



オゾンおよび二酸化窒素8週間複合暴露によるモルモットの気道反応性亢進と気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエンB4の増加

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神馬, 征峰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1491

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 214号	学位授与年月日	平成 7年 7月21日
氏 名	神 馬 征 峰		
論文題目	オゾンおよび二酸化窒素 8 週間複合暴露によるモルモットの気道反応性亢進と気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエン B ₄ の増加		

博士(医学) 神馬 征 峰

論文題目

オゾンおよび二酸化窒素 8 週間複合暴露によるモルモットの気道反応性亢進と気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエンB₄の増加

論文の内容の要旨

大気汚染は大気中に存在する種々の物質による汚染である。複数物質の継続暴露には無数の組み合わせが可能であるが、その典型例として現在もなお重要なものは、光化学オキシダント発生時のオゾン(O₃)と二酸化窒素(NO₂)の複合暴露である。その重要性から、両ガスの生体影響は1950年代から調べられてきたが、近年は比較的低濃度長期暴露の影響が研究されるようになってきている。しかし、O₃やNO₂、その他の大気汚染物質の複合暴露を数週間にわたって行った後の気道反応性への影響に関する研究は極めて少ない。我々はこれまで、両ガスの複合暴露により、気管支収縮物質に対する気道反応性が亢進することを示してきたが、そのメカニズムに関しては Johnson らが O₃長期暴露実験を行い、ロイコトリエン(LT)の関与を示唆しているのみである。

そこで本研究では、モルモットに0.2ppmO₃と2ppmNO₂を8週間連続暴露しメサコリン(Mch)溶液静脈内投与(Mch静注)に対する気道反応性メカニズムの一つとして、LTの関与をさらに検討するとともに、トロンボキサンB₂(TXB₂)についても検討することを目的とした。

対照ガスとして清浄空気を暴露した群は対照群、O₃とNO₂を暴露した群は複合ガス暴露群、両ガス暴露終了後4週間さらに洗浄空気を暴露した群は回復群とした。それぞれの群はさらに2群に分けられ、第1群については呼吸機能と気道反応性を、第2群については気管支肺胞洗浄液(BALF)中のLTB₄、C₄、D₄、E₄、およびTXB₂値を測定した。

その結果、対照群、複合ガス暴露群、回復群の3群間で、静呼吸器コンプライアンス(Cst)、および呼吸器気流抵抗(R)、動呼吸器コンプライアンス(Cdyn)の基準値に有意差はなかった。次に、Rの基準値を200%、あるいはCdynを50%にするMchの投与量(μg/kg/min)を、それぞれED₂₀₀R、ED₅₀Cdynとして群間比較を行った。対照群と複合ガス暴露群のED₂₀₀R値は、それぞれ3.24±0.16μg/kg/min、2.29±0.29μg/kg/minであり、ED₅₀Cdyn値もそれぞれ3.67±0.46μg/kg/minと2.39±0.19μg/kg/minであり、共に複合ガス暴露群が有意に低かった(P<0.05)。次に、複合ガス暴露群のBALF中のLTB₄値は、対照群の94.7±8.7pg/mlに比較し139.5±8.8pg/mlと有意に増加した(P<0.005)。TXB₂値は対照群の87.2±33.0pg/mlに比べ、複合ガス暴露群は161.8±47.9pg/mlに、約2倍近く増加した。BALF中のLTC₄・D₄・E₄は、いずれの群においても測定下限値以下であり、複合ガス暴露の影響を知ることはできなかった。またこれらの測定値および気道反応性は暴露終了後4週間後にはすべて正常レベルに回復した。

本研究では、モルモットに対するO₃とNO₂の8週間複合暴露後、Mch静注に対する気道反応性が亢進すること、さらにBALF中のLTB₄含量が対照群に比べ有意に高値を示し、TXB₂も増加傾向にあることから、複合ガス暴露による気道反応性の亢進のメカニズムの一つとして、LTB₄やTXB₂の産生増加が関与しているものと示唆された。

LTB₄が気道反応性を亢進させるメカニズムとしては、①LTB₄による直接的肺血管透過性作用、②LTB₄による好中球遊走の結果放出される種々のケミカルメディエーターの作用、③LTB₄と同時に増加したTXB₂の作用などが考えられる。

論文審査の結果の要旨

大気汚染が人の健康を害することが知られ問題となっている。この問題に対する最近の研究の方向は、実際の大気濃度に近い低濃度で長期間、しかも単独でなく複合暴露の影響を重視するようになった。

申請者は、大気汚染物質として光化学オキシダント発生時のオゾン (O_3) と二酸化窒素 (NO_2) の長期複合暴露が、気管支筋収縮物質メサコリンの静注に対するモルモットの気道反応性を亢進させることを見出し、そのメカニズムを明らかにすべく、ロイコトリエン (LT)、トロンボキサン (TX) の関与について研究を行った。

用いた濃度は、可能なかぎり大気中汚染濃度に近く、かつ8週間暴露でも対象群の体重、呼吸機能に影響しないもので、 O_3 は0.2ppm、 NO_2 は2ppmを用いた。そして気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の LTB_4 、 C_4 、 D_4 、 E_4 、および TXB_2 値を測定し対照群と比較した。

その結果、両群の体重および呼吸機能に差は認められなかったが、メサコリン静注による気道反応性は暴露群で有意に高くなった。BALF 中 LTB_4 、 TXB_2 については暴露群で増加を示したが、 LTC_4 、 D_4 、 E_4 は両群とも測定値限界以下であった。これらの変化はその後4週間の清浄空気暴露により前値に戻った。

本研究に関して次のような質疑がなされた。

1. 動物の種差による気道反応性の違い
2. LTB_4 、 TXB_2 増加メカニズム
3. 麻酔薬の気道への影響
4. 暴露群と対照群での BALF 量の差
5. LTB_4 のメサコリンによる気管収縮増減作用メカニズム
6. 摘出気管支筋実験について
7. 気管支、肺組織の病理的变化
8. 肺、脾などの全身性変化
9. TXB_2 値がバラツキが大きく、有意差とならなかった理由
10. LTB_4 より強く気道収縮を起こす LTC_4 、 D_4 、 E_4 が測定できなかった理由
11. O_3 濃度の変化が気道反応性を変える可能性
12. PAN (peroxyacetyl nitrate) または炭化水素の気道反応性に及ぼす影響について

以上の質問に対する申請者の解答は、おおむね適切であり、本論文は O_3 や NO_2 による大気汚染が気道反応性を亢進させるメカニズムを研究した数少ない報告の一つであり、本研究は今後の大気汚染の生体影響メカニズム理解の一助となると期待され、博士 (医学) の学位に値すると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 中 島 光 好

副査 教授 竹 内 宏 一 副査 教授 平 光 忠 久

副査 助教授 佐 藤 篤 彦 副査 助教授 松 島 肇