

令和4年度

正常マウス及びぜん息モデルマウスへ
の硫酸水素アンモニウムばく露実験

健康安全研究センター
薬事環境科学部 生体影響研究科

研究計画 1 硫酸水素アンモニウムの呼吸機能への即時影響

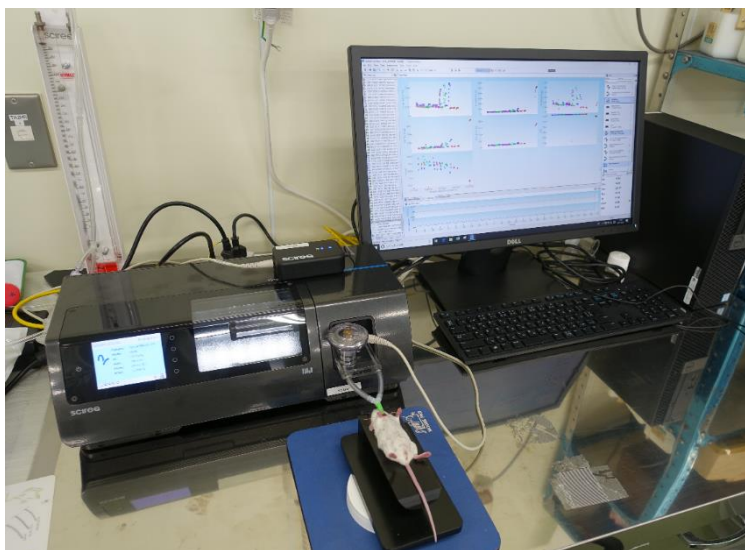
令和3年度は高濃度で即時影響を評価したが(500mg/m³)、更なるデータが必要である

(1) 低濃度域での影響調査

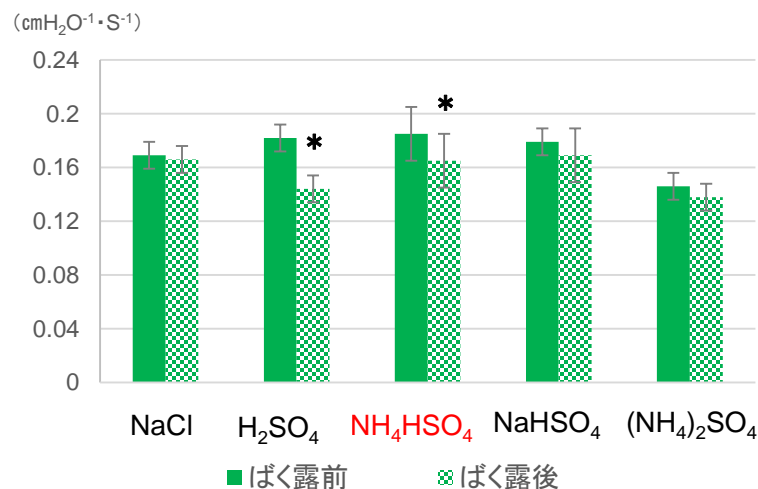
反復ばく露で実施した濃度域まで落として追加実験を行う(0.5~5mg/m³)

(2) 類似物質との比較検討

- 令和3年度の結果は、濃度が高いことに起因する非特異的な作用であった可能性がある
- Utellらの喘息患者の吸入実験では、気道コンダクタンスが低下した(気道抵抗が上昇)。また、類似物質について同時に調査していた。
- 令和4年度には、硫酸アンモニウムを含む類似物質を比較対象として追加実験を行う。



呼吸機能解析装置



1 mg/m³ 16分ばく露後の気道コンダクタンス
(Utell et al., 1983 グラフ改変)

研究計画2 ぜん息モデルマウスのばく露試験のための予備検討

最終年(令和5年度)の本試験に向けた準備を行う

(1) 卵白アルブミン(OVA)ぜん息モデルにおける感作方法の再検討

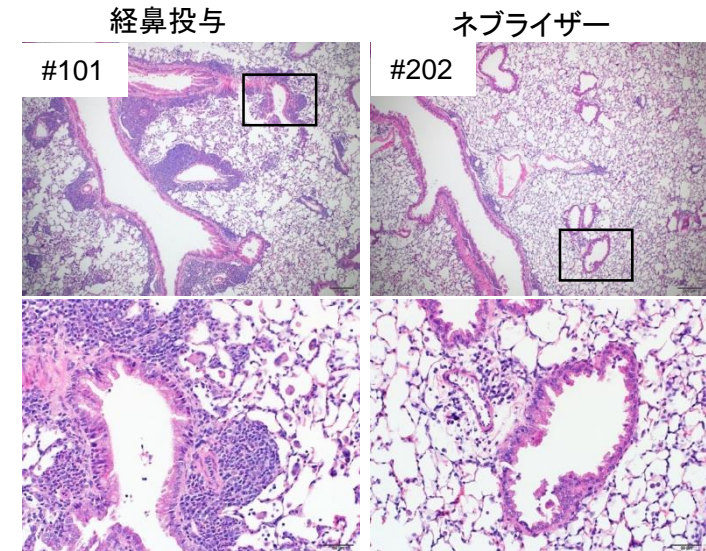
気道炎症の再現性や個体差に関して懸念があった

- H30年度の試行では、経鼻投与の感作で症状が強すぎる、また、肺葉間でのばらつきが多いという欠点が見られたため、ネブライザー吸入を選択した。
- 一方、その後の実験では、多数の動物を感作する際に、吸入ばく露の均一性が損なわれるように見えた。
 - ・複数台のネブライザー間で霧化の状態が異なっている
 - ・一か所の壁に動物が団子状態で集合してしまう
- 腹腔投与で使用するアジュバントを自作していたが、作業が煩雑であることと、調製の再現性に危惧があった



経鼻投与による感作方法を再検討する

- 症状の軽減・・・OVAの濃度を薄める、また、感作の回数を減らす。
- 肺への均一なばく露・・・麻酔が浅いと肺深部まで到達しない。イソフルラン吸入ではなく、3種混合麻酔薬の深麻酔下で投与を行う。
- アジュバント調製・・・市販のReady-to-Useの試薬を利用する。以前の予備実験で作用は確認済み。

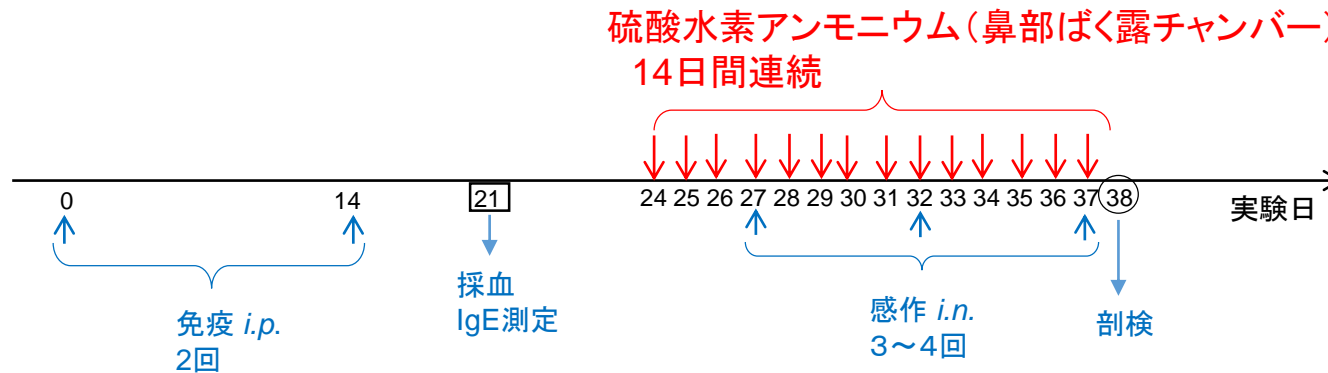


(H30年度 分科会資料より)

研究計画 2 ぜん息モデルマウスのばく露試験のための予備検討

(2) 硫酸水素アンモニウムによる増悪影響の予備検討

(1)の結果を踏まえ、増悪影響の評価を小規模な実験で行う
硫酸水素アンモニウムのばく露濃度は $50\text{mg}/\text{m}^3$ を予定している



3群構成 (N=8)

対照群(免疫のみ)

ぜん息群(免疫+感作)

ばく露群(免疫+感作+硫酸水素アンモニウムばく露)