

- logic samples of malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* **108**: 1743–1749, 2013.
- 8) Kao SC, et al: Excision repair cross complementation group 1 and thymidylate synthase expression in patients with mesothelioma. *Clin Lung Cancer* **14**: 164–171, 2013.
  - 9) Krug LM, et al: Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **27**: 3007–3013, 2009.
  - 10) Van Schil PE, et al: Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* **36**: 1362–1369, 2010.
  - 11) Weder W, et al: Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **21**: 172–176, 2009.
  - 12) Lang–Lazdunski L, et al: Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* **7**: 737–743, 2012.
  - 13) Rusch VW, et al: Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* **7**: 1631–1639, 2012.
  - 14) Scherpereel A, et al: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* **35**: 479, 2010.





## 大気環境と発癌

中野 孝司 大搗泰一郎\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(11): 1441-1445, November, 2013]

Environmental Air Pollutants and the Risk of Cancer: Takashi Nakano and Taiichiro Otsuki (Division of Respiratory Diseases, Dept. of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine)

## Summary

The increased combustion of fossil fuels is one of the main reasons for the hazardous changes in the atmospheric composition. The sources of air pollution in urban areas include diesel motor vehicles, residential wood burning, and certain industrial processes. The types of air pollution include gases (eg, carbon monoxide, sulfur dioxide, nitrogen oxides, ozone) and suspended particulate matter (PM) such as PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> in diesel exhaust particles. PM<sub>2.5</sub> refers to particles less than 2.5 micrometers in diameter. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> can increase the cardiovascular disease risk and lung cancer mortality. Although the role of PM<sub>2.5</sub> in the etiology of lung cancer is not very clear, some researchers have shown evidence of increases in lung cancer mortality associated with exposure to PM<sub>2.5</sub>. Asbestos is also an important cause of cancer of the respiratory tract, particularly lung cancer and mesothelioma. The oncogenic hazards of asbestos fiber have been noted in cases of low-dose environmental exposure, as well in cases of high-dose occupational exposure. The use of asbestos has been strictly prohibited in Japan since 2006. However, large-scale natural disasters such as earthquakes, tsunamis, and typhoons can destroy many buildings and houses that were constructed before the ban on asbestos was initiated, thus resulting in the exposure of human beings to asbestos fibers. In the Cappadocian villages of Tuzkoy, Karain, and Sarihidir in Turkey, 50% of all deaths among villagers are caused by mesothelioma. This condition has been attributed to exposure to erionite, which is a type of fibrous zeolite mineral commonly found in this area of Turkey. However, pedigree studies of these villages showed that mesothelioma was prevalent in certain families but not in others, and that erionite exposure typically causes mesothelioma in those with a genetic predisposition to this disease. Recently, the germline BAP1 mutation was demonstrated in 2 different familial clusters of mesothelioma in the US. **Key words:** Mesothelioma, BAP1, PM<sub>2.5</sub>, Asbestos, **Corresponding author:** Takashi Nakano, Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

**要旨** 大気環境の悪化は、主として増大した化石燃料の燃焼が原因である。大気中の汚染粒子の発生源は、都市部においては主としてディーゼル車の排気ガス、工場からの煤煙、木材の燃焼などがあげられるが、それには二酸化硫黄、窒素酸化物などの気体状のものと、大気中に浮遊する粒子状物質 (particulate matter: PM) がある。粒径が2.5 μm以下の微小粒子状物質をPM<sub>2.5</sub>と呼ぶが、長期曝露を受けると心血管疾患のみならず肺癌の死亡率が高くなる可能性がある。PM<sub>2.5</sub>吸入による肺癌発生のメカニズムは明確ではないが、死亡率が高くなることの根拠が示されている。一方、アスベスト粉塵は呼吸器癌の発生に関係することが知られ、特に肺癌と中皮腫との関係は明らかである。アスベスト繊維は職業性の高濃度曝露だけではなく、極めて低濃度の環境曝露での発癌が知られている。わが国では、アスベストは2006年に禁止されたが、地震・津波などの大規模災害時には、アスベスト建材を含む家屋が多く破壊され、損壊家屋や瓦礫からのアスベスト飛散が起こる可能性がある。トルコのカップアドキアには住民の過半数が中皮腫で死亡している村が存在する (Tuzkoy, Karain, Sarihidir)。原因は、この地方を覆う火山灰由来の繊維状ゼオライトであるエリオナイトの環境曝露であるが、これらの村の調査で中皮腫が多発している家系と発生していない家系が明らかになり、中皮腫発生にかかわる遺伝的素因の存在が示唆されている。最近、中皮腫が多発する米国の2家系に、germline BAP1 mutationの存在が明らかになっている。

\* 兵庫医科大学・内科学呼吸器 RCU 科

## はじめに

呼吸器は絶えず大気環境の影響を受ける。ヒトが日常生活を送る自然界には多くの粉塵が存在する。地表に存在する最も多い鉱物は珪酸であり、一般生活においても鉱物粉塵の吸入曝露を受ける機会が多い。活火山の多いわが国では、無機粉塵である火山灰を吸入する機会があるが、火山灰の遊離珪酸含有量は少なく、肺障害を起こす可能性は低い<sup>1)</sup>。産業革命以降、化石燃料の消費が増え、元来、微量にしか自然界には存在しなかった粉塵、化学物質などが生体に新たな影響を与えるようになった。一般環境では、極めて少量しか地表に存在しない鉱物粉塵の曝露はあり得ないが、産業界での使用量が増えてからは、タングステンやコバルトなどの吸入による巨細胞性間質性肺炎やベリリウム肺などの病態が引き起こされるようになった。石炭の燃焼時にベリリウムが一般環境に微量であるが拡散することがある。大気環境とは少し視点が違うが、鉄とクロムの合金であるステンレスを溶接すると、発生するヒュームに六価クロムが含まれることがある。クロムに曝露された場合の呼吸器癌の発症リスクは高い<sup>2)</sup>。

大気汚染防止法ではアスベストを特定粉塵とし、その他を一般粉塵としているが、一般的に有機粉塵が引き起こす病態はアレルギーを基本にしたものであるのに対して、無機粉塵による病態は線維形成性の変化である。なかでも国際がん研究機構 (IARC) の第 1 群に分類されるアスベストやエリオナイトなどの自然界に存在する繊維状鉱物は、容易に浮遊粉塵になり、極めて低濃度の曝露であっても 40 年の長い潜伏期間を経て中皮細胞を癌化させる。

本稿は発癌との観点から大気環境について概説する。

### I. 粉塵と生体機能

吸入粉塵の多くは、鼻腔から肺胞に至る気道の生理的な防御機構によって排除される。中枢気道では気道粘液に付着し、粘液移送とともに排除され、末梢気道に達した粉塵は肺胞マクロファージに貪食される。一部は胸腔に入り、生理的な胸腔内の liquid の動向に沿って壁側胸膜に存在するリンパ管開口 (stoma) から中皮下層のリンパ管に入り、異物処理を受ける。このような防御機構が十分に機能できない繊維状の粉塵粒子や化学物質などが吸入されると、宿主の感受性因子と相まって病態が形成される。結晶性遊離珪酸を含む粉塵の長期吸入では、上肺野優位のびまん性小粒状陰影がみられる。一方、繊維状珪酸塩鉱物であるアスベスト粉塵の吸入では、両下肺野優位の線状網状陰影がみられる。このように粉塵の

成分・形状などにより生体反応は異なり、画一的な反応が起こるのではない。

粒径の大きい粉塵は中枢気道に沈着し、粒径が小さくなるほど末梢気道に沈着するようになる。ナノレベルの微小粒子になれば、多くが肺胞レベルに達し、気道・肺胞の上皮を被覆する liquid を経て細胞内・細胞間質に浸透し、一部は循環血液に移行して呼吸器以外の臓器に影響を及ぼすようになる。肺胞レベルでの吸入粒子の動きは、気道が気流で規定されるのに対して主に拡散による。吸入された粒子の気道・肺胞上皮を被覆する肺胞サーファクタントなどの liquid に対する溶解性で肺内滞留時間も異なり、生体影響も異なる。

### II. 微小粒子状物質の吸入と病態形成

大気中に比較的長く浮遊する粒径が  $10\ \mu\text{m}$  以下の粒子状物質 (particulate matter: PM) を  $\text{PM}_{10}$ 、より微細な粒径が  $2.5\ \mu\text{m}$  以下の微小粒子状物質を  $\text{PM}_{2.5}$  と呼ぶ。 $\text{PM}_{2.5}$  を吸入した場合の問題点は、① 吸入されると多くが肺胞レベルに達し細胞内・細胞間質に浸透すること、② 粒子表面に様々な有害物質を吸着していること、③ 粒子には発癌性が知られる多環芳香族炭化水素 (PAH) を含むことなどである。気管支喘息の増悪、冠動脈疾患などの心血管系疾患の増加などに加えて、肺癌リスクを高めることを示唆する報告がある。

液体・固体を問わず粒子状物質になり得るが、液体粒子の形状が球形であるのに対して固体での形状は複雑である。発生源により粒子の成分が異なるが  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 $\text{NH}_4\text{NO}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  などの無機成分、有機成分、金属成分、土壌成分などを含有する。

土壌などの自然界から発生する粒子は、主に粒径が  $10\ \mu\text{m}$  付近にある  $\text{PM}_{10}$  である。黄砂のピーク粒径は  $4\ \mu\text{m}$  であるが、 $\text{PM}_{2.5}$  も含有する。研磨・破砕などで発生する場合も同様で、粒径は比較的大きい。粒径の非常に小さい  $\text{PM}_{2.5}$  の起源は、工場などでの石炭・石油などの燃焼やバイオマス燃料の燃焼に伴う煤煙、ディーゼル車の排気ガス、光化学オキシダントからの生成により、 $\text{SO}_x$  や  $\text{NO}_x$  などと反応し生成される。

2001~2006年のわが国の大気中の  $\text{PM}_{2.5}$  濃度は、平均値の月変動でみると春から夏に上昇が認められる<sup>3)</sup>。その理由として考えられているのは、紫外線量が増えて光化学反応が活発になること、黄砂の飛散量が増えることである。東日本大震災以降、ドイツではいち早く脱原発の方針を決め、またわが国も脱原子力の方向に向いたが、ともに代替エネルギーに限界があり、脱原発の動きが減速している。しかしながら、太陽光・地熱利用などに加えて、バイオマス、化石燃料の利用が高まることに違い

はないと考えられる。震災前より、国内での採炭量は輸入炭の価格上昇に伴い増加の傾向にある。

### 1. 粒子吸入とアレルギー呼吸器疾患

黄砂は偏西風の影響でわが国には春に飛来量が増加する。スギ・ヒノキの花粉飛散は2~5月に多いため、アトピー症状が起こるが、同時期に増加している黄砂に含まれるPM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>の影響が考えられる。黄砂には二酸化珪素が多く含まれ、粒子径も4~5 $\mu$ mであることが多く、わが国ではアレルギー呼吸器疾患の観点から黄砂の影響が調べられているが<sup>4)</sup>、発癌の観点での系統的な研究は実施されていない。悪影響の程度を疫学的に証明することは難しいが、実験的にディーゼル排気ガス粒子などに曝露させると、マスト細胞の脱顆粒が増強する<sup>5)</sup>。アレルギー性鼻炎を悪化させることが実験動物で示されているが、少なくとも粒子吸入ではヒトのアトピー症状の重症度を悪化させると考えられる。

### 2. 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) と肺癌リスク

ヒトに対するPM<sub>2.5</sub>による肺癌発生を直接、科学的に証明したものはないが、1950~2007年までの論文レビューを行ったChenらは、PM<sub>2.5</sub>の長期曝露による肺癌死亡リスクが増加することを示している<sup>6)</sup>。North CarolinaでのPM<sub>2.5</sub>濃度と肺癌の発生率・死亡率の関係は、喫煙の影響は除外できないが、ともに有意の正の相関が認められている(発生率p=0.01, 死亡率p=0.03)<sup>7)</sup>。ディーゼル排気ガスやバイオマス燃料の煤煙には、PAHなどが含まれるが、ディーゼル排気ガスに関しては、IARCは2012年に第2B群(ヒトに対する発癌性が疑われる)から、第1群(ヒトに対する発癌性が認められる)に変更し、肺癌のリスクを高めるとしている。PAHのなかのベンゾピレンはIARC第1群である。

## Ⅲ. 大気中のアスベスト粉塵と発癌

アスベストは珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、主に角閃石綿のクロシドライト(青石綿)・アモサイト(茶石綿)、蛇紋石綿のクリソタイル(白石綿)が多く使われてきた。珪酸塩とはマグネシウム(Mg)、アルミニウムのような陽イオンがいろいろな比率で二酸化珪素と成り立ったものであり、アスベスト、タルク、雲母などが含まれる。珪酸塩は実験レベルでは細胞傷害を起こすが、アスベストと繊維状ゼオライトであるエリオナイトを除いて、遊離珪酸とは異なり、ヒトが吸入しても肺障害の程度は概して軽い。

アスベスト曝露を受けた後、約40年の長い潜伏期間に中皮細胞の癌化プロセスが進行する。アスベスト曝露で最も早く出現する病態は“良性石綿胸水”であり、曝露後10年以内から出現し、10~19年後の間に最も多く

認められ、20年以降は減少し、40年以上経過すると発生がみられなくなる<sup>8)</sup>。その頻度は高濃度曝露群7%、低濃度では0.2%である<sup>8)</sup>。解綿され吹付けされたアスベストは浮遊粉塵を形成しやすい。極めて低濃度のアスベスト繊維の吸入でも中皮細胞は癌化する。

中皮腫は増加傾向にあるが、まれな腫瘍であることに違いはない。ところが、トルコ中央アナトリア地方のカップドキアには中皮腫が多発している村(Tuzkoy, Karain, Sarihidir)があり、村民の44%が中皮腫で死亡している。この地方は凝灰岩に覆われ、そのなかに含まれる繊維状ゼオライトであるエリオナイトの環境曝露がある。エリオナイトをラットの胸腔内、腹腔内に投与すると、アスベスト以上に中皮腫が発生する<sup>9)</sup>。ゼオライトは火山灰が変成したものであり、わが国でも豊富に産出される。エリオナイトはその一種であるが、ヒトに対する発癌性があり、IARC第1群に分類されている。わが国ではエリオナイトは佐渡島の大佐渡・岩谷口に存在する<sup>10)</sup>。

カップドキアのこれらの村では、家屋の建築資材にエリオナイトが使われ、中皮腫の発生率が極めて高いが<sup>11)</sup>、この地域の調査で中皮腫が集中して発生している家系とそうではない家系の存在が明らかになり、中皮腫の発生にかかわるドライバー遺伝子の同定に目が向いてきた。スウェーデンへの移民(第一世)の調査でも、トルコからの移民の中皮腫発生率は明らかに高いことが示されている<sup>12)</sup>。エリオナイトの影響を受けない二世移民の調査で、中皮腫の発生にかかわる遺伝的素因の関与に方向性が示される可能性がある。

### 1. BAP1 遺伝子変異と中皮腫の発生

BAP1は核に局在する脱ユビキチン酵素であり、癌抑制遺伝子産物 breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) と結合し、癌細胞に対するBRCA1の増殖抑制作用を増強する<sup>13)</sup>。BAP1は、肺癌や乳癌細胞などにおいて変異が知られている癌抑制遺伝子であり<sup>14)</sup>、2011年にBottらは胸膜中皮腫の23%にBAP1遺伝子に変異があることを見いだしている<sup>15)</sup>。BRCA1は家族性乳癌の原因遺伝子として同定され<sup>16)</sup>、変異があると若年性乳癌や両側乳癌の頻度が高くなり、卵巣癌の併発も多くなる。Testaらは中皮腫の多発する2家系において、germline(生殖細胞系列)でBAP1遺伝子に変異があり、家系内発生のない中皮腫26例中2例にもBAP1遺伝子のsomatic mutation(体細胞突然変異)のあること、また、これらにはブドウ膜黒色腫が発生しやすいことを報告している<sup>17)</sup>。邦人中皮腫においてもBAP1遺伝子のsomatic mutationが同定され、特に上皮型に変異が多くみられることが示されている<sup>18)</sup>。

中皮腫の発生に BAP1 遺伝子がどのように関与しているのか、より多くの症例での解析を進めるとともに中皮腫の原因遺伝子の確認を急ぐ必要がある。

## 2. 現在のアスベスト曝露の機会

アスベストは自然界にある珪酸塩からなる繊維性鉱物の総称であり、角閃石石綿のクロシドライト（青石綿）・アモサイト（茶石綿）、蛇紋石石綿のクリソタイル（白石綿）が大量に使われてきた。わが国では 1995 年に角閃石石綿が、2006 年にはクリソタイルを含むすべてのアスベストの使用が禁止されている。したがって、現在の曝露の機会は規制前の建築物の解体撤去作業に伴う場合がほとんどであり、大規模災害時の損壊家屋・瓦礫撤去時に発生する粉塵にアスベスト繊維が含まれている可能性が高い。

中国雲南省大姚県（Dayao）ではクロシドライト鉱脈が地表に露呈しているため、自然環境からの曝露によって、住民に中皮腫が多く発生している<sup>19)</sup>。また、ニューカレドニアでは土壌に角閃石石綿のトレモライトが含まれ、中皮腫の発生が多い。わが国では、北海道を縦断する神居古潭変成帯、九州を横断する三波川変成帯、三郡変成帯付近にはアスベスト鉱脈があり、2006 年の全国 31 か所のアスベスト鉱山採掘跡地の経済産業省の調査では、大気中へのアスベスト飛散の蓋然性は低いとの報告であった<sup>20)</sup>。今後は大量に使用されたアスベストの撤去・廃棄が問題である。

## 3. アスベストの発癌性

中皮腫がアスベスト繊維の吸入で発生することは明らかである。曝露後の長い潜伏期間（約 40 年間）に、中皮細胞に癌化プロセスが進行するが、atypical mesothelial hyperplasia の時期を経て、多段階のプロセスを経るかは不明である。アスベスト繊維の発癌性は、①アスベストの種類、②繊維サイズ（長さ・径）、③曝露濃度・曝露期間、④吸入後の肺内滞留時間（肺に沈着したアスベスト繊維が肺内にとどまる時間）で規定される。クロシドライトとアモサイトは中皮細胞を高率に癌化させるが、クリソタイルの発癌性は弱い。その危険性比率は 500:100:1 である。前二者は鉄含有量が多く、繊維表面の荷電の影響による活性酸素種・活性窒素種産生により中皮細胞が傷害を受けるが、この酸化ストレスに対し、チオレドキシシン、還元グルタチオンなどが抗酸化的な防御機構として作用する。正常胸膜中皮細胞にはチオレドキシシン mRNA やチオレドキシシン還元酵素 mRNA の発現はないが、中皮腫では高発現している<sup>21)</sup>。また、血清チオレドキシシンのレベルは中皮腫で有意に上昇している。直径が 0.25  $\mu\text{m}$  以下、長さが 8  $\mu\text{m}$  以上の細くて長い繊維には強い発癌性があり、この形状であればアスベ

ストでなくても発癌性を示す。吸入後、肺内滞留時間は、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石石綿は長いですが、クリソタイルは短い。その理由は成分の Mg が溶出し繊維が融解されるためである。

## IV. 中皮細胞に対するカーボンナノチューブの影響

カーボンナノチューブ（CNT）は産業分野での多方面での応用が期待され、年間 100 万トンを超えて製造されている。アスベスト繊維と同様に CNT はスペクトル比が非常に大きく、多層構造 CNT はラットに中皮腫を発生させることが示され、人体への影響が懸念されている。飛散しやすく、実験的に経気道投与すると胸膜に到達する<sup>22)</sup>。2009 年には胸水貯留などのヒトに対するナノ粒子の影響が初めて報告された<sup>23)</sup>。ヒトに胸膜発癌を発生させるかは不明であるが、中皮細胞に単層構造 CNT を曝露させると、reactive oxygen species の産生、DNA の傷害、histone H2AX phosphorylation の促進、NF- $\kappa$ B の活性化など、アスベスト曝露でみられる中皮腫発生メカニズムと同じ事象が起こることが確認されている<sup>24)</sup>。飛散性があり、使用上の管理が必要である。

## 文 献

- 1) Martin TR, Wehner AP and Butler J: Evaluation of physical health effects due to volcanic hazards: the use of experimental systems to estimate the pulmonary toxicity of volcanic ash. *Am J Public Health* 76(3 Suppl): 59-65, 1986.
- 2) Sjögren B, Gustavsson A and Hedstrom: Mortality in two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scan J Work Environ Health* 13(3): 247-251, 1987.
- 3) [http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea\\_kentou/06/mat01\\_2-1.pdf#search=%E7%92%B0%E5%A2%83%E7%9C%81+2001%E3%81%8B%E3%82%892006%E5%B9%B4+PM2.5](http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea_kentou/06/mat01_2-1.pdf#search=%E7%92%B0%E5%A2%83%E7%9C%81+2001%E3%81%8B%E3%82%892006%E5%B9%B4+PM2.5)
- 4) Ichinose T, Yoshida S, Sadakane K, et al: Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide on allergic inflammation in the murine lung. *Inhal Toxicol* 20(7): 685-694, 2008.
- 5) Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M and Saxon A: Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol* 106(6): 1140-1146, 2000.
- 6) Chen H, Goldberg MS and Villeneuve PJ: A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health* 23(4): 243-297, 2008.
- 7) Vinikoor-Imler LC, Davis JA and Luben TJ: An ecologic analysis of county-level PM<sub>2.5</sub> concentrations and lung cancer incidence and mortality. *Int J Environ Res Public Health* 8(6): 1865-1871, 2011.
- 8) Epler GR, McLoud TC and Gaensler EA: Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 247(5): 617-622, 1982.
- 9) Carthew P, Hill RJ, Edwards RE, et al: Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after ex-

- posure. *Hum Exp Toxicol* **11**(6): 530-534, 1992.
- 10) 島津光夫, 吉田 滋, 大佐渡, 岩谷口よりエリオナイトの産出. *地質学雑誌* **75**(7): 389-390, 1969.
  - 11) Baris YI and Grandjean P: Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* **98**(6): 414-417, 2006.
  - 12) Mousavi SM, Sundquist J and Hemminki K: Is risk of pleural mesothelioma an environmental risk outside Turkey? A study on immigrants to Sweden. *Lung Cancer* **68**(1): 125-126, 2010.
  - 13) Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, *et al*: BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* **16**(9): 1097-1112, 1998.
  - 14) Ventii K, Devi N, Friedrich K, *et al*: BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res* **68**(17): 6953-6962, 2008.
  - 15) Bott M, Brevet M, Taylor BS, *et al*: The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* **43**(7): 668-672, 2011.
  - 16) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, *et al*: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* **266**(5182): 66-71, 1994.
  - 17) Testa JR, Cheung M, Pei J, *et al*: Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* **43**(10): 1022-1025, 2011.
  - 18) Yoshikawa A, Sato A, Tsujimura T, *et al*: Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci* **103**(5): 868-874, 2012.
  - 19) Luo S, Liu X, Mu S, *et al*: Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* **60**(1): 35-41, 2003.
  - 20) <http://www.safety-chugoku.meti.go.jp/information/sekimen.pdf#search='%E9%80%9A%E7%94%A3%E7%9C%81%+%E3%82%A2%E3%82%B9%E3%83%99%E3%82%B9%E3%83%88%E9%89%B1%E5%B1%B1+%E8%AA%BF%E6%9F%BB'>
  - 21) Kahlos K, Soini Y, Säily M, *et al*: Up-regulation of thioredoxin and thioredoxin reductase in human malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer* **95**(3): 198-204, 2001.
  - 22) Mereer RR, Hubbes AF, Scabillioni JF, *et al*: Distribution and persistence of pleural penetrations by multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol* **7**: 28, 2010.
  - 23) Song Y, Li X and Du X: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J* **34**(3): 559-567, 2009.
  - 24) Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, *et al*: Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and active MAPKs, AP-1, NF- $\kappa$ B, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect* **116**(9): 1211-1217, 2008.
-

