

(78)

氏名(生年月日) **カ トウ アツ ナカ**  
**加 藤 温 中**  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第2037号  
 学位授与の日付 平成13年2月23日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **Morphological changes in rat lung after long-term exposure to diesel emissions**  
**(ディーゼル排気長期間暴露後のラット肺の形態学的変化)**  
 論文審査委員 (主査)教授 香川 順  
 (副査)教授 永井 厚志, 扇内 秀樹

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

幹線道路沿道の居住者の各種呼吸器症状の有症率が、沿道後背の居住者に比べ高いことが多くの疫学調査で示されている。しかし、自動車排気への個人暴露量の同定が困難なため、自動車排気との因果関係は明確ではない。そこで、自動車排気のなかでも社会的関心が高いディーゼル排気のラット呼吸器への影響の量・反応関係を形態学的に調べた。

#### 〔対象および方法〕

実験群は、ディーゼル・エンジン排気を希釈し、二酸化窒素(ppm)と粒子(mg/m<sup>3</sup>)を指標に高濃度(H群:3ppm, 3mg/m<sup>3</sup>)、中濃度(M群:1ppm, 1mg/m<sup>3</sup>)、低濃度(L群:0.2ppm, 0.2mg/m<sup>3</sup>)の3群とM群から粒子を除去したガス成分の中濃度ガス(MG群:1ppm, 0mg/m<sup>3</sup>)および清浄空気の対照群とし、雄性ウイスター・ラット(5週齢)を1日16時間、週6日、24カ月間、間欠暴露した。6カ月毎に各群6匹のラットを用いて呼吸器の組織標本作製し、気道の炎症性変化、杯細胞内の粘液顆粒の酸性化、および肺胞腔の断面積と肺胞孔数を光学顕微鏡、走査型および透過型電子顕微鏡で半定量的および定量的に観察と計測を行った。

#### 〔結果〕

1. 気道の炎症性変化:線毛の短縮およびクララ細胞の増生が暴露濃度(濃度)および暴露期間(期間)依存性に増強したが、その程度は、L群では軽微な変化を、M群とMG群は同程度の変化を示した。また、MG群以外の群では、肺内気管支上皮下に粒子を貪食した肺胞マクロファージ、肥満細胞、形質細胞、好中球、

リンパ球の浸潤が濃度および期間依存性に増強して認められ、細胞間接触もみられた。また、同様の実験群の気管支肺胞接合部では上皮の細気管支が濃度および期間依存性に増強して認められた。

2. 杯細胞の変化:細気管支の杯細胞の増生や化生性変化は認められなかったが、細胞内の粘液顆粒の増加や粘液の酸性化が濃度および期間依存性に増強して認められた。これらの変化はLおよびMG群では軽微であった。

3. 肺胞腔の断面積と肺胞腔数:肺胞腔の断面積は、HおよびM群が24カ月で対照群に対して有意に増加した。肺胞孔数は、H群が他の暴露群に対し12~24カ月で有意に増加し、12カ月では濃度依存性がみられた。L、MおよびMG群では軽微な変化にとどまり、M群は24カ月でのみMG群に対し有意に増加した。

#### 〔考察〕

ディーゼル排気暴露により、ラットの肺は炭粉沈着を呈するとともに、ラットの肺内気管支には各種の炎症細胞が浸潤し、細気管支の杯細胞内の粘液顆粒が酸性化を示した気道の炎症性変化は、主にディーゼル排気中の粒子に起因するものと考えられ、その程度は濃度および期間に依存した。また、肺胞破壊にはガス成分の影響が関与する可能性も認められた。

#### 〔結論〕

ディーゼル排気の24カ月間暴露を受けたラットの肺では、ディーゼル粒子沈着による組織反応が主体で、粒子除去により反応は軽減あるいは認められなくなる。このことから、ディーゼル排気からの粒子除去は、環境保健対策上重要な意義を有すると考えられる。

## 論文審査の要旨

ディーゼル排気のラット呼吸器への影響の量-反応関係を形態学的に調べた。暴露は、ディーゼル・エンジン排気を希釈し、二酸化窒素 (ppm) と粒子 ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) を指標に高濃度群 (3 ppm,  $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ )、中濃度群 (1 ppm,  $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ )、低濃度群 (0.2 ppm,  $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) と中濃度群から粒子を除去したガス成分の中濃度ガス群 (1 ppm,  $0 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) および清浄空気の対照群として、ラットを 1 日 16 時間、週 6 日、24 カ月間、間欠暴露し、6 カ月毎に、気道の炎症性変化、杯細胞内の粘液顆粒の酸性化、および肺胞腔の断面積と肺胞孔数を光学顕微鏡、走査型および透過型電子顕微鏡で半定量的および定量的に観察と計測を行った。これらの変化は、濃度および期間依存性に増強がみられたが、MG 群では軽度の変化であったことから、ディーゼル粒子沈着による組織反応が主体で、粒子除去により反応は軽減あるいは認められなくなることから、ディーゼル排気からの粒子除去は、環境保健対策上重要な意義を有すると考えられる。

### 主論文公表誌

Morphological changes in rat lung after long-term exposure to diesel emissions (ディーゼル排気長期間暴露後のラット肺の形態学的変化)

Inhalation Toxicology Vol 12 No 6 469-490 頁  
(2000 年 6 月発行) Atsunaka Kato, Atsushi Nagai, Jun Kagawa

### 副論文公表誌

- 1) ディーゼル排気長期吸入後のラット肺の電顕観察—非腫瘍性病変について—。日胸疾患会誌 30 (2): 238-247 (1992) 加藤温中, 京野洋子, 桑原紀之
- 2) Alveolar destruction in guinea pigs chronically exposed to diesel engine exhaust. A light-and electron-microscopic morphometry study (ディーゼルエンジン排気を慢性暴露したモルモットの肺胞破壊—光学顕微鏡的, 電子顕微鏡的形態計測研

究)。Am J Respir Crit Care Med 153: 724-730 (1996) Nagai A, Kakuta Y, Ozawa Y, Uno H, Yasui S, Konno K, Kato A, Kagawa J

- 3) ディーゼル排気の長期吸入実験—F 344 ラットを用いた発癌実験における量-反応関係に関する評価—。大気汚染会誌 25 (3): 192-205 (1990) 鈴木忠男, 中島 徹, 前島一仁, 加藤温中, 高木由紀, 桑原紀之, 久永 明, 石西 伸
- 4) Histopathological and electron microscopical characteristics of respiratory lesions in rats inhaling methanol-fueled engine exhaust for 28 days (メタノール燃料エンジン排気を 28 日間吸入したラットの呼吸器傷害の組織病理学的, 電子顕微鏡学的変化)。J Toxicol Pathol 7: 21-33 (1994) Ando-Lu J, Nishiyama K, Kitamura T, Maekawa A, Kato A, Maejima K, Suzuki T