

防災疾病臨床研究事業費補助金研究結果報告書（概要）

令和 5 年 5 月 31 日

厚生労働大臣 殿

【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 4 年 4 月 1 日から 令和 5 年 3 月 31 日まで
（ 3 ）年計画の（ 3 ）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】：

〈ばく露物質の物性評価〉

- ・ 複数のアクリル酸系・非アクリル酸系ポリマーの合成および物理化学的特性を評価し、ばく露物質の選定を行った。
- ・ 北九州市立大学グループにおいて、分子量が異なるポリアクリル酸系ポリマーを RAFT 重合により合成した。合成したポリマーの重量平均分子量 (Mw) と慣性半径 (Rg) とを、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) と多角度光散乱検出器 (MALS) の組み合わせ (GPC-MALS) を用いて測定した。
- ・ 吸入ばく露試験に用いたポリマーA の空気動学的直径 (MMAD) は、ローボリュームエアサンプラーを用いて行った。

〈気管内注入試験〉

- ・ 北九州大学グループで RAFT 重合により合成した非架橋型ポリアクリル酸ナトリウム（ポリマー④）を蒸留水に懸濁し、2用量でラットに気管内注入した。対照群には、分散媒である蒸留水を投与した。注入 3 日後、1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に解剖を行った。

〈肺組織の遺伝子解析〉

- ・ アクリル酸系ポリマーの肺障害性と架橋の関係を調べるため、架橋以外の物理化学的特性に差異がない、異なるポリアクリル酸を用いて比較を行った。
- ・ 非架橋型ポリアクリル酸であるポリマー①を気管内注入した肺組織と、これまで我々が行った架橋型ポリアクリル酸であるポリマーA（架橋 0.1%以下）を気管内注入した肺組織を用いて、肺障害性の比較や遺伝子発現のプロファイルを調べた。

〈吸入ばく露試験〉

〈ラット〉

- ・ 市販の架橋型ポリアクリル酸（ポリマーA）をラットに吸入ばく露させた。
- ・ ばく露濃度は、低濃度群 0.2 mg/m³、高濃度群 2.0 mg/m³とし、対照群には大気を吸入させた。ばく露期間は、5 日間と 13 週間とした。今年度は、長期吸入ばく露終了 6 ヶ月後の解剖を行った。（短期吸入ばく露終了 3 日後、1 ヶ月後の解剖、ならびに、長期吸入ばく露終了 3 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後の解剖は前年度までに終了している）。

〈マウス（クラブ細胞除去モデル）〉

- ・ 市販の架橋型ポリアクリル酸（ポリマーA）をマウスに吸入ばく露させた。
- ・ ばく露濃度は、低濃度群 0.2 mg/m³、高濃度群 2.0 mg/m³とし、対照群には大気を吸入させた。ばく露期間は 13 週間とした。各群において、クラブ細胞除去なし群とクラブ細胞除去あり群を設けた。吸入ばく露終了の 3 日後、1 ヶ月後、3 か月後、6 ヶ月後に解剖を行った。

- ・ クラブ細胞の除去は、ナフタレン 200 mg/kg（コーン油に溶解）を、吸入ばく露開始の前日から 3 週間毎に腹腔内注射を行う方法を用いて行った。クラブ細胞除去なし群には、コーン油のみを同様のスケジュールで腹腔内注射した。

【研究成果】：

〈ばく露物質の物性評価〉

- ・ 今年度に開始した気管内注入試験に用いた非架橋型ポリアクリル酸ナトリウム（ポリマー④）の重量平均分子量（Mw）は 6.17×10^5 、慣性半径（Rg）は 60.1 nm であった。
- ・ ラットおよびマウスの吸入ばく露試験に用いた架橋型ポリアクリル酸（ポリマーA）の Mw は 7.65×10^5 、Rg は 97.7 nm であった。
- ・ 吸入ばく露試験に用いた架橋型ポリアクリル酸（ポリマーA）の空気動学的直径（MMAD）は、ラットの吸入ばく露試験では、2.0 μm （設定濃度 0.2 mg/m³）、2.1 μm （設定濃度 2.0 mg/m³）であった。

〈気管内注入試験〉

- ・ ポリマー④の気管内注入試験において、ばく露群においては、注入 3 日後から 1 ヶ月後まで、好中球およびマクロファージ主体の炎症が持続し、3 ヶ月以降は炎症は消退傾向であった。また、注入 3 日後から 1 ヶ月後まで、線維化が持続し、3 ヶ月後には線維化はほぼ消退した。これらの所見はいずれも用量依存性であった。
- ・ ポリマー④（非架橋型ポリアクリル酸）の気管内注入試験では、同程度の分子量でかつ同じアクリル酸系ポリマーであるポリマー①（非架橋型ポリアクリル酸）の気管内注入試験の結果と比較して、線維化の持続期間が短く、本研究の結果では、肺障害性は、ポリアクリル酸 > ポリアクリル酸ナトリウムであった。このことから、アクリル酸系ポリマーの肺障害性には、ポリマーの構成成分が影響する可能性が考えられた。

〈肺組織の遺伝子解析〉

- ・ その結果、ポリマーA は、ポリマー①よりも、細胞傷害性や線維化が強く、0.1%以下の架橋度では線維化などの肺障害性が増強することが示唆された。
- ・ ポリマーA を気管内注入した肺組織を用いた mRNA のマイクロアレイでは、アポトーシスや PI3K-AKT 経路に関連する遺伝子発現の上昇を認めた。

〈吸入ばく露試験〉

〈ラット〉

- ・ 長期吸入ばく露終了 6 ヶ月後の時点において、対照群を含む全群において、軽微な炎症を認めた。線維化はいずれの群においても認めなかった。

〈マウス（クラブ細胞除去モデル）〉

- ・ 観察期間（6 ヶ月間）を通して、クラブ細胞除去あり群では、クラブ細胞除去なし群と比較して、炎症や線維化が強い傾向にあった。
- ・ クラブ細胞除去なし群では、吸入ばく露終了 3 日後の低濃度群と 3 ヶ月後の高濃度群でのみ軽度の炎症を認めた。線維化は、吸入ばく露終了 1 ヶ月後の低濃度群でごくわずかに認めたのみであった。
- ・ クラブ細胞除去あり群では、炎症は、対照群含めた全群で、吸入ばく露終了 3 日後から 6 ヶ月後までの間認めた。線維化は、3 日後の対照群を除き、全群の各観察ポイントにおいて認めた。ただし、全般的に軽度であった。これらの所見において、濃度依存性は一定ではなかった。

【結論】：

- ・ アクリル酸系ポリマーの肺障害には、ポリマーの構成成分が関与することが示唆された。
- ・ 架橋度 0.1%以下の架橋型ポリアクリル酸では、非架橋型ポリアクリル酸と比較して、細胞傷害性や線維化が強かった。
- ・ 架橋型ポリアクリル酸の NOAEL は、0.2 mg/m³ と考えた。
- ・ クラブ細胞を除去することで、架橋型ポリアクリル酸による肺の炎症、線維化が増強したが、クラブ細胞と肺の炎症、線維化、腫瘍形成に関してはより長期的な検討を要する。

【今後の展望】：

- ・ 引き続き実験を継続し、長期観察の結果も踏まえつつ、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。