

環境汚染物質に対するウズラ・ハムスターの感受性比較

高橋 慎司・市瀬 孝道・嵯峨井 勝・高橋 弘

環境庁国立環境研究所

はじめに

環境汚染物質に対する感受性には種間差・系統間差があり、ヒトへの健康影響を外挿するためには適切な動物種・系統を選択する必要がある。

我々は、大気汚染ガスの生体影響研究に適した実験動物を開発するために、ウズラ、ハムスターに注目し、現在まで遺伝的及び微生物的純化を行っている。

これまでの大気汚染物質暴露実験の結果、ウズラ、ハムスターはマウス、ラットに匹敵する実験動物であることが明らかにされつつあるので、以下に紹介する。

1. 大気汚染ガス感受性試験

古来、鳥類はガス感受性が高いことが知られ、例えばカナリアは欧米の鉱山で“生きたガス感知器”として実用化していた。しかしながら、ガス暴露等による実験的証明はなされておらず、その詳細は不明であった¹⁾。

環境庁国立環境研究所動物実験施設には、大気汚染ガスの生体影響研究用高精度チャンバーが計13台設置されており、再現性の高いガス感受性試

験が可能である²⁾。

そこで、大気汚染ガスのひとつである二酸化窒素 (NO₂) やオゾン (O₃) を鳥類及び哺乳類に急性暴露し、ガス感受性の種間、系統間比較を行った。

図1に、20ppmNO₂を3日間暴露した場合の生存率、平均生存時間を示した。NO₂ガス感受性は、ウズラが最も高く、♀とも約半日で殆ど死亡し、次にハムスターが高く約2日半で7～8割が死亡した。一方、マウスは♂、♀とも全く死亡しなかった。

更に、ウズラの7系統446羽 (♂237：♀209) 及びボブホワイト10羽 (♂5：♀5) に対して、同様のNO₂暴露を行った。その結果、24時間以内の死亡率はウズラでは♂84%、♀90%となり、ボブホワイトは♂、♀とも100%であった。すなわち、鳥類のNO₂感受性は哺乳類に比較して著しく高いことが確認できた³⁾。

ところで、ハムスターは哺乳類実験動物 (マウス、ラット) の中ではNO₂感受性が高いことが竹中ら (1979) ⁴⁾ によって示唆されていたが、その後の著者らの一連のNO₂暴露実験によって確認することができた⁵⁾。現在NO₂に対する高及び低感受

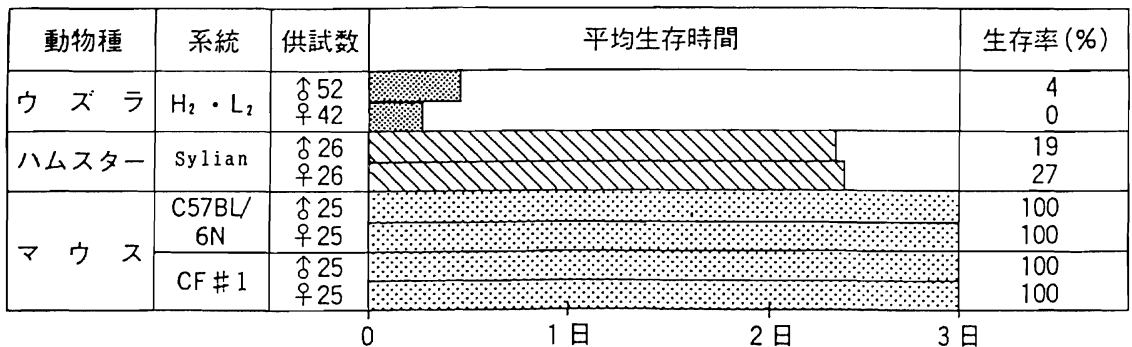


図1 NO₂暴露 (20ppm, 3日間) による各動物種の平均生存時間と生存率

動物種 (系統)	供試数	平均生存時間 (hr)	生存率 (%)
ウズラ (H ₂ ・L ₂)	♂11	~30	73
	♀10		80
ハムスター (Sylian)	♂8	~18	0
	♀8		0
マウス (C ₃ H/He)	♂8	~15	0
	♀13		0
ラット (F-344)	♂12	~10	0
	♀12		0

図2 O₃暴露 (10ppm, 2日間) による各動物種の平均生存時間と生存率

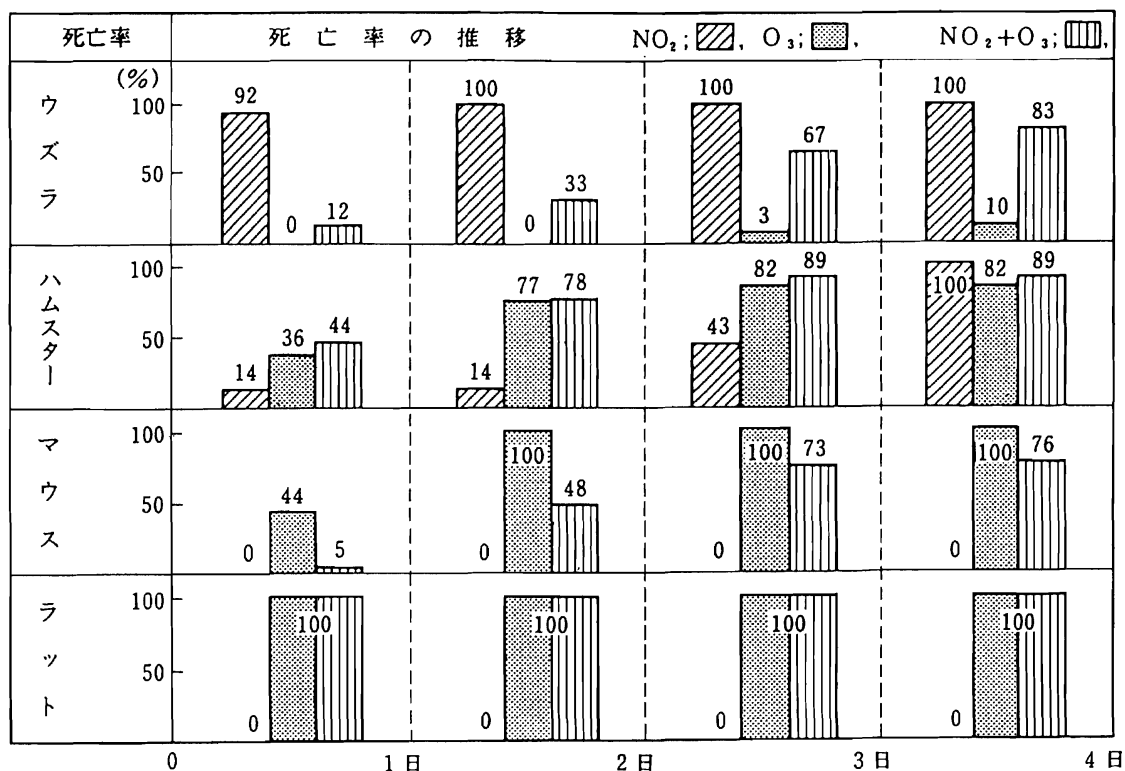


図3 NO₂(20ppm), O₃(5ppm)の4日間連続暴露でのウズラ, ハムスター, マウス, ラットの死亡率の推移

性ハムスターの第2回目選抜実験を行っている。

次に, 10ppmO₃を2日間暴露した場合の平均生存時間, 生存率を, 図2に示した。O₃に対する感受性はNO₂のそれとは全く逆となり, ウズラ<ハムスター<マウス<ラットの順で高かった。すなわち, ウズラはNO₂とO₃に対して全く異なる感受性を示すことがわかった。

これまでのNO₂またはO₃に対する感受性試験は, 主としてマウス, ラットを中心に行われ, 両ガス種とも酸化作用が生体へ悪影響を及ぼすことが指摘されてきた。しかしながら, 今回の動物種間, 系統間比較ではNO₂とO₃の毒性発現機構が著しく異なっていることが示唆された。すなわち, NO₂とO₃の生体影響は, 単に酸化力の違いだけで

は説明できないことがわかった。

そこで、NO₂とO₃の複合暴露を行い、同様に感受性を動物種間で比較した(図3参照)。ウズラの場合は、O₃を複合させることによって4日間の生存率が80~17%増加し、明かな相殺効果が認められた。また、ハムスターでも相殺効果が4日目で認められた(11%)が、それ以前までは、寧ろ相加的に働いた。マウスでは、NO₂を複合させることによってO₃に相殺的に働き、4日間の生存率が52~24%増加した。なお、ラットでは複合効果が何ら認められなかった。

このように、大気汚染ガスのひとつであるNO₂とO₃は生体に対する影響が大きく異なることが示唆されたので、体内での吸収、分解形態の差異及び酵素活性の違い等より比較検討している。

2. 硫酸エアロゾル感受性

大気中の粒子状浮遊物質として問題視されている硫酸エアロゾル(H₂SO₄)の生体影響解明のため、

めに、NO₂高感受性を示したウズラ、ハムスターを用いてH₂SO₄+NO₂の複合急性暴露実験を行った。

図4に、H₂SO₄の6.4mg/m³または3.2mg/m³とNO₂の20ppmを5日間暴露した後の生存率、平均生存率を示した。すなわち、ウズラ及びハムスターともNO₂単一暴露よりもH₂SO₄を複合させた場合、6.4mg/m³では相加的に、3.2mg/m³では相殺的に働くことがわかった。このことは、H₂SO₄の生体影響として、3.2~6.4mg/m³に臨界値のあることを示すものであり、大気汚染物質の生体に対する複合影響を解明するうえで重要と思われる。

そこで、H₂SO₄+NO₂の複合影響の臨界値を求めるとともに肺の病理形態学的所見等により感受性の量-反応関係を求めている⁹⁾。

3. ディーゼル排気粒子感受性

ディーゼル排気ガスは、NO₂、O₃等のガス状物質のみならず、H₂SO₄、炭粉等の粒子状物質など

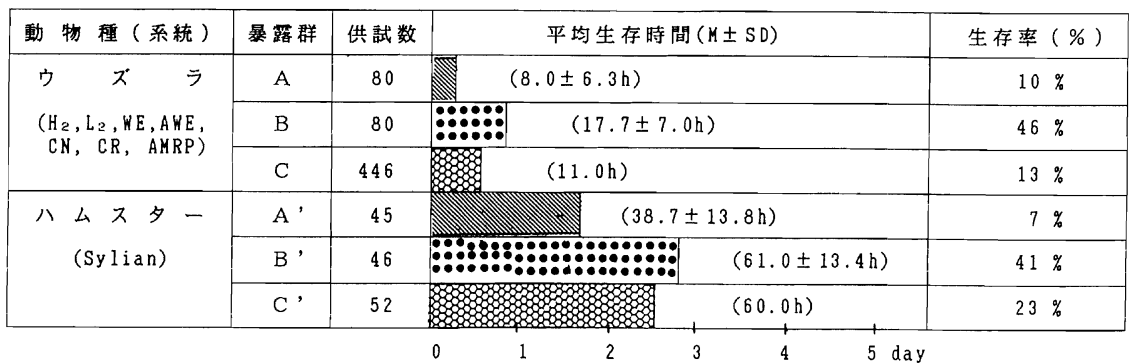


図4 NO₂、H₂SO₄の単一または複合暴露でのウズラ・ハムスターの平均生存時間と生存率

A : 20ppm NO₂+6.4mg/m³ H₂SO₄
 B : 20ppm NO₂+3.2mg/m³ H₂SO₄
 C : 20ppm NO₂ } 各区とも24h 連続暴露, なおA', B', C'は120h 連続暴露

表1 ディーゼル排気粒子(DEP)気管投与後のウズラの生存率

性	DEP 16mg/羽	DEP 32mg/羽	DEP 48mg/羽	DEP 64mg/羽
♂	100%(27/27)	74%(26/35)	45%(15/33)	29%(7/24)
♀	100%(40/40)	80%(28/35)	58%(14/24)	5%(1/21)
計	100%(67/67)	77%(54/70)	51%(29/57)	18%(8/45)

表2 ディーゼル排気粒子(DEP)気管投与後のハムスターの生存率

性	DEP 8mg/匹	DEP 12mg/匹	DEP 16mg/匹	DEP 24mg/匹
♂	78%(11/14)	64%(7/11)	28%(2/7)	67%(4/6)
♀	78%(7/9)	67%(4/6)	33%(2/6)	10%(1/10)
計	78%(18/23)	65%(11/17)	31%(4/13)	31%(5/16)

を複合的に含んでおり、その健康影響リスク評価が急がれている。

ディーゼル排気粒子 (Diesel Exhaust Particle, DEP) には各種有害化学物質が付着しており、マウス、ラットを用いた毒性評価がなされている。DEP に対する ICR マウスの半致死量は約0.6mg/匹 (20mg/kg) と換算されており、また、マウス系統間で有意な差のあることが報告されている⁷⁾。

そこで、マウスに準じてウズラ、ハムスターに DEP を気管内投与し、動物種間で DEP 感受性を比較した。表 1 と 2 に、ウズラとハムスターの DEP 投与後 3 日間での生存率を、♀別にして示した。すなわち、ウズラの DEP に対する LD₅₀ は、約 48 mg/羽 (320mg/kg) となり、マウスより約 16 倍高く、ハムスター (LD₅₀ が約 14mg/匹; 93mg/kg) でもマウスより約 5 倍高いことより、ウズラ、ハムスターの DEP 感受性はマウスより著しく低いことがわかった。

おわりに

大気汚染物質に対する生体影響を評価する際、実験動物としては主にマウス、ラットが用いられているが、最終的にヒトへ外挿する場合は、各種実験動物も含めてリスク評価することが望ましい。

ウズラ、ハムスターは実験動物として開発された歴史は比較的新しいが、今後の有用性の増加が期待されており、今回の大気汚染物質の生体影響機作解明の実験動物として極めて有用であることがわかった。

今後、ウズラ、ハムスターの遺伝的・微生物的

純化を更に進め、環境リスク評価用実験動物として有用性を高めたい。

文 献

- 1) 高橋慎司, 伊藤勇三, 高橋 弘: 二酸化窒素急性暴露に対するウズラの感受性試験, 国立公害研究所研究報告第124号, P 35-50, 1989.
- 2) 高橋 弘, 高橋慎司: 吸入装置と動物管理, 毒性試験講座9 吸入毒性, 地人書館, P 39-46, 1992.
- 3) 高橋慎司, 高橋 弘: NO₂ガス感受性のウズラ系統間比較, 第32回日本実験動物学会講演要旨集, P 103, 1985.
- 4) 竹中参二, 堀内博人, 清水不二雄: 二酸化窒素急性暴露におけるゴールデンハムスターの高感受性, 国立公害研究所研究報告第8号, P 7-25, 1979.
- 5) 高橋慎司, 高橋 弘: NO₂ガス暴露に対するハムスターの感受性試験, 第35回日本実験動物学会講演要旨集, P 95, 1988.
- 6) 高橋慎司, 高橋 弘, 市瀬孝道, 嵯峨井勝: 大気汚染物質に対する感受性の動物種間比較—H₂SO₄+NO₂急性暴露でのウズラ・ハムスターの感受性, 第31回大気汚染学会講演要旨集, P 537, 1990.
- 7) T. Ichinose, R. Shinozuka, T. Nakazawa and M. Sagai: Mice strain differences of susceptibility to diesel exhaust particles (DEP) and the changes of antioxidative protective enzyme activities in lungs, In Active Oxigens, Lipid Peroxidation and Antioxidants (ed by E. Niki, T. Yoshikawa and M. Kondo, Elsevier (in press, 1992).