

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 戸 田 典 子

世界各国の大都市においては、産業や交通手段による大気汚染が深刻な社会問題になっている。とくに浮遊粒子状物質による汚染が重要視されている。わが国では浮遊粒子状物質の40～60%はディーゼル自動車由来の排気微粒子（以下、DEP）である。近年、米国及び英国の疫学的研究により、大気中のDEP濃度（とくに粒子径が $2.5\ \mu\text{m}$ 以下）と心疾患死亡率との間に正の相関があることが報告されるに及んで、その健康影響への重大性が従来にもまして注目されてきた。しかしながら、DEPの循環器作用に関する実証的研究は、本論文も含めて世界的に極めて少ない状況にあり、早急に本格的な研究に着手する必要性が唱えられている。

本論文は、ラットを供試動物として、ディーゼル排気の慢性吸入曝露、DEP溶液の静脈内投与、摘出動脈血管および摘出心筋標本に対するDEPの作用など、各種の実験を行い、これらを通じてDEPによる循環器作用を明らかにした上で、循環器作用をもたらす候補物質の一部を解明するために行われた。

第1章では、DEPの構成物質ならびにDEPやその他の大気汚染物質の生体影響研究に関する主な知見と研究の歴史的経緯を整理した。

第2章では、ディーゼル排気（ 0.3 、 1.0 、 $3.0\text{mg}/\text{m}^3$ ）の1～12ヶ月間吸入曝露による心電図、体重、臓器重量および臓器の組織学的変化を観察した。ディーゼル排気曝露群では対照群に比べて異常心電図を発現する個体が有意に多く認められた。異常心電図は心室性期外収縮や第Ⅱ度房室ブロックとして認められた。臓器重量では、 $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ および $3.0\text{mg}/\text{m}^3$ の濃度の12ヶ月間曝露群で、心臓重量の有意な増加が認められた。これらの成績から、ディーゼル排気は心臓に対する有害作用をもたらす可能性が強く示唆された。

第3章では、DEP全分画溶液の静脈内投与実験を行った。DEP溶液をラットに投与すると、投与直後に血圧の低下が観察された。この血圧低下反応は $120\text{mg}/\text{kg}$ 以上の濃度から出現し、濃度依存性の反応が示された。この血圧低下反応は自律神経遮断薬を前投与することで消失する一方で、反対に軽度の血圧上昇が観察された。これらの成績から、DEP全分画溶液は心臓や血管に対して直接作用と、自律神経系あるいはその受容体を介した間接作用を有することが示唆された。

第4章では、胸部大動脈および右心室の摘出標本に対するDEP全分画溶液の作用を調べた。phenylephrine（ 10^{-5}M ）収縮の血管標本および電気刺激によって一定の単収縮を反復する心筋にDEP全分画溶液を低濃度から累積投与した。血管はDEP濃度が $0.1\text{mg}/\text{mL}$ で軽度の収縮反応を、 $10\text{mg}/\text{mL}$ では強い弛緩反応を示した。また、心筋は $10\text{mg}/\text{mL}$ で単収縮が消失し、明瞭な弛緩が現れた後に、単収縮を

消失させたまま長時間に亘って持続する強い収縮状態（以下、強縮）が発現した。

第5章では、DEPをhexane、benzene、dichloromethane、methanol、ammoniaの5種類の有機溶媒によって極性の異なる5分画に分離し、血管および心筋標本に対する作用を検討した。さらに、血管と心筋の両方に作用が認められたhexane、benzene、dichloromethaneおよびmethanolについて塩酸基抽出法によって、 HCO_3^- 分画（酸性）、中性分画およびNaOH分画（アルカリ性）に分離し、それぞれの血管および心筋に対する作用を検討した。血管の弛緩作用および心筋作用は、hexaneおよびbenzene分画の HCO_3^- 可溶分画とNaOH可溶分画に存在した。dichloromethane分画では、 HCO_3^- 可溶分画とNaOH可溶分画では血管の収縮作用が、中性分画では弛緩作用が認められ、NaOH可溶分画には心筋の収縮反応も認められた。

さらに、血管と心筋の両方に作用を有し、反応が明瞭で、かつ化学的に性質をトレースしやすいbenzene分画のNaOH可溶分画に注目し、第1～15分画に分け、それぞれについて血管、心筋標本作用を観察したのち、心筋の強縮反応が得られた第3分画を詳しく調べたところ、fraction 1～5のすべての分画に血管の弛緩反応が、そしてfraction 1にのみ心筋の強縮反応が観察された。このbenzene NaOH可溶分画の第3分画に含まれる物質は、紫外分光法による解析によってフェノール性化合物であることが判明した。

以上を要するに、本論文はこれまで不明であったディーゼル排気微粒子の循環器に対する有害作用を実験的に証明した上で、そのような作用をもたらす物質群の化学的性状を明らかにしたものであり、学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。