

学位申請論文

二酸化窒素のラットにおよぼす影響

肺の過酸化脂質生成とコラーゲン

代謝関連因子の変化

〔要 旨〕

市 瀬 孝 道

1985

窒素酸化物には多くの種類があるが、環境大気中に存在して、人体影響の面から問題とされているのは、二酸化窒素 ( $\text{NO}_2$ ) と一酸化窒素 ( $\text{NO}$ ) である。

一酸化窒素は、主として物が高温で燃焼する際、空气中または燃料中の窒素と酸素の反応によって生じ、生成した一酸化窒素が大気中で酸化して二酸化窒素に変化していく。

かつて問題とされた硫黄酸化物は、燃料中の不純物である硫黄分が燃焼過程で酸化するため生成したが、窒素酸化物は、燃料由来というよりは、高温燃焼に伴う空气中の窒素の酸化が主であるため、硫黄酸化物のように工場ボイラー等の固定発生源だけでなく、内燃機関からも生成するため、移動発生源としての自動車、船舶、航空機等からの排ガスも問題とされ、特に、モータリゼーションの普及に伴う自動車排ガスが大きな社会問題となっている。また、住宅構造の変化に伴って、家庭暖房や厨房、さらには喫煙等も問題とされる場合が生じてきている。

このため、硫黄酸化物をはじめ、他のガス汚染質による汚染は改善されてきているのに、窒素酸化物による汚染状況は、依然として改善されておらず横ばいの状況が続いており、特に自動車排ガスの影響の大きい幹線道路沿いの住民の健康に与える影響が問題となっている。したがって、窒素酸化物と健康影響の関係については、各分野において調査、研究が行われているが、著者は、ラットに  $\text{NO}_2$  を暴露して、肺において脂質過酸化反応が起るかどうか、起った場合の脂質過酸化反応と抗酸化性防禦機構との関係はどうなっているのか明らかにするとともに、肺の線維化に対する二酸化窒素の作用を、肺線維症のモデル実験を含めて脂質過酸化とコラーゲン代謝の面から検討を行った。以下その研

究業績の概要について述べる。

## 1. 過酸化脂質の生成と抗酸化性防禦機構

### との関係

NO<sub>2</sub>の急性、亜急性および慢性暴露によるラット肺の過酸化脂質生成と酸化障害から生体を防禦する肺の抗酸化性防禦機構の変化を経時的に検討し、両者の関連性を調べた。

その結果、高濃度および低濃度のNO<sub>2</sub>暴露による過酸化脂質の増加を呼気中エタンと肺ホモジネート中のThiobarbituric acid (TBA) 反応性物質量の測定によって明らかにすることができた。

また、その過酸化脂質生成量はNO<sub>2</sub>の濃度と暴露期間に依存して増加することが明らかとなった。

つぎに、過酸化脂質の生成と Glutathione Peroxidase (GPx)、Glutathione reductase (GR)、Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) および 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) 活性などの抗酸化性防禦系酵素活性の変化との関係はきわめて対称的であった。すなわち、NO<sub>2</sub>暴露初期に過酸化脂質が増加し、その値が最大レベルに達する時期に抗酸化性防禦系が増加しはじめ、逆に抗酸化性防禦系が最大レベルに達する時期には過酸化脂質は対称レベルに戻り、その後、抗酸化性防禦系が徐々に低下すると過酸化脂質は再び増加してくることが判った。

## 2. パラコート投与による実験的肺線維症

### の作成

パラコートを投与して実験的に肺線維症を作成し、その発症過程における肺の過酸化脂質生成と抗酸化性防禦系の変化を調べ、NO<sub>2</sub>暴露の場合と比較した。その結果、肺の過酸化脂質生成と抗酸化性防禦系の経時変化はNO<sub>2</sub>暴露の場合と同様に対称的な変化を示し、パラコートを投与した場合でも、NO<sub>2</sub>暴露の場合と同様に、抗酸化性防禦機構は初期の段階で過酸化脂質生成防禦に重要な役割を示すが、パラコート投与の延長に伴って、抗酸化性防禦能が徐々に低下し、逆に過酸化脂質が再びゆるやかに増加するものであることが明らかとなった。

また、パラコート投与による肺の線維化過程では、初期に肺のコラーゲン含量が低下し、その低下は肺の過酸化脂質生成に関与する活性酸素によって肺に存在するコラゲナーゼ阻害因子が不活性化されて肺のコラーゲン分解が促進されて起り、血清ヒドロキシプロリン(HOP)量や尿中HOP比が増加する。その後、過酸化脂質の増加に伴って肺が障害されると、血清中にコラゲナーゼ阻害因子活性が増加し、それに伴って肺でも増加し、結果的に肺でのコラーゲン分解を抑制して血清HOP量や尿中HOP比が低下し、その延長線上でコラーゲン合成とコラーゲン架橋の促進につれて肺の線維化が起こるものであることが明らかとなった。

## 3. 肺の線維化に対するNO<sub>2</sub>の作用

高濃度NO<sub>2</sub>の急性暴露では、肺の過酸化脂質の増加に伴って肺のコラーゲン

合成が促進され肺の線維化が起こり、また、肺胞道や肺胞壁は肥厚する。この時、肺のコラゲナーゼ活性も増加してコラーゲン分解が促進し、血清 HOP 量も増加する。その後、コラーゲン分解が進み最終的に肺の線維化が認められる時期には、肺胞道や肺胞壁の肥厚は軽度となり、また肺の過酸化脂質量、コラーゲン含量は低下する。しかし、肺のコラゲナーゼ阻害因子活性の急速な増加とコラゲナーゼ活性の低下によつてコラーゲン分解能が低下し、血清や尿中の HOP 量が低下する。以上の様な経過をへて、肺の線維化が起こるものであることが明らかとなつた。また、肺および血清のコラゲナーゼ阻害因子活性の急速な増加が肺の過酸化脂質の増加した直後からみられることは、パラコート投与の場合と類似していた。

低濃度 NO<sub>2</sub> の長期暴露の場合には、過酸化脂質が一度増加した後減少し、ふたたび増加する時期にコラゲナーゼ阻害因子活性が増加し、コラゲナーゼ様活性が低下することによってコラーゲン分解能が低下し、尿 HOP 比も低下することが明らかとなった。これらの結果から、低濃度長期暴露の場合には、パラコートと同じようにコラーゲン分解能の低下も肺の線維化を起す要因の一つであることが示唆された。

また、肺の過酸化脂質の増加は肺に障害を引き起こし、それが肝臓でのコラゲナーゼ阻害因子合成を促進し、血清を介して肺にコラゲナーゼ阻害因子が増加するものと推測された。