

## 低濃度 O<sub>3</sub> 曝露による有害性の検討

— 家兎の 0.08 ppm オゾン曝露実験第 2 報 —

遠藤 立一 佐々木 裕子 川井 利雄  
 大山 謙一 仲 真 晶子 毛 受 優  
 古井戸 良雄 浪江 健二 渡辺 慶一  
(埼玉県立衛生短期大学) (東海大学医学部)

### 1 はじめに

当保健部は、前報に述べたとおり、都市域に居住する住民の健全な生活環境を確保する必要性から、環境大気のあるべき姿を明らかにするため、大気汚染の一要因であるオゾン (O<sub>3</sub>) の環境濃度域における生体影響を動物実験の手法で明らかにする研究を行ってきた。この研究は、前述のとおり、単に O<sub>3</sub> の毒物学的追求をするのではなく、呼吸を通じて体内に侵入する有害ガス体、粉じん等を含めた、環境基準値の見直しや、現在増加の一途を辿る成人病、肺癌、アレルギー性疾患と大気汚染の関係を明らかにすることにより、有害物質排出の抑制、排除に有力な根拠を与えることを目的としている。

#### (1) 実験の方法

##### ア 材料および方法

今回の実験は、前年と同一規格の家兎を用いた曝露実験と、この実験の理論的補強を行うために、ラット肺によるグルタチオンペルオキシダーゼ (以下 GPO と略す) の局在を肺中に証明する免疫細胞化学の手法を加えた。実験動物は、0.08 ppm 曝露系には 2~3 ヶ月令の清浄家兎を用い (表 1)、GPO 局在の研究ではウイスター系ラット, SPF, 8, 7 週令を用いた (表 2)。

表 1 0.08 ppm 実験系 曝露期間及び動物数

	曝露 直前群	曝露期間			計
		2ヶ月	6ヶ月	11ヶ月	
O <sub>3</sub> 曝露群		6	6	6	18
対照群	6	6	6	6	24
計	6	12	12	12	42

#### イ 曝露の方法

前年と同一の装置<sup>1)</sup>を用い、曝露チェンバー、飼育室共に同一の条件下で実験を行った。すなわち曝露チェンバーおよび飼育室は有害ガス体、粉じんは可能な限り除去した。

(NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> 共に 0.02 ppm 以下, 粉じん 0.3 μ以下), 温度 (22°C ± 1°C), 湿度 (50~60%), 換気回数 (16回/時) 等も前年の報告と同一である。動物の曝露濃度は、家兎の実験群では 0.08 ppm ± 5%, ラットの試験群は 0.5 ppm ± 2.5% であった。

#### (2) 検討方法

表 2 GPO 局在実験系 観察時期及び対象動物数

曝露期間	24 時間				48 時間				96 時間				計
	直後	2 8 時間	7 6 時間	172 時間	直後	2 8 時間	7 6 時間	172 時間	直後	2 8 時間	7 6 時間	172 時間	
O <sub>3</sub> 曝露群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	72
対照群	6	—	—	—	6	—	—	—	6	—	—	—	18
計	12	6	6	6	12	6	6	6	12	6	6	6	90

今回の検討手法は、1. 病理組織学的検討（光学顕微鏡、電子顕微鏡）。2. 免疫学的検討（血清中免疫グロブリンの定量、A/G比の測定等）。3. 生化学的検討（肝、肺組織、血清中のGPO、過酸化脂質、ヘマトクリットの測定等）。4. 免疫細胞化学（電顕による肺組織、細胞内のGPOの局在証明）である。

(3) 結果

前年に比し、曝露期間の長期化に伴う変化の明確化と新規手法による裏付けが得られた。

ア 病理学的検討

認められた変化は、主としてO<sub>3</sub>による組織、細胞レベルでの傷害とそれに対する生体の反応および有害刺激の長期化に伴う化生性病変に分けることができ、特に気道上皮に生じた化生性病変が2ヶ月曝露で鼻粘膜に、11ヶ月曝露群では気管支の一次分岐部に見られるのは、興味深いことである。また、肺実質部の滲出性炎像が11ヶ月曝露に著しかったのは、従来のO<sub>3</sub>曝露実験と異なった傾向としてとらえられるのか52年度日本衛生学会で報告した2峯性の反応が、低濃域のO<sub>3</sub>によって示される態度なのかは、明らかでない。電顕による観察も傾向として、光顕による観察を裏付けている。

イ 免疫学的検討

血清中のIgGは曝露群では期間に関わらず対照群に比し高く、IgAも平均値が高かった。特に、IgGは6ヶ月曝露群で有意に高値（P<0.05）を示した。同群ではα、β、γグロブリン分画値は有意に高く（P<0.01、P<0.05、P<0.01）A/G比は低い値（P<0.01）を示した。

ウ 生化学的検討

組織中過酸化脂質が、対照群に比し曝露群で高値を示すのは、血清中の6ヶ月、11ヶ月群および肺組織中の2、6、11ヶ月群、肝組織中の2、6、11ヶ月群であり、組織中のGPO値が高値を示すのは、肺組織中の2、6、11ヶ月曝露群および肝組織中の2、11ヶ月曝露群である。血清中GPOは2、6、11ヶ月曝露群、肝組織中の6ヶ月曝露群では対照群に比し低値を示す。また、血清中過酸化脂質は2ヶ月曝露群が対照群に比し低値を示す。

エ 免疫細胞化学的検討

0.5 ppm、O<sub>3</sub>曝露ラット肺ではI型上皮細胞中に対照群に比し、細胞中に著しいGPOの増強を認め

る（48時間曝露群）。また、96時間曝露群ではI型肺胞上皮細胞とII型肺胞上皮細胞の中間形を示す肺胞上皮細胞にGPOの存在を認めたが、II型肺胞上皮細胞にはGPOの存在は認められなかった。

(4) 考察

検討項目は細部については、2.以下に示す各論を参照されたいが、前述の成績から、以下のことが考えられた。即ち、O<sub>3</sub>0.08 ppmの曝露により生体内では抗体値の上昇、過酸化脂質の増加が生じ、この経時的変化は2ヶ月曝露群に見られる、血清GPOの低下、さらに11ヶ月曝露群に見られる肝・肺の過酸化脂質の上昇で裏付けられる。これらの変化はO<sub>3</sub>吸入による影響に対し、生体がその影響を充分除去しきれないことを示しており、特に気道粘膜に見られる諸変化、すなわち、2ヶ月曝露群以後出現する鼻粘膜の類表皮化生、11ヶ月曝露群に見られる気管（支）分岐部の類表皮化生は、O<sub>3</sub>接触総量との相関性を示すものとして興味深い所見である。これらの知見を総合すると、O<sub>3</sub>0.08 ppm濃度の連続的曝露は生体に累積的かつ有害な作用を示すものと考えられた。

2 病理組織学的検討

(1) 材料および方法

ア 光学顕微鏡

検討対象動物は、体重測定の後、ネブタール麻痺下に開腹し後大静脈からカニューレを挿入、生理食塩水による灌流、脱血の後鼻、喉頭、気管（支）、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、膵臓、脳、副腎を摘出し、一部を電顕用、生化学用として分割し、肺臓は10%バッファーホルマリン液を経気道肺内注入し、残りはす

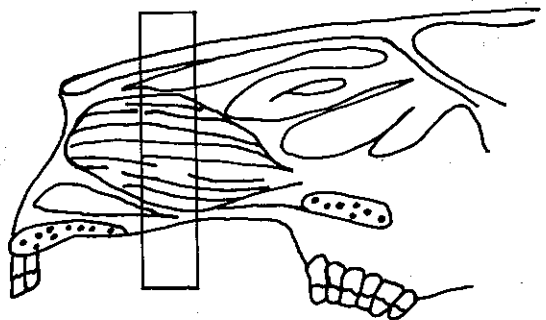


図1 鼻の採材部位

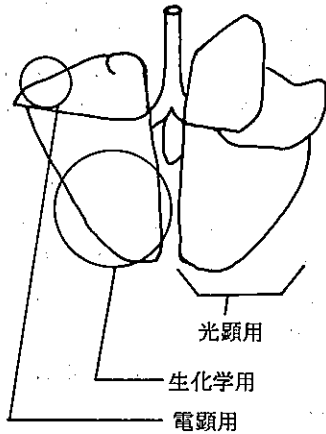


図2 肺の採材部位

べて、同じ固定液中にて固定した。固定した検体はパラフィン包埋、薄切の後、HE染色を主に、必要に応じ、各種の染色法を用いて観察に供した。

イ 電子顕微鏡

摘出した臓器のうち透過型 (TEM) 用には鼻粘膜、扁桃、気管 (支)、肺臓を、走査型 (SEM) 用には鼻粘膜、扁桃、喉頭、気管 (支) を採材し、グルタルアルデヒドで冷間に洗浄し細切の後固定した。TEMでは四酸化オスミウムで固定後エポキシ樹脂で包埋、超薄切の後酢酸ウラニールと鉛塩の二重染色を施し、JEM100C電子顕微鏡で観察した。SEMによる観察は、アルコール系列で脱水し、酢酸アミル置換後、臨界点乾燥装置による乾燥を行い金スパター被覆を行った後、JSM-35型走査電子顕微鏡で観察を行った。

(2) 結果 (図3参照)

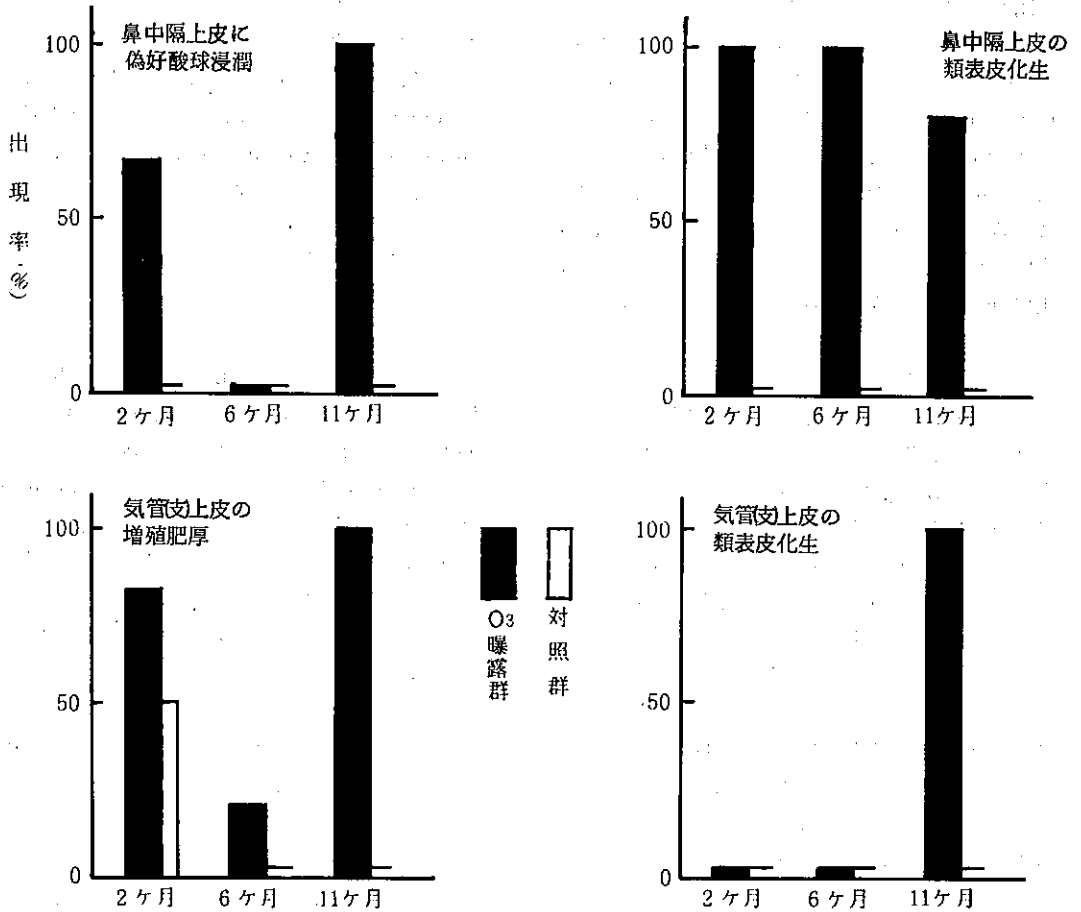


図3 病変の経時的変化

本年の報告は呼吸器系についての観察結果について行う。すなわち、光学顕微鏡の観察は、鼻、扁桃、喉頭、気管(支)、肺臓を対象とし、電子顕微鏡ではTEMによる鼻粘膜、気管支粘膜、扁桃、肺臓の観察を主体とした。

#### ア 光学顕微鏡の観察結果

① 鼻粘膜 鼻中隔粘膜における杯細胞の機能亢進と上皮の肥厚ならびに化生性病変(類表皮化生)がO<sub>3</sub>曝露群に認められ、上皮組織への偽好酸球浸潤も2ヶ月曝露群4/6例、11ヶ月曝露群5/5例と6ヶ月曝露群を除いてほぼ全例に認められた。これらの変化は対照群には認められない。また腹(下)鼻甲介では杯細胞の腫大が曝露群の2ヶ月群5/6例、6ヶ月群2/6例、11ヶ月群5/5例、に認められた。さらに上皮の増殖が2ヶ月曝露群4/6例、6ヶ月曝露群1/6例、11ヶ月曝露群5/5例に認められたが対照群にはいづれも観察されていない。なお、鼻腔内容物は剝離した上皮、偽好酸球、粘液等から成り炎性反応の存在を裏付けたが、曝露群の2ヶ月群3/6例、6ヶ月群1/6例、11ヶ月5/5例に存在した。この内容物は対照群には認められなかった。

② 気管(支)分岐部 曝露群の上皮肥厚は2ヶ月群5/6例、6ヶ月群1/5例、11ヶ月群5/5例に認められた。11ヶ月群は変化の程度が著しく、類表皮化生が全例に認められた。これに反し対照群では、上皮の軽度な肥厚が2ヶ月群に3/6例認められたのみであった。

③ 肺臓 曝露群と非曝露対照群との差が認められたのは、11ヶ月群で、曝露群に肺胞腔内への大型単核細胞と塵埃細胞の出現、肺胞壁の肥厚、偽好酸球の間質への浸潤、腔内への遊出であった。

#### イ 電子顕微鏡(TEM)の観察結果

① 鼻粘膜 曝露2ヶ月までは特記する変化は見られなかったが、6ヶ月曝露群では繊毛の減少が目立ち、代りに微絨毛が増加していた。11ヶ月曝露では、さらにその傾向が強まり、繊毛細胞そのものが減少し、表面に微絨毛をもった細胞がそれに置き換えられている。また、曝露6ヶ月では写真にも見られるように細胞質中に小胞が無数に増している細胞が増えて来る。曝露11ヶ月では細胞内の変性像がさらに進み、細胞内小器官の消失から、細胞内の大空胞の形成像も見られた。

② 気管支粘膜 曝露2ヶ月迄は特記すべき変化は見られない。6ヶ月以降、繊毛細胞の減少とともに表

面に短く数少い微絨毛を持つクララ細胞に似た細胞が増して来る。また、小胞の増加を中心とした細胞変性も6ヶ月以降明瞭になり、11ヶ月になるとさらに顕著となり、繊毛と微絨毛を内腔面に持つ細胞も現われる。

③ 肺 曝露2ヶ月から、弱いながらII型細胞上皮の変性(Autophagosomeの増加、細胞質中にコレステロール類似の結晶の出現等)が見られるようになり、6ヶ月ではこれがかなり顕著になる。また、I型上皮の表面にも小突起が増し異常を示している。肺胞隔壁は浮腫で厚くなり、所によっては、線維の増生が認められる。肺胞内にはマクロファージが著増し、これらのあるものは血球単球様の構造を取っており、血管より滲出の上昇を示している。11ヶ月では、これらの変化がさらに顕著となり、明瞭な間質性肺炎、さらに肺線維化の像も見られる。11ヶ月曝露におけるII型肺胞上皮細胞の増加は極めて顕著であった。

④ 扁桃 曝露2ヶ月から表層の扁平上皮細胞のdesmosomesが増加し始め、6ヶ月、11ヶ月では、intracytoplasmic desmosomesあるいは張繊毛の凝縮が際立って増している。

### 3 免疫学的検討

#### (1) 方法

##### ア 血清中IgG, IgA

解剖時に後大静脈より採取した血液から血清を分離し、市販(Miles)の抗ウサギIgG血清(ヤギ)および抗ウサギIgA血清(ヤギ)を用いて、単純放射状免疫拡散法によって定量した。IgG濃度は市販のウサギIgGを標準に用い、mg/mlの値で、IgAは曝露直前群の平均値を100として相対値で表した。

##### イ 血清中総蛋白質量

ビウレット反応によって定量し、牛血清アルブミンを標準に用いmg/mlの値で表した。

##### ウ 血清蛋白分画値およびA/G比

セルロースアセテート膜(セパラックス)を用いた電気泳動法(0.5 mA/cm, 50分)を用い、デンシトメーターにより測定した。

#### (2) 結果(図4参照)

血清中IgGは、すべて曝露群の平均値が対照群を上まわり、6ヶ月では、有意(P<0.05)な差が認められた。

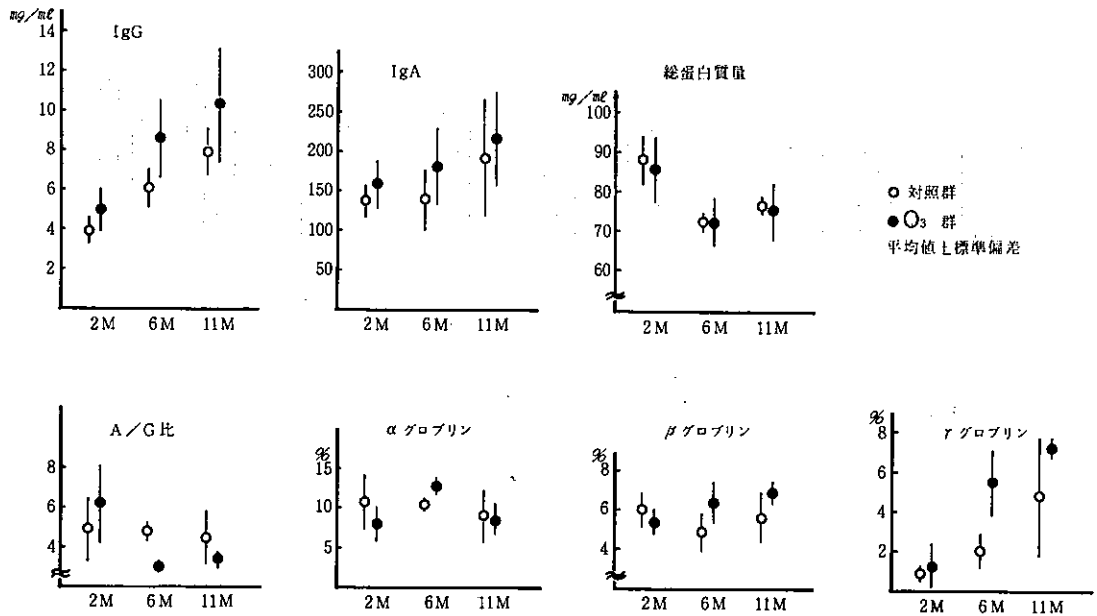


図4 免疫学的検討

血清中 IgA も、すべての曝露群で平均値が対照群より高い値を示したが有意差はなかった。

血清総蛋白質量は、曝露群、対照群とも同じレベルを示した。6カ月曝露群においては、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ グロブリン分画値が対照群より高い値を示し ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )、よって、A/G比が有意 ( $P < 0.01$ ) に低かった。2カ月曝露群では、 $\alpha$ 、 $\beta$ グロブリン分画値がやや低い値を示し、A/G比が高く、11カ月曝露群では、 $\beta$ 、 $\gamma$ グロブリン分画値がやや高く、A/G比はやや低かったが、それぞれ有意な差ではなかった。

O<sub>3</sub> 1 ppm 曝露<sup>3)</sup>、O<sub>3</sub> 0.2 ppm と NO<sub>2</sub> 1 ppm の交互曝露<sup>4)</sup>によって血清中 IgG、IgA レベルが上昇したことが報告されている。昨年度、O<sub>3</sub>、0.08 ppm 1週、2週、1カ月、3カ月曝露により IgA の平均値がすべての曝露群で対照群の平均値をやや上まわり、IgG も1カ月曝露群で有意に高い値を示す結果を得た。<sup>1)</sup>このことから、0.08 ppm という低濃度ではあっても、高濃度曝露時と同様な影響をおよぼす可能性が示唆されたが、今回の結果もこの可能性を強めるものと考えられる。

#### 4 生化学的検討

O<sub>3</sub> の酸化性については、生体の脂質過酸化が主と考えられており、また GSH (還元型グルタチオン)・NADPH 等の生体の還元剤ともいべき物質への直接の攻撃を示唆する報告<sup>5)</sup>もあるが、今回、0.08 ppm O<sub>3</sub> においても同様の作用が予想され血清・臓器の脂質過酸化について検討した。Plopper, C. G. ら<sup>6)</sup>によれば、ビタミン E 11 ppm を含む飼料で飼育したラットに、O<sub>3</sub> 0.1 ppm を7日間曝露すると、肺中 GPO 活性が有意に上昇することが示されている。0.08 ppm 程度の低濃度 O<sub>3</sub> でも曝露が長期におよぶと影響が蓄積されると考えられる。

##### (1) 方法

測定した項目は、血清、肺臓、肝臓について、過酸化脂質含量 (TBA 値)、GPO 活性をそれぞれ定量した。また、血液性状として、ヘマトクリット値を測定した。過酸化脂質含量は、TBA 法で行い、計算はマロンジアルデヒドのモル吸光係数 ( $1.56 \times 10^5$ ) をもとに行った。GPO 活性は、Paglia, D. E. ら<sup>7)</sup>により、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を基質として測定した。臓器については、生理食塩水で、門脈より灌流した後別出し 20% ホモジネートとなるよう等張リン酸緩衝液 (PH 7.0 EDTA 1 mM) を加え、ポッター型ホモナイザーで

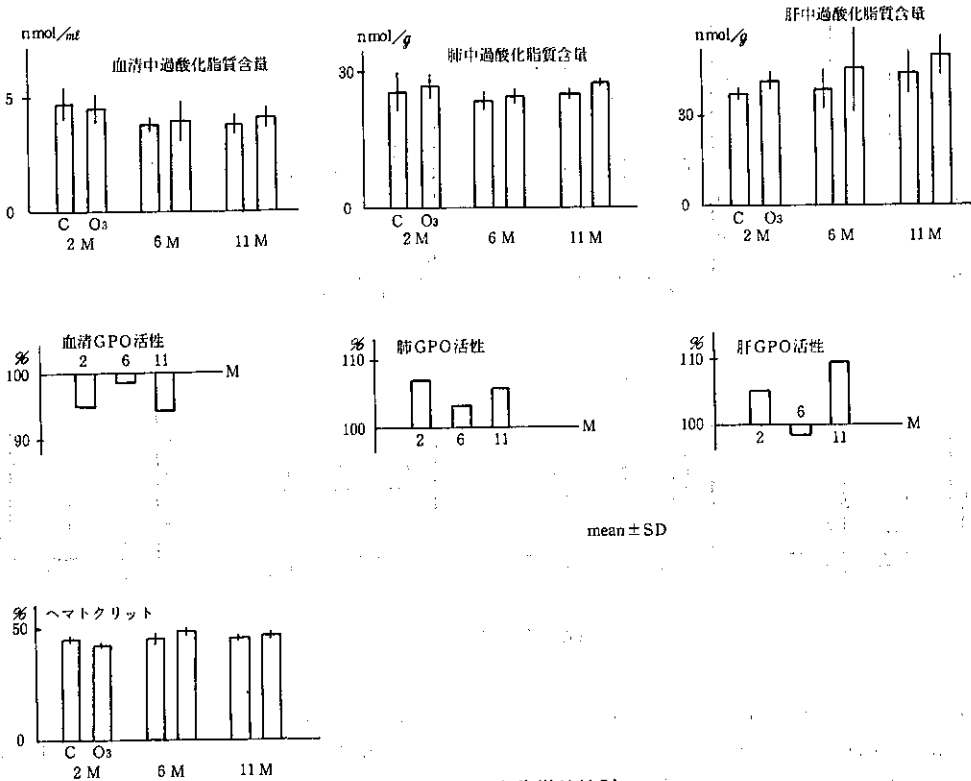


図5 生化学的検討

ホモジナイズした。その後900×g, 15分, 4℃で遠心分離し上清を試料とした。

(2) 結果 (図5参照)

血清中過酸化脂質含量については、2ヶ月目で曝露群がやや低い値を示すが、11ヶ月目では、逆に高い値となっている。血清中GPO活性は、2ヶ月、6ヶ月、11ヶ月とも対照群に比して曝露群の方が低下する傾向が見られた。肺中過酸化脂質含量については、2ヶ月、6ヶ月、11ヶ月とも対照に比し曝露群が高い値を示した。特に、11ヶ月では、 $P < 0.01$ で有意に差が見られた。この結果は当部が過去に行った、1週、2週の曝露で得られた結果とは逆であった。この時の肺中GPO活性を見ると、2ヶ月、6ヶ月、11ヶ月とも対照に比し上昇する傾向が見られた。これらから、1週、2週程度の曝露では過酸化脂質はその代謝酵素系の活性上昇により除去されるが、11ヶ月程度の長期曝露では、酵素系によって代謝できない過酸化脂質が蓄積されることが考えられる。また、肝臓中過酸化脂質含量をみると、2ヶ月、6ヶ月、11ヶ月と

も曝露群が高い値を示した。2ヶ月目は $P < 0.05$ で有意であった。肝GPO活性は、2ヶ月、11ヶ月で上昇している。また、6ヶ月でやや低下した。ヘマトクリット値については、2ヶ月、6ヶ月、11ヶ月とも対照群に比し、曝露群がやや高い値を示した。これは、2週、1ヶ月の曝露でも同じ傾向であった。

O<sub>3</sub>曝露によって生体の脂質が過酸化されるというデータは多くあるが、より低濃度にあつては、生体の反応が量-反応関係に従うとすれば現われにくくなると思われる。しかし、曝露が長期におよぶと生体の防御能力を越え、障害が蓄積されると考えられる。脂質過酸化の点から考えると、その代謝をになうGSH, GPO等の上昇には限界があり、それをこえた過酸化脂質の生成があつた場合は、代謝しきれず蓄積され、生体に障害を与えらると思えられる。今回の結果から、0.08ppm程度のオゾンでもその曝露が長期におよぶと、肺のみならず肝臓にも脂質過酸化がおよび、障害を与えることが示唆された。実験に用いた飼料はビタミンEを含む一般飼育用のものであり、生体の抗酸化

剤といえるこのビタミンEや、GPOとの関連が深いセレン（Se）なども生体防御にとって大きな要因となることが考えられる。今後は、肺のGPOの局在との関連等も考慮し総合的に検討していく必要がある。

## 5 免疫細胞化学的検討

### (1) 方法

解剖後直ちに肺組織をPLP (periodate-lysine-paraform-aldehyde) で固定し、酵素抗体法により電顕レベルにおけるGPO局在を観察した。

### (2) 結果

対照群ラット肺と比べ、O<sub>3</sub> 48時間曝露肺では、肥厚したI型肺胞上皮細胞の細胞質中に明らかなGPO局在の増強を認めた。また、pinocytotic vesiclesの膜表面にもGPOの局在が観察された。96時間曝露例では細胞質の肥厚と強い細胞膜の変形を示し、I型とII型の中間型とも見られる細胞に強いGPO染色を認めた。しかし、この時期ですら、II型肺胞上皮にはGPOの局在は認められなかった。

肺胞上皮細胞層と肺胞毛細管との間のいわゆる“Air Blood Barrier”にはまったくGPOは認められなかった。さらに、II型肺胞上皮細胞にもGPOの局在は観察されなかった。

I型上皮細胞に見られた空胞変性、浮腫性の肥厚などの変化は、O<sub>3</sub> 曝露により細胞膜の脂質に起った過酸化の増強によるものと思われる。これに伴い、同細胞中にGPOの増強が促がされ、この防御作用により肺胞の破壊は制御され、II型上皮までその変化はおよばなかったものと考えられる。恐らくO<sub>3</sub> による脂質過酸化を基盤として起って来ると思われるI型肺胞上皮細胞を中心とした変性像は、0.5 ppmの曝露では傷害されないGPOの増強により回復可能な範囲に留

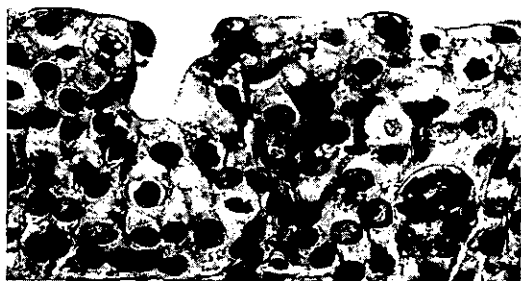
っているものと思われるが、ここに特記すべきことは、24～96時間曝露後、172時間まで回復期間においても、脂質過酸化の増強、I型上皮の変性は持続していることである。従って、0.5 ppmというような濃度でも、断続的にでも曝露が続けられればこれらの傷害は蓄積される可能性があるものと思われる。

## 参考文献

- 1) 遠藤立一ほか：低濃度O<sub>3</sub> 曝露による有害性の検討，東京都公害研究所年報，245（1981）。
- 2) 遠藤立一ほか：大気汚染の呼吸器に及ぼす影響，日本衛生学雑誌，32（1），64，（1977）。
- 3) 戸沢隆ほか：オゾン曝露家兎のγ-Globulin レベル，第18回大気汚染協議会講演要旨集，223，（1977）。
- 4) 遠藤立一ほか：大気汚染の生体に及ぼす影響，東京都公害研究所報告書，101，（1978）。
- 5) Fukase, O. : The Effects of Gaseous Air Pollutants on Peroxidative Metabolism in Mouse Lungs. *Jpn. J. Hyg.*, 34, 777, (1980) .
- 6) Plopper, C. G. *et al* : Pulmonary Alterations in Rats Exposed to 0.2 and 0.1 ppm Ozone : A Correlated Morphological and Biochemical Study, *Arch. Environ. Health*, 34, 390, (1979).
- 7) Paglia, D. E., W. N. Valentine : Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase, *J. Lab. and Clin. Med.*, 70, 158, (1967).



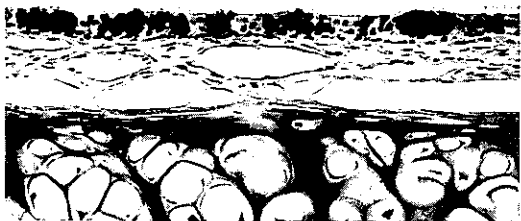
鼻中隔上皮, control,  $\times 500$ , HE



鼻中隔上皮に見られた類表皮化生, 2ヶ月,  $\times 500$ , HE



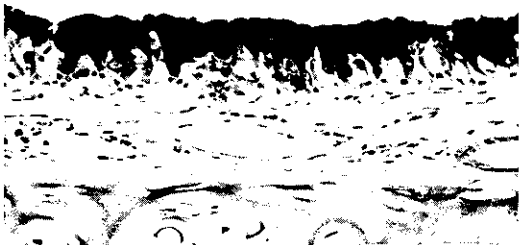
鼻中隔上皮に見られた類表皮化生, 11ヶ月,  $\times 500$ , HE



鼻中隔上皮, control,  $\times 200$ , PAS



鼻中隔上皮で類表皮化生の存在部位に見られた腫大した杯細胞, 11ヶ月,  $\times 200$ , PAS

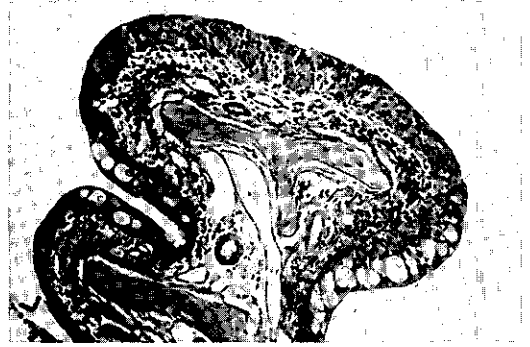


鼻中隔上皮で類表皮化生の存在していない部位に見られた腫大した杯細胞, 11ヶ月,  $\times 200$ , PAS

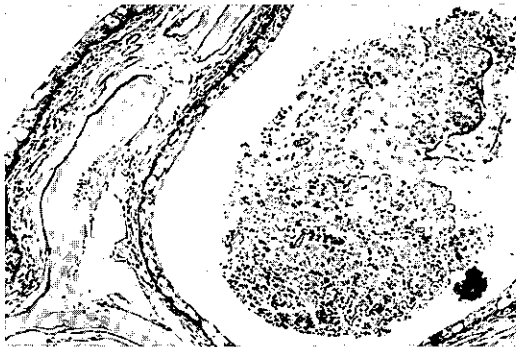




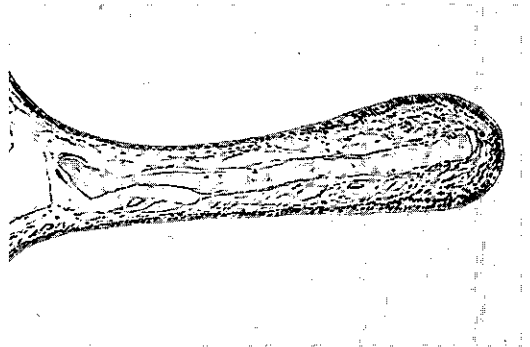
肥厚した鼻甲介上皮と鼻腔内容物, 2ヶ月, ×100



肥厚した鼻甲介上皮, 11ヶ月, ×100



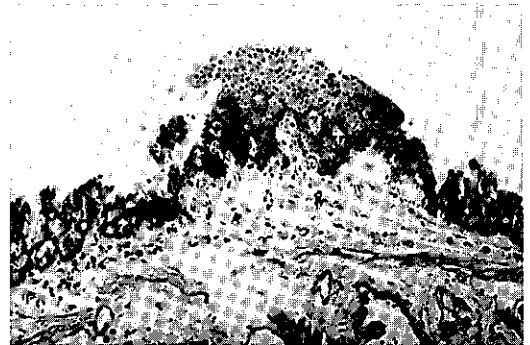
剥離上皮, 偽好酸球, 粘液を主体とする鼻腔内容物, 11ヶ月, ×100



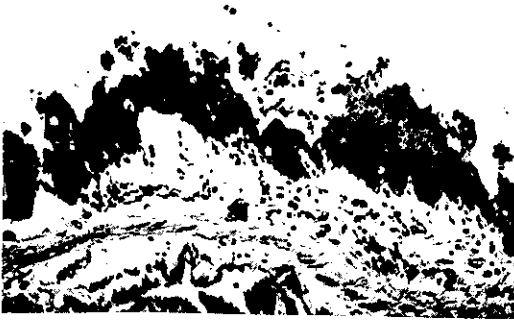
鼻甲介, control, ×100



気管支分岐部に見られた上皮の肥厚と類表皮化生, 11ヶ月, ×100



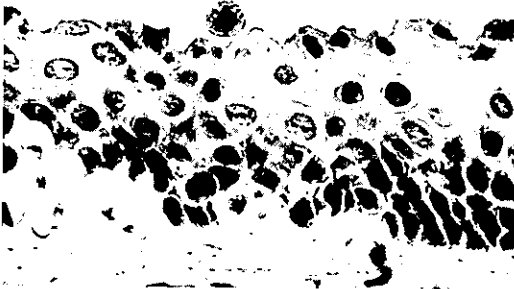
気管支上皮に見られた類表皮化生, 11ヶ月, ×100



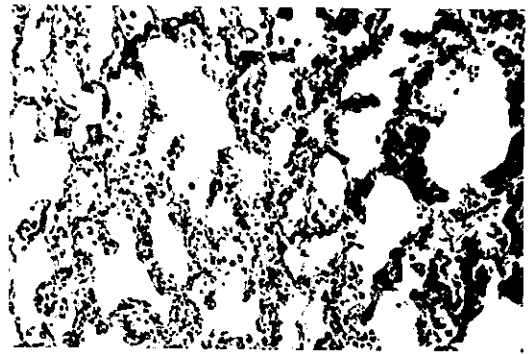
気管分岐部に見られた類表皮化生, 11ヶ月,  $\times 100$



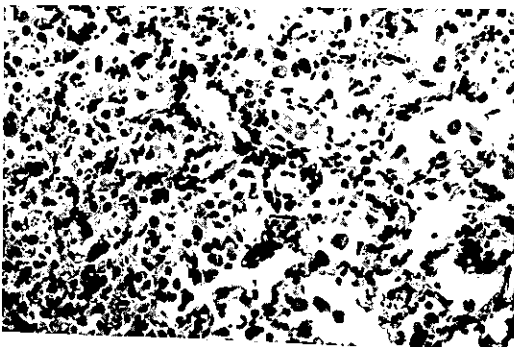
気管分岐部, control,  $\times 500$



気管分岐部に見られた類表皮化生, 11ヶ月,  $\times 500$



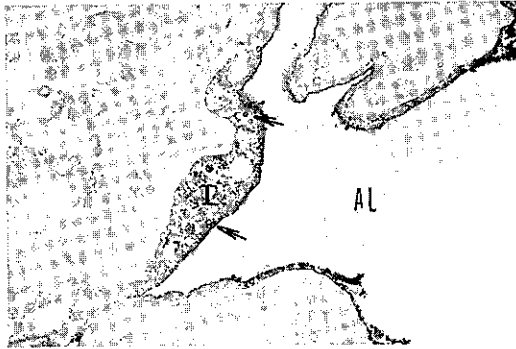
肺胞壁の肥厚, 11ヶ月,  $\times 100$



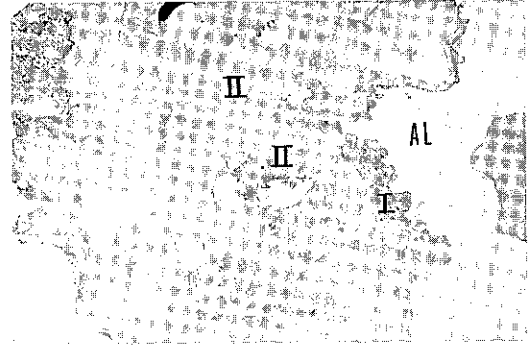
肺炎, 11ヶ月,  $\times 200$



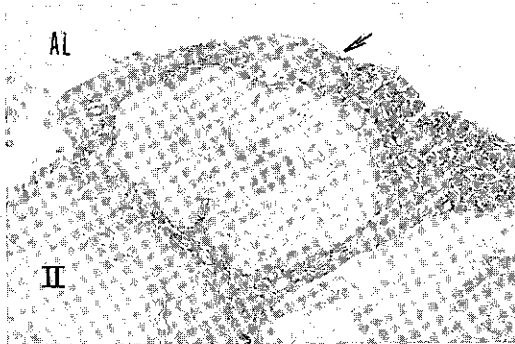
肺, control,  $\times 100$



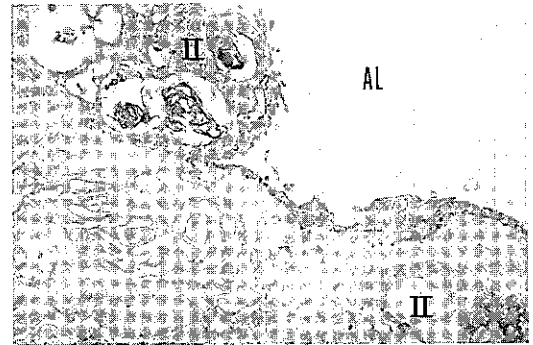
I型上皮細胞の強拡大図細胞質の全般に強いGPOの酵素抗体法染色が認められる。vesicles (矢印) 表面にもGPOの局在が証明される。(×11,000)  
0.5 ppm O<sub>3</sub> 48h 曝露のラット肺



I型上皮 (I) の変形が強く、その細胞質中にGPOが強く染色されている。しかし、II型上皮 (II) には未だGPO局在を認めない。肺胞隔壁間質にはGPOの局在は見られない。(×5,500)  
0.5 ppm 48h 曝露後72時間回復させたラット肺



矢印で示す。I型、II型の区別が付かない細胞質の厚くなった細胞質中に増加したGPOを認める。II型上皮 (II) には同酵素局在は見られない。(×6,000)  
0.5 ppm O<sub>3</sub> 96h 曝露ラット肺



強い変性を示すII型上皮中にGPOの局在を認めるようになっている。これらII型細胞はI型細胞のような細長い細胞質を伸している。しかし、この時期でもAir-Blood BarrierにはGPO局在は見られない。(×4,000)  
0.8 ppm O<sub>3</sub> 120h 曝露のラット肺