

研究テーマ: 培養細胞を用いたアクリル酸系ポリマーの細胞毒性の評価

産業医科大学 産業生態科学研究所 労働衛生工学

学内講師 西田 千夏

助成金額: 500,000 円

研究概要

【研究の課題名】

培養細胞を用いたアクリル酸系ポリマーの細胞毒性の評価

【背景・目的】

2017年4月に厚生労働省から、国内の化学工場における有機粉じん「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物（以下、アクリル酸系ポリマー）」の取扱者に対するじん肺を含む重篤な呼吸器疾患の発生が報告された。この事案は、1）有機粉じんによってじん肺が発生した（これまで、有機粉じんはじん肺を含む間質性肺疾患を直接引き起こすことはないと考えられてきた）、2）この有機粉じんによるじん肺は、ばく露開始からじん肺発症までの期間が数年と非常に短く進行が速い（無機粉じんによる通常のじん肺はばく露開始から発症まで数十年以上かかる）などの点において、これまでのじん肺に対する考え方を覆すような驚くべきものであった。しがたって、アクリル酸系ポリマーの生体影響の評価は喫緊の課題である。本研究では、肺を構成する培養細胞に、物理化学的特性の異なるアクリル酸系ポリマーをばく露し、細胞毒性や酸化ストレス誘導能の違いを評価することを目的とする。

【研究の具体的な実施内容】

細胞毒性の評価では、不死化したマウス肺胞マクロファージに、自家合成したポリアクリル酸(PAA)、またはポリアクリル酸ナトリウム(PAA Na)（いずれも架橋構造を有さない非架橋型のもので、重量平均分子量は70万程度で同等）を最大濃度5ng/cellで72時間ばく露し、ATPアッセイにより、生存細胞数を決定した。陽性対象に酸化ニッケルナノ粒子(NiO_n)、陰性対象に酸化チタンナノ粒子(TiO_{2n})を用いた。酸化ストレス誘導能の評価では、抗酸化応答性 NanoLuc レポーターを搭載した不死化マウス肺胞マクロファージに、PAA または PAA Na を最大濃度0.1ng/cell でばく露し、長時間リアルタイム発行測定装置を使用して、ルシフェラーゼ発光強度を5分間隔で測定した（レポーターアッセイ）。

【研究結果】

細胞毒性：PAA および PAA Na は、陽性コントロール (NiO_n) よりも細胞毒性が強かった。PAA と PAA Na とでは、PAA のほうが PAA Na よりも細胞毒性が強かった。これらの結果から、PAA および PAA Na は、肺障害性が高い物質として知られている NiO_n よりも細胞毒性が強いことが示唆された。**酸化ストレス誘導能**：PAA または PAA Na のいずれのばく露によっても、酸化ストレスが誘導された。PAA のほうが PAA Na よりも酸化ストレス誘導能が高く、酸化ストレスが誘導され始めるタイミングも早かった。

【研究結果の活用】

本研究によって、アクリル酸系ポリマーの細胞毒性や酸化ストレス誘導能に物理化学的特性が関連していることが示唆された。アクリル酸系ポリマーの物理化学的特性と肺障害性との関連を検討することは、産業および臨床医学的に重要であり、その成果は作業者の健康維持にかかわる労働衛生的対策に繋がる。さまざまな吸入性化学物質の物理化学的特性の解析やそれらによる肺障害に関する既存の知見を交えて、本研究の結果の整合性や妥当性を検証することで、アクリル酸系ポリマーによる肺障害性の分子機序の解明に貢献することが期待できる。