

**特集**

「第17回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム」 (臨床環境17: 83~94, 2008)

## 新しい環境中物質、繊維・粒子状物質による生体影響へのアプローチ —シンポジウム「臨床環境医学の近未来」によせて—

熊谷直子<sup>1)</sup> 西村泰光<sup>1)</sup> 前田 恵<sup>1)</sup> 村上周子<sup>1)</sup>  
林 宏明<sup>1)</sup> 陈 莹<sup>1)</sup> 平野 靖史郎<sup>2)</sup> 大槻 剛 巳<sup>1)</sup>

1) 川崎医科大学衛生学

2) 独立行政法人国立環境研究所環境リスク研究センター環境ナノ健康影響研究室

## Newer environmental substances, the analytical approaches for biological effects of fibrous and particulate substances —For the symposium “Near future of clinical ecology”—

Naoko Kumagai<sup>1)</sup> Yasumitsu Nishimura<sup>1)</sup> Megumi Maeda<sup>1)</sup>  
Shuko Murakami<sup>1)</sup> Hiroaki Hayashi<sup>1)</sup> Ying Chen<sup>1)</sup>  
Seishiro Hirano<sup>2)</sup> Takemi Otsuki<sup>1)</sup>

1) Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

2) Environmental Health Sciences Division, Nanotoxicology Section, RCER,  
National Institute for Environmental Studies**要約**

平成20年度の第17回日本臨床環境医学会学術集会は、旭川医科大学内科学講座高後裕教授が会長として主催され、旭川の地で開催された。同じく旭川医科大学健康科学講座吉田貴彦教授のオーガナイズにより「臨床環境医学の近未来」と題されたシンポジウムが開催され、筆者らは「新しい環境中物質、繊維・粒子状物質による生体影響へのアプローチ」と題して、主に「珪酸・アスベストによる免疫系への影響」、「ナノ粒子研究の問題点」そして「マイナス荷電粒子優位の空気質による健康影響」の3点に焦点を当てて概説した。これは、室内などの空気環境において、アスベスト問題であれば、特に取扱工場の周辺住民での近隣曝露などでは健康被害をもたらした環境の最たるものと考えられるからである。また、ナノ粒子については、今後の健康障害について今十分な研究をしないと重要なテーマと思われる。そして、これら健康障害だけでなく健康増進という観点から空気環境を考え、その科学的論拠を検討すべき一例として、マイナス荷電粒子についての我々の研究を紹介した。今回の報告から、新たに環境と健康障害について、さらには健康増進に寄与する環境という観点について、臨床環境医学の研究や臨床に携わる方々に、何らかの示唆が与えられるならば幸いと考える。

《キーワード》アスベスト、珪酸、免疫、ナノ粒子、マイナス荷電空気質

別刷請求宛先：大槻剛巳

〒701-0192 倉敷市松島577、川崎医科大学衛生学

Reprint Requests to Takemi Otsuki, Department of Hygiene, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki 701-0192 Japan

## Abstract

The 17th Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Ecology was held at Asahikawa, Hokkaido, Japan on July 4-5, 2008 and the president was Professor Yutaka Kohgo, Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Japan. During the proceedings, a symposium entitled "Near future of clinical ecology" was held and organized by Professor Takahiko Yoshida of the Department of Health Science, Asahikawa Medical College, Japan, and we delivered a lecture entitled "Newer environmental substances, the analytical approaches for biological effects of fibrous and particulate substances." Here, we summarize and introduce the contents of that lecture. The first part concerns the immunological effects of silica and asbestos. In this part, we summarize the immunological effects of silica and asbestos using cell lines and clinical samples as the basis for novel biological approaches for the investigation of these substances. We then summarize recent issues concerning toxicological approaches of nano-particles. Although nano-particles have been widely used in industry and are present in the atmosphere, detailed and extensive biological and toxicological assessments have not been performed. These issues pertaining to nano-particles are discussed. Finally, we present recent research pertaining to the biological effects of negatively charged air. We hope that the introduction of various ideas relating to the biological investigation of fibrous and particulate substances may contribute to a better understanding of these substances and the introduction of novel scientific approaches in this area of clinical ecology.

---

《Key words》 Asbestos, Silica, Immunology, Nano-particle, negatively charged air substance

---

## I. はじめに

日本臨床環境医学会は、臨床と環境が関係している疾病の多くを対象として、活発な活動が行われていると考えている<sup>1)</sup>。環境が健康に対して悪影響する例は、過去の公害や職業性疾病がまず想起されるが、日本臨床環境医学会では、更にシックハウス症候群や多化学物質過敏症に関して、中心的に解析や研究などが実施され、その病態の理解に多大な貢献を積み重ねた上で、更に、病態生理の検討、診断、治療などにも精力的に総ての学会員が活動をしていると理解している<sup>2~6)</sup>。

さて、平成20年度の学術集会は、旭川医科大学内科学講座高後裕教授が会長として主催され、旭川の地で開催された。同じく旭川医科大学健康科学講座吉田貴彦教授のオーガナイズにより「臨床環境医学の近未来」と題されたシンポジウムが開催され、筆者らは「新しい環境中物質、繊維・粒子状物質による生体影響へのアプローチ」と題して、主に「珪酸・アスベストによる免疫系への影響」、「ナノ粒子研究の問題点」そして「マイナス荷電粒子優位の空気質による健康影響」の3点に焦点を当てて概説した。

これは、まずは現在本邦でもクローズアップされ、ことさらに室内環境という訳ではないが、労働者のみならずアスベスト取扱工場の周辺住民にも健康被害が報告されてきているアスベストの問題、あるいは、アスベストのコアとなる物質としての珪酸 ( $\text{SiO}_2$ ) による健康被害について、特に研究室が興味を持ってアプローチしている免疫影響について概説し、即ち「健康被害」の最たるものに対して、まだ、新しい臨床環境医学的なアプローチの余地が十分に存在すること、そしてその具体例を示したと考えている。

続いてのナノ粒子の問題は、現状でその健康影響が人体に対して、どのように出現してくるのかが、十分明白にされていない物質に関連してどのように今後のアプローチをすべきなのか、あるいは不明とはいえ、どうも健康障害があるらしいと捉えられつつある問題について、どのように研究者は対峙すればよいのか、という点についての概説であった。主に、共著者である平野らの意見を中心に紹介した。

最後のマイナス荷電粒子については、ここまで健康被害の面ばかりを取り上げた中で、今後は、

健康増進環境についてもしっかりとした研究的なアプローチが必要であろうということで、筆者らが試みている検討を紹介し、今後の臨床環境医学研究に関して、何かのヒントの様なものが提示できれば嬉しいと考えた次第である。

ここでは、発表内容を概説することにより、改めて高後会長、吉田教授への深謝の証としたいと考える。

## II. アスベストや珪酸による免疫影響の検討

我々は、最近10余年に渡ってアスベストや珪酸の免疫影響を検討してきている。勿論、両者ともに呼吸器障害を惹起することはよく知られており、じん肺としての石綿肺や珪肺は代表的なものである。ところが、珪肺症例では自己免疫異常が高率で合併することが多く報告されており<sup>7~9)</sup>、慢性関節リウマチを合併する Caplan 症候群は代表的であるし<sup>10,11)</sup>、他には強皮症なども多いとされて

いる<sup>12,14)</sup>。また、アスベストは、珪酸をコアとして、鉄やマグネシウムなどの金属が付いた金属塩である。このことを考え合わせると、アスベストであっても何らかのヒトに対する免疫影響があってもおかしくない。このような観点で検討をすすめてきた次第である。

さて、アスベストについてであるが、珪酸がその合併症から推定できる自己免疫異常を惹起するとすれば、アスベスト曝露に伴う合併症はなんであろうか？ 肺の繊維化が惹起される石綿肺とは別に、一番大きな問題となるのは悪性腫瘍の発生である。肺癌や悪性中皮腫の発症はクボタショック以来の本邦でのアスベスト健康被害の中心的な問題点であり<sup>15~18)</sup>、この観点の中に免疫影響を外装することを考えた。その場合に、想定されるのは腫瘍免疫の減衰である。このことが曝露後非常に長い（悪性中皮腫の場合約40年）潜伏期の後、急速に悪化する悪性腫瘍を形成することにも繋がっ

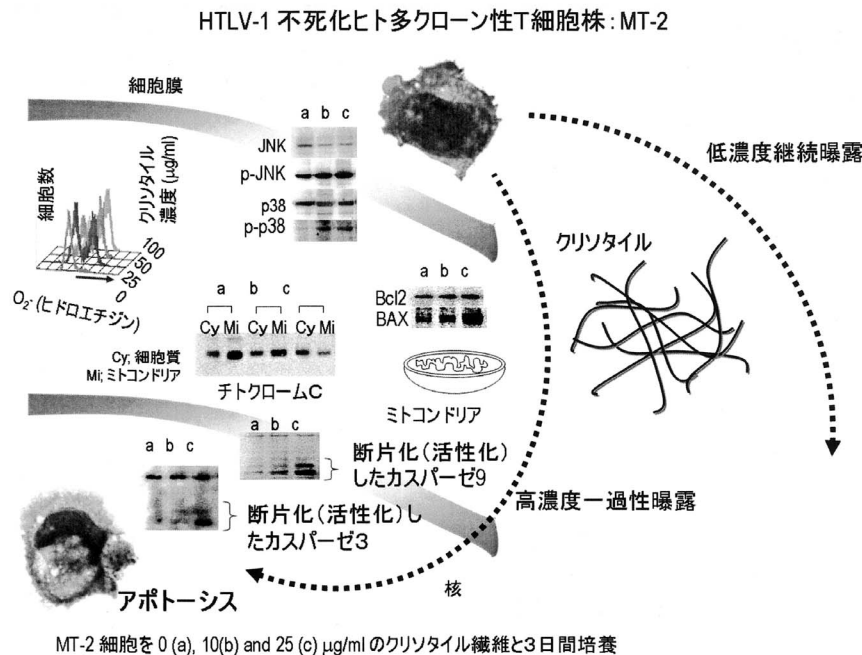


図1 HTLV-1不死化ヒト多クローン性T細胞株: MT-2を用いたアスベスト(クロミタイルを使用)高濃度一過性曝露による実験の結果

MT-2細胞を0 (a)、10 (b)および25 (c) μg/mlのクロミタイルと共培養して細胞現象を観察した結果、O<sub>2</sub><sup>-</sup>の酸性、好アポトーシスMAPキナーゼ伝達分子p38、JNKのリン酸化、BCL-2/BAXの好アポトーシス性分子BAX優位な変化、ミトコンドリアからのチトクロームCの放出、caspase 9と3の活性化が観察された。

ている可能性があることと、加えて、免疫影響の検討から抽出される標的分子を狙って分子予防や分子治療の可能性も見出されるかと考えた次第である。

症例と同様の慢性長期低濃度曝露を実験系で構築するために、細胞株の使用を考えた。種々の免疫系細胞株を試した結果、human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV)-1 による不死化した MT-2 という細胞株が、アスベスト (クリソタイルを使用) の高濃度一過性曝露によって細胞死が出現することが分かった<sup>19)</sup>。また、この際には、図 1 に示すように  $O_2$  の酸性、好アポトーシス MAP キナーゼ伝達分子 p38、JNK のリン酸化、BCL-2/BAX の好アポトーシス性分子 BAX 優位な変化、ミトコンドリアからのチトクローム C の放出、caspase 9 と 3 の活性化が観

察され、肺胞上皮細胞や胸膜中皮細胞への実験的曝露と同様の、活性酸素の酸性とミトコンドリア系アポトーシス経路の活性化が認められた<sup>19)</sup>。

同株を用いて低濃度継続曝露を構築するにあたって、短期曝露では半数弱のアポトーシスしか惹起しないクリソタイル  $10 \mu\text{g/ml}$  の曝露を 8 ヶ月以上継続すると、その亜株 (MT-2Cont.Exp.) ではクリソタイル誘導アポトーシスに対する抵抗性が獲得された<sup>20)</sup>。そして Src 亜ファミリーキナーゼの活性化、Interleukin (IL)-10 の発現と産生の更新、オートクリン機構による IL-10 の利用と下流の STAT3 のリン酸化、STAT3 下流に位置することが知られている BCL-2 の発現亢進が確認され、この機序がアポトーシス耐性を誘導していると考えられた (図 2)<sup>20)</sup>。

さらに、T 細胞受容体の多様な発現増加<sup>21)</sup>、

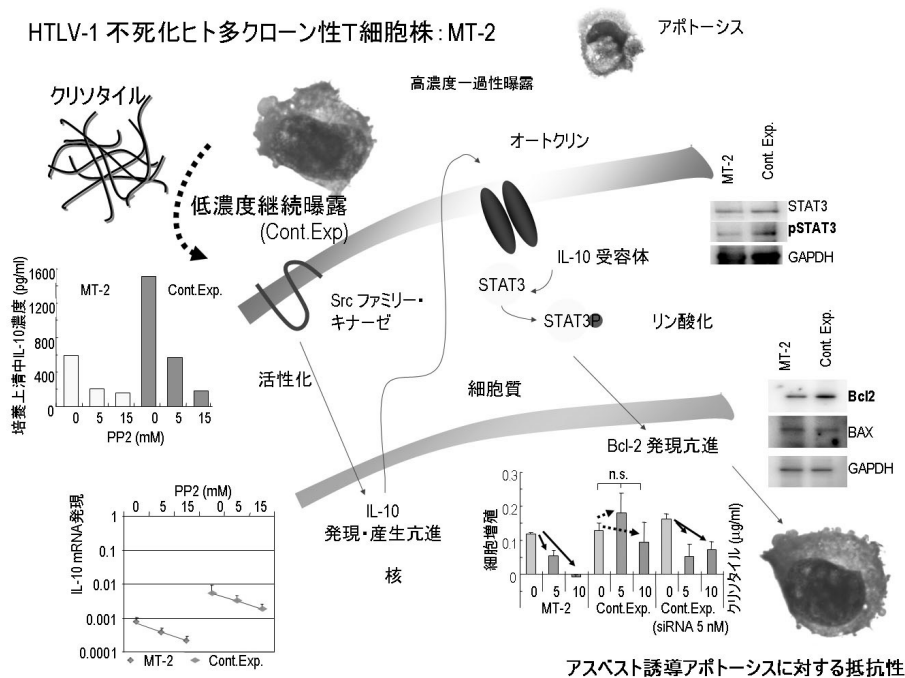


図 2 MT-2 株を用いたアスベスト低濃度継続曝露モデルの構築

MT-2 細胞に  $10 \mu\text{g/ml}$  のクリソタイルを曝露し続け 8 ヶ月以上の培養を継続するとアスベスト誘導アポトーシスに抵抗性を示す亜株が樹立された (MT-2Cont.Exp.)。IL-10 の培養上清への産生や遺伝子発現は非曝露株 (親株: MT-2Org) に比して、MT-2Cont.Exp. で増加しているものの、Src ファミリーキナーゼ抑制剤である PP2 の添加によりの低下が認められた。また STAT3 のリン酸化と BCL-2 の発現亢進が確認され、BCL-2 のアスベスト誘導アポトーシス抵抗性獲得機序の中での必要性は、*bcl-2* 遺伝子を siRNA 法によるサイレンスすることで、アスベスト曝露による細胞増殖の障害が再出現することで確認した。



TGF $\beta$ の産生亢進<sup>22)</sup>、NK細胞における活性化受容体の発現低下<sup>23)</sup>などが、確認されてきている。これら実験的検証が得られた成果と、中皮腫細胞自体により産生されることが知られている診断指標(可溶性メソテリン:SMRP<sup>24,25)</sup>、血小板由来増殖因子:PDGF<sup>26,27)</sup>、オステオポンチン:OPN<sup>28,29)</sup>、TGF $\beta$ <sup>30,31)</sup>、IL-6<sup>32,33)</sup>などを組み合わせて、採血による石綿曝露・担癌スクリーニングチップの開発などの方向は、研究として臨床にも寄与できると考える(図3)。

一方、珪酸については従来リンパ球の細胞死に重要な役割をするCD95/Fas分子に着目して検討を加えてきたが、最近では、CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>制御性T細胞(Treg)について解析を加えている。というのも、Tregの数や質の低下は、抗原による反応性T細胞の増殖を制御できず、自己免疫やアレルギーなどの過剰反応につながると考えられているからである(一方、その増加は、腫瘍免疫の減衰なども惹起し、この点ではアスベストについても検討すべきであろう)<sup>35,36)</sup>。その結果、珪酸の長期低濃度継続的曝露によってCD4<sup>+</sup>25<sup>-</sup>の反応性T細胞は、慢性的に活性化を受け、

CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>の表現系を取るようになる、そして、本来Tregが存在する同分画へ混入しTreg機能の低下を惹起する。また、現在ではTreg自体も珪酸曝露により早期の細胞死を促される可能性が見出されており、検討を加えている(図4)<sup>37,38)</sup>。

珪酸やアスベストの免疫影響を解析してきた中で、それほど重要とは考えられてはいなかった視点であっても、病態形成の中で何らかの位置付けを持って細胞や分子レベルの変化が起こっていることが明白になってきた。またTregの機能や量に対する影響を中心に据えると珪酸が金属塩となることで生体影響が反対のベクトルで作用することも想定され、興味深い(図5)。また、これらの成果を臨床病態に応用していくために、今後とも詳細な検討を加えていきたいと考えている。

### Ⅲ. ナノ粒子の生体影響について

ナノ粒子は、現在産業界では非常にその開発と利用が進められており、これらは工業ナノ粒子と考えられる。現在考えられる曝露形態は製造現場での曝露である<sup>39,40)</sup>。他には、環境ナノ粒子としてディーゼル排ガスなどに入っているナノ粒子で

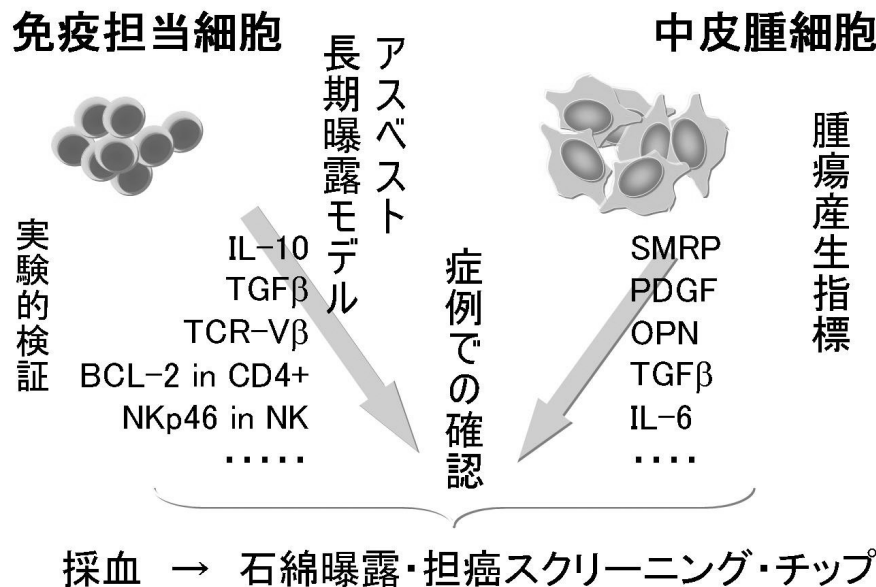


図3 アスベストの免疫担当細胞への曝露実験による実験的検証によって変化が認められた分子と、中皮腫細胞により産生されることが報告されている分子による、採血によって用いる石綿曝露・担癌スクリーニング・チップの構築の模式図

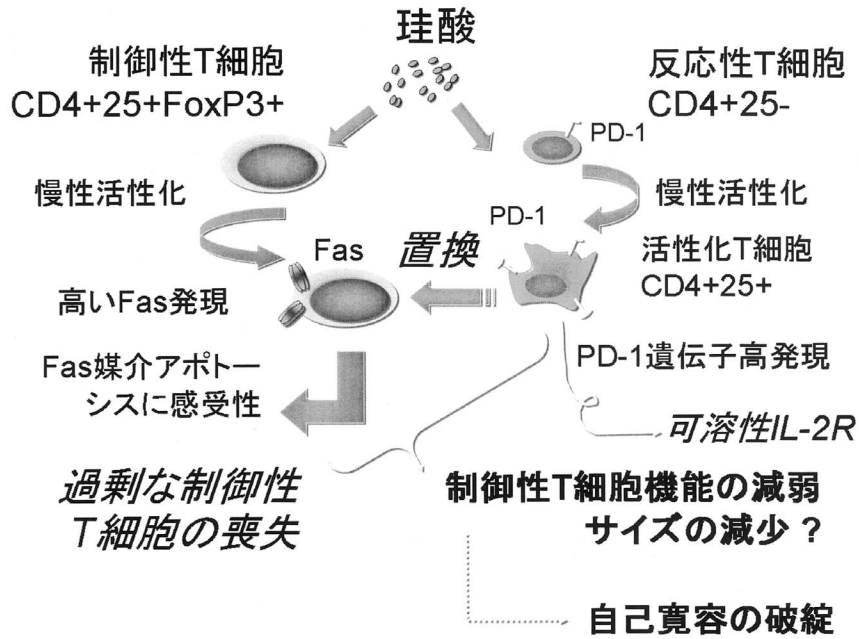


図4 珪酸曝露によって自己寛容の破綻が生じることの推定される機序の模式図

制御性 T 細胞は慢性活性化に伴い細胞死受容体 Fas 高発現を誘導されその喪失が過剰になる。一方、反応性 T 細胞もまた慢性の活性化を受け、活性化 T 細胞特有の PD-1 遺伝子発現を惹起されるとともに、CD4+25+ 分画に混入する。その際には、可溶性 IL-2R (T 細胞の活性化で過剰産生されることが知られている) の産生も惹起されるとともに、制御性 T 細胞を置換するように作用する。これらの結果、制御性 T 細胞の機能の減弱やサイズの減少が誘導され、自己寛容の破綻が生じると考えられる。

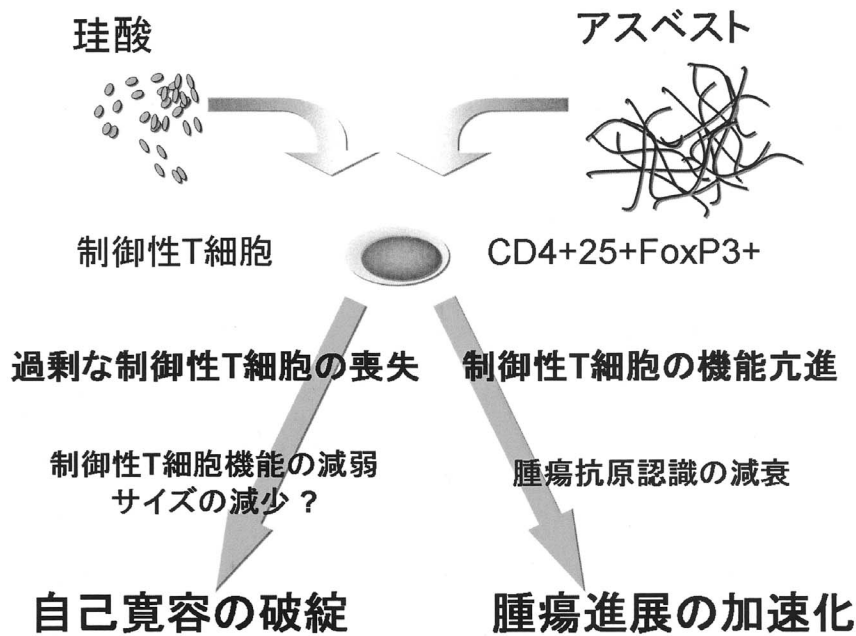


図5 珪酸・アスベストの免疫影響を制御性 T 細胞を中心に考えた模式図

珪酸曝露では、過剰な制御性 T 細胞の喪失が、アスベスト曝露では制御性 T 細胞の機能亢進が惹起される可能性があり、それらの機序が合併症としての自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生・進展に関与することが想定される。

あるが、それ以外でも例えばインクジェットプリンターのトナーなどに入っている粒子からの曝露などを考えると、日常生活の中でも曝露が無いとは言いきれない<sup>39,40)</sup>。

現在、国際的にもナノ粒子の生体影響はその検討が始まったばかりであるが、健康影響を考えるにあたっていくつかの問題点があり、表1に列挙した。既存の粒子状物質（例えば、上述の珪酸などもパウダー状の粒子と考えられる）の生体影響と同様に考えられないかどうかであるが、そこには、通常の気道からの曝露を想定しても、肺胞領域への沈着率はそのサイズにより非常に高いこと、加えてまたそのサイズより組織透過性が高いことが容易に想定されること、加えて、重量に比し、総表面積が大きいことも重要と思われる。そして、当然ではあるが毒性に関する情報がまだまだ希少である点も、健康影響の想定に難渋する一因となっている。

さらに、表1の下段で示しているが、上記の工業ナノ粒子と環境ナノ粒子を成分その他により区別して検討すべきかどうか、工業ナノ粒子であってもその成分組成により自ずと生体影響が異なる可能性があること、また、製法が異なるものを総て生体影響の検討に供することは物理的経済的にも困難であり、逆に製法の標準化をもって、標準品による健康影響を検討する方向が求められること、更には粒子の形状や実験系の中での凝集とか投与経路などの問題が勘案される。そして、ナノ

粒子が従来の粒子状物質と比較して毒性が高いと結論付けるには、まだ時は熟していません、今後の多方面からの検討が必要になってくると思われる。

表2<sup>41~48)</sup>には、検討困難な一例として、既報告によるナノ粒子の毒性評価を挙げてみた。その影響もまちまちである印象があり、加えて、付随して観察されている生体現象も多様性があるようだ。例えば、Oberdorster<sup>41)</sup>らは、粒径の小さいナノ粒子は表面積が大きく生体との反応性が高いと報告している一方で、Warheit<sup>42,43)</sup>らはシリカや酸化チタンを用いた実験においてナノ粒子の粒径は必ずしも毒性とは関連していないと報告している。やはり、今後の種々の検討を踏まえて、総括的に結果を再検証していくことが求められている現状であろう。

#### IV. マイナス荷電粒子優位の空気環境について

いわゆるマイナスイオンは、健康によいとして、種々の家庭電化製品などでその発生を宣伝文句として販売されてきている。また、森林浴などでも滝の近くではマイナスイオンが多く健康に良いとされている。しかしながら、これらの科学的な検証はほとんどない現状である。

我々は、実験的にマイナス荷電を優位とした空気環境を構築しその生体影響について検討を加えている<sup>49~52)</sup>。これは一般的に称されるマイナスイオンとは定義的にも異なっており、ここでは「マイナス荷電粒子」と呼ぶ。人工的にマイナス荷電

表1 ナノ粒子研究における問題点

<p>ナノ粒子の健康影響に関する問題点の整理</p> <p>既存の粒子状物質の影響として考えられないのか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肺胞領域への沈着率が極めて高い</li> <li>2. 組織透過性が高い</li> <li>3. 単位重量当たりの表面積が大きい</li> <li>4. 毒性に関する情報の不足</li> </ol>
<p>問題点の整理の中で問題となっているポイント</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 大気中のナノ粒子（環境ナノ粒子）と工業用ナノ粒子</li> <li>2. 工業用ナノ粒子の種類（炭素系、金属系、シリカ系）</li> <li>3. 工業用ナノ粒子の製法の違い→標準化の必要性</li> <li>4. 粒子の形状（球形 vs 繊維状粒子）</li> <li>5. 凝集（Aggregation or Agglomeration）</li> <li>6. 水系溶媒への懸濁（Water miscible）</li> <li>7. ナノ粒子は従来の粒子より毒性が高いと一般化できるか？</li> </ol>

表2 ナノ粒子の in vivo 毒性評価に関する相違点

ナノ物質	投与方法	影響	報告者	その他
酸化チタン	it	粒径↓ 肺の炎症↑	Oberdorster <sup>41)</sup>	粒子の表面積が metrics として重要
シリカ、Quartz	it	粒径は肺の影響と関係しない	Warheit <sup>42,43)</sup>	粒子形状が重要
カーボンナノチューブ SWCNT: Single-walled carbon nano tube	it	肺の肉芽腫	Lam (mouse) <sup>44)</sup> Warheit <sup>45)</sup> Muller (rat) <sup>46)</sup>	シリカより影響大
カーボンナノチューブ MWCNT: Multi-walled carbon nano tube	inhalation	肺への影響： なし	Mitchell <sup>47)</sup>	T cell, NK 機能低下
Nano Silver	inhalation	肺の影響： ほとんど認められない	Ji <sup>48)</sup>	SAMSUNG Silver Care™ Technology

マイナス荷電粒子優位の空気環境の長期効果の予測

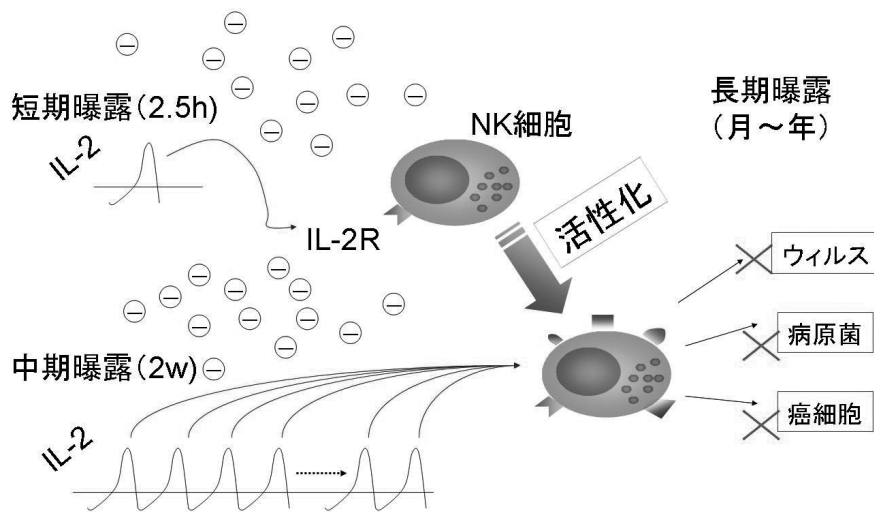


図6 マイナス荷電粒子優位室内環境による生体影響の模式図

短期曝露では、IL-2の短期の活性化が生じる。中期（週単位）の曝露では、その繰り返により徐々にNK細胞の活性化が生じる可能性がある。もし長期曝露（住居など）であれば、それは癌細胞、ウイルスや病原体に対抗する生体反応の閾値を高めるように作用するかも知れない。

粒子を優位にした室内環境を構築して、健常人による短期曝露（2.5時間滞在型）による生体影響、中でも精神-神経-内分泌-免疫ネットワークに関連する指標について検討した<sup>49-51)</sup>。詳細は省略するが、その結果単一の指標としては、IL-2の軽度の上昇が観察され、その他総合的に判断すると

軽度の免疫賦活や血液粘度の改善、自立神経系の安定化などが、おそらく若干ではあるが惹起されているのではないかと考えられる結果が得られた。加えて、未発表ではあるが、中期曝露実験として2週間の夜間滞在型（昼間帯は通常の職場に勤務する形態）の試験ではNK活性の上昇が確認さ



れ、このことは、短期曝露による IL-2の上昇と、それ自体は比較的短期間に恒常状態に戻るにせよ、再びの曝露によって再上昇するような経過を繰り返すことにより、NK 活性の上昇が誘導されたのではないかと考えている (図6)<sup>59)</sup>。

まだまだ研究的には途が付いたばかりであるが、健康増進空気質の検討を意味では、興味深い。

## V. おわりに

健康被害をもたらす空気質、室内環境あるいは大気環境から、健康増進という旗印のもとに、その目的での住居環境や大気環境なども求められる昨今になった。しかし、それらを科学的に検証することは、非常に困難である。毒性評価、すなわち生体への悪影響の観察の方が、まだ実験的にも検証し易い可能性はあるが、シックハウス症候群や多化学物質過敏症のように、個人的素因の関与が非常に高いことが想定されている健康障害や、ナノ粒子研究のように、従来の検証のための手法自体を検証しなくてはならない物質については、これもまた困難な面が、多く存在している。しかしながら、人の営みから欲せられる産業レベルの発達等による生活空間の変遷は停めようもなく、臨床環境医学の研究者は、創意工夫を凝らして、新たな材料や環境に対する健康影響の評価に努め、あるいは更には健康増進環境の構築に向けた健康科学の推進に専心しなければならないであろう。

## 謝辞

本シンポジウムでの発表の機会を与えてくださいました第17回日本臨床環境医学会学術集会会長 旭川医科大学内科学講座高後裕教授、またシンポジウムのオーガナイズをされました同大学健康科学講座吉田貴彦教授、また本学会の理事長でいらっしやいます北里大学医学部衛生公衆衛生学相澤好治教授、副理事長でいらっしやる北里大学薬学部公衆衛生学坂部貢教授に深謝いたします。また我々の研究室で実施した研究につきましては、幡山圭代氏、山本祥子氏、宮原直織美氏、加藤美奈子氏による実験の補助を受けております。ここに謹んで感謝の意を表します。

## 文献

- 1) 日本臨床環境医学会ウェブサイト：  
<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/healthy/jsce/>
- 2) 高田昴：座長からひとこと. 特集「第12回日本臨床環境医学会総会教育シンポジウム」. 臨床環境医学 12: 69、2003
- 3) 宮田幹夫：化学物質過敏症について. 特集「第12回日本臨床環境医学会総会教育シンポジウム」. 臨床環境医学 12: 70-73、2003
- 4) 池田耕一：シックハウス問題に対する国の対応. 特集「第12回日本臨床環境医学会総会教育シンポジウム」. 臨床環境医学 12: 74-89、2003
- 5) 櫻井治彦：化学物質過敏症への予防的アプローチ. 特集「第12回日本臨床環境医学会総会教育シンポジウム」. 臨床環境医学 12: 90-95、2003
- 6) 石川哲：シックハウス症候群・化学物質過敏症の診断に関する合意事項. 特集「第12回日本臨床環境医学会総会教育シンポジウム」. 臨床環境医学 12: 96-100、2003
- 7) Steenland K, Goldsmith DF: Silica exposure and autoimmune diseases. *Am J Ind Med* 28: 603-608, 1995
- 8) Shanklin DR, Smalley DL: The immunopathology of silicosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. *Immunol Res* 18: 125-173, 1998
- 9) Hamilton RF Jr, Thakur SA, et al: Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med* 44: 1246-1258, 2008
- 10) Caplan A: Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Proc R Soc Med* 52: 1111-1113, 1959
- 11) Gough J, Rivers D, et al: Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with rheumatoid arthritis; Caplan's syndrome. *Thorax* 10: 9-18, 1955

- 12) Walsh SJ: Effects of non-mining occupational silica exposure on proportional mortality from silicosis and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 26: 2179-2185, 1999
- 13) Rosenman KD, Moore-Fuller M, et al: Connective tissue disease and silicosis. *Am J Ind Med* 35: 375-381, 1999
- 14) Hausteiner UF, Anderegk U: Silica induced scleroderma - clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 25: 1917-1926, 1998
- 15) 中野孝司: 医学と医療の最前線 増加する中皮腫の診療と対策. *日本内科学会雑誌* 97: 1090-1097, 2008
- 16) 中野孝司: 石綿関連疾患の調査研究と治療法の開発. *肺癌* 47: 761-768, 2007
- 17) 中野孝司: 中皮腫の登録制度の構築と標準的治療法の確立に向けた多施設臨床試験の取り組み. *日本職業・災害医学会会誌* 55: 121-127, 2007
- 18) 中野孝司: 低濃度アスベスト曝露のリスク評価 臨床医の立場から. *安全医学* 3: 83-91, 2007
- 19) Hyodoh F, Takata-Tomokuni A, et al: Inhibitory effects of anti-oxidants on apoptosis of a human polyclonal T cell line, MT-2, induced by an asbestos, chrysotile-A. *Scand J Immunol* 61: 442-448, 2005
- 20) Miura Y, Nishimura Y, et al: Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. *Apoptosis* 11: 1825-35, 2006
- 21) Nishimura Y, Miura Y, et al: Expression of the T cell receptor V $\beta$  repertoire in a human T cell resistant to asbestos-induced apoptosis and peripheral blood T cells from patients with silica and asbestos-related diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19: 795-805, 2006
- 22) Maeda M, Miura Y, et al: Immunological changes in mesothelioma patients and their experimental detection. *Clin Med: Circ, Resp Pulm Med* 2: 11-17, 2008
- 23) Nishimura Y, Maeda M, et al: Impairment in cytotoxicity and expression of NK-cell activating receptors on human NK cells caused by exposure to asbestos fibers. The 9th international conference of the International Mesothelioma Interest Group. Final program and abstract book pp237, 2008
- 24) Robinson BW, Creaney J, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612-1616, 2003
- 25) Robinson BW, Creaney J, et al: Soluble mesothelin-related protein - a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 49: S109-111, 2005
- 26) Gerwin BI, Lechner JF, et al: Comparison of production of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor by normal human mesothelial cells and mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 47: 6180-6184, 1987
- 27) Langerak AW, van der Linden-van Beurden CA, et al: Regulation of differential expression of platelet-derived growth factor alpha- and beta-receptor mRNA in normal and malignant human mesothelial cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1305: 63-70, 1996
- 28) Pass HI, Lott D, et al: Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 353: 1564-1573, 2005
- 29) Frey AB, Wali A, et al: Osteopontin is linked to p65 and MMP-9 expression in pulmonary adenocarcinoma but not in malignant pleural mesothelioma. *Histopathology* 50: 720-726, 2007
- 30) Maeda J, Ueki N, et al: Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1)- and

- beta 2-like activities in malignant pleural effusions caused by malignant mesothelioma or primary lung cancer. *Clin Exp Immunol* 98: 319-322, 1994
- 31) Marzo AL, Fitzpatrick DR, et al: Antisense oligonucleotides specific for transforming growth factor beta2 inhibit the growth of malignant mesothelioma both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 57: 3200-3207, 1997
- 32) Schmitter D, Lauber B, et al: Hematopoietic growth factors secreted by seven human pleural mesothelioma cell lines: interleukin-6 production as a common feature. *Int J Cancer* 51: 296-301, 1992
- 33) Fitzpatrick DR, Peroni DJ, et al: The role of growth factors and cytokines in the tumorigenesis and immunobiology of malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12: 455-460, 1995
- 34) Fehérvari Z, Sakaguchi S: Development and function of CD25+CD4+ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 16: 203-208, 2004
- 35) Sakaguchi S: Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 6: 345-352, 2005
- 36) Sakaguchi S, Ono M, et al: Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 212: 8-27, 2006
- 37) Wu P, Miura Y, et al: Reduced function of CD4+25+ regulatory T cell fraction in silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19: 357-68, 2006
- 38) Otsuki T, Maeda M, et al: Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol* 4: 261-268, 2007
- 39) 平野靖史郎：ナノ粒子・ナノ材料の健康問題 ナノ粒子健康影響の動向. *日本衛生学雑誌* 63 : 36-41, 2008
- 40) 藤谷雄二、平野靖史郎：ナノ粒子・ナノ材料の健康問題（その2）ナノ粒子の測定法および気相中ナノ粒子の現状. *日本衛生学雑誌* 63 : 663-669, 2008
- 41) Oberdorster G, Oberdorster E, et al: Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113: 823-839, 2005
- 42) Warheit DB, Webb TR, et al: Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 91: 227-236, 2006
- 43) Warheit DB, Webb TR, et al: Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics. *Toxicol Sci* 95: 270-80, 2007
- 44) Lam CW, James JT, et al: Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77: 126-134, 2004
- 45) Warheit DB, Laurence BR, et al: Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 77: 117-125, 2004
- 46) Muller J, Huaux F, et al: Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 221-231, 2005
- 47) Mitchell LA, Gao J, et al: Pulmonary and systemic immune response to inhaled multiwalled carbon nanotubes. *Toxicol Sci* 100: 203-214, 2007
- 48) Ji JH, Jung JH, et al: Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 19: 857-871, 2007
- 49) Takahashi K, Otsuki T, et al: Negatively-charged air conditions and responses of the human psycho-neuro-endocrino-immune network. *Environ Int* 34: 765-772, 2008

- 50) 高橋一聡、大槻剛巳、他：マイナス電荷の空気環境と精神－神経－内分泌－免疫統合系応答 1～実験用モデルルームの製作と環境条件測定～. 室内環境学会誌 9：136-137、2006
- 51) 大槻剛巳、高橋一聡、他：マイナス電荷の空気環境と精神－神経－内分泌－免疫統合系応答 2～生体反応の解析～. 室内環境学会誌 9：138-139、2006
- 52) 大槻剛巳、高橋一聡、他：マイナス電荷の空気環境と精神－神経－内分泌－免疫統合系応答 3～2週間滞在型試験の解析～. 平成19年度室内環境学会総会東北大会講演要旨集 pp110-111