

# NO<sub>2</sub>の癌原性に関する研究 (第2報) - その2 -

## - ウレタン投与マウス肺へのNO<sub>2</sub>の影響 -

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 蓮沼 広子  
(埼玉県立衛生短期大学) (埼玉県立衛生短期大学)

### 1 はじめに

二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) の癌原性については、1977年 WHOの健康に関するクライテリア委員会<sup>1)</sup>でその特性から今後の研究課題中重要なものとして取り上げられた。言うまでもなく都市域における、NO<sub>2</sub>の濃度・量は大きく、緩和された環境基準すら守られていない。特に近年急増している悪性新生物との関係は憂慮されなければならない。これ等の事から当部は1974年来 NO<sub>2</sub>と発癌についての研究を実施している。今回は、肺の発癌レベルをあげるため、ウレタンの0.01%を飲水に混じて投与する方法を用いた。ウレタン濃度とマウス肺に関する報告は多くあるが、当部と類似性があり、かつ、参考となる報告<sup>2)3)</sup>を用いた。

### 2 実験の方法と材料

#### (1) 実験動物

5週令のICR/JCLマウス・SPF♂240頭を用いた。動物は、ウレタン群、ウレタン+NO<sub>2</sub>群、NO<sub>2</sub>群、対照群の4群に分け、図1、表1のようにウレタ

ン、NO<sub>2</sub>の曝露を行った。O<sub>3</sub> 5 ppm 曝露で生存した動物数はそれぞれ、ウレタン群66頭、ウレタン+NO<sub>2</sub>群55頭、NO<sub>2</sub>群53頭であった。なお、対照群は60頭である。

#### (2) 実験条件

動物飼育室及び曝露室、チェンバー内は共に有害ガス体及び粉じんを可能な限り除去した (NO<sub>x</sub>, SO<sub>x</sub> O<sub>3</sub> 0.02 ppm 以下, 粉じん0.3μ以下)。温度22°C±1°C, 湿度50~60%換気回数16回/時に条件を定めた。曝露NO<sub>2</sub>ガス濃度は0.5 ppm ± 5%で10日間の連続曝露で行い、O<sub>3</sub>は5 ppm 6時間曝露を行った。ウレタンは動物導入後1週後即ち5週令から1ヶ月間0.01%の濃度で自由飲水させた。

#### (3) 採材並びに標本の作製、検討

採材は表1のとおり、経時的に行った。但し(定期)以外にへい死したものは、その都度解剖・採材を行った。対象とした臓器は、気管(支)、肺、腎、脾、肝、副腎、睪及び付属リンパ節である。解剖に際しては、ネブタール麻痺下で股動脈からの放血殺とし、臓器は肉眼的に表面の腫瘍数、大きさを算定の上、10%フ

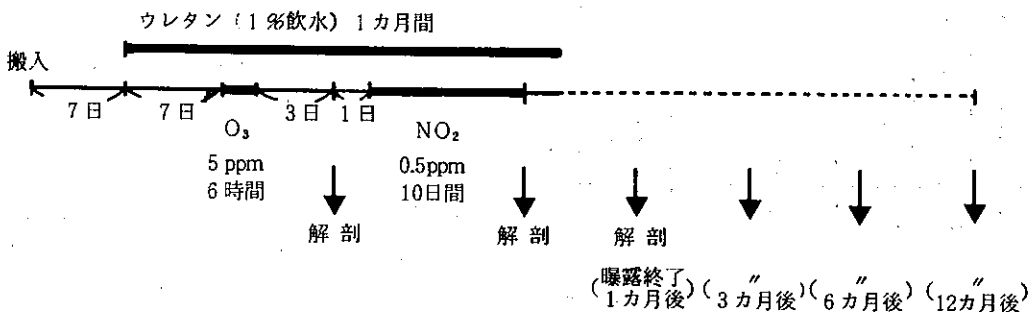


図1 実験方法

表1 観察時期及び対象動物数

	O <sub>3</sub> 曝露直	NO <sub>2</sub> 曝露直	1ヶ月後	3ヶ月後	3~6ヶ月へい死	6ヶ月後	6~12ヶ月へい死	12ヶ月後	計
ウレタン群	8	8	8	8	2	8	5	19	66
ウレタン+NO <sub>2</sub> 群	8	8	8	8	0	8	6	9	55
NO <sub>2</sub> 群	8	8	8	8	2	8	2	9	53
対照群	8	8	8	8	1	8	3	16	60
計	32	32	32	32	5	32	16	53	234

注) 月数は、NO<sub>2</sub>曝露後に経過した期間を示す。

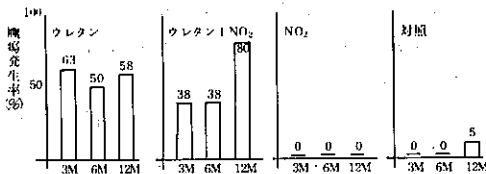


図2 腫瘍発生率 腫瘍保有頭数/実験頭数

オスフェートバッファーホルマリンを肺は経気道注入、他は少割を入れ同液内に保存した。固定した臓器は分割することなく包埋し、パラフィン切片とした。染色はH・Eを主に、必要に応じ他の染色を行った。今回検討したのは、肺における(1)腫瘍発生期間、(2)腫瘍発生数、(3)肺葉当腫瘍数、(4)悪性腫瘍保有個体数、(5)悪性腫瘍発生期間、(6)肺以外の諸臓器の変化、(7)死因の判定の7項目である。

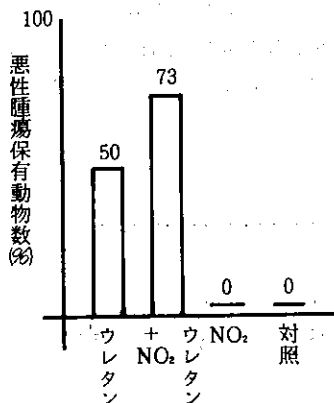


図3 悪性腫瘍保有動物数/実験動物数

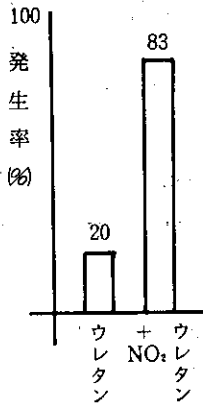


図4 処置後6~12ヶ月の間にへい死した動物の悪性腫瘍保有率

### 3 結果

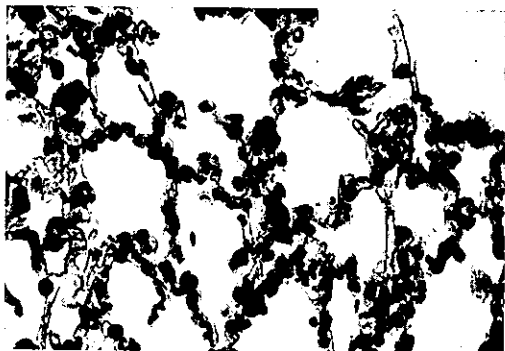
腫瘍の発生期間はウレタン群、ウレタン+NO<sub>2</sub>群共に曝露後3ヶ月解剖群からでは見られなかった。発生数についても、ウレタン+NO<sub>2</sub>群がやや多い傾向を示すものの有意差は認められなかった。悪性腫瘍の発生はウレタン+NO<sub>2</sub>群が早く(6.5ヶ月)また、6ヶ月から1年に到る間にへい死した動物の死因としても多い(ウレタン群1/6、ウレタン+NO<sub>2</sub>群5/6例)。他臓器の変化で最も多く見られたのは、ウレタン群、ウレタン+NO<sub>2</sub>群の肝臓の脂肪化と腎の老令性変化である。また、対照群を除き、淋巴装置の増数が著明であった。肺腫瘍以外の病変として肺の化生性病変がウレタン、ウレタン+NO<sub>2</sub>群、NO<sub>2</sub>群に3ヶ月から認められたが、対照群では1年で各1例認められたに過ぎなかった。全群を通じて認められた腫瘍性変化は、リンパ性白血病であり各群1~2例が認められた。老令化に伴う非特異的肺腫瘍と考えられるのは対照群に1例・1年群に見られたのみである。

### 4 考察

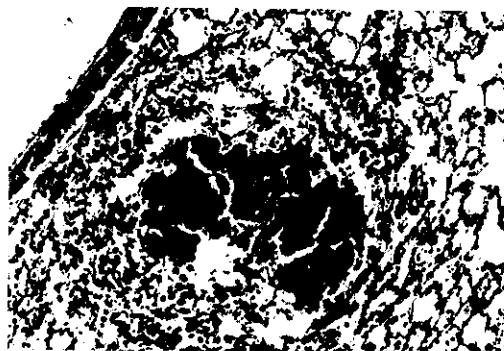
これ等の結果を図2~4に示すが、いずれも統計的に有意ではない。但し処置後6ヶ月から1年に到る間にへい死した悪性肺腫瘍を有する動物数はウレタン群1/6例に比し、ウレタン+NO<sub>2</sub>群が5/6例で、有意(P<0.05)に多く又悪性腫瘍の初発も早い。これ等の結果から発癌へのNO<sub>2</sub>の関与を明解に説明する事は困難であるが、今後動物を増し、検時間隔を狭くする(1ヶ月各に殺処分採材)等の計画により、解答を導き得ると考える。

参 考 文 献

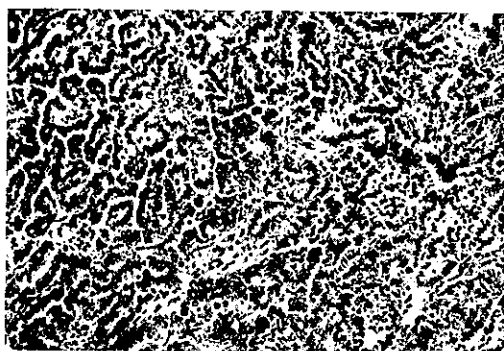
- 1) World Health Organization : Oxides of Nitrogen, Environmental Health Criteria 4, (1977).
- 2) 竹本和夫ほか：喫煙と肺癌の研究, 日本衛生学雑誌, (1977).
- 3) 竹本和夫ほか：喫煙と肺癌の研究(第4報), 人工喫煙によるマウス肺腫瘍発癌実験, 日本衛生学雑誌, 24, 184, (1969).



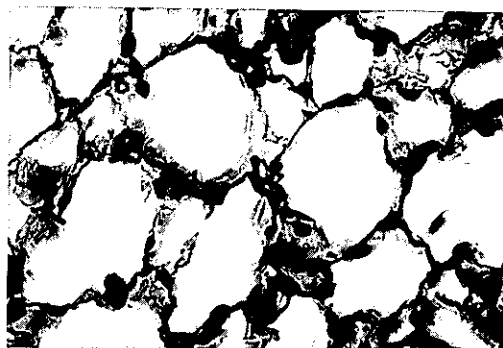
肺胞壁の肥厚  
ウレタン群曝露後, 1ヶ月, ㌦ × 400



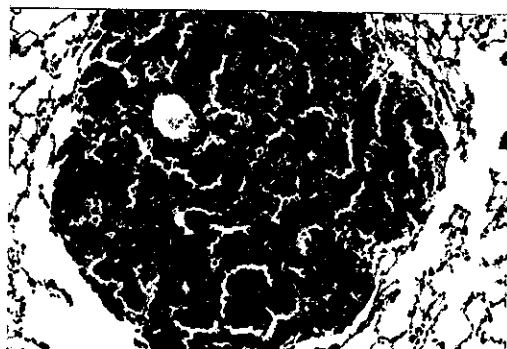
腺腫  
ウレタン群曝露後, 3ヶ月, ㌦ × 100



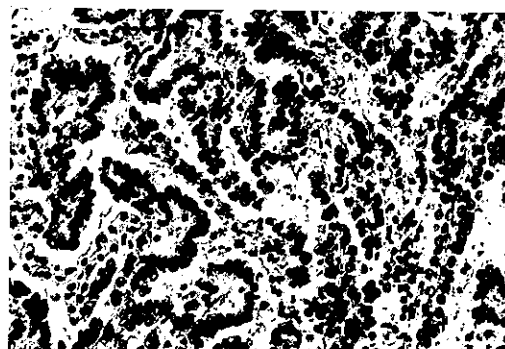
類上皮癌  
ウレタン群曝露後, 12ヶ月, ㌦ × 400



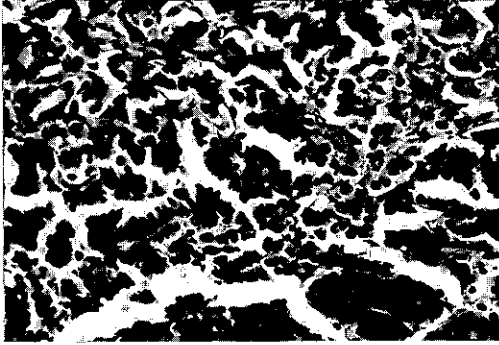
肺胞壁の肥厚  
ウレタンNO<sub>2</sub>群曝露後, 1ヶ月, ㌦ × 400



腺腫  
ウレタン+NO<sub>2</sub>群曝露後, 3ヶ月, ㌦ × 100

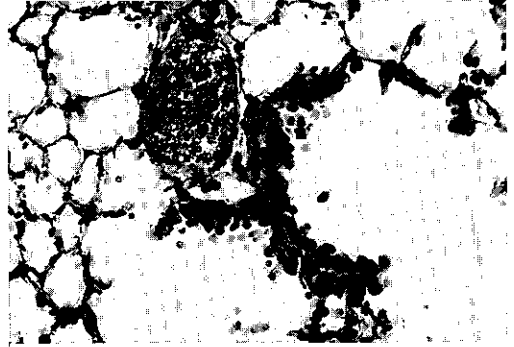


腺癌  
ウレタン+NO<sub>2</sub>群曝露後, 7ヶ月, ㌦ × 200



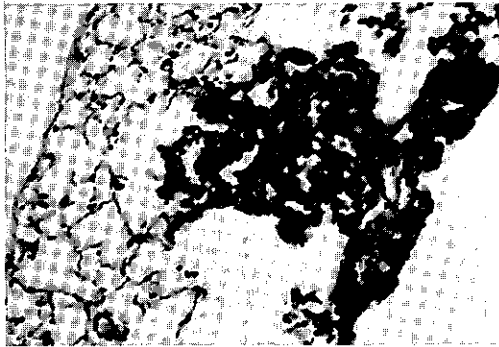
多形癌

ウレタン+NO<sub>2</sub> 群曝露後, 12ヶ月, ㏎ × 100



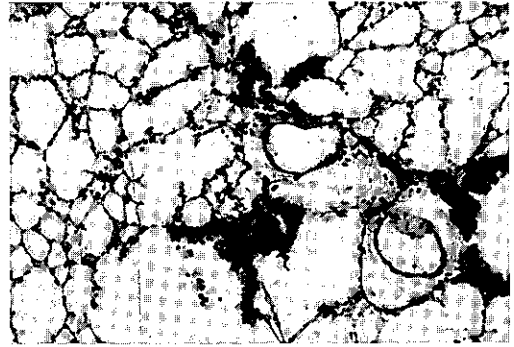
気管支梢上皮細胞の同所性増殖

NO<sub>2</sub> 群曝露後, 1ヶ月, ㏎ × 100



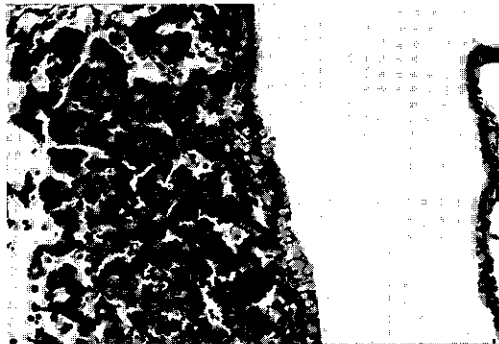
腺様化生

NO<sub>2</sub> 群曝露後, 12ヶ月, ㏎ × 100



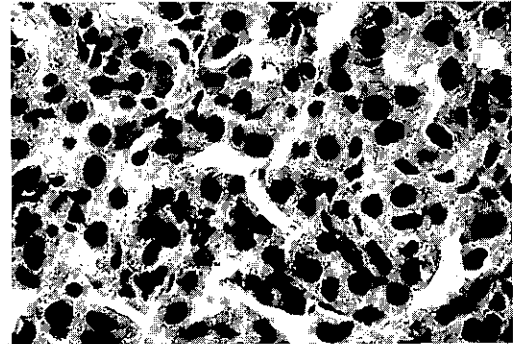
気管支末梢上皮細胞の増殖

対照群, 1ヶ月, ㏎ × 100



腺様化生

対照群, 6ヶ月, ㏎ × 100



腺腫

対照群, 12ヶ月, ㏎ × 400