

私の研究ヒストリー，免疫・老化・アスベスト

衛生学 西村 泰光

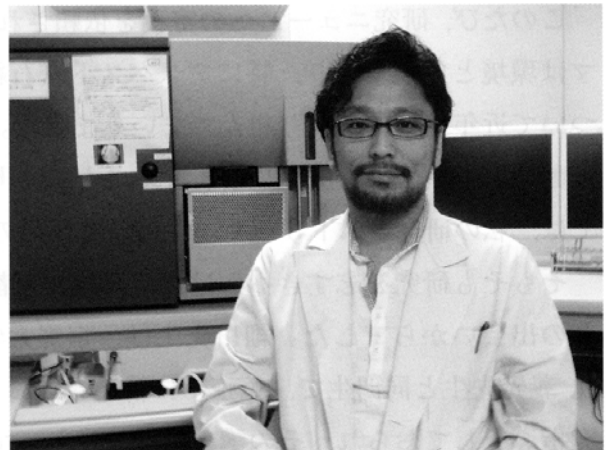
このたび、研究ニュースへの寄稿を依頼されまして、本小稿を寄せます。私自身の現在の主たる研究テーマは環境と免疫であり、特にアスベスト（石綿）曝露のNK細胞を中心とした抗腫瘍免疫機能への影響について近年積極的に取り組んでまいりました。最近では、粉塵曝露及び腫瘍疾患・自己免疫疾患に関わる免疫動態についてより広範に解析することにより、診断指標構築の可能性を探る研究を行っています。ここでは、私の研究ヒストリーや現在の研究活動の一端をご紹介させていただきたく存じます。

そもそも研究を志すきっかけは、母校、京都教育大学の恩師、細川友秀先生（現 京都教育大学副学長）との出会いからでした。細川先生は、京都大学理学部の村松 繁先生に師事された方で、稲葉カヨ先生や桂 義元先生と同門生で、免疫学に精通しておられ、直前にも京都府立医科大学公衆衛生学で大学院生の研究指導をしておられ、その講義は自分にとって大変刺激的でした。先生の下、卒業研究を始めることとなり、課された課題は「老化促進モデルマウス脾細胞における抗体産生反応のノルアドレナリンによる制御」というもので、老化のモデルマウスを用いた免疫老化研究の中で交感神経刺激による免疫機能制御を解析するという内容でした。老化促進モデルマウス（Senescence Accelerated Mice, SAM）は、旧京都大学胸部疾患研究所において1970年代に竹田俊男先生（現 SAM研究協議会会長、京都大学名誉教授）により開発されたマウスで複数の系統から構成され、その中のSAMPIは短命、促進老化傾向に加え、T細胞依存性抗体産生能の低下を若齢時より示すことが細川友秀先生・細野正道先生（旧 京大胸部研免疫学分野（当時））等によって明らかにされてきました。自分の研究課題は、それらを下敷きにした内容でした。4回生から修士までの3年間、細川先生から免疫学的研究のイロハを教えていただき、現在の自分自身が持つ免疫学的思考の基礎はこの間に養われました。

その後、SAMの研究拠点京大胸部研・老化生物学分野であったことから、京大大学院医学研究科に進学し、SAMPIの研究を続けました。そこで師事したのも細川昌則先生（現 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所長）という、もう1人の細川先生でした。そして、博士課程の研究成果として、SAMPIの脾臓Th細胞においてIL-2産生が持続されず、早期に増殖停止とアポトーシスが起こることを明らかにすることができました。また、SAMは、老年性アミロイドーシス、学習記憶障害、脳萎縮、骨粗鬆症、聴覚障害、白内障など、様々な病態を示し、各科から集まった医師や基礎研究者によって多様な研究が行われていました。それらの研究に関わり、また議論に参加する中で、結果的に研究に関わる広範な医学的知識を得ることができました。それらの知識は、幸運にもその後が始まる医科大学における研究・教育に生かすことができました。

学位取得の後直ぐに、2002年10月より京大公衆衛生ご出身であった井口 弘教授の下、兵庫医科大学衛生学（現 環境予防）助手に着任し、アスベスト（石綿）と出会いました。ラボではRAW細胞を用いた石綿曝露影響などが調べられていました。しかし、はじめ、石綿には全く興味がわきませんでした。石綿と言われても石ころ？程度にしか思えなかったのです。しかし、結果が出始めるとしだいに面白いと思うようになりました。石綿曝露後の肺線維化において肺胞マクロファージ（AM）は炎症に関わり、続くTGF- β などのfibrogenic cytokineの産生誘導に寄与すること、上皮細胞や線維芽細胞と同様にAMもTGF- β を産生することが知られていました。また、石綿がアポトーシスを誘導し、アポトーシス細胞が肺線維化を惹起することも知られていました。そこで、そのあたりを整理し、肺線維化におけるAMの寄与をより明確にすることを目的として、ラットAMの細胞培養実験を行いました。その結果、AMは他の細胞の存

在やアポトーシスの関わりなく石綿曝露により高いTGF- β 産生能を獲得し、Bcl-2 / Bcl-x_Lが亢進し長期間生存することが明らかとなり、AMの肺線維化におけるより積極的な寄与を示すことができました。また、その間、2004年には世界アスベスト東京会議があり、自分自身も参加し、当時の日本では下火であった石綿研究の必要性を肌身で感じたのもこの頃でした。兵庫医大での時間は、石綿（または環境）と免疫という新たなテーマの面白さを認識し、また衛生学という未知の領域の中で自分自身の存在価値を見いだした瞬間でもありました。と同時に、結果的に次の大きな飛躍のための助走となった、とも言えるでしょう。科研費も初めて採択され、大きな自信となりました。



そして、その間の研究活動が認められ、2005年4月より大槻教授の下、本学衛生学に着任することとなり、現在に至る研究活動が始まりました。また、その年の6月には尼崎市のクボタ旧神崎工場の従業員74人がアスベスト関連疾患で死亡しており、工場周辺に住む中皮腫で治療中の住民に200万円の見舞金を出すという報道、いわゆるクボタ・ショックがあり、石綿に関わる研究が俄に注目されるようになりました。そのような時代の要請も重なり、以後、同僚等と共に大きく研究成果を発展させることができました。本学衛生学では、植木絢子前教授の頃から免疫担当細胞への粉塵曝露影響に関する研究が進められていましたが、大槻教授はさらに発展されTh細胞株を用いた石綿曝露影響の機能解析を当時進めておられました。石綿曝露は、石綿肺だけでなく悪性中皮腫という石綿特有の腫瘍疾患を引き起こすことが分かっていました。しかし、中皮腫の発症は曝露後約40年の潜伏期間を要し、また高濃度よりも中低濃度曝露が中皮腫と関連することも分かっており、それらの事実は、変異原性以外の石綿曝露の生体影響の存在を示唆しました。そこで、石綿曝露が抗腫瘍免疫機能に影響し悪性中皮腫発症に関わるという仮説の下、NK細胞機能への石綿曝露影響の解析を始めました。NK細胞における標的細胞の認識と活性化には細胞上に発現する多様なNK細胞活性化受容体が働くことから、それらの発現量に注目し解析を行いました。その結果、石綿曝露が一部のNK細胞活性化受容体低下を伴う細胞傷害性低下を引き起こすこと、活性化受容体NKp46の発現量低下を伴う細胞傷害性低下が悪性中皮腫患者NK細胞及び石綿曝露下PBMC培養時NK細胞に見られることを明らかにすることができました。それらの知見は、石綿曝露による抗腫瘍免疫機能低下の存在を示し、その悪性中皮腫との関わりを示唆すると共に、免疫機能解析に基づく悪性中皮腫の診断指標構築の可能性を示唆しています。以上の成果に対して幾つかの賞をいただき、また最近では一連の研究成果に対して日本衛生学会より奨励賞を賜り、研究の励みとなっています。

最近、幾つかの課題の中で、特に患者検体の試料を用いた免疫機能の包括的機能解析に取り組んでいます。川崎医大にまいりましてから医学研究における患者試料を解析することの重要性を特に感じています。基礎系PhDの教員がそのような事を言うのは不思議かもしれませんが、であるが故に、研究成果の医療への還元を念頭に置くとき、医学研究でしかできない研究の重要性、ヒトの細胞や患者試料の解析結果が持つ意味の大きさを強く感じます。それらを背景に、プロジェクト研究費・特別推進研究に採択していただきました「悪性中皮腫と強皮症に関する包括的な免疫動態の解析」という研究課題をスタートさせま

した。悪性中皮腫と強皮症の病態は異なりますが、それぞれ石綿曝露やシリカ曝露との関わりを示し、両者は“鉱物繊維／粒子の曝露影響”と“免疫機能との関わり”という点では共通点を持ちます。しかし他方、それぞれは腫瘍と自己免疫という逆向きの疾患が関わるという相違点が同時に存在します。従って、両疾患について“包括的な免疫動態の解析”を行えば、相反する免疫動態を多面的に捉え、より実効性の高い病態把握が可能となるかもしれないと考えています。この目的を達成するために、学内外の研究協力者と協力し、また衛生学内のスタッフで作業を分担し、オール衛生学で臨んでいます。まだ途中ではありましたが先日の川崎医科大学学術集会においても発表しましたように、幾つかの意外な発見もあり、また悪性中皮腫と強皮症で逆向きの変動を示すパラメーターもあるなど、結果が明らかに成りつつあります。まずは直近には、この研究目的を達成することに励みたいと考えています。

これまで免疫学を中心に、免疫と老化、免疫と環境というテーマの中で研究に取り組んでまいりました。それらは異なる時間・枠組みの中で成されてきましたが、得られた知見や思考は頭の中に共存し、私自身の生命観を形成する源になっています。自分自身の最終的な目標の一つとしては、個々の研究成果の蓄積だけでなく、それらに基づき生命を理解し説明できることと考えています。研究とは、ともすれば小さな枠の議論に終始しがちですが、本来の科学の目標である森羅万象の理解、人間の、生命の理解を大きな目標にしたいと考えます。また大学人とは、知の集積の代弁者として、社会に対して政治・経済とは異なる視点から意見をする立場にもあると考えます。そのような、大局に立った意見を導くことができる人間となることも、大きな目標の一つです。それらの志を抱き、日々精進してまいりたいと思います。何卒、今後とも宜しくお願い申し上げます。