

学位授与番号	医博乙第 1058 号
学位授与年月日	平成元年 6 月 21 日
氏名	松田 晴夫
学位論文題目	メタクリルアミドの肺腫瘍発生作用に関する研究

論文審査委員	主査 橋本 和夫
	副査 岡田 晃
	中西 功夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

メタクリルアミド ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$: MTA) は、アクリルアミドの誘導体の一つであり、有機合成化学工業において、水溶性ポリマーや共重合ポリマーの原料として、近年生産量が增大している。親化合物のアクリルアミドは、人や実験動物で末梢神経障害を引き起こすなど、慢性毒性について多くの知見があるが、メタクリルアミドの慢性影響についてはまだ十分知られていない。

最近このMTAに関する動物実験で肺腫瘍の発生が観察され、この物質を取扱う産業現場で衛生管理上の新たな課題が生じている。

今回著者は、本物質の肺腫瘍発生機序を明らかにするため、主としてマウスを用いて検討し、以下の成績を得た。

1. MTAは、1日1回、連続5回腹腔内投与、または、1日おき、5回腹腔内投与（1回投与量はいずれも2.35mmol/kg）した。6ヶ月間の観察期間中に前者では30%、後者では21%に肺腫瘍の発生を見た。腫瘍はすべて肺胞Ⅱ型上皮細胞由来の腺腫であったが、悪性化の傾向もみとめられた。
2. [^{14}C]MTA投与後3時間における組織内放射能の分布は、腎、肝、血液、脾、肺の順に高かった。
3. 肺組織分布量のうち約5%の放射能が肺の蛋白結合成分画に認められた。
4. MTAと3種の核酸塩基との *in vitro*での結合性は確認されなかった。
5. 肺上清成分画のグルタチオンS-アラルキルトランスフェラーゼ (GST) 活性は、ジニトロクロロベンゼンを基質とした場合、肝の約1/10で、MTAを基質とした場合は、肝とほぼ同じ活性を示し、肺内でのMTAの活性化が示唆された。
6. マウス肺ミクロゾームのP-450活性は、肝にくらべて低く、定量可能限界以下であった。
7. マウス肺ミクロゾームの脂質過酸化反応に対して、MTAは、*in vitro*, *in vivo*ともに影響を及ぼさなかった。
8. 以上MTAの生体内分布、結合性、肺における代謝活性、ならびにそれへの影響をしらべた結果、MTAによる肺障害性の作用機序として、肺組織蛋白との反応性が関連すると推察された。

本研究はこれまで明瞭でなかったメタクリルアミドの肺腫瘍形成機序を明らかにするための基礎的研究として、また、将来産業現場での衛生管理上、有益な知見を与える労作と評価された。