

氏名(本籍)	にしむら いずみ 西村 泉(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2429号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	ガス状および粒子状物質の吸入曝露による肺の生体防御機構に関する考察
主査	筑波大学併任教授 理学博士 小林 隆 弘 (国立環境研究所)
副査	筑波大学教授 医学博士 三澤 章 吾
副査	筑波大学教授 医学博士 竹尾 恵 子
副査	筑波大学併任教授 理学博士 持立 克 身 (国立環境研究所)
副査	筑波大学講師 医学博士 内田 義 之

論文の内容の要旨

(目的)

酸化性ガス状物質である二酸化炭素(NO_2)が、本来酸化力の弱い粒子状物質である石炭(CFA)の同時曝露によりどのように修飾されるかを、肺の生体防御系の変化から明らかにすることを目的とした。

(方法)

ゴールデンハムスターを様々な濃度の NO_2 とCFAに単独・複合曝露し、肺の生化学的変化等を検討した。

NO_2 単独亜急性曝露(14ppm, 14日間)を行い、生理学的反応(臓器重量, 呼吸数)や肺サーファクタントと肺実質組織の脂質性状(肺のリン脂質量および脂肪酸組成)に対する酸化的作用を検討した。また、CFA単独亜急性曝露(5, 50mg/m³, 14日間)を行い肺の防御反応や炎症(肺内遊出細胞組成およびその代謝活性)が起きない曝露濃度について検討した。上記の検討をもとに、CFAの単独慢性曝露(2mg/m³, 180日間)を行い肺脂質性状(リン脂質量および脂肪酸組成)の変化を検討した。

また、複合曝露による肺脂質の酸化促進作用とそれに対抗する生体防御系の反応を明らかにする目的で、 NO_2 とCFAの同時複合慢性曝露(4ppm NO_2 + 2mg/m³CFA, 90日間)を行い、過酸化脂質, 抗酸化物質, ならびに抗酸化系酵素およびエネルギー産生系の酵素活性を測定した。さらに、低濃度長期曝露における肺の反応を明らかにする目的で、複合慢性曝露(4ppm NO_2 + 2mg/m³CFA, 180日間)を行い、亜急性と同様の測定を行った。

(結果)

NO_2 単独亜急性曝露では肺水腫や呼吸・体重増加といった生理的指標に一過性変動が見られ、その後、リン脂質量, 抗酸化物質である非タンパク質性SH基および過酸化脂質の増加のような肺の酸化的反応が認められた。

CFA単独亜急性曝露から炎症の起きない濃度は5mg/m³以下であり、CFAの亜急性, 慢性曝露実験で用いる濃度とした。CFAの単独慢性曝露から本来酸化力の小さいCFAの長期慢性曝露により、肺脂質量が増加し酸化され易

い性状になることが示唆された。

複合亜慢性曝露から防御系酵素活性の曝露影響には2相性（NO₂主体の前期とCFA主体の後期）があることが示唆された。

また、複合慢性曝露の結果も亜慢性曝露の場合と同様、2相性の反応であったが、NO₂が低濃度であったためNO₂に対する反応は弱く、全体としてCFA主体の反応であった。180日間の曝露終了時には複合群で肺線維化の指標が低下したが、過酸化脂質量は高値を示した。

（考察）

高濃度急性曝露ではNO₂の作用が主体的で肺水腫や炎症といった著しい変化が見られるのに対し、低濃度慢性曝露の場合顕著な影響は少なく、CFAによる抗酸化活性への影響が認められた。CFA粒子の同時曝露はNO₂曝露の作用と同様の酸化的变化を遅延的に引き起こすこと、NO₂曝露による酸化的ストレスを相加的に修飾する可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は毒性が比較的弱い粒子物質である石炭灰（CFA）が自動車の排ガス等で問題となっている酸化性ガス状物質であるNO₂の生体影響をどのように修飾するかについて肺の生体防御系の変化を指標に検討したものである。現実の問題となっている大気汚染物質の複合影響を明らかにするという点で社会的に見ても重要な実験といえる。

粒子状物質の吸入曝露は、安定した濃度を保つことが比較的難しいため、単独曝露およびガス状物質であるNO₂との複合曝露の健康影響についての知見は重要である、特に低濃度複合慢性影響の知見は貴重である。

CFAの単独慢性曝露から本来酸化力の小さいCFAの長期慢性曝露により、肺脂質量が増加し酸化され易い性状になることが示唆されたことは新しい知見であり粒子状物質に対する生体側の反応を理解する上で重要である。

また、低濃度複合慢性曝露において、CFA粒子の同時曝露はNO₂曝露の作用と同様の酸化的变化を遅延的に引き起こすこと、肺の脂質酸化という観点からNO₂曝露による酸化的ストレスに対しCFAは相加的に作用する可能性を示唆する結果を得たことは新しい知見であり、酸化力が比較的弱い粒子状物質の複合生体影響を推察する際に重要であり、評価される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。