

労災疾病臨床研究事業費補助金研究結果報告書（概要）

令和 4 年 5 月 31 日

厚生労働大臣 殿

交付決定日及び文書番号：令和 3 年 4 月 1 日 基発 0401 第 19 号

【研究課題名】（課題番号）：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）

【研究代表者】：矢寺 和博（産業医科大学 医学部 教授）

【研究実施期間】：令和 3 年 4 月 1 日から 令和 4 年 3 月 31 日まで
（ 3 ）年計画の（ 2 ）年目

【研究目的】：「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）の気管内注入試験・吸入ばく露試験や、物理化学的特性の分析により、1) 肺有害性（特に線維化能や腫瘍能）の評価、2) 有害性に関わる物理化学的特性の特定、3) 有害性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、ばく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。

【研究方法】：

＜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。

＜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。
- ・ 用量は、低用量群0.2 mg/rat、高用量群1.0 mg/ratとし、いずれの実験系においても、対照群には蒸留水を気管内注入した。
- ・ 気管内注入後、定期的（3日後、1週後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後）に解剖を行い、肺内の炎症や線維化を検討した。

＜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/m³、高濃度群2.0 mg/m³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。

＜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。

【研究成果】：

＜曝露物質の物性評価＞

- ・ ポリマー③の重量平均分子量（Mw）は 7.63×10^5 、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 5.13×10^5 、慣性半径（Rg）は69.5 nm、各曝露濃度における空気動学的直径（MMAD）はそれぞれ、2.0 μm（0.2 mg/m³）、2.1 μm（2.0 mg/m³）、2.2 μm（10 mg/m³）であった。

＜気管内注入試験＞

- ・ 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は1ヶ月後まで持続し、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週間後、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〉

- ・ 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。

【結論】：

- ・ 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/m³の濃度では、持続炎症や線維化は引き起こさず、2.0 mg/m³の濃度では、持続炎症と一過性の線維化を認めた。

【今後の方針】：引き続き実験を継続し、アクリル酸系ポリマーの肺障害性（特に線維化能や腫瘍能）の評価、肺障害性に関わる物理化学的特性の特定、および肺障害性の機序の解明を行う。