

質の曝露により肺動脈内腔/壁厚比の減少、心臓湿重量/乾重量比の増加が生じるという報告がある (Rivero ら (2005))。モノクロタリン処理による肺高血圧症モデルラットでは、ROFA の曝露によって期外収縮、房室ブロック、徐脈が明瞭に認められたが、これらの曝露動物では右心肥大、肺重量増加、肺の炎症像が生じている (Campen ら (2000))。

これらの実験報告を全体的に考察すると、CAPs や粒子状物質の気管内投与は、心臓内部での生理活性物質の増加や過酸化物の増加を起こし、さらに肺動脈の狭窄や肺炎の進行による心臓への圧負荷などの要因が加わることによって、不整脈を誘発しやすくするものと考えられる。

一方、吸入実験においても多くの生理的、形態的指標に変化が出現することが報告されている。すなわち、1) 正常ラットへの CAPs および ROFA の吸入曝露によって、心臓および肺における酸化ストレス指標が正常レベルの約 2 倍に速やかに上昇する (Gurgueira ら (2002)) こと、2) 老齢ラットへの道路微小粒子の曝露は血漿エンドセリン-2 濃度の上昇をもたらす (Elder ら (2004)) こと、3) アテローム性動脈病変を有す DK マウスでは、CAPs 曝露により血管細胞の増殖性が促進され、大動脈プラークの大きさ、重症度に悪影響をもたらす (Chen と Nadziejko (2005)) こと、4) 先天性に動脈病変を有すマウス (ApoE^{-/-}) への CAPs 曝露によって動脈病変が悪化する (Chen と Hwang (2005)) こと、5) 同様のマウスへの PM_{2.5} の長期曝露によって心拍変動への影響と動脈病変の悪化が認められる (Lippmann ら (2005a)) こと、6) 遺伝性高脂血症 (WHHL、Watanabe Heritable HyperLipidemic) ラビットへの PM₁₀ の曝露により全身の動脈および冠動脈の動脈硬化病変を悪化させる (Suwa ら (2002)) こと、7) 高脂肪食の apoE^{-/-} マウスへの PM_{2.5} 曝露によって、大動脈の粥状病変の悪化と血管収縮薬に対する収縮反応の亢進が認められる (Sun ら (2005)) こと、8) WKY ラットへの ROFA の長期の曝露によって心筋組織における多発性の変性像、線維化が生じる (Kodavanti ら (2003)) こと、などである。さらに、血液性状に関する報告もみられる。Gordon ら (1998) は、正常ラットおよび肺高血圧症ラットへの CAPs の吸入曝露によって末梢血の血小板および好中球が増加することを報告したが、常に増加するわけではない。

これらの実験結果を俯瞰すると、CAPs や ROFA の吸入曝露によって主に血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、とくに潜在的に血管系に異常を持っている動物では血管病変の悪化がより促進されるといえる。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくするものと考えられる。

3.3.3. 微小粒子状物質の曝露によって、自律神経機能に影響を及ぼす

微小粒子状物質の曝露によって自律神経機能に影響が現れることがいくつかの文献で報告されている。エンドトキシン処理を行った SHR に道路上大気を吸入させた実験で

は副交感神経の活動亢進による心拍数の減少と交感神経の活動の低下が示されており、道路上大気の吸入により自律神経系の活動に影響が生じることが明確に述べられている (Elderら(2007))。一方、ROFA (3.42mg/m³) を心筋梗塞モデルラットに1時間吸入曝露した研究では、心拍間隔のばらつきの減少 (副交感神経緊張の低下) がみられている (Welleniusら(2002))。

正常ラットにCAPs (750 µg/300 µL saline) を気管内投与すると、投与直後~60分間に心拍間隔のばらつきの増大、HF/LFの増大が生じている (Rhodenら(2005))。

微小粒子状物質曝露影響調査研究報告において、SHRにCAPsを曝露した動物実験の結果を見ると、副交感神経活動の指標となるHFの増加や心拍数の減少傾向が認められている。多くの動物実験の研究は副交感神経の活動の亢進を示したが、心拍数の増加を示した報告も少数存在する (Vincentら(2001)、Campenら(2003))。

一方、ヒトボランティア実験では、PM_{2.5}やPM₁₀の曝露で心拍数や心電図への影響が観察されないとする報告 (Nightingaleら(2000)、Petrovicら(2000)、Gongら(2003)) もみられるが、心拍変動解析結果には影響が現れるとする報告もある (Parkら(2005))。それらの多くは、PM_{2.5}の曝露 (Liaoら(1999)、Creasonら(2001)、Holguinら(2003)、Parkら(2005)) またはPM₁₀ (Liaoら(2004)) の曝露によって、HRVが全体的に低下することを示しているが、主に交感神経活動を反映する低周波成分 (LF) と副交感神経活動を反映する高周波成分 (HF) とを比較した場合、HFの低下の方がLFの低下よりも強く生じる傾向があることを明らかにしている。また、このようなHRVの低下は健康者に比べて高血圧患者 (Holguinら(2003))、心血管系患者 (Liaoら(2004)) あるいは糖尿病患者 (Parkら(2005)) でより強く生じる傾向がみられている。これらのヒトの研究で得られた自律神経機能影響に関する傾向は上述の動物実験による傾向とは必ずしも一致しないが、ヒトにおいても動物においてもPM_{2.5}およびPM₁₀の曝露が自律神経機能に影響を及ぼすことが示唆される。

3.3.4. 血液の凝固線溶系への影響がみられる

CAPs、DEPなどの粒子状物質の曝露によって、凝固線溶系の変化が観察されるとする報告が比較的多く認められる (Sjogren(1997)、Gardnerら(2000)、Kodavantiら(2002)、Ulrichら(2002)、GhioとHuang(2004)、Petrovicら(2000)、Gongら(2003))。

いくつかの文献で、ROFAの気管内投与による血漿フィブリノゲンの増加、DEPの気管内投与による静脈及び動脈の血栓形成の増大、血小板の活性化が起こることが示されている。DEPの気管内投与実験では、数種の動物種において静脈内の血栓形成の促進が投与量依存性に認められている点は注目される。

ヒトボランティアの研究では、健康な非喫煙者へのCAPs曝露で、BALF中の好中球

の増加や血中フィブリノゲンの増加が認められており、Huangら(2003)は、CAPs中の硫酸塩/Fe/Se因子がBALF中の好中球の増加、Cu/Zn/V因子が血中フィブリノゲン増加と関連していて、粒子状物質の特異的成分の重要性を指摘している。健康な志願者の間欠運動下でのCAPsの曝露は、白血球数やLDH(Lactic DeHydrogenase)の両方の減少およびフィブリノゲン濃度の増加と関連していると結論している。

以上、粒子状物質やDEPの曝露に関する動物実験の結果から、一部の報告を除き血液成分に影響が現れるとする報告が多いといえる。多くの実験では高濃度の粒子状物質への曝露ではあるが、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導していくことが示唆された。このような結果は、ヒトボランティアの研究におけるCAPs曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と傾向が一致している。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、また末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。

3.3.5. 心機能変化において呼吸器系の刺激が影響する

微小粒子状物質は気管支や肺実質を刺激し炎症性影響をもたらすことが知られている。一般に気管支や肺実質の炎症性変化が生じた場合に、心臓や血管系に及ぼす影響メカニズムとしては次の経路が考えられる。①炎症部位からのサイトカインや生理活性物質の産生と血流への放出、②気道知覚神経(気管支C線維、肺胞C線維、刺激受容器)の刺激による心血管系への自律神経反射、③炎症による肺循環障害である。①では心臓や血管の増殖性変化、血管収縮または弛緩などが、②では徐脈と血圧低下、③では肺鬱血、肺高血圧症、右心負荷などが結果としてもたらされる。

ラットへのPM_{2.5}の気管内投与で誘発された不整脈の発現には心肺反射が主要な要因とは考えられないと考察した文献がある(Kangら(2002))。しかしながら、気道の知覚神経終末、とくにC線維の刺激は迷走神経反射による徐脈や血圧低下を誘発することが生理学的に広く知られている。したがって、呼吸器内に侵入した物質に気道刺激性が存在する場合には、迷走神経中の求心性神経(C線維)を介した遠心性神経(副交感神経)の活性化による心臓影響を無視することはできないものと推測される。実際、PM_{2.5}、CAPs、ROFAの気管内投与実験の多くで投与直後から徐脈が出現している(Kangら(2002)、Campenら(2000)、Watkinsonら(2000)、Campenら(2002))。また、これらの物質の吸入実験でも多くの例で徐脈が認められている(Godleskiら(2000)、Nadziejkoら(2002)、Hwangら(2005)、Nadziejkoら(2004)、Muggenburgら(2000)、Elderら(2007))。上述の実験にはラットやマウスが多く使われており、これらの動物は本来的に交感神経緊張が高い動物であるため、気道刺激が存在する場合の心拍反応は副交感神経側に現れやすいものと考えられる。以上の動物実験の研究報告から呼吸器刺激は少なからず心血管系へ影響を及ぼすものと思われる。

3.3.6. 微小粒子（粒子中成分）は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす

微小粒子が循環器系に浸出する過程としては、① 肺胞に沈着した可溶性粒子の一部が上皮細胞から吸収される経路、② 肺胞マクロファージの食作用によって取り込まれた粒子がマクロファージとともにリンパ系に移行した後に血流に入る経路、③ 沈着した粒子中の可溶性成分が溶解し血液中に移行する経路が考えられる。血液中に移行した超微小粒子の一部は血管系や中枢神経系へと侵入する可能性が示唆されている。これらの微小粒子が血流中に多量に存在する場合は、それらが血管内皮細胞を障害することで血栓形成を促進する可能性が考えられる。上述したように粒子状物質や DEP は血液凝固系を促進しうるということが示唆されているが、血液中の微小粒子状物質と血液凝固系および血管内皮障害との因果関係については機序を含めて直接的な証明を行った研究は乏しい。また、気管内投与実験などでは、心臓内の酸化ストレス指標が増加することが報告 (Gurgueira ら (2002)) されている。これらの変化が血液内に侵入あるいは溶解した粒子成分による直接作用なのか、あるいは自律神経系 (Rhoden ら (2005)) や他の生体内内因性物質 (Kang ら (2002)) による二次的な影響なのかについても正確なことはまだわかっていない。

3.3.7. 疾患モデル動物は正常動物に比べて循環機能変化に差異が生じる

心筋梗塞モデル (Kang ら (2002)、Wellenius ら (2004)、Godleski ら (2000))、高血圧症モデル (Bagate ら (2006)、Nadziejko ら (2002)、Campen ら (2003))、肺高血圧症モデル (Campen ら (2000)、Watkinson ら (2000)、Campen ら (2002)、Cheng ら (2003)) および動脈硬化症モデル (Hwang ら (2005)) が、CAPs、粒子状物質、ROFA、金属粒子の曝露による心血管系影響の評価に有効に使用されている。これらの実験では、正常動物に比べて疾患モデル動物では期外収縮や徐脈などの心機能変化を起こしやすいか、あるいは心電図波形の変化を起こしやすい (Wellenius ら (2003)、Kodavanti ら (2000)) ことを述べた報告が多い。とくに心筋梗塞モデルのラットやイヌ、肺高血圧症モデルのラットでは曝露による不整脈や心電図変化が比較的明瞭に現れている。

心筋梗塞モデル犬を使った実験 (Godleski ら (2000)) では、ボストンの CAPs 吸入曝露によって心電図 ST 上昇がより速やかに発現すること、徐脈が出現すること、心拍変動のパワー (低周波成分と高周波成分) が増大することが示されている。一方、同じ研究で、正常犬では T 波交互脈が CAPs 曝露によって抑制されることから、正常個体では不整脈をむしろ抑制する方向の変化であるとみている。別の心筋梗塞モデル犬の CAPs 曝露実験 ($345.25 \pm 194.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 時間 \times 3~4 日) では、心電図 ST 上昇が明瞭に出現したが不整脈および徐脈はみられなかった (Wellenius ら (2003))。また、正常な老齢ビーグル犬 (平均 10.5 歳) に ROFA ($3\text{mg}/\text{m}^3$, 3 時間/日 \times 3 日間) を曝露した実験では、徐脈が認められたが、期外収縮などの不整脈は出現せず T 波の波形・振幅にも変化がみられなかった (Muggenburg ら (2000))。

アテローム性動脈病変を先天性に有す ApoE^{-/-}マウスに CAPs を曝露 (110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 時間 \times 5/週 \times 5 ヶ月) した実験では、心臓自律神経系活動の曝露初期の亢進とその後の低下が示されている (Chen と Hwang (2005))。同じモデルマウスに CAPs を曝露 (133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 時間/日 \times 5 日/週 \times 5 ヶ月) した実験では、明瞭な徐脈が出現した (Hwang ら (2005))。また、同様の実験系で心拍数の減少は CAPs の日間変動に連動して変化している (Lippmann ら (2005b))。

冠動脈凝固閉塞による心筋梗塞モデルラットでは、PM_{2.5} (350.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の吸入曝露後 10 分で期外収縮や房室ブロックが出現したが、とくに曝露前から期外収縮が多い個体は曝露によって期外収縮の発現が明らかに多くなった (Wellenius ら (2004))。同様の他の心筋梗塞モデルラットの実験では、ROFA の曝露 (3.42mg/ m^3 , 1 時間) によって期外収縮の著明な増加 (141%) が認められている (Wellenius ら (2002))。

CAPs (73 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の SHR への曝露によって、曝露開始後 4 時間以内の観察で軽度の血圧低下がみられている (Nadziejko ら (2002))。老齢 F344 ラット (18 ヶ月齢) への CAPs 曝露 (160, 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 4 時間) によって、期外収縮と徐脈が明瞭に出現している。SHR に DE を曝露 (0, 30, 100, 300, 1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 時間/日 \times 7 日間) した実験では、軽度の期外収縮と明瞭な頻脈、PQ 間隔の延長が認められている (Campen ら (2003))。SHR および正常ラット (WKY ラット) に ROFA (15mg/ m^3) を曝露した実験では、WKY ラットでは曝露による心電図影響はなかったが、SHR では ST 分節の低下が現れた (Kodavanti ら (2000))。正常 Wistar ラットにオタワ標準粉じん (EHC-93 48mg/ m^3) を曝露した実験では、曝露中および曝露終了後に心拍数増加 (頻脈) および血圧上昇が認められた (Vincent ら (2001))。

循環機能の変化は、気管内投与実験においてより明瞭に出現している。PM_{2.5} (2.0mg/0.3 mL saline) を心筋梗塞モデルラットに投与すると、10 分後に明瞭な期外収縮と徐脈が出現している (Kang ら (2002))。モノクロタリン肺高血圧症ラットに ROFA (0.25~2.5mg) を投与した実験では期外収縮、房室ブロック、徐脈が明瞭に発現している (Campen ら (2000))。高濃度曝露では投与後 24 時間目においても心拍数の減少は回復していない。モノクロタリン肺高血圧症ラットおよび SHR に ROFA (0.25, 1.0, 2.5 mg/0.3 mL saline) を投与した実験では、SHR で明瞭な期外収縮と徐脈が出現している (Watkinson ら (2000))。この実験では正常ラットにおいても徐脈と期外収縮が出現したが、発現性は疾患モデルラットで強く生じており、肺高血圧症ラットでは死亡率が上昇した (50%上昇)。SHR の心臓障害は肺高血圧症ラットよりも弱かった。Fe₂(SO₄)₃、NiSO₄、VSO₄ の肺高血圧症ラットへの投与では明瞭な期外収縮と NiSO₄、VSO₄ では明瞭な徐脈が認められている (Campen ら (2002))。

日本国内の実験では、正常ラットのほかに SHR、老齢ラット、ドキシソルビシン投与心不全マウス、ラットなどが疾患モデル動物として用いられ、PM_{2.5}あるいは DE の吸入曝露実験がなされている。また正常モルモットに対するキニジン誘発不整脈の発現性も

観察している。キニジン誘発不整脈実験では、一部の実験の曝露群ではQT間隔の延長傾向が認められたが、再現性が乏しい。これらの国内研究報告では、曝露によると思われる特異的な循環機能（心電図、血圧）変化はほとんど見出されていない。

上記の各種の疾患モデル動物を用いた実験成績を俯瞰した場合、冠動脈の閉塞による心筋梗塞モデル動物およびモノクロタリン誘発肺高血圧症モデルにおいてとくに徐脈や不整脈といった心機能異常が現れやすいように見受けられる。心筋梗塞モデル動物では、虚血心筋部位と正常心筋部位との間で不整脈誘発の受感性が異なることや心不全による酸素供給能の低下などが感受性亢進の要因として考えられ、肺高血圧症モデル動物では右心負荷による心臓への負担の増大やそれに伴う心臓内の各種の内因性物質（サイトカインやエンドセリンなど）の変化が関与する可能性が考えられる。

3.3.8. 複合大気汚染により影響の増悪が生じる

Ulrichら(2002)はオタワ標準粉じん(EHC-93)をO₃曝露したラットまたはO₃曝露を行っていないラットに気管内投与(0.1、1.5、5mg)し、生理食塩水の投与との比較を行っている。その結果、O₃曝露の有無にかかわらず、投与の2日後に血漿フィブリノゲンが20%増加したことを報告している。Watkinson一派(Watkinsonら(1997)、Watkinsonら(2001)、Campenら(2000))は、ROFAの気管内投与による生体反応がO₃の前曝露や寒冷環境飼育のストレスによってどのような修飾を受けるかについて研究を行っている。これらの前処置を行った動物ではROFAの気管内投与によって徐脈、不整脈および体温低下が無処置にくらべてより強く起こることを明らかにしている。微小粒子状物質以外の要因による複合影響に関する研究は少ないが、肺へのO₃や寒冷ストレス(交感神経緊張亢進)がROFAなどの心血管系作用を高める可能性は否定できない。

引用文献

- Bagate, K., J. J. Meiring, M. E. Gerlofs-Nijland, F. R. Cassee, H. Wiegand, Á. R. Osornio-Vargas and P. J. Borm (2006). "Ambient particulate matter affects cardiac recovery in a Langendorff ischemia model." *Inhal Toxicol* 18(9): 633-43.
- Bagate, K., J. J. Meiring, M. E. Gerlofs-Nijland, R. Vincent, F. R. Cassee and P. J. Borm (2004). "Vascular effects of ambient particulate matter instillation in spontaneous hypertensive rats." *Toxicol Appl Pharmacol* 197(1): 29-39.
- Campen, M. J., D. L. Costa and W. P. Watkinson (2000). "Cardiac and thermoregulatory toxicity of residual oil fly ash in cardiopulmonary-compromised rats. ." *Inhal Toxicol* 12(suppl. 2): 7-22.
- Campen, M. J., J. D. McDonald, A. P. Gigliotti, S. K. Seilkop, M. D. Reed and J. M. Benson (2003). "Cardiovascular effects of inhaled diesel exhaust in spontaneously hypertensive rats." *Cardiovasc Toxicol* 3(4): 353-61.
- Campen, M. J., J. P. Nolan, M. C. Schladweiler, U. P. Kodavanti, D. L. Costa and W. P. Watkinson (2002). "Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats." *J Toxicol Environ Health A* 65(20): 1615-31.
- Chen, L. C. and J. S. Hwang (2005). "Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. IV. Characterization of acute and chronic effects of ambient air fine particulate matter exposures on heart-rate variability." *Inhal Toxicol* 17(4-5): 209-16.
- Chen, L. C. and C. Nadziejko (2005). "Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice." *Inhal Toxicol* 17(4-5): 217-24.
- Cheng, T. J., J. S. Hwang, P. Y. Wang, C. F. Tsai, C. Y. Chen, S. H. Lin and C. C. Chan (2003). "Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats." *Environ Health Perspect* 111(2): 147-50.
- Creason, J., L. Neas, D. Walsh, R. Williams, L. Sheldon, D. Liao and C. Shy (2001). "Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study." *J Expo Anal Environ Epidemiol* 11(2): 116-22.
- Dreher, K. L., R. H. Jaskot, J. R. Lehmann, J. H. Richards, J. K. McGee, A. J. Ghio and D. L. Costa (1997). "Soluble transition metals mediate residual oil fly ash induced acute lung injury." *J Toxicol Environ Health* 50(3): 285-305.
- Elder, A., J. P. Couderc, R. Gelein, S. Eberly, C. Cox, X. Xia, W. Zareba, P. Hopke, W. Watts, D. Kittelson, M. Frampton, M. Utell and G. Oberdorster (2007). "Effects of on-road highway aerosol exposures on autonomic responses in aged, spontaneously

- hypertensive rats." *Inhal Toxicol* 19(1): 1-12.
- Elder, A., R. Gelein, J. Finkelstein, R. Phipps, M. Frampton, M. Utell, D. B. Kittelson, W. F. Watts, P. Hopke, C. H. Jeong, E. Kim, W. Liu, W. Zhao, L. Zhuo, R. Vincent, P. Kumarathasan and G. Oberdorster (2004). "On-road exposure to highway aerosols. 2. Exposures of aged, compromised rats." *Inhal Toxicol* 16 Suppl 1: 41-53.
- Gardner, S. Y., J. R. Lehmann and D. L. Costa (2000). "Oil fly ash-induced elevation of plasma fibrinogen levels in rats." *Toxicol Sci* 56(1): 175-80.
- Gerlofs-Nijland, M. E., A. J. Boere, D. L. Leseman, J. A. Dormans, T. Sandström, R. O. Salonen, L. van Bree and F. R. Cassee (2005). "Effects of particulate matter on the pulmonary and vascular system: time course in spontaneously hypertensive rats." *Part Fibre Toxicol* 2(1): 2.
- Ghio, A. J. and Y. C. Huang (2004). "Exposure to concentrated ambient particles (CAPs): a review." *Inhal Toxicol* 16(1): 53-9.
- Godleski, J. J., R. L. Verrier, P. Koutrakis, P. Catalano, B. Coull, U. Reimisch, E. G. Lovett, J. Lawrence, G. G. Murthy, J. M. Wolfson, R. W. Clarke, B. D. Nearing and C. Killingsworth (2000). "Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles." *Res Rep Health Eff Inst*(91): 5-88; discussion 89-103.
- Gong, H., Jr., W. S. Linn, C. Sioutas, S. L. Terrell, K. W. Clark, K. R. Anderson and L. L. Terrell (2003). "Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles." *Inhal Toxicol* 15(4): 305-25.
- Gordon, T., C. Nadziejko, L. C. Chen and R. Schlesinger (2000). "Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study." *Res Rep Health Eff Inst*(93): 5-34; discussion 35-42.
- Gordon, T., C. Nadziejko, R. Schlesinger and L. C. Chen (1998). "Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats." *Toxicol Lett* 96-97: 285-8.
- Gurgueira, S. A., J. Lawrence, B. Coull, G. G. Murthy and B. Gonzalez-Flecha (2002). "Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation." *Environ Health Perspect* 110(8): 749-55.
- Holguin, F., M. M. Tellez-Rojo, M. Hernandez, M. Cortez, J. C. Chow, J. G. Watson, D. Mannino and I. Romieu (2003). "Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City." *Epidemiology* 14(5): 521-7.
- Huang, Y. C., A. J. Ghio, J. Stonehuerner, J. McGee, J. D. Carter, S. C. Grambow and R. B. Devlin (2003). "The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood." *Inhal Toxicol* 15(4): 327-42.

- Hwang, J. S., C. Nadziejko and L. C. Chen (2005). "Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. III. Acute and chronic effects of CAPs on heart rate, heart-rate fluctuation, and body temperature." *Inhal Toxicol* 17(4-5): 199-207.
- Kang, Y. J., Y. Li, Z. Zhou, A. M. Roberts, L. Cai, S. R. Myers, L. Wang and D. A. Schuchke (2002). "Elevation of serum endothelins and cardiotoxicity induced by particulate matter (PM_{2.5}) in rats with acute myocardial infarction." *Cardiovasc Toxicol* 2(4): 253-61.
- Kodavanti, U. P., C. F. Moyer, A. D. Ledbetter, M. C. Schladweiler, D. L. Costa, R. Hauser, D. C. Christiani and A. Nyska (2003). "Inhaled environmental combustion particles cause myocardial injury in the Wistar Kyoto rat." *Toxicol Sci* 71(2): 237-45.
- Kodavanti, U. P., M. C. Schladweiler, A. D. Ledbetter, R. Hauser, D. C. Christiani, J. McGee, J. R. Richards and D. L. Costa (2002). "Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats." *J Toxicol Environ Health A* 65(20): 1545-69.
- Kodavanti, U. P., M. C. Schladweiler, A. D. Ledbetter, W. P. Watkinson, M. J. Campen, D. W. Winsett, J. R. Richards, K. M. Crissman, G. E. Hatch and D. L. Costa (2000). "The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter." *Toxicol Appl Pharmacol* 164(3): 250-63.
- Liao, D., J. Creason, C. Shy, R. Williams, R. Watts and R. Zweidinger (1999). "Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly." *Environ Health Perspect* 107(7): 521-5.
- Liao, D., Y. Duan, E. A. Whitsel, Z. J. Zheng, G. Heiss, V. M. Chinchilli and H. M. Lin (2004). "Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study." *Am J Epidemiol* 159(8): 768-77.
- Lippmann, M., T. Gordon and L. C. Chen (2005a). "Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. I. Introduction, objectives, and experimental plan." *Inhal Toxicol* 17(4-5): 177-87.
- Lippmann, M., T. Gordon and L. C. Chen (2005b). "Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles in mice. IX. Integral assessment and human health implications of subchronic exposures of mice to CAPs." *Inhal Toxicol* 17(4-5): 255-61.
- Muggenburg, B. A., E. B. Barr, Y. S. Cheng, J. C. Seagrave, L. P. Tilley and J. L. Mauderley (2000). "Effect of inhaled residual oil fly ash on the electrocardiogram of dogs." *Inhal Toxicol* 12 Suppl 4: 189-208.
- Nadziejko, C., K. Fang, E. Nadziejko, S. P. Narciso, M. Zhong and L. C. Chen (2002).

- "Immediate effects of particulate air pollutants on heart rate and respiratory rate in hypertensive rats." *Cardiovasc Toxicol* 2(4): 245-52.
- Nadziejko, C., K. Fang, S. Narciso, M. Zhong, W. C. Su, T. Gordon, A. Nádas and L. C. Chen (2004). "Effect of particulate and gaseous pollutants on spontaneous arrhythmias in aged rats." *Inhal Toxicol* 16(6-7): 373-80.
- Nightingale, J. A., R. Maggs, P. Cullinan, L. E. Donnelly, D. F. Rogers, R. Kinnersley, K. F. Chung, P. J. Barnes, M. Ashmore and A. Newman-Taylor (2000). "Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates." *Am J Respir Crit Care Med* 162(1): 161-6.
- Park, S. K., M. S. O'Neill, P. S. Vokonas, D. Sparrow and J. Schwartz (2005). "Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study." *Environ Health Perspect* 113(3): 304-9.
- Petrovic, S., B. Urch, J. Brook, J. Datema, J. Purdham, L. Liu, Z. Lukic, B. Zimmerman, G. Tofler, E. Downar, P. Corey, S. Tarlo, I. Broder, R. Dales and F. Silverman (2000). "Cardiorespiratory effects of concentrated ambient PM2.5: A pilot study using controlled human exposures." *Inhal Toxicol* 12(Suppl. 1): 173-188.
- Rhoden, C. R., G. A. Wellenius, E. Ghelfi, J. Lawrence and B. Gonzalez-Flecha (2005). "PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation." *Biochim Biophys Acta* 1725(3): 305-13.
- Rivero, D. H., S. R. Soares, G. Lorenzi-Filho, M. Saiki, J. J. Godleski, L. Antonangelo, M. Dolhnikoff and P. H. Saldiva (2005). "Acute cardiopulmonary alterations induced by fine particulate matter of Sao Paulo, Brazil." *Toxicol Sci* 85(2): 898-905.
- Sjogren, B. (1997). "Occupational exposure to dust: inflammation and ischaemic heart disease." *Occup Environ Med* 54(7): 466-9.
- Sun, Q., A. Wang, X. Jin, A. Natanzon, D. Duquaine, R. D. Brook, J. G. Aguinaldo, Z. A. Fayad, V. Fuster, M. Lippmann, L. C. Chen and S. Rajagopalan (2005). "Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model." *Jama* 294(23): 3003-10.
- Suwa, T., J. C. Hogg, K. B. Quinlan, A. Ohgami, R. Vincent and S. F. van Eeden (2002). "Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis." *J Am Coll Cardiol* 39(6): 935-42.
- Ulrich, M. M., G. M. Alink, P. Kumarathasan, R. Vincent, A. J. Boere and F. R. Cassee (2002). "Health effects and time course of particulate matter on the cardiopulmonary system in rats with lung inflammation." *J Toxicol Environ Health A* 65(20): 1571-95.
- Vincent, R., P. Kumarathasan, P. Goegan, S. G. Bjarnason, J. Guénette, D. Bérubé, I. Y. Adamson, S. Desjardins, R. T. Burnett, F. J. Miller and B. Battistini (2001).

- "Inhalation toxicology of urban ambient particulate matter: acute cardiovascular effects in rats." *Res Rep Health Eff Inst*(104): 5-54; discussion 55-62.
- Watkinson, W. P., M. J. Campen, J. Y. Lyon, J. W. Highfill, M. J. Wiester and D. L. Costa (1997). "Impact of the hypothermic response in inhalation toxicology studies." *Ann N Y Acad Sci* 813: 849-63.
- Watkinson, W. P., M. J. Campen, J. P. Nolan and D. L. Costa (2001). "Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter." *Environ Health Perspect* 109 Suppl 4: 539-46.
- Watkinson, W. P., M. J. Campen, J. P. Nolan, U. P. Kodavanti, K. L. Dreher, W. Y. Su, J. W. Highfill and D. L. Costa (2000). Cardiovascular effects following exposure to particulate matter in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. Relationships between acute and chronic effects of air pollution. U. Heinrich and U. Mohr. Washington, DC, ISLI Press, : 447-463.
- Wellenius, G. A., J. R. Batalha, E. A. Diaz, J. Lawrence, B. A. Coull, T. Katz, R. L. Verrier and J. J. Godleski (2004). "Cardiac effects of carbon monoxide and ambient particles in a rat model of myocardial infarction." *Toxicol Sci* 80(2): 367-76.
- Wellenius, G. A., B. A. Coull, J. J. Godleski, P. Koutrakis, K. Okabe, S. T. Savage, J. E. Lawrence, G. G. Murthy and R. L. Verrier (2003). "Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs." *Environ Health Perspect* 111(4): 402-8.
- Wellenius, G. A., P. H. Saldiva, J. R. Batalha, G. G. Krishna Murthy, B. A. Coull, R. L. Verrier and J. J. Godleski (2002). "Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction." *Toxicol Sci* 66(2): 327-35.