

# アスベストのすべて

三浦 由恵, 西村 泰光, 兵藤 文則, 大槻 剛巳

## Review Asbestos and Its Related Diseases

Yoshie MIURA, Yasumitsu NISHIMURA, Fuminori HYODOH, Takemi OTSUKI

The occurrence of asbestos-related diseases in workers, family members of workers, and residents of neighborhoods surrounding asbestos-treated factories had been one of the most important public issues medically, socially, and politically in Japan in 2005. Although the mass-media bring have not, in dealing with the problem of asbestos-induced diseases, focused on medical and preventive issues, the medical science must elucidate the cellular and molecular effects of asbestos on various human cells and organs to establish the best methods for prevention of asbestos-related health disturbances such as asbestosis, lung cancers and malignant mesotheliomas.

The International Agency for Research on Cancer (IARC) categorizes asbestos (e.g. chrysotile, crocidolite, and amosite) and crystalline silica as group I carcinogens. According to the IARC classification, asbestos affects alveolar epithelial and mesothelial cells. There have been many studies concerning asbestos-induced apoptosis in these cells.

In this review, we summarized the basis of asbestos and asbestos-related diseases. In addition, we briefly summarized studies exploring the mechanisms by which asbestos causes apoptosis.

**Key Words** ① Asbestos ② Asbestos-related diseases ③ Apoptosis

### はじめに

2005年6月末に大阪市の大手機械メーカー「クボタ」より、アスベスト（石綿）関連製品を製造していた工場の従業員、近隣住民に健康被害が多発していることが報告されて以来、連日石綿による健康障害の状況が報道されている。本稿では、石綿についての基礎的知見と、石綿関連疾患の現状とこれからの課題について総論的に述べる。

### (1) 石綿の種類と定義

石綿という語は固有の鉱物の名称ではなく一群の鉱物の総称である。WHO等の公的機関は、顕微鏡レベルで長さとの比（アスペクト比）が3以上の繊維状物質を石綿と定義している。最近までに工業的に石綿として使用されてきた主な鉱物を分類すると、Table 1のようになる。わが国での石綿の用途は、石綿セメント製品やボード類などの建築材料、合成樹脂の補強剤、断熱・防音のための吹きつけ剤、プレーキライニングのような摩擦材料などに広く使用されてきた。石綿の用途は広い工業分野に広がっており、過去にどこに使用されていたかを知ること



Table 2. 石綿にさらされる業務による肺がん・中皮腫の労災補償状況

疾病名	年 度												
	～54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	元	2	3
石綿にさらされる業務による肺がん	18	1	2	7	4	3	7	5	8	7	9	10	10
石綿にさらされる業務による中皮腫	1					4	4	9	2	3	10	6	8
合 計	19	1	2	7	4	7	11	14	10	10	19	16	18

4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	計
9	11	9	10	15	12	23	17	18	21	22	38	296
14	10	12	13	12	10	19	25	34	33	55	83	367
23	21	21	23	27	22	42	42	52	54	77	121	663

\*労災認定件数について計上したものであり、生死の区別については把握していない。

厚生労働省 HP より

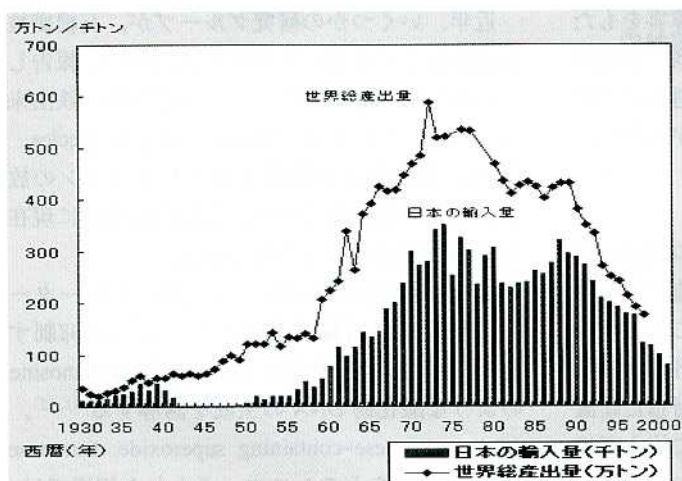


Fig. 1. 過去70年間のアスベストの世界総産出量と我が国の総輸入量の推移（「アスベストについて考えるホームページ：<http://park3.wakwak.com/~hepafil/>」より著者改変）

と喫煙の両者では50倍のリスクになることを明らかにした<sup>3)</sup>。その後には発表された疫学調査の多くで、石綿曝露と喫煙の相互作用を示す報告がなされている。

わが国での石綿肺がんの労災認定事例は、平成15年までに296名となっており年々増加傾向にある (Table 2)。

(C) 悪性中皮腫

悪性中皮腫とは胸膜、心膜、腹膜などの漿膜腔を覆う中皮表面及びその下層の組織から発生

する極めて予後不良な悪性腫瘍(がん)である。中皮腫の多くは石綿曝露が関与しているが、肺がんとは異なり、喫煙との相互作用は見られない。また、石綿の中皮腫発がん性は、クロシドライトがもっとも高く、次いでアモサイト、クリソタイルといわれている。

過去に石綿を取り扱う業務に従事していた作業者の、悪性中皮腫の労災認定件数が年々増加しており、平成15年までの間で計367名となっている (Table 2)。しかし、人口動態統計の中皮腫死亡数に比べ労災認定件数が少なく、石綿曝露の実態が認識されていないこと

が考えられる。今後厚生労働省の研究班によって追跡調査が行われる。

石綿曝露から中皮腫発症までの潜伏期間は、平均38年と長い。これまでわが国では1970年～1994年まで年間20万トンの石綿を輸入・使用してきたことから (Fig. 1)、今後2050年くらいまでは中皮腫発生が増加してくることが予測される。

(D) 良性胸膜疾患

石綿による胸膜炎は比較的近年になってからその存在が認められた。他の石綿関連疾患とは

異なり石綿曝露開始より数年以内にも発生する。全く自覚症状がないまま経過し、後に胸膜が癒着し、びまん性胸膜肥厚として健康診断時などの胸部X線検査で気づかれることが多い。中には、胸膜肥厚部分に隣接した末梢肺が部分的に虚脱を起し、胸部X線写真上、円形の腫瘍様陰影を呈することがあり、これを円形無気肺または円形無気性偽腫瘍と呼んでいる。これらの3つの胸膜疾患は職業上石綿曝露を受けた場合に生じる疾患であることは有名であるが、石綿曝露との因果関係のない症例も少なくない。

胸膜ブランクは、通常石綿曝露より20年以上経過したのち、胸部X線検査で初めてみつかることが多い。それ自体は肺の機能障害をもたらすことはないが、職業曝露よりも低い濃度の曝露によって生じることが知られ、過去におけるアスベスト吸入の指標として意義が大きい。

#### (4) 石綿関連疾患の予防対策

石綿については、広範な石綿製品の製造、使用等の禁止により、石綿の新たな製造、使用等による曝露労働者は一部にとどまることとなった。しかし、既存の建築物のうち、石綿吹き付けを施行した建築物、石綿建材を使用した建築物については、改修、解体等の作業に伴う石綿曝露の恐れがあること、また、20~50年の長い潜伏期間があり、石綿曝露から離れた後も疾病が進展する可能性があるため、石綿による健康障害の管理、予防対策を進める必要がある。経済産業省は、今般のアスベストによる健康被害の重大さにかんがみ、2005年7月1日、日本石綿協会等業界6団体を通じてアスベスト含有製品製造関連企業65社(業界団体加盟企業)に対し、従業員等の健康被害及びアスベスト含有製品の生産状況について実態把握を行った。また、7月29日に政府より(1)労災補償を受けずに死亡した労働者や被害を受けた家族、周辺住民の補償検討(2)相談窓口や労災病院に「石綿疾患センター」設置(3)建物解体時の飛散防止策強化などを柱とする対策が示された。さ

らに、2005年には石綿障害予防規則(石綿則)が制定され、特に建物の解体時における曝露低減のための対策が規定された。これを受けて2005年7月から8月にかけて、石綿則の周知の徹底、石綿曝露防止対策の推進、石綿含有製品に関する適正な表示について、石綿使用状況の情報公開に関する通達が相次いで発表された。

2004年11月に東京で開催された世界アスベスト会議<sup>4)</sup>には、40カ国から800名以上の医療関係者、研究者、弁護士、行政関係者が参加し、全世界的に石綿関連疾患のリスクを根絶すべく討論がなされ、東京宣言が採択された。

#### (5) 石綿毒性に関する最近の研究

近年、いくつかの研究グループが、石綿繊維が引き起こす毒性のメカニズムについて報告している<sup>5)~8)</sup>。それらには、活性酸素種、鉄由来のフリーラジカル(Reactive oxygen species, ROS)、免疫反応に関連するサイトカインの放出、などが含まれており、これらを中心に現在も詳細な検討が加えられている。

様々な細胞において、(1)鉄のキレーターや抗酸化剤は石綿誘導アポトーシスを抑制する<sup>9)、10)</sup>、(2)石綿は8-hydroxydeoxyguanosineのような酸化了的DNAの生成を誘導する<sup>11)、12)</sup>、(3)manganese-containing superoxide dismutase(Mn-SOD)をトランスフェクトした細胞では、石綿誘導のアポトーシスに抵抗性となる<sup>13)</sup>、ことから、石綿によるDNAダメージ、アポトーシスを媒介するROSの役割が示されている。このようなDNA障害性の物質は、tyrosine kinase, protein kinase C(PKC), extracellular signal regulated kinase(ERK1/2), c-jun-NH2-terminal protein kinases/stress activated protein kinases(JNK/SAPK), p38などのシグナル伝達経路を活性化することが知られている。Jimenezらは<sup>14)</sup>、石綿によるラット胸膜中皮細胞のアポトーシスはERKの活性化は伴わず、JNK/SAPKの活性化を伴うことを示している。加えて、鉄キレーター(desferrioxamine)とcatalaseはそれぞれERK活性を減弱させること

が示されている。これらの研究より、ERK と JNK の活性化のバランスが細胞の運命を決定するのに重要なことであることが示唆される<sup>14), 15)</sup>。

最近の研究より、p53 もまた石綿誘導 DNA 障害やアポトーシスに重要な役割を果たしていることが示唆されている。Husgafvel-Oursiainen<sup>16)</sup> は、石綿肺患者の肺がん症例で、p53 の変異が多いことを示した。Lin<sup>17)</sup> は、クロシドライトは、BALB/c-3T3 細胞で p53 の exon9 から 11 の領域に変異を誘導することを示した。さらに、Kane<sup>18)</sup> は、p53 欠損マウスでも野生型マウスでも石綿誘導中皮腫が通常通り観察されたことを報告している。しかしながら E2F1 や ATM kinase などの下流にある転写因子は勿論、p63 や p73 などの他の p53 ファミリーメンバーの発癌に対する役割は未だ明らかでない。

## 最 後 に

アスベスト（石綿）はその電気絶縁性、保温性、耐酸性等により種々の建築材、摩擦剤、紡織品、あるいは吹き付け石綿として広く使用さ

れてきた経緯がある。2004年10月より石綿関連の労働安全衛生法施行令が施行され始め、含有製品の製造禁止などが厳しくなってきたものの、生体への影響は曝露後、30～40年を経て出現すると考えられている。今後、石綿関連疾患（石綿肺・肺癌・悪性中皮腫など）の増加が本邦においても懸念されているが、このような環境中物質による健康障害の中で、悪性腫瘍の発生というものは、絶対的に避けるようにしなければならず、また、予防を行うことが非常に重要である。

川崎医科大学衛生学前教授 植木絢子氏は、アスベストの免疫系への影響を検討、報告してきた<sup>19)~27)</sup>。また現在我々は、石綿関連疾患における悪性腫瘍の症例において、腫瘍進展を加速化する要因の一つは腫瘍免疫の減弱であると考え、石綿の免疫担当細胞への影響を検討している。我々も含めたアスベストの生体影響に関する多くの研究室の成果の蓄積により、既に曝露を受けてしまった人たちの石綿関連疾患の発症予防や、免疫担当細胞による治療ならびに予防の方策が見出されるよう、努力を続けたい。

## 引 用 文 献

- 1) 日本石綿協会：石綿の動向。21：4、1995
- 2) Lynch KM：Pathology of asbestosis. *AMA Arch Ind Health* 11：185-188、1955
- 3) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H：Asbestos Exposure. Cigarette Smoking and Death Rates. *Ann N.Y. Acad Sci* 330：473-490、1979
- 4) <http://park3.wakwak.com/~gac2004/>
- 5) Mossman BT, Bignon J, Corn M *et al.*：Asbestosis：scientific development and implications for public policy. *Science* 247：294-301、1990
- 6) Mossman BT, Churg A：Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157：1666-1680、1998
- 7) Ding M, Shi X, Castranova V *et al.*：Predisposing factors in occupational lung cancer：inorganic minerals and chromium. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 19：129-138、2000
- 8) Kamp DW, Graceffa P, Pryor WA *et al.*：The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radical Biol Med* 12：293-315、1992
- 9) Kamp DW, Israbian VA, Preusen S *et al.*：Asbestos causes DNA strand breaks in cultured pulmonary epithelial cells：role of iron-catalyzed free radicals. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 268：L471-L480、1995
- 10) Turver CJ, Brown RC：The role of catalytic iron in asbestos induced lipid peroxidation and DNA-strand breakage

- C3H10T1/2 cells. *Br J Cancer* 56 : 133–136, 1987
- 11) Fung H, Kow YW, Van Houten B *et al.* : Patterns of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in DNA and indications of oxidative stress in rat and human pleural mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Carcinogenesis* 18 : 825–832, 1997
  - 12) Unfried K, Schurkes C, Abel J : Distinct spectrum of mutations induced by crocidolite asbestos : clue for 8-hydroxydeoxyguanosine dependent mutagenesis in vivo. *Cancer Res* 62 : 99–104, 2002
  - 13) Moosman BT, Surinrut P, Brinton BT *et al.* : Transfection of a manganese-containing superoxide dismutase gene into hamster epithelial cells ameliorates asbestos-mediated cytotoxicity. *Free Radical Biol Med* 21 : 125–131, 1996
  - 14) Jimenez LA, Zanella C, Fung H *et al.* : Role of extracellular signal-related protein kinases in apoptosis by asbestos and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 273 : L1029–L1035, 1997
  - 15) Xia Z, Dickens M, Raingeaud J *et al.* : Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 270 : 1326–1331, 1995
  - 16) Husgafvel-Oursiainen K, Kannio A, Oksa P *et al.* : Mutations, tissue accumulation and serum levels of p53 in patients with occupational cancers from asbestos and silica exposure. *Environ Mol Mutagen* 30 : 224–230, 1997
  - 17) Lin F, Liu Y, Keshava N *et al.* : Crocidolite induces cell transformation and p53 gene mutation in BALB/c-3T3 cells. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagen* 20 : 273–281, 2000
  - 18) Vaslet CA, Messier NJ, Kane AB : Accelerated progression of asbestos-induced mesothelioma in heterozygous p53<sup>+/-</sup> mice. *Toxicol Sci* 68 : 331–338, 2002
  - 19) Ueki A : Biological effects of asbestos fibers on human cells in vitro—especially on lymphocytes and neutrophils. *Ind Health*. 39 : 84–93, 2001
  - 20) Aikoh T, Tomokuni A, Matsukii T *et al.* : Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int J Oncol* 12 : 1355–1359, 1998
  - 21) 兵藤文則, 山口雅英, 渡辺佳樹, 他 : アスベストの酸性および塩基性色素吸着能. *産業医学* 36 : 211–212, 1994
  - 22) Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H *et al.* : Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology* 82 : 332–335, 1994
  - 23) Kinugawa K, Ueki A, Yamaguchi M *et al.* : Activation of human CD4+ CD45RA+ T cells by chrysotile asbestos in vitro. *Cancer Lett* 66 : 99–106, 1992
  - 24) Ueki A, Tsushima H, Hyodoh F *et al.* : Crocidolite asbestos suppresses the differentiation of HL-60 cells induced by DMSO. *Cancer Lett*. 62 : 225–232, 1992
  - 25) 植木絢子, 津島弘文, 兵藤文則, 他 : HL-60細胞 protein kinase C (PKC) 活性に及ぼすアスベストの作用ラジカルの役割. *産業医学* 33 : 485–490, 1991
  - 26) 兵藤文則, 絹川敬吾, 植木絢子 : PHA 刺激ヒト末梢血リンパ球の cell cycle に及ぼすアスベストの影響. *日本衛生学会雑誌* 45 : 1074–1081, 1991
  - 27) Kinugawa K, Hyodoh F, Andoh A *et al.* : Elevated binding activity of CD8+ cells with phytohaemagglutinin by asbestos fibre in vitro. *Clin Exp Immunol* 80 : 89–93, 1990