

平成 30 年 1 月 12 日

悪性中皮腫の新たな予防法に期待！ ～瀉血療法による発がん予防～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）生体反応病理学の豊國 伸哉（とよくに しんや）教授、大原 悠紀（おおはら ゆうき）大学院生による研究チームは、瀉血^{*1}療法によって悪性中皮腫^{*2}の発がんが予防できる可能性を明らかにしました。

悪性中皮腫（以下、中皮腫）は、そのほとんどがアスベスト曝露により発症する悪性度の高い腫瘍ですが、早期診断が難しいため、しばしば、進行した状態で発見されることがあります。日本におけるアスベストによる中皮腫患者数は 2025 年にピークを迎えると言われており、過去のアスベスト曝露者に対する予防法の開発は喫緊の課題です。

これまで本研究室では、アスベストによって引き起こされる局所の鉄過剰が、フェントン反応^{*3}を介して活性酸素を発生することにより、中皮腫の発がんに寄与していることを解明してきました。そこで、この局所鉄過剰を軽減する方法として瀉血療法を想定し、アスベスト誘発ラット中皮腫モデルに対して 50 週間瀉血を行いました。その結果、瀉血をしていない群に比べ、瀉血群における生存期間の延長、腫瘍重量や腹水重量の減少、組織学的な悪性度の減少といった予防効果が得られました。この結果から、瀉血は中皮腫の発がんを抑える可能性があり、アスベスト曝露経験のある高リスク者に対して介入ができると考えられました。

本研究成果は、日本癌学会の雑誌である「Cancer Science」（2018 年 1 月 4 日オンライン版）に掲載されました。

悪性中皮腫の新たな予防法に期待！ ～瀉血療法による発がん予防～

ポイント

- アスベスト(石綿)の一種であるクロシドライト(青石綿)^{*4}を腹腔内注射した雄の悪性中皮腫モデルラットに対して瀉血(鉄除去)を充分量行くと、生存期間延長効果が見られた。
- 同瀉血ラットでは腫瘍重量、腹水重量の減少が見られた。
- 同瀉血ラットでは組織学的な悪性度の低下が見られた。

1. 背景

悪性中皮腫(以下、中皮腫)は、そのほとんどがアスベスト曝露により発症する悪性度の高い腫瘍ですが、早期診断が難しいため、しばしば進行した状態で発見されることがあります。日本におけるアスベストによる中皮腫患者数は2025年にピークを迎えると言われており、過去のアスベスト曝露者に対する予防法の開発は喫緊の課題です。

アスベストによる中皮腫の発がんメカニズムの一つとして、アスベストが生体内の特定分子(例:ヘモグロビン、ヒストン)や生体外からの有害分子を吸着し、発がんに関与する分子吸着説が知られています。アスベストに含まれる鉄やアスベストが吸着したヘモグロビン鉄による局所鉄過剰は、活性酸素を生成する化学反応(フェントン反応)を触媒するため、中皮腫の発生に中心的な役割を果たしていると考えられています。この局所鉄過剰を軽減する方法として、私たちは、鉄キレート剤^{*5}や瀉血療法を想定しており、今回の前臨床試験では瀉血療法を行いました。

2. 研究成果

ラットに総計5mgのアスベスト(クロシドライト)を腹腔内注射し、これを瀉血群と非瀉血群(NT; non-therapeutic)に分け、瀉血群では10週齢から60週齢において、1回当たり6-8ml/kgの瀉血を月4回(Phleb-4; phlebotomy four times per month)行いました。この瀉血のデザインは、現在、ヒトでも実施可能な瀉血量を、さまざまな要素を考慮してラットにあてはめ計算したものです。ラットの体重を毎週測定し、120週齢まで観察しました。

観察の結果、非瀉血群と比較して、月4回瀉血群ではヘマトクリット^{*6}値が有意に低下し、生存期間が有意に延長されました(図. a)。

また、解剖時、瀉血群では非瀉血群に比べ腫瘍重量、腹水重量が減少しました(図. b、c)。

組織学的には、瀉血群での中皮腫の悪性度が低下していました。

以上の結果から、瀉血によって赤血球に含まれる鉄が除去され、発がんに関与する鉄過剰状態が軽減されたことが示唆されました。

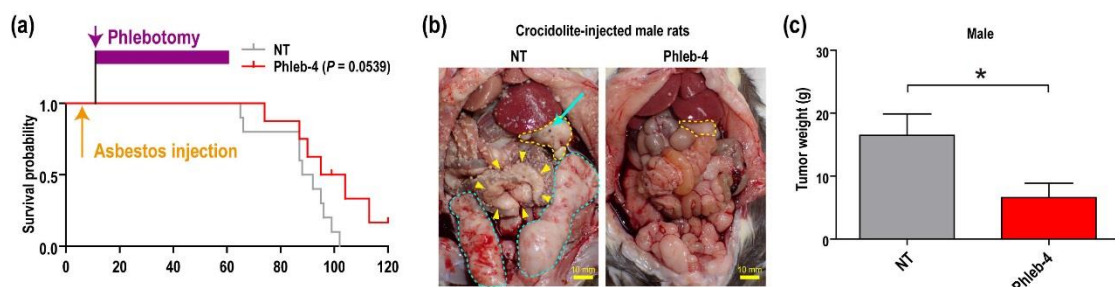


図. 瀉血による中皮腫予防効果

(a) 疾患特異的生存曲線。非瀉血群 (NT; non-therapeutic) と比較し、月 4 回瀉血群 (Phleb-4; phlebotomy four times per month) では生存期間が延長した。(b) 解剖時肉眼所見。NT では、中皮腫は腸間膜 (矢頭)、大網 (黄破線)、精巣上体周囲脂肪組織 (青破線) などに形成された。また腹腔内に無数の播種を認めた。矢印は大網内のクロシドライトである。Phleb-4 では大網 (黄破線) のみに見られた。(c) 解剖時腫瘍重量。Phleb-4 で有意に減少した。

3. 今後の展開

本研究成果により、瀉血による中皮腫発がん予防の有用性が示されました。瀉血療法は慢性 C 型肝炎や真性多血症などにおいて保険適応となっている安全で副作用の少ない方法です。したがって、まず、アスベスト曝露経験のある高リスク者を対象とした臨床的介入試験を実施することが期待されます。

4. 用語説明

1. 瀉血：適切量の血液を外部に排出することで医療効果を得る方法です。私たちのからだには約 3~4 グラムの鉄がありますが、その 60%は赤血球のヘモグロビンにあります。従って、瀉血には鉄を減らす効果が期待できます。瀉血は古くはヒポクラテスの時代 (紀元前) から用いられています。現代では、C 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎において、鉄過剰状態を軽減することで発がんを予防することが知られています (保険適応)。真性多血症やヘモクロマトーシスといった体内の赤血球や鉄が過剰となる疾患に対しても適応となっています。

2. 悪性中皮腫 (中皮腫)：そのほとんどがアスベスト (石綿) 曝露によって引き起こされるがんの一種です。日本におけるすべてのアスベストの使用は 2006 年に禁止されていますが、古い建造物などに残ったアスベストは立て直しや地震などで今も問題を引き起こしています。アスベスト関連疾患 (中皮腫、肺がんなど) はアスベスト吸入後 30~40 年を経て引き起こされるため、「静かな時限爆弾」として恐れられています。胸膜中皮腫の発症後の生存期間 (生存中央値) は 4~18 ヶ月です。

3. フェントン反応：2 価の鉄が 3 価の鉄になる過程で、生体分子傷害作用が最も強いと言われているヒドロキシラジカルを産生する反応です。鉄はこの反応の触媒となります。



4. クロシドライト：アスベスト (石綿) には様々な種類がありますが、中でもクロシドライト (青石綿)、アモサイト (赤石綿) は約 30%の鉄を含有しています。

5. 鉄キレート剤：体から鉄を取り除く薬剤であり、日本ではデスフェラル (注射剤) とデフェラシロクス (経口剤) が認可されています。

6. ヘマトクリット：血液中に占める赤血球の体積の割合を示す値。

5. 発表雑誌

Yuuki Ohara¹, Shan-Hwu Chew¹, Takahiro Shibata¹, Yasumasa Okazaki¹, Kyoko Yamashita¹ and Shinya Toyokuni^{1,2}

¹Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan

²Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia

" Phlebotomy as a preventive measure for crocidolite-induced mesothelioma in male rats "

Cancer Science (2018年1月4日付けの電子版に掲載)

DOI : [10.1111/cas.13460](https://doi.org/10.1111/cas.13460)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cancer_S_20180112en.pdf