

# 肺内の含鉄タンパク小体に蓄積されるラジウムと微量元素

ホットスポット肺内放射線被曝と悪性中皮腫・その他の癌(がん)の成因

*Accumulation of radium in ferruginous protein bodies formed in lung tissue:  
association of resulting radiation hotspots with malignant mesothelioma and  
other malignancies*

*By E. Nakamura, A. Makishima, K. Hagino and K. Okabe  
(Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, No.7, 2009年7月28日公表)*

岡山大学地球物質科学研究センター

中村 栄三

# アスベスト曝露と悪性中皮腫・肺癌

## 疫学的研究 アスベスト曝露と悪性中皮腫や肺癌との因果関係

- 潜伏期間:20～40年(アメリカ:1970年販売禁止)
- 今後40年間の予測死亡者数

国・地域	死亡者数	死亡者数のピーク
アメリカ	72,000 人	(2004年)
EU	250,000 人	(2015～2020年)
日本	103,000 人	(2025年)
オーストラリア	30,000 人	(2015年)

## 病理学的研究

- アスベスト繊維の毒性
  - ✓ 含鉄タンパク小体の形成による鉄触媒
  - ✓ 活性酸素の形成によるDNAの損傷
  - ✓ アポトーシス抵抗性の増加

しかし、悪性中皮腫を誘発する明確なメカニズムは理解されていない

さらに、なぜ「がん」が発生するのか、明らかになっていない

# 研究の目的と手法

## 目的

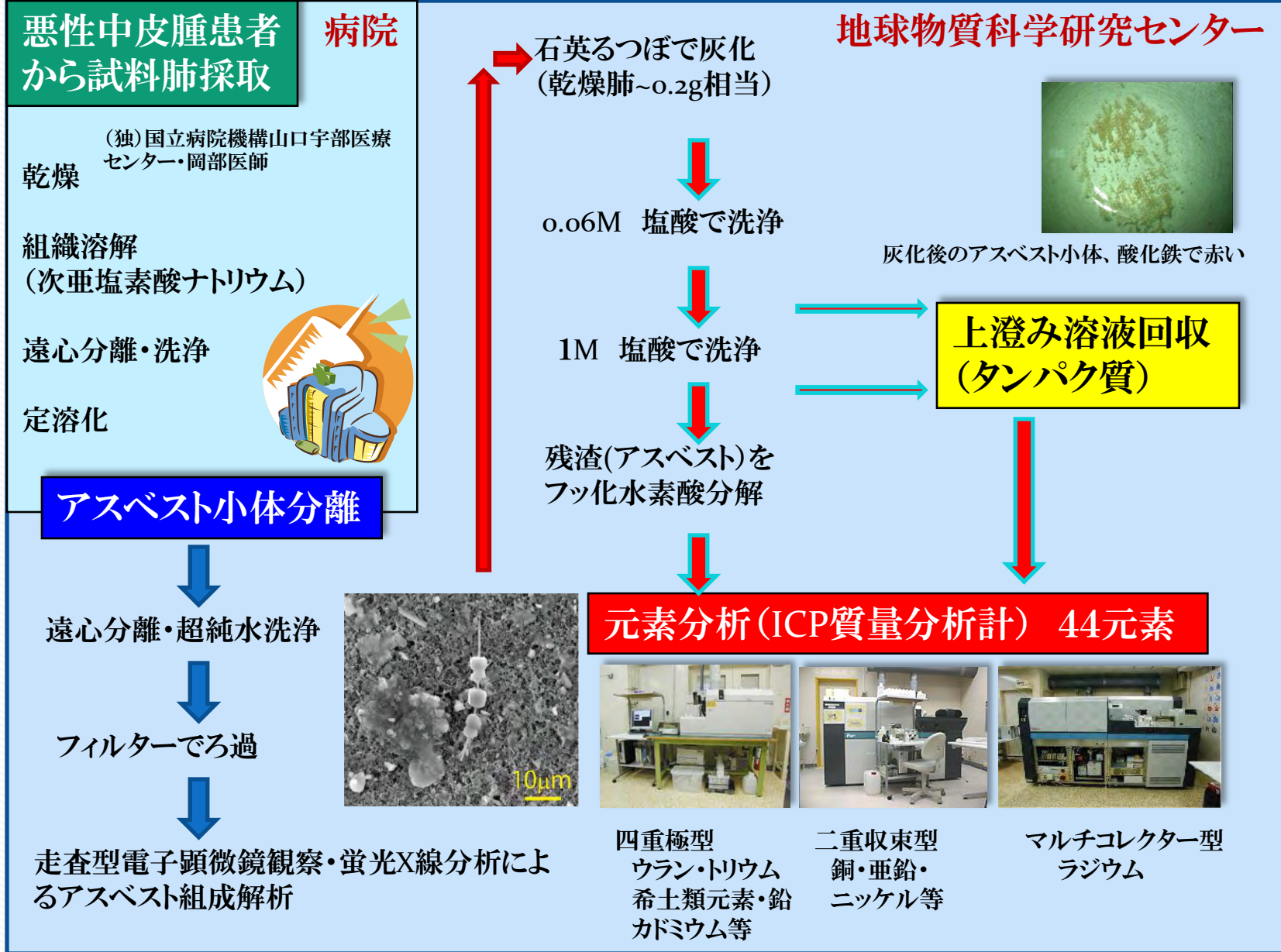
- 1)なぜ、肺組織中に含鉄タンパク質小体が形成されるのか？
- 2)なぜ、吸い込んだアスベスト繊維や粉塵が毒性を持つのか？

## 手法：地球化学的手法の適用

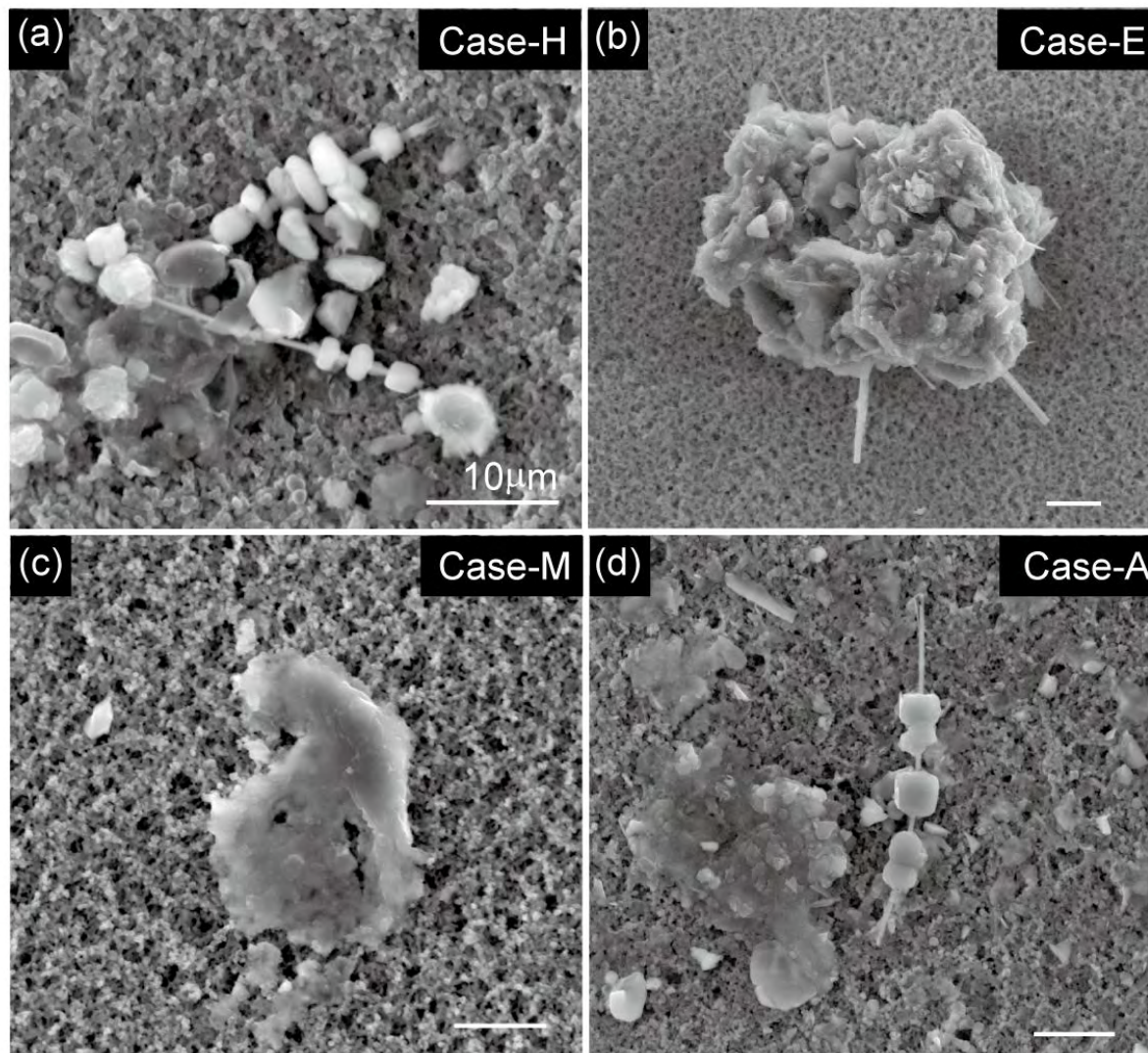
- 地球・惑星物質中の元素濃度は、物質の形成環境と元素のイオン半径・価数・質量の違いに応じて特徴的な振る舞いをする。
- 従って、元素の存在度は物質の形成環境と過程を反映する。

6名の悪性中皮腫患者の肺試料から、アスベスト小体と、アスベスト繊維を含まない含鉄タンパク質小体を分離し、**鉱物学的観察と44元素の定量分析**を行った。

# アスベスト観察・分析手順



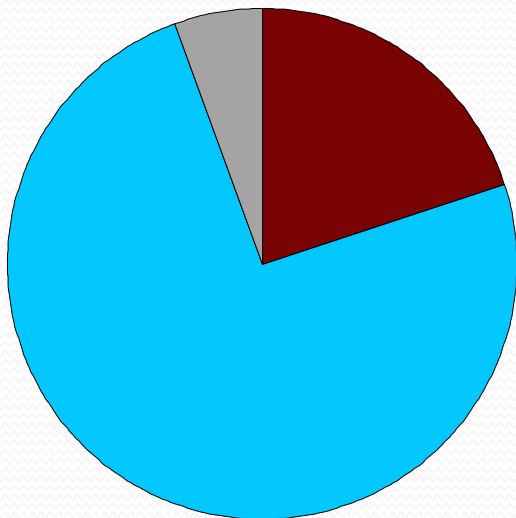
# 中皮腫患者の肺から分離したアスベスト小体とアスベスト繊維を 含まない含鉄タンパク質小体(フェリチンやヘモジデリンからなる)



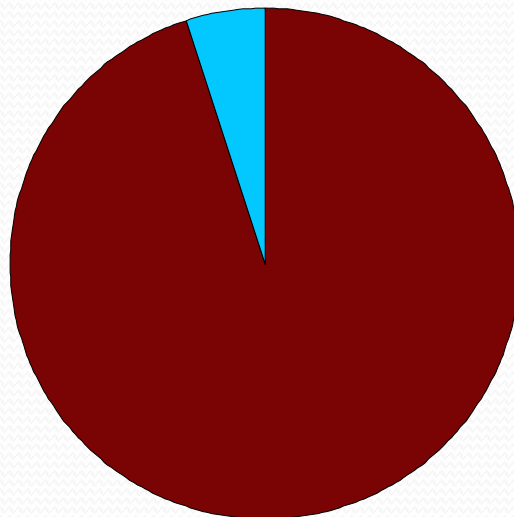
走査型電子顕微鏡写真 (Nakamura et al., 2009)

# 悪性中皮腫患者の肺から分離された鉱物のモード組成

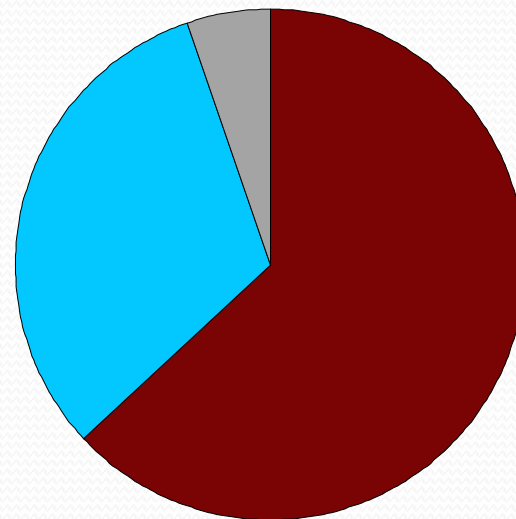
患者A



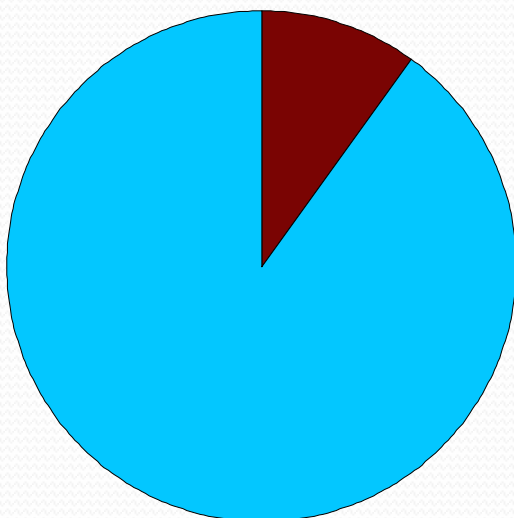
患者E



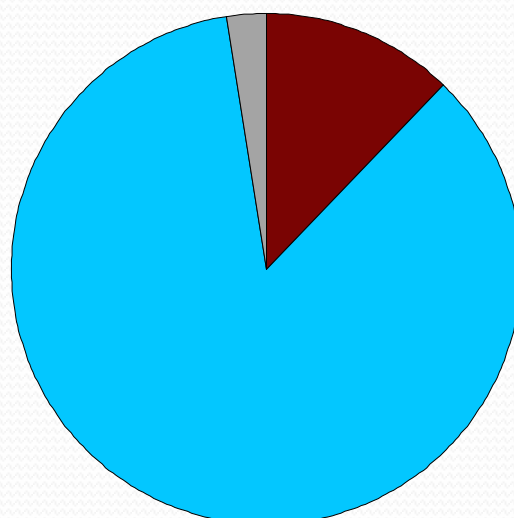
患者H



患者I



患者K



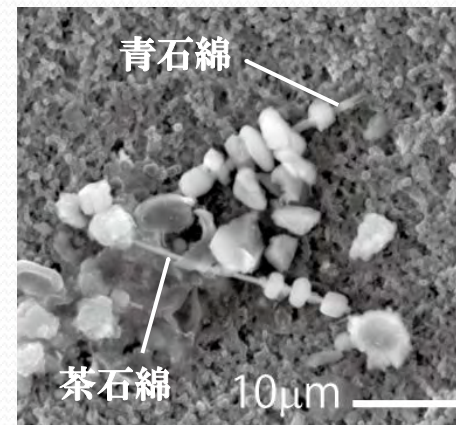
◎各患者約50本のアスベスト小体を解析した

◎何れの患者からも白石綿のアスベスト小体は検出されなかった

◎患者Mからはほとんどアスベスト小体が検出されなかった

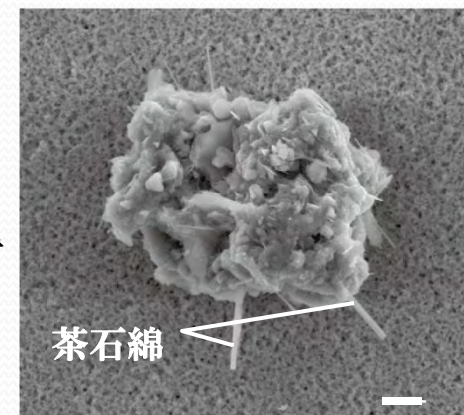
# 鉱物学的観察結果(悪性中皮腫患者)

- ✓ アスベスト小体を構成するアスベスト繊維は  
鉄分の多い角閃石(青石綿と茶石綿)
- ✓ クリソタイル(白石綿:鉄分の少ない蛇紋石)は含まれない
- ✓ 繊維を伴わない含鉄タンパク質小体(フェリチン)の量は喫煙者に多い



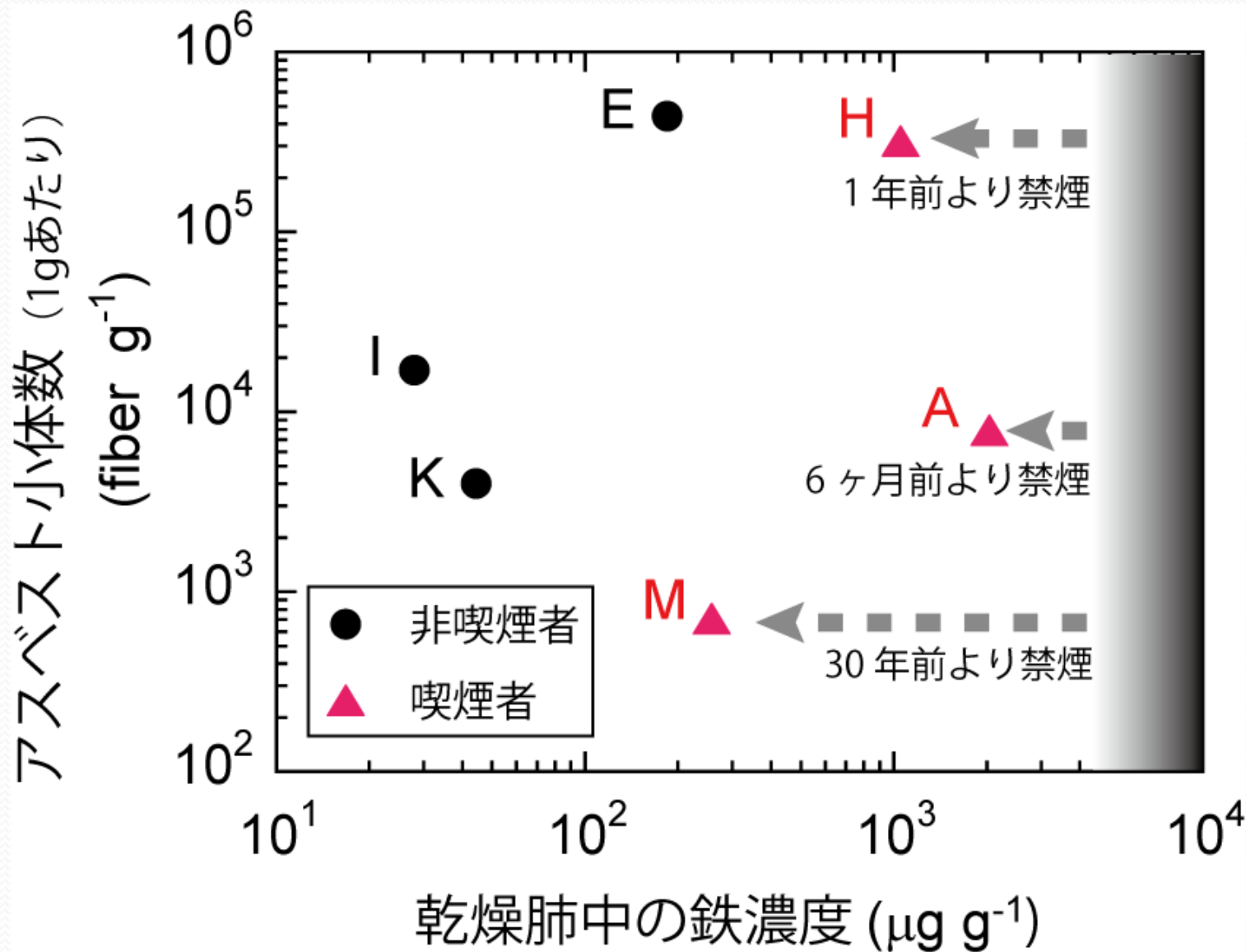
## これまでの疫学的観察によれば

- ✓ 鉄を含まないアスベストは含鉄タンパク質を伴わない
- ✓ クリソタイル鉱山の鉱夫が吸引したアスベスト繊維はタンパク質を伴っていない
- ✓ 継続的な喫煙は肺中に過剰鉄を供給する
- ✓ 鉄鉱山やウラン鉱山の鉱夫の肺にタンパク小体が認められる



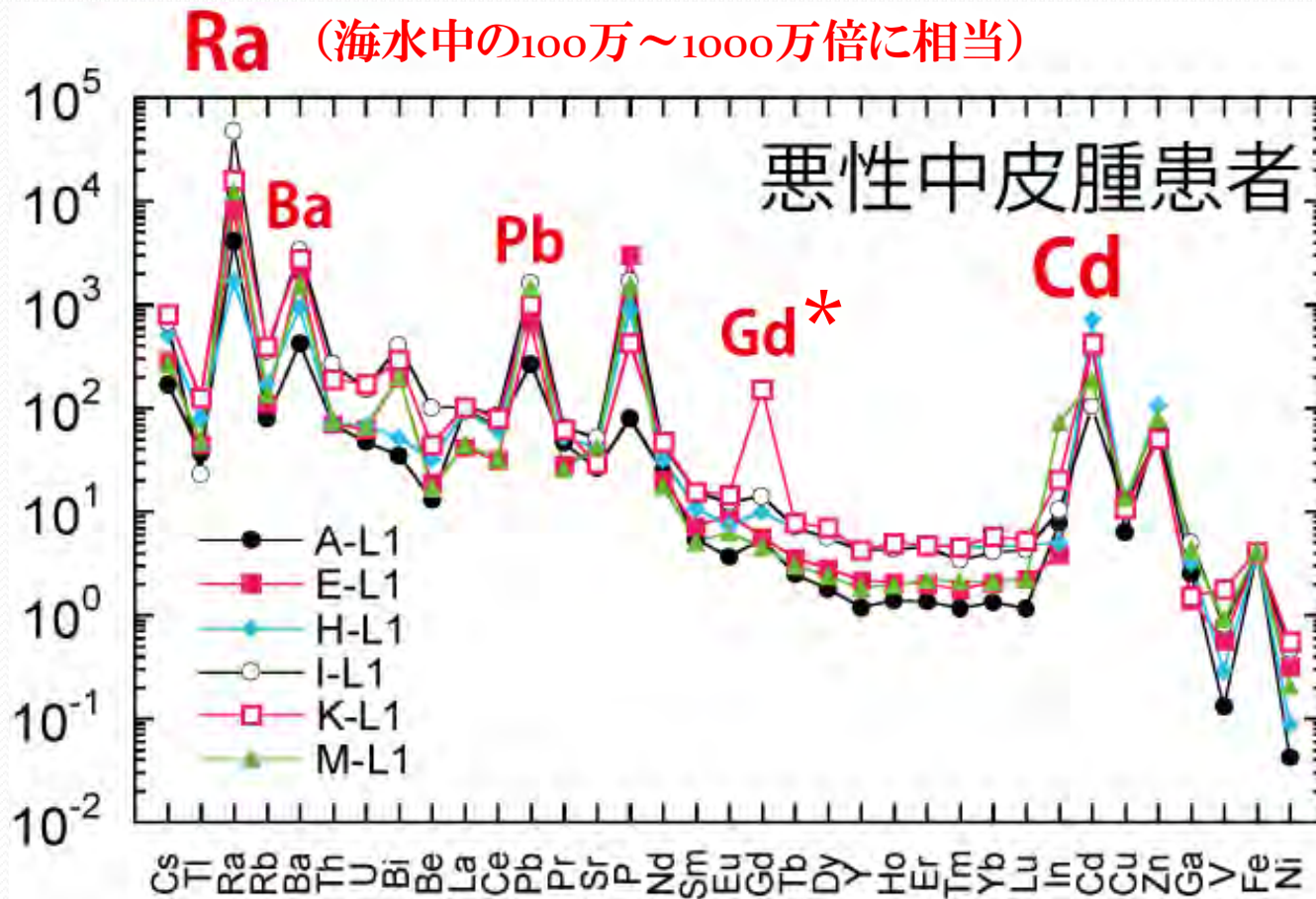
鉄に富む物質によって肺内で含鉄タンパク質小体が形成される

# 悪性中皮腫患者の肺中アスベスト小体数と分離された残渣中の鉄濃度（乾燥肺に換算）





# 悪性中皮腫患者から分離された含鉄タンパク質小体の元素パターン (始原的マントルと、鉄27%で規格化)

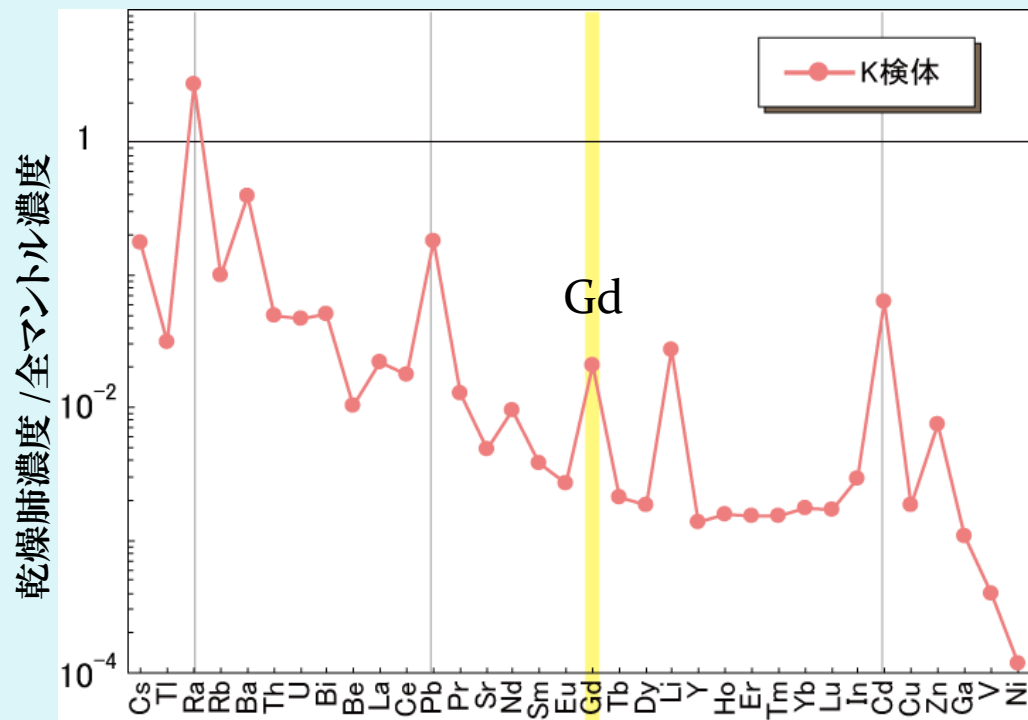


- ラジウムを始め、バリウム、鉛、カドミウムの顕著な濃集
- Gd-DTPAを用いたMRI検査に起因するガドリニウム(Gd\*)の濃集

# アスベスト小体への重金属の濃集

## 患者K

2007年9月にGdを使ったMRI検査を受診  
2007年11月27日、肺手術



Gd(ガドリニウム)がアスベスト小体に沈着し、  
2ヶ月以上も滞留

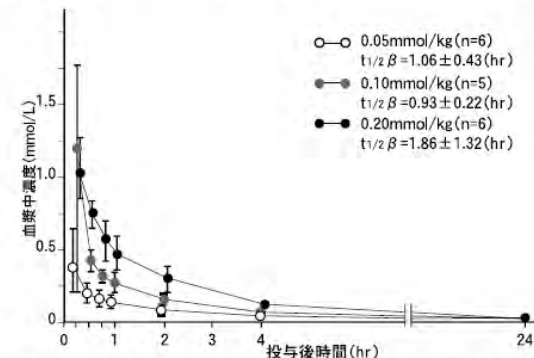
アスベスト小体による、極めて高い重金属の吸着力を示す

## 例) MRI造影剤マгнеビストの 血中半減期 1.5時間

### ■薬物動態

#### 1.血中濃度<sup>1)</sup>

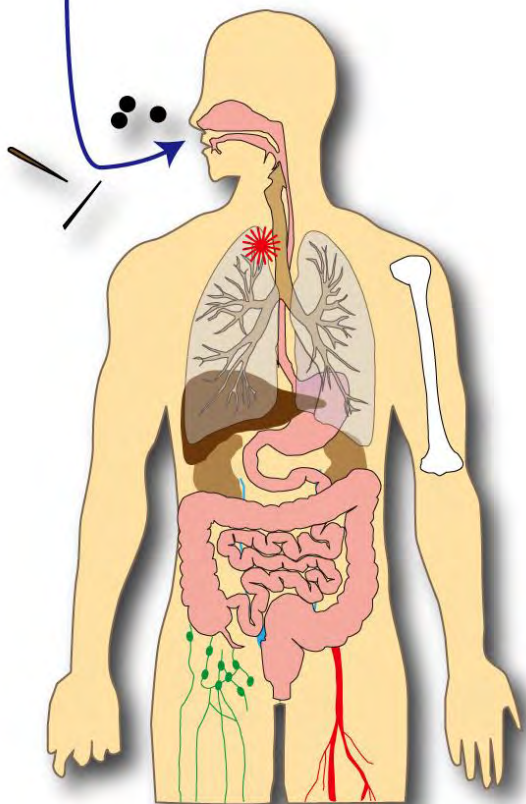
健康成人男子に本剤0.05, 0.1, 0.2mmol/kgを静注したところ、血漿中Gd濃度は速やかに低下し、投与4時間後には0.1mmol/L以下となった。



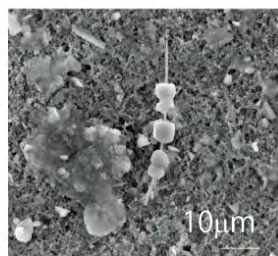
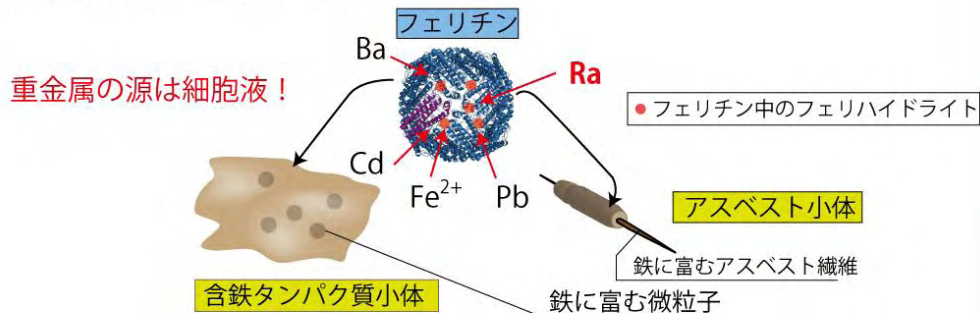
(注: 本剤の承認用量は0.2mL/kg [0.1mmol/kg], 腎臓を対象とする場合は0.1mL/kg [0.05mmol/kg], 腹部から下肢までを連続して血管造影する場合は0.4mL/kg [0.2mmol/kg])

# 含鉄タンパク質小体のラジウム吸着による 肺組織内ホットスポット形成

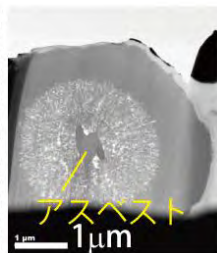
- 含鉄微粒子の吸入
- 鉄に富むアスベストの吸入
- 喫煙



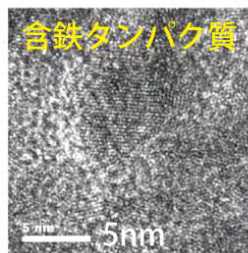
- 1) 鉄に富む物質の沈着によってフェリチンの発現を誘発
- 2) 含鉄タンパク質（フェリチン）小体の形成・成長・微量元素（重金属）共沈



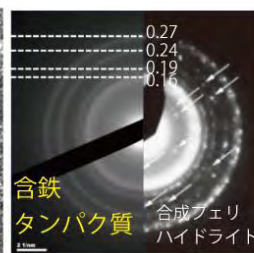
走査型電子顕微鏡像



アスベスト



含鉄タンパク質



透過電子顕微鏡像

- 3) 酸化的環境下におけるフェリチン中のフェリハイドライト ( $\text{Fe}_5\text{HO}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) による経時的微量元素（重金属）吸着  
**ラジウム含有量：海水の  $10^6 \sim 10^7$  倍**

**ラジウム "ホットスポット" の形成**

# 含鉄タンパク質小体へのラジウムの異常濃集が 引き起こす、がん発生メカニズムとは？

- ✓ 肺に吸い込まれた過剰な鉄分が、肺組織でフェリチン沈着を誘発し含鉄タンパク質小体を成長させる

吸入物の形は重要な要因ではない

- ✓ 肺内で成長した含鉄タンパク質小体がラジウムを定点集中濃縮  
海水中のラジウムの100万倍から1000万倍の濃集

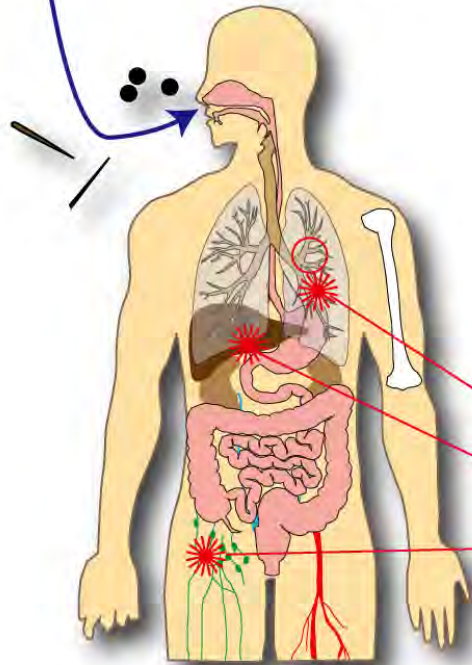
- ✓ 放射壊変系列に沿った、連続的なアルファ線の放射 (MeV)  
 $^{226}\text{Ra}$ (1600年),  $^{222}\text{Rn}$ (3.8日),  $^{218}\text{Po}$ (3分),  $^{214}\text{Po}$ ( $1.6 \times 10^{-4}$ 秒),  $^{210}\text{Pb}$ (22.3年)  
フェリハイドライト構造中で発生→Rnが呼気によって体外に逃げない！

- ✓ ホットスポット体内被曝から予測される事象  
肺組織細胞内でのイオン化促進 (ROSの形成)、継続的DNA損傷、  
突然変異の促進、様々な腫瘍(がん)細胞の形成、転移、他臓器でのがん化

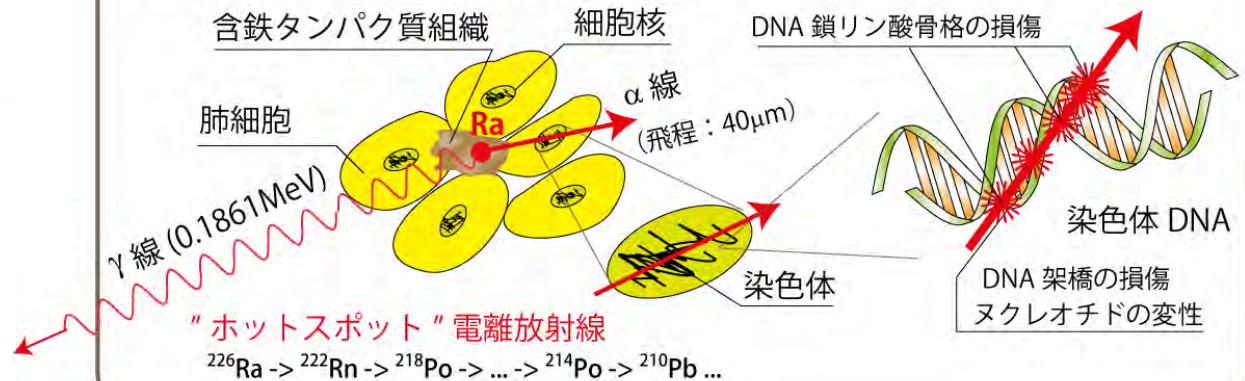
悪性中皮腫は、肺に起因するがん細胞によって引き起こされる？

# ホットスポット放射線による癌(がん)発生メカニズムと、他臓器発がんのきっかけ

- 含鉄微粒子の吸入
- 鉄に富むアスベストの吸入
- 喫煙



## ラジウム"ホットスポット"放射線による細胞・DNA 損傷



● 悪性中皮腫を含む腫瘍細胞の発生



● 肺細胞より分離した腫瘍細胞 (CTS 細胞) は血流を介して移動し、他の臓器の発癌の原因となる可能性がある

癌発生メカニズムの物質科学的理解から、  
新たな診断・創薬・治療の開発・実用化へ