

令和元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 (190301-01)  
研究結果概要

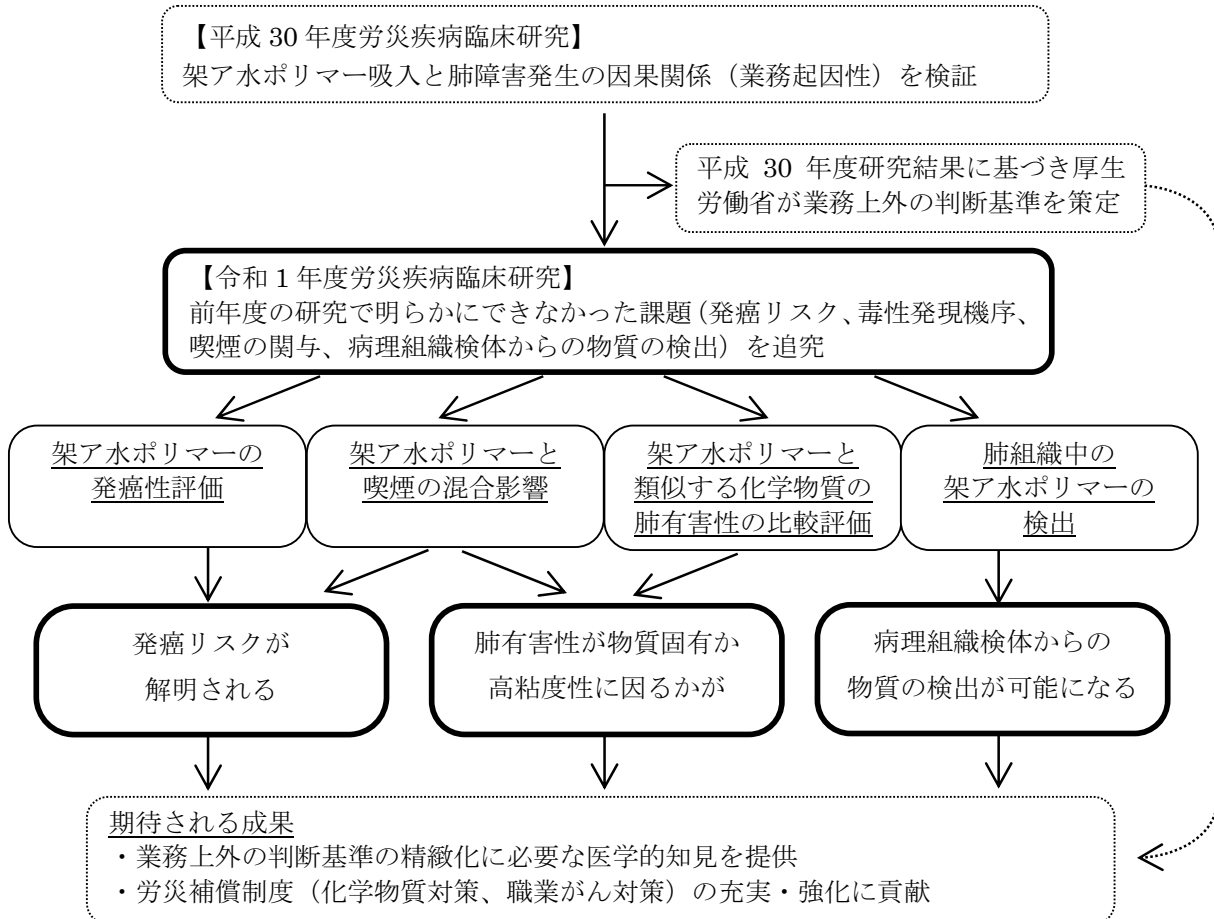
研究代表者	須賀万智	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
研究分担者	木戸尊將	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	吉岡 亘	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	与五沢真吾	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	岡野 孝	(東京慈恵会医科大学・化学研究室)
研究協力者	柳澤裕之	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	羽野 寛	(東京慈恵会医科大学・病理学講座)
	横山昌幸	(東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター)
	関 良子	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	菅谷ちえ美	(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
	蜂須賀英梨	(東京慈恵会医科大学大学院)
	大越裕人	(東京慈恵会医科大学大学院)

## 1 研究目的

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物 (以下、架ア水ポリマー) を製造する工場で発生した肺障害について、昨年度、労災疾病臨床研究事業費補助金を受けて、業務起因性を実験と疫学の両面から検証する研究を進めた。本研究では、昨年度の研究で明らかにできなかった1) 組織中の物質の検出、2) 毒性発現機序、3) 喫煙の関与、4) 発癌リスクを検討した。

## 2 研究方法

本研究の流れを下図に示す。当該工場との研究協力協定に基づき、当該工場より資料提供を受け、ラットを用いた気管内投与試験と培養細胞を用いた変異原性試験を実施した。



### 3 研究結果

#### 1) 組織中の架ア水ポリマーの検出 (木戸、吉岡、与五沢)

架ア水ポリマーをウサギに投与し、抗血清（ポリクローナル抗体）を作成した。血清から精製した抗体を用いて曝露試験のラット肺組織の免疫組織染色を行った結果、肺腔内に架ア水ポリマーを検出した。

#### 2) 肺線維化に至る分子生物学的機序 (木戸、羽野、蜂須賀、菅谷)

架ア水ポリマーを雄F344ラットに単回気管内投与し、肺組織内の病理学的変化を免疫組織染色で観察した。傷害部位で1週間後にM1、M2マクロファージの集簇と、線維化に関わるTGF- $\beta$ 1、fibronectin、collagen type 1の増加を認めた。M2マクロファージは1、3、6ヶ月後も増加状態が持続し、collagen type 1は1ヶ月後以降に減少した。いずれも変化の程度は投与量に依存した。架ア水ポリマーが線維化を生じる機序はTGF- $\beta$ 1を介した線維芽細胞の誘導によることが明らかになった。

#### 3) 架ア水ポリマーと類似する化学物質の肺有害性の比較評価 (木戸、岡野、羽野、横山、菅谷)

架ア水ポリマーの比較対象として、増粘剤として使用され、架橋構造を持たない水溶性高分子化合物3種類（ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシセルロース）を選定し、雄F344ラットに単回気管内投与し、気管支肺胞洗浄液と肺組織の変化を経時的に観察した。被験物質3種類のうちポリアクリル酸ナトリウムで1、3ヶ月後に炎症反応を認めた。ただし、炎症性変化は架ア水ポリマーよりもずっと穏やかで、線維化は認められなかった。化学構造の相違から検討した結果、COOH基を多く含むポリアクリル酸は生体反応を誘発しやすい性質を持ち、更に架橋構造を得たことでヒドロゲルとして組織中に長く止まり、その性質が増強されると推察された。

#### 4) 架ア水ポリマーと喫煙の混合影響 (吉岡、与五沢、羽野、大越、関)

架ア水ポリマー、煙草主流煙抽出物、両者の混合液を雄F344ラットに単回気管内投与し、気管支肺胞洗浄液と肺組織の変化を経時的に観察した。架ア水ポリマーを投与された2群（架ア水ポリマー単独曝露群、複合曝露群）で肺組織の炎症・線維化を認め、薬物代謝酵素Cyp1a1とCyp1b1の発現が低下した。煙草主流煙抽出物の単回投与によって炎症・線維化を相乗的に高める効果は認められなかった。

#### 5) 架ア水ポリマーの発癌性評価 (与五沢、関)

チャイニーズハムスター肺由来CHL細胞とヒト肺由来A549細胞を用いてin vitro小核試験とリン酸化ヒストンH2AXアッセイを実施した。両細胞とも試験結果はいずれも陰性で、架ア水ポリマー自体の変異原性は認められなかった。

### 4 結論

架ア水ポリマーはTGF- $\beta$ 1を介した線維芽細胞の誘導によって肺に線維化を生じることが明らかになった。また、COOH基を多く含むポリアクリル酸は生体反応を誘発しやすい性質を持ち、更に架橋構造を得たことでヒドロゲルとして組織中に長く止まり、その性質が増強されると推察された。

### 5 今後の展望

本研究は単年度の研究であり、線維化を母地とした発癌の可能性をin vivo実験によって評価できなかった。また、架橋構造が肺有害性を決定づけることが明らかになったが、どの程度の架橋度から問題になるかを追究できなかった。架ア水ポリマーの肺有害性については、今後も研究を継続し、課題解決に取り組む必要がある。

以上