

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10035

研究課題名(和文) 実験動物を用いた労働環境中の有機系吸入性粉じん(機能性化学物質)の有害性評価

研究課題名(英文) Experimental evaluation of pulmonary effect of organic chemicals in working environment

研究代表者

大藪 貴子 (Oyabu, Takako)

産業医科大学・産業生態科学研究所・講師

研究者番号：20320369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：市販の2種のアクリル酸ポリマーと6種の高吸水性ポリマーを試料とし、その吸入性粒子の発生およびその形状と化学組成を明らかにし、JISに従って吸水能力を測定した、その中の1種について、ラットに5日間の吸入曝露試験を行った。対照群として清浄空気曝露群をおき、曝露濃度は日本の許容濃度を目安とした。曝露後、3日目、1か月目に解剖した結果、体重、肺重量、マクロで見た病理組織には対照群と差はなかったが、3日目のBALF中好中球や炎症性サイトカインは上昇し、1か月後には正常に戻っていた。今回は5日間の短期吸入曝露試験であったためか、反応が小さかった。有害性評価にはさらなる吸入曝露試験が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

労働現場で使用、開発されている化学物質の有害性と物理化学的特性との関係を明らかにするため、本研究では、2017年に労災認定された「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物」について検討を試みた。この物質は、現物の入手が困難であったため、同様の膨潤、ゲル化の性質を持つ高吸水性ポリマーについて、その物理化学的特性を明らかにし、さらに短期吸入曝露試験を行い、その有害性を検討した。その結果、BALF中好中球やサイトカインの有意な上昇が認められたが、さらなる吸入曝露試験が必要と考えられた。その有害性と物理化学的特性との関係がわかれば、他の物質についても効率的に生体影響を予測でき、労災の減少につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is clarifying the correlation between the toxicity and physicochemical character of the particle. The target particle is "cross-linked water-soluble acrylic polymer". To consider the relation, at first, the generation of respirable particles from some commercially available polymers and their shape and chemical composition were measured, and also water absorption ability. Then one of those was selected, 5-days inhalation exposure study was performed. 3 days and 1 month after the exposure, rats were sacrificed and some indexes were measured. The body and lung weights and the histopathological changes were not greatly changed. But the neutrophil count and the cytokine CINC-2 in BALF were significantly increased after 3 days compared with control. But returned to normal after 1 month. This time, the "acute" inhalation may lead the small amount in lung and small reaction. Therefore, long-term inhalation study were needed to clarify the toxicity of the particle.

研究分野：吸入性粒子の有害性評価

キーワード：吸入性粒子の有害性評価 吸入曝露試験 粒子の物理化学的特性

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

労働現場では、毎年数百種類の新規化学物質が開発、使用されているが、これらの化学物質の中には生体に対する健康影響が明らかにされていないものも多い。特に機能性化学品と呼ばれる新規に開発された製品の中には、粉じん障害防止規則や特別化学物質障害予防規則に指定されていない物質も数多く製造されており、労働現場では、現実にそれらの粉じんが環境中に放出され、肺疾患を引き起こしている。特に有機系の粉じんは、ほとんど規制がかかっておらず、そのような中、2017年、「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を主成分とする吸入性粉じん」による肺疾患が確認され、労災認定となった。

2. 研究の目的

本研究では、上記物質を含む有機系の吸入性粉じんの有害性を、その物理化学的特性との関係から判断できるようにすることを目的とし、まず、物理化学的特性を測定し、その後、実験動物を用いて、吸入曝露試験を行い、有害性を評価する。その物理化学的特性が重要な有害因子となることが明らかとなれば、効率的に生体影響を予測でき、これは全国の粉じん作業場で働く約40万人の労働者に還元でき、労働災害の減少につながる。

3. 研究の方法

有機系の粉じんは、その構造などから有害性が明らかにされ、規制されている物質は少ない。2017年に労災認定された「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を主成分とする吸入性粉じん」は、炭素、水素、酸素で構成されており、官能基はカルボキシル基があるが、特に他のベンゼン環やジアゾ基、ニトロ基のような毒性を示す構造はもたない。労災認定された作業者は、包装業務として、投入、計量、袋詰め、梱包、運搬作業をしており、肺組織の線維化、間質性肺炎、肺気腫、気胸などが発症した。架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物は白色の粉末であり、医薬品や化粧品を製造する際の間体などとして使用される。また、肺に対する有害性は確認されておらず、呼吸器疾患の発生機序等も明らかにされていない。

架橋型アクリル酸系高分子化合物の中には、化粧品などの粘度を与えるために利用されているものや、おむつや凝固剤などに使われているものがある。ポリマー自体の重合度、架橋の程度などに依存してその物性が変わると考えられる。本実験では、2種のアクリル酸ポリマー試薬と、おむつの吸収材などに用いられる6種の高吸水性ポリマーについて、市販されている製品について有害性の検討を行うこととした。これらの物質は市販されていることから、製品にするときには必ず、「計量」「袋詰め」の作業があると考えられ、この時に発じんすれば、作業者の肺内に吸入され、沈着することが考えられる。沈着した粒子は、肺胞表面の水分を吸収し、ゲル化、膨潤することにより、肺障害を引き起こす要因となることは十分に考えられる。

本研究では、2種のアクリル酸ポリマーと6種の架橋された高吸水性ポリマーを購入し、その粒子の形状や発生する可能性のある小さな粒子の化学組成などを電子顕微鏡で調べた。実験に用いた市販の8種の試料を以下に示す。アクリル酸ポリマーとして、①ポリアクリル酸ナトリウム（和光純薬試薬 196-10765）、②ポリアクリル酸（和光純薬試薬 165-18571）、架橋された高吸水性ポリマーとして、③高吸水性ポリマー（アクリル酸塩系）（和光純薬試薬 197-12451）、④超吸水性樹脂（ケニス株 110-985）、⑤高吸水性樹脂スーパーソーバー（Newstone）、⑥高吸水性樹脂ニューソーブ

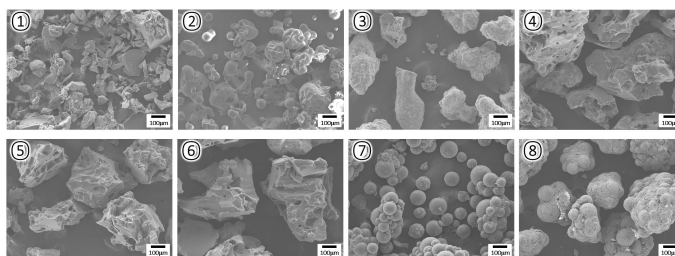


図1 各試料の電子顕微鏡写真

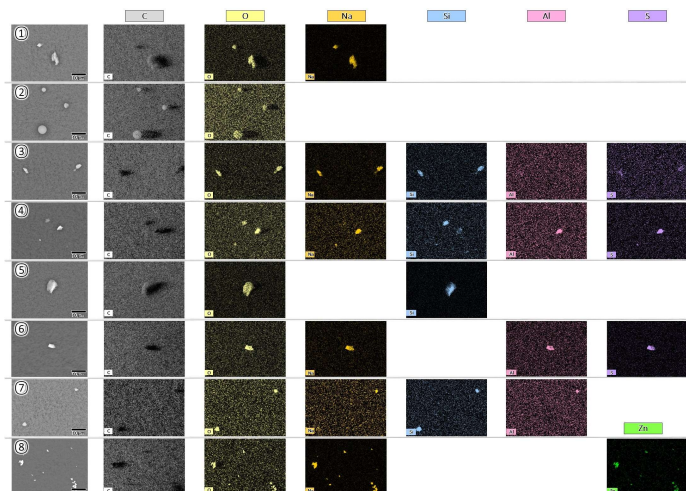


図2 各試料から発生した吸入性粒子の化学組成

(Newstone)、⑦高吸水性樹脂 CP-1(ケミカルテクノス)、⑧簡易トイレ強力凝固・消臭剤(Azuma)を試料とした。その原粉の形状を図1に示した。

またこの原粉から発生する可能性のある吸入性粒子を粒子の沈降速度から算出し、上方吸引により採取した。吸入性粒子 $10\mu\text{m}$ の沈降速度は、 $180\text{mm}/\text{min}$ であることから、この線速度で吸引すると空気力学的直径 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子が採取される。このことから、採取器の吸引流量を算出し、採取した。採取した粒子の形状と化学組成を図2に示した。実験より、8種の試料から発生する可能性のある粒子の中には、小さな吸入性の粒子も存在することがわかった。また、それらは主成分である炭素、酸素、ナトリウム他に、ケイ素やアルミニウム、亜鉛などの元素も認められた。

また、これらの吸水能力を JIS K7223 と同様の方法で測定した。目開き $57\mu\text{m}$ の袋に入れた原粉を生理食塩水に浸し、5、60、180分後に引き上げ、その吸水量を測定した。①、②については、架橋型でないためか、袋をドロドロの状態を通してしまい、測定できなかった。結果を図3に示す。試料 1 g あたりの吸水能力は、製品により様々であったが、自重の 20 倍から 70 倍近くの生理食塩水を吸水し、吸水速度が非常に速く、その吸水量は 5 分で飽和量のほぼ 7 割から 9 割以上に達していた。

そこで、これらの8種の高吸水性ポリマーから、最も吸水能の高い⑦を選び、ラットに5日間の吸入曝露試験を行った。吸入曝露試験のプロトコルを図4に、粒子発生装置を図5に示した。サイクロンを用いて大きな粒子を取り除き、曝露チャンバー内のラットに曝露した。チャンバー内粒子の電子顕微鏡像と、その化学組成をエネルギー分散型 X 線分光装置を用いて測定した結果を図6に示した。

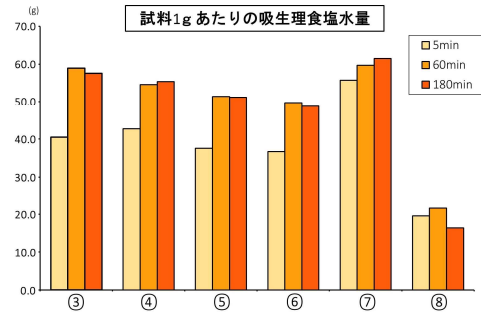


図3 各試料の吸水能力

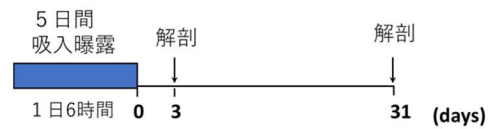


図4 吸入曝露試験プロトコル

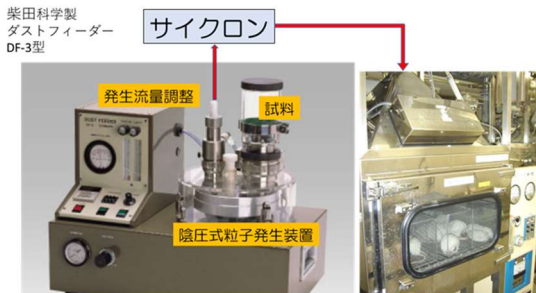


図5 吸入性粒子発生装置と装置全体図

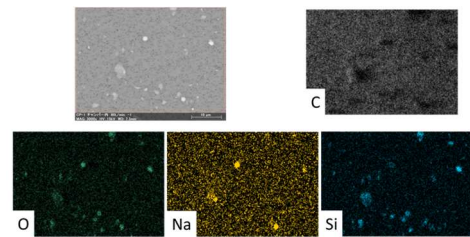


図6 吸入曝露チャンバー内粒子の電子顕微鏡像とその化学組成

吸入曝露試験中は、毎日チャンバー内の曝露濃度を測定し、5日間の曝露濃度は、 $2.5 \pm 0.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ であった。5日間の曝露期間前後にチャンバー内の粒子の空気力学的直径をアンダーセンサンプラーで測定した。その結果を図7にまとめた。空気力学的直径は、 $0.92(2.1) \mu\text{m}$ であった。吸入曝露試験は、対照群として清浄空気を曝露した群を高吸水性ポリマー曝露群と同様の条件で飼育した。5日間の曝露期間後、3日目、1か月目に、曝露群 10 匹、清浄空気曝露群 10 匹を解剖し、体重、肺重量、BALF 中総細胞数、好中球数、BALF 上清中炎症性サイトカイン (CINC-1, 2) を測定し、全肺の HE 染色を行い、病理組織変化を検討した。

各解剖時の体重、肺重量、BALF 中総細胞数、好中球数、BALF 上清中炎症性サイトカイン (CINC-1, 2) の結果を図8に示した。また、病理組織を図9に示した。曝露後3日目、1か月目のラットの体重および肺重量は対照群と比較して変化はなかったが、曝露後3日目には BALF 中の好中球数、炎症性サイトカイン (CINC-2) が有意に増加していた。病理組織はマクロでは大きな変化はなかった。3日目には有意に上昇していた BALF 中の好中球数、CINC-2 は 1か月目には正常に戻っており、1か月目の肺の病理組織にも特別な変化は認められなかった。

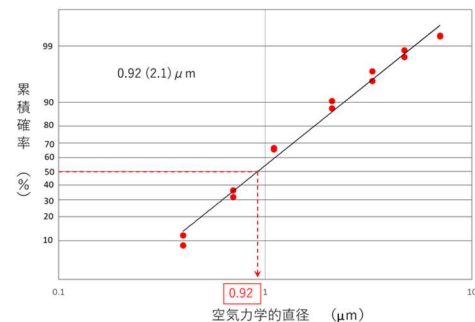


図7 曝露チャンバー内粒子の空気力学的直径

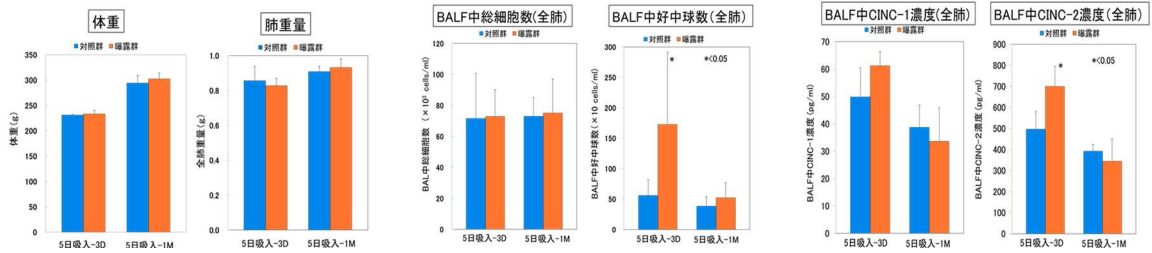


図8 5日曝露後各解剖時の体重、肺重量およびBALF中好中球、サイトカインの測定結果

4. 研究成果

本実験結果から、本試験の濃度、期間においてこの粒子の吸入曝露による肺への影響は少ないと考えられた。しかし、5日間曝露後3日目に炎症が起こっていたということは、通常の作業では、5日作

業後2日休んで3日目からまた連続して作業を行うと考えると、炎症反応が収束せず、さらに大きくなっていくことも考えられる。また、今回の短期吸入曝露試験では肺に侵入した粒子の量はそれほど多くないと考えられるため、この粒子の有害性をより正確に評価するためには、もう少し長期もしくは高濃度の吸入曝露試験が必要と考えられた。

今回は5日間の吸入曝露試験であったことから、肺内量が少なかったことが結果に影響していることも考えられたため、肺内量についての検討を行った。今回の実験におけるラット肺の沈着量を沈着率10%として、簡易的に算出したところ、およそ40 μ gであった。

労災認定された職場は、早稲田大学の村田らの報告¹⁾によると、就業時間全体の総肺内吸入量(呼吸により肺の中に入ったインハラブル粉じんの量)は平均約24.5g(11.2~41.0g)と算出している。労働安全衛生総合研究所の報告書²⁾によると、吸入性(レスピラブル)粉じんはインハラブル粉じんの20~30%であることから、吸入性粉塵としても、かなり多い量が肺内に吸入されていたことが予測される。

また、このポリマーは吸湿性を有し、水分のある表面に付着した場合にはゼリー状に固着するとされている。作業者は作業後に鼻の中にゼリー状の塊ができることがあったり、口の中が粘ることがあり、うがいをしていたことも報告されている。これらのことから、吸入された粒子は、呼吸器に残存しやすい性質だったことが考えられる。また我々は、肺内量が一定の量を超える(Overdose)と、通常のクリアランスが行われず、肺からの排泄が遅延することも報告している。これらのことから、労災が発生した当時の曝露濃度は極めて高く、粒子が排泄の機能を超えて肺内に沈着し、増加していったのではないかと考えられる。また高い曝露濃度だけでなく、この物質が固着しやすい性質も、その肺での沈着量が増加していく原因となり、肺障害につながっていったのではないかと考えられた。

- 1) 村田ほか：労災疾病臨床研究事業費補助金研究報告書 2019年3月 32-35
- 2) 労働安全衛生総合研究所：2019-01 アクリル酸ポリマー災害調査報告書 2019年

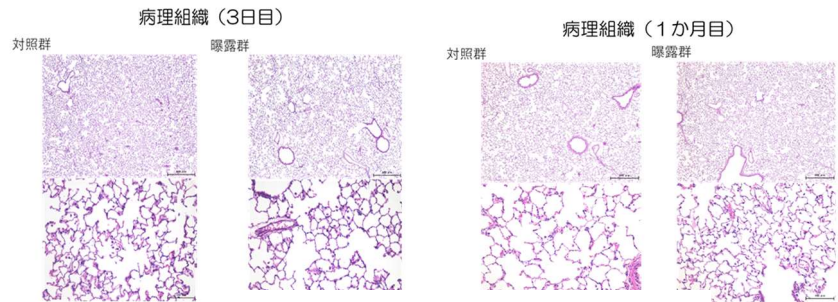


図9 5日曝露後各解剖時の病理組織

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 大藪貴子、明星敏彦 |
| 2. 発表標題 高吸水性ポリマーの物理化学的特性評価 |
| 3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 大藪貴子、明星敏彦 |
| 2. 発表標題 高吸水性ポリマーの吸入曝露試験 |
| 3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 大藪貴子、東秀憲 |
| 2. 発表標題 高吸水性ポリマーの吸入曝露試験 - その2 - |
| 3. 学会等名 第94回日本産業衛生学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 明星 敏彦 (Myojo Toshihiko) (00209959) | 産業医科大学・産業生態科学研究所・非常勤講師 (37116) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|