

研究課題名：石綿関連疾患の治療法開発に貢献する新規疾患モデル開発についての研究

研究代表者：山野 荘太郎

研究年度：令和 7 年度

研究目的

石綿関連疾患（肺がん、中皮腫、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水、石綿肺）の労災認定状況として1990年代から増加し、近年では年間1000件を超えて高止まりしている。中皮腫のみならず、石綿肺やびまん性胸膜肥厚など、石綿関連疾患の多くは、現在においてなお、効果的な治療法が開発されていない、または治療法が存在しない事が問題となっている。今後の解体工事の増加に伴う石綿関連疾患罹患者の更なる増加リスクを鑑みると、石綿関連疾患の予防や治療法開発に向けた非臨床的手法を用いた知見を集積することは我が国の労災疾病/労働衛生問題として喫緊の課題である

近年我々の研究チームは、種々の実験動物を比較し、ヒトの肺と臓器-細胞レベルで極めて類似した肺を有する実験動物としてブタを見出すと共に、さまざまな職業性肺疾患の原因となる化学物質（アクリル酸系ポリマー、結晶質シリカ、ナノマテリアル等）をブタの肺に直接投与する手法を開発し、職業性肺疾患を誘発すると共にその分子機序について1細胞解像度で解析するプロジェクトを世界に先駆けて着手している。本研究の目的は、3年間の研究期間内において、ブタを用いて石綿関連疾患の疾患モデルを開発する事である。

研究方法

課題 1. マイクロミニピッグを用いた動物実験（2 年間）

雌のマイクロミニピッグ 8 頭を用い、2027 年 1 月までの 2 年間にわたる長期観察試験を継続している。毎日の一般状態観察、毎月の体重測定に加え、3 か月ごとに全身麻酔下での胸部 CT 撮像および血液・血液化学検査を実施し、臨床的な安全性と維持管理の妥当性を評価している。

課題 2. 先進医学解析技術を用いた石綿投与ブタ 4 頭の解析

クロシドライト（青石綿）を肺内または胸腔内に投与した計 4 頭の解析を実施した。独自に確立した標的細胞濃縮手法（CD45/CD31 陰性画分の分離）と高感度シングルセル解析（TAS-Seq2 法）を組み合わせ、総細胞数約 18 万細胞の遺伝子発現データを取得・解析した。さらに、空間トランスクリプトーム解析（Stereo-seq）により、石綿病変部における細胞の空間的配置と相互作用を検討した。

課題 3. 投与したクロシドライトの計測

投与物質の物理化学的特性を正確に定義するため、神山法に基づく透過型電子顕微鏡（TEM）およびエネルギー分散型 X 線分析（EDS）を用いた精密な形態計測を実施し、投与試料中の線維密度やサイズ分布を定量化した。

課題 4. ブタの優位性の概説

正常マイクロミニピッグの肺（25,305 細胞）の高精度シングルセル解析を実施し、アトラスを構築し、ブタの肺に存在する細胞種について示した。これにより、齧歯類（マウス・ラット）には存在しない呼吸細気管支系譜（TRB-SC 等）や、ヒト疾患の主座である広義間質を構成するヒト型の間葉系ニッチ（PI16 陽性外膜線維芽細胞等）を、ブタが分子レベルで保持していることを実証し、モデル動物としての優位性を論じた。

結論

本年度の研究成果の中で、マイクロミニピッグ疾患モデルが、解剖学的構造および分子プロ理的応答の両面において、ヒト肺組織を極めて忠実に再現し得る高度な解析基盤であることを概説した。加えて、投与物質である石綿線維の精密計測により、超長線維による「不完全貪食」を誘発するのに十分な曝露強度を科学的に定義したことは、疾患モデルとしての客観性と再現性を担保する上で極めて重要な成果である。加えて、現在クロシドライトを肺内に投与したブタ 8 頭の 2 年間観察試験を行っているが、長期モニタリング試験では投与後 1 年を経過しても全個体が臨床的に極めて良好な状態を維持しており、衰弱死等による偶発的なデータ欠損のリスクを排除した精度の高い長期試験としての完遂が期待されている。特筆すべきは、1 細胞解像度および空間レベルでの解析により、石綿曝露に伴う分子の実態を捉えた点である。独自の中皮細胞濃縮手法により、従来は困難であった 7,000 個を超える十分量の中皮細胞検出に成功し、そこでの発がん関連経路の活性化を確認したことは、発がん初期過程の解明に向けた大きな進展である。さらに、線維化病態の鍵となる CTHRC1 陽性の「病的線維芽細胞 (Pathogenic Fibroblast)」を同定し、空間解析 (Stereo-seq) を用いて活性化中皮細胞との近接ニッチ形成を可視化した成果は、マウスモデルでは再現できないヒト特有の間質病態（広義間質における細胞間相互作用）を捉えたものとして、極めて学術的価値が高い。

以上の通り、本年度はモデル動物の優位性の実証から、曝露条件の科学的定義、そして病的細胞レベルでのヒト病態との相同性確認までを体系的に完了した。これにより、令和 8 年度の 2 年間観察ブタの解剖、病理評価、及び細胞解析に向けた、盤石な研究基盤が確立されたと結論づけられる。

今後の展望

本年度確立した高度な解析基盤と標的細胞の知見に基づき、現在継続中の 8 頭のマイクロミニピッグに対する 2 年間試験を完遂させる。2027 年 1 月に予定している最終解剖において、長期曝露に伴う石綿関連疾患の発症状況を評価し、最新のオミクス解析を駆使して最終的な分子病態の全貌解明を目指す。

本研究の遂行により、これまでの齧歯類と一線を画す大型動物によるモデル開発を行い、発がん性評価までを見据えたヒト疾患に類似した疾患モデル開発を行い、治療薬開発や石綿関連疾患の診断バイオマーカー開発等に資する研究ツールを創出し、国のがん予防

施策や石綿関連疾患の行政政策に貢献し、社会に還元できる研究となることが期待される。