

労災疾病臨床研究事業費補助金

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う  
労働者に発生した  
呼吸器疾患に関する研究

令和 3 年度 総括研究報告書

研究代表者 矢寺 和博

令和 4 (2022) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した 呼吸器疾患に関する研究 研究代表者氏名 矢寺 和博	-----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17

令和3（2021）年度労災疾病臨床研究事業費補助金  
「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した  
呼吸器疾患に関する研究(200101-01)」  
総括研究報告書

研究代表者 矢寺 和博（産業医科大学 医学部 呼吸器内科学 教授）

【研究要旨】アクリル酸系ポリマーの基本型である「非架橋型ポリアクリル酸」を用いて、アクリル酸系ポリマーの基本構造の肺障害への関与について実験的検証を行い、物理化学的特性を決定する主要な因子のひとつである分子量の違いによる肺障害の程度についても併せて検討した。さらに、非アクリル酸系ポリマーである「ポリエチレンオキシド（非架橋型）」を用いた実験も行い、構成成分の違いが肺障害性に与える影響も検討した。また、これまでの気管内注入試験において、高い肺障害性を有することが示唆された「架橋型ポリアクリル酸」を用いて吸入曝露試験を行い、肺障害性について実験的検証を行った。

<曝露物質の物性評価>

- 複数のアクリル酸系・非アクリル酸系ポリマーの物理化学的特性を評価し、曝露物質の選定を行った。今年度に開始した気管内注入試験に用いた非アクリル酸系ポリマーのひとつであるポリエチレンオキシド（ポリマー③）の重量平均分子量（Mw）は  $7.63 \times 10^5$ 、慣性半径（Rg）は 76.9 nm であった。
- 吸入曝露試験に用いた架橋型ポリアクリル酸（ポリマーA）の重量平均分子量（Mw）は  $5.13 \times 10^5$ 、慣性半径（Rg）は 69.5 nm、各曝露濃度における空気動力学的直径（MMAD）はそれぞれ、2.0 μm (0.2 mg/m<sup>3</sup>)、2.1 μm (2.0 mg/m<sup>3</sup>)、2.2 μm (10 mg/m<sup>3</sup>) であった。

<気管内注入試験>

- 前年度に開始した、北九州大学グループで RAFT 重合により合成した分子量の異なる非架橋型ポリアクリル酸（ポリマー①（分子量大）、②（分子量小））の気管内注入試験を継続した。
- 非アクリル酸系ポリマーのひとつである、ポリエチレンオキシド（非架橋型）（市販品）（ポリマー③）を用いて、気管内注入試験を行った。
- 気管内注入後、定期的に解剖を行い、肺内の炎症や線維化を検討した。

〈ポリマー①〉注入 3 ヶ月後、6 ヶ月後の解剖を行った（注入 3 日後、1 週後、1 ヶ月後は前年度までに終了）。急性期に認めた用量依存性の好中球・マクロファージ主体の炎症は消退傾向であった。線維化は観察期間を通して認められた。

〈ポリマー②〉注入 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後の解剖を行った（注入 3 日後、1 週間後は前年度までに終了）。用量依存性の好中球・マクロファージ主体の炎症が 1 ヶ月後まで認め、その後は、消退傾向であった。線維化は観察期間を通して認めた。

〈ポリマー③〉注入 3 日後、1 週後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後の解剖を行った。高用量群では軽微な炎症（急性期は好中球・マクロファージ主体、慢性期はマクロファージ主体）が観察期間中持続した。線維化は一過性であった。

### <吸入曝露試験>

#### 〈ラット〉

- 市販のポリアクリル酸(架橋型)(ポリマーA)をラットに吸入曝露させた。
- 曝露濃度は、低濃度群 0.2 mg/m<sup>3</sup>、高濃度群 2.0 mg/m<sup>3</sup>とし、対照群は大気とした。曝露期間は短期(5日間)と長期(13週間)とした。短期吸入曝露試験は曝露終了の3日後、1ヶ月後に、長期吸入曝露試験は曝露終了の3日後、1ヶ月後、3ヶ月後に解剖を行った。
- 短期吸入曝露試験:両曝露群とも、吸入曝露終了3日後に、濃度依存性の好中球・マクロファージ主体の炎症を認めた。両曝露群とも、1ヶ月後には炎症が消退していた。観察期間内で線維化は認めなかった。
- 長期吸入曝露試験:両曝露群とも、吸入曝露終了3日後に、濃度依存性の好中球・マクロファージ主体の炎症を認めた。低濃度群では、1ヶ月後には炎症はほぼ消退しており、線維化は観察期間を通して認めなかった。高濃度群では、マクロファージ主体の炎症が3ヶ月後まで残存していた。線維化は、3日後から1ヶ月後まで持続していたが、3ヶ月後には消退していた。

#### 〈マウス(クラブ細胞除去モデル)〉

- 実験条件(曝露物質、曝露濃度、曝露期間)は、ラットの長期吸入曝露試験と同様の条件を採用した。2022年5月中旬までに13週間の曝露が終了する予定である。

以上より、

- ポリマーの分子量や構成成分などの物理化学的特性が、肺への障害性に関与することが示唆された。
- 架橋型ポリアクリル酸は、吸入曝露試験において、0.2 mg/m<sup>3</sup>の濃度では、持続炎症や線維化は引き起こさず、2.0 mg/m<sup>3</sup>の濃度では、持続炎症と一過性の線維化を認めた。

## 研究分担者氏名・所属研究機関名および所属研究機関における職名

- ・ 和泉 弘人・産業医科大学・産業生態科学研究所・准教授
- ・ 友永 泰介・産業医科大学・産業生態科学研究所・助教
- ・ 山崎 啓・産業医科大学・医学部・講師
- ・ 西田 千夏・産業医科大学・医学部・学内講師
- ・ 東 泰幸・産業医科大学・医学部・修練指導医
- ・ 東 秀憲・産業医科大学・産業生態科学研究所・教授
- ・ 櫻井 和朗・北九州市立大学・環境技術研究所・教授
- ・ 秋葉 勇・北九州市立大学・国際環境工学部・教授
- ・ 望月 慎一・北九州市立大学・国際環境工学部・准教授

## A. 研究目的

気管内注入試験・吸入曝露試験や物理化学的特性の分析により、「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物」((以下、アクリル酸系ポリマー)の 1)肺障害性(特に線維化能や腫瘍能)の評価、2)肺障害性に関わる物理化学的特性の特定、3)肺障害背の機序の解明を行い、ヒトの臨床所見・経過等との整合性を検証し、曝露と疾病発症との因果関係を解明することを目的とする。

平成 29(2017)年 4 月に有機高分子化合物であるアクリル酸系ポリマーの粉体による肺疾患が発生したと厚生労働省から発表があり、平成 31(2019)年には労災認定が行われた。肺疾患発症者はいずれも同じ作業場において、本物質を主成分とする吸入性粉じんに日常的に高濃度で曝露し、多くが曝露開始から 2 年前後の短期間に、じん肺を含むさまざまな肺疾患を発症していたことが判明している。

じん肺とは粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病であるが、これまで報告されたじん肺症例の多くは無機粉じんによるものである。さらに、通常のじん肺は曝露から 20 年程度以上かけて緩徐に進行する場合が多いことに対し、本物質によるじん肺は、驚くべきことに、曝露期間が 2 年前後という非常に短い期間で発症しており、通常のじん肺よりも著しく進行が早い。

アクリル酸系ポリマーは、単量体(モノマー)の種類、分子量、架橋構造の有無や程度、粒径などを調整し特性を制御することにより、医薬品の中間体などを含め様々な用途で国際的に広く用いられているが、これまでに肺への有害性の報告はない。

このような状況を鑑みると、本物質の肺障害性を検証し、研究成果についての情報を社会に提供すること

で、産業医学的介入や啓発による疾病的予防を徹底させること、本物質による肺疾患の発症機序を解明することが喫緊の課題と言える。

令和 3(2021)年度は、1)前年度に開始したポリマー①および②(いずれも非架橋型ポリアクリル酸)の気管内注入試験の継続、2)ポリマー③(非架橋型ポリエチレンオキシド)の気管内注入試験、および 3)吸入曝露試験(架橋型ポリアクリル酸)を実施した。

## B. 研究方法

### 《ポリマーの合成・物性評価》

- ・ 北九州市立大学グループにおいて、分子量が異なる非架橋型のポリアクリル酸を、分子量が制御でき、分子量分布の狭いポリマーを合成することができる RAFT 重合により合成した。合成したポリマーの分子量 (Mw) と慣性半径 (Rg) とを GPC-MALS を用いて測定した。また、架橋構造の有無、分子量や構成成分の違いによる肺障害性の相関を調査するために、市販の架橋が施されたポリマー、非アクリル酸系ポリマーに対しても GPC-MALS 測定により Mw と Rg とを決定した。物性評価を行ったポリマーは、産業医科大学グループでのラットへの気管内注入試験へ供された。
- ・ 申請者らが入手している労働者の情報(当該物質の使用頻度や曝露状況、物質特性など)やこれまでの予備検討の結果なども考慮し、気管内注入を行うポリマーの条件を選定した。
- ・ 産業医科大学グループにおいて、北九州市立大学グループで合成されたポリマーのうちポリアクリル酸 2 種類と、市販品の非アクリル酸系ポリマー 1 種類を用いて、各々ラットへの気管内注入試験を行った。また、市販品の架橋型ポリアクリル酸を用いて、ラットおよびマウスへの吸入曝露試験を行った。気管内注入または吸入曝露後、定期的に、3D マイクロ CT、気管支肺胞洗浄および肺組織採取を行った。
- ・ なお、気管内注入試験に用いた非架橋型ポリアクリル酸のうち、分子量が大きいほうをポリマー①、小さいほうをポリマー②、市販品のポリエチレンオキシドをポリマー③とし、吸入曝露試験に用いた架橋型ポリアクリル酸をポリマー A とする。

### 《気管内注入試験》

- 1) ポリマー①、②および③は、蒸留水で懸濁し、低濃度群は 0.2 mg/rat、高濃度群は 1.0 mg/rat の用量で気管内注入した。対照群には蒸留水を注入した。
- 2) 投与匹数は、観察各ポイントにおいて、1 群あたり

- 5 匹とした。
- 3) 気管内注入の 3 日後、1 週後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に、それぞれ 3D マイクロ CT(各群 3 匹)を行い、その後、解剖をし、気管支肺胞洗浄、肺の摘出を行った。
  - 4) 気管支肺胞洗浄液: 細胞数、細胞分画および LDH 活性を測定した。  
肺組織: 病理標本にて、炎症や線維化などの評価を行った。

#### 《吸入曝露試験》

- 1) ポリマー A とするを用いて、ラットおよびクラブ細胞除去マウスへの吸入曝露試験を実施した。曝露濃度は、低濃度群は  $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、高濃度群は  $2.0 \text{ mg}/\text{m}^3$  とし、曝露期間は、ラットでは、1 日 6 時間・5 日間(短期)および 1 日 6 時間・13 週間(長期)とし、クラブ細胞除去マウスでは、1 日 6 時間・13 週間とした。対照群には大気を用いた。(クラブ細胞除去マウスへの吸入曝露試験は、現在遂行中であるため、以後は、ラットへの吸入曝露試験について述べる。)
- 2) 曝露期間中の平均曝露濃度は、短期吸入曝露試験では、低濃度群で  $0.26 \pm 0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、高濃度群で  $2.13 \pm 0.13 \text{ mg}/\text{m}^3$  であった。長期吸入曝露試験では、低濃度群で  $0.26 \pm 0.04 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、高濃度群で  $2.40 \pm 0.40 \text{ mg}/\text{m}^3$  であった。
- 3) 短期吸入曝露試験では、曝露終了の 3 日後、1 ヶ月後に、それぞれ 3D マイクロ CT(各群 3 匹)を行い、その後解剖をし、気管支肺胞洗浄液、肺の摘出を行った。長期吸入曝露試験では、曝露終了の 3 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後にそれぞれ 3D マイクロ CT(各群 3 匹)を行い、その後解剖をし、気管支肺胞洗浄液、肺の摘出を行った。
- 4) 観察各ポイントにおいて、1 群あたり 5 匹を割り当て解剖した。
- 5) 気管支肺胞洗浄液: 細胞数、細胞分画および LDH 活性を測定した。  
肺組織: 病理標本にて、炎症や線維化などの評価を行った。

#### (倫理面での配慮)

本研究を実施するにあたり産業医科大学動物実験委員会の審査承認を受けた。実験時には、必要に応じて適切な麻酔を行い、十分な麻酔深度に達していることを確認してから行った。

#### C. 研究結果

#### 《ポリマーの合成・物性評価》

- ポリアクリル酸の分子量と慣性半径の測定結果を表 1 に示す。RAFT 重合により合成した非架橋型ポリアクリル酸をポリマー①およびポリマー②、市販の非架橋型ポリエチレンオキシド(非アクリル酸系ポリマー)をポリマー③、架橋型ポリアクリル酸をポリマー A とした。GPC は Shodex の GF-7M の 2 本カラムを使用し、溶離液は 0.1 M 重炭酸バッファー( $\text{pH}=10.1$ )を使用した。サンプルは、それぞれ、0.1 M 重炭酸バッファー( $\text{pH}=10.1$ )に溶解させた後に一度 2 N の NaOH 水溶液を加え、強アルカリ性にした後に 1 N の HCl 水溶液を加え中性に戻したものを使用した。

#### 《気管内注入試験》

- ポリマー①、ポリマー②およびポリマー③の気管内注入試験の結果を示す。

##### 〈ポリマー①〉

- ポリマー①を注入した肺では、用量依存性に、強い炎症とそれに引き続く線維化が起き、観察期間中持続した。
- 1) 3D マイクロ CT: 注入 3 日後～1 ヶ月後では浸潤影やすりガラス影を認めたが、3 ヶ月後および 6 ヶ月後では陰影はほとんど消退していた(図 2(A))。
- 2) 気管支肺胞洗浄液: 炎症の指標である、LDH 活性、総細胞数、好中球数および好中球割合が、注入 3 日後および 1 週後の曝露群で著しい増加を認めた。注入 1 か月後では 3 日後・1 週後と比較すると各パラメータは減少していたものの、高用量群においては対照群と比較して有意な増加が持続していた。注入 3 ヶ月後および 6 ヶ月後では総細胞数のみ高用量群において対照群と比較して有意な増加が持続していた。(図 3(A))。
- 3) 肺組織: 注入 3 日後および 1 週後では、肺胞腔内および肺胞隔壁への著明な炎症細胞浸潤を認めた。炎症は経時的に消退傾向であったが、観察期間を通して認められた(HE 染色)。線維化は、注入 3 日後から認められ、観察期間中持続した(MT 染色)(図 4(A))。

##### 〈ポリマー②〉

- ポリマー②を注入した肺では、用量依存性に、強い炎症とそれに引き続く線維化が起き、観察期間中持続した。
- 1) 3D マイクロ CT: 注入 3 日後～1 ヶ月後では浸潤影やすりガラス影を認めたが、3 ヶ月後および 6 ヶ月後では陰影はほとんど消退していた。(図 2(B))。

- 2) 気管支肺胞洗浄液: 炎症の指標である、LDH 活性、総細胞数、好中球数、好中球割合が、注入 3 日後および 1 週後の曝露群で著しい増加を認めた。注入 1 ヶ月後では 3 日後・1 週後と比較すると各パラメータは減少していたものの、高用量群においては対照群と比較して有意な増加が持続していた。注入 3 ヶ月後および 6 ヶ月後では総細胞数のみ高用量群において対照群と比較して有意な増加が持続していた。(図 3(B))。
- 3) 肺組織: 肺胞腔内および肺胞隔壁への著明な炎症細胞浸潤を認めた。炎症は経時に消退傾向であったが、観察期間を通して認められた(HE 染色)。線維化は、注入 1 週後から認められ、観察期間中持続した(MT 染色) (図 4(B))。

#### 〈ポリマー③〉

- ・ ポリマー③を注入した肺では、用量依存性に炎症が起き、高用量群では観察期間中持続した。線維化は一過性であった。
- 1) 3D マイクロ CT: 注入 3 日後の高用量群のみで、すりガラス影を認めたが、ほかは明らかな異常陰影は認めなかった(図 2(C))。
  - 2) 気管支肺胞洗浄液: LDH 活性は、注入 1 ヶ月後の高用量群でのみ、対照群と比較して有意な増加を認めた。総細胞数の増加は、注入 1 週後と 1 ヶ月後の高用量群で、好中球数は、3 日後～1 週後の高濃度群で、好中球割合の増加は、3 日後低用量群・高用量群および 1 週後の高用量群でみられた。(図 3(C))。
  - 3) 肺組織: 肺胞腔内および肺胞隔壁への軽微な炎症細胞浸潤を認めた。炎症は、高用量群では観察期間中持続したが、低用量群では注入 3 日後のみであった。(HE 染色)。線維化はほぼすべての個体で認めなかった(MT 染色) (図 4(C)) (注入 1 週後の 1 個体で部分的に認めたのみ)。

#### 《吸入曝露試験》

- ポリマー A の吸入曝露試験の結果を示す。

#### 〈短期吸入曝露試験〉

- 1) 3D マイクロ CT: 吸入曝露終了 3 日後および 1 ヶ月後において、低濃度群・高濃度群においても CT 上では明らかな異常陰影はみられなかった(図 5(A))。
- 2) 気管支肺胞洗浄液: LDH 活性は、観察期間を通して、曝露群と対照群との間に有意差はなかった。吸入曝露終了 3 日後では、総細胞数は、高濃度

群において、対照群と比較し、有意な増加を認めた。好中球数、好中球割合は、両曝露群で、対照群と比較して、濃度依存性に有意な増加があった。吸入曝露終了 1 ヶ月後では、各パラメータとも対照群との有意差を認めなかつた(図 6(A))。

- 3) 肺組織: 吸入曝露終了 3 日後では、両曝露群とも、肺胞腔内および肺胞隔壁に、濃度依存性に、炎症細胞浸潤を認めた。吸入曝露終了 1 ヶ月後では、炎症は消退していた(HE 染色)。線維化は、観察期間中では特に認められなかつた(MT 染色) (図 7(A))。

#### 〈長期吸入曝露試験〉

- 1) 3D マイクロ CT: 吸入曝露終了 3 日後では、高濃度群で浸潤影およびすりガラス影を認めたが、1 ヶ月後および 3 ヶ月後では対照群とほとんど相違なかつた(図 5(B))。
- 2) 気管支肺胞洗浄液: 吸入曝露終了 3 日後では、高濃度群において、LDH 活性、総細胞数、好中球数、好中球割合の有意な増加があつたが、吸入曝露終了 1 ヶ月後以降は、各パラメータとも対照群との有意差は認めなかつた。低濃度群では、吸入曝露終了 3 日後～3 ヶ月後において、いずれのパラメータも対照群との有意差を認めなかつた(図 6(B))。
- 3) 肺組織: 吸入曝露終了 3 日後では、両曝露群とも、肺胞腔内および肺胞隔壁に、濃度依存性に、炎症細胞浸潤を認めた。炎症は、高濃度群では、3 ヶ月後まで持続したが、低濃度群では 1 ヶ月後には消退していた(HE 染色)。線維化は、高濃度群の吸入曝露終了 3 日後～1 ヶ月後でのみ認めた(MT 染色) (図 7(B))。

#### D. 考察

- ・ ポリマーの肺障害性において、分子量や構成成分が影響する可能性が考えられた。
- ・ 架橋型アクリル酸系ポリマーは、肺障害性が高いことが示唆された。

実験に使用した非架橋型アクリル酸系ポリマーであるポリマー①および②は、いずれも用量依存性に肺に持続炎症・線維化を來した。ポリマー①と②とでは、分子量がより大きいポリマー①のほうが急性期の炎症が強い傾向があつたが、いずれのポリマーも、持続炎症および線維化を引き起こした。われわれがこれまでに得ている他の気管内注入試験での結果では、ポリマー②よりもさらに小さい分子量の非架橋型アクリル酸系ポリマーでは炎症・線維化は一過性であり、ポリマー

②よりも分子量が小さい領域に、肺障害性に関する分子量の閾値がある可能性が考えられた。また、非架橋型非アクリル酸系ポリマーであるポリマー③では、高用量群で持続炎症を引き起こしたものとの、その程度は、アクリル酸系ポリマーであるポリマー①および②と比較して、軽微であった。線維化もほとんどすべての個体において認めなかった。のことから、ポリマーの構成成分も、肺障害性に影響を与える因子のひとつであることが示唆された。

さらに、われわれは、今回、これまでの気管内注入試験で高い肺障害性を有することが指摘されている架橋型アクリル酸系ポリマーを用いて、よりヒトのばく露形態に近い曝露形式である吸入曝露試験を行い、その肺障害性について検討した。今回の13週間の長期吸入曝露試験において、高濃度群では、炎症が3ヶ月程度持続し、これは、既知の肺障害性が高い物質である酸化ニッケルナノ粒子のラットへの吸入曝露試験と同様の傾向であった。なお、今回の実験で設定した0.2 mg/m<sup>3</sup>および2.0 mg/m<sup>3</sup>の濃度での13週間の吸入曝露は、米国産業衛生専門官会議(ACGIH)の定義に照らし合わせると、ヒトが3 mg/m<sup>3</sup>の濃度の吸入性粉じんに1日に8時間・1週間に5日間ばく露されたと仮定した場合、低濃度は0.1785年、高濃度は1.785年に相当する。

肺における持続炎症は、線維化や癌化などの不可逆性病変の前段階と考えられており、不可逆性病変の形成に重要であり、今後、より長期間の観察や詳細な解析等を行うことで、アクリル酸系ポリマーの肺障害性について、更なる検討を行うことが、産業医学的に重要であると考えている。

## E. 結論

架橋型アクリル酸系ポリマーは、肺障害性が高いことが示唆され、ポリマーによる肺障害性には、その物理化学的特性が関与する可能性が考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

別紙4参照

### 2) 学会発表

- 1) 西田 千夏, 和泉 弘人, 友永 泰介, 矢寺 和博, 森本 泰夫. 有機高分子化合物の肺への有害性の評価. 第94回日本産業衛生学会, 2021年5月18-21日, 松本, ハイブリット形式.
- 2) 西田 千夏, 和泉 弘人, 友永 泰介, 東 泰幸, 矢寺 和博, 森本 泰夫. 有機高分子化合

物の肺への有害性の評価. 職業性呼吸器疾患研究会第二回独自集会(産業衛生学会). 2021年11月23日, 高知, ハイブリット形式.

- 3) 秋葉 勇. X線および中性子小角散乱を相補的に利用した構造解析. 第3回MLF放射光・中性子の連携利用に向けた研修会. 2021年4月9日, 茨城県東海村.
- 4) 石井修平, 河村勇祐, 秋葉 勇. ポリ(アクリル酸エチル-co-アクリル酸デシル)を中央ブロック鎖を持つ両親媒性トリブロック共重合体が形成するミセルの構造. 第70回高分子学会年次大会, 2021年5月26-28日, オンライン.
- 5) 櫻井 和朗. ミー散乱を用いたサブから数十ミクロン粒子を含む溶液の解析. 第70回高分子学会年次大会 2021年5月27日, オンライン.
- 6) Shinichi Mochizuki, Soichi Ogata, Reika Tsuji. Modification of antigenicity for cancer cells by using conjugates consisting of antigenic proteins and hyaluronic acids. 第70回高分子学会年次大会, 2021年5月27日, オンライン.
- 7) 楠本咲, 秋葉勇. 環状両親媒性化合物のミセル形成. 第58回化学関連支部合同九州大会, 2021年7月5日, オンライン.
- 8) 石井修平, 秋葉勇. 疎水性中央ブロック鎖を持つ両親媒性トリブロック共重合体が形成する会合体の構造と疎水鎖の剛直性. 第58回化学関連支部合同九州大会, 2021年7月5日, オンライン.
- 9) 櫻井 和朗. 小角X線散乱法で計測したナノ粒子製剤. SPring-8ユーザー協同体(SPRUC)研究会小角散乱とナノ粒子製剤のCMC, 2021年12月23日, 星薬科大学(東京), ハイブリッド形式.
- 10) Kazuo Sakurai. An alternating copolymer exhibiting the microphase-structure transition from ultrathin plate to unimeric sphere. ACS Spring2022 NATIONAL MEETING & EXPOSITION. 2022年3月21日, San Diego Convention Center, USA.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

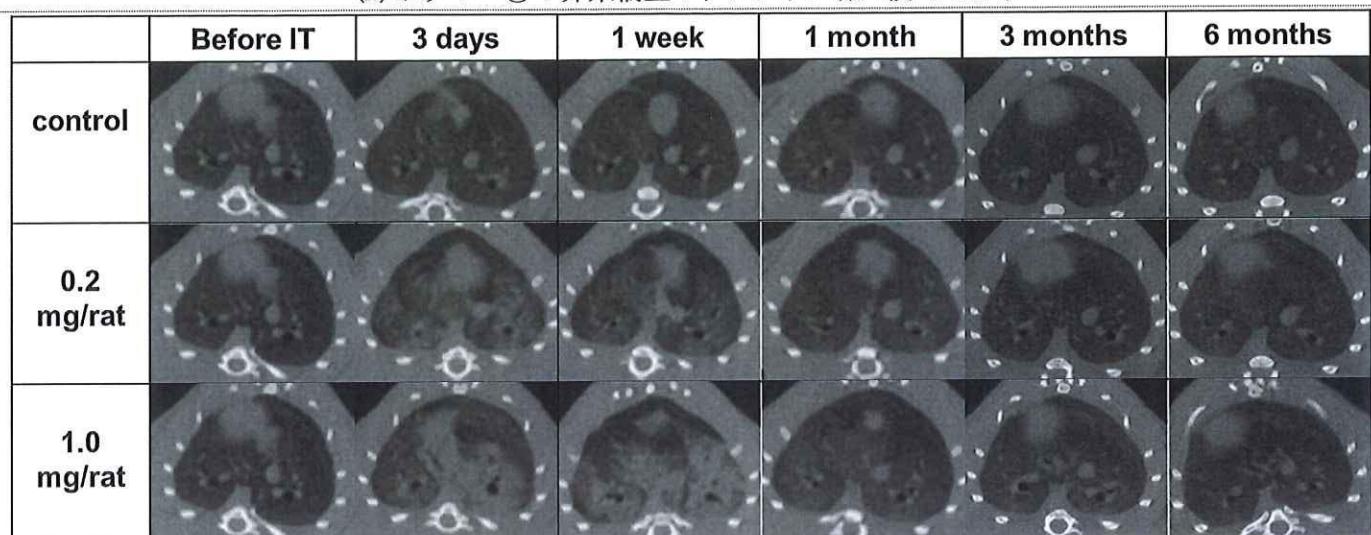
1. 特許取得  
なし
2. 実用指南登録  
なし
3. その他  
なし

表1 各サンプルのGPC-MALS測定の結果

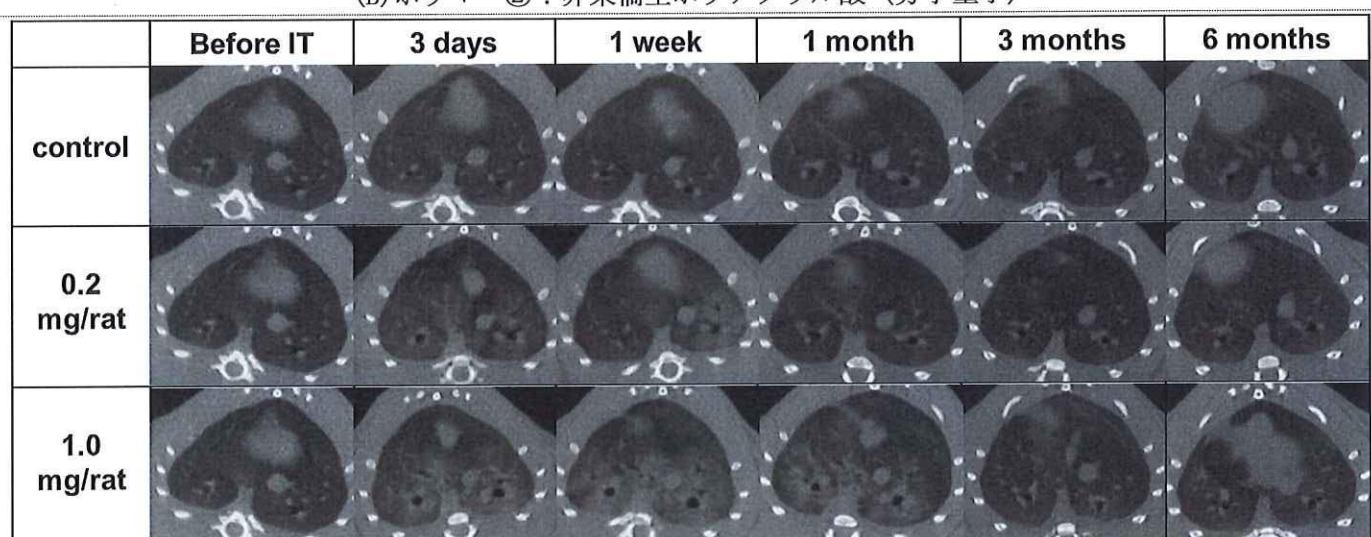
Sample	$M_w$ (g/mol)	$R_g$ (nm)
ポリマー①	$6.97 \times 10^5$	83.7
ポリマー②	$2.69 \times 10^5$	49.8
ポリマー③	$7.63 \times 10^5$	76.9
ポリマーA	$5.13 \times 10^5$	69.5

図2 3DマイクロCT

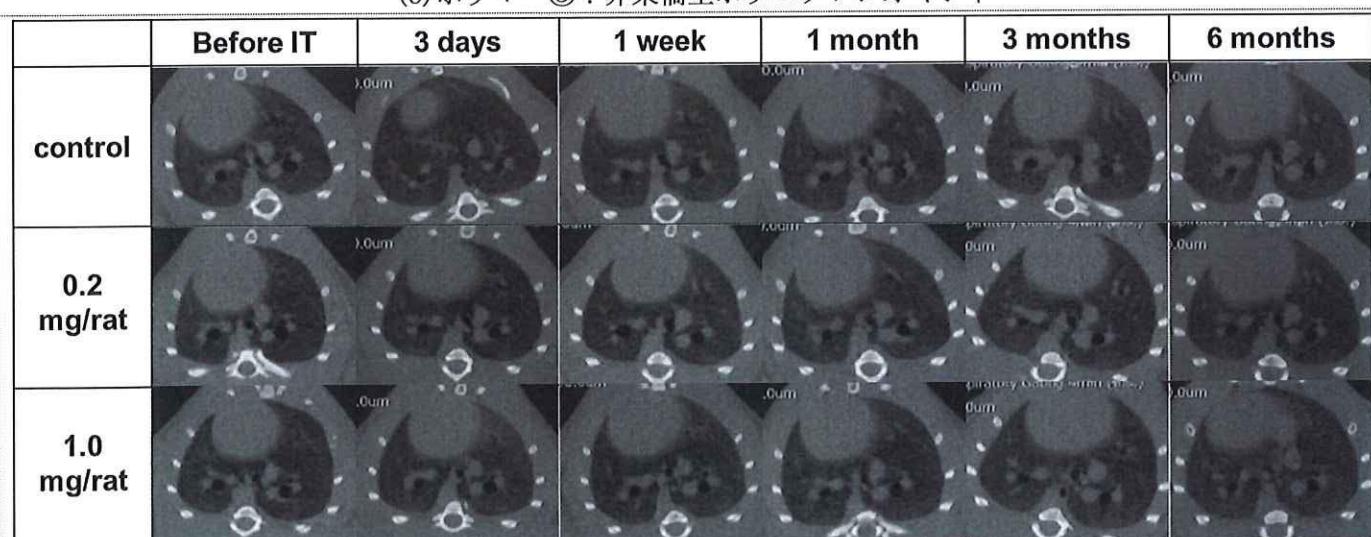
(A) ポリマー①：非架橋型ポリアクリル酸（分子量大）



(B) ポリマー②：非架橋型ポリアクリル酸（分子量小）



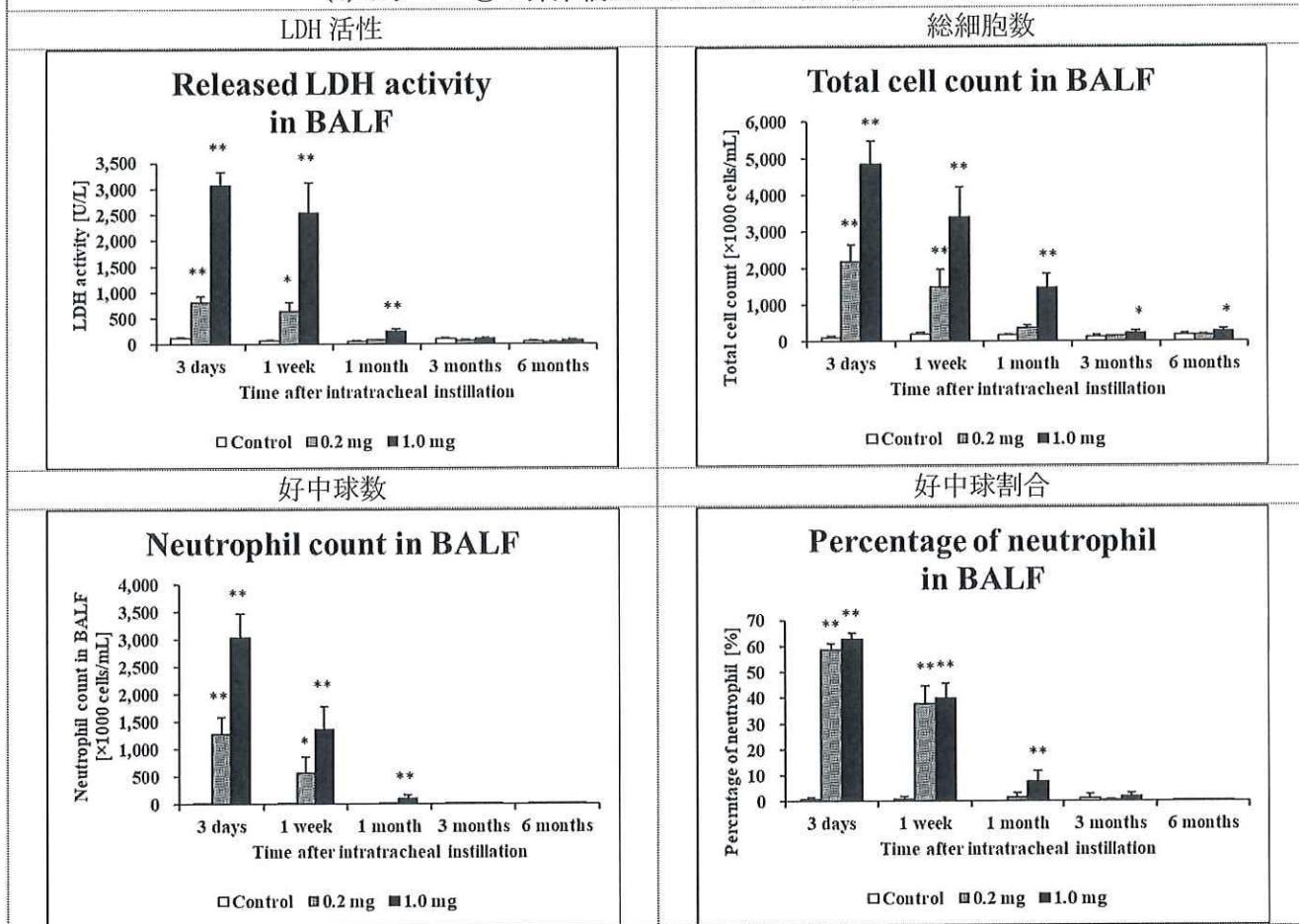
(C) ポリマー③：非架橋型ポリエチレンオキシド



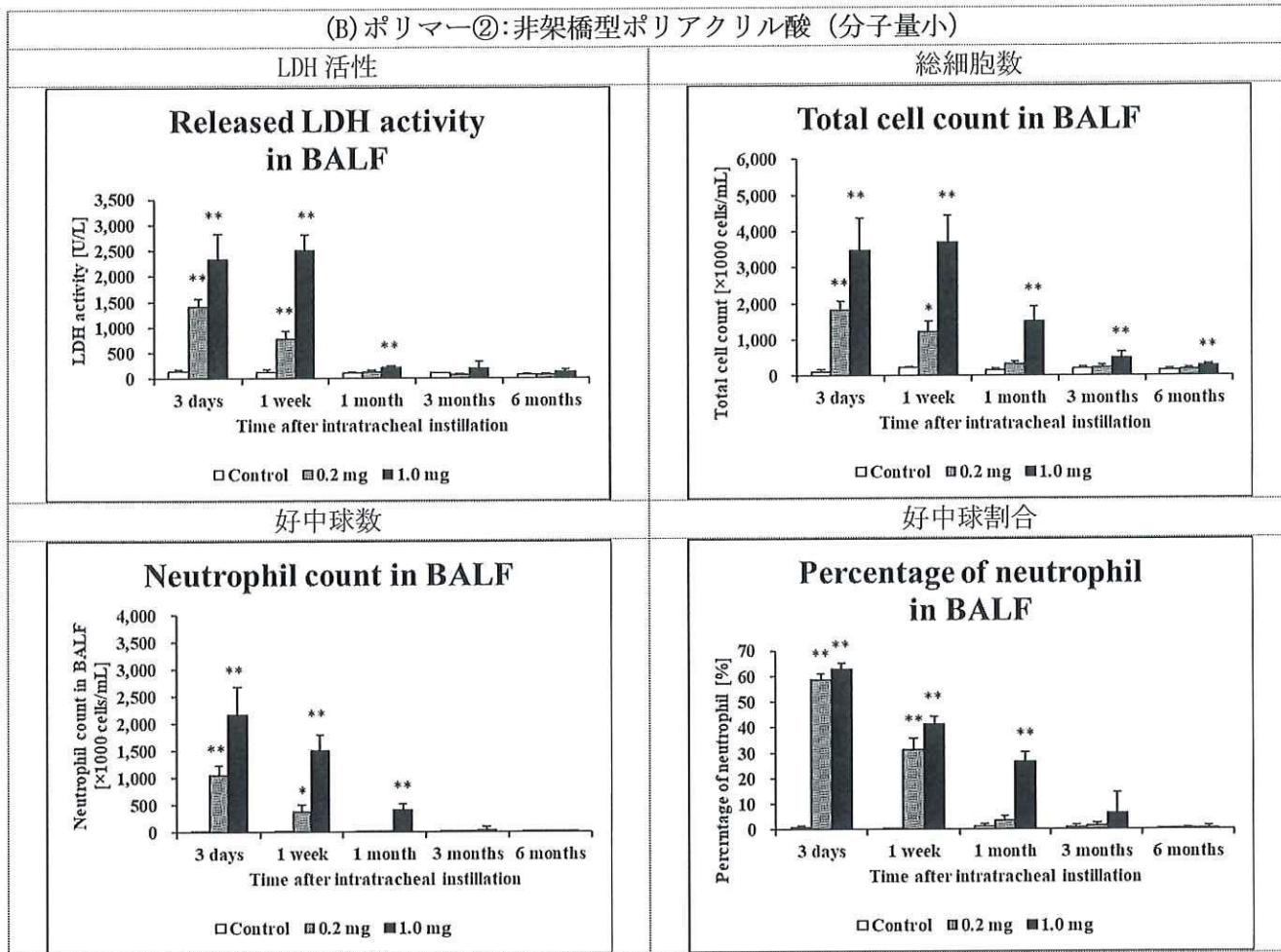
Before IT : Before intratracheal instillation (気管内注入前)

図3 気管支肺胞洗浄液の細胞分画測定

(A) ポリマー①：非架橋型ポリアクリル酸（分子量大）

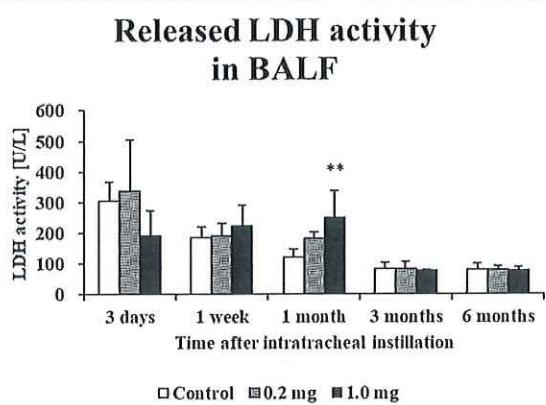


(B) ポリマー②: 非架橋型ポリアクリル酸 (分子量小)

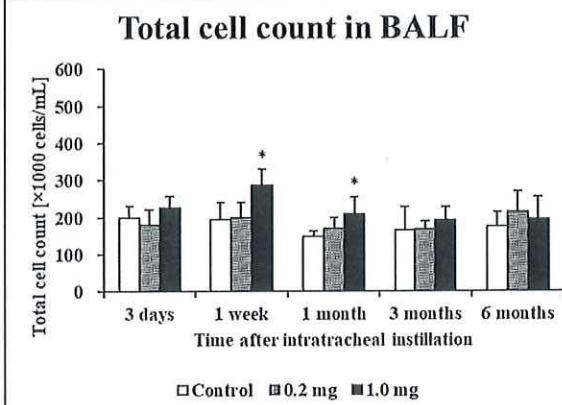


(C) ポリマー③: 非架橋型ポリエチレンオキシド

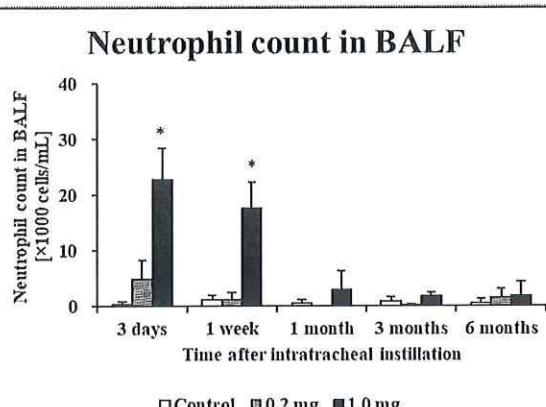
LDH 活性



総細胞数



好中球数



好中球割合

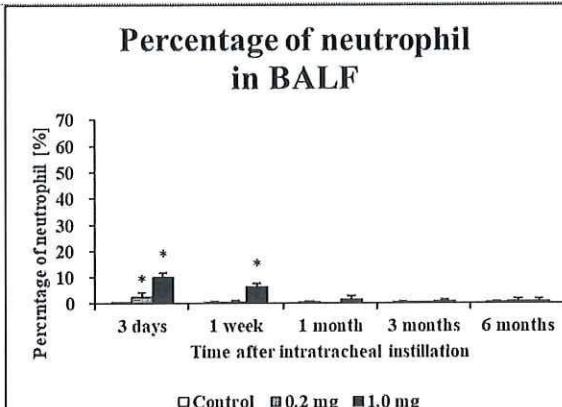
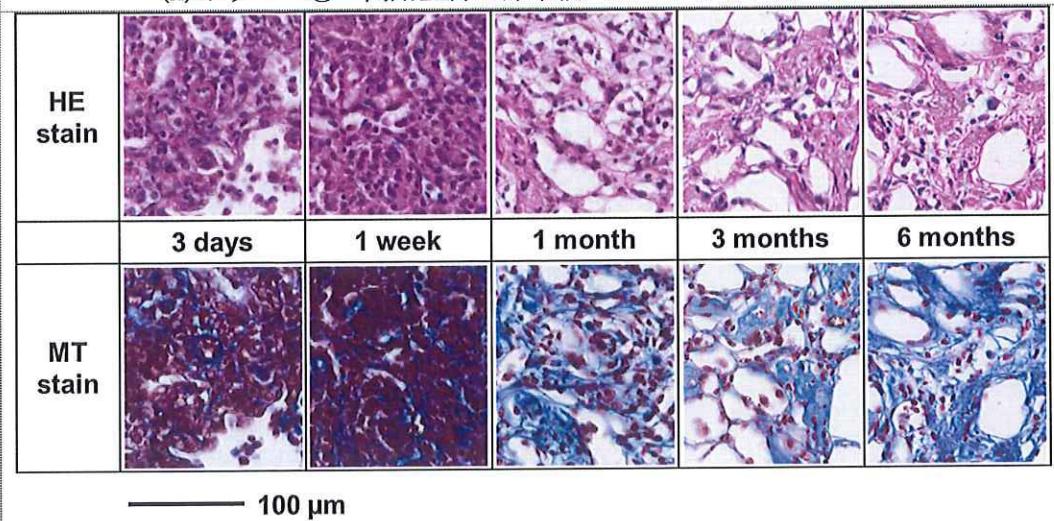
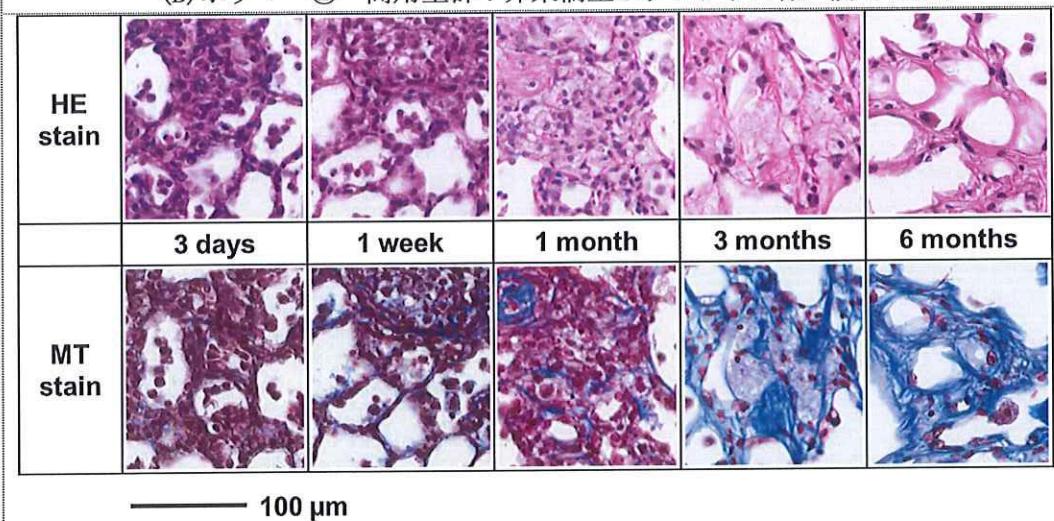


図4 肺病理組織

(A) ポリマー① 高用量群：非架橋型ポリアクリル酸（分子量大）



(B) ポリマー② 高用量群：非架橋型ポリアクリル酸（分子量大）



(C) ポリマー③ 高用量群：非架橋型ポリエチレンオキシド

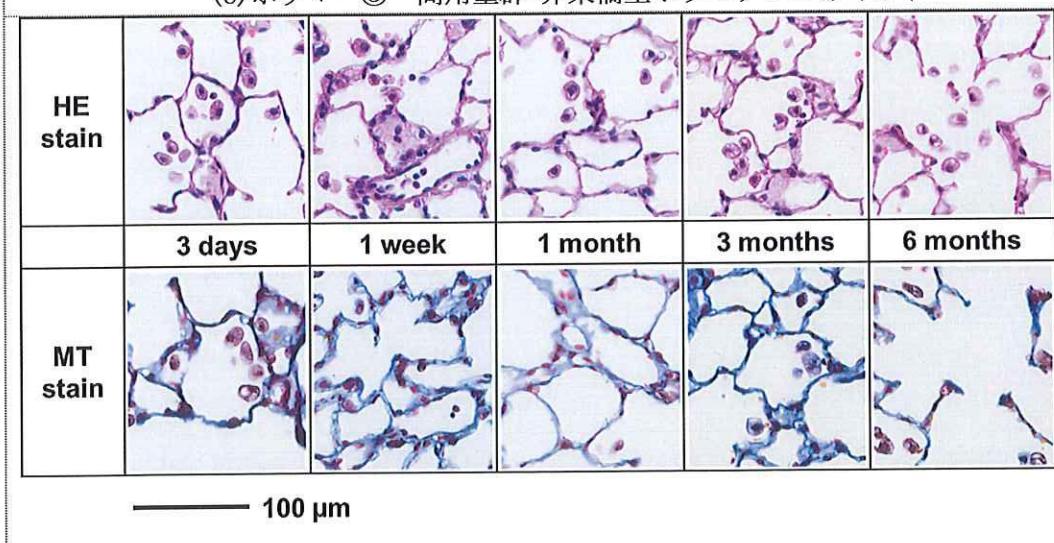
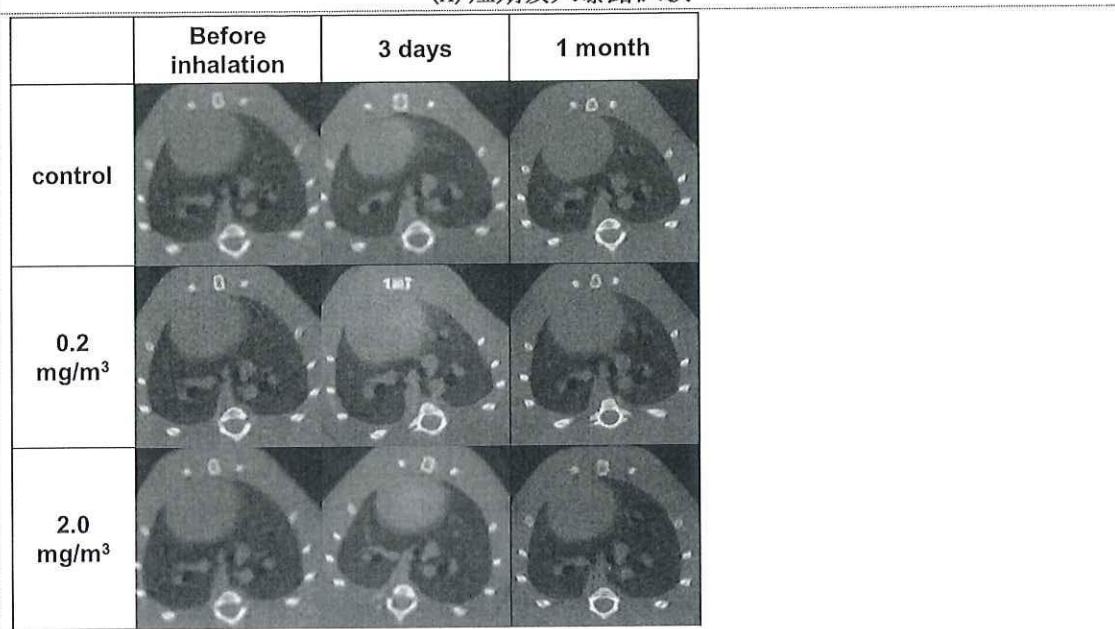
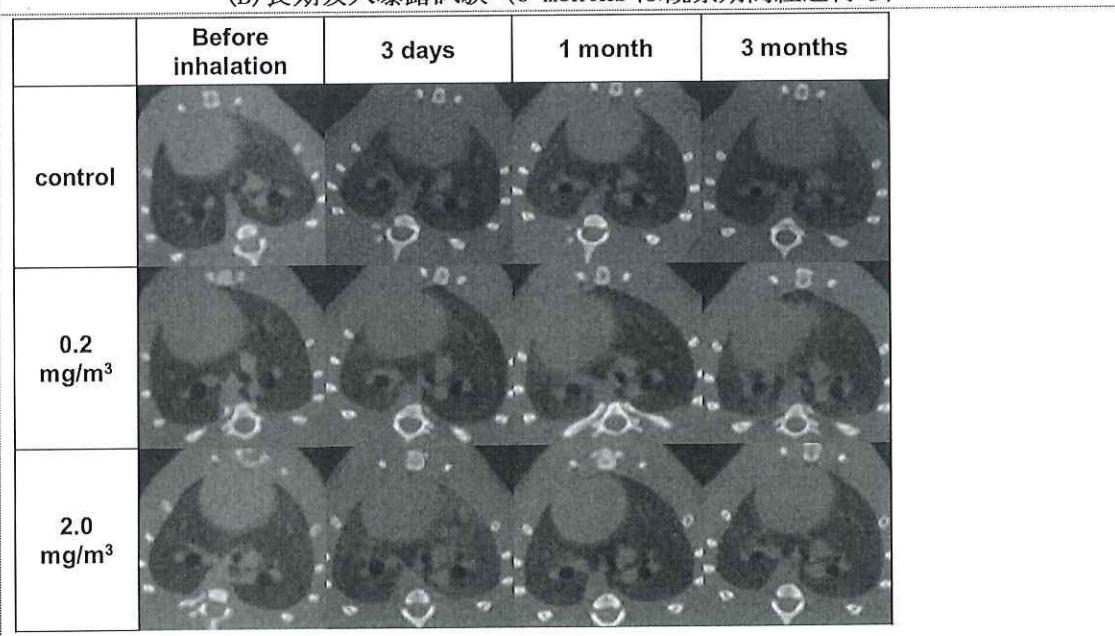


図5 3DマイクロCT

(A)短期吸入曝露試験



(B)長期吸入曝露試験 (6 months は観察期間経過待ち)

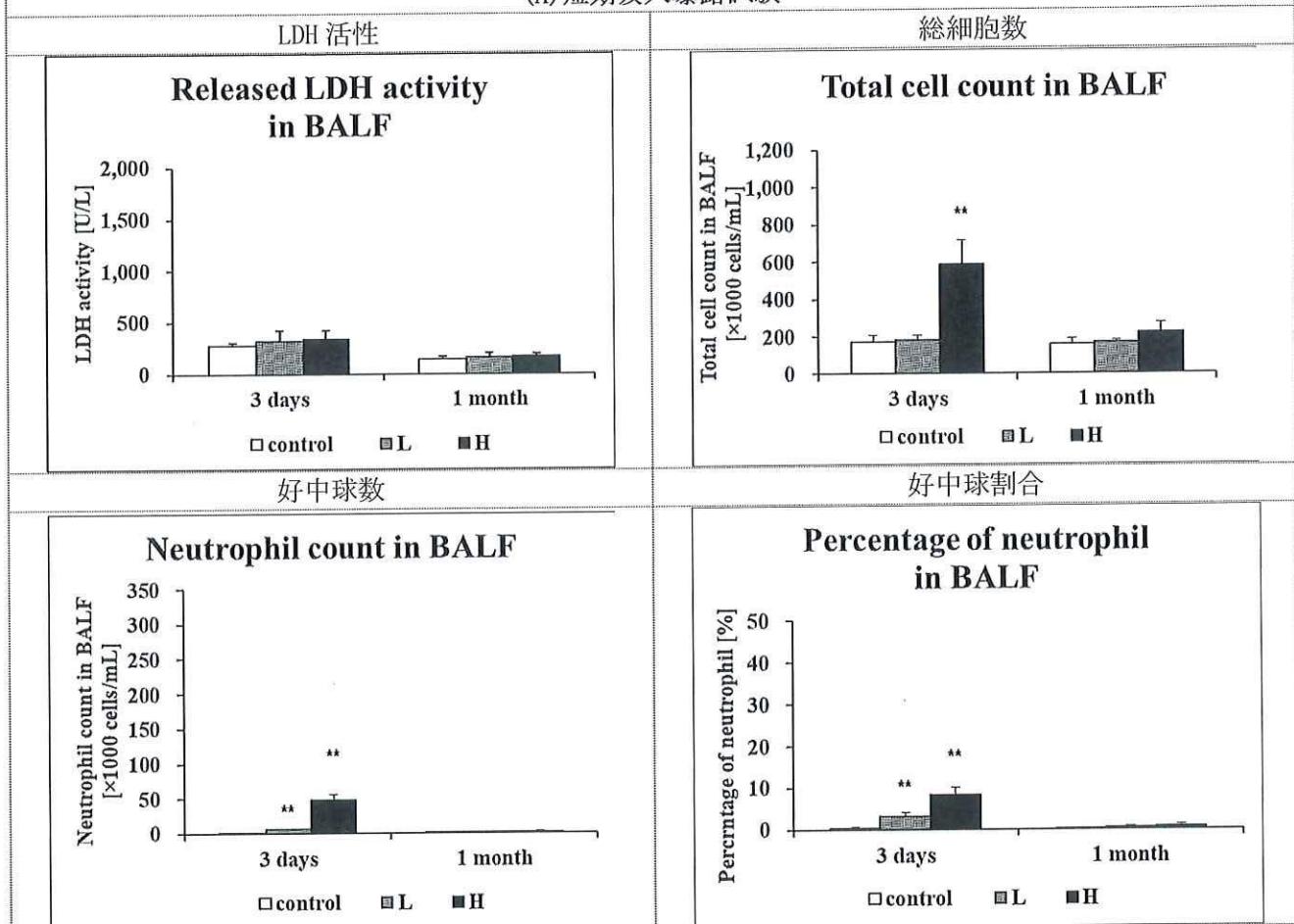


※短期吸入曝露試験 ; L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.13 mg/m<sup>3</sup>

※長期吸入曝露試験 ; L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.40 mg/m<sup>3</sup>

図6 気管支肺胞洗浄液の細胞分画測定

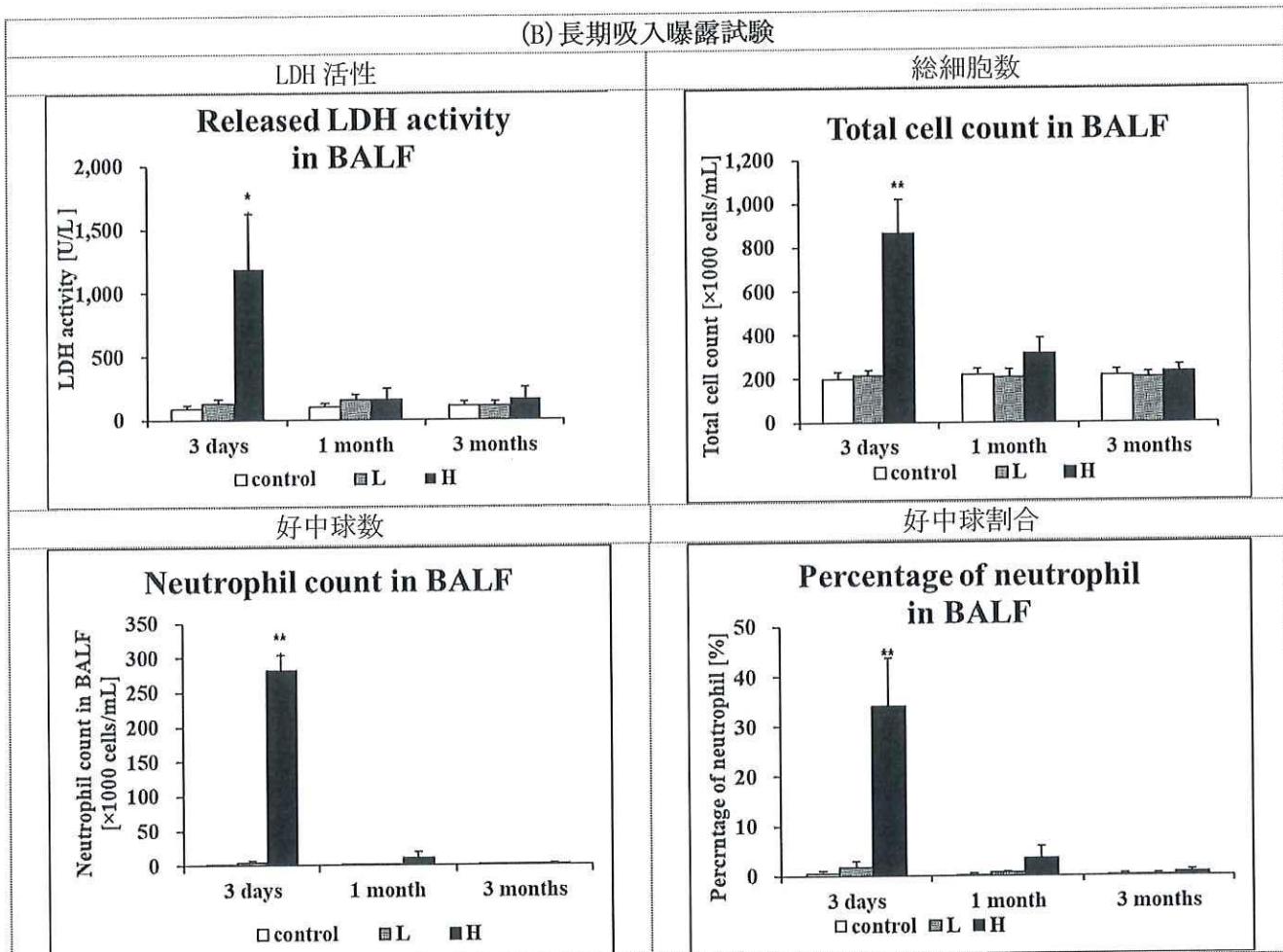
(A) 短期吸入曝露試験



※短期吸入曝露試験 ; L:  $0.26 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、H:  $2.13 \text{ mg}/\text{m}^3$

※長期吸入曝露試験 ; L:  $0.26 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、H:  $2.40 \text{ mg}/\text{m}^3$

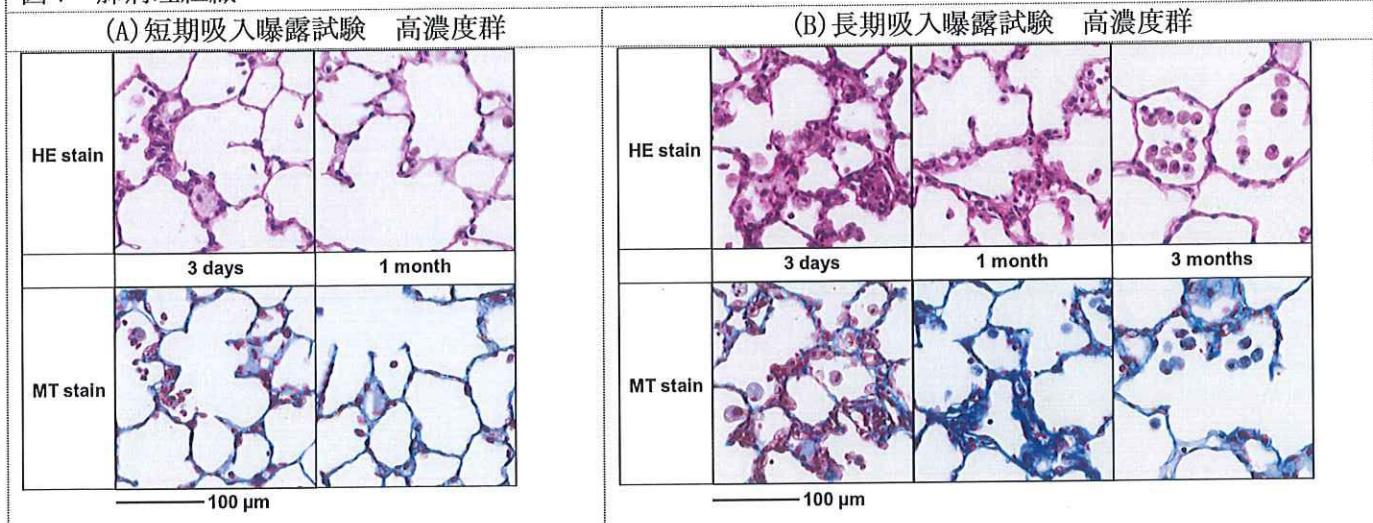
(B) 長期吸入曝露試験



※短期吸入曝露試験；L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.13 mg/m<sup>3</sup>

※長期吸入曝露試験；L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.40 mg/m<sup>3</sup>

図7 肺病理組織



※短期吸入曝露試験 ; L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.13 mg/m<sup>3</sup>

※長期吸入曝露試験 ; L: 0.26 mg/m<sup>3</sup>、H: 2.40 mg/m<sup>3</sup>

別紙4 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishida C, Tomonaga T, Izumi H, Wang KY, Higashi H, Ishidao T, Takeshita JI, Ono R, Sumiya K, Fujii S, Mochizuki S, Sakurai K, Yamasaki K, Yatera K, Morimoto Y.	Inflammogenic effect of polyacrylic acid in rat lung following intratracheal instillation	Part Fibre Toxicol.	19(1)	8	2022
Tomonaga T, Izumi H, Nishida C, Kato K, Yatera K, Kuroda E, Morimoto Y.	Suppression of Airway Allergic Reactions by a Photocatalytic Filter Using Mouse Model.	Toxics.	10(1)	40	2022
Morimoto Y, Nishida C, Tomonaga T, Izumi H, Yatera K, Sakurai K, Kim Y.	Lung disorders induced by respirable organic chemicals.	J Occup Health.	63(1)	e12240	2021
Mochizuki S, Miyamoto N, Sakurai K.	Oligonucleotide delivery to antigen presenting cells by using schizophyllan.	Drug Metab Pharmacokinet.	42	100434	2022
Tamadate T, Higashi H, Seto T, Hogan CJ Jr.	Calculation of the ion-ion recombination rate coefficient via a hybrid continuum-molecular dynamics	J Chem Phys.	152(9)	094306	2020
Higashi H, Maejima K, Yoshikawa T, Kumita M, Seto T, Otani Y	Crystallinity of Carbon Nanoparticles Generated by Laser Ablation in Supercritical Carbon Dioxide	J Chem Eng Japan	54(5)	266-275	2021
Tamadate T, Higashi H, Hogan CJ, Seto T.	The charge reduction rate for multiply charged polymer ions via ion-ion recombination at atmospheric pressure.	Phys Chem Chem Phys.	22(43)	25215-25226	2020
Nishida C, Izumi H, Tomonaga T, Takeshita JI, Wang KY, Yamasaki K, Yatera K, Morimoto Y.	Predictive Biomarkers for the Rankingof Pulmonary Toxicity of Nanomaterials.	Nanomaterials (Basel).	10 (10)	2032	2020
Tomonaga T, Izumi H, Oyabu T, Lee BW, Kubo M, Shimada M, Noguchi S, Nishida C, Yatera K, Morimoto Y.	Assessment of Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractants as Biomarkers for Predictionof Pulmonary Toxicity of Nanomaterials.	Nanomaterials (Basel).	10 (8)	1563	2020
Tomonaga T, Izumi H, Yoshiura Y, Marui T, Wang KY, Nishida C, Yatera K, Morimoto Y.	Long-term observation of pulmonary toxicity of toner with external additives following a single intratracheal instillation inrats.	J Occup Health	62 (1)	e12146	2020

Sakamoto S, Kataoka K, Kondoh Y, Kato M, Okamoto M, Mukae H, Bando M, Suda T, <u>Yatera K</u> , Tanino Y, Kishaba T, Hattori N, Taguchi Y, Saito T, Nishioka Y, Kuwano K, Kishi K, Inase N, Sasaki S, Takizawa H, Johkoh T, Sakai F, Homma S; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.	Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial.	Eur Respir J.	57 (1)	2000348	2021
<u>Yatera K</u> , Mukae H.	Drastic change in the lung microbiome induced by mechanical ventilation.	Respir Investig.	S2212-5345 (20)	30116-30117	2020
Naito K, Noguchi S, <u>Yatera K</u> , Kawanami T, <u>Yamasaki K</u> , Fukuda K, Ikegami H, Akata K, Kido T, Sakamoto N, Saito M, Mukae H.	Coinfection With Multiple Nontuberculous Mycobacteria as a Possible Exacerbating Factor in Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis: Clone Library Analysis Using the 16S Ribosomal RNA Gene.	Chest.	8 (6)	2304-2313	2020
Hata R, Kawanami T, Noguchi S, Fukuda K, Akata K, <u>Yamasaki K</u> , Saito M, <u>Yatera K</u> , Mukae H.	Clinical characteristics of patients with bacterial pleuritis in the presence of Streptococcus anginosus group and obligate anaerobes detected by clone library analysis.	Clin Respir J.	14 (3)	267-276	2020
Arimura-Omori M, Kiyohara C, Yanagihara T, Yamamoto Y, Ogata-Suetsugu S, Harada E, Hamada N, Tsuda T, Takata S, Shimabukuro I, Nagata N, <u>Yatera K</u> , Torii R, Okamoto M, Fujita M, Nakanishi Y.	Association between Telomere-Related Polymorphisms and the Risk of IPF and COPD as a Precursor Lesion of Lung Cancer: Findings from the Fukuoka Tobacco-Related Lung Disease (FOLD) Registry.	Asian Pac J Cancer Prev.	21 (3)	667-673	2020
Takahashi R, Fujii S, <u>Akiba I</u> , <u>Sakurai K</u>	Scattering Form Factor of Block Copolymer Micelles with Corona Chains Discretely Distributed on the Core Surface.	J Phys Chem B.	124 (28)	6140-6146	2020
Matsuno J, Kanamaru T, Arai K, Tanaka R, Lee JH, Takahashi R, <u>Sakurai K</u> , Fujii S	Synthesis and characterization of nanoemulsion-mediated corecrosslinked nanoparticles, and in vivo pharmacokinetics depending on the structural characteristics.	J Controll Release.	324 (10)	405-412	2020
Fujii S, Rika Miyake, Campo Ld, Lee JH, <u>Takahashi R</u> , <u>Sakurai K</u>	Structural Polymorphism of Resorcinarene Assemblies.	Langmuir.	36 (22)	6222-6227	2020
Fujii S, Kuroyanagi S, Shimada N, Matsuno J, Lee JH, Takahashi R, Maruyama A, <u>Sakurai K</u>	Bundling Process of Citrulline Polypeptides upon UCST-Type Phase Separation.	J Phys Chem B.	124 (20)	4036-4043	2020

Tanaka R, Arai K, Matsuno J, Soejima M, Lee JH, Takahashi R, Sakurai K, Fujii S	Furry nanoparticles: synthesis and characterization of nanoemulsion-mediated core crosslinked nanoparticles and their robust stability <i>in vivo</i> .	Polym Chem.	11 (27)	4408-4416	2020
Takahashi R, Miwa S, Rössel C, Fujii S, Lee JH, Schacher FH, Sakurai K	Polymersome formation induced by encapsulation of water-insoluble molecules with in ABC triblock terpolymers.	Polymer Chemistry.	11 (20)	3446-3452	2020
Takahashi R, Doi K, Fujii S, <u>Sakurai K</u> .	Flower Necklaces of Controllable Length Formed From N-(2-Hydroxypropyl) Methacrylamide-Based Amphiphilic Statistical Copolymers.	Langmuir.	36 (39)	11556-11563	2020
Sumiya K, Matsunaga T, Tanaka M, <u>Mochizuki S</u> , Sakurai K	Oligo-DNA Stoichiometrically Binds $\beta$ -1, 3-Glucan with the Best Fit Length.	Biomacromolecules.	21 (12)	4823-4834	2020
Doan VT, Takano S, Doan NAT, Nguyen PTM, Nguyen VAT, Pham HTT, Nakazawa K, Fujii S, Sakurai K.	Anticancer efficacy of cyclodextrin-based hyperbranched polymer nanoparticles containing alpha-mangostin.	Polymer J.	53	481-492	2021
Takano S, Islam W, Nakazawa K, Maeda H, <u>Sakurai K</u> , Fujii S.	Phosphorylcholine-Grafted Molecular Bottlebrush–Doxorubicin Conjugates: High Structural Stability, Long Circulation in Blood, and Efficient Anticancer Activity.	Biomacromolecules.	22 (3)	1186-1196	2021

発行元  
〒807-8555  
福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1番1号  
産業医科大学 医学部 呼吸器内科学  
TEL : 093-691-7453  
FAX : 093-602-9373  
E-mail : k2684@med.uoeh-u.ac.jp