

アスベストの毒性

小林 進 細野 繁雄 門井 英雄

1 はじめに

アスベストは¹⁾、天然に存在する水和した珪酸塩の系列を表わす属名であり、繊維状の結晶構造をもち、不燃性・絶縁性で、化学耐性の強いものである。そして、化学的・物理的性状により、Serpentines(蛇紋石)とAmphiboles(角閃石)との二つのグループに分類される(表1)。

表1 一般にみられるアスベストの分類と性状

| | 蛇 紋 石 | 角 閃 石 |
|---------|------------------------------------|--|
| 主な類型 | クリノタイル(藍石綿) $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$ | クロントライイト(古石綿) $N_2 Fe_3 Si_3 O_{22}(OH)_2$ アモサイト(アモサイト群) $(Mg, Fe^{2+}, Fe^{3+})_{7-7} Si_3 O_{22}(OH)_2$ アノフィライイト $(Mg, Fe)_7 Si_3 O_{22}(OH)_2$ トレモライイト $Ca_2 Mg_3 Si_3 O_{22}(OH)_2$ アクチノライイト $Ca_2(Mg, Fe)_3 Si_3 O_{22}(OH)_2$ |
| 繊維の物理特性 | 柔軟で曲げ易い過巻形 | まっすぐで棒状 |
| 繊維の地質 | 絹状で柔らかい | 荒くさらさらして硬い |
| 特性 | アルカリ耐性 | 酸耐性 |

米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)による国家労働障害調査(NOHS)で、最も危険な発癌性物質として初めて選定された10物質の1つがアスベストであり、これに長期間暴露された労働者には、いろいろな器官に発癌の危険性が増加することが知られている²⁾。

さらに、アスベストを直接、取扱ったことのない人の肺や尿中にアスベスト繊維が検出されたり^{3,4)}、都

市大気中^{5,6)}、や水中等⁷⁻⁹⁾にもアスベスト繊維が同定されることから、アスベスト鉱物が環境中の至る所にあることが分かり、公衆衛生上の関心を集めている。

アスベストに関連した疾患としては、石綿繊維症(Asthenosis)¹⁰⁾及びある種の悪性腫瘍¹¹⁾があり、これらはアスベスト鉱物繊維への暴露に関係するといわれる。

石綿繊維症¹²⁾は、アスベスト繊維の吸入によって発生する進行性の肺繊維症であり、古典的に知られる労働疾患である。

また、アスベスト繊維の吸入と経口摂取により、肺の上皮性の悪性腫瘍¹³⁾、胸膜や腹膜の中皮腫(Mesothelioma)^{11,14)}、その他の腫瘍¹⁵⁾が誘発されることは疫学調査等によって明らかにされている。

さらに、アスベストの発癌性は喫煙により一層助長されることも知られており¹⁾、またアスベストに関連した悪性腫瘍は20-40年の潜伏期間¹⁶⁾を持つともいわれている。

米国では¹⁷⁾、1972年7月7日、職業的なアスベスト関連疾患を予防するため、労働安全衛生法(OSHA)により許容基準が制定されている。

このOSHA基準では、5 μ m以上の長さを持つアスベスト繊維の濃度が、8時間の時間加重平均値として5.0繊維数/cm³以内で、さらに10繊維数/cm³を超えることかあってはならないとしている。1976年7月には、平均値が2.0繊維数/cm³と変更になったが、最大値はそのままであった。さらに1986年6月になって、平均で2.0が0.2繊維数/cm³に変更されている^{18,19)}。

しかし、大気中に浮遊している繊維は100 μ mから1 μ m以下のものまであり、電子顕微鏡により観察された人体組織中のアスベスト繊維の長さは、ほとんどの場合5 μ m以下である。このような5 μ m以下の繊

維は5 μ m以上の繊維の100倍位あると報告されており¹⁸⁾、5 μ m以上の繊維だけを数えるというOSHAの基準は不相当であるともいわれている¹⁹⁾。

アスベストの毒性については、数多くの報告があるが、実際問題としてどのようなことが現在までに明らかになっているのか、あまり良く知られていないようである。本報告は、主にアスベストの毒性に関する文献を収集しまとめたものである。

2 アスベスト問題の背景¹²⁾

アスベストは有史以前から使用されていた物質で、多くの目的に応用されてきた。たとえば、フィンランドでは、陶器類が用いられはじめた紀元前2500年頃からアスベスト繊維（アンソフィライトと思われる）を陶器に混ぜていたことが知られている。南スーダンから北ケニアに及ぶ地域から発見された、紀元前1世紀頃のプスマノイド陶器類に角閃石が混ぜられていたことも分かっている。

フィンランドの農民は、昔から丸太小屋のひび割れに詰め物としてアスベスト岩を使用しており、また歴史的に最も古い記録としては、紀元前4-5世紀にかけて女神アテーネを祭る黄金のランプの灯心にアスベストが使用されていたことが残されている。

紀元前456年には、火葬に際し遺骨が灰になるのを防ぐためアスベストの布が使われていたとヘロドトス（ギリシアの歴史家で「歴史の父」と称される）は伝えており、王様の葬式用の衣服とされていた。1250年頃の、火熱に耐える皮として評判になったマルコポーロの布は特に有名である。

中世の混乱と迷信は、ヨーロッパにおける芸術や産業の発展を阻害したためか、ルーアンの包囲攻撃で防具としてアスベストが使用されたことが知られている程度で、他に見るべきものはないようである。

1676年になって、中国人商人がアスベストを耐熱繊維としてロンドンに紹介し、またアスベストの灯心や紙は、18世紀の初めにノルウェーで製造されていたことも明らかになっている。

産業革命はアスベスト工業に直接影響を与え、耐熱材料の必要性を高めた。さらに、第二次世界大戦ではアスベストに対する需要の急速な伸張がみられ、その使用量は大巾に増加していった。

1947年には業界雑誌「アスベスト」に、アスベストの利用範囲として、天候・腐食・火・熱・寒冷・酸・

アルカリ・電気・エネルギー損失・振動・事故・霜・害虫などについての応用が紹介されている。

アスベスト産業の多くの作業場はひどくほこりっぽい所であったが、20世紀になるまでは労働者が少なく、雇用期間も短かったために労働衛生上の問題が認識されるまでには至らなかった。

1898年に英国の医学検査官が、アスベスト鉱物のダストについて「鋭い、ガラスのような、ぎざぎざのある粒子が顕微鏡ではっきりと見え、これは部屋の中で舞い上ったり漂ったりしており、その影響は予想された通り有害であった」と報告している。

1906年になり、アスベスト労働者の肺繊維症の症例が報告され、また1908年には、肺の疾患で診察を受けた30人のアスベスト労働者に、急速に進行する肺結核が発見されている。

英国産業省は、1910年に調査を行い、アスベスト労働者には進行性肺結核が見られたが、特異的な健康障害は見られなかったと報告している。さらに、1917年の調査でも同じような報告をしているにもかかわらず、換気装置を改善するよう義務づけている。

「荒壁土で作られた部屋に浮遊している大量のダストは肺を悪くする」という開業医の指摘があることをカナダの健康検査官が1912年に報告していたが、誰にも注目されることはなかった。

1924年になり、Cookがアスベスト労働者の肺繊維症による死亡例を報告してから、アスベストに対する関心は転換期を迎えた。ダストの吸入による肺疾患はZenkerにより塵肺症と呼ばれていたが、アスベストの吸入による疾患に対してはCookが最初に石綿繊維症という用語を用いた。

1930年には、長年にわたりアスベストダストを吸入していると、重大な肺繊維症に発展することが英国議会で取り上げられたが、治療法はダストを抑制する以外にないと報告されている。また、1929年に、ニューヨークのメトロポリタン生命保険会社がアスベスト労働者の疫学調査に初めて着手した。

さらに、1930年には珪粉症に関するヨハネスブルグ会議が開催され、この会議以来、アスベストの毒性に関する研究が盛んになったとされている。

3 人体に対する毒性

3・1 職業上のアスベスト暴露

人体に対するアスベストの毒性については、主に労働衛生上の問題として取り上げられており、今までに数多くの報告がなされている（アスベスト鉱山や鉱石の粉碎に携わる労働者^{10, 20, 21}）、断熱材の製造に携わる労働者²²）、造船所労働者^{23, 24}）、コークス炉のオペレーター²⁵）、シガレットフィルター製造工場²⁶）、自動車ブレーキの修理工²⁷）など）。

たとえば、バルセロナ（スペイン）の石綿セメント工場の場合¹⁰）、840人中729人の労働者について検査したところ、石綿繊維症が214人（約30%）に発見されている。さらに、石綿繊維症の発生率は暴露期間に関連し、暴露期間5年以内の労働者では発生率は0%、5-9年ではおよそ9%、30年以上では69%を示した。また、最も顕著な身体的所見として、肺のラッセル音が石綿繊維症の1/3の人に認められている。

これまでの研究は、主に男性について石綿繊維症と中皮腫を取り扱っており、肺癌、胃癌、大腸癌の危険性についてはあまり言及されていなかった。しかし、慢性的にアスベスト暴露された人は、繊維形成による肺疾患（石綿繊維症）が誘発された後に、悪性腫瘍の発生率が上昇することも知られるようになった。

アスベストの暴露による悪性腫瘍としては、胸膜や腹膜の中皮腫、肺・喉頭・胃腸系の癌があり、卵巣の癌の可能性も報告されている他、心膜中皮腫の報告も見られる¹¹）。

Graham²¹）は、ケベックのアスベスト採掘場のある地域、この周辺地域、他の農業地域及び都市域における癌の発生率を調べた。その結果、男性では中皮腫の危険性が高く、さらに口唇・唾液腺・小腸などの癌に対しても危険性があることがわかった。また、女性は胸膜・口唇・腎臓・唾液腺の癌や黒色腫になる可能性が高く、この危険性は鉱山のある地域に近くなるにつれて量-反応の関係で増加している。

多くの場合、石綿繊維症の患者は過γグロブリン血症、自己抗体形成によるβ-リンパ球過多及び細胞質免疫作用の抑制を併発しており、これは免疫系が石綿繊維症の病因に関係しているためであると考えられている²⁸）。

アスベスト労働者についての免疫学的な研究では、IgGやIgAのようなリウマチ因子のレベルが上昇することから、これらを病原活性と関連づけてい

た^{29, 30}）。リウマチ因子は、慢性間接リウマチ患者の血清中に見られる高分子蛋白質で、自己抗体の一つと見られる循環系免疫複合体である。

ZoneとRom²²）は、アスベスト労働者と煉瓦職人について評価し、煉瓦職人に比べてIgAとIgCの両方ともアスベスト労働者の方が高いレベルにあったと報告している。そしてIgAとX線撮影像との変化の間には統計的に有意な関係があることから、IgA免疫複合体が高いということは胸部X線撮影像の異常として示されることを明らかにしている。

Langeら³¹）は、アスベスト労働者のIgGにわずかではあるが統計的に有意な増加があると指摘している。IgCは、突発性の間質性肺炎患者、特に繊維症よりはむしろ細胞の間質性浸潤物によって誘発される、進行性の炎症疾患をもつ患者の病原活性と関係を持つものと考えられている²²）。

ところで、死亡後に確かめられた人肺中のアスベスト繊維を見ると、多くの場合、角閃石繊維の数と濃度はアスベスト暴露の歴史と一致するが、クリソタイル繊維は一致しないことが報告されている^{32, 33}）。これは、クリソタイル繊維が、角閃石繊維よりも早く、肺から除去されることを示すものである。

しかし、クリソタイル繊維が生体内で溶解するという報告³⁴⁻³⁶）もあることから、肺胞のマクロファージに捕食されて分解したのか、又は他の理由があるのか未だ解決されていない。

3・2 一般環境中でのアスベスト暴露

非職業的な環境で、アスベストに低濃度暴露された時の危険性については余り良くわかっていない。しかし、中皮腫の患者の38%以上はアスベスト暴露の経歴をもっていなかった¹⁰）ことなどを考えれば、大気系、水系、その他の原因を考慮することが重要であるといわれている^{10, 37}）。

3・2・1 大気環境中でのアスベスト暴露

大気中のアスベスト濃度は、主にアスベスト鉱山などの発生源の近くで測定した報告が多いようである³⁸）。また、アスベスト繊維を吹き付けた室内の環境濃度を測定した例などもある^{5, 17}）。さらに、都市大気中にアスベスト繊維が存在することも良く知られており、これはおそらくビルの解体や風化作用などによるものであろうと推測されている。しかし、この環境濃度が人に危険性を有する程高いものであるかどうかについては未だ明らかにされていない⁹）。

大気中のアスベストによる、低濃度暴露の危険性を
知るために、Glickmanら¹⁶⁾はペット犬を用いて調
査を行い、大気中アスベストの、人体に対する危険性
を確認するのに貴重な標識モデルとして役立つと報告
している。

ペット犬は人と居住地環境を共にしており、疫学調
査を混乱させる労働や喫煙の習慣がなく、犬では腫瘍
発生の潜伏期間も短いことから、犬の中皮腫は人の疾
患より先に起こることなどが有益な標識として利用でき
る大きな理由となっている。この調査結果から、ペッ
ト犬の中皮腫となる危険性は都市域で高いことを示し
たことが注目される。

ところで、自動車のブレーキシューライニングに使用
されている主な物質はクリソタイルアスベストであり、最終製品の40-60%を構成している³⁹⁾。自動車の
寿命である5-6万kmを走行する間には、摩耗して道
路に舞い降りるアスベストにより大気環境が汚染され
る可能性も考えられる⁴⁰⁾。

ブレーキから大気中へ放出されるアスベストについ
てはいくつかの報告がある^{26, 27, 39, 40)}。しかし、こ
の結果はまちまちで、自動車から排出される粒子中の
アスベスト量は0.005-15%の範囲にあった。

現在では、ブレーキから排出されるアスベストは、
大気中のアスベストレベルにあまり影響しないという
見方が一般的なものとなっている³⁹⁾。

その説明によると、1977年には、米国では1億1400
万台の自動車が登録されており、各々が平均で16000
km走ったとすると、トータルでは 1.8×10^{12} km走行し
たことになる。もしも、自動車から排出される浮遊ア
スベスト量をWilliamsとMuhlbaier³⁹⁾の実験値 2.6μ
g/kmとすると、年間の全国的な排出量は4.7トンにな
る。これは、米国において大気中に排出されるアスベ
ストの総量といわれる2093トンに比べると0.2%にあ
たり、大気中のレベルに余り影響を与えないことにな
る³⁹⁾。

このようにアスベストの排出が少ないのは、ブレー
キの摩擦熱により、アスベスト繊維は結晶学的な転移
を起こして非繊維性の輝石と苦土橄欖石になってしまう
からである^{26, 39)}。しかしながら、このような熱分
解生成物の吸入毒性については知られていない²⁶⁾。

なお、高速道路の料金所周辺のような強いブレーキ
ングを行う所では、アスベストレベルがかなり高いこ
とが報告されている³⁹⁾。

3・2・2 摂食等によるアスベストの取り込みと毒性

吸入されたアスベストのおよそ50%は、呼吸器系粘
膜の繊毛運動により、呼吸器系から除去され、その後
飲み込まれて消化器系に入る⁴¹⁾。

このように、消化器系は吸入されたアスベスト又は
摂食されたアスベストの蓄積部位となる。このため、
アスベスト労働者等に消化器系の癌の発生率が増加し
ている一つの要因として、アスベストの消化器系への
取り込みと移行が考えられている⁴²⁾。

人についての研究^{3, 1)}では、消化器系への取り込み
と移行が見られており、高濃度のアスベストを経口摂
取した人の、死後の組織中に角閃石アスベストが発見
されている¹⁾。また、飲料水中のアスベスト繊維含有
量とある種の癌（消化器系及び関連器官）との間にも
統計的な関連があることを報告しているものがある
^{43-45, 52)}。

潜在的に、かなりの量のアスベストが、非職業的に、
また吸入によらずに人に摂取されることが報告されて
おり、これには飲料水^{7, 8, 48, 49)}、飲み物⁸⁾、多くの
食品⁵¹⁾、薬品⁹⁾などがある。

特に、1973年に、スペリオール湖から取っていた飲料
水はアスベストに汚染されていたことが発見されてか
ら、アスベストを経口摂取した場合の危険性について
関心が高まっている⁴⁸⁾。

この事件⁷⁾は、角閃石様のアスベスト繊維がスペリ
オール湖から取水しているグラスの水道水中に $1-30 \times$
 10^6 繊維/l発見されたことに始まる。

この原因は、グラスの北東80kmにあるミネソタ州シ
ルバーベイの鋳業会社（鉄鋳石加工処理会社）が、19
55年以来スペリオール湖にタコナイト（角閃石と類縁関
係にある）の残滓を捨てていたことにあった。湖に投
棄されたタコナイト廃棄物の量は、1950年代後半には
67000トン/日となっており、1980年まで続いた。

EPAのデータによれば、1950年以前のグラスの水
試料には極めて少量の繊維しか認められていない。し
かし、いつこのようなレベルに達したかは明らかでは
ないが、1965年以降の試料は大量の角閃石を含み、総
無機固型物の31%を占めていた⁴⁸⁾。

1977年に水ろ過プラントが稼動したことにより、繊
維の99.9%が除去され、また1980年には鋳業会社は湖
への投棄をやめ、陸地埋立に切り換えている。スペリ
オール湖にできたタコナイト廃棄物による三角州は、こ
れ以上汚染が広がらないように鋳業会社により安定化
された⁷⁾。

表2 水系におけるアスベスト濃度 8,46)

| | 繊維数×10 ⁶ /ℓ |
|-----------------------------------|------------------------|
| 水道水 (オタワ, F ^{a)} , オタワ川) | 20 |
| 水道水 (トロント, F, オンタリオ湖) | 44 |
| 水道水 (モントリオール, F, St ローレンス河) | 24 |
| 水道水 (フル, NF ^{b)} , オタワ川) | 95 |
| 水道水 (ヒューホート, NF, St ローレンス河) | 81 |
| 水道水 (トラモンビル, F, 聖フランソワ川) | 29 |
| 水道水 (アスベスト, F, ニコル川) | 59 |
| 水道水 (テトフォート鉱山, NF) | 1227 |
| 融雪水 (オタワ, 1から30cm) | 335 |
| 河川水 (オタワ, オタワ川) | 95 |
| 湖水 (ミンカン湖) | 5-45 |
| 雨水 (シカゴ) | 2-200 |
| 飲料水 (西ドイツ) | 0.2-20 |
| 湖水 (アスベスト鉱山のあるハトソン河流域) | 1-100 |
| 河川水 (ワントン州サルタン河流域) | 0.01-100 |
| 飲料水 (フィラデルフィア) | 17 |
| 飲料水 (タラス) | 1-100 |
| 湖水 (スヘリオール湖ノルハー湾) | 1000-1000000 |

F: 超過 NF: 超過なし

表3 飲み物中のアスベスト 8)

| | 繊維数×10 ⁶ /ℓ |
|-----------------|------------------------|
| ビール (カナダ製) | 43 |
| ビール (カナダ製) | 66 |
| ビール (アメリカ製) | 20 |
| ビール (アメリカ製) | 11 |
| ジュース (カナダ製) | 41 |
| ジュース (スペイン製) | 20 |
| ジュース (南アフリカ製) | 26 |
| ホットワイン (カナダ製) | 21 |
| ベルモット (フランス製) | 1.8 |
| ベルモット (イタリア製) | 117 |
| 清涼飲料 (ジンジャーエール) | 12.2 |
| 清涼飲料 (キニーネ水) | 17 |
| 清涼飲料 (キニーネ水) | 17 |
| 清涼飲料 (オレンジジュース) | 25 |

表4 非経口薬物中のアスベスト 9)

| 薬物 ^{a)} | 量 (g) | 光学顕微鏡による繊維, 1969 | | | | 電子顕微鏡によるクリスタル繊維 | | アスベスト, 全試料中の見掛け量 ^{d)} (10 ⁻⁹ g) |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|---|
| | | 5-20 μm (N) ^{f)} | 20-100 μm (N) ^{f)} | >100 μm (N) ^{f)} | アスベスト ^{e)} | 1969 (N) ^{f)} | 1970-71 (N) ^{f)} | 1970-71 |
| アセチルサリチル酸ナトリウム | 1 | 52 | 35 | 7 | | | >100 | 1.100 |
| アンピリンナトリウム | 1 | 10 | 13 | 3 | Yes | 32 | 2 | 76 |
| セファロリン | 2 | 38 | 28 | 4 | | | 85 | 210 |
| セファロチンナトリウム | 2 | 44 | 22 | 5 | | 8 | 6 | 77 |
| クロラムフェニコール | 2 | | | | | | 8 | 14 |
| コーチノン (IM) | 0.25 | 6 | 2 | 1 | | | 2 | 43 |
| 塩酸リンコマイシン | 12 | 2 | 4 | 0 | | | 4 | 10 |
| メチリンナトリウム | 2 | 91 | 51 | 10 | | | 22 | 82 |
| 硫酸ネオマイシン ^{g)} (IM) | 1 | 28 | 6 | 1 | | | 2 | 17 |
| 硫酸ネオマイシン ^{g)} (IP) | 5 | 101 | 57 | 38 | Yes | | 1 | 39 |
| オキサリリンナトリウム | 2 | 24 | 35 | 18 | | | >100 | 410 |
| 硫酸ストレプトマイシン ^{g)} (IM) | 1 | 15 | 0 | 0 | | | 4 | 75 |
| 硫酸ストレプトマイシン ^{g)} (IM) | 2 | 15 | 8 | 1 | | | | |
| スルfoisキサゾールノオラミン | 4 | 24 | 7 | 1 | | | 8 | 15 |
| 塩酸テトラサイクリン ^{h)} | 1 | 26 | 16 | 7 | Yes | | 35 | 86 |
| 塩酸テトラサイクリン ^{h)} | 0.5 | | | | | | | |
| 塩酸バンコマイシン | 1 | 16 | 7 | 1 | | | 30 | 78 |
| ペニリンGカリウム | 10 ⁶ ユニット | 14 | 4 | 1 | | | 12 | 14 |
| ペニリンGナトリウム | 2×10 ⁶ ユニット | | | | | | 9 | 27 |
| 対照水 | 20 μl | 6 | 0 | 0 | | | 7 | 10 ¹⁾ |

a) IM (筋肉注射用) 及び IP (腹腔注射用) と表示のあるもの以外は、全て静脈注射用。
 b) 各試料の1/4を観察。
 c) 各試料の1/1000を観察。
 d) 2.7×10⁻⁹g以下の全ての値は、バックグラウンド分析の結果を差し引いて見積った。
 e) 試料中の繊維か、光学顕微鏡によりクリスタルと確認された場合に "Yes" と表示。

f) 繊維の本数を示す。
 g) 異なる工場で製造された同一試料。
 h) 同一工場で製造された同一ロットの試料。
 i) 1.2×10⁻⁹ から 2.1×10⁻⁹ の範囲にある7試料の平均値。

このことから、飲料水によるアスベスト摂取の、人への影響をみるため、タラスでは癌罹患率の調査が行なわれた。膀胱癌の罹患率が高いようであったが、他の胃腸系で特異的なものは見られなかった⁷⁾。また、癌発病率と死亡率との関係も、他の地域に比べて高いということとはなかった⁷⁾。さらに、胃癌・結腸癌・直腸癌についての疫学調査でも、アスベストに影響されていない人達²²⁾と比較して特に高いという兆候は見られなかったと報告されている。

いろいろな水環境におけるアスベスト濃度を表2に示した。

他方、飲み物(表3)や非経口的な薬品(表4)等によるアスベスト暴露の危険性は、ろ過工程のフィルターに使用されるアスベストに起因していた。この場合、胃腸系から中皮組織への繊維の移行は、皮下注射をしたときと同じ経路をたどるといわれている⁵⁰⁾。

さらに、女性の化粧用に使われているタルクと卵巣癌との関係も指摘されている²⁶⁾。これは、犬に与えたノミの駆虫剤と中皮腫とに高い関連性が見られたことから想像される¹⁶⁾。

駆虫剤には、タルク・石英・シリカ・微量のアンチゴナイトが見られる。そして、人では、女性でアスベストへの感受性が高かった²¹⁾。犬の場合も、雌が中皮腫に対して高いリスクを持つことが示されている。これについては、遺伝的要因・ホルモンの影響・性差による暴露パターンの違いなどが考えられる。しかし、明らかな理由は分かっていない。

食品によるアスベスト摂取としては、タルクを添加した米の例が日本で見られた。米国では考えられないが、日本では精米後の米にグルコースとタルクが添加されていたようである。

タルクは穀物の表面を保持し、風味をより良く保つといわれ、このようなタルクを添加した米はより一層おいしいものと日本では考えられていた。1959年から1963年にかけて、カリフォルニアで生産されたタルクの2%は日本に輸出され、その多くは米の添加物として使用されていた。この米は1gあたり 3.7×10^6 のアスベスト繊維を含んでおり、このタルクを添加した米が、日本人の胃癌の異常な高さの一因になっているのではないかと報告されたことがある⁵¹⁾。

4 動物を用いたアスベストの毒性実験

4・1 吸入実験

動物での吸入実験は、吸入によるアスベストの毒性を人の場合にあてはめるための最適な方法であると考えられている。

吸入されたクリソタイル繊維又は炭素ダストのようなものは、肺の実質組織を通り胸膜に向かって流れているマクロファージによって摂食される⁵⁵⁾。マクロファージは血管壁を通過して血管の管腔内へ入り込むか、又は、より大きな細気管支に到達し、細気管支壁を通過して肺から排出される⁵⁵⁾。胸膜に達したマクロファージは、分解してリソソームがリンパ液の中に分布するようになることもあるが、ほとんどはいくつかの小さな領域に集まる⁵⁵⁾。

肺に入ったクリソタイルなどの粒子は、1年後には肺の実質組織から胸膜へ移動してしまう⁵⁴⁾が、マクロファージの数が減少したり易動性がなくなると、ダストは実質組織から胸膜へ移動しにくくなる⁵⁵⁾。

アスベストを長期間にわたって吸入すると、人や実験動物に間質性肺繊維症が誘発される原因になるといわれており、クリソタイル、角閃石アスベストとも肺繊維形成を誘導することが可能である⁵⁶⁾。

肺繊維症を形成する要因としては、吸入された繊維の数・型・長さ・直径などがあり、さらに繊維の沈着とクリアランスの効率、肺の中にある繊維の物理化学的变化、繊維による肺実質の刺激に対する宿主の炎症反応がある⁵⁶⁾。

吸入されたクリソタイル(蛇紋石)繊維とクロシドライト繊維(角閃石)との間には、肺への沈着・クリアランス・残留に関して意見の違いが見られる^{41, 56, 57)}。すなわち、クリソタイルとクロシドライトは同じような挙動を示すという場合と、クリソタイルに比べクロシドライトの方が高い沈着性と残留性を示すという場合である。

Roggliら⁵⁸⁾は、ラットに、エアロゾル化したアスベストを吸入室で暴露し、肺の繊維含量を調べている。呼吸により吸入され、肺の実質組織に沈着する繊維の量は、 $3.55 \mu\text{g}/\ell$ に1時間暴露後すぐに屠殺したラットで、19%であった。この値は、クリソタイルアスベストの23%が沈着したことと本質的に違わないとしている。Morganら⁵⁷⁾も、5種類の放射化したアスベストを4、11、 $32 \mu\text{g}/\ell$ の濃度で30分間、室内で吸入によりラットへ暴露した場合に同様な結果を得てい

る。

ところが、エアロゾル化したアスベストを6週間から12か月の範囲で暴露されたラットでは、クリソタイルに比べクロシドライトがより高く沈着することを示した。これは、まっすぐで針のようなクロシドライトに比べて、クリソタイルは波状に曲がりくねった柔らかい繊維であることが、呼吸系における沈着に差を与えるからであると考えられる⁵⁶⁾。

吸入されて肺の中に沈着し、残留するアスベスト繊維の量は、クロシドライト繊維が暴露後4週間で25%、クリソタイル繊維が暴露後31日目で19%であった⁵⁶⁾。Evansら⁴¹⁾の報告でも、クロシドライト繊維を30分間吸入暴露後、呼吸系から吸入された量の25-30%が肺と心臓に残留することを示している。

他方、暴露後の時間経過につれて、肺中アスベストの平均繊維長は有意に増加することから、長い繊維の方が組織中に保持され易いと考えられる⁵⁶⁾。この傾向は蛇紋石と角閃石の両方のアスベストに共通しているが、生体内に長期間存在する間に、結合構造の分解により平均繊維直径が減少するのは、主に蛇紋石繊維(クリソタイル)であった⁵⁶⁾。

HolmesとMorgan⁵⁸⁾も、肺中に長い繊維が選択的に蓄積されることを証明し、短い繊維は早い時期にクリアランスされると推測している。

このように長い繊維が、肺の中に蓄積し易いという所見は非常に重要である。なぜなら、長い繊維のアスベストは、短い繊維のものに比較して、極めて高い繊維形成誘導性と発癌性を示すという確証^{39), 59-61)}があるからである。

次に、動物の長期間吸入による発癌性について見ると、アスベストを局所的に皮下注入した場合、胸膜及び腹膜に悪性腫瘍が見られている⁶²⁾。さらに、クリソタイルやクロシドライトの吸入暴露により、ラットに肺癌が発生したことも報告されている⁶²⁾。

Reevesら²⁹⁾は、ラット・ウサギ・モルモット・アレチネズミ・マウスを用い、クリソタイル・クロシドライト・アモサイトを2年間、吸入により暴露した。平均大気中濃度は、47.9-50.2mg/m³であった。これらのダストによる繊維形成誘導が実験したすべての動物にみられ、暴露期間の経過とともに、繊維形成能は大きくなっていった。しかし、クリソタイルの場合は繊維形成能が比較的小さかった。

また、アレチネズミは肺胞の蛋白症を示し、マウスは肺の突発的な乳頭状の癌を発生した。マウスの乳頭

状の癌は自然発生的なものであるため無視すると、アスベスト吸入による発癌作用はラットに限られ、実験した全ての型のアスベストで発生した。

これまでの研究でも、中皮腫はハムスター・ニワトリ・ウサギ・ラットに見られるが、アスベストによる吸入発癌性はラットでしかみられないことが報告されている⁶²⁾。クリソタイルを吸入したラットには肺癌(2例)と胸膜上皮性の悪性腫瘍(1例)が、クロシドライトでは肺癌(4例)が、アモサイトの場合には肺癌(1例)と胸膜上皮性の悪性腫瘍(2例)が発生している²⁹⁾。

これらのことから、Reevesら²⁹⁾は、クリソタイルの繊維形成能は他の型のものより小さいが、発癌作用誘発能力は同じであることを示した。この繊維形成反応のデータは、吸入された3種類のアスベスト濃度に多少の違いはあったとしても、クリソタイルは肺中で分解されるために、繊維直径が急激に減少するという組織学的な知見を良く反映するものであった。

クリソタイル繊維は、繊維形成能は低いものの、発癌性は他のアスベスト繊維と同じであった。これについて彼ら²⁹⁾は、①クリソタイル繊維による発癌性の閾値は繊維形成能の閾値よりも小さく、②クリソタイル繊維の、生体内における結合構造の分解は繊維形成性を減少させるが、発癌性の能力は減じないと結論した。そして、この事実は公衆衛生学的に大きな問題を含んでいると述べている。

さらに、4種類の実験動物を使用したのが、呼吸器系の腫瘍を生じたものはラットだけであったことに言及し、これは、1つには肺におけるアスベストのクリアランスの、相対的な効率によるものと考えている。たとえば、ハムスターに癌が発生しないのは、ハムスターの寿命予測を短縮してしまうほど繊維形成誘導性が速くて強いためである。

他方、モルモットは寿命まで生存したが発癌性反応がみられていない。これは、モルモットの肺中にアスベスト小体が豊富にあったことで説明される。

アスベスト小体は、マクロファージにより捕食された繊維が血鉄素細粒を含むムコ多糖層で被覆されることにより、生成するものである。このアスベスト小体の形成は生物体の防御反応の一つとされており、これによりモルモットの発癌作用が抑制されたと考えている。

特に、ラットにはアスベスト小体がほとんど見られなかったことから、アスベスト小体の形成と発癌作用の間には逆比例的な関係があるのではないかと述べて

表5 ラット^{a)}へのアスベストの吸入実験例 (1, 26, 62)

| 濃度 (mg/ml) ^{b)} | 腫瘍発生数 / 動物数 | | | | 暴露期間 (月) | 腫瘍の型 |
|---|---------------|--------------|--------|--------|-------------|-------------------------------|
| | クリソタイル | クロシドライト | アモサイト | コントロール | | |
| 10 2.5 | 15/40 9/42 | 1/40 3/43 | 2/43 | 0/20 | 12-29 | 腺腫 上皮性悪性腫瘍 中皮腫 |
| 10 | 104/281 | 55/141 | 38/146 | 7/126 | 3-24 | 腺腫 上皮性悪性腫瘍 中皮腫 |
| 48 | 3/54 | 7/50 | 3/61 | — | 6-24 | 乳頭腫 上皮性悪性腫瘍 繊維肉腫 中皮腫 |
| 50 | 3/69 | 4/69 | 3/69 | 0/12 | 24 | 上皮性悪性腫瘍 繊維肉腫 中皮腫 |
| 48 | 5/40 | 2/31 | 0/40 | — | 23 | 腺腫 上皮性悪性腫瘍 |

- a) ウサギ, アレチネズミ, モルモット, マウスには同様な実験条件では腫瘍の誘導はみられない。
b) 平均浮遊粉塵量

いる。

動物へのアスベスト吸入暴露の実験例を表5に示した。

4・2 注入実験

動物に対するアスベストの注入実験は、吸入による方法とは違い、上部気管系をバイパスできるため、肺そのものに暴露されるアスベスト量を、より厳密にそして正確に見積もることができ、また肺への直接的な毒性を知るための良い方法でもある。

アスベストを動物の胸膜内に注入した研究から、最近では、薄くて耐久性のある鉱物繊維は胸膜内に残留し、悪性中皮腫を引き起こすことが広く信じられている。特に、 $8\ \mu\text{m}$ 以上の長さ $0.25\ \mu\text{m}$ 以下の直径を持つ繊維が最も発癌性を誘発する可能性が高いといわれている⁵⁹⁾。

1970年代の初期には、アスベスト関連疾患は繊維の化学条件と結びつけて考えられたが、1970年代の中頃になると繊維の外面的形態(長さ、直径、数)がより重要であると結論づけられ、ほとんどの研究者は、この方面に努力を払うようになった。最近では、繊維の

平均縦横比に関連してアスベストの毒性が検討されている⁵⁹⁾。

すなわち、繊維性のダストが肺に入った場合の毒性は、繊維表面の性状にかかっているとされてきたが、HolmesとMorgan³⁶⁾がクリソタイルは生体内で溶解することを最初に発表して以来いろいろな研究がなされ、繊維の直径や長さも繊維表面の性状に加えて病原性に大きく影響することが明らかとなった³³⁾。

MorganとHolmes³⁵⁾は、放射化したクリソタイルをラットの胸膜内に注入してMgの溶解性を調べ、1か月後に35%以上のMgが溶け出し、この溶出は繊維直径が $1.5\ \mu\text{m}$ 以下の、表面積が大きく薄い繊維から良く起こると報告している。この結果は、後に人肺から採取したクリソタイル繊維との比較研究により確認されている³⁴⁾。

また、クリソタイルなどのアスベスト繊維の溶解率は、鉱物の表面積・溶液量・細胞中への H^+ の転移率・細胞から溶け出すMgと SiO_2 の転移率にかかっているという報告もある¹²²⁾。

他方、角閃石アスベスト構造のシリケート部分は肺の中では溶解しない³³⁾。このことが、アスベストの

暴露が停止してから相当の年月が経過しても、アスベスト労働者の肺中に角閃石繊維の残留がみられる原因となっている。

ところで、人工の鉱物繊維（ガラス・ロックウール等）は、生体内では繊維性の角閃石に比べてかなり溶解し易い。また、ガラスとロックウールでも溶解性が異なり、ガラスの方が溶解性が高い。しかしながら、アスベスト繊維は余り溶解性がないにもかかわらず、わずかな溶解が表面性状を大きく変化させ、その結果、生物学的システムとの相互作用が起り、肺、胸膜などの悪性の疾患を誘導する。

他方、人工の鉱物繊維はかなり溶解するが、表面性状の変化はほとんどないために生体への影響が少ないと一般にいわれている³³⁾。

ところが、肺に沈着した比較的厚い人工鉱物繊維は、溶解して薄くなり、悪性腫瘍の誘導に関係するようなアスベスト繊維の形状と似てくる。そのため、肺に悪性の疾患を生じる可能性も考えられるが、肺の中での寿命が極めて短いことから、発癌作用を誘導するまでには至らないとしている³³⁾。

さらに、肺繊維症を誘導する能力に繊維の長さが及ぼす影響について、比較的長いクリソタイル繊維と8 μ m以下の繊維を100%含む4T30クリソタイル繊維とを比較して調べた結果が報告されている⁶⁰⁾。

クリソタイルは細気管支に繊維症の激しい病変を引き起こし、特に気道の分岐点にある細気管支の中や周辺に集中して存在する。非常に短い繊維である4T30繊維はこれと対照的に、主に肺胞の組織に影響し、繊維形成誘発性が少ないことが確認されている。

これについては、長いクリソタイル繊維は気管支の分岐点で捕捉されてその場に沈着するが、短い4T30繊維はもっと深く肺の中に入り込み、肺胞室にまで到達するからであると考えられている。

さらに、アスベスト繊維によるラットへの繊維形成誘発性を比較的短期間に評価可能と考えられる2か月を経過してからの観察によっても、短い繊維の場合には進行性の繊維形成反応の形跡がみられていない。しかし、このことから短い繊維は人に対しても繊維形成誘発作用がないとはいえないと述べている。

また、非常に短いアスベスト繊維にも溶血性及び細胞毒性があり、肺の繊維芽細胞のDNA合成を部分的に変換するという報告^{63, 64)}もある。しかし、これもクリソタイル繊維に比較すると活性は小さいものであった⁶⁰⁾。

以上のことから、アスベストダストの繊維形成性は繊維の長さに関係し、特異的な表面積とは関係しないと結論した。吸入された長いクリソタイル繊維は、気管支の分岐点で特異的に沈着して局在化し、蓄積されてゆく。蓄積量が増すと、繊維は肺の結合組織と異常反応を起こす。そのため、急性の炎症性突起が生じ、ついには、繊維症を誘発する⁶⁰⁾。

なお、この実験結果から、石綿繊維症の基礎的な病変を生成するためにいろいろな動物が使用されてきた^{65, 66)}が、アスベストの生物影響を評価するにはラットが最適であるとしている。

4・3 経口摂取

前述したように、アスベスト繊維の吸入暴露は、高い発癌率をもたらすことが知られている。他方、アスベストを経口的に摂取した場合の発癌性への影響に関する研究は、議論のあるところであり明確な結論はなされていない。

吸入されたアスベストのおよそ50%は、呼吸器系粘膜の繊毛運動によって呼吸系から排出され、飲み込まれて消化器系に移行する⁴¹⁾。また、経口的に摂取されるアスベストもあるため、消化器系はアスベストが多く入り込む場所となることになり、消化器系の癌などの要因となるのではないかと考えられる。

アスベスト繊維は細胞壁や消化管に入り込むという報告⁴¹⁾や、血液や尿中にアスベストが検出されたという報告⁶⁷⁾があり、経口摂取されたアスベストは、消化管に取り込まれて移行することが、ラット⁶⁸⁾やテナガザル⁶⁹⁾を用いた実験でも示されている。ところが、同じ動物を用いた別の研究では^{47, 70)}、アスベストの消化器系への取り込みや移行は見られなかったと報告されている。

Hallenbeckら⁷⁰⁾は、クリソタイルとクロシドライトを各々800mg摂取させたテナガザルの組織・血液・尿を分析し、消化器系に取り込まれることも、移行もないことを示したが、冷凍保存してあったこのサンプルを再度分析した結果⁴²⁾、胃・心臓・脾臓・膵臓・血液にかなり残留していることを発見した（平均で6100繊維/mg組織、 $8.6 \times 10^5 \mu\text{g}/\text{mg}$ 組織）。

回収されたクリソタイル繊維の73%は0.2-1.0 μ mの長さのもので、これは投与したものの⁷⁰⁾とほとんど同じであり、長さの変化は見られていない。また、クリソタイル繊維は主に血液に見られ、クロシドライト繊維は心臓・血液・脾臓にみられるものが多かったと

述べている。

さらに、氾濫により、アスベストを多量に含む底泥で汚染されている放牧地で飼育された牛（牛が摂食するものの10%以上は土壌物質であるという）の血液中には、バックグラウンドによるコンタミネーションが大きな問題であった^{67, 70}が、血中にアスベスト繊維を蓄積していることが分った。しかし、アスベストの多い堆積物の摂食により血中のアスベスト繊維の濃度が高まるという証拠を発見することはできなかった⁷¹。

また、動物によって長期間経口摂取されたアスベストが、消化器系の癌の発生率を高めることはないという報告がある¹⁷。

しかし、アスベストとしてクリソタイルとアモサイトの2種類、またセオライトとして繊維状エリオナイト・モルデナイト・合成ゼオライト4Aの3種類をメスのマウスの腹腔内又は腹膜内に注射して発癌性をみた実験⁷²では、クリソタイルとアモサイト及び繊維状のエリオナイトは、長い潜伏期(7か月)を経て悪性の腹膜腫瘍(23.6%;悪性中皮腫・形質細胞腫・組織球腫・脂肪肉腫・骨肉腫・睪臓の腺癌)を生成した。

この潜伏期間は繊維の型や量に関係しないことが分かったが、これはマウスの肺胞腫瘍の実験と大きく相違している。すなわち、肺胞腫瘍は化学発癌物質により高率で誘導され、それが強力であったり量が多い場合には暴露直後に誘導されるからである⁷³。

この実験で中皮腫が起り易い場所としては、腹腔内の網・腸間膜・胃腸及び生殖器の漿膜・横隔膜・肝と脾臓の被膜・腹部壁の腹膜をあげることができる⁷²。

次に水環境での実験としては、ギンザケとグリーンサンフィッシュに対するクリソタイルの影響を見たものがある。

流水走性やバランスの欠如のようなストレス効果が、サーモンでは 3.0×10^6 本/ℓ、サンフィッシュでは $1.5 - 3.0 \times 10^6$ / ℓのときに観察された。 3.0×10^6 本/ℓのとき、106匹のうちの2匹に腫瘍性の腫脹が発生し、3匹に体腔の膨脹が見られた。さらに腹部表皮組織の粘膜が融解し、サーモンの幼魚にアスベストの存在が確認されている。また、ギンザケでは側線部の湾曲も見られた。

5 細胞毒性

動物実験は、アスベストの生物学的な活性を定量するための最終的な方法である。しかし、時間がかかるため、多くの異なる粒子状物質の毒性を比較するには非常に難しい。この点では、*in vitro*での実験がより適当であり、いろいろな研究が行われてきている。

しかし、*in vitro*でのアスベストの作用は、生体内での繊維形成性や発癌性をうまく表現できない場合も多い。たとえば、クロシドライトとアモサイトは、生体内では繊維症と中皮腫を誘発するが、*in vitro*では細胞毒性や溶血性が弱い⁷⁴といったことがある。

さらに、繊維症・細胞毒性・溶血反応・胸膜斑・アスベスト小体・上皮性の悪性腫瘍といった基礎的な、分子レベル又は細胞小器官レベルでの生化学上のメカニズムに関しても推測の域を出ていない^{13, 75}。

クリソタイルアスベストの溶血作用が報告⁷⁴されてから、この*in vitro*モデルはアスベストの生物学的活性を研究するのに使用されてきた。ほとんどの研究は、羊の赤血球と人の赤血球で行なわれてきた^{63, 74, 76-78}が、ウサギ、ラットの赤血球も使用されることがある^{63, 77}。

原形質膜は、アスベスト繊維に侵される最も重要な箇所であり、毒性物質に、最初に暴露される細胞部分でもある。そのため、アスベスト繊維の強力な溶血作用の研究は、細胞毒性のメカニズムを知る上での最適な方法であると考えられてきた⁷⁹。

PeléとCalvert⁶³は、人・ラット・羊の赤血球に対する短い4T30クリソタイル繊維(8 μm以下)の溶血作用に関する比較研究を行い、使用された赤血球の、短いアスベスト繊維に対する感受性は、人>ラット>羊の順であったと報告している。

動物種が違っていると、その赤血球膜の化学構造も異なることが知られていることから、いろいろな動物の赤血球で、アスベスト繊維の溶血作用を検討することは適切であると思われる。

人と羊の赤血球細胞の平均面積はそれぞれ $163 \mu m^2$ と $67 \mu m^2$ であり、膜表面の荷電の状態とか透過性のような物理化学的性状が相違することから、溶血作用に違いが現われたものと考えられ、なかでも表面性状が最も関係すると思われるが、赤血球細胞膜の化学構造が決定力を持つかもしれないと述べている。

さらに、4T30アスベスト繊維の、ラット赤血球細胞に対する強い溶血作用が報告されている⁷⁹。アス

ベストにより引き起こされる膜欠損が見られたことから、これは、ある種の膜成分（リン脂質であると推定される）の吸着により誘導されたと考えられている。

クリソタイル繊維の溶血活性は、繊維の水酸化Mgの存在・赤血球膜成分に対する繊維の吸着能力・繊維の表面積・繊維表面の化学性状などに関連づけられている^{74, 77)}。

LightとWei^{76, 78)}は、クリソタイル繊維の表面荷電と溶血活性との間に有意な関係があることを発見し、この関係が、溶血作用を引き起こす主な原因であることを示した。

Haringtonら⁷⁷⁾の報告では、クリソタイル繊維の近くにある膜内の蛋白は、イオン化されたアスベストの水酸化Mg基とイオン化されたシアル酸のカルボキシル基との相互作用により捕獲されて、蛋白群のカチオン透磁性が増加することにより、細胞は浸透性の細胞溶解を受けるとしている。

他方、人の繊維芽細胞増殖の増加に対する、いろいろなアスベストの活性をテストしたものでは、高濃度のアスベスト(250 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を数日間暴露した繊維芽細胞についての報告⁸⁰⁾だけでなく、比較的短時間(48時間)低濃度のアスベスト(3-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を暴露した場合にも、DNA合成反応が起こることが示されている⁶⁴⁾。そして、すべての型のアスベストが活性であり、クリソタイル>クロシドライト>アモサイト>アンソフィライトの順に活性が強いことを示した。

クリソタイルは、培養基のマクロファージに対して非常に毒性が高く、また赤血球細胞にも高い溶血性があるが、クロシドライトとアモサイトのような角閃石アスベストは不活性であるという報告⁷⁴⁾もある。

したがって、肺の繊維芽細胞のDNA合成反応を引き起こすアスベストの能力は、アスベストの、生体内における活性のパターンを反映するものである⁶⁴⁾。

しかしながら、非繊維性のチモサン・ラテックス・二酸化チタン・弱い繊維性を持つマグネサイトのような粒子状物質は活性がないことを示していた⁶⁴⁾。

呼吸により吸入可能なアスベストの中では、より長い繊維の方が短い繊維よりも繊維形成誘発能力が高いといわれ、Maroudasら⁸¹⁾も、およそ20-200 μm の長さで0.5-5 μm の直径を持つ繊維は、この範囲外の大きさを有する繊維よりも発癌性があると報告している。

しかしながら、非常に短いクリソタイル繊維(1 μm 以下)が、繊維芽細胞のDNA合成を変化させること

も示されている⁶⁴⁾。また、脱イオン水で処理後のクリソタイルにも繊維芽細胞の増殖が見られることから、細胞に対しては、アスベストそれ自体が影響することを証明している⁶⁴⁾。

アスベスト繊維は、表面荷電の変化により、活性であったり不活性であったりすることが示されている⁷⁶⁾。また、酸でクリソタイル繊維からMg²⁺を溶脱した場合には細胞毒性が大きく減少することから、アスベスト繊維表面にあるMgが、繊維と細胞膜との相互作用に大きな影響を与えているものもある⁸²⁾。

Bonneauら⁸³⁾は、アスベスト繊維の表面特性に関する研究を行った。そして、アスベストの固体粒子表面に、外因性の発癌性物質を吸着することにより、生体内に長期間存在するようになるため、発癌作用が大きく増加すること、さらに固体の触媒的な反応は電子転移鎖と一致することから、外因的又は内因的に吸着された物質からは潜在的に発癌性を有するフリーラジカルが誘導されることを示した。

そして、活性中心は、1個又は2個の電子供与体あるいは電子受容体として特徴づけられることから、鉱物表面の酸塩基性及び酸化還元を調べることにより説明できるとしている。

アスベスト表面の酸性活性中心はピリジン吸着により知ることができ、吸着表面部位の特徴は赤外スペクトルによって把握される。他方、残留する負電荷のキャリアとして作用する、結晶表面上の水酸基は、塩基性活性中心の主なものである。これは、CO₂ガスの付加・安息香酸のような有機酸の縮合・フッ素系イオン又はリン酸イオンによる置換などを用いて調べることができるとしている。

ところで、アスベストは、これまで述べてきたような細胞毒性をもつとともに哺乳動物や人の細胞の染色体にダメージを与える⁸⁴⁾。

このような生物影響を説明できるモデルはまだないが、これを解明するために、アスベストの吸着特性に大きな関心が持たれている。

Valerioら⁸⁵⁾によれば、アスベスト繊維は、蛋白を急速に吸着して1時間以内で平衡に達し、特にクリソタイル繊維の吸着力が強いことを報告している。

Morgan⁸⁶⁾はアルブミンの吸着について調べ、この場合もクリソタイルが最も吸着力が強いとしている。そしてクリソタイル中に含まれるMgは酸抽出により溶脱され、クリソタイル繊維表面は特異性を増すが、

アルブミンの吸着は減少した。これについては、アスベストの電荷と蛋白との相互作用で説明されている。すなわち、クリソタイル繊維表面の正電荷はMgの溶脱により弱まることから、pH7.4で負に荷電しているアルブミンとの親和性が減少するためである。しかしながら、吸着のプロセスはもっと複雑な機構を伴うと述べている報告もある⁸⁷⁾。

これらのことから、Valerio⁸⁵⁾らは、血清蛋白のアスベスト繊維への吸着について、2つの機構を推測している。

第1の機構は、可逆的で非特異的な吸着であり、繊維表面の性状や蛋白の特性にあまり依存せず、結合に伴うエネルギーも比較的弱いものである。

第2の機構は、繊維及び蛋白表面の荷電との間に強い静電的な相互作用がある場合であり、蛋白の特性である等電点・荷電分布の状態・分子型のようなものと、活性中心・表面密度・化学構造のような繊維表面の特異的な特性とが関係していると述べている。

そして、アスベスト繊維の大きさは、癌を誘発する条件としては必要であるが十分ではなく、これらの特異的な吸着特性が、一つの条件になっているとも推測している。

次に、ルミノール依存性化学ルミネッセンスは、いろいろな食細胞から生じる反応性の高い代謝産物を検出するのに広く使用されている⁸⁸⁾。

繊維性のダストを気管内に注入して最初に起こる反応は、肺胞マクロファージと肺胞多形核白血球の急速な増加である⁸⁹⁾。

ダストにより刺激された、白血球などの食細胞は、反応性の高い多くの過酸化物質を外部へ分泌し、周囲の組織細胞に損傷を与えるため、これが原因の肺繊維症の病因になるともいわれている⁸⁸⁾。

ルミノール又はルシゲニン依存性の化学ルミネッセンスは、アスベストによる多形核白血球の刺激によって起こり⁹⁰⁾、さらに石英のような無機性ダストによっても生じる⁹¹⁾ことが示されている。

動物においてこの作用が誘発される強さは、非特異的な蛋白質吸着による粒子表面の不活性化及び蛋白による酸素ラジカルの除去に負うものと考えられている⁸⁸⁾。他方、人の場合は血清によるオプソニン作用に基づき、クリソタイル繊維により誘発される⁹⁰⁾。

そして、ダスト粒子を吸収した肺胞マクロファージから生産される、反応性の高い代謝産物は、BALや血清蛋白によって阻害されるため、生体内では重要な

役割を演じることはなく、また細胞毒性のあるダストと不活性なダストの両方に、化学ルミネッセンスが誘導されることから、肺胞マクロファージのルミノール依存性化学ルミネッセンスを誘導する能力は、ダストの細胞毒性や繊維形成誘導性とは直接的には関係しないと述べている⁸⁸⁾。

6 突然変異誘発性

アスベストに暴露されたハムスターの培養卵巣細胞は、基本数の数倍の染色体を有するものが多く、構造的な染色体異常が増加することを示している^{92) 93)}。また、アスベストにより、人のリンパ球に、染色体と染色分体の損傷が誘発されることも報告されている⁸⁴⁾。さらに、姉妹染色分体交換の発生頻度は、増加する場合とそうでない場合とがあるといわれている^{94) 95)}。

アスベストの発癌性を説明するために、いろいろなアスベスト繊維の突然変異誘発性について研究されてきた。

Huang⁹⁶⁾は、アスベスト繊維は、弱いながらもハムスターの肺細胞に有意な突然変異誘発性があることを報告している。

他方、Reissらは、アモサイト・クロソドライト・クリソタイルについて、ラットの肝臓の上皮細胞を用いて遺伝子突然変異誘発性を調べ、毒性が発現するレベルまで暴露しても突然変異体の数は変わらず、増加しないことを発見したが⁹⁷⁾、クリソタイル繊維はベンゾ[a]ピレン(B[a]P)の突然変異誘発性を増加させることを明らかにしている⁸⁸⁾。

Kenneら⁹⁸⁾も、アスベスト繊維はハムスターの卵巣細胞に細胞毒性を示すが、Reissら⁹⁷⁾と同じく、ヒポキサンチン グアニン ホスホリボシル トランスフェラーゼ座で点突然変異が増加することはなかったと述べている。

さらに、アスベスト繊維に暴露された培養細胞の姉妹染色分体交換の発生頻度については、構造的、数量的な染色体異常が見られた^{100) 101)}場合と、数の変化は見られたが姉妹染色分体交換の頻度は増加しない⁹⁵⁾場合の矛盾した報告がある。

また、マウスの精母細胞と精子に与える毒性を調べるため、水に懸濁したクリソタイル繊維を、経口的に、雄のマウスに与えた実験では、長期間の経口投与によっても、染色体異常と奇形精子をマウスに誘発する

ことはなかった¹⁴⁾。

このように、アスベストによる突然変異誘発性については、良く分からない点が多い。しかし、実験動物の体内で進行している腫瘍の遺伝子は変化することから、アスベストが、異常な有糸分裂と染色体パターンの変化を細胞に引き起こしたこと⁹⁹⁾は注目される。

なぜなら、化学発癌物質は、最初に細胞の染色体を突然変異的に変化させる役割を演じるとともに、プロモーターを刺激して、変異細胞の複製物(クローン)を増加させることによって、癌細胞の発生確率を高くする役割も演じるからである。

アスベスト繊維はこの両方の役割を演じ、細胞の有糸分裂の異常と物理的的刺激による染色体異常を誘発するものと考えられる⁹⁹⁾。

7 免疫反応

肺胞マクロファージは、吸入された粒子状物質や感染性病原体に対する第一線の防御ラインであると同様に、有力な免疫調整機能を持つ細胞でもある²⁸⁾。

前に述べたように、アスベスト繊維を慢性的に暴露された人には、繊維形成による肺疾患(石綿繊維症)が生じ、肺腫瘍生成のリスクが増加することが知られている。

さらに、これらの患者は過 γ -グロブリン血症や β -リンパ球過多及び免疫作用の抑制をしばしば併発していることから³⁰⁾、免疫系が石綿繊維症の病因に関係するものであろうと考えられている。

Bozelkaら²⁸⁾は、マウスから肺洗浄によって得られる肺胞マクロファージにクリソタイル・アモサイト・アスベスト及びラテックス・チモサンを暴露して培養し、リンパ球増加症を調べ、*in vitro*での細胞増殖抑制に対する影響を評価している。

この結果、アスベスト繊維はマウス肺胞マクロファージの免疫調整機能を妨害することが分かり、アスベストに関連する病因について考える場合には重要なポイントになるものと報告した。

8 アスベストと発癌性化学物質の相乗効果

疫学的及び実験室的な研究から、アスベストに長期にわたって暴露されると、各種の腫瘍が誘導される危険性が示されている。

しかし、前述したように、細胞の毒性や変異原性・

染色体分体の交換・染色体異常などに関する研究からは、アスベスト自体は、遺伝子毒性を与える発癌性物質として作用することはなく、DNAの変化を誘導しないという考えを支持する傾向が強かった。

ところが、クリソタイル繊維とB[a]Pを、同時にラット肝上皮細胞に暴露したときには突然変異体の増加が見られ⁹⁸⁾、また、これらを同時に、マウスの気管内に点滴注入したり吸入したときには、腫瘍誘発の著しい相乗作用性が示されている¹⁾(表6)。

このように、アスベストそれ自体は弱い発癌性しか示さないようにみえても、アスベストは、たとえばB[a]Pのような発癌性物質の有害な活性を助長し、強化することが明らかとなってきた。特に、アスベストの吸入と喫煙とは、発癌に関して相互依存的な又は相乗作用的な関係にあることが実験や疫学調査により支持されている¹⁾。

たとえば、職業的に、アスベストに暴露される人は、一般の人に比べて気管支癌の発症率が8倍高いといわれる。他方、喫煙の経験のないアスベスト労働者に比べ、喫煙の習慣のあるアスベスト労働者は92倍もの疾病素質を持つともいわれる¹⁾。

多くの研究が、この相乗発癌効果を説明するために行われてきた。そして、アスベスト繊維はB[a]Pを吸着すること及び細胞内にこの物質を転移する働きを持つことが示されている¹⁰²⁾。

HahonとBooth¹⁰³⁾は、アスベストとB[a]Pの暴露による生物反応を調べるため、インターフェロン誘導の共同阻害について実験した。

インターフェロンシステムは、非特異的な防御機構の重要な要素であり、ウイルス性の感染症に対して活性を有するため、これの防衛的決定因子として認められている。さらに、インターフェロンは、いろいろな性状の免疫反応の制御と調整に携わり、通常細胞と悪性細胞の両方の増殖に影響する。特に、インターフェロン合成の阻害には敏感であるため、突然変異誘発性又は発癌性を持つような有害な物質の、生物に対する潜在的な影響をみるためには有用なものである¹⁰¹⁻¹⁰⁶⁾。

実験の結果¹⁰³⁾、クリソタイルとB[a]Pと組み合わせがインターフェロン(アカゲザル腎臓細胞中のインフルエンザウイルスから誘導されるウイルス性のインターフェロン)の誘導を共同阻害し、これらを単独でテストした時に比べて、阻害活性は統計的に有意に上昇した。

この場合、B[a]Pそれ自体だけではあまり有害な

活性を示さないため、発癌物質の代謝産物であるラット肝S9によって酵素的に活性化されたB[a]Pを使用する必要があり、2-アミノアントラセンや他のアゾ色素の場合にもS9の存在が必要であることが知られている^{105, 106)}。

他方、マウス胎児の繊維芽細胞を第2又は第3の継代接種(同株の細胞を動物に接種して毒性を増すこと)したものを培養した場合には、S9の補充なしに、B[a]Pはインターフェロン誘導を阻害し¹⁰⁷⁾、クリソタイル以外のアスベストの場合も同様であった⁹⁷⁾。

B[a]Pの類縁化合物で発癌性のないB[e]Pは、単独でも又はS9で活性化しても、インターフェロン誘導に影響がなく、またクリソタイル繊維のインターフェロン誘導阻害作用を増大することもなかった¹⁰³⁾。

このようなインターフェロン誘導の共同阻害について、機構的に説明することは難しい。これは、恐らく、B[a]Pの細胞内における輸送・取り込み・残留が、アスベスト繊維の吸着力又は原形質膜の透過性により助長される¹⁰²⁾とともに、アスベストに吸着されたB[a]Pがミクロソームの酵素に接近し易くなることで代謝活性を増加させるためと考えられている¹⁰³⁾。

LakowiczとHylden¹⁰²⁾は、アスベスト繊維の吸着層にB[a]Pがあると、細胞内のミクロソームへB[a]Pが取り込まれ易くなることを初めて報告している。そして、アスベストが暴露されると、B[a]Pによって損傷されたDNAの鋳型は高い確率で複製されるようになることを示している。

また、FournierとPezerat¹⁰⁸⁾は、アスベストとPAH(多環芳香族炭化水素)の物理化学的相互作用について研究している。

角閃石に比べて、クリソタイル繊維は、生体内では脆く、酸の希薄溶液中では不安定である^{35, 36)}。このため、酸を用いて溶脱されたクリソタイル繊維の吸着力は弱い。

すなわち、繊維を被覆しているアモルファス(不定形)な珪酸にはPAHに対する親和性がなく、吸着は、PAHが近づくことのできる、クリソタイルの表面に残留する活性中心だけによるものである¹⁰⁸⁾。繊維表面の活性中心は、八面体マグネシウム層の境界で弱く配位しているOH基であり¹⁰⁸⁾、還元基として、また電子供与体(塩基性部位)として同定されている⁸⁷⁾。

この吸着層は、誘起双極子モーメント又は永久双極子モーメントを持つPAHと鉱物表面の活性な電子供与部位との強力な相互作用によって形成される¹⁰⁸⁾。

Menardら¹⁰⁹⁾によれば、B[a]Pの発癌作用は、アスベスト粒子のプロモーターとしての効果によって数倍に増加する。

また、このプロモーターとしての効果は、アスベスト粒子に吸着されたB[a]Pをミクロソーム膜の中に移転させ、細胞内に取り込み易くすることによって、さらに強化されると考えられる。

そのため、HPLC¹¹⁰⁾を用いたテストを行い、B[a]Pは天然のアスベスト繊維に大きな親和性を持っていること、POC₁₀で強く溶脱されたクリソタイル繊維はB[a]Pに対する吸着能力を完全に失うことを立証している。

Zalmaら¹¹¹⁾は、アスベストが塩基性触媒であるかどうかを調べるため、不均質系においてフルオレンからフルオレンンへの接触酸化をテストしている。この結果、酸化はアスベスト及びマグネシアのような全ての塩基性鉱物で定量的に進行したことから、アスベストが塩基性タイプの触媒活性を持つことを明らかにした。

ところで、アスベストには、Fe・Al・Mgが主な構成物質として含まれ、Cr・Ni・Co・Mn・その他も微量含まれている。微量に含まれるものの中には呼吸系に発癌性を示すものもあるが、そのレベルは極めて小さいために、生物学的な意味はないと考えられる²⁸⁾。

しかしながら、アスベストを加工したり、製品を製造することにより、重金属含有量が増加するという報告もある^{82, 112)}。疫学的研究では、あるアスベスト中の鉄化合物(Rnは含まれていない)が、気管支肺癌をかなり増加させている¹⁰⁸⁾。

また、アスベストをNaOHとともに気管内に点滴した場合にも、癌の誘発が増大すると報告され、これは、粘膜繊毛のクリアランスにNaOHが影響し、呼吸系におけるアスベストの残留を増大させるためであると考えられている¹⁾。

表6 他の化学物質と組み合わせられたクリソタイル繊維の発癌性の相乗誘発効果^{1, 127)}

| 投与方法 | 腫瘍発生数 / 動物数 | | | 腫瘍の型 | 動物種 |
|-------|-------------|-----------------|---|---------------------------------|-------|
| | クリソタイル | 化学物質単独 | 組み合わせ | | |
| 吸 | 10 / 41 | 0 / 39 (NaOH) | 15 / 31 | 上皮性悪性腫瘍 繊維肉腫 悪性中皮腫 | ラット |
| | 5 / 51 | 12 / 51 (smoke) | 9 / 51 | 腺腫 乳頭腫 上皮性悪性腫瘍 | ラット |
| 入 | 0 / 46 | | 0 / 16 (+smoke) 0 / 21 (+BP) ^{a)} | | ラット |
| 気管内注入 | | 8 / 37 (BP) | 18 / 35 | 腺腫 乳頭腫 上皮性悪性腫瘍 | ハムスター |
| | 0 / 49 | 0 / 19 (BP) | 6 / 11 (BPと混合) 6 / 21 (BPを吸着) | 乳頭腫 上皮性悪性腫瘍 細網肉腫 悪性中皮腫 | ラット |
| | 0 / 10 | 4 / 10 (BP) | 15 / 10 ^{b)} | 乳頭腫 上皮性悪性腫瘍 | ハムスター |

a) BP = ベンゾ[*a*]ピレン

b) 動物に多くの腫瘍が発生した。

9 アスベスト発癌のメカニズム

アスベストにより誘導されたり助長される、中皮腫や上皮性の悪性腫瘍の生物学的な発症メカニズムは、未だ明らかになっていない¹³⁾。

発癌現象¹⁰⁹⁾が多段階プロセスであることは一般に認識されており、これには主に癌を誘発する「イニシエーション」と癌を助長する「プロモーション」の2つの段階がある。

イニシエーションは、イニシエーターとして作用するPAHのような化学発癌性物質の存在により誘導されるもので、損傷を受けたか又は一時的に変異されたDNAの複製に関連する、不可逆的な過程である。

プロモーションは、プロモーター（単独に投与されたときには発癌性を示さない物質）に長期間暴露されることにより、悪性腫瘍の誘発に必要な条件を達成する、可逆的な段階をいう。

これにより、化学物質は2つのカテゴリーに区別されている。1つは、遺伝子毒性物質と呼ばれる、直接的に遺伝子物質を損傷するものであり、もう1つは直接的でなく、遺伝子毒性のない又は後生的なメカニ

ズムで発癌現象を進展させるものである¹⁰⁹⁾。

蛇紋石のクリソタイルと角閃石のクロシドライトの両方とも、分化された呼吸管粘膜に対して細胞毒性を有し、細胞に対する損傷は、クリソタイルの方が過酷であった。

比較的高濃度のアスベストを暴露したときには、粘膜の表層は徐々に崩れ落ちるが、基底細胞層はそのままの形で残り、比較的短時間のうちに崩れ落ちた部分の細胞は増殖する¹⁾。

2 μm以下の短い繊維は細胞内に蓄積されることを示したが、より長い繊維は、その繊維の上で粘膜細胞が拡散して増大するためのマトリックスとして機能する。

繊維は体内に入った異物として作用することにより、扁平上皮細胞を刺激して粘膜に変異形成を誘導する¹¹³⁾。

アスベスト繊維は、マクロファージによる食作用を受け、細胞質内にある顆粒で多くの加水分解酵素を含むリソソームと会合する。時間の経過とともに、粒子は、粘膜の基底層へ運ばれ、次いで粘膜下組織に沈積する¹⁾。

これらのことから、アスベスト繊維はPAHを細胞内に誘導するために働き、このような化学物質は、捕食される前に繊維に吸着されるという仮説を立てることができる¹⁾。

いったんアスベスト繊維が細胞の中に取り込まれると、PAHは、細胞内に残り、持続性のある刺激として発癌性物質として働くようになる。この際、PAHは膜と細胞内脂質に移動すると推測される¹⁾。

この仮説の妥当性を調べるため、3-メチルコラントレン(3MC)をPAHとして選び、クロシドライトに吸着させたものを、*in vitro*で気管組織培養基に沈殿させて培養した。

3MCと組み合わせたクロシドライトは12-52週目に上皮性の悪性腫瘍を誘発し、3MCを結合しない場合は腫瘍の発生が見られなかった¹⁾。

腫瘍のプロモーションは、肺・結腸・膀胱・肝臓の腫瘍の要因として重要であることが示されている^{1,2,8)}。

さらに、プロモーターとして知られる、ホルボールエステルのようなものについての研究結果から、プロモーターは、①目標細胞を襲ってその中に入り込み、②分化を抑制している間に細胞分裂を刺激し、③Na⁺-K⁺依存性のATPアーゼのような原形質膜酵素の活性を誘導することが分っている^{1,2,8)}。プロモーターは、発癌性を示さない程度に、少量のPAH・B[a]P・3MCのような癌のイニシエーターを暴露した組織中に腫瘍が誘導されることを助長するように働く¹⁾。

そこで、アスベストが、呼吸系で癌のプロモーターとして働くのかどうかについて調べてみた¹⁾。目標細胞による繊維の取り込みが、発癌現象にとって重要であるという決定的な証拠はない。しかし、3MCを吸着させたクロシドライト繊維を暴露したとき、前癌状態の気管上皮細胞の中に、偶然に、クロシドライトを発見することができた。

クロシドライトやアモサイトのような角閃石アスベストは、細胞の過形成及び*in vitro*での気管上皮細胞によるチミジンの結合を増加させる^{11,3)}。さらに、扁平上皮の変質を形成することが、アスベストを暴露した粘膜の培養組織にみられることから、明らかとなった¹⁾。

このように、アスベスト繊維は呼吸器上皮細胞の複製と分化の両方に影響を与え、さらにアスベストに暴露した気管支上皮細胞から回収されるマイクロソームに含まれるNa⁺-K⁺依存性のATPアーゼの活性も誘導されることから、全ての点でアスベストは、ホルボ-

ールエステルのような古典的な癌のプロモーターに似ていることが認められた¹⁾。

標的細胞のDNAとPAHが共有結合することは、発癌作用を開始させるためには不可欠である。しかし、PAHはもともとDNA・RNA・蛋白とは共有的に結合しないものであるため、PAHのような化学物質は細胞内で代謝され、反応性の高い発癌性物質へと転化されるに違いないと考えられてきた。

現在では、PAHは代謝されて、アリル炭化水素水素化酸素(AHH)系のマイクロソームP-450酵素により活性化されることが明らかとなっている。また、PAHの、数多くの活性化代謝産物が同定されており、この中にはエポキシジオールやエポキシドのようなものが含まれている。

さらに、アスベストが3MCのAHH誘導効果を高めることを示した実験¹⁾では、3MCは、細胞に取り込まれる前にアスベスト繊維に吸着され、このアスベスト繊維が細胞に取り込まれることによって細胞内への3MCの転移が助長され、PAHは代謝されて酵素活性を増大する。そして、アスベストそれ自体も、その化学構造からAHH系に直接働いて酵素活性を高める効果を持つことが報告されている。

他方、CuやNiのような金属は、この実験システムに単独で添加されるときにもAHH活性を増加させることから、微量元素もアスベスト繊維と密接な関係にあることが示されたとしている¹⁾。

図1に、気管気管支粘膜に発生するアスベスト関連疾患の仮定的なメカニズムを示した。

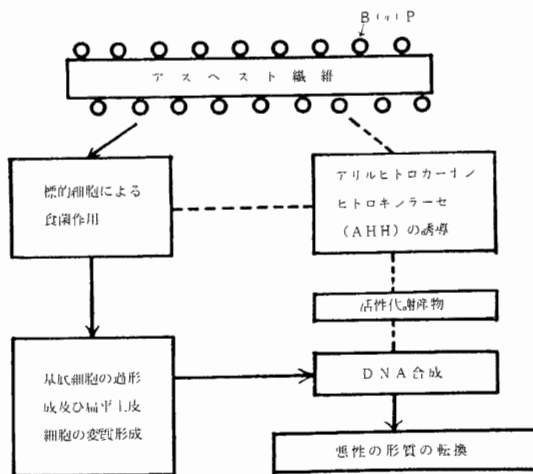


図1 気管気管支粘膜に誘導されるアスベスト関連疾患の仮定メカニズム¹⁾

10 アスベスト小体(Asbestos Bodies)

人の肺組織中に、奇怪で特有な金色味を帯びた褐色の物体があることが発見されたのは1906年である。この物体はCurious bodiesと呼ばれ、アスベスト労働者の肺中に、アスベスト繊維とともに見られるものであった¹¹⁴⁾。

1929年になり、この物体はアスベスト繊維からなり、さらに鉄を含むもので被覆されていることが分かった。ひところは、コラーゲンで被覆されていると考えられたときもあったが、最近では、主として鉄を含む複合蛋白質の一つであるフェリチンで被覆された鉄質体であると考えられている¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾。

他方、この物体は酸性のムコ多糖で被覆された後に、燐灰石結晶を作るようなCaが沈着したものであるともいわれている²⁶⁾。

アスベスト繊維が被覆されてアスベスト小体になるためには、繊維は $0.2\mu\text{m}$ 以上の直径を持つことが必要である。このことは、肺に入った細かいクリソタイル繊維はアスベスト小体を作らないこと、さらに、クロシドライト繊維は、より厚いアンソフィライト繊維に比べアスベスト小体を作りにくいことの原因を示すものである¹¹⁴⁾。

$0.2\mu\text{m}$ 以上の直径をもつアスベスト繊維では、被覆されてアスベスト小体を作る可能性は長さとともに増加する¹¹⁴⁾。アスベスト小体は、長さが $10\mu\text{m}$ 以下の繊維上には形成されないの、小さなかけらにまで壊されない限り、短いアスベスト繊維はいつまでも肺中に残ることになる。

このことは、フィンランドのアンソフィライト鉱山労働者の肺中アスベスト繊維の分布と特性を調査したところ、繊維の長さが $40-50\mu\text{m}$ のものは鉄質体に被覆されるが、 $8-12\mu\text{m}$ の繊維は被覆されないという結果からも確認されている。

アスベスト小体がアスベスト関連疾患に重要性を持つかどうかについては未だ明らかではない。しかし、アスベスト繊維が鉄質体に被覆されることは肺の防御機構の一つであり、アスベスト関連疾患の病因となる潜在的なアスベストの能力を減少させるものであると一般に受け入れられている。

事実、アスベスト小体は“アスベストの墓石”と呼ばれている。そして、鉄質体に被覆された繊維は、被覆されないものより毒性が少ないことが報告されている²⁰⁾。

MorganとHolmes¹¹⁷⁾の報告でも、アンソフィライト鉱山労働者には、高濃度に暴露された場合でも、上皮性の悪性腫瘍が発見されないことが述べられている。

これは、比較的直径の大きいこの角閃石繊維はアスベスト小体を形成したために上皮性の悪性腫瘍が発現しなかったものと考えられる。しかし、石綿繊維症や肺癌のような、他のアスベスト関連疾患の病因にどのような役割を果たすかについては明らかでない¹¹⁴⁾。

その理由は、職業的な石綿繊維症患者の死後の剖検から(アスベスト暴露後26年経過)、胆管に発生した癌が発見され、扁平上皮細胞の悪性腫瘍であることが明らかとなり、その腫瘍組織には、肺に観察されるものと同じアスベスト小体が発見されたからである¹⁵⁾。

動物実験により、経口摂取されるアスベスト繊維の一部分は機械的に胃壁に入り込み、細胞毒性作用を示すことが報告されている⁸²⁾。

アスベスト繊維は、次にリンパ系と循環系を通過して腹腔に到達する^{50, 68)}が、腹部の器官に到達したアスベスト繊維は、従来の組織学的な方法では検出することができないため^{3, 118)}、腹部癌の症例が文献に見られない大きな理由となっている¹⁵⁾。

Szendrőiら¹⁵⁾は胆管の悪性腫瘍組織中にアスベスト繊維とアスベスト小体を検出したことなどから考察し、①胃壁に入り込んだ $15\mu\text{m}$ 以上の長さを持つアスベスト繊維は、胃腸系と密接な関係にない器官に沈着して病原性を発揮するようになること、②胆石は、反復継続する刺激と炎症により胆管の癌の発生に影響を与えるが、アスベスト繊維はこの発癌作用を助長する可能性が高いこと、③アスベスト繊維は、肺の腫瘍組織ほど腹部に蓄積されないことから、アスベスト繊維により誘導される腫瘍が胃腸系に発生する危険性は、肺よりも小さいこと、④病因に関しては、アスベスト小体の存在と腫瘍発生との間に関係がないことをあげている。

11 規制されていないアスベストの問題

現在、米国では蛇紋石鉱物のクリソタイルと5つの角閃岩鉱石をアスベストとして定義している(表1)。

しかしながら、他にも、多くのアスベスト様鉱物があり、たとえば角閃石の他の種類・いくつかのゼオライト・セピオライト・アタプルガイド(別名:パリゴルスカイト)・ルータイトなどが知られている¹¹⁹⁾。

これら規制されていないアスベスト様鉱物も、規制されているものと類似の生物活性を示すため、今後はこれらについての研究も必要であるとされている。

特に、工業用又は消費材として用いられるタルク（クリソタイルや角閃石に構成や発生が似ている）のような繊維状粘土鉱物が持つ潜在的な健康影響については大きな関心が持たれている⁵¹⁾。

なぜなら、タルクは、低温で熱水作用を受けるため環境中では不安定で、ある条件の下ではセピオライトに変換し、このセピオライトには繊維形成誘導性があり発癌性もあることが分かっているからである。

さらに、成り立ちと他の分析上のパラメーターも相似するため、環境中にあるタルクはクリソタイル繊維やセピオライトとよく混同して分析される¹¹⁹⁾。

また、近年になり、アタプルガイトはアスベストの代替品としての使用が増加しており、米国・フランス・スペイン・インド・ソ連で、年間100万トン以上も採取され、ここ数年で世界消費量は3倍になるものと見込まれている¹²⁰⁾。

この物質は、 $Mg \cdot Al \cdot Si$ の水和物で、独特の鎖状構造を持つためにコロイド様で吸着性のある特性を有し、吸着特性の強いフラー土として織布漂白・羊毛脱脂・石油の接触処理などに用いられる。さらに、コロイド特性があることから、塗料・掘せん泥水への応用が考えられるとともに、吸着特性の故に水の浄化・動物の寝糞・農薬のキャリア・制酸剤などへの応用も開発されている。

アタプルガイトは、短い繊維状をしたもので、吸入されると肺胞に到達し易いことから潜在的な生物活性が考えられ、動物実験によると、胸膜中皮腫の可能性があるとされる。

Begin¹²⁰⁾は、アタプルガイト・クリソタイル・短いクリソタイルの3種類の繊維の肺生物活性を、羊の気管支肺胞細胞を用いて調べ、アタプルガイトは、クリソタイル繊維の75-85%程度の強度で肺障害を引き起こし、繊維症へと進行することを報告している。

疫学調査が目下、アメリカのアタプルガイト工場で行中である。非公式な報告によると、昔から働いている労働者の10%に、侵入型の肺の疾患を暗示するX線撮影像での変化が見られることから、アスベストと同様にアタプルガイトダストについても、規制を設けて制御する必要があるとしている¹²⁰⁾。

他方、繊維性のアスベストばかりでなく、アモルファスな繊維によっても毒性が発現することが報告されて

いる。

Kolev¹²¹⁾は、アモルファスなクロシドライトアスベストを、白ネズミの腹膜内に注入し、投与後484日後に20例中8例に中皮腫が誘発されたことを確認している。ところが、繊維性のクロシドライトアスベストの場合には、20例中3例しか腹膜に中皮腫が発現していない。

これまで、腹膜の中皮腫を誘発する支配的な因子としてはアスベストの繊維構造が考えられてきたが、この実験結果をみた場合は疑問があり、アモルファスなアスベストは、繊維状のものより約3倍も中皮腫を誘導する能力があるという事実を新しく証明できるものが必要であるとしている。

このように、腫瘍形成誘発性の決め手となる役割を演ずるものは他にあり、それらには、広く活性な表面・大きな溶解性・ SiO_2 結晶格子の分解・遊離した水酸基・遊離した重金属・未確認の生理活性物質の増加などがあると考えられる。これらは細胞の形質変化を起こさせるが、この場合には、アスベストの繊維構造は相乗発癌作用を示す要因としてのみ働く。

さらに、遺伝質発生過程で、アスベストの針が組織や細胞を機械的に刺激することが悪性中皮腫を誘発するという仮説は、アスベストの型・化学構造・繊維の長さに基づいている。

肺から得られるアスベスト繊維には $200 \mu m$ 以上のものが発見される場合もあるが、ほとんどは $10 \mu m$ 位である。しかしながら、発癌性に関係する最小のサイズについては異論があり、Kolev¹²¹⁾は、 $1 \mu m$ 以下の繊維でも繊維症を誘導することを明らかにしている。

これらのことから、労働衛生又は公衆衛生上の問題として、許容アスベスト濃度のレベルを決定する場合には、 $5 \mu m$ 以上の長さの繊維数だけでなく、極微小のものやアモルファスなダストについても考察する必要があるとしている¹²¹⁾。

12 おわりに

これまで述べてきたように、アスベストの毒性については未だ明らかとなっていない部分が数多くあるように見える。また、現在規制されているアスベストだけでなく、さらに対象を広げていく必要があることも提言されている。

ここに取り上げた毒性に関する研究は、主に労働衛生に関連しているものであった。アスベストの一般環

境中の問題については余り触れられていないため、毒性的に危険な環境中のアスベストレベルは明らかではないが、労働衛生面での暴露状況と比較してみると、余り問題はないと考えられる。

そのため、現状での環境レベルを調査することも必要ではあるが、現状のレベルを上げないような努力、即ち、ビルの解体に伴うアスベストダストの飛散防止やアスベストを含む廃棄物の処理処分などに注意を払うことがより重要であると考えられる。

さらに、近年になり、室内環境汚染に対する関心が高まっており¹²¹⁻¹²⁶⁾、この点でのアスベスト問題が議論されるようになってきていることから、長期間に及ぶアスベストによる低濃度暴露が人に及ぼす影響を知ることが急務であると思われる。

文 献

- 1) B.T.Mossman and J.E.Craighead : Mechanisms of Asbestos Carcinogenesis, *Environ. Res.*, **25**, 269-280, 1981.
- 2) T.H.Maugh : Carcinogens in the Workplace; Where to Start Cleaning Up, *Science*, **197**, 268-1269, 1977.
- 3) R.E.Carter and W.F.Taylor : Identification of a Particular Amphibole Asbestos Fiber in Tissues of Persons Exposed to a High Oral Intake of the Mineral, *Environ.Res.*, **21**, 85-93, 1980 .
- 4) P.M.Cook and G.F.Olson : Ingested Mineral Fibers ; Elimination in Humann Urine, *Science*, **204**, 195-198, 1979.
- 5) D.A.Chadwick et.al. : Airborne Asbestos in Colorado Public Schools, *Environ.Res.*, **36**, 1-13, 1985.
- 6) A.L.Richard and D.V.Badami : Chrysotile Asbestos in Urban Air, *Nature(London)*, **234**, 93-94, 1971.
- 7) E.E.Sigurdson et.al. : Cancer Morbidity Investigations ; Lessons from the Duluth Study of Possible Effects of Asbestos in Drinking Water, *Environ.Res.*, **25**, 50-61, 1981.
- 8) H.M.Cunningham and R.Pontefract : Asbestos Fibres in Beverages and Drinking Water, *Nature(London)*, **232**, 332-333, 1971.
- 9) W.J.Nicholson et.al. : Asbestos Contamination of Parenteral Drugs, *Science*, **177**, 171-173, 1972.
- 10) F.Segarra et.al. : Asbestosis in a Barcelona Fibrocement Factory, *Environ.Res.*, **23**, 292-300, 1980.
- 11) E.I.Kahn et.al. : Primary Pericardial Mesothelioma following Exposure to Asbestos, *ibid*, **23**, 270-281, 1980.
- 12) D.H.K.Lee and I.J.Selkoff : Historical Background to the Asbestos Problem, *ibid*, **18**, 300-314, 1979.
- 13) L.Dumas and M.Page : Growth Changes of 3T3 Cells in the Presence of Mineral Fibers, *ibid*, **39**, 199-204, 1986.
- 14) P.Rita and P.P.Reddy : Effect of Chrysotile Asbestos Fibers on Germ Cells of Mice, *ibid*, **41**, 139-143, 1986.
- 15) M.Szendroi et.al. : Asbestos Bodies in a Bile Duct Cancer after Occupational Exposure, *ibid*, **30**, 270-280, 1983.
- 16) L.T.Glickman et.al. : Mesothelioma in Pet Dogs Associated with Exposure of their Owners to Asbestos, *ibid*, **32**, 305-313, 1983.
- 17) R.N.Sawyer : Asbestos Exposure in a Yale Building ; Analysis and Resolution, *ibid*, **13**, 146-169, 1977.
- 18) A.N.Rohl : Exposure to Asbestos in the Use of Consumer Spackling, Patching, and Taping Compounds, *Science*, **189**, 551-553, 1975.
- 19) D.L.Ruby and R.M.Buchan : Critique of the Proposed Standard of the NIOSH Criteria Document on Asbestos, *J.Exp.Med.*, **37**, 165-166, 1974.
- 20) J.Holden and A.Churg : Asbestos Bodies and the Diagnosis of Asbestosis in Chrysotile Workers , *Environ.Res.*, **39**, 232-236, 1986.
- 21) S.Graham : Methodological Problems in Ecologic Studies of the Asbestos-Cancer Relationship, *Environ.Res.*, **25**, 35-49, 1981.
- 22) J.J.Zone and W.N.Rom : Circulating Immune Complexes in Asebestos Workers, *ibid*, **37**, 383-389, 1985.
- 23) J.R.Edge : Asbestos Related Disease in Bar-

- row-in-Furness, *ibid*, **11**, 244-247, 1976.
- 24) P.G.Harries : Experience with Asbestos Disease and Its Control in Great Britain's Naval Dockyards, *ibid*, **11**, 261-267, 1976.
- 25) D.Rouhier et.al. : Malignant Alpha Chain Disease and Exposure to Asbestos, *ibid*, **27**, 222-225, 1982.
- 26) A.L.Reeves et.al. : Inhalation Carcinogenesis from Various Forms of Asbestos, *ibid*, **8**, 178-202, 1974.
- 27) A.N.Rohl et.al. : Asbestos Exposure during Brake Lining Maintenance and Repair : *ibid*, **12**, 110-128, 1976.
- 28) B.E.Bozelka et.al. : Effects of Asbestos Fibers on Alveolar Macrophage-Mediated Lymphocyte Cytostasis, *ibid*, **40**, 172-1800, 1986.
- 29) A.Lange : An Epidemiological Survey of Immunological Abnormalities in Asbestos Workers ; I.Nonorgan and Organ-Specific Autoantibodies, *ibid*, **22**, 162-175, 1980.
- 30) A.Lange : An Epidemiological Survey of Immunological Abnormalities in Asbestos Workers ; 2.Serum Immunoglobulin Levels, *ibid*, **22**, 176-183, 1980.
- 31) A.Lange et.al. : Circulating Immune Complexes and Antiglobulins(IgG and IgM)in Asbestos-Induced Lung Fibrosis, *ibid*, **31**, 287-295, 1983.
- 32) F.D.Pooley : An Examination of the Fibrous Mineral Content of Asbestos Lung Tissue from the Canadian Chrysotile Mining Industry, *ibid*, **12**, 281-298, 1976.
- 33) A.Morgan and A.Holmes : Solubility of Asbestos and Man-Made Mineral Fibers *in vitro* and *in vivo* ; Its Significance in Lung Disease, *ibid*, **39**, 475-484, 1986.
- 34) M.C.Jaurand and J.Bignon : Leaching of Chrysotile Asbestos in Human Lungs ; Correlation with *in vitro* Studies Using Rabbit Alveolar Macrophages, *ibid*, **14**, 245-254, 1977.
- 35) A.Morgan and A.Holmes : Studies of the Solubility of Constituents of Chrysotile Asbestos *in vivo* Using Radioactive Tracer Techniques, *ibid*, **4**, 558-570, 1971.
- 36) A.Holmes and A.Morgan : Leaching of Constituents of Chrysotile Asbestos *in vivo*, *Nature*(London), **215**, 441-442, 1967.
- 37) J.H.Puffer et.al. : Asbestos Distribution in the Central Serpentine District of Maryland-Pennsylvania, *Environ.Res.*, **23**, 233-246, 1986.
- 38) B.Singh and J.P.Thouez : Ambient Air Concentrations of Asbestos Fibers Near the Town of Asbestos, Quebec, *ibid*, **36**, 144-159, 1985.
- 39) R.L.Williams and J.L.Muhlbaier : Asbestos Brake Emissions, *ibid*, **29**, 70-82, 1982.
- 40) K.Seshan : On the Utility of Dark-Field Electron Microscopy in the Determination of the Degree of Deformation in Chrysotile Asbestos ; An Environmental Research Application, *ibid*, **16**, 383-392, 1978.
- 41) J.C.Evans et.al. : Studies on the Deposition of Inhaled Fibrous Material in the Respiratory Tract of the Rat and Its Subsequent Clearance Using Radioactive Tracer Techniques, *ibid*, **6**, 180-201, 1973.
- 42) J.H.Kaczinski and W.H.Hallenbeck : Migration of Ingested Asbestos, *ibid*, **35**, 531-551, 1984.
- 43) T.J.Masson et.al. : Asbestos-Like Fibers in Duluth Water Supply ; Relation to Cancer Mortality, *J.Amer.Med.Assoc.*, **228**, 1019-1020, 1974.
- 44) B.S.Levy et.al. : Investigating Possible Effects of Asbestos in City Water ; Surveillance of Gastrointestinal Cancer Incidence in Duluth, Minnesota, *Amer.J.Epidemiol.*, **103**, 362-368, 1976.
- 45) M.S.Kanarek et.al. : Asbestos in Drinking Water and Cancer Incidence in the San Francisco Bay Area, *ibid*, **112**, 54-72, 1980.
- 46) S.E.Belanger et.al. : Effects of Chrysotile Asbestos on Coho Salmon and Green Sunfish ; Evidence of Behavioral and Pathological Stress, *Environ.Res.* **39**, 74-85, 1986.
- 47) R.E.Bolton et.al. : The Pathological Effects of Prolonged Asbestos Ingestion in Rats, *ibid*, **29**, 134-150, 1982.

- 48) P.M. Cook et al. : Asbestiform Amphibole Minerals ; Detection and Measurement of High Concentrations in Municipal Water Supplies, *Science*, **185**, 853-855, 1974.
- 49) O. Auerbach et al. : Asbestos Bodies in Lung Parenchyma in Relation to Ingestion and Inhalation of Mineral Fibers, *Environ. Res.*, **14**, 286-304, 1977.
- 50) R.D. Pontefract and H.N. Cunningham: Penetration of Asbestos through the Digestive Tract of Rats, *Nature(London)*, **243**, 352-353, 1973.
- 51) R.R. Merliss . Talc-Treated Rice and Japanese Stomach Cancer, *Science*, **173**, 1141-1142, 1971.
- 52) J.M. Harrington et al. : An Investigation of the Use of Asbestos Cement Pipe for Public Water Supply and the Incidence of Gastrointestinal Cancer in Connecticut (1935-1973), *Amer.J.Epidemiol.* **107**, 96-103, 1978.
- 53) P.F. Holt : Dust Elimination from Pulmonary Alveoli, *Environ.Res.*, **23**, 224-227, 1980.
- 54) P.F. Holt . Translocation of Asbestos Dust through the Bronchiolar Wall, *ibid*, **27**, 255-260, 1982.
- 55) P.F. Holt : Translocation of Inhaled Dust to the Pleura, *ibid*, **31**, 212-220, 1983.
- 56) V.L. Roggli et al. : Clearance and Dimensional Changes of Crocidolite Asbestos Fibers Isolated from Lungs of Rats following Short-Term Exposure, *ibid*, **42**, 94-105, 1987.
- 57) A. Morgan et al. : Studies on the Deposition of Inhaled Fibrous Material in the Respiratory Tract of The Rat and Its Subsequent Clearance Using Radioactive Tracer Techniques ; 2. Deposition of the UICC Standard Reference Samples of Asbestos, *ibid*, **10**, 196-207, 1975.
- 58) A. Holmes and A. Morgan : Clearance of Anthophyllite Fibers from the Rat Lung and Formation of Asbestos Bodies, *ibid*, **22**, 13-21, 1980.
- 59) L. Bonneau et al. : Studies on Surface Properties of Asbestos ; 2. Roll of Dimensional Characteristics and Surface Properties of Mineral Fibers in the Induction of Pleural Tumors, *ibid*, **41**, 268-274, 1986.
- 60) I. Lemaire et al. : An Assessment of the Fibrogenic Potential of Very Short 4T 30 Chrysotile by Intratracheal Instillation in Rats, *ibid*, **36**, 314-326, 1985.
- 61) K.P. Lee et al. : Comparative Pulmonary Response to Inhaled Inorganic Fibers with Asbestos and Fiberglass, *ibid*, **24**, 167-191, 1981.
- 62) A.L. Reeves et al. : Experimental Asbestos Carcinogenesis, *ibid*, **4**, 496-511, 1971.
- 63) J.P. Pele and R. Calvert : A Comparative Study on the Hemolytic Action of Short Asbestos Fibers on Human, Rat, and Sheep Erythrocytes, *ibid*, **31**, 164-175, 1983.
- 64) I. Lemaire et al. : Thymidine Incorporation by Lung Fibroblasts as a Sensitive Assay for Biological Activity of Asbestos, *ibid*, **28**, 399-409, 1982.
- 65) B. Goldstein et al. : The Effects of Asbestos-Cement Dust Inhalation on Baboons, *ibid*, **16**, 216-225, 1978.
- 66) R. Begin et al. : Asbestos-Induced Lung Injury in the Sheep Model ; The Initial Alveolitis, *ibid*, **30**, 195-210, 1983.
- 67) M. Weinzweig and R.J. Richards Quantitative Assessment of Chrysotile Fibrils in the Blood stream of Rats Which Have Ingested the Mineral under Different Dietary Conditions, *ibid*, **31**, 245-255, 1983.
- 68) P. Sebastien et al. : Recovery of Ingested Asbestos Fibers from the Gastrointestinal Lymph in Rats, *ibid*, **22**, 201-216, 1980.
- 69) W.H. Hallenbeck and K.J. Patel-Mandlik : Presence of Fibers in the Urine of a Baboon Gavigated with Chrysotile Asbestos, *ibid*, **20**, 335-340, 1979.
- 70) W.H. Hallenbeck et al. : Analyses of Tissue, Blood, and Urine Samples from a Baboon Gavigated with Chrysotile and Crocidolite Asbestos, *ibid*, **25**, 349-360, 1981.
- 71) H. Schreier et al. : Asbestos Fibers and Trace Metals in the Blood of Cattle Grazing in Fields

- Inundated by Asbestos-Rich Sediments, *ibid*, **41**, 99-109, 1986.
- 72) Y.Suzuki and N.Kohyama : Malignant Mesothelioma Induced by Asbestos and Zeolite in the Mouse Peritoneal Cavity, *ibid*, **35**, 277-292, 1984.
- 73) Y.Suzuki : Neoplastic Effect of Vinyl Chloride in Mouse Lung ; Lower Doses and Short-Term Exposure, *ibid*, **32**, 91-103, 1983.
- 74) G.Macnab and J.S.Harrington : Haemolytic Activity of Asbestos and Other Mineral Dusts, *Nature(London)*, **214**, 522-523, 1967.
- 75) Q.Rahman et.al. : Some New Perspectives on the Biological Effect of Asbestos, *Environ. Res.*, **14**, 487-498, 1977.
- 76) W.G.Light and E.T.Wei : Surface Charge and Asbestos Toxicity, *Nature(London)*, **265**, 537-539, 1977.
- 77) J.S.Harrington et.al. : Hemolysis by Asbestos, *Environ.Res.*, **4**, 95-177, 1971.
- 78) W.G.Light and E.T.Wei : Surface Charge and Hemolytic Activity of Asbestos, *ibid*, **13**, 135-145, 1977.
- 79) J.P.Pele et.al. : The Hemolytic Activity of Chrysotile Asbestos Fibers ; A Freeze-Fracture Study, *ibid*, **31**, 152-163, 1983.
- 80) R.J.Richard and F.Jacoby : Light Microscope Studies on the Effects of Chrysotile Asbestos and Fiber Glass on the Morphology and Reticulin Formation of Cultured Lung Fibroblasts, *ibid*, **11**, 112-121, 1976.
- 81) N.G.Maroudas et.al. : Fibroblast Anchorage in Carcinogenesis by Fibres, *The Lancet*, **14**, 807-809, 1973.
- 82) B.Reiss et.al. : Comparative Toxicities of Different Forms of Asbestos in a Cell Culture Assay, *Environ.Res.*, **22**, 109-129, 1980.
- 83) L.Bonneau et.al. : Studies on Surface Properties of Asbestos ; 1. Active Sites on Surface of Chrysotile and Amphiboles, *ibid*, **41**, 251-267, 1986.
- 84) F.Valerio et.al. : Chromosomal Aberrations Induced by Chrysotile and Crocidolite in Human Lymphocytes *in vitro*, *Mutation Res.*, **122**, 397-402, 1983.
- 85) F.Valerio et.al. : Selective Adsorption of Serum Proteins by Chrysotile and Crocidolite, *Environ.Res.*, **41**, 432-439, 1986.
- 86) A.Morgan : Adsorption of Human Serum Albumin by Asbestiform Minerals and Its Application to the Measurement of Surface Areas of Dispersed Samples of Chrysotile, *ibid*, **7**, 330-341, 1974.
- 87) F.Valerio et.al. : Adsorption Isotherms of Albumin and Ferritin on Rhodesian Chrysotile ; Effects of Magnesium Depletion, *ibid*, **21**, 186-189, 1980.
- 88) V.Vilim et.al : Stimulation of Alveolar Macrophages by Mineral Dusts *in vitro* ; Luminol-Dependent Chemiluminescence Study, *ibid*, **42**, 246-256, 1987.
- 89) A.Morgan et.al. : The Effect of Quartz Administered by Intratracheal Instillation on the Rat Lung ; 1. The Cellular Response, *ibid*, **22**, 1-12, 1980.
- 90) M.Rola-Pleszczynski et.al. : Asbestos-Induced Chemiluminescence Response of Human Polymorphonuclear Leukocytes : *ibid*, **33**, 1-6, 1984.
- 91) G.E.Hatch et.al. : Stimulation of Oxidant Production in Alveolar Macropopges by Pollutant and Latex Particles, *ibid*, **23**, 121-136, 1980.
- 92) A.Sincock and M.Seabright : Induction of Chromosome Changes in Chinese Hamster Cells by Exposure to Asbestos Fibres, *Nature (London)*, **257**, 56-58, 1975.
- 93) K.S.Lavappa et.al. : Cytogenetic Studies on Chrysotile Asbestos, *Environ.Res.* **10**, 165-173, 1975.
- 94) G.Casey : Sister-Chromatid Exchange and Cell Kinetics in CHO-K1 Cells, Human Fibroblasts and Lymphoblastoid Cells Exposed *in vitro* to Asbestos and Glass Fibre, *Mutation Res.*, **116**, 369-377, 1983.
- 95) M.J.Price-Jones et.al. : The Genetic Effects of Crocidolite Asbestos Comparison of Chromosome Abnormalities and Sister-

- Chromatid Exchanges, *ibid*, **79**, 331-336, 1980.
- 96) S.L. Huang : Amosite, Chrysotile and Crocidolite Asbestos are Mutagenic in Chinese Hamster Lung Cells, *ibid*, **68**, 265-274, 1979.
- 97) B. Reiss et.al. : Absence of Mutagenic Activity of Three Forms of Asbestos in Liver Epithelial Cells, *Environ. Res.*, **27**, 389-397, 1982.
- 98) B. Reiss et.al. : Enhancement of Benzo [a] pyrene Mutagenicity by Chrysotile Asbestos in Rat Liver Epithelial Cells, *ibid*, **31**, 100-104, 1984.
- 99) K. Kenne et.al. : Effect of Asbestos Fibers on Cell Division, Cell Survival, and Formation of Thioguanine-Resistant Mutants in Chinese Hamster Ovary Cells, *ibid*, **39**, 448-464, 1986.
- 100) K.A. Babu et.al. : Effect of Chrysotile Asbestos (AP-I) on Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells, *ibid*, **24**, 325-329, 1981.
- 101) K.A. Babu et.al. : *in vitro* Cytological and Cytogenetic Effects of an Indian Variety of Chrysotile Asbestos, *ibid*, **21**, 416-422, 1980.
- 102) J.R. Lakowicz and J.L. Hylden : Asbestos-Mediated Membrane Uptake of Benzo [a] pyrene Observed by Fluorescence Spectroscopy, *Nature (London)*, **275**, 446-448, 1978.
- 103) N. Hahon and J.A. Booth : Coinhibition of Viral Interferon Induction by Benzo [a] pyrene and Chrysotile Asbestos, *Environ. Res.*, **40**, 103-109, 1986.
- 104) N. Hahon et.al. : Effects of Lignite Fly Ash Particulates and Soluble Components on the Interferon System, *ibid*, **32**, 329-343, 1983.
- 105) N. Hahon : Inhibition of Viral Interferon Induction in Mammalian Cell Cultures by Azo Dyes and Derivatives Activated with Rat Liver S9 Fraction, *ibid*, **37**, 228-238, 1985.
- 106) N. Hahon and H.L. Eckert : Depression of Viral Interferon Induction in Cell Monolayers by Asbestos Fibers, *ibid*, **11**, 52-65, 1976.
- 107) D.K.D. Delor and G. Sonnenfeld : Studies on Activation of Benzo [a] pyrene for Inhibition of Interferon Induction, *ibid*, **37**, 205-211, 1985.
- 108) J. Fournier and H. Pezerat : Studies on Surface Properties of Asbestos ; 3. Interactions between Asbestos and Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, *ibid*, **41**, 276-295, 1986.
- 109) H. Menard et.al. : The Adsorption of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Natural and Chemically Modified Asbestos Fibers, *ibid*, **40**, 84-91, 1986.
- 110) H. Menard et.al. : Adsorption Isotherms of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Asbestos Chrysotile by High-Pressure Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, **56**, 1240-1242, 1984.
- 111) R. Zalma et.al. : Studies on Surface Properties of Asbestos ; 4. Catalytic Role of Asbestos in Fluorene Oxidation, *Environ. Res.*, **41**, 296-301, 1986.
- 112) C. Barbeau et.al. : Metallic Elements in Crude and Milled Chrysotile Asbestos from Quebec, *ibid*, **38**, 275-282, 1985.
- 113) B.T. Mossman et.al. : Asbestos-Induced Epithelial Changes in Organ Cultures of Hamster Trachea ; Inhibition by Retinyl Methyl Ether, *Science*, **207**, 311-313, 1980.
- 114) A. Morgan and A. Holmes : The Enigmatic Asbestos Body ; Its Formation and Significance in Asbestos-Related Disease, *Environ. Res.*, **38**, 283-292, 1985.
- 115) M. Blount et.al. : The Protein Coating of Asbestos Bodies, *Biochem. J.*, **101**, 204-207, 1966.
- 116) F.D. Pooley : Asbestos Bodies, Their Formation, Composition and Character, *Environ. Res.*, **5**, 363-379, 1972.
- 117) A. Morgan and A. Holmes : The Distribution and Characteristics of Asbestos Fibers in the Lungs of Finnish Anthophyllite Mine-Workers, *ibid*, **33**, 62-75, 1984.
- 118) W.J. Henderson et.al. : Analysis of Particles in Stomach Tumours from Japanese Males, *ibid*, **9**, 240-249, 1975.
- 119) M. Germine : Sepiolite Asbestos from Franklin, New Jersey ; A Case Study in

- Medical Geology, *ibid*, **42**, 386–399, 1987.
- 120) R. Begin et al. : The Lung Biological Activity of American Attapulgite, *ibid*, **42**, 328–339, 1987.
- 121) K. Kolev : Experimentally Induced Mesothelioma in White Rats in Response to Intraperitoneal Administration of Amorphous Crocidolite Asbestos ; Preliminary Report, *ibid*, **29**, 123–133, 1982.
- 122) W. T. Parry : Calculated Solubility of Chrysotile Asbestos in Physiological Systems, *ibid*, **37**, 410–418, 1985.
- 123) News Focus : OSHA Announces Sharp Reduction in Permissible Worker Asbestos Exposure, *JAPCA*, **36**, 936–938, 1986.
- 124) J. D. Spengler and K. Sexton : Indoor Air Pollution ; A Public Health Perspective, *Science*, **221**, 9–17, 1983.
- 125) K. Sexton and J. J. Wesolowski : Safeguarding Indoor Air Quality, *Environ. Sci. Technol.*, **19**, 305–309, 1985.
- 126) J. E. Yocom : Indoor–Outdoor Air Quality Relationships ; A Critical Review, *JAPCA*, **32**, 500–520, 1982.
- 127) A. P. Wehner et al. : Chronic Inhalation of Asbestos and Cigarette Smoke by Hamsters, *Environ. Res.*, **10**, 368–383, 1975.
- 128) J. L. Marx : Tumor Promoters ; Carcinogenesis gets More Complicated, *Science*, **201**, 515–518, 1978