

「有機粉じん毒性評価のための包括的基盤構築」

1. 研究実施期間

開始	令和3年6月1日
終了	令和6年3月31日

2. 研究概要

本研究の目的は、アクリル酸系ポリマーに端を発し、近年の日本の労働衛生において問題となった「有機粉じんを介した労働災害」を繰り返さないために、更には今後同様の労働災害事案を国際的にも生じさせないために、多種多様なポリマーを基軸とした有機粉じんの毒性評価のための評価系について体系的な情報整理と基礎研究実施による基盤構築を行い、有機粉じんの有害性評価の迅速化・高度化・標準化のためのスクリーニング手法開発、及び法令改正に資するエビデンスを集積する事である。

3. 研究結果及び研究目標の達成度

本研究は、有機粉じんによる職業性肺障害の再発防止に資する科学的基盤の構築を目的として実施した。特に、従来のげっ歯類モデルでは再現が困難であったヒト肺病変について、ヒト肺に解剖学的・生物学的に近い大型動物を用いた評価系を構築し、将来的にはリスク評価や予防的介入に接続し得るデータ創出を最終目標として設定した。前期協働研究により、架橋型アクリル酸系水溶性ポリマー（以下、アクリル酸系ポリマー）の吸入性粉じんが労働者に重篤な肺障害を引き起こすこと、また、げっ歯類を用いた吸入ばく露試験によって毒性機序の一端や用量反応関係が明らかにされていた。一方で、げっ歯類では呼吸細気管支および小葉間隔壁を主体とするヒト特有の広義間質病変を十分に再現できず、ヒトへの外挿性に課題が残されていた。これを踏まえ、本研究では、ヒト肺病変の再現性向上を最優先課題とし、大型動物モデルの確立に研究資源を集中させた。

比較解剖学的検討の結果、ヒト肺に特徴的な呼吸細気管支および小葉間隔壁の両構造を有する動物は偶蹄類であることが示され、その中でもブタは肺の構造、サイズ、実験操作性および飼育管理面の観点から最適なモデル動物であることが明確となった。これは、動物種選定に関する科学的根拠を提示した重要な成果であり、本研究の基盤を成す一つの到達点である。続いて、家畜豚を用いて気管支鏡下での肺内投与法を確立し、投与部位および投与量を制御した実験系の構築に成功した。この技術をマイクロミニピッグ(MMP)へ展開することで、長期観察を前提とした慢性影響評価が可能な実験モデルを構築した。MMPにおいて、アクリル酸系ポリマーの肺内

投与により、ヒト職業性肺疾患で認められる広義間質、すなわち軸位間質および小葉間隔壁を主体とする線維化病変が形成されることを、肉眼像、CT 画像および病理組織学的解析により一貫して確認した。これらの結果は、有機粉じんがヒトにおけるじん肺様病変を引き起こし得ることを、大型動物モデルにより実証したものであり、本研究の中核的成果と位置づけられる。一方、韓国で事案となった有機高分子化合物であるポリヘキサメチレングアニジン塩酸塩 (PHMG・HCl) を投与した MMP 肺では、アクリル酸系ポリマーとは異なる組織学的特徴を有する病変が形成され、物質ごとに病態の質が異なることが示された。したがって、ブタモデルを用いることで、有機粉じんや類似物質の種類に応じた多様な肺病態を区別して捉え得ることが可能であり、アクリル酸系ポリマーに限らず、他の有機粉じんによる疾患機序解明へと展開可能な基盤が構築された。さらに、本研究では MMP 肺を用いた一細胞 RNA シーケンス解析を実施し、正常肺においてヒト肺に特徴的とされる AT0/RAS 細胞やイオノサイトなどの細胞集団を同定した。これにより、ブタ肺が構造学的のみならず細胞生物学的にもヒトに近い特性を有することが示された。また、有機粉じんや無機粉じん等を投与した MMP 肺についても一細胞解析を実施(無機粉じんについては別途研究費を獲得)し、複数物質を横断的に比較可能な解析基盤を構築した。本研究期間内に、病理組織学的データ、CT 画像データに加え、高解像度の分子生物学的データが体系的に創出された点は、研究目標を達成する上で特に重要である。一方で、疾患特異的な遺伝子や細胞集団の同定、病変の進展過程、可逆性・不可逆性の評価については、今後の検討を要する段階にある。しかし、本研究により、それらを検討するために必要な動物モデル、解析手法および基盤的データは確実に整備された。

以上より、本研究は、ヒト職業性肺疾患の再現性を検討し得る MMP モデルを確立し、3ヶ月実験による評価および詳細解析へと発展可能なデータ創出を達成した点において、当初の研究目標を概ね達成したと考える。今後は、本研究で構築した MMP モデルを用い、長期実験を実施することで、病変の進展過程や線維化の定量的評価指標の確立を進め、労災を未然に防ぐための科学的知見の蓄積につなげていくことが期待される。

4. 行政的・社会的貢献度

産業医学レビュー誌に、有機粉じん事案をまとめたレビュー論文「呼吸器疾患事例から考える合成高分子有機粉じんによる肺毒性」(2023 年 36 巻 2 号)を掲載した。また、日本産業衛生学会、呼吸器疾患研究会、日本職業災害医学会など多数の口演発表、ポスター発表により成果の公表に努め、労働衛生行政に資する研究をアピールした。本研究は、有機粉じんによる職業性肺疾患について、ヒトに解剖学的・細胞生物学的に近い MMP を用いた実験基盤を構築し、病理像、CT 画像および先進医学解析手法である1細胞解析データを体系的に創出した点に社会的意義がある。

5. 協働研究としての視点

本部及び安衛研、並びに外部の研究機関である麻布大学、岐阜大学の研究協力者、分担者と緊密な連携を取り、研究を進めた。最終年度に労災病院で呼吸器疾患研究に従事している医師を協力者に追加して体制を強化し、臨床医の助言を得ながら進めることができ、ブタを用いた肺疾患研究プラットフォームが創設された。この大型動物を用いた職業性呼吸器疾患の研究プラットフォームは本協働研究の大きな成果である。