて—

【ポイント】

- 経口鉄キレート剤を予防的に投薬することにより、アスベスト誘発中皮腫の組織型悪性度が低下することを動物モデルを用いて初めて明らかにしました。

【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）教授と永井裕崇（ながいひろたか）客員研究員らの研究グループは、アスベストをラット腹腔内に投与して 1 カ月後から経口鉄キレート剤を約 2 年間投薬することにより、中皮腫の組織型悪性度が低下することを明らかにしました。これにより、アスベスト曝露後の中皮腫予防法の確立に向けた取り組みが期待できます。

本研究成果は、学術誌「Cancer Prevention Research」（平成 25 年 9 月 11 日付けの電子版）に掲載されました。

【研究の背景】

新しい物質はひとの生活を豊かにしますが、時として重大な健康被害をもたらすことがあります。最も有名な例の一つにアスベスト（石綿）があります。アスベスト繊維は 20 世紀を通じて工業・産業で全世界的に使用されてきましたが、吸入後 20 年から 40 年の潜伏期間を経て悪性中皮腫や肺癌をもたらすことが分かり現在でも社会的に大きな問題となっています。悪性中皮腫は早期発見が困難であり、未だ有効な治療法がないために診断後 5 年生存率は数%しかありません。アスベスト曝露歴のある人にとって、悪性中皮腫に対する有効な予防法や治療法の確立は極めて重要です。

アスベストの発がん性はその針状の構造と高い耐久性に由来すると考えられていますが、発がんの詳細なメカニズムは未だ不明なままです。私たちの研究チームは、アスベストに鉄含有タンパクが特異的に吸着されること、そして局所の鉄過剰状態がアスベスト発がんの鍵となっていることをこれまでに報告しました。これらの知見に基づき今回私たちは、体内の鉄を鉄キレート剤投与や瀉血により減らすことにより、アスベスト誘発中皮腫が予防可能かどうかを検討することになりました。

【研究の内容】

アスベストのうち最も発がん性が高いといわれているクロシドライト（青石綿）をラット腹腔内に投与（10 mg）し、その1カ月後から非介入群、鉄キレート剤投与群、瀉血群の3群に分けて実験を行いました。鉄キレート剤は経口投与が可能なデフェラシロクス（ノバルティスファーマ株式会社より供与）を使用し、投与は1日1回週5日投与で最長520日の投与を行いました。瀉血は週に1回から10週に1回まで、ラットの全身状態と体内の鉄量を考慮して加減しました。約2年間の観察の結果、非介入群は55個体中51個体、鉄キレート剤投与群は16個体中15個体、瀉血群は12個体12個体において組織型の確認できる中皮腫を発症しました。残りの個体も中皮腫を発症したと考えられますが、死後変化のため組織型は確認できませんでした。非介入群の中皮腫は51個体中4個体（8%）が上皮型、12個体（24%）が二相型、35個体（69%）が肉腫型で、鉄キレート剤投与群は15個体中6個体（40%）が上皮型、3個体（20%）が二相型、6個体（40%）が肉腫型、瀉血群は12個体中0個体（0%）が上皮型、3個体（25%）が二相型、9個体（75%）が肉腫型でした。肉腫型のほうが予後が悪く悪性度が高い中皮腫であるため、この結果は、鉄キレート剤投与により、肉腫型よりも上皮型が有意に多くなり、腫瘍の悪性度が下がったことを意味します。また、鉄キレート剤投与群の方が非介入群よりも生存の軽度長期化を示しましたが、今回は有効な個体数が少なかったために今後の検討が必要と考えられます。

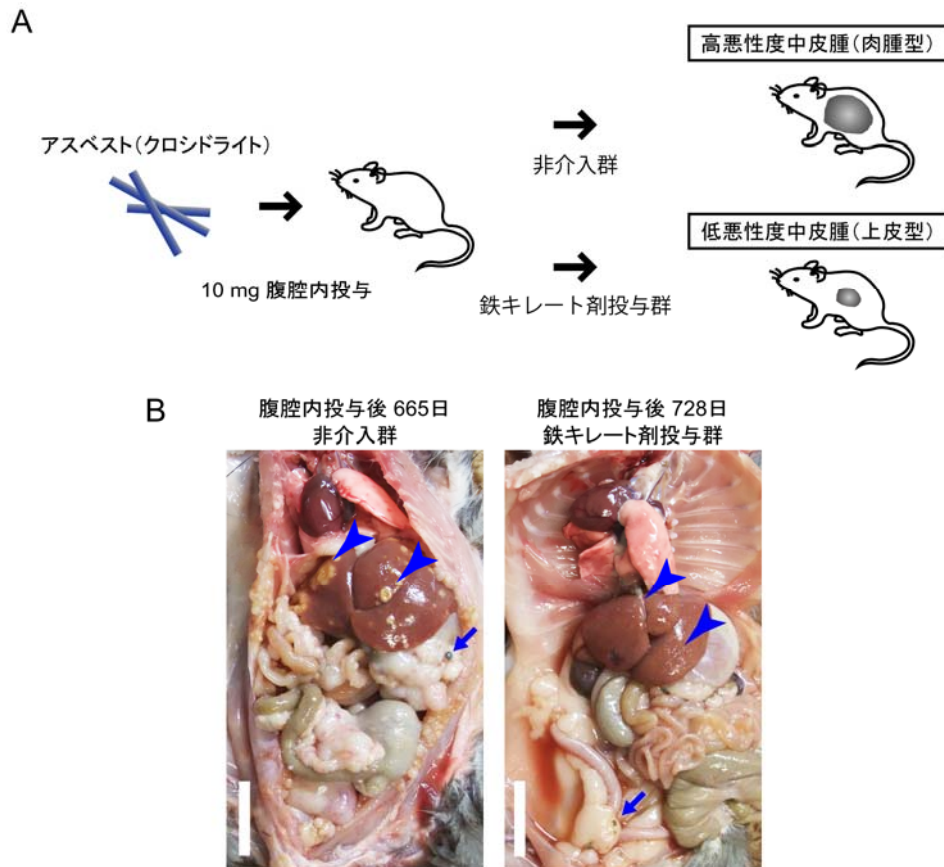


図 (A) 今回の研究成果。アスベスト（クロシドライト・青石綿）投与後に経口鉄キレート剤を継続して投薬すると、低悪性度（肉腫型から上皮型へ）の悪性中皮腫の割合が増えるのが観察されました。 (B) 左は非介入群で、アスベスト投与から 665 日後の腹腔内の様子です。青矢頭は発生した中皮腫を示し、青矢印は青石綿の沈着を示します。一方、右は同様にアスベストを投与して 1 カ月後から経口鉄キレート剤投薬を行ったラット腹腔内の様子です。肝臓の表面に中皮腫がわずかに観察されます（縮尺 2cm）。

【今後の展望】

アスベスト曝露後においても、適切な除鉄により中皮腫の悪性度を下げることができることが初めてわかりました。今回の成果に基づき、アスベストによる中皮腫発がん機構のさらなる理解が進めば、アスベスト曝露後でも中皮腫を予防できる手法の確立に繋がることが期待されます。今回、瀉血群においては残念ながらよいデータが得られませんでした。これはラットからの連続した瀉血の難しさにも起因しています。瀉血による除鉄に関しても、さらに取り組みを続けます。

【用語説明】

アスベスト：石綿ともよばれ、ケイ酸塩を主体とする繊維状の鉱物です。鉱物であるため耐久性・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ました。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ました。発展途上国では現在も使用されています。

中皮細胞：胸腔や腹腔、心腔を覆う一層の薄い細胞ですが、ほとんどの実質臓器の表面も覆っています。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ます。

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ます。80%以上の症例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ます。発症部位の解剖学的特性から早期診断は極めて困難です。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ますが、標準的なプロトコールはまだ試験的な段階であり、現在は5年生存率が10%以下の予後が悪い腫瘍です。

鉄キレート剤：鉄は生命体にとって最も重要な金属の1つであり、地球上には鉄なしで生存できる独立した生命体は今のところ存在しません。ヒトのからだには約4グラムの鉄が含まれています。鉄は不足すると鉄欠乏性貧血になりますが、逆に過剰な鉄も健康を害することがあることがわかってきました。いろいろな病気で特定の臓器に鉄がたまります。鉄はいったん血管の中まではいるとそれを積極的に体外へ出す経路がないのです。その鉄をからだの外に出す薬が鉄キレート剤です。ただし、どのような薬にも副作用はあるため、ヒトへの予防的な長期に

渡る投与は慎重であるべきだと考えられます。

瀉血療法：古来から民間療法としても存在する方法であり、意外に思われるかもしれませんが。活動性 C 型ウイルス性慢性肝炎においてはインターフェロン療法が無効なときに正式に行われる日本で保険収載されている治療法です。この場合は肝細胞に多量に蓄積した鉄を除くことが目的です。体内の鉄の 60%は赤血球に存在するため、計算上は 400ml の瀉血で 4 %の鉄を減らすことができるのです。

【論文名】

Deferasirox induces mesenchymal-epithelial transition in crocidolite-induced mesothelial carcinogenesis in rats

（経口鉄キレート剤デフェラシロクスは、クロシドライト誘発ラット中皮腫発がんにおいて間葉上皮転換を引き起こす）

アメリカ癌学会学術専門誌「Cancer Prevention Research」 掲載（2013 年 9 月 11 日付けの電子版に掲載）