

27T-pm14S

低用量のディーゼル排ガス曝露が呼吸器系のセラミド代謝に及ぼす影響

○小野田 淳人^{1,2,3}, Hazem M. E. SHAHEEN^{1,4}, 中村 仁幸², 新海 雄介¹,
Ashraf A. EL-GHONEIMY^{1,5}, 武田 健¹, 梅澤 雅和^{1,6} (1東京理大・研究推進機構・総研
院・環境次世代健康セ, 2東京理大院薬, 3日本学術振興会特別研究員 DC, 4Faculty of
Veterinary Medicine, Damanhur University, Egypt, 5Faculty of Veterinary Medicine, South
Valley University, Egypt, 6東京理大・研究推進機構・総研院・イメージングフロンティ
ア)

【背景】ディーゼル排ガス粒子 (DE 粒子) の影響メカニズムの理解は、安全かつ持
続可能な自動車の開発に重要である。本研究は、低用量の DE 吸入曝露が肺組織に
おける、細胞死を制御するセラミドの代謝に及ぼす影響評価を目的として行った。

【方法】雄性 ICR マウスに対し DE ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 8 hr/day, 7 day) を全身吸入により曝
露し、曝露開始前日ならびに曝露 3、6 日目にセラミド合成酵素阻害剤 (FBI: 6.75
mg/kg) を皮下投与した。1 日または 7 日間の曝露後に肺を採取し、GR 活性、GSH
及び GSSG の測定、HE 染色と免疫組織化学法によるセラミドの組織形態学的解析、
ならびに定量的 RT-PCR による炎症関連遺伝子の発現解析を行った。

【結果】1 日間の DE 曝露により GR 活性が有意に低下した。免疫染色の結果、DE
曝露による気管支上皮細胞中のセラミド蓄積及び FBI の投与による DE 誘発性セ
ラミド蓄積の抑制が確認された。肺中の SP-A と SP-D mRNA 発現が 1 日間の曝露
で亢進し、さらに FBI によってその発現が一過性に亢進したが、7 日曝露では変
動しなかった。一方、セラミド合成酵素 Cers5 mRNA 発現は FBI により亢進した。

【考察】本研究の DE 粒子曝露量 ($33 \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{day}$) は、日本及び米国の環境中 PM_{2.5}
基準値 ($35 \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{day}$) に近い値である。この現行の基準値上限に相当する濃度の
DE 吸入曝露が気管支上皮細胞のセラミド蓄積を誘導することが明らかになった。
また、1 日目に一過性に応答する指標が存在したが、7 日曝露後に酸化ストレス誘
導、炎症応答、組織傷害を示唆する所見は認められなかった。以上から、野生型
マウスに酸化ストレスや組織傷害を生じない程度の低用量の DE 吸入曝露が、気管
支上皮細胞のセラミド蓄積を亢進させることが明らかになった。DE 曝露による呼
吸器影響の防御メカニズムに関して、セラミドの持つ役割の解明が求められる。