

論 説

アスベスト — 免疫異常の誘発という気がかり

植 木 絢 子^{*1}

要 約

人の疾病について考える際に、いわゆる自然発生的 (idiopathic) な発症と既知の環境因子に起因する疾患が、特別の理由もなく区別して扱われてきた様に思われる。

しかし、本稿で扱った珪酸や珪酸塩化合物のみでなく、様々な物質について、人は或るときは職業上の、またある時は生活環境中での曝露により、絶えず疾病への危険にさらされている可能性が重要視されるようになり、疑わしい物質が挙げられている。これは、細菌やカビなどによる感染症の一部が、比較的容易に治療可能となった結果見えてきた現実ともいえる。そしてまた、それらに対する個人の感受性 (遺伝的素因) 差の重要性も認識されるようになった。

珪酸や珪酸塩化合物への曝露による作業関連疾患 (本稿では免疫異常に着目するが) は、環境因子が人体に作用した結果生じる人体の変化、奇しくも人体実験にも似た、得がたい貴重な (そして重い) 資料について、目撃したことを広く伝えてゆくことが、これらの資料に接することを許された者の務めと考え、まとめたものである。

1. はじめに

アスベストは建材に広く使用された結果、われわれの生活空間に入り込んで、不特定多数の人々への健康被害が懸念されている。また、作業現場でこれらの材料の加工、処理に携わった人々の間に、悪性中皮腫や肺がん、石綿肺などの患者が多発することから、これらの人々への影響が懸念され、既に発症した人々への保証をどうするかについて議論が高まっている現状である。

マスコミにしきりと報道される健康被害は主に悪性腫瘍を中心としたものであるが、筆者らは、アスベストの生体への影響の別の一面 (それはヒトに免疫異常を誘発させるというものであるが) について検証を行ってきた。このあまり知られていない、軽視できない側面について、以下に記したい。

そもそもアスベストとは何かという、ごく初歩的な問題から確認してゆくと、アスベストは水晶やガラス、美容整形に用いられるシリコン、珪肺症を起こす珪酸 silica (SiO_2) などの仲間である。従って人体への影響も、これらのグループに属する物質は程度の差こそあれ、似た点を共有している。

これらは基本的には SiO_2 を骨格にして、これに種々の異なる元素が付くことにより、それぞれの特徴が決まる。多くは珪酸塩化合物とよばれ、例えば、白色石綿 Chrysotile ($3\text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、シリコン silicone $\{(-\text{R}_2\text{Si}-\text{O})_n\}$ などの様にてである。



図1 アモサイト・アスベスト (amosite) の走査電子顕微鏡写真
倍率: $\times 1000$ (原図)

*1 川崎医療福祉大学 医療技術学部 リハビリテーション学科
(連絡先) 植木絢子 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学
E-Mail: aueki@mw.kawasaki-m.ac.jp

地球上に最も多く存在する元素は珪素 Si であるとのことで、日常生活から SiO_2 を含む物質を排除するのは、多分難しいにちがいない。珪酸は古代エジプトで火打石として使われ、ギリシャ・ローマ時代には既に、その粉塵の吸入がヒトの健康を害すると知られていたという。

2. 健康との関わり

珪酸が医学の文献に登場するのは、1914年に Bramwell らが珪肺症と強皮症 systemic sclerosis (SSc) の合併に注目して以来のことである。やがて珪肺症と関節リウマチの合併が報告され、この場合はカプラン Caplan 症候群と呼ばれるようになった¹⁾。

この様に珪肺症と自己免疫との関連が指摘されるにつれて、類似する他の物質についても、気になる問題が出現した。主にアメリカで報告されたものであるが、女性の豊胸術や顔の美容整形の目的でシリコンを体内に埋めると、SSc や紅斑性狼そう systemic lupus erythematosus (SLE) が発症し、シリコンを取り除くと症状が軽快するというのである²⁾。妊娠中の母親の場合、生まれた子供に一過性に SLE の症状がみられるとの報告も現れた。

3. アスベストは免疫と関わりがあるのか？

アスベストについて研究してはどうかとの指示を上司から受けたのは、20数年前のことです。上司は多分、当時注目され始めたアスベストの発癌性の研究を期待されたのだろう。調べてゆくうちに、発癌性の研究は今からでは追いつけないかもしれない……と戸惑いを感じた。一方、アスベスト肺の患者に自己免疫疾患が合併するという報告が目にとまり、この方向なら何とか道が開けるかもしれないと思った。

ヒトでの自己免疫疾患発症機序の解明のため、世界中の膨大な数の研究者が心血を注ぎ、投入される研究費の額も半端ではないにもかかわらず、なかなか解明が難しい。しかし考えてみれば、ここに確かに自己免疫を起こさせる物質があり、実際に病気が起こっていることを考えると、この系を用いれば自己免疫が起こってくる道筋の少なくとも一つは知りうる筈だ……というのが、この一見泥臭い仕事にのめりこんで行った動機であった。

当時、実験に使うアスベストは国際標準品を用いるのが普通で、これは南アフリカ連邦の国立癌研究所から無料で送って頂けるもので、in vitro の実験には (in vivo の実験はしたことがないが)、殆どの

人がこの標準品を使用した。一度の実験で使う量は極く僅かな量で、直径 8 mm、長さ 5 cm 程の試験管で送られてくる試料を用いて、数人の仲間と何年も仕事が出来た。多分数回、送って頂いたが、後にイギリスの財政再建のため、サッチャー首相によって研究所は廃止され、ここからの試料入手が困難になるという出来事もあった。

アスベストを用いた当時の in vitro での文献で、唯一頼りになりそうなものがみつき、それは、富山医科薬科大学衛生学の鏡森教授による、アスベストがヒトのリンパ球を活性化するという論文であった³⁾。まず、それを自分達で確認したいと思った。

そこで鏡森教授とは異なる実験方法で大学院生諸氏と in vitro の実験を行い、クリソタイル chrysotile とヒトリンパ球を試験内で培養すると、有意に細胞内 Ca^{++} イオン濃度が上昇し、IL-2R 陽性細胞数が増え、細胞内 IL-2 陽性細胞数が増えるなどと、アスベストが in vitro でヒトのリンパ球を活性化させる方向に働くことを確認した⁴⁾。

更に、クリソタイルと短期間培養したヒトリンパ球は、DNA 合成の指標として用いられる ^3H -thymidine の取り込みが対照に比して有意に上昇し、DNA 合成が盛んであることを示し、これに伴い細胞数も増加した⁵⁾。

フローサイトメトリーによる細胞内 Ca^{++} イオン濃度の測定は、リンパ球活性化を調べるには比較的簡単で、便利な方法であった。一連の実験を繰り返すうちに、 SiO_2 を用いても強度の差はあるものの、同様にリンパ球が活性化されることが分かった。クリソタイル以外の、青色石綿クロシドライト crocidolite、アモサイト amosite、アンソフィライト anthophyllite などのアスベストも同様な作用をもつことがわかった。

4. アスベストはヒトリンパ球を多クローン性に活性化する

上述のごとく、珪酸や珪酸塩化合物であるアスベストがヒトリンパ球を活性化させることが本当らしいとして、これは特異抗原としての反応なのか、それとも非特異的反応によるものか？ という疑問が生じる。細胞内 Ca^{++} イオン濃度の測定を例にして考えると、活性化されたリンパ球集団がグラフで確認できるということは、かなり大量のリンパ球が反応していることを意味する。アスベストが特異抗原としてのエピトープを 1~数個持っている想定しても、全体のリンパ球に対する比率から考えて、単なる免疫反応とは考え難いほど大量である。従っ

て、非特異的な反応と考えられる。

更に調べると、反応して増えているのは T リンパ球であり、そのうちの CD4⁺ T リンパ球のみであり、CD8⁺ T リンパ球は反応していないことが分かった。当時しきりと行われた方法のひとつに、T cell receptor の V β レパートアの測定があった。これを行ったところ、リンパ球をお定まりの刺激剤である PHA で刺激した場合とは異なり、特定の V β レパートアとくに V β 5.3 というグループが反応しているという結論に達した。

これらの結果から、アスベストや珪酸は多クローン性にヒト末梢リンパ球を活性化させ、このとき反応するのは CD4⁺ T 細胞であり、V β レパートアに特定のグループを持つリンパ球が活性化されやすいという結論に到り、報告した⁶⁾。

多クローン性にリンパ球を活性化させる物質は多数知られており、これには細菌のエンドトキシンなどが含まれ、クローン特異性を超えてリンパ球を活性化するという意味でスーパー抗原 super antigen と呼ばれる。多クローン性に（抗原非特異的に）リンパ球を活性化させ得る物質は、体内の様々なクローンを同時に活性化させるわけで、監視機構の追及を逃れて生き延び潜んでいる、多数の自己反応性クローンをも活性化させる可能性を示唆するわけで、新しい興味をひくテーマであった。

ここで、誤解を避けるために再度強調しておきたいのは、「抗原非特異的」とはいつでも、どんな物質にも反応するという意味ではなくて、特定の V β レパートアを特徴づけるアミノ酸配列に反応できる物質であることが前提である。

5. アスベストや珪酸に曝露されると、自己抗体が出現するか？

珪酸や珪酸塩化合物であるアスベストが多クローン性にリンパ球を活性化させ、自己反応性クローンを刺激する可能性があるとするれば、これらの物質に曝露された固体では自己抗体の産生等の免疫異常がみられるか？ という疑問が生じてくる。

この問題を解くために、これらの物質に曝露された経験のある人（石綿肺および珪肺症の患者さん達）の血清を頂いて直接に測定することにした。幸か不幸か岡山県周辺には、耐火煉瓦を大量に作っていた工場が多く、その一例が備前市である。この街の病院には、仕事を引退してはいるが、入院、通院、または定期健康診断のために病院を訪れて、以前からずっと地域の病院と関わりを持つ患者さんが多く、それらの病院の医師との長年の信頼関係が確立されていた。その様な病院のひとつである草加病院（院

長：草加勝康先生）の御好意により、珪肺症患者約 60 例、更に岡山労災病院（副院長：岸本巧先生）の御好意により、石綿肺患者 15 例の血清を頂いて、その中に自己抗体があるか否かを検査した。患者さんへのインフォームドコンセントは、それぞれの先生が患者さんからの承諾を得られたケースのみについて採血し、その血清は自己抗体を測定する目的で使用する、個人情報漏らさず、個人名を使わずに通し番号を用いるなどして使用させて頂いた。

自己抗体の検出は、蛍光抗体法によるスクリーニングを全例について行った後、インムノブロットング immunoblotting 法や、ドットブロットング dot blotting 法などを用いた。その結果、アスベスト肺患者では 100%、珪肺症患者では 70% 以上に自己抗体が検出された。予想をはるかに超える、高い出現率であった。

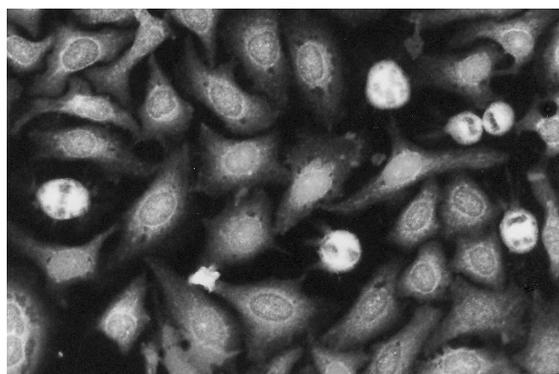


図2 珪肺症患者にみられた自己抗体の蛍光抗体法による検出。抗-tubulin抗体か？
倍率：×700（原図）

これらの自己抗体には実に様々なものが含まれていた。一般に、ある自己免疫疾患では特定の自己抗体が出現しやすく、別の疾患では別の自己抗体という風に、特徴的な抗体がみられることが多い。しかし免疫異常があるなどとは思ってもみなかった石綿肺や珪肺症の患者さん達の間には、蛍光抗体法による観察だけでみても、抗 DNA 抗体、抗核小体抗体、抗 tubulin 抗体、抗セントロメア抗体……と実に様々な抗体がみられ、他の検出方法を用いると更に、後述する様に抗 topoisomerase I 抗体⁷⁾、抗 Fas 抗体⁸⁾、抗 caspase-8 抗体⁹⁾ など、止まるところを知らぬほど、検出されてくるのであった。これらの抗体は、重複して 1 人の人に出現することもあれば、単独で検出される場合もあった。

自己免疫疾患には、甲状腺にみられる様に特定の臓器のみが標的になってある決まった抗体が作られ

る場合と、SLEのように病変が全身におよび、標的となる抗原が広汎に分布する場合があるが、珪酸や珪酸塩化合物によって誘導される自己抗体は、どちらかといえば後者に近い感じがする。更に特記すべきは、70%もの高率に自己抗体がみられるものの、自己免疫疾患がやがて合併した例は、長い観察経過の中であまり高頻度ではないように思われる。つまり、自己抗体産生という免疫異常と自己免疫疾患への移行の間には、かなり高いハードルが存在する様に思われるのである。

6. 同じ種類の自己抗体が作られる個体間に共通点はあるか？

上述のごとく石綿肺や珪肺症の患者さんに、種々の自己抗体が検出されることは確かであり、この原因が、環境因子により刺戟された様々な自己反応性リンパ球が覚醒した結果であるとする仮説が正しいとして、次に沸いてくる疑問は、同じ種類の抗体が作られる個体間には何か共通性があるのだろうか？ということである。

アスベストや珪酸が刺戟するのは、Tリンパ球の中でもCD4⁺Tリンパ球であることは先に述べた。Tリンパ球はBリンパ球とは異なり、抗原(スーパー抗原とよばれるものも含めて)と直接に結合して反応することは出来ず、マクロファージ等の抗原提示細胞が抗原を取り込んで処理し、より繊細なエピトープとして、HLA分子の一部と結合した形で提示された複合体とのみ反応する。HLAを構成する分子型は何種類もあり、それぞれが母方と父方から受け継いだ2つの遺伝形質によって決定されており、同じ人はいないと思われるほど個人間で異なっている。このHLA型の差、つまり抗原提示部分を構成するアミノ酸組成の差が、各種抗原の提示機能における個人の差、強いては免疫反応の差となっていると考えられる。従って、生体はインフルエンザなど極く身近な病原体に対しても抗原提示能力の差があり、免疫反応の強さに差があると考えられる。それはHLA分子を構成するアミノ酸配列の差によって、抗原との結合性が個人ごとに異なり、それぞれの抗原に対する抗原提示能力の差、続いて抗体産生能力の差となって現れるからである。糖尿病や関節リウマチなどの種々の疾患で、関連するHLA型が報告されていることも、この事象を物語っている。

この様な背景のもとに、上述の自己抗体とHLA型との関連性を調べることになった。石綿肺の患者さんは重症の人が多くこともあり、採血を何度もお願いしにくい事情があり、HLA型の検査は珪肺症患者さんの試料で行うことにした。病院の担当医の説明

によって、インフォームドコンセントが得られた方のみから、5mlの末梢血の提供を受け、DNAの分離、PCR-RELF法によるHLA型の解析を行った。当然のことながら、サンプルは血清と対にした通し番号とし、個人情報を漏らさない、DNAはHLA型解析以外には使用しない、試料が余った場合は変性廃棄するなどを堅持した。

得られた成果の一つとして、SScとの関連が指摘されていた自己抗体であるにもかかわらず、臨床的にはSScを伴わない珪肺症患者さんにみられた4例の抗topoisomerase I自己抗体と、HLA DQB1*0402との相関が認められた($p < 0.001$)^{10,11)}。抗caspase-8自己抗体の産生についても、HLA型との相関が確認された¹²⁾。つまり同じ種類の自己抗体をもつ個体間には、ある共通性が認められるわけである。

このように、同一の物質によってリンパ球が刺戟される場合でも、個人の持つ素因(HLA型や、その他の遺伝因子)によって、どのような抗体が産生され易いか、更にはどの様な疾患に罹りやすいかが決定される可能性が改めて確認された。

7. 刺戟されたリンパ球は無限に増える続けるのか？

先に述べた如く、ヒトのTリンパ球が珪酸や珪酸塩化合物と共に試験管内で培養されると、刺戟を受けて活性化されることが短期培養実験で判明した。そして、作業現場で曝露を受けた人々に、様々な自己抗体が出現することも判明した。珪酸や珪酸塩化合物は、微生物などと異なり、体内に入ってマクロファージに貪食されても分解される可能性が低いことから、体内に蓄積されたままとなり、絶えずリンパ球の刺戟を繰り返す可能性が考えられる。そうであるならば、体内のリンパ球は無限に増えてゆくのだろうか？しかし、珪肺症患者にリンパ球増多症がみられるとの話を聞いたことがない。ならば、この点をどう解釈すれば良いのか？ここで行き詰まっていた丁度その頃、生命現象を理解する上での全く新しい役者、「Fas-Fasリガンド系」が日本人研究者グループによって発見され、華々しく世界中を席捲し始めたのである。

多細胞生物は、その構成細胞が自ら命を絶つプログラム、即ち自殺のプログラムを、固有の制御機構の中にもっており、これによって起こる細胞死はアポトーシス apoptosis と呼ばれている (apoptosis の概念は A.H.Wyllie らにより提唱されていた)。

1989年 米原らは、ヒトの線維芽細胞で動物を免疫した血清をヒト線維芽細胞の表面にかけると、細胞にアポトーシスを起こす抗体が含まれることをみつけ、その抗体との反応部位を Fas 抗原と命名し

た¹²⁾。この抗原は線維芽細胞だけでなく他の色々な細胞にも分布していることも分かった。1994年 同じグループの須田らは、Fas に特異的に結合するリガンドを血清中に発見して Fas リガンド FasL と命名した¹³⁾。(現在は可溶性 Fas リガンド sFasL と呼ばれ、細胞傷害性 T 細胞などの表面膜上に存在する FasL 分子の一部である。) 彼等は、細胞膜上の Fas に FasL が結合すると、アポトーシスへのシグナルが出るという劇的な発見をしたのである。多くの研究者が興奮し、このテーマに殺到した。

Fas-FasL 系は、免疫学的な作用においても重要な役割を担うことが知られるようになった。Fas 遺伝子は、ヒトでは第10染色体長腕に局在し、Fas 遺伝子に変異が起こったマウス (lpr マウス)¹⁴⁾ では、生後数ヶ月で自己抗体の出現がみられ、ヒトでの lupus erythematosus (SLE) と同じ病気が発症することが知られるようになった。一方、FasL 遺伝子に変異が起こったマウス (gld マウス) でも、同様の異常が現れることが確認された^{15,16)}。これらの知見は、Fas-FasL 系が生体に果たす役割の大きさを示唆するものである。

リンパ球は抗原によって活性化され、細胞増殖への方向に足を踏み出すとき、同時に細胞表面に Fas を発現するようになり、FasL 産生への道も開かれることがわかってきた。従って活性化されたリンパ球は、内臓されたプログラム(どのクローンに属するか、つまり、どの抗原に反応するか)に従って目的の役目を果たし、次いで、プログラムに従って死への道を進むことになる。このプログラムが正常に働く限り、肥大したクローンは元の大きさに縮小し、特定のクローンだけが増殖することはない。

珪肺症患者では多種類の自己抗体が出現することを先に述べたが、この Fas-FasL 系の役割が明らかにされたことによって、私どもが行き詰まっていた問題も解決できるのではないかという希望が与えられた。

クロシドライト・アスベストと短期間培養されたヒトリンパ球では、CD4⁺ T リンパ球の活性化と、それに続くアポトーシスが認められ、培養4日目以最も高くなることが確認できた¹⁷⁾。

8. 珪肺症における Fas-FasL 系

Fas 分子は何らかの機序によって、膜貫通部分を欠く短い分子、可溶性 Fas (sFas) として産生されることも知られており、この sFas (細胞膜から遊離した Fas ともいえる) は、Fas-FasL 系を介したアポトーシスを抑制する働きを示す。それは、FasL が細胞膜上の Fas に結合してアポトーシスを起こす前

に、血中の sFas が反応してしまうために、FasL の作用を中和するためであるらしい。

インフォームドコンセントの得られた患者および健康人ボランティアの末梢血液中の可溶性 Fas (sFas) の濃度を測定したところ、SLE 患者では健康人よりも有意に血液中の sFas 濃度が高かった(当時既に1つだけ、まだ速報のような論文に SLE と sFas についての簡単な記載がされていて、その結果と一致するものであった)。又、予想していなかったことであるが、珪肺症患者でも有意に sFas 濃度が上昇していた。一方、予想とは異なり SSc 患者では有意な上昇がみられなかった¹⁸⁾。

では何故 sFas が大量に作られるようになるのだろうか? この理由は不明であるが、珪肺症を例に考えると、体内に沈着した外来性物質である珪酸は、マクロファージに貪食されても分解されないため、マクロファージの死と新しいマクロファージによる貪食とが何十年も繰り返されることになる。この過程で、リンパ球は絶えず活性化とプログラムされた死を反復することになる。この際限ない繰り返しの中で、リンパ球内部に何か新しい変化が生じて、Fas 分子のうちの膜貫通部分を持たない(つまり膜から遊離した) sFas 分子の産生に傾いてゆくのではないかと考えたが、この点については推測の域を出ないままである。

9. Fas-FasL 系分子に対する自己抗体

珪肺症患者では多種類の自己抗体が出現する一方、sFas の大量産生など、Fas-FasL 系を介するアポトーシスにゆがみが生じているらしいことから、Fas-FasL 系の因子に対する自己抗体が出現する可能性があるか否かについて、更に検討を試みた。

その結果、上述した如く抗 Fas 抗体⁹⁾、抗 caspase-8¹⁰⁾ 自己抗体などが、珪肺症患者の血液から検出された。更に、それらの自己抗体に関して興味ある所見が見出された。抗 Caspase-8 自己抗体を例にあげると、この酵素蛋白には幾つものエピトープ(抗原決定基)があり、すべてのエピトープに対する抗体が一斉に産生されるわけではない。健康人でも抗原と認識するエピトープもあれば、珪肺症患者など自己抗体は作るが自己免疫疾患を発症していない患者などが抗原と認識するエピトープがあり、SLE などの自己免疫疾患患者でのみ抗原と認識されるエピトープもあることが分かった。

エピトープ・スプライシング (epitope splicing) と呼ばれ、一人の自己免疫疾患患者においても、自己抗体の向けられる抗原部位が、症状の変化に伴っ

て一つの抗原分子内を移動する，つまりその時々で異なった自己抗体が主勢に立つという現象が，改めて理解できる．

Fas 分子は細胞表面に局在するが，一方，Caspase-8 など細胞内に分布する酵素などに対する抗体は何故生じ，生体内でどんな役割を果たすのであろうか？ 一般に，抗体蛋白は分子量が大きいので，正常な細胞膜を通過しないというのが通説である．従って，これらの自己抗体が直接的に疾病を起こす原因になり得るか否かについては疑問が残る．しかし，細胞膜上の Fas 分子に FasL 分子が結合すると，細胞膜の透過性が高まることが知られていることから，今まさにアポトーシスの方向へと始動した細胞内に自己抗体が流入して，これから働こうとする Caspase-8 を阻害する可能性はあるかもしれない．その他の，抗セントロメア抗体，抗ミトコンドリア抗体など細胞内成分に向けられた色々な自己抗体についても，抗体分子が生きた細胞膜を通過して生物学的活性を發揮できるルートが存在するのか，それとも細胞が変性した後に生じた抗体であって，単なる結果にすぎないのか予想すら出来ない．しかし，プログラムに従って壊れてゆく細胞成分に対して，わざわざ抗体を作る意味があるとも思えない．いずれにせよ，今後の解明に期待したい．

10．珪肺症患者における制御制 T 細胞の性格

近年，CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 制御制 T 細胞 (Treg) が，生体内での自己認識の制御に重要な役割を担い，自己免疫疾患の発症を抑えることが明らかになった．われわれの研究グループの林らによる最近の実験結果によると，珪肺症患者の末梢血液では CD4⁺CD25⁺ 制御制 T 細胞の機能が減弱している一方，CD95 (Fas) を高発現しており，Fas リガン

ドの結合によって容易にアポトーシスに至ることが分かった¹⁹⁾．長期反復して珪酸による刺戟を受けた結果，制御制 T 細胞膜上に変化がおり，容易に数の減少をまねき，自己寛容の破綻を招くことが考えられる．

11．まとめ

私どもが行ってきた，アスベストや珪酸と免疫異常との関連についての追跡調査の経過を，多少の独断と偏見をまじえてまとめてみた．

以上に述べた如く，アスベストや類縁の物質である珪酸，シリコンなどは，人のリンパ球を多クローン性に (Vβ 依存性，抗原非特異的) 活性化して，自己反応性クローンの刺戟により，自己抗体の産生や自己免疫疾患の誘発などの作用を示すことが分かった．更に，制御制 T 細胞にも変化が至り，自己寛容が壊れやすくなることなどがわかってきた．アスベストや珪酸への長期間の曝露は，様々な方面からの免疫系のひずみを誘発させることは確かである．

アスベストの曝露による癌や塵肺症については既に周知されているため，作業関連疾患としての認定を受けることが容易になったが，ここに示した免疫異常の誘発については，今日もまだ限られた人々にしか知られていないため，患者の救済に至らぬ例が多いものと思われる．また，これらの物質による環境汚染によって，知らぬ間に，免疫系の異常を伴う人が特定地域に多発する可能性も否定できない．その様な恐るべき環境汚染が進んでいないことを，切に祈るものである．

本研究を続けた20数年の間に出会って，様々な形でご協力を頂いた多くの皆様に心からの御礼を申し上げます．また，病苦の中で，貴重な試料の提供に賛同して下さった多数の患者の皆様に，深く感謝致します．

文 献

- 1) Caplan A : Ceratin unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*, **8** (1), 29-37, 1953.
- 2) Bar-Maier E, Teuber SS, Lin HC, Alosacie I, Goddard G, Terybery J, Barka N, Shen B, Peter JB, Blank M, Gershwin ME and Shoenfeld Y : Multiple autoantibodies in Patients with silicone breast implants. *J.Autoimmunity*, **8** (2), 267-277, 1995.
- 3) Kagamimori S, Edwards RE and Wagner NMF : Effects of chrysotile asbestos on mononuclear cells in vitro. *British Journal of experimental Pathology*, **61** (1), 55-60, 1980.
- 4) Kinugawa K, Ueki A, Yamaguchi M, Watanabe Y, Kawakami Y, Hyodoh F and Tsushima H : Activation of human CD4⁺CD45RA⁺ T cells by chrysotile asbestos in vitro. *Cancer letters*, **66** (2), 99-106, 1992.
- 5) Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H, Watanabe Y, Ohsawa G, Kinugawa K, Kawakami Y and Hyodoh F : Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology*, **82** (2), 332-335, 1994.

- 6) Ueki A, Nakashima M, Kishimoto T, Nakamura J, Kinugawa K and Sakaguchi H : Analysis of the expression of the TcR V β repertoires in patients with silicosis. *Journal of Occupational Health*, **38** (2), 67–70, 1996.
- 7) Tomokuni A, Otsuki T, sakaguchi H, Isozaki Y, Hyodoh F, Kusaka M and Ueki A : Detection of anti-topoisomerase I autoantibody in patients with silicosis. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **7** (1), 7–10, 2002.
- 8) Takata A, Ueki A, Isozaki Y, Otsuki T, Ueki H, Kusaka M, Kishimoto T and Hyodoh F : Detection, epitope-mapping and function of anti-Fas autoantibody in patients with silicosis. *Immunology*, **116** (1), 21–29, 2003.
- 9) Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Hatayama T, Ueki h, Kusaka M, Shiwa M, Arikuni H, Takeshita T and Morimoto K : Intramolecular epitope spreading among anti-caspase-8 autoantibodies in patients with silicosis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus, as well as healthy individuals. *Clinical and Experimental Immunology*, **129** (3), 556–561, 2002.
- 10) Ueki A : Is the anti-topoisomerase I autoantibody response associated with a distinct amino acid sequence in the HLA-DQ β 1 domain ? *Arthritis & Rheumatism*, **44** (2), 491–492, 2001.
- 11) Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, Otsuki T, Sakaguchi H and Hyodoh F : Different distribution of HLA class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain. *Immunobiology*, **204** (4), 458–465, 2001.
- 12) Ueki A, Isozaki Y and Kusaka M : Anti-caspase-8 autoantibody response in silicosis patients is associated with HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles. *Journal of Occupational Health*, **47** (1), 61–67, 2005.
- 13) Yonehara S, Ishii A and Yonehara M : A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *Journal of Experimental Medicine*, **169** (5), 1749–1756, 1989.
- 14) Suda T and Nagata S : Purification and characterization of the Fas-ligand that induces apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, **179** (3), 873–879, 1994.
- 15) Watanabe – Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA and Nagata S : Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature*, **356** (6367), 314–317, 1992.
- 16) Takahashi T, Tanaka M and Brannan CI : Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell*, **76** (6), 969–76, 1994.
- 17) Aikoh T, Tomokuni A, Matsuki T, Hyodoh F, Ueki H, Otsuki T and Ueki A : Activation induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *International .Journal of Oncology*, **12** (6), 1355–1359, 1998.
- 18) Tomokuni A, Aikoh T, Matsuki T, Isozaki Y, Otsuki T, Kita S, Ueki H, Kusaka M, Kishimoto T and Ueki A : Elevated soluble Fas/APO-1(CD95) levels in silicosis patients without clinical Symptoms of autoimmune diseases or marignant tumors. *Clinical and Experimental Immunology*, **110** (2), 303–309, 1997.
- 19) 林宏明, 三浦由恵, 前田恵, 村上周子, 熊谷直子, 西村康光, 草加勝康, 大槻剛巳 : 珪肺症例 CD4⁺CD25⁺ 分画における活性化 T 細胞の混入と, 制御性 T 細胞の早期細胞死の可能性 . 職業・環境アレルギー誌 , **15** (2) , 43–50 , 2008 .

(平成21年11月16日受理)

Another Biological Activity of Asbestos or Silica to Induce Immunological Disorders in Human Beings

Ayako UEKI

(Accepted Nov. 16, 2009)

Key words : asbestos, immunological disorders, human beings

Abstract

The exposure to silica and related substances such as asbestos or silicone, used in plastic surgery, has been known to induce autoimmune reactions.

This report is intended to summarize our results which suggest a suppressed apoptosis of lymphocytes through the Fas-Fas ligand system in silicosis or asbestosis patients, and speculate on the effects of silica on inappropriated cell survival which could induce autoimmune reactions.

From several results, we concluded that silica and related substances play an important role in inducing autoimmunity by repeated polyclonal activation of human T lymphocytes and the suppression of apoptosis among activated lymphocytes.

Correspondence to : Ayako UEKI

Department of Rehabilitation

Faculty of Health Science and Technology

Kawasaki University of Medical Welfare

Kurashiki, 701-0193, Japan

E-Mail: aueki@mw.kawasaki-m.ac.jp

(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.19, No.2, 2010 261-268)