

# 大気中変異原物質のマウス新生児試験 (第二報)

佐々木 裕子 遠藤 立一 川井 利雄  
 大山 謙一 仲真 晶子 毛受 優  
 石黒 辰吉 浪江 健二  
 (埼玉県立衛生短期大学)

## 1 はじめに

著者らは、環境大気的安全性保持のために、現況大気なかんずく都市部で増加しつつある、肺癌を中心とした腫瘍について、環境中変異原物質との関連性の検索を行うこととした。既報のとおり、微生物応用突然変異原性試験法は近年その有用性が認められているが、当保健部は、環境中物質の安全性確認の簡易法として

の応用を昭和49年次以来実施しており、同法を環境評価の一手法として用いることの標準化を試みている。

(図1、図2)そこで、前述の検索を行うに当たり高い変異原性を示した対象のうちから、粉じんを取りあげ、粉じんから抽出されたタール分及びその酸性、中性、塩基性分画について(図3)新生児試験法を用い発癌実験を行った。実験の一部については前報<sup>1)</sup>のと

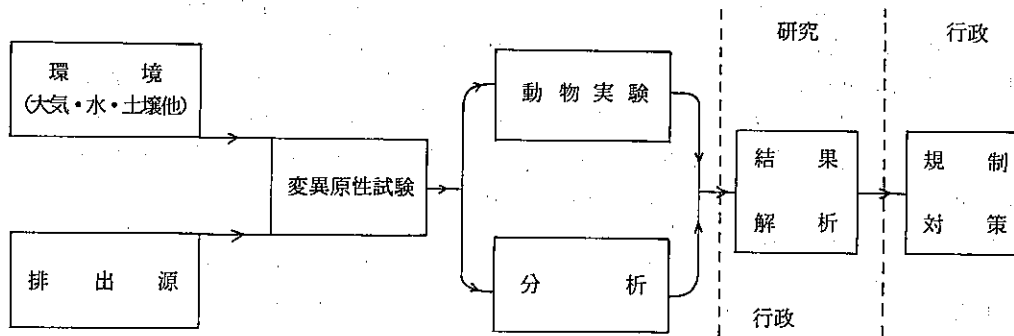


図1 環境中癌原物質検索システム (その1)

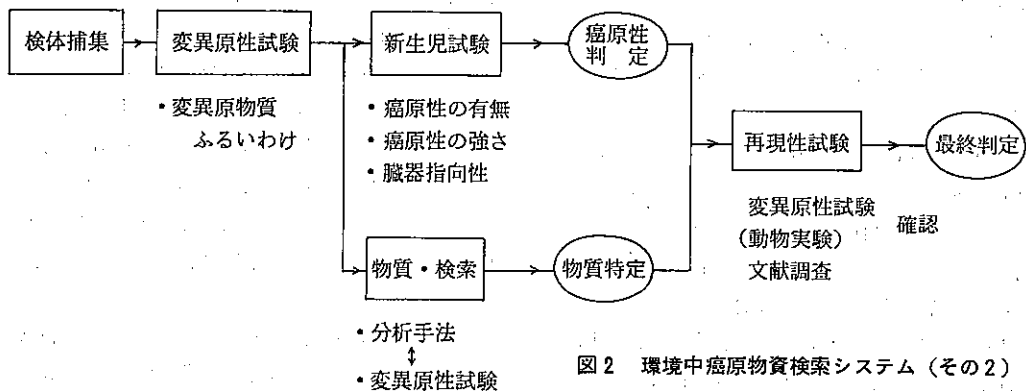


図2 環境中癌原物質検索システム (その2)

おりであるが、今回、新生児の病理組織学的検討結果を追加する。

## 2 病理組織学的検討

### (1) 検討対象

検討の対象となった動物は、ICR-JCLマウスで、8群計182頭である。<sup>1)</sup>うち、中性タール15mg/頭群及び、タール皮下埋込群については、投与頭数の著しく少ないこと、投与時年齢の高いことなどの点から今回の報告に含めない。故に本報告の対象となるのは、タール群、中性群、酸性群、塩基性群、の実験群並びに溶媒としてのオリーブ油(局方)及び非投与の対象群計6群である(写真1~6)。各群毎の検体投与生存数等に関しては前報のとおりであるが、対象動物は投与後3ヶ月以降の定期解剖時(3, 6, 12ヶ月)および途中へい死の167頭である。

### (2) 検討の方法

検討対象臓器は気管(支)、肺臓、肝臓(胆嚢)、腎臓、脾臓、心臓、膵臓、副腎、胸腺、乳腺、皮膚(接種部)及び各附属リンパ節である。左右対称の臓器及び分葉している臓器については、そのすべてについて、肉眼及び光学顕微鏡により組織変化を検索した。延24項目に及ぶこれ等の臓器は、採材後直ちに10%中性ホルマリン液中において固定した。肺においては、喉頭から前記固定液を注入復元の後他臓器と同様に固定を行った。これらの臓器は形の如くパラフィン包埋薄切の後、HE染色、AZAN染色、PAS染色を行い検討に供した。

## 3 検討の結果

検討対象の組織変化を臓器別に実験群毎の経時的変化として、以下に示す。

各臓器における経時変化は、腫瘍或は化生等の増殖性病変を除き、局在性の炎症性病変と加令性変化が主体をなしていた。

肺臓：主な変化は炎症及び腫瘍であり、少数例に気管支上皮の化生(タール群3ヶ月、4~6ヶ月)、肺の化生病変(対照無処理群)が認められた他には特異な変化は見られなかった。腫瘍は4~6ヶ月のタール群に初発し、7~12ヶ月では、中性群、タール群に多発している。また、その組織形態は、末梢気管支上皮に由来したと考えられるヘマトキシリンに好染し、微

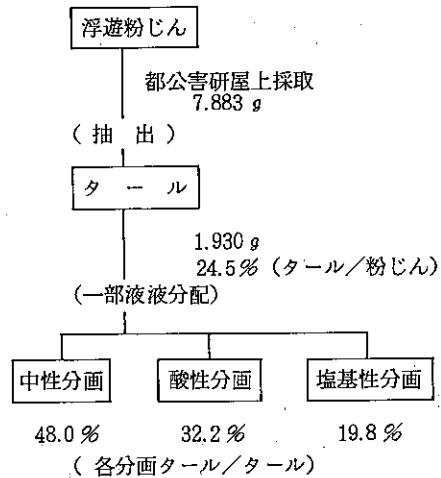


図3 浮遊粉じん中タール

線毛を有するかもしくは有しない細胞で構成され拡張性に増殖する腺腫及び染色性が低く、単明核の大型な細胞を主体とする腺腫が多く、両細胞の混在した型の腺腫も見られた。これら腫瘍は、管腔構造中に剥離・脱落した細胞、分泌物を容れるものが頻度高く観察されている(写真7~24)。また、組織学的悪性度の高い腺様構造を作る腫瘍も、中性群、塩基性群に見出されている(表1)。炎症は肺胞隔壁の肥厚を伴う肺胞カタルが主で、化膿性或は、増殖性のものは稀であった。総じて、肺臓を代表する病変は腫瘍であった。

肝臓：7~12ヶ月に到って各群に小葉中心性の脂肪化(軽度なものから細胞の変性壊死に到る重度のものまで)が認められた。この変化は実験群(中性、塩基性、酸性、タールの各群)に見られたが、投与検体間に差は見られない。また、単明核を有する細胞の小結節(チフス結節様変化)が散見された。

腎臓：髄質部におけるリンパ性細胞小結節、腎盂移行上皮の増殖、皮質部間質の増生等が見出されたが、群による差はなかった。また、硝子様尿円柱、近位尿管上皮の変性、糸球体の富核等が加令により増加傾向を示したが、群別、年齢別に有意性を示すまでに到らない。

脾臓：充(貯)血及びヘモジリン沈着が著しい例が認められたが、群、加令とは関係がない。白血病病

表1 腫瘍発生数

群	供試頭数	3ヶ月					4～6ヶ月					7～12ヶ月					
		腺腫	腺癌	その他	計		腺腫	腺癌	その他	計		腺腫	腺癌	その他	計		
					肺腫瘍	白血病等				肺腫瘍	白血病等				肺腫瘍	白血病等	
中性分画	25頭	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
酸性分画	20	0	0	0	0	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
塩基性分画	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タール	25	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	3/15	0/15	2/15	3/15	2/15	
オリーブ油	39	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/28	0/28	1/28	2/28	1/28	
非処置	47	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	3/37	0/37	8/37	3/37	8/37	
計	167頭	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/26	0/26	0/26	1/26	0/26	15/121	3/121	16/121	16/121	16/121	

変を示す例では、脾の濾胞変性（消失を含む）腫瘍細胞の浸潤或は結節を見るのが常である。

心臓：心筋の硝子様変性が数例に見出されたが、群年齢による差は示さない。

脾臓：細胞数ヶ～数10ヶ単位の大小異なる空胞が外分泌細胞部に頻度高く観察されたが、これも特定の群加令との関係は明らかでない。また、白血病例においては、腫瘍細胞の浸潤が見られた。

副腎：網状帯部の空胞変性と小円形細胞浸潤を伴う例が、中性群、塩基性群、タール群で認められた（4例）。また網状帯部の充血（2例）、白血病細胞の浸潤（2例）が見出されたが群による特性の差はなかった。

胸腺：加令性の一般的な変化の他は、白血病に伴う腫瘍細胞の浸潤、結節が白血病例のほぼ全例に認められた。

乳腺：特異な変化は見出せなかった。

皮膚：皮下織に注入検体の残渣と考えられる物質の存在以外に病変は観察されなかった。

#### 4 ま と め

環境中粉じんの生体影響を動物を用いて探ると云う試みは道路沿道における動物の直接曝露実験<sup>2)</sup>及び人と同一環境中に棲息する動物を用いる病理疫学的手法、また実験病理学的手法を用いて行われており、浪江<sup>3)</sup>、遠藤<sup>4)</sup>、Reif<sup>5)</sup>、片山<sup>6)</sup>らの報告及びこれらをまとめた竹本<sup>7)</sup>の著述がある。今回の研究は、最終目的を有害物質の排出規制におき、癌原物質の検出、動物実験、物質の特定を一連の研究の流れの中で

行おうとするもので、前述の環境評価もしくは環境毒学的手法とやや異なるところがあるが、最終的に環境の安全性を高める点では同一の目的を持つと云える。今回行った、都公害研究所屋上で採取された粉じん中タールの新生児試験結果をまとめると次のとおりである。

当研究所屋上で採取した粉じん中タール及び、その中性、酸性、塩基性各分画（図3）の物質を新生児頸脊部に1回注入した結果。

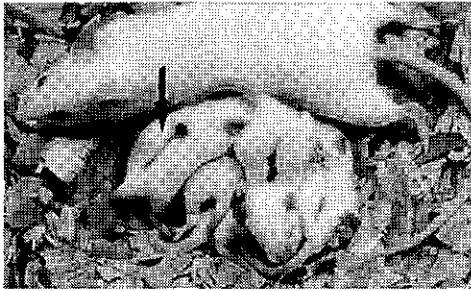
- (1) 酸性分画を除いた各群に肺腫瘍の発生を見た。
- (2) 白血病を除き肺以外の臓器には腫瘍性病変を認めない。
- (3) 腫瘍の発生時期は投与後タール群で4～6ヶ月に初発し、7～12ヶ月に多くなる。
- (4) 腫瘍発生率の最も高い群は中性分画の7～12ヶ月で47% ( $p < 0.01$ ) で有意であり、最も少ないのは、酸性分画群の0%で、対照群は、オリーブ油群7%、非処置群8%であった。

と云う成績が得られた。このことから肺腫瘍発生の多かったタール及び中性分画群の腫瘍原物質は、肺を標的臓器とする物質であることが推測された。本物質については、主因となる化学物質の特定及びその物質による再現試験等の研究、排出源の確認、環境への排出防止等の必要な検討課題を残しているが、少なくとも、都市域における粉じんと癌原性との間に関連性のある事実が明らかになったと考えられる。

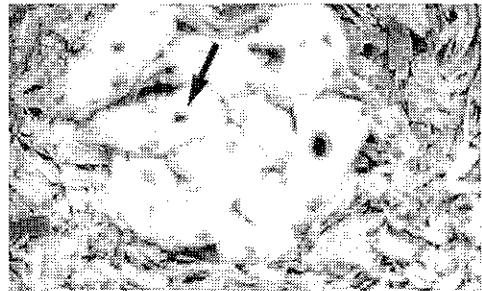
参 考 文 献

- 1) 佐々木裕子ほか：大気中変異原物質のマウス新生児試験，東京都公害研究所年報，287，（1983）。
- 2) 岡 三知夫ほか：都市街路沿道における長期野外動物曝露実験，大気汚染学会誌，17, 77, (1982)。
- 3) 浪江健二：塵肺の組織学的研究，お茶の水医誌，15, 21 (1967)。
- 4) 遠藤立一：東京都における大気汚染の犬呼吸器系への影響について，お茶の水医誌，30, 189, (1982)。
- 5) Reif, J. S. and Cohen D. : The Environmental Distribution of Canine Respiratory Tract Neoplasms, *Arch. Environ Health*, 22 (1), 136, (1971)。
- 6) 片山博雄：肺癌の原因（特に喫煙）についての実験的研究，お茶の水医誌，28, 13, (1980)。
- 7) 竹本和夫：環境と肺癌，埼玉医科大学雑誌，5, 319, (1979)。

検体注入後10日目の新生児（写真1～6）



1 中性群 刺入部から注入部に互って乾性壊疽（矢印）が認められる。



2 酸性群 頸脊部の注入部位に乾性壊疽（矢印）が認められる。



3 塩基性群 頸脊部の乾性壊疽（矢印）は軽度である。



4 タール群 頸脊部の乾性壊疽（矢印）は極めて軽度である。

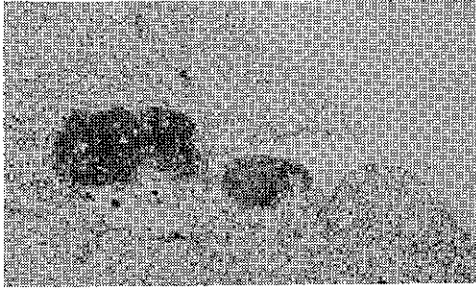


5 オリーブ油群 頸脊部の病変は認められない。

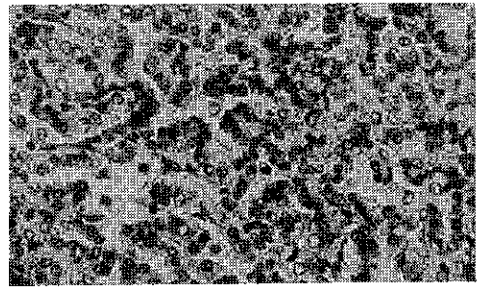


6 非処置群

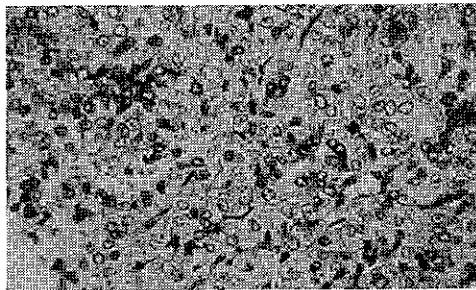
光学顕微鏡による肺腫瘍（写真7～24）



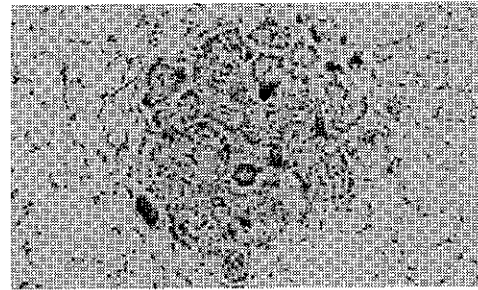
7 中性群 12ヶ月令 ♀  
大小2ヶの肺腫瘍・大きい方が腺癌，小さい方が腺腫  
弱拡大 HE染色



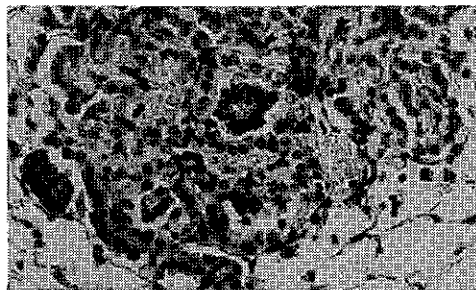
8 同左 大きい腫瘍を構成する細胞は大・小及び核の染色性も不定で，有糸分裂像も多数認められる。  
強拡大 HE染色



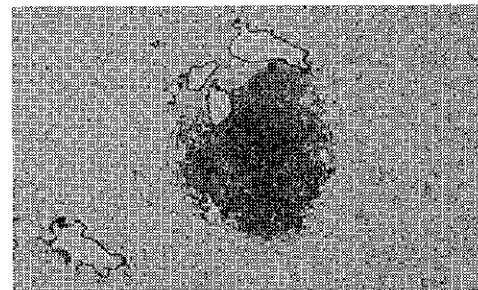
9 同上 小さい腫瘍は単明核の細胞により構成され，細胞の大きさもほぼ一定している。  
強拡大 HE染色



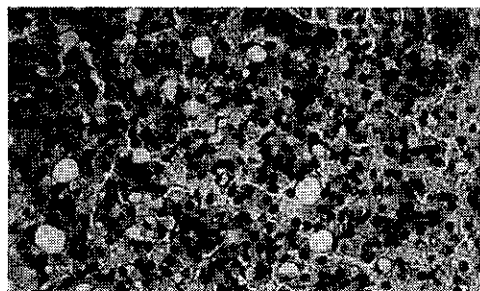
10 中性群 12ヶ月令 ♀  
肺実質内に見出された腺癌，浸潤性に発育し，染色性の異なる2種の細胞で構成され，核・細胞質比もまちまちで，有糸分裂像も多い。  
弱拡大 HE染色



11 No.10の拡大像  
強拡大 HE染色



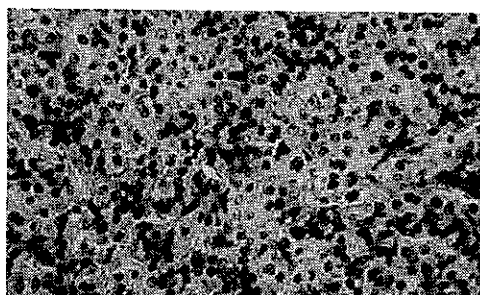
12 中性群 12ヶ月令 ♂  
肺実質内に発生した腺腫  
弱拡大 HE染色



13 No.12拡大像 比較的均一細胞で構成されているが、粘液分泌の亢進が著しく、印環細胞となっているものも認められる。  
強拡大 HE染色



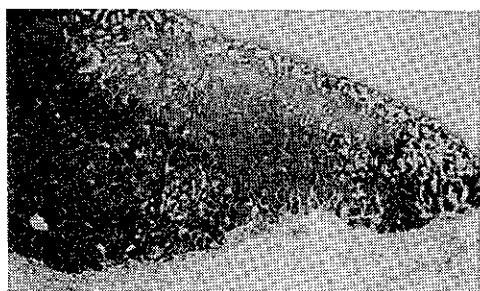
14 中性群 12ヶ月令 ♂  
胸膜面に見られた腺腫  
弱拡大 HE染色



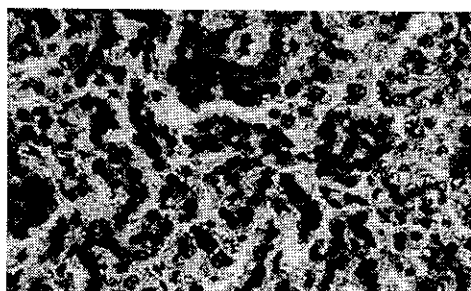
15 No.14の拡大像  
強拡大 HE染色



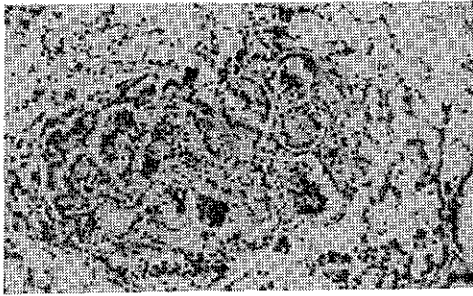
16 塩基性群 12ヶ月令 ♂  
肺及び肺肋膜面に隆起した腫瘍  
肉眼像



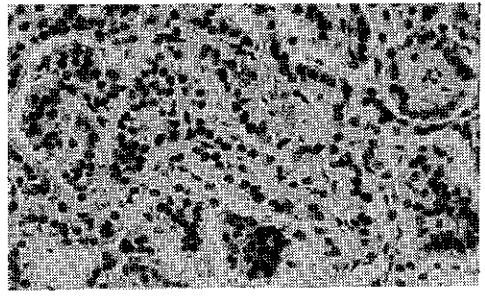
17 No.16の組織像 肋膜面に隆起し一見拡張性に見えるが、中心部は変性しており増殖の速いことを思わせる。  
弱拡大 HE染色



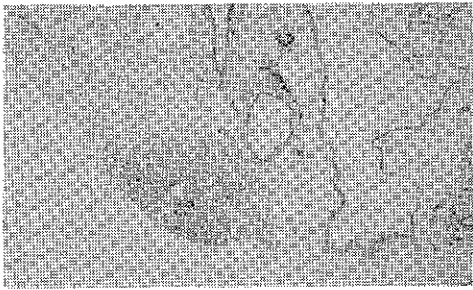
18 No.17の拡大像 構成細胞は核の染色性が多岐に互り、細胞の大小は不同で、有糸分裂像も多く認められる。  
強拡大 HE染色



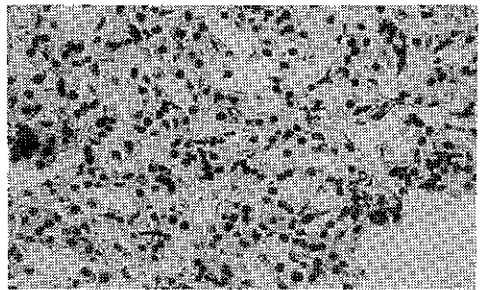
19 タール群 12ヶ月令 ♀  
肺実質内の腺腫  
弱拡大 HE染色



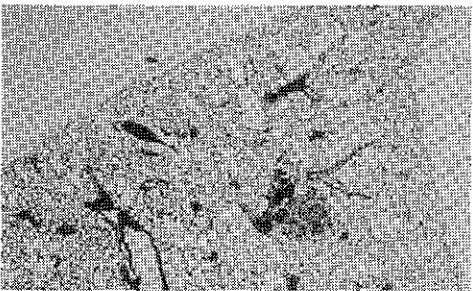
20 No.19の拡大像 核細胞質比がまちまちで、中心部に  
変性壊死に陥っている部分も見受けられる。また  
増殖も浸潤性で悪性化の傾向にある。  
強拡大 HE染色



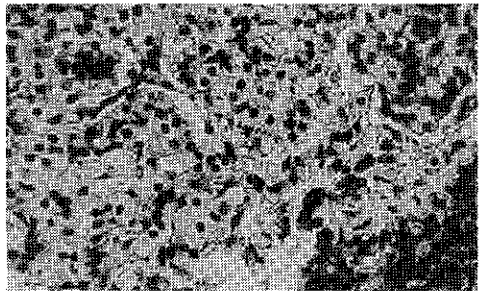
21 オリーブ油群 12ヶ月令 ♂  
弱拡大 HE染色



22 No.21の拡大像 構成細胞は核が好染し、胞体に比  
し小さく揃って居り、良性と思われた。  
強拡大 HE染色



23 非処置群12ヶ月令 ♂  
肺実質内の腺腫  
弱拡大 HE染色



24 No.23の拡大像 一部粘液の増加による印環細胞は  
見られるが、構成細胞はほぼ揃っており異型性は  
少ない。  
強拡大 HE染色