

オゾン曝露とセロトニン感受性

鈴木 孝人 長岡 滋

研究目的

オゾン曝露によって動物の肺からヒスタミンの遊離が起こったり、また、脳からセロトニンが減少することが報告されている。さらに、モルモットに対するオゾン曝露によってヒスタミン感受性が亢進したり、アセチルコリン感受性も亢進したりして、ちょうど抗原抗体反応によるアナフィラキシーにみられるような症状を起こして死亡率が上昇したと報告されている。このようなアレルギー反応の chemical mediator のなかにセロトニンもはいり、また、これらの物質の1%エアロゾルの吸入によってモルモットはアナフィラキシーショックを起こすが、その症状は非常に似ているとの報告もある。

そこで本研究では大気汚染物質とアレルギーとの関係を明らかにする目的の一部として、オゾン曝露によってセロトニン感受性がどのような影響を受けるかを検討することとした。

実験方法

ラットはSD-SLC系(平均体重245g)6~7週令の雄を使用した。温度 $26 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度40~60%にコントロールした清浄空内で、曝露チャンバー(約 $1 \times 1 \times 1$ m)の中にラットを入れ、1分間に約2回の換気速度でオゾン曝露を行なった。オゾンは空気を原料とし、放電方式のオゾン製造機で生成した。清浄空気希釈したオゾン濃度はエチレンケミルミネッセンス方式の機器によって実験中連続測定した。セロトニン溶液は0.9%の塩化ナトリウム溶液にセロトニンを溶解させ、注射量を1 ml以下にして腹腔内に必要量を投与した。

結果と考察

ラットに空気またはオゾン5 ppmを3時間曝露した後、セロトニンの種々の量を曝露後15~20分間に腹腔内投与すると2~3分後にセロトニン投与によるとみられる症状(過呼吸、努力性呼吸、流涙、チアノーゼ)は各

表1 空気またはオゾン曝露したラットに対するセロトニンの影響

曝露時間 (3時間)	セロトニン 投与量(mg/kg)	死亡率 死亡数/例数(%)
清浄空気	30	0/6 0
	40	0/6 0
	50	0/6 0
オゾン 5±0.2ppm	10	3/16* 19
	20	3/12 25
	30	4/6 67
	40	5/6 83

(注) 曝露後15~20分間にセロトニンを腹腔内投与。

* この群で1匹のラットはセロトニン投与後翌日に死亡。

群にあらわれ、表1に示すようにオゾン曝露群にのみ注射後2時間以内に“けいれん”を起こして死亡した。死亡しなかった動物は注射後1~3時間以内に上記の症状から回復した。また、空気曝露群では50mg/kgのセロトニン投与にも死亡しないのに比べ、オゾン曝露群では10mg/kgのセロトニン投与量で19%もの死亡がみられ、30mg/kgでは67%もの死亡がみられた。セロトニンの腹腔内注射に対するラットのLD₅₀は不明だが、皮下注射のLD₅₀は117mg/kg、静脈内注射のLD₅₀は30mg/kgと報告されているところから、腹腔内注射のLD₅₀はこの中間にあると考えられる。また静脈内注射でラットは50mg/kgまで耐えられるとの報告もあるので、以下の実験では、表1に示すように空気曝露では死亡もせず、オゾン曝露群で67%もの死亡がみられた30mg/kgのセロトニン投与量を用いた。

オゾン濃度の影響は、表2に示すように濃度が高くなるに従ってセロトニンの腹腔内投与によってラットの死亡率が高くなった。また、オゾン濃度3 ppm以下では死亡率が低くなり、3 ppm群では死亡率は17%であるが、通常は曝露後2時間以内に死亡するのに、この群ではす

表2 ラットのセロトニン感受性に対する
オゾン濃度の影響

曝露時間 (3時間)	死亡数/例数	死亡率 (%)
清浄空気	0/6	0
1 ppm	0/12	0
3	2/12*	17
オゾン 4	3/12	25
5	4/6	67
6	3/4**	75

(注) 曝露後15~20分の間にセロトニン30mg/kgを腹腔内投与。

* この群で2匹のラットはセロトニン投与後2日後と5日後に死亡。

** 6 ppm曝露群で6匹のラットを曝露したが、曝露時間の終了間近に2匹のラットが死亡。

べて2~5日の間に死亡し、さらに、1 ppm群では死亡はなかった。

セロトニンの代謝速度は血液3.5時間、全体12~14時間である。表3に示すように、オゾン5 ppm 3時間曝露した後のセロトニン注射を、代謝速度を考慮して時間を変化させて死亡率を調べたが、曝露後の注射をするまでの時間が長くなるに従って死亡率の減少がみられた。このように時間の経過とともに死亡率が変化することから、オゾン曝露によってラットの肥満細胞から遊離した生体内のセロトニンと注射による生体外からのセロトニンとの相加作用によって感受性が亢進したためであるとも考えられる。また、オゾン曝露した動物では12.5時間までセロトニン感受性の亢進がみられる。

表3 オゾン曝露後のセロトニン投与までの時間の影響

曝露時間 (3時間)	セロトニン 投与時間	死亡率 死亡数/例数 (%)
オゾン 5±0.2ppm	15分後	4/6 67
	3.5時間後	5/10 50
	12.5時間後	3/9* 33
	24時間後	1/9** 11
清浄空気	15分後	0/6 0

(注) セロトニン投与時間はオゾン曝露後のセロトニン30mg/kg腹腔内投与までの時間。

* この群で1匹のラットはセロトニン投与後4日後に死亡。

** この群で1匹のラットはセロトニン投与後2日後に死亡。

また単に、ラットの死亡はオゾンによるダメージにセロトニンの薬理作用のダメージが加わった可能性が考えられるので、次の実験を行なった。オゾン曝露の前に、セロトニン30mg/kgを先に腹腔内投与して、15分後の10匹のラットに、3.5時間後8匹のラットに、それぞれオゾン5 ppm 3時間曝露したところ、3.5時間後に注射した群の1匹のみ5日後に死亡しただけであった。すなわち、表3のオゾン曝露後15分後と3.5時間後にセロトニンを注射した群では50%以上の死亡率がみられるのに比べて、セロトニン投与前にオゾン曝露をしないとラットに感受性の亢進がまったくみられない。

今回の実験結果をただちに大気汚染物質としてのオゾンの人体影響に結びつけることはできないが、ひとつの示唆を与えるものと考えられる。