



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和5年5月12日

岡山大学

アスベスト曝露による癌発症機序の謎：喫煙者と非喫煙者のアスベスト繊維を包む含鉄タンパク質の地球化学的特徴から明らかになったこと

◆発表のポイント

- ・悪性胸膜中皮腫は、吸引されたアスベスト繊維によって引き起こされる胸膜の癌です。アスベスト繊維は、肺組織に固定されると、フェリチンと呼ばれる含鉄タンパク質を表面に蓄積し、アスベスト小体へと成長します。しかし、アスベスト小体が癌を引き起こす理由は十分に理解されていません。
- ・これまでの研究により、アスベスト小体の外的特徴が記述されていました。しかし、アスベスト小体の直径は数ミクロンと小さく、その内部構造は明らかにされていませんでした。
- ・本研究では、悪性胸膜中皮腫患者（喫煙者と非喫煙者）の肺組織から採取されたアスベスト小体を厚さ約 0.1 ミクロンの輪切りにして、透過型電子顕微鏡を用いて観察しました。
- ・喫煙者と非喫煙者のアスベスト小体を比較したところ、形態および化学組成に違いが観察されました。喫煙者のアスベスト小体は非喫煙者のそれに比べ、密度が高く、小さく、鉄に富んでいました。常習的な喫煙により継続的に鉄が肺に供給されるからだと考えられます。

岡山大学惑星物質研究所の中村栄三特任教授らの研究グループは、悪性胸膜中皮腫患者（喫煙者と非喫煙者）の肺全摘手術後の肺組織からアスベスト小体を分離し、地球化学的手法を応用し、これらを比較観察しました。喫煙者と非喫煙者のアスベスト小体について、形態および化学組成に差異が認められました。喫煙者のアスベスト小体は、非喫煙者に比べて小さく、密度が高く、鉄に富んでいました。分析されたすべてのアスベスト小体を構成する含鉄タンパク質中の鉄は水酸化鉄の中でも結晶性の極めて低いフェリハイドライトから構成されることが明らかになりました。このことは、フェリハイドライトが含鉄タンパク質の殻に包まれたままであり、遊離鉄イオンの発生を抑えていると考えられます。従って、アスベスト小体中の鉄分が触媒となり活性酸素を生成している可能性は低く、活性酸素が悪性胸膜中皮腫の原因でないことを示唆します。

◆研究者からのひとこと

小惑星リュウグウの研究で用いた地球化学的手法は人体に関係する研究にそっくりそのまま応用できます。宇宙を支配する摂理と同じ摂理がヒト内部の物質の挙動を決めるのです。引き続き、惑星物質について分け隔たりなく、物質の進化を理解していこうと思います。



中村栄三特任教授



■発表内容

<現状>

アスベストは、不燃性、耐熱性、柔軟性などの特性から、広く工業的に使用されてきた繊維状のケイ酸塩鉱物です。しかし、1990年代には、アスベストと悪性胸膜中皮腫との関連性が確立され、アスベストの使用が禁止されるに至りました。現在、アスベストは広く使用されていませんが、アスベストによる悪性胸膜中皮腫の潜伏期間は非常に長いため（15-50年）、禁止以前にアスベストにさらされた多くの人が近い将来この癌を発症すると予想されています。しかし、アスベストがどのように悪性胸膜中皮腫を引き起こすのかは、まだ理解されていません。

これまでのアスベスト小体の研究は、アスベスト小体の小ささ（数ミクロン）からその表面の形態記述や化学組成分析に制限されてきました。そのため、アスベスト小体の成長や肺組織との反応関係を言及することができませんでした。そこで本研究ではその内部の形態および化学組成を、透過型電子顕微鏡を用いて観察し、肺環境におけるアスベスト小体の生成と進化を明らかにすることを目指しました。さらに、喫煙者と非喫煙者のアスベスト小体を比較観察し、喫煙がアスベスト小体の生成に及ぼす影響について考察しました。

<研究成果の内容>

アスベスト繊維が肺に吸い込まれると、肺貪食細胞（マクロファージ）はこれを分解し無毒化することを試みます。しかし、アスベスト繊維はケイ酸塩鉱物であり細長いため、マクロファージは貪食に失敗します。その過程でマクロファージは外部から鉄分をフェリチンの形で細胞内に取り込み繊維の周りに含鉄タンパク質を集塊させます。その結果、アスベスト小体（AFB）へと成長し肺組織中に残留します。アスベスト繊維を覆う含鉄タンパク質は、アスベスト繊維の刺激から肺環境を保護すると考えられる一方で、濃縮された鉄により活性酸素の生成を促し肺組織に悪影響を与えとも考えられていました。しかし、アスベスト小体が悪性胸膜中皮腫を引き起こすメカニズムは未だに明らかにされていません。

本研究では、まず悪性胸膜中皮腫患者（喫煙者と非喫煙者）の肺全摘手術後の肺組織からアスベスト小体を分離し、走査型電子顕微鏡（SEM）で表面を観察しました。アスベスト小体の外観を図1に示します。アスベスト小体は、針状のアスベスト繊維が含鉄タンパク質で覆われた物体を言い、その太さは数ミクロンです。

次に収束イオンビーム（FIB）技術を用いてアスベスト小体を厚さ約100ナノメートル（0.0001mm）の輪切りにして、これを透過型電子顕微鏡（TEM）により観察しました。図2にアスベスト小体の内部構造を示します。左に喫煙者のアスベスト小体を、右に非喫煙者のそれを示します。円状構造の中央に位置する明るい0.1ミクロン径の物体がアスベスト繊維に対応します。背景に示される明るく交叉する影は、試料を固定するグリッドに対応します。アスベスト繊維は輪状の含鉄タンパク質層の中心に位置し、原形をとどめ腐食していないことが分かります。喫煙者から採取されたアスベスト小体（左）は非喫煙者のそれ（右）と比較すると、密で均一な組織により構成されています。

PRESS RELEASE

喫煙者と非喫煙者のアスベスト小体について、形態および化学組成に差異が認められました。喫煙者のアスベスト小体は、非喫煙者に比べて小さく、密度が高く、鉄に富んでいました。このことはタバコに含まれる鉄分が、タバコが不完全燃焼する折に一酸化炭素と反応して鉄カルボニル錯体を形成し、これが煙により肺に運搬された結果、継続的に鉄が肺に供給されたと考えることができます。

分析されたすべてのアスベスト小体を構成する含鉄タンパク質中の鉄は水酸化鉄の中でも結晶性の極めて低いフェリハイドライトから構成されることが明らかになりました。このことは、フェリハイドライトが含鉄タンパク質の殻に包まれたままであり、遊離鉄イオンの発生を抑えていると考えられます。従って、アスベスト小体中の鉄分が触媒となり活性酸素を生成している可能性は低く、活性酸素が悪性胸膜中皮腫の原因でないことを示唆します。

以上の観察結果を踏まえ、アスベスト小体の形成モデルを図3に示します。(a、b)アスベスト繊維が肺環境に届き定着します。マクロファージは、これを異物ととらえ貪食をはかるが失敗します。(c)マクロファージの残骸がマクロファージ中の含鉄タンパク質集合体と共にアスベスト繊維の表面に堆積します。この結果、アスベスト繊維のすぐ外側に疎の構造が形成されます。肺胞表面活性剤(LS)や酸性ムコ多糖類(Mps)がアスベスト繊維に付着します。(d)付着した多糖が、肺環境から鉄を吸収します。(e、f)マクロファージの堆積及び多糖による鉄の吸引プロセスが繰り返され、含鉄タンパク質に覆われたアスベスト小体が形成します。(g)喫煙者の場合、タバコの煙から安定的に鉄が供給されるため、密の構造が形成されます。(h)非喫煙者の場合、鉄の供給が安定せず、密ならびに疎の両構造が形成されます。

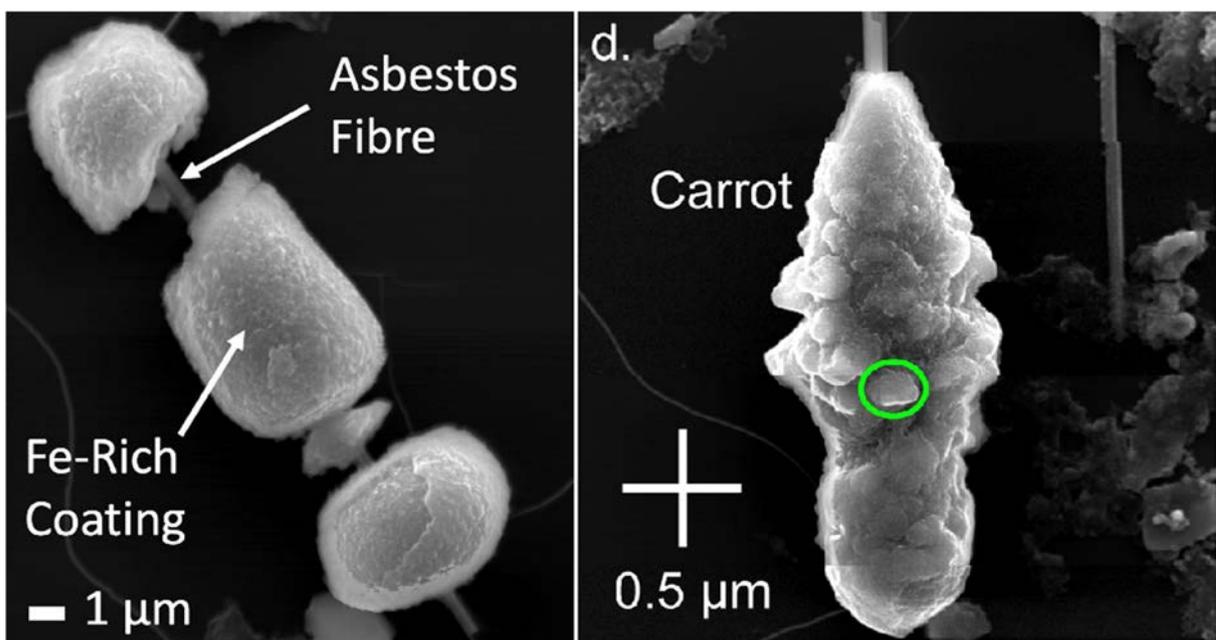


図1: 走査型電子顕微鏡による、アスベスト小体の外観を示す電子顕微鏡写真。アスベスト小体は、直径 $0.1\mu\text{m}$ 前後のアスベスト繊維を含鉄タンパク質が覆う物体で、その典型的大きさは数ミクロンです。含鉄タンパク質は $0.1\mu\text{m}$ 以下の粒(緑色の印によって示してあります)の集合であり、この大きさはマクロファージ中の含鉄タンパク質集合体の大きさに等しいと言えます。

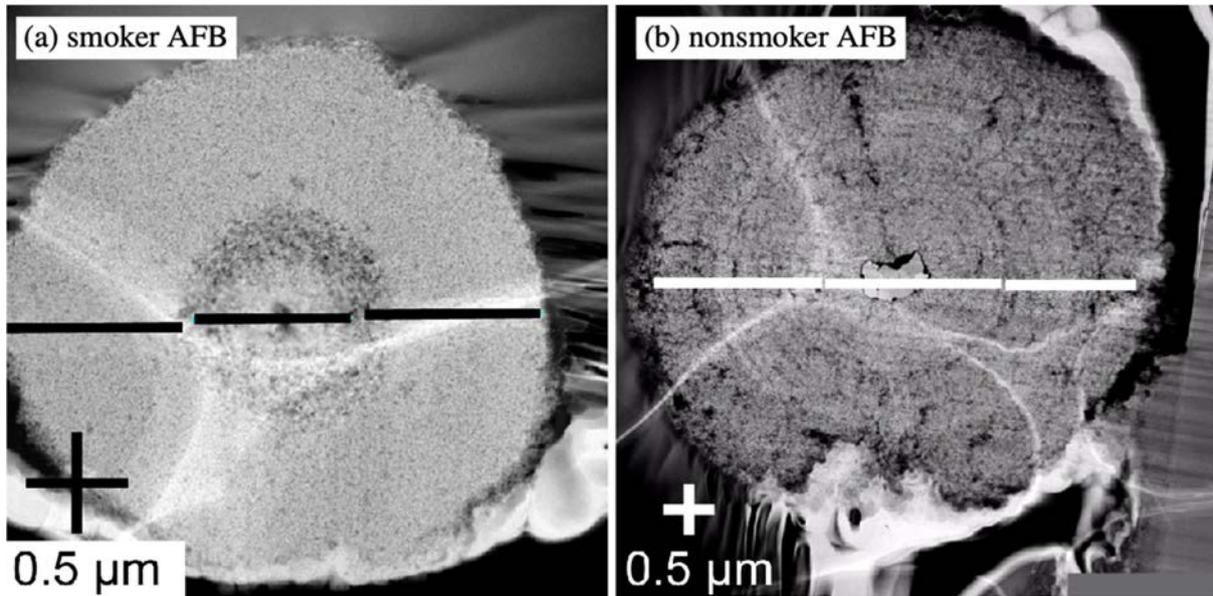


図 2：透過型電子顕微鏡による、アスベスト小体（AFB）の内部構造を示す写真。左に喫煙者のアスベスト小体を、右に非喫煙者のそれを示します。これらは図 1 に示すアスベスト小体を切断し、側面から観察したものです。円状構造の中央に位置する明るい0.1 ミクロン径の物体がアスベスト繊維です。背景に示される明るく交叉する影は、試料を固定するグリッドによる影です。アスベスト繊維は輪状の含鉄タンパク質に囲われます。喫煙者から採取されたアスベスト小体（左）は非喫煙者のそれ（右）と比較すると、密で均一な組織により構成されます。

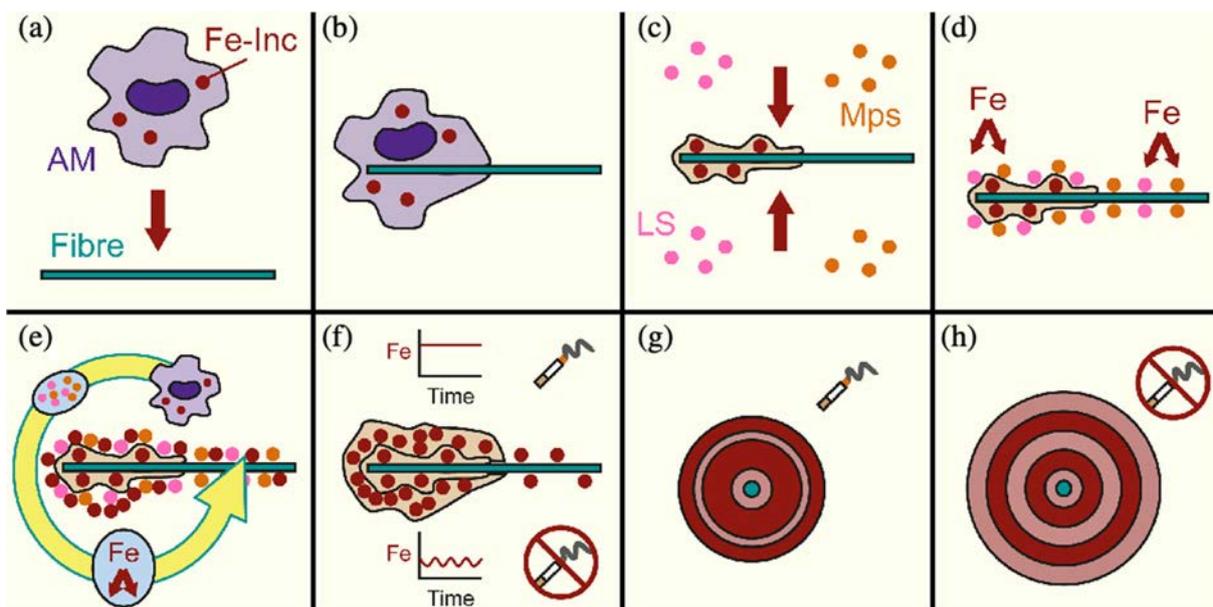


図 3：アスベスト小体の形成メカニズム。(a) 鉄に富むアスベスト繊維が肺環境に届き定着します。マクロファージ (AM) は、これを異物ととらえ貪食に向かいます。(b) マクロファージ



PRESS RELEASE

は貪食を始めますが、アスベスト繊維は鉄を含む細長いケイ酸塩鉱物であり、完全に取り込むことも分解することもできずストレスを感じ (frustrated phagocytosis)、外部から鉄を含鉄タンパク質の塊 (Fe-inc) として細胞内に取り入れますが、結局死に絶えます。(c) マクロファージの死後、残骸がアスベスト繊維の表面に堆積しますが、Fe に富んだ包有物の数は限られており、他の Fe 源もまだ利用できないため、多孔質層となります。その後、空隙の多い層は肺胞表面活性剤 (LS) や酸性ムコ多糖類 (Mps) を付着します。(d) 付着した多糖が、肺環境から鉄を吸収します。(e、f) マクロファージの堆積及び多糖による鉄の吸引プロセスが繰り返され、含鉄タンパク質に覆われたアスベスト小体が形成します。(g) 喫煙者の場合、タバコの煙から安定的に鉄が供給されるため、密の構造が形成されます。(h) 非喫煙者の場合、鉄の供給が安定せず、密ならびに疎の両構造が形成されます。

<社会的な意義>

アスベスト小体の内部組織構造を、地球化学的手法を用いて観察しました。喫煙者と非喫煙者のアスベスト正体を比較し、その構造に違いがあることを明らかにしました。これらの観察から喫煙習慣により肺に継続的に鉄が供給され、密で鉄に富んだアスベスト小体を形成することがわかりました。また、アスベスト小体の主成分である含鉄タンパク質は結晶度の極めて低い水酸化鉄のフェリハイドライトで構成されており、形成時の含鉄タンパク質 (フェリチン) の膜で保護されている可能性が高いといえます。このことはアスベスト小体からは活性酸素が生成されていないことを示唆します。

一方、フェリハイドライトは表面積 (体積比) が著しく大きく化学反応性の高い水酸化鉄であり、水溶液中の重金属を効率よく吸着する能力を有しています。さらに、喫煙者の鉄に富む密の組織はフェリチンからなるインクルージョンが密に集合したものであり、全体としての重金属の吸着はより強力になるに違いないと考えられます。Nakamura *et al.* (2009) は、長時間かけてここに重金属が濃縮された結果アスベスト小体がラジウムのホットスポットを形成し、ここから継続的に発生する高エネルギーアルファ線による DNA 損傷が癌をもたらすモデルを提唱しました。更なる検証が必要です。

■論文情報等

論文名 : An investigation of the internal morphology of asbestos ferruginous bodies: constraining their role in the onset of malignant mesothelioma

邦題名「アスベスト曝露による癌発症機序の謎 : 喫煙者と非喫煙者のアスベスト繊維を包む含鉄タンパク質の地球化学的特徴から明らかになったこと」

掲載誌 : Particle and Fibre Toxicology

著者 : Maya-Liliana Avramescu, Christian Potiszil, Tak Kunihiro, Kazunori Okabe, and Eizo Nakamura

DOI : 10.1186/s12989-023-00522-0

URL : <https://doi.org/10.1186/s12989-023-00522-0>



<お問い合わせ>

岡山大学惑星物質研究所

岡山大学自然生命科学研究支援センター

特任教授 中村栄三

(電話番号) 0858-43-3745 (FAX番号) 0858-43-3745



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。