

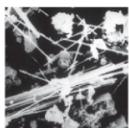
## 悪性中皮腫について

愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学分野では、「**悪性中皮腫**」と呼ばれるがんに着目し、その発症原因の解明や、新たな診断・治療法の確立を目指して日々研究しています。

悪性中皮腫の主な原因は、アスベスト(石綿)の吸入であることがわかっています。アスベストは現在使用されていませんが、過去に建てられた多くの建造物においてまだアスベストが残っており、2011年の東日本大震災でも、復旧工事において飛散するアスベストが問題となりました。悪性中皮腫は難治性の疾患であるため、新しい治療法の早期開発が期待されています。

### アスベストのかたち

アスベストは安価で断熱性に優れるため、建材等に広く使われてきました。しかし、これを吸い込むと肺やその先にある胸膜に突き刺さり、悪性中皮腫発症の原因となります。図は最も危険性の高いアスベストと言われるクロシドライト(青石綿)の拡大写真ですが、鋭い針のような形状をしていることがわかります。

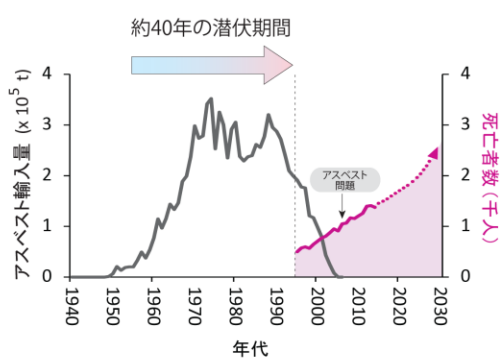


資料: WS&H Asbestos Database

### アスベスト曝露からがん発症にいたるまで

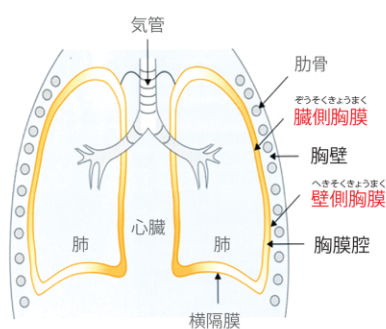
日本では1970年代にアスベストの輸入が最も盛んとなり、1990年代から減少するものの2000年代初頭まで輸入は続いていました(右図、青線)。アスベスト曝露から中皮腫発症までの潜伏期間は非常に長く、現在、年間約1500人の方が新たに悪性中皮腫と診断されていますが(右図、赤線)、今後も患者は増え続けると予想されています。

2005年、大手機械メーカーの旧神崎工場周辺でアスベストによる深刻な健康被害が発覚。これを機に、アスベスト曝露による健康被害の問題が見直された。



資料:厚生労働省「人口動態統計」

### 悪性中皮腫ってどこにできるの?

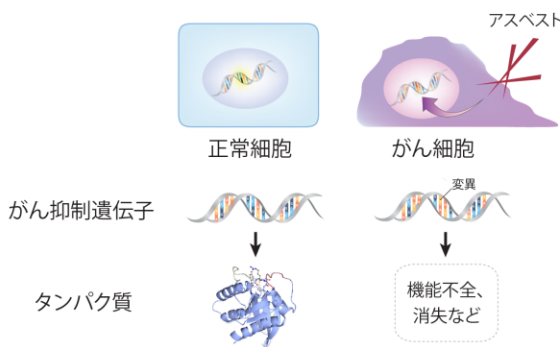


資料: 岸本卓巳ら「悪性中皮腫の治療をご理解いただくために」

肺、心臓、および胃腸・肝臓などの臓器は、それぞれ、胸膜・心膜・腹膜という膜に覆われています。胸膜・腹膜は図のように二重膜を形成し、袋状に閉じた空間を形成しています。これらの膜の表面には「中皮細胞」と呼ばれる細胞が貼り付いており、臓器を保護する役割を担っています。悪性中皮腫は、この中皮細胞ががん化することによって発症します。空気中に飛散したアスベストは、体内の肺や胸膜に突き刺さり、長い年月を経て中皮細胞をがん化させてしまうのです。

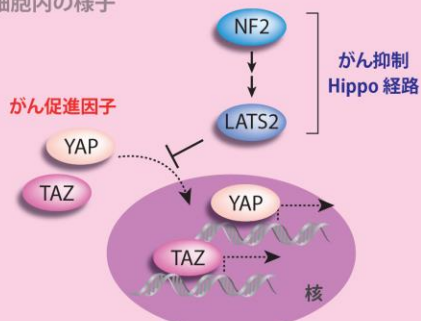
### 遺伝子の異常とがんの発症

アスベストに曝露された中皮細胞では、その遺伝子に変異が蓄積し、やがてがん細胞へと変貌していきます。悪性中皮腫細胞の遺伝子を調べると、がんを抑える働きを持つ遺伝子(がん抑制遺伝子)に変異が多く見られることがわかってきました。これらの変異は、がんを抑制する機能を持つタンパク質の合成を抑制したり、機能を失わせたりするため、正常な細胞をがん細胞へと導くと考えられます。しかし、がんに至るまでの詳細な機構はいまだに解明されていません。



## これまでの研究成果、取り組みについて

細胞内の様子



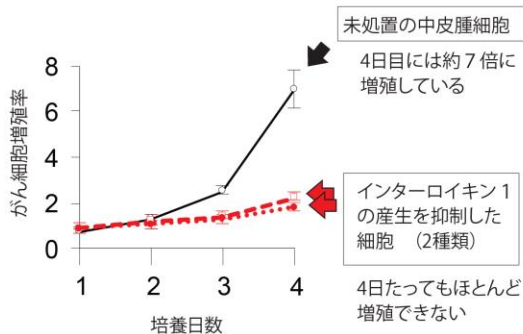
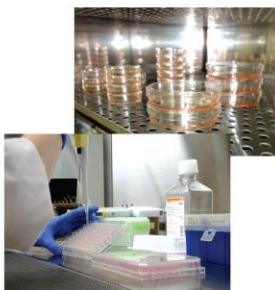
### 悪性中皮腫とHippo経路

当研究部では悪性中皮腫の遺伝子を解析し、がん抑制遺伝子の1つである **NF2** (神経線維腫症2型の原因遺伝子)の変異が高頻度で検出されることを明らかにしています。また他にも、NF2と機能を同じくするLATS2やその他遺伝子にも変異が見られることを見出しています。これら一連の遺伝子は、がん抑制に重要な働きをする「Hippo(ヒッポ)経路」の構成因子です。近年、NF2遺伝子の変異などによる Hippo 経路の不活性化が、YAP, TAZ というがん促進因子を活性化すること、さらに、これら因子が中皮細胞のがん化を誘導している可能性が明らかになってきました。私たちは現在、YAPやTAZがどのようにして細胞をがん化させるのかを解明し、その研究成果をもとに新たな抗がん剤を開発することに取り組んでいます。以下に、現在進行中の研究内容の一部を紹介させていただきます。

### 新規治療標的因子の探索

私たちは悪性中皮腫の発症に強く関与すると予測されるTAZに着目し、その働きを詳細に調べました。その結果、TAZは炎症性サイトカインの一種、インターロイキン1という物質を細胞に大量生産させていることが分かりました。

そこで私たちは遺伝子操作を行い、インターロイキン1を産生できない悪性中皮腫細胞を作製したところ、この細胞は増殖することができなくなりました。このことから、インターロイキン1の阻害薬がHippo経路関連遺伝子に変異を持つ患者の治療薬となる可能性が示唆されました。私たちはこれらの研究をさらに発展させ、新規治療薬の開発を行っています。



### 悪性中皮腫の克服に向けて:患者・家族の皆さんとともに

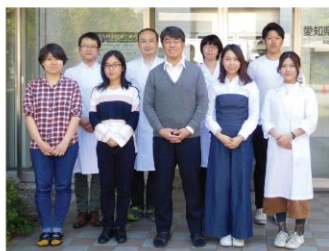
患者・家族の皆さんの中には治療法について悩まれている方が多いのではないかと思います。私たちは、全国の中皮腫診療の専門家や研究者と連携し、中皮腫の診断・治療に関して患者・家族の皆さんに最新の情報を提供していきたいと考えています。



肺癌診療ガイドラインの「悪性胸膜中皮腫」の章に、委員会メンバーとして当分野長が担当しています。



2019年9月21日、22日の2日間に渡り、第1回の日本石綿・中皮腫学会を当センターで開催しました。



### 研究室メンバー

分野長:	関戸 好孝
研究員:	佐藤 龍洋 向井 智美
リサーチレジデント:	赤尾 謙
技師:	大坂 彩 池田 遥奈
任意研修生:	平野 雅規 堀 和美 福田 桃花
事務員:	酒井 順子

研究室ホームページ  
[http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/03bunshi\\_shuyo/index.html](http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/03bunshi_shuyo/index.html)

