

令和 5 年 6 月 16 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：18K10060

研究課題名（和文）有機高分子材料による有害性（肺障害）の解明

研究課題名（英文）Examination of Lung disorder by organic polymeric materials

研究代表者

森本 泰夫（Morimoto, Yasuo）

産業医科大学・産業生態科学研究所・教授

研究者番号：30258628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：有機高分子材料の肺障害性を検討するために実験的検討を行った。ばく露群には、架橋型、非架橋型のアクリル酸系ポリマーを蒸留水で懸濁し、低用量、高用量でラットに気管内注入し、対照群には蒸留水を気管内注入した。定期的に3DマイクロCTおよび解剖を行い、肺炎症を評価した。6ヶ月間の観察においては、炎症は、架橋型、非架橋型とも用量依存性に起こり、炎症の程度および持続期間は、架橋型が非架橋型より強い傾向にあった。また、線維化は架橋型では注入後1週から6ヶ月まで持続したが、非架橋型では明らかな線維化は認めなかった。長期的な影響を検証するために、アクリル酸系ポリマーを気管内注入した後2年間の観察も継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日用品の材料として世界中で汎用されているアクリル酸系ポリマーが重篤な肺障害につながる懸念は、有機高分子材料全体が安全であるという概念のもと生産を伸ばしてきた産業界にとっても非常に衝撃的な問題であり、解決しなければならない喫緊の課題と考える。本試験では、アクリル酸系ポリマーの肺障害を気管内注入試験で評価し、併せて、どのような有機高分子材料の特性が肺障害性につながるかの見解を示すことが可能と考える。評価方法自体が確立していない有機粉じん全般の肺への有害性評価の手法の開発の一助となり、有機粉じんの有害性が認識されることで産業界全体の材料革命につながるものと予測される。

研究成果の概要（英文）：We conducted an experimental study to investigate lung disorder by organic polymeric materials. In the exposed group, cross-linked or non-crosslinked acrylic acid-based polymers were suspended in distilled water and injected intratracheally into rats at low and high doses. In the control group, distilled water was intratracheally injected. Periodic 3D micro-CT and autopsy were performed to evaluate lung inflammation. During 6-month observation, lung inflammation occurred in both cross-linked and non-cross-linked acrylic acid-based polymers in a dose-dependent manner, and the degree and duration of inflammation tended to be stronger in the cross-linked type than in the non-cross-linked type. In addition, lung fibrosis persisted from 1 week to 6 months after instillation in the crosslinked type, but no obvious fibrosis was observed in the non-crosslinked type.

Observations for 2 years after instillation have also been continued to verify long-term effects of acrylic acid-based polymers.

研究分野：呼吸病態学

キーワード：有機高分子化合物 アクリル酸系ポリマー 肺障害

様式 C-19, F-19-1, Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

有機高分子材料である、「アクリル酸系高分子化合物」(以下、アクリル酸系ポリマー)を取り扱う作業場で、2年前後の短期作業期間で6名の労働者が、重篤な肺線維症(じん肺)を発症した。これをもとに、厚生労働省は、有機粉じんの取り扱い職場(アクリル酸系ポリマー)に対する労働衛生管理を徹底することを各労働局に平成29年4月に通達した。アクリル酸系ポリマーは、紙おむつ、保冷剤、生理用品、ローション、芳香剤、洗剤原料、顔料分散材だけでなく食品添加物としても使用されており幅広い用途で社会に浸透している。

有機高分子材料の生体影響に関しては、金属・無機粉じんとは異なり、アレルギー疾患の報告はあっても、じん肺や肺がんなどを誘発する重篤な不可逆的病態に進行する職業性呼吸器疾患の報告がほとんどなかった。よって、現状は、有機高分子材料の取扱いに関する注意喚起が行われた段階で、有機高分子材料と肺障害の因果関係、肺障害の機序など根本的問題は、ほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

本試験では、有機高分子材料の肺障害性を検討するために、ラットに有機高分子材料を気管内注入し、肺炎症・線維化を調査した。

3. 研究の方法

物理化学的特性が異なる2種類のアクリル酸系ポリマーを低用量および高用量で蒸留水に懸濁し、12週齢のF344雄ラットに単回気管内注入した。対照群には蒸留水を単回気管内注入した。単回気管内注入後、3日、1週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の時点で解剖を行った。各観察ポイントにおいて、右肺からは気管支肺胞洗浄液を回収し、炎症細胞の算定、炎症に関係する因子(LDH、ケモカイン等)を解析した。左肺からは病理標本作製し、病理学的評価を行った。

4. 研究成果

(1) ばく露物質の選択

ばく露物質として、アクリル酸系ポリマーの代表的な構造である「ポリアクリル酸(モノマー(単量体)としてアクリル酸のみを単独重合させたホモポリマー)」を選択し、分子量の差異や架橋構造の有無による肺障害への影響を検証するため、「分子量が大きくかつ架橋構造を有するポリアクリル酸(以下、ポリマーA)」「と分子量が小さくかつ架橋構造を有さないポリアクリル酸(以下、ポリマーB)」をばく露物質とした。

ポリマーA：分子量大・架橋型・ポリアクリル酸

ポリマーB：分子量小・非架橋型・ポリアクリル酸

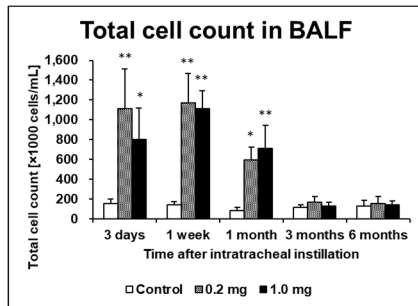
各図中の*は $p < 0.1$, **は $p < 0.05$ を表す。

(2) 気管支肺胞洗浄液の細胞分析・LDH

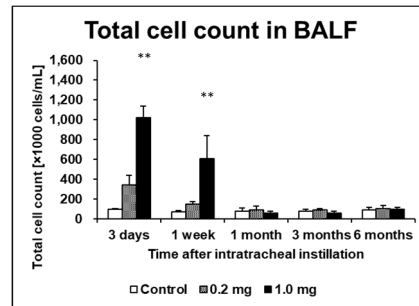
【総細胞数】

- ・ ポリマーA：対照群と比較し、総細胞数の増加が気管内注入後1カ月間持続していた。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、総細胞数の増加が気管内注入後1週間持続していた。
- ・ 総細胞数増加の程度は、ポリマーA>ポリマーBの順であった。

ポリマーA



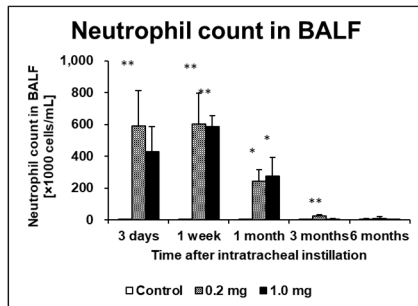
ポリマーB



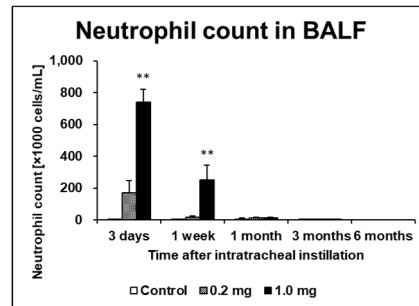
【好中球数】

- ・ ポリマーA：対照群と比較し、好中球数の増加が気管内注入後1~3カ月間持続していた。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、好中球数の増加が気管内注入後1週間持続していた。

ポリマーA



ポリマーB

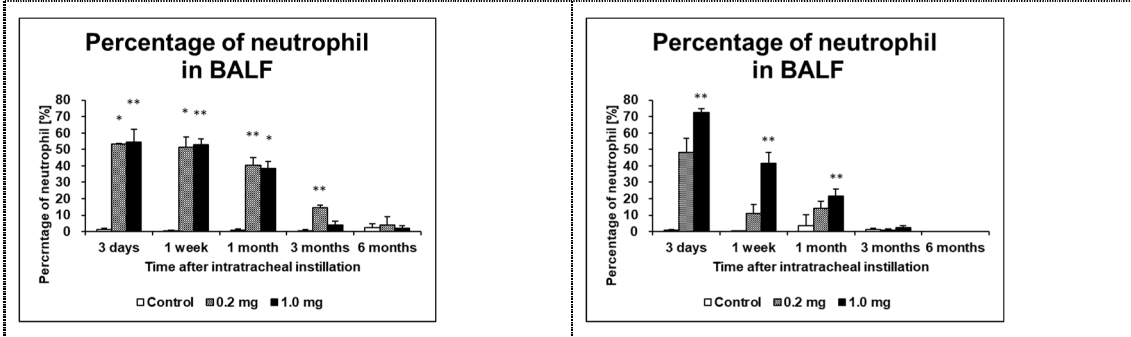


【好中球割合】

- ・ ポリマーA：対照群と比較し、好中球割合の増加が気管内注入後1~3カ月間持続していた。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、高用量群で、好中球数の増加が気管内注入後1ヶ月間持続していた。

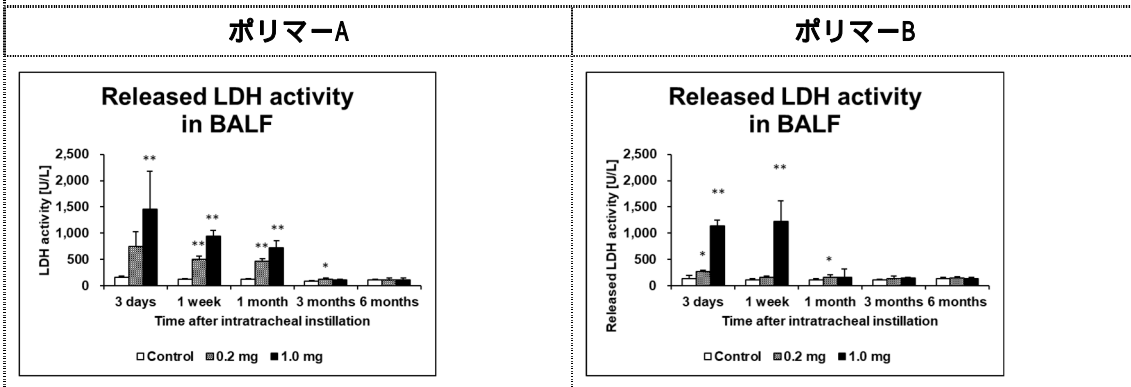
ポリマーA

ポリマーB



【LDH】

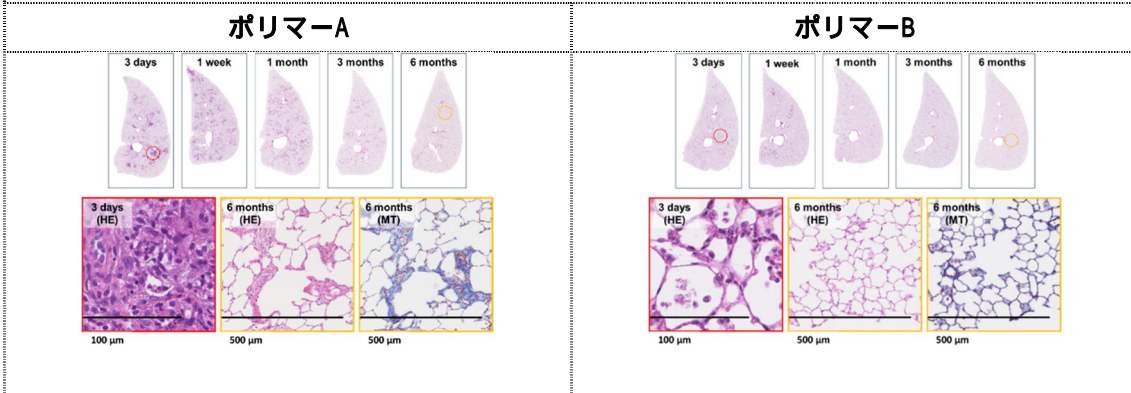
- ・ ポリマーA：対照群と比較し、LDHの増加が気管内注入後1～3カ月間持続していた。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、LDHの増加が気管内注入後1週間～1カ月間持続していた。



(3) 病理

【病理組織】

- ・ 肺炎症は、いずれのポリマーにおいても、用量依存性に起こり、炎症の程度および持続期間は、架橋型のほうが非架橋型よりも強い傾向にあった。
- ・ 線維化は、6ヶ月間の観察期間において、ポリマーAでは気管内注入後1週間で認められ観察期間中持続したが、ポリマーBでは明らかな線維化は認めなかった。

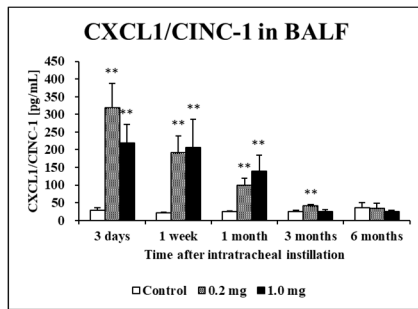


(4) 気管支肺胞洗浄液のCINC-1、CINC-2、肺組織のHO-1

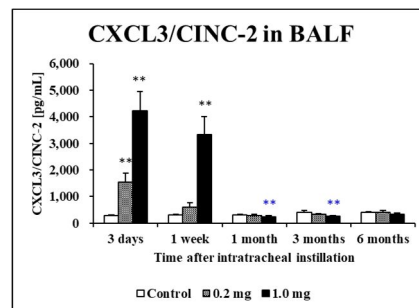
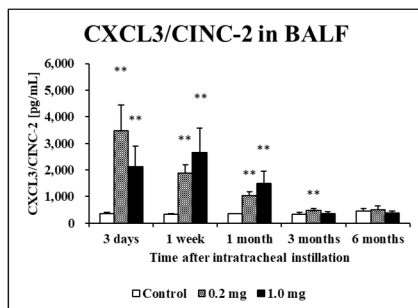
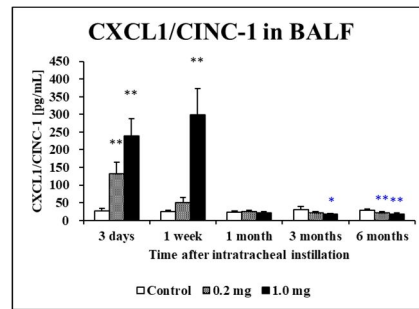
【CINC-1, CINC-2】

- ・ ポリマーA：対照群と比較し、CINC-1 および CINC-2 の増加が気管内注入後 1～3 カ月間持続した。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、CINC-1 および CINC-2 の増加が気管内注入後 1 週間持続した。

ポリマーA



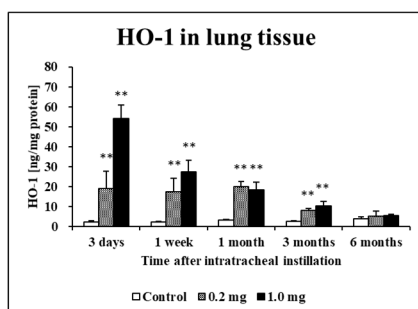
ポリマーB



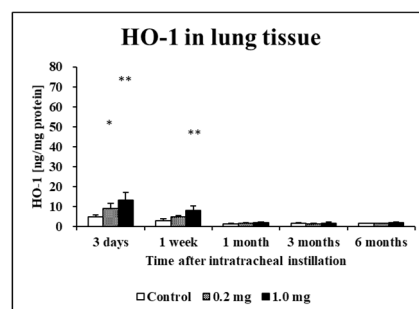
【HO-1】

- ・ ポリマーA：対照群と比較し、HO-1 の増加が気管内注入後 3 カ月間持続した。
- ・ ポリマーB：対照群と比較し、HO-1 の増加が気管内注入後 1 週間持続した。

ポリマーA



ポリマーB



以上より、アクリル酸系ポリマーは、ラット肺に対して、炎症能・線維化能を持つことが示された。アクリル酸系ポリマーの肺障害性は、アクリル酸系ポリマーの分子量の差異や架橋構造の有無により影響されることが示唆された。

<引用文献> なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西田 千夏、和泉 弘人、友永 泰介、矢寺 和博、森本 泰夫
2. 発表標題 有機高分子化合物の肺への有害性の評価
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	和泉 弘人 (Izumi Hiroto) (50289576)	産業医科大学・産業生態科学研究所・准教授 (37116)	
研究分担者	友永 泰介 (Tomonaga Taisuke) (20721707)	産業医科大学・産業生態科学研究所・助教 (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
---------	---------