



Title	肺の過酸化物代謝系に及ぼす大気汚染物質の影響に関する実験的研究
Author(s)	深瀬, 治
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36863
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	深瀬治
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第8829号
学位授与の日付	平成元年8月29日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	肺の過酸化物代謝系に及ぼす大気汚染物質の影響に関する実験的研究
論文審査委員	(主査)教授近藤雅臣 (副査)教授岩田平太郎 教授三村務 教授三浦喜温

論文内容の要旨

現在の大気汚染は、窒素酸化物およびオキシダントによる汚染が問題となっており、モータリゼイションの進展と相まって広域化および深刻化するものと予測される。これらの酸化性大気汚染物質の生体への影響については、呼吸器およびその他の組織の構造と機能に種々の影響を及ぼすことが明らかにされているが、大気レベルあるいはそれに近い濃度の影響については不明の点が多い。

本研究は、このことを解明する目的で、酸化性大気汚染物質の影響を受け易いと考えられる肺の還元型グルタチオン (GSH) とその酸化還元酵素系である過酸化物代謝系、peroxidative metabolic pathway (PMP) への大気汚染物質の影響について検討を行った。すなわちマウスを用いた暴露実験により、酸化性物質である O_3 および NO_2 を始めとする種々の大気汚染物質の肺 PMP への影響の有無とその量・反応関係を比較するとともにその活性変化の生理的意義について検討した。

先ず代表的なガス状汚染物質である O_3 , NO_2 , NO , CO および SO_2 繰り返し暴露の影響について検討した。その結果、0.2–3.6 ppm O_3 暴露では、暴露量に比例した肺 GSH 量の増加ならびに PMP 酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクターゼおよびグルコース-6-リン酸脱水素酵素活性の上昇 (PMP 活性上昇) が認められた。また O_3 暴露量と PMP 活性上昇率との量・反応関係から、検討した濃度以下の低濃度 O_3 による PMP 活性上昇の可能性が示唆された。6–48 ppm NO_2 暴露によっても肺 PMP 活性上昇が認められた。しかしその作用は O_3 の 1/10 程度と弱く、またある濃度以下では暴露時間を延長しても PMP 活性上昇は認められなかった。11–21 ppm NO, 490 ppm CO および 24 ppm SO_2 暴露では、肺 PMP 活性に変化は認められなかった。

粒子状物質については、Cd フュームならびに $NaNO_3$ および $NaNO_2$ エーロゾルについて検討した。

その結果 $1 - 2 \text{ mg/m}^3$ Cd フューム、1時間暴露によって肺PMP活性上昇が認められた。 $9 - 37 \text{ mg/m}^3$ NaNO_3 および $11 - 24 \text{ mg/m}^3$ NaNO_2 繰り返し暴露では、 NaNO_2 暴露群の一部に肺PMP活性上昇が認められた。一方、肺水腫起因物質も肺PMP活性上昇をもたらすことが、 $1 - (1\text{-ナフチル}) - 2 - \text{チオ尿素}$ 腹腔内投与の結果肺PMP活性上昇が起こることによって明らかにされた。

以上の結果、肺PMP活性の上昇をもたらす大気汚染物質としては酸化性物質、重金属、肺水腫起因物質などが考えられる。しかし、肺PMP活性の上昇をもたらす濃度と大気中の濃度の差が最も小さいのは O_3 、ついで NO_2 であった。なかでも O_3 は、汚染大気中の濃度に近いレベルで肺PMP活性の上昇の起こることが明らかにされた。

次に、 O_3 の作用の増強要因として考えられる運動およびガス状物質の共存が肺PMPへどのような影響を及ぼすかについて、肺GSH量増加率を指標として検討した。 O_3 繰り返し暴露時に回転ケージによる運動を負荷すると、肺GSH量増加率は運動負荷群が非負荷群を上回り、運動は O_3 の肺GSH量増加作用を増強することが明らかにされた。また NO_2 、 NO 、 CO または SO_2 暴露後 O_3 を暴露する繰り返し暴露を行うと、 O_3 の肺GSH量増加作用に NO_2 は相加的に、 SO_2 は相乗的に作用することが認められた。以上、 O_3 の肺PMP活性上昇作用は増強要因が加わることによって高められることが明らかにされた。このことは、汚染大気中のレベルでの O_3 による肺PMP活性上昇の起こる可能性をさらに高めるものと考えられた。

PMPは過酸化物を代謝する経路であることから、その活性上昇は酸化性物質に対する一種の適応反応であると推察される。肺PMP活性上昇の生理的意義を明らかにする手段として、 O_3 に対する耐性との関連に関する検討を行った。 O_3 、 NO_2 、 NO 、 CO または SO_2 繰り返し暴露後致死濃度の O_3 暴露を行い、死亡率を比較した結果では、 O_3 および NO_2 繰り返し暴露を受けた動物にのみ死亡率の減少が認められ、肺PMP活性の上昇によって耐性の獲得されたことが示された。また、 O_3 繰り返し暴露終了後増加した肺GSH量は減少するが、それとともに致死濃度の O_3 暴露に対する死亡率が増加した。これらの結果から、肺PMP活性の上昇は耐性と関連のあることが示され、酸化性物質に対する一種の適応反応であることが明らかにされた。

以上、マウスを用いた暴露実験により、大気汚染物質の肺PMPへの影響が明らかにされた。種々の大気汚染物質のうち、 O_3 が現実の汚染大気中のレベルで肺PMP活性の上昇をもたらす可能性のあることが示唆された。この知見をそのままヒトに適応することはできないが、 O_3 が低濃度でも肺に変化をもたらす大気汚染物質として重要視すべきであると考えられる。

論文の審査結果の要旨

マウスを用いた大気汚染濃度レベルの暴露実験により、肺のGSHへの影響を中心とした過酸化物代謝系への影響を検討した。その結果オゾン暴露量に比例して過酸化物代謝活性の上昇が認められ、窒素酸化物、カドミウムフュームにもこの傾向が認められた。しかし、この中で大気汚染レベルで影響が認

められたのはオゾンのみであり、また、この傾向は窒素酸化物、硫黄酸化物の共存あるいは動物の運動負荷により増強されることがわかった。このような肺過酸化物代謝活性の上昇は酸化性汚染物質に対する一種の適応反応であることがわかったが、オゾンが低濃度においても肺に変化をもたらす働きをすることに注目すべきであることが結論された。これらの知見は大気汚染物質の生体影響に関する基礎的知見を提供するものであり、薬学博士を授与するに値するものと判定した。