

学会賞受賞講演

環境からの健康影響：繊維状粒子状物質の免疫影響と、健康増進環境の構築

座長：酒井 敏行（京都府立医科大学・院・医・分子標的癌予防医学）

演者略歴

JAL 大槻 剛 巳（おおつき たけみ）

- 1975年 川崎医科大学附属高等学校 卒業
1981年 川崎医科大学 卒業
川崎医科大学附属病院 内科研修医
1983年 川崎医科大学内科血液部門 臨床助手
1985年 川崎医科大学大学院医学研究科血球生化学 入学
1986年 東京大学医科学研究所病態薬理学 国内留学
1989年 川崎医科大学大学院 医学博士号取得
川崎医科大学内科血液部門 臨床助手
1991年 同 講師
1992年 ミネソタ大学血液内科 Research Scholar
1993年 米国国立癌研究所病理研究室血液病理部門 Visiting Fellow
1995年 同 Visiting Associate
1996年 川崎医科大学衛生学 講師
1997年 同 助教授
2003年 同 教授
現在に至る

学会受賞講演

JAL 環境からの健康影響：繊維状粒子状物質の免疫影響と、健康増進環境の構築

おおつき たけみ
大槻 剛巳 (川崎医科大学 衛生学)

1. はじめに

この度、平成26年度日本衛生学会学会賞を受けさせて頂くこととなり、本当に嬉しく思っております。第83回日本衛生学会学術総会の際に、次期会長講演として「過ぎ去りし岐路、凝視めれば愛」と題して発表させていただきましたように、1981年に川崎医科大学を卒業してから1996年に川崎医科大学衛生学にお世話になるまでの期間は、同大学血液内科、東京大学医科学研究所病態薬理部門、ミネソタ大学血液内科、そして米国衛生研究所内の国立がん研究所の血液病理部門と血液内科医として精進しておりました。しかし、1996年に川崎医科大学衛生学前教授でいらっしゃる植木絢子先生よりお誘いを受け、衛生学教室に入ることになりました。40歳になる年度で、これまで行ってきた臨床から離れ、研究テーマも異なる領域に足を踏み出すこととなり、しかし、岐路はいくつもあっても気持ちの持ち方次第でなんとかなるさというような、それまでも実践していた深慮遠謀からは程遠い感覚のまま、衛生学の扉を叩いたのでした。

4月から教室員となり、その年度は第66回学術総会で、札幌で4月初旬に開催されましたので、早速、参加したのですが、自教室の先生方以外、誰一人存じ上げる方もいらっしゃらず、また学術研究の内容も、血液内科その中でも多発性骨髄腫の細胞株を用いた細胞生物学的な研究に携わっていた身にとってはなかなか馴染みの薄いテーマや手法が多く、途方に暮れていたことを記憶しております

しかし、その当時から、植木絢子教授は「珪酸とその金属塩であるアスベストの免疫担当細胞への影響」を研究テーマの中心に据えられていらして、免疫担当細胞であれば、まだそれまで血液内科で扱っていた細胞群でもありますし、米国留学中は、悪性リンパ腫の病因となる染色体転座に伴うがん遺伝子あるいは腫瘍抑制遺伝子のゲノムにおける増幅や欠如あるいは遺伝子発現の度合いなどを積極的に検討してきていましたので、そういった手法を植木教授が展開されているテーマに照合していくことで何らかの道が開けるのではないかと考えて、この研究テーマで進めることにいたしました。

加えて、植木先生の寛大なご許可のもとで、多発性骨髄腫については継続して川崎医科大学血液内科学との共同研究で多くの細胞株の樹立、そして、樹立した細胞株の数が増えてくることで、骨髄腫が有する代表的な数種類の染色体転座 (t(4;14)(p16;q32) — FGFR3

(fibroblast growth factor receptor 3)あるいはMMSET (multiple myeloma SET domain) 遺伝子の転座に伴う過剰発現を伴う、t(11;14)(q13;q32) — CCND1 (cyclin D1) の転座に伴う過剰発現を伴う、t(6;14)(p21;q32) — CCND3 (cyclin D3)の転座、t(14;16)(q32;q23) — 転写因子MAFの過剰発現) をそれぞれに単独あるいは複合的に有する細胞株を、複数有することになってきました。これらは、細胞集団という捉え方をする時に、衛生学の中の「がん」の領域で、遺伝子変化と病態の形成に関連する研究、さらには骨髄腫と一口にいても多くの異なった転座を有することになり、骨髄腫という集団を染色体転座によって層別化することによって、そのある亜群の細胞生物学的特徴を掌握していくという考え方が、人の集団を対象とした場合と同じような方法論をもって応用することも可能となり、日本衛生学会の学術総会では、何度か骨髄腫細胞株を用いた検討も発表させていただきました。

しかし、2003年に教室を預かることになり、本学の特徴として教室自体の規模がそれほど大きくなり得ず、狭い庭に若木を二本植えても養分の取り合いになってどちらも大樹には育たないのではないかと、という懸念の下に、骨髄腫についてはその段階で研究を休止し、植木教授から引き継ぐということになった珪酸・アスベストの免疫影響の解析を教室としての主要テーマとすることとして、現在まで研究活動を続けております。

余談になりますが、多く（おそらく一つの教室としては国際的にも最多の12株）樹立してきましたヒト骨髄腫細胞株については、当時まで国内外から利用の申し出も多く、その都度、増殖させては無償で提供してきていたのですが、教室の研究テーマを絞った段階で、医薬基盤研究所の細胞バンクに譲渡し、品質管理も含めてお願いしました。その後の株の利用の申し出についてはすべて細胞バンクからの実費購入をお願いするようにしております。ただ、2014年になって、米国の検査診断関連の企業ならびに細胞株なども含めて研究マテリアルを供給する企業の2社より、樹立した細胞株の商業利用のオファーがあり、細胞バンクとしては樹立者に権利があり、また学内の検討も終了し、ほぼこの2社のオファーを受け入れる方向で進んでおります。そういう形で、研究のために樹立してきた細胞が、国内外での骨髄腫などの研究に利用され、そしてそこから実際にこの疾病で苦しまれていらっしゃる方々に少しでも福音となるような成果が生まれてくることにな

れば、本当に、樹立者冥利に尽きると申させていただきます。勿論、幾許かの契約上の収入も伴いますし。

2. 日本衛生学会における活動

さて、このような経緯で、日本衛生学会で活動することになりました。日本衛生学会の中では、2004年から3年間、そして2009年から現在まで編集委員を務めさせていただいております。特に2009年から2012年は和文誌編集委員長を仰せつかり、2012年からはEnvironmental Health and Preventive Medicine (EHPM) 誌とともに全体の編集委員長も務めさせていただいております。

1) 機関誌編集

特に和文誌編集委員長の任期の中で、既に当時EHPM誌がon line 化していたことに合わせて、学会全体の会計状況の中で、和文誌出版経費の削減とともに時代にあった出版形式を導入するとともに、何よりもそれまで実はかなり高額であった投稿・掲載・カラー図譜等に関連する著者負担費用を、相当に減額することに踏み切らせていただきました。現在は、1頁あたり2,000円(※ミニ特集・授賞論文は1頁あたり1,000円)、そして以下の実費負担についても、表示の金額に消費税が加算されはしますが、必要な経費は、英文校閲料：1,800円、カラー図譜：1図あたり500円ならびに別刷代金および別刷送料のみとし、日本衛生学雑誌の掲載論文はJ-STAGEにてフルテキストを誰でも閲覧可能としていますし、別刷についてもPDF版は無料で進呈することにしております。

以前は、学会の会費というのは、学術総会などでの発表の権利と、機関誌を閲覧する費用と考えられておりましたが、昨今では、研究成果というものは、多くは国税などで運用されていることが主体であり、その研究成果はクローズドな領域の者に留まらず、広く国民に開示し、私たちの領域でしたら国民の健康、医学医療に対して寄与貢献しなければならないという概念が進んできており、これは現状では然るべき考え方と捉えてよいものだと感じております。そういったコンセプトの変遷に歩みを合わせることを主眼として上記のように、投稿・成果公表に掛かる費用の削減を実施いたしました。それまで投稿についてリピーターの著者の方(あるいは教室単位でも)は希少だったのですが(一度、投稿してみて、こんなに費用が必要ならもう出さないって思われていたのかも知れませんが)、最近は何れも繰り返しご投稿して下さる教室・著者も増加傾向にあり、よい判断であったのだろうと思っております。

まだ現在、務めておりますEHPMの編集委員長としては、勿論、これまでの歴代編集委員長ならびに編集委員の先生方のご努力の賜物で、私は偶々、その時期に果実を得る立場にあったのみですが、Thomson-Router社のJournal Citation Reportsに搭載されることが決定しました。2013年の掲載論文から登録されてお

り、2016年初夏に、EHPMとして初のImpact Factorが付与されることとなります。Impact Factor 2015が、2015年の年末まで待ってから計算されるので、公表が2016年の初夏になるということですが、Impact Factorは、当該暦年にThomson-Router社が登録している雑誌の論文の中で、その前2年間のある雑誌の掲載論文が何回引用されているかで算出されます。すなわち、EHPM誌では2013年の掲載論文から登録が始まりましたので、2013年と2014年の掲載論文が、2015年にどれだけ引用されたかということです。勿論、self-citation、つまりEHPM誌の論文でEHPM誌の過去の論文をciteするというのも構わないのですが、度を過ぎますと、自誌のImpact factorを高めるために、self-citationばかりをしていると勘ぐられかねません(そうすると一度、搭載された雑誌が、削除になることも実際にあります)。ですので……会員の皆様、是非、今、執筆中で、おそらく2015年の間にpublish可能だろうという論文に、2013年と2014年にEHPMに掲載された論文を引用してください。それこそがEHPM誌の初Impact Factorを高くする方法になります。現状で、他の調査によってImpact Factorと同様の計算をしてみますと、1.0~1.4程度であります。初出の数値を高くすることによって、EHPM誌への国内外からの投稿も増加し、その分、掲載論文の質の向上、ひいては、日本衛生学会の国際的な衛生学領域への貢献度も高まるものと期待しております。初出に関わらず、今後共、執筆論文で是非EHPM誌の論文を引用してください。

また、2015年からEHPM誌のスピンオフ企画として、eBookの刊行を始めます。これについては、現在の編集委員長の任期の完了する後も、私がeBook全般の編集委員長を務めさせていただきます。正式にはCurrent Topics in Environmental Health and Preventive Medicine という名称で、以下に詳細を記させていただきます。

5年で10巻を目標として、この10巻については、大抵が全体管理者をさせていただきます。

以下、プランを再掲します。是非、Editor-in-Chiefとして、発刊に名乗り出てください。

以下が、eBook seriesのプランです。

1. One of the members in the JSH will be the main editor of the eBook.
2. Two other Japanese or international researchers will be invited to be editors for the eBook.
3. This eBook will consist of review articles.
4. Each editor can submit two review articles from his/her own research group.
5. We hope to have approx. 10 reviews to be published in one eBook.
6. Editors can ask their colleagues or potential authors to submit another 4 to 6 reviews related to the focus of the eBook.
7. Authors do not have to pay a fee for submitting or publishing.

8. Editors will be asked to review the submitted articles.
9. Corresponding authors will be provided with one printed copy of the eBook.
10. The eBook series is on Springer.com and SpringerLink. The publisher will advertise the eBook series.
11. It is planned to have 10 volumes published in 5 years.

投稿の詳細は以下です。

Details of submission

- ◇ [Submission date] offerから3~4ヶ月
- ◇ [Manuscript Pages] approx. 12 pages (6,600 words) per chapter
- ◇ [Compensation]
 - Three free copies of the print book to each editor
 - The editors will receive a total flat fee of JPY 120,000, of which each co-editor will receive an equal share.
 - Each first-named author will receive one free copy of the print book
 - 1/3% discount on Springer books. For information on how to get your personal author discount, please visit:

<http://www.springer.com/authors/book+authors/helpdesk?SGWID=0-1723113-12-806804-0>

些細なあるいは下世話なことまで、この学会賞受賞講演の抄録に記すのは、若干、躊躇われますが・・・それでも、えいやってつもりで・・・以下です。

- 1) 日本円で3万円の謝金(編集費)を受け取っていただけます。
- 2) 著者の先生方の出費はありません。
- 3) 若い先生にとってもbookのchapterのfirst authorになる業績はよいものと考えます。
- 4) ご自身と、知己の他2名の先生でeditorsとなっていて、一つのラボから2編の総説を出していただいでよろしいので、それぞれがラボから2編だしていただけますと、6編集まります。その他知己の方に4編集めていただければ、刊行可能です。

何卒よろしく願います。これにつきましては、なんでもよろしいので大概までお問い合わせください(takemi@med.kawasaki-m.ac.jp)。

2) 繊維・粒子状物質研究会

2005年夏のいわゆるクボタ・ショックをきっかけに、2006年3月、宇部での第76回学術総会において「アスベスト問題—知識の整理、集約と今後の検討課題」というシンポジウムが開催され、私は座長とともに企画運営を行わせていただきました。

そして、これを端緒として、翌年度より連携研究会

として正式に「繊維・粒子状物質研究会」が発足し、2012年度一杯まで活動いたしました。私は代表世話人を務めさせていただき、毎年の学術総会で、企画シンポジウム、さらには招待講演やワークショップなどを開催し、また日本衛生学雑誌で幾度かミニ特集を組ませていただきました。さらに、日本衛生学雑誌67巻3号のミニ特集「ナノ粒子研究の最先端」によせて寄せた巻頭言として「一繊維・粒子状物質研究会の歩み—」という副題をつけさせていただいて、この研究会の歩みを掲載させていただきました(著者:大槻剛巳および副代表世話人・平野靖史郎先生)。

連携研究会の意義付けや活動の展開の多面性を考慮して、この研究会は7年間の活動で一応終止符を打ちましたが、この研究会活動を通じて、知り合うことのできた多くの研究者あるいは研究テーマは、その後、広くネットワークを拡充し、繊維・粒子状物質の研究に対して、精力的に活動が行われています。こういった現状を見ても、本研究会が有意義に活動し一定の役割を果たせたのかと感じています。

3) 第84回学術総会, その他

2014年には第84回学術総会の会長を務めさせていただきました。お陰様で盛会裏に終了させていただきましたこと、改めてご報告させていただきます。既に会員メールマガジンで御礼を申し上げましたが、本抄録の中でも、再度、その記事を掲載させていただきます。

『第84回日本衛生学会学術総会、去る5月25日から27日まで、岡山コンベンションセンターを会場に、第87回日本産業衛生学会(5/21-25日)とともに、予防医学week in OKAYAMAとして開催させていただきました。お陰様で、ご参加の人数も、例年とさほど大きな違いもなく、会期中にも運営スタッフとしては、天地がひっくり返るような大事件は起こらずに終了できたように感じております。これもひとえにご参加の会員の皆様のお陰と想い、川崎医科大学衛生学教室員一同また運営スタッフ共々、感謝しております。本当にありがとうございました。ご参加の会員の皆様には、いろいろとご不便をおかけしたり、至らないところも多々有ったことと存じます。また、連続開催ということで、例年の3月開催と異なり5月開催となり、また、日曜から火曜という日程になったことで、所属されていらっしゃる大学や研究所等のご用事と重なるようなケースも有ったこととも思います。上記の様に、予防医学関連の学会を合同で開催することで、両方の会員あるいは地元岡山の市民の皆様にも、こういった学術領域の重要性を認識していただけるところも大きかったと考えておりますので、ご容赦くださいませ。本来でしたら、書状をもって御礼の気持ちをお伝えすべきところですが、日本衛生学会もメールマガジンが充実してきました(大槻も広報委員を務めさせていただいております)。本メールをもちまして、まことに失礼ではございますが、無事終了いたしましたことのご報告と御礼に代えさせていただきますたく存じ

ます。学術総会のWEB（現在は、日本衛生学会WEBあるいは川崎医科大学衛生学WEBからリンクしております）には、会期中のスナップ写真なども含めたphoto albumをアップ、もちろん音楽もYouTubeへのリンクでアップしています。何卒 よろしくお願いいたします。いろいろの不手際でご迷惑などかけた点、学会運営等につきまして、ご意見やご叱責などございましたら、ご遠慮なく大槻までメールその他でご連絡ください。何卒よろしくお願いいたします。重ねて、ご参加ならびにご協力、本当にありがとうございます。感謝で一杯です。

その他、上記のように広報委員も務めさせていただき、私自身も楽しみの中で、日本衛生学会の活動をさせていただいております。

3. 環境からの健康影響：繊維状粒子状物質の免疫影響と、健康増進環境の構築

1) 繊維状・粒子状物質の免疫影響

① 珪酸による自己寛容の破綻の研究

珪酸はアスベストとともに塵肺症の代表的な原因物質であるが、肺の線維化とともに、Caplan症候群で知られる関節リウマチの合併など自己免疫疾患を合併することが知られています。従来、珪酸のアジュバント作用と捉えられていましたが、川崎医科大学衛生学では、珪酸が免疫担当細胞に直接的な影響をもたらすのではないかという観点より研究を進めてまいりました。

リンパ球の細胞死（アポトーシス）に関連の深いCD95/Fas分子（細胞死受容体）の細胞分子生物学的な異常を中心に検討したところ、選択的スプライシングによる可用性Fas分子および類似のFas媒介アポトーシスの阻害因子の過剰発現、病態の中での位置付けとして呼吸器病態とは異なったベクトルにて免疫病態が形成されることなどを明らかにしてきました。加えて、抗原刺激に反応するT細胞の活性化を抑制する制御性T細胞については、珪酸粒子の慢性曝露が、反応性T細胞とともに制御性T細胞をも活性化する結果、反応性T細胞は、慢性活性化が継続し、自己反応クローンが長期生存するのに反して、制御性T細胞では、珪酸曝露による慢性活性化の結果Fas分子の表出が加速化され早期の細胞死に至ること、これらの両T細胞群の不均衡が、珪酸曝露症例における自己慣用の破綻を惹起していることを、細胞株モデル、新鮮採取健康人末梢血単核球を用いた検討、ならびに症例の末梢血リンパ球等を用いて明らかにしてきました。

この観点の研究は、珪肺症例における粒子曝露の免疫影響の病態を明らかにするとともに、ナノ粒子など他の粒子曝露への応用、さらには広く自己免疫疾患の病態解明にも寄与する研究と自負しております。

② アスベストによる腫瘍免疫の減衰

アスベスト曝露は、石綿肺として知られる肺線維症を惹起する以外に、悪性中皮腫や肺癌を発症させるとともに、喉頭・消化管・膀胱などの発癌も多いことも

知られておりますし、加えて、初期曝露からの長期の潜伏期が知られていることから、私たちはアスベスト曝露が、生体の有する抗腫瘍免疫が減弱する方向への免疫影響を誘導している可能性を考えて研究を行っています。

T細胞については、細胞株モデルによるアスベスト継続相対的低濃度曝露モデルを構築し、この細胞株モデルの検討で得られた知見を、健康人新鮮採取末梢血T細胞への実験的曝露、ひいてはアスベスト曝露症例（胸膜プラークや悪性中皮腫症例）の末梢血T細胞に解析に発展させることにより研究を進めてきました。

その結果、アスベスト曝露は、抗腫瘍免疫に重要なケモカイン受容体であるCXCR3の発現減弱ならびにIFN γ 産生能自体の減弱を惹起することを、細胞株モデル、健康人末梢T細胞のin vitro実験系さらに症例検体で明らかにしてきました。加えて、実験系では、その量や機能の増強が抗腫瘍免疫を抑制することが知られる制御性T細胞についても、アスベスト曝露が、細胞株モデルにおいて細胞間接着や可用性因子の産生によって機能的にも、さらに細胞株モデルで発現減弱が誘導されるFoxO1転写因子を介して制御性T細胞の細胞回転の加速化により量においても増強することを明らかにしました。

他にも、CD8陽性細胞傷害性T細胞の分化・増殖の実験モデルにアスベスト曝露を付加することにより、それらの減弱が惹起されること、NK細胞においては、その機能発現に必須の活性化受容体であるNKp46分子の発現減弱が細胞株モデル、新鮮採取NK細胞ならびに曝露症例による検討で明らかとなり、いずれもアスベスト曝露症例では、アスベスト曝露が生体の抗腫瘍免疫を減弱させ、これらの基盤の上で、長期の潜伏期間の後に、発癌が生じている可能性が示唆されることとなりました。

現在、これらの免疫担当細胞やその他血漿中のサイトカインなどの検討から得られた所見を組み合わせることにより、採血によるアスベスト曝露や担癌のスクリーニングデバイスの開発などへの応用を検討しているところであります。

2). 健康増進住環境の構築

住宅メーカーとの共同研究によって、マイナス荷電粒子優位に構築した住環境が、NK細胞の活性化を惹起することを明らかにしてきました。2.5時間の短期滞在によって血清IL-2の極微量ながら有意な上昇、2週間夜間滞在型試験によるNK細胞活性の上昇を証明し、健康増進住宅としての可能性が示唆された。現在は、某メーカーの商品の中に組み込まれているとともに、実際の住居に適応し、3ヶ月単位の長期モニターによる検討を行っています。またこれらの検討を基盤として、寝具への応用、あるいは別の住居メーカーによる、こちらは花粉症対策健在の開発などの研究を開始しており、産学連携の観点も含めて、健康増進住環境の構築を目指したいと思っております。

4. さいごに

繰り返しになりますが、ようやく40歳になる年度から衛生学領域の研究者として活動を始めました。その中で、編集委員長や学術総会の会長を仰せつかることだけでも、分不相応な役職に、身震いを覚えながらなんとか対応してきた次第だったのですが、今回、名誉ある学会賞を受けさせていただくこと、日本衛生学会自体に対して、そして会員のすべての皆様に、感謝の想いで一杯です。本当にありがとうございました。今回の受賞を一層の励みに、今後共、環境による健康被害の軽減さらにはそういった状況で苦しまれていらっしゃる患者の方々などに、もちろん臨床医のように、すぐその場で痛みを止めたり、熱を下げたりする治療が可能なわけではありませんが、3年、5年、そして10年後に、こういった方々の苦しみを排除できるような、まさに今、現在の研究を推進して行きたいと思っております。これからも何卒よろしく願いいたします。

謝辞

研究の基盤を私の中に形成してくださった当時、川崎医科大学・難波正義先生、医科研時代にお世話になりました浅野茂隆先生、血液内科時代の教授でいらっしゃいました八幡義人先生、川崎医科大学衛生学元教授ならびに元学長・望月義夫先生、前教授でいらっしゃる植木絢子先生のご指導に深謝いたします。さらに、衛生学所属依頼、一緒に頑張ってきましたすべてのメンバーに深く感謝いたします。

【利益相反：あり（3-2）「健康増進住環境の構築」にあたっては、2007年度に積水ハウス株式会社より100万円の研究費の受給を受けました。その他、開示する利益相反はありません。】