

がみられ、特に雄よりも雌で顕著に増加した。除粒子群には有意な肺腫瘍の増加はない。ハムスターでは明らかな腫瘍増加はなく、DEN 投与後に曝露を行ったが対照群との有意差はない。ラットで肺腫瘍発生を見るには、少なくとも $2200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の粒子濃度が必要であるとした。

Kawabata ら (1994) は、ラット (F344) 雌の 4 週齢時から DE を粒子濃度 $4.7 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、15 時間/日、3 日/週で、6、12、18 ヶ月曝露し、その後 30 ヶ月までに発生した肺腫瘍を観察し、曝露群に肺腫瘍の発生を認めたが、曝露期間の延長と発生率に関連の低いことが示唆され、早期の曝露もしくは曝露後の期間が影響していることを示した。

Heinrich ら (1992)、Heinrich ら (1995) は、ラット (Wistar) とマウス (NMRI) に DEP (粒子濃度、ラット： 0.8 、 2.5 、 $7 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、マウス： $4.5 \text{ mg}/\text{m}^3$)、 TiO_2 (粒子濃度 $10.0 \text{ mg}/\text{m}^3$)、CB ($11.6 \text{ mg}/\text{m}^3$) を 18 時間/日、5 日/週の条件で、ラット：24 ヶ月、マウス：13.5 ヶ月の期間で吸入曝露し、肺腫瘍発生を観察した。高濃度の DE、 TiO_2 、CB 曝露によってラットに肺腫瘍発生がみられたものの、一方、マウスでは腫瘍発生率に曝露の影響はみられなかった。

Nikula ら (1995) は、DE 中に含まれる有機化合物のラット肺腫瘍の発生に対する影響力を調べるために、DE と CB をラット (F344) に曝露した。粒子濃度は、DE および CB ともに 2.5 、 $6.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ であり、16 時間/日、5 日/週の条件で 24 ヶ月間曝露した。高粒子濃度 $6.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ の DE および CB による肺腫瘍発生率は両群で近い値で、Squamous cyst の発生割合、生存率ともに類似していた。 $2.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ では DE 曝露による肺腫瘍に高い傾向があったが、肺に貯留した粒子量を測定してみると DE 曝露の方が高い傾向があり、これを基準とした肺腫瘍発生率を CB とディーゼルとで比較すると、ほぼ同等の発かんであった。その結果から、DE に含まれる有機化合物は、ラット肺腫瘍発生への寄与は小さいと述べている。

Mauderly ら (1996) は、ラット (F344) で肺腫瘍についての量反応関係を見いだした吸入実験と同じ条件でマウス (CD-1) への 0.35 から $7 \text{ mg}/\text{m}^3$ の粒子濃度で、7 時間/日、5 日/週の曝露を 24 ヶ月間実施した。肺の腺腫、腺がんの発生率は全群で有意な差がなく、量反応関係も観察されず、マウスに対して DE の発がん性は示されなかった。げっ歯類の吸入実験は人の発がん性を考慮する上で有用な情報を提供するが、げっ歯類の肺腫瘍発生の反応が人での定量的なリスク評価に役立つかは不明であるとしていた。

Iwai ら (1997) は、DE をラット (F344) に粒子濃度 $3.2 \sim 9.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、48~56 時間/週の条件で吸入曝露し、6 ヶ月後から II 型肺胞上皮や気管支上皮の増殖性病変が出現し、この病変は曝露期間の延長にしたがい拡大したと報告した。2 年間の曝露により肺の悪性腫瘍発生率を高めた。また、除粒子排気曝露群での主な死因は全排気曝露と同様に、白血病の合併を高頻度に伴う悪性リンパ腫で対照群の頻度よりも有意に高かった。乳腺腫瘍、皮膚の線維腫、線維肉腫も曝露群で高く、重複がんの発生は曝露群でのみ観察された。リンパ腫が除粒子群で多いのはガス成分の作用であり、肺腫瘍は排気粒子の作用と異なる発がん機構の存在について考察している。

Heinrich ら (1986b) は、マウス、ラット、ハムスターへの DE、除粒子 DE、または石炭炉煙

道ガス (coal oven flue gas) 長期曝露実験を実施した。ラットへの DE 曝露 (ディーゼル排ガス、除粒子ディーゼル排ガス：19 時間/日、5 日/週、2.5 年、濃度：4 mg/m³) は、肺腫瘍生成を 0 から 16% に上昇させ、マウスで (石炭炉煙道ガス、清浄空気：16 時間/日、5 日/週、22 月 濃度：3~7 mg/m³) は、DE、除粒子 DE とともに腫瘍形成を増加させ、ハムスターでは有意な変化はなかった。石炭炉煙道ガス曝露では、ラットの肺腫瘍を 0 から 18% に上昇させ、マウスでも腫瘍形成が増加した。ハムスターでは、肺の扁平上皮化生、喉頭および気管の乳頭腫が増加していた。

5.2.2.2. 気管内投与

Shefner ら (1982) は、1.25 mg、2.5 mg あるいは 5.0 mg の DEP を週 1 回、15 週間、ハムスターに気管内投与したところ、ハムスターに腺様化生増殖や腺腫を観察した。過形成、化生性病変が正常組織に戻るのか、あるいは腫瘍になるのか明らかにできなかった。

Kawabata ら (1986) は、ラット (F344、雌) に 1 mg/0.2ml の DEP または活性炭を週 1 回、1、4、10 週間、経気道投与し、時間の経過とともに増殖性病変が増加することを確認した。肺の悪性腫瘍は、DEP 群で 42 例中 20 例、活性炭群で 23 例中 11 例認めた。肺内に滞留した粒子はイニシエーターやプロモーターとして作用すると述べていた。また、ラット (F344、雌) に DEP を 4 段階 (0.125、0.5、2.0、8.0 mg/rat)、の用量で経気道肺内投与 (1 回/2 週、8 週間) し、投与量と肺腫瘍発生率に量反応関係を見いだした。投与量の少ない群では、肺に粒子の存在をわずかに認めるが肺病変は認められなかった。投与量の中程度の群では、肺間質に粒子、軽度の肺炎を認めた。投与量の多い群では、43% に肺腫瘍を認め、組織型は主に腺腫と腺がんであった。また、投与量の多い群を実験開始から 2 年経過後に、肺腫瘍の発生割合を観察したところ先に観察したときよりも 55% と高かった。これは、粒子の肺に対する影響の量反応関係を示すものと述べている岩井ら (1991)、河端ら (1993)。

Ichinose ら (1997b) は、マウス (ICR) への DEP、洗浄 DEP、TiO₂ の経気道肺内投与を実施し (毎回 0.1mg を週 1 回、10 週間投与)、肺腫瘍は DEP 投与群に最も高い発生率であったが、洗浄 DEP および TiO₂ の投与でも肺腫瘍が発生し対照群よりも高かったと報告している。また、Ichinose ら (1997a) は、週 1 回、10 週間に亘り、毎回 0.05mg、0.1mg あるいは 0.2mg の DEP をマウスに経気道肺内投与し、発がん過程での活性酸素種の関与を明らかにするため脂肪量の異なる餌を与え検討した。その結果、餌の脂肪量は肺腫瘍数に促進的な影響を与え、肺組織 8-OHdG 量と肺腫瘍数との間に高い相関性を観察した。

岩井ら (1998) は、イオウ含量の異なる軽油を燃料とした DE から粒子を回収し、それをラットに毎回 2mg、2 週間毎に 1、2、4 回、経気道肺内投与して 30 ヶ月後まで病理組織学的観察を行った。その結果、通常軽油群と低イオウ軽油群との肺腫瘍発生率は、2mg 投与群で 4.1% と 2.1%、4mg 群で 8.0% と 22.4%、8mg 群で 25.0% と 42.9% となった。低イオウ軽油群での肺腫瘍発生率は通常軽油に比べて高いが、低イオウ軽油の DEP は粒径が小さいために肺内への貯留粒子量も多いことが影響していると考察している。

Kunitakeら(1986)は、ハムスターにDEPタール(DET; Tar from Diesel Exhaust):タバコ煙濃縮物(CSC; Cigarette Smoke Concentrate):BaP=3:5:6の混合物を経気道投与、週1回、15週の経気道投与、また、ハムスターに、週1回、15週間、総投与量DET 15、7.5、1.5mg、BaP 7.5mg+DET 1.5mg、BaP 7.5mg、BaP 0.03 µg、CSC 15mgを経気道投与し観察した。腫瘍発生は認められたが明らかな傾向はなく、各群間に有意差はみられなかった。DETはマウス皮膚腫瘍イニシエーターであるが、ハムスターの経気道投与による影響は確認できなかった。

Kawabataら(1986)、河端ら(1988)は、ラット(F344)に1 mg/0.2mlの活性炭またはDEPを週1回、10週間、経気道投与した結果、肺腫瘍は、活性炭投与群で11腫瘍/23匹、DEP投与群で31腫瘍/42匹を観察した。活性炭のみでラットに肺腫瘍が発生することを初めて報告し、ラットにおける粒子過剰負荷と腫瘍発生に関連について注目されるようになった。

PottとRoller(1994)は、DEPに近い材料として種々の炭粉をラット(Wistar、雌)に経気道肺内投与し(毎回3mgを10回、あるいは15回)、腫瘍発生を観察した。粒子表面積の異なる炭粉などで比較したが、ほぼ同等の肺腫瘍発生率で、最も表面積の大きい活性炭では肺腫瘍発生率は低かった。

Dasenbrockら(1996)は、ラットに週1回、16~17週間、DEP(総投与量15mg)とCB(総投与量15mg)、およびそれらの洗浄粒子(総投与量15mg、30mg)やBaP処理粒子(総投与量15mg、30mg)を経気道投与し、肺腫瘍発生を800日まで観察した。肺腫瘍発生は、洗浄DEP 30mg(21%)、DEP 15mg(17%)、Printex 90 15mg(21%)、BaP処理Printex 90 15mg(27%)、BaP 15mg(25%)で、未処理のDEPが洗浄粒子より高かった。洗浄CBの発がん性はオリジナルのサイズや特異表面積に依存しているとした。洗浄CBの発がん性はオリジナルのサイズや特異表面積に依存した。ラットの肺腫瘍発生におけるPAHの影響は排除できず、ディーゼル粉じんやCBの発がん機序は不明としていた。

5.2.2.3. その他の曝露経路

Kotinら(1955)は、DEPを暖機(負荷なし)または荷重運転時にDEPを回収し、そのアセトン抽出物をマウスの皮膚に塗布し腫瘍の発生を観察した。暖気運転時のDEP抽出物塗布でマウス(C57Bl)に13ヵ月後に2例の乳頭腫、荷重運転時のDEP抽出物塗布では、マウス(A系、雄)に4例の腫瘍(組織型不明)、マウス(A系、雌)に17例(組織型不明)の腫瘍発生を認めた。

Nesnowら(1983)は、DEP、ガソリンエンジン排気、石炭オープン、屋根用タールをマウス(Sencar)の皮膚に塗布し、腫瘍イニシエーター、完全発がん物質(complete carcinogen)、腫瘍プロモーターの作用について検討した。試験物質の投与条件は、腫瘍イニシエーターについて、0.1mg、0.5mg、2mg、10mgを単回投与、完全発がん物質について、毎週1回、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、4mgを50~52週間、腫瘍プロモーターについて、毎週1回、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、4mgを34週間投与とした。その結果、石炭オープンと屋根用タールは腫瘍プロモーター、イニシエーター、完全発がん物質としての作用を、A社製ディーゼルエンジンのDEPとF社製

ディーゼルエンジンの排気は腫瘍イニシエーターとしての作用を有していた。マウスあたりの乳頭腫数を非直線ポアソンモデルに当てはめると、乳頭腫発生に対する作用は、石炭オープン>A社製ディーゼルエンジン>屋根用タール>C社製ディーゼル=F社製ガソリンエンジンであった。

Depassら(1982)は、DEPとそのDichloromethane抽出液を1群40匹のマウス皮膚に塗布した。試験物質の投与条件は、ディーゼル粒子5%、10%のAcetone浮遊液、5%、10%、25%、50%のDichloromethane抽出液25 μ Lを、発がん試験では週3回投与、最高で714日まで継続、プロモーション試験では、1.5% BaPの単回塗布後、週5回投与、イニシエーション試験では試験物質の単回投与の1週間後からPhorbol myristate acetateを週3回投与した。いずれの試験でも腫瘍発生のある増加はなく、発がん性、プロモーション作用、イニシエーション作用はほとんどない。

Kunitakeら(1986)は、マウス(ICR、C57Bl)、ハムスターにDEPタール(DET)を皮膚塗布や皮膚投与後、皮膚腫瘍が有意に発生して発生率や時期に量・反応関係を認めた。イニシエーターとしてICRにDETおよびDET+BaP:45、15、5mg、タバコ煙濃縮物(CSC):45mg、BaP:1.8 μ g皮膚塗布後、週3回25週TPA(12-*o*-tetradecanoylphorbol-13-*o*-acetate)塗布、C57BlにDETとCSC:10、25、50、100、200、500mg/kg週4回、5週皮下投与し、18ヵ月観察した。ICRでは、皮膚乳頭腫の発生率は低いが量反応関係を認め、C57Blでは、DETは最高用量で有意差を認めた。CSCは全群で有意差がみられた。発生時期は用量に依存していた。ICRとC57Bl新生仔には、2.5、5、10mg DETと0.5mg CSC皮膚塗布し、24ヵ月観察したが、ICRとC57Bl新生仔では、雄で対照群より肝腫、リンパ腫、肺腫瘍が高い傾向だが有意差はなかった。皮膚腫瘍は発生しなかった。

Grimmerら(1987)、Grimmerら(1991)、は、DEP中に含まれる種々の燃焼生成物について芳香族炭化水素(PAH)と極性成分ほかで発がん性を比較しそれぞれの関与の程度を見積もっている。ラット(Osborne Mendel、雌)の胸腔に2~3環持つPAHと非芳香族炭化水素(19.2mg)、4環以上持つPAH(0.2mg)、極性PAH(0.3mg)、nitroPAH(0.2mg)のサブ画分に分けた被験物質をビーズワックス法で埋込み、肺腫瘍発生を観察した。PAHは35例中6例に、nitroPAHは35例中1例に、扁平上皮がんの発生を認めた。DEP抽出物のうち、疎水成分、さらにPAHsの発がん性への関与はおおよそ80%と見積もられ、nitroPAHの影響はあるが大きくはないが、総抽出物のわずか1%(重量)を構成するPAH含有成分がDEPの発がん性の原因であることが示された。

5.3. 一論文による仮説の検証

5.3.1. 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する

後藤ら(1982)、Tokiwaら(1983)、Ohsawa(1983)、大谷ら(1985)、Enyaら(1997)によって示された都市大気微小粒子の変異原性試験の結果は、大気粒子が発がん過程の初期段階に関与し得ることを示すものである(表5-1)。

都市大気粒子の変異原性は DEP に含まれるニトロ PAH 類の影響が大きい。3-ニトロベンズアントロンの場合には、ディーゼルエンジンの運転条件が DEP 中の 3-ニトロベンズアントロン濃度を変化させる。都市大気粒子にしろ DEP が減少することで変異原性は低下すると考えられる。

DE 吸入曝露後の肺組織について DNA 付加体を分析して検討した報告によると、活性酸素種によって DNA 中に生成する 8-OHdG(8-hydroxy-deoxyguanosine)は DE 曝露によって増加することが明らかになっている (Driscoll ら (1997)、Ichinose ら (1997a)、Tsurudome ら (1999)、Iwai ら (2000)、Sato ら (2000))。同様に、PAH やニトロ化 PAH の DNA 付加体量も、DE 曝露による増加を認めているが (Wong ら (1986)、Bond ら (1988)、Ohyama ら (1999))、曝露期間の延長に従って増えるとする報告 (Bond ら (1990)、Iwai ら (2000)) と対照的に減少するという報告もある (Gallagher ら (1993)、Gallagher ら (1994)、Iwai ら (2000))。また、動物種で比較した結果では、ラットとカニクイザルで DNA 付加体が検出される条件で、マウス (B6C3F1)、ハムスターに曝露を行ったが増加は認められなかったとする報告がある (Bond ら (1989))。

DE 吸入曝露ラットでの DNA の酸化的損傷や付加体形成などの観察結果を総括すると、炭粉など吸入粒子自体が活性酸素種などを介して DNA 傷害性を持つこと、DEP に付着した PAH やニトロ化 PAH などの変異原成分が付加体を介して遺伝子傷害性を示すことが証明されている。

都市大気粒子を構成すると考えられる DEP 以外のガソリンエンジン排気、石炭燃焼粒子、木材燃焼粒子についても変異原性が認められている (表 5-1)。

実験動物への吸入曝露で都市大気粒子の遺伝子傷害性を検討した例は少ない。Soares ら (2003) は、マウスに都市大気を吸入曝露して血液を用いて小核頻度を観察した結果、都市のレベルの大気汚染が体細胞の遺伝子変異を誘導する原因となりうることを示した。また、Somers ら (2004) は、都市大気をマウスに吸入曝露し、交配させた仔において ESTR(Expanded Simple Tandem Repeat) loci の変異を観察した結果、都市工業地域の粒子状成分曝露が、遺伝的な変異と強く関連していることを示した。これらの結果から大気浮遊粒子によりマウスの DNA 変異が起こることが示された。

5.3.2. 都市大気微小粒子は発がん性を有する

DE の実験動物への長期曝露による発がん影響は、ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会 (2002) にまとめられている。それによると、経気道的な曝露を想定した多くの検討が実施され、DE の吸入によってラットでは明らかな肺腫瘍の増加が観察されているが (Brightwell ら (1986)、Brightwell ら (1989)、Mauderly ら (1986)、Heinrich ら (1992)、Heinrich ら (1995)、Ishinishi ら (1986)、Takaki ら (1989)、Kawabata ら (1994)、Nikula ら (1995)、Iwai ら (1997))、他のマウス、ハムスター等では肺腫瘍との関連を示唆する一致した知見がないとしている (Brightwell ら (1986)、Brightwell ら (1989)、Orthofer ら (1981)、Heinrich ら (1982)、Heinrich ら (1985)、Heinrich ら (1986a)、Heinrich ら (1986b)、Heinrich ら (1989)、Heinrich ら (1992)、Heinrich ら (1995)、Stöber (1986)、Takemoto ら (1986)、Mauderly ら (1996))。これについては、過剰

負荷曝露に対するラットに特異的な反応であろうとする見解を紹介している(ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会(2002))。

DEを実験動物に長期間にわたって吸入曝露し、その影響を検討した最初の報告は、Karagianesら(1981)によるもので、ラット(Wistar、雄)に粒子濃度 $8.3\text{mg}/\text{m}^3$ 、6時間/日、5日/週の条件で20ヵ月の吸入曝露を行った。生存した6例中1例に肺腫瘍(腺腫)を認めたが、DEの影響とは結論づけられない例数であった。

5.3.3. その他の関連因子の検討

1980年代から日米欧各国で実施されたDE吸入実験では、同様にラットでの有意な肺腫瘍発生が観察されている。その一方、マウスやハムスターでは、肺腫瘍の発生を認めないことから、ラットに特異的な反応でありDEの発がん性評価が困難とする意見もある。ラットでの肺腫瘍発生には、肺からの沈着粒子クリアランスを上回る $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露濃度でのいわゆる過剰負荷曝露による炎症やマクロファージの関与する二次的な反応の影響が大きいとされている。これを確認する目的で実施された炭素や TiO_2 の微小粒子吸入実験では、DEと同様の濃度でラットに肺腫瘍発生を認めている(Ichinoseら(1997b)、Driscollら(1996)、Driscollら(1997)、Heinrichら(1992)、Heinrichら(1995)、岩井ら(1991)、Kawabataら(1986)、河端ら(1988)、河端ら(1993)、PottとRoller(1994)、Dasenbrockら(1996))。また、曝露時期と肺腫瘍発生の関係について、幼若期や成長期の曝露が肺腫瘍発生に結びついていて、必ずしも曝露期間が腫瘍発生率に反映されないことも報告されている。

動物実験は曝露条件を設定した群の間で明確な比較ができる点で疫学よりも優れているが、ほかに例のないほどの吸入実験にもかかわらず、1群の個体数は100匹ほどに限られているため、影響の有無を判断する感度は高くない。そこで、これらの数多くの動物実験をまとめたメタアナリシスが試みられている。ValbergとCrouch(1999)によれば曝露濃度を30ヵ月継続曝露平均濃度に換算すると、ラットでの有意な肺腫瘍発生を認めた濃度はMauderlyら(1987)は $730\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Nikulaら(1995)は $930\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。 $600\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度では肺腫瘍発生を認めないことから、これを閾値であると言及している。この濃度をYuとYoon(1991)のモデルでヒトの生涯(70歳)曝露濃度に換算すると、 $1.375\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $1.95\text{mg}/\text{m}^3$ となり、最近の一般都市大気環境濃度との間に相当の開きのある高濃度曝露ということになる。これを根拠にU.S.EPA(<http://www.epa.gov/iriswebp/iris/subst/0642.htm>)は、ラットへのDE吸入曝露による肺腫瘍発生をDEの発がん性の根拠として重要ではないとし、変異原性やDEP抽出成分を用いた動物実験の結果がDEの発がん性を示唆すると評価している。

5.3.4. まとめ

都市および工業地域の気微小粒子が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。しかし、気微小粒子を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、気微小粒子に関する発がん性の実験的根

拠は不足している。

都市大気微小粒子への寄与が大きいとされている DEP のヒト発がん性は遺伝子傷害性及び各種職業集団を対象として疫学調査により強く示唆されている。ただ、実験動物における DE 吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEP は沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し 8-OHdG など変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロ化 PAH 等が DNA と付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市大気微小粒子の発がん性に関しては、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、曝露情報から都市大気微小粒子を構成する成分として DEP や燃料燃焼由来粒子を含むことから、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大気微小粒子の質量濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

表5-1 生物学的短期アッセイ法による粒子状物質の変異原性・遺伝子傷害性

試験生物		物質	発現影響	排気ガス	粒子	抽出物	文献
環境中の粒子状物質							
大気中粒子							
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		後藤ら(1982)
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		Ohsawa (1983)
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		木谷ら(1985)
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		Iwadoら(1994)
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		高木ら(1994)ら
サルモネラ菌		都市大気粒子	点突然変異 (his)		+		Enyaら(1997)
サルモネラ菌、マウス骨髓細胞		都市大気粒子	点突然変異 (his)、 小核		+		Zhao (2002)
ヒト h1A1v2		都市大気粒子			+		Hanniganら(1997)
ヒト h1A1v2		都市大気粒子			+		Hanniganら(1998)
ハムスター・ラット気道上皮細胞		都市大気粒子	姉妹染色分体交換			+	Hornbergら(1996)
ヒト気管支上皮細胞		都市大気粒子	姉妹染色分体交換			+	Hornbergら(1998)
ハムスター腎臓細胞		都市大気粒子	SV-40 による変異		+		SeemayerとHornberg(1998)
肝臓がん細胞		都市大気粒子	遺伝毒性		+		Hamers(2000)
肝腫瘍細胞		都市大気粒子	GiJCの阻害		-		Alinkら(1998)
ラット肝細胞、マウス骨髓細胞		都市大気粒子	不定期DNA合成、小核		+		Zhao(2002)
野焼きに由来する排出物							
サルモネラ菌		野焼きに由来する粒子	点突然変異 (his)			+	Heussenら(1994)
サルモネラ菌		野焼きに由来する粒子	点突然変異 (his)		+		Viniketkumnenら(2002)
ヒト WBC		野焼きに由来する粒子	DNA付加体			+	Heussenら(1994)
ディーゼルエンジン排気							
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)			+	Crebelliら(1996)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)			+	BallとYoung(1992)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Keaneら(1991)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Wallaceら(1990)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Rasmussen(1990)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Wallaceら(1987)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Bechtoldら(1986)
サルモネラ菌		DE	点突然変異 (his)		+		Salmeenら(1984)

試験生物	物質	発現影響	排気ガス	粒子	抽出物	文献
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Bünger 氏 (2000)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Houk 氏 (1991)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Löfroth (1981)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Rannug 氏 (1983)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+	+	Strandell 氏 (1994)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Crebelli 氏 (1991)
サルモネラ菌	DE	点突然変異 (his)		+		Seagrave 氏 (2002)
サルモネラ菌, 大腸菌	DE	点突然変異 (his)	(+)		+	Pohjola 氏 (2003)
大腸菌	DE	点突然変異 (his)			+	Lewtas (1983)
L5178Y マウスリンパ腫細胞	DE	点突然変異 (tk)			+	Lewtas (1983)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	点突然変異 (hprt)			+	Li 氏 (1982)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	点突然変異 (hprt)			+	Mitchell 氏 (1981)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	点突然変異 (hprt)		+	(+)	Chescheir 氏 (1981)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	点突然変異 (hprt)		+	(+)	Casto 氏 (1981)
ヒトリンパ芽細胞 TK6 細胞	DE	点突然変異 (hprt)			+	Barfknecht 氏 (1981)
Balb/c3T3 マウス線維芽細胞	DE	点突然変異 (ATPase)		+	(+)	Curran 氏 (1981)
ヒト肺上皮細胞 A549	DE	DNA 鎖切断			+	Carero 氏 (2001)
シリアン・ハムスター肺細胞	DE	DNA 鎖切断			-	Casto 氏 (1981)
ラット肝細胞	DE	不定期 DNA 合成			+	Lewtas (1983)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	姉妹染色分体交換			+	Lewtas (1983)
チャイニーズハムスター卵巣細胞	DE	染色体異常			+	Lewtas (1983)
チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	DE	染色体異常		+		Hasegawa 氏 (1988)
チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	DE	姉妹染色分体交換		+		Hasegawa 氏 (1988)
チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	DE	姉妹染色分体交換		+		Keane 氏 (1991)
ヒトリンパ細胞	DE	染色体異常			+	Lewtas (1983)
ヒトリンパ細胞	DE	姉妹染色分体交換			(+)	Tucker 氏 (1986)
ハムスター肺線維芽細胞	DE	小核			+	Schiffmann と Henschler (1992)
Balb/c3T3 マウス線維芽細胞	DE	細胞形質転換		(+)		Hasegawa 氏 (1988)
Balb/c3T3 マウス線維芽細胞	DE	細胞形質転換		(+)		Curran 氏 (1981)
ハムスター肺上皮細胞	DE	細胞形質転換		+		Mohr と Riebel-Imre (1992)

試験生物	物質	発現影響	排気ガス	粒子	抽出物	文献
環境中の粒子状物質						
ハムスター肺線維芽細胞	DE	細胞形質転換		+		Schiffmann と Henschler (1992)
仔ウシ胸腺細胞	DE	DNA 付加体	+	(+)		Pohjola ら (2003)
肝腫瘍細胞	DEP	GJIC の阻害		+		Alink ら (1998)
ガンリンエンジン排気						
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)		(+)		Löfroth (1981)
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)		(+)		Rannug ら (1983)
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)		+		Strandell ら (1994)
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)		+		Seagrave ら (2002)
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)	(+)	+		Pohjola ら (2003)
サルモネラ菌	ガンリン+アルコールのエンジン排気	点突然変異 (his)		(+)		Rannug ら (1983)
サルモネラ菌	ガンリンエンジン排気	点突然変異 (his)		(+)		Pohjola ら (2003)
石炭燃焼粒子						
サルモネラ菌	石炭燃焼粒子	点突然変異 (his)		+		Houk ら (1991)
サルモネラ菌	石炭燃焼粒子	点突然変異 (his)		+		Granville ら (2003)
サルモネラ菌	石炭燃焼粒子	点突然変異 (his)		+		Mumford と Lewtas (1982)
木材燃焼粒子						
サルモネラ菌	木材燃焼粒子	点突然変異 (his)		(+)		Löfroth ら (1986)
サルモネラ菌	木材燃焼粒子	点突然変異 (his)		(+)		Houk ら (1991)
サルモネラ菌	木材燃焼粒子	点突然変異 (his)	+	+		Kim Oanh ら (2002)
その他の粒子						
サルモネラ菌	Wood:smoke 濃縮物	点突然変異 (his)		-		Putnam ら (1999)
肝腫瘍細胞	金属工業由来PM	GJIC の阻害		-		Alink ら (1998)
肝腫瘍細胞	コンポスト由来PM	GJIC の阻害		+		Alink ら (1998)
肝腫瘍細胞	養鶏/畜産業由来PM	GJIC の阻害		-		Alink ら (1998)
肝腫瘍細胞	ゴム工業由来PM	GJIC の阻害		+		Alink ら (1998)

his : histidine independence (ヒスチジンの影響なし), trp : tryptophane independence
hprt : ヒポキサンチン-グアニンホスホリルトランスフェラーゼ
ATPase : Na⁺/K⁺-ATPase, tk : チミジンキナーゼ
+ : 陽性, (+) : 弱陽性

- Alink, G.M., Sjogren, M., Bos, R.P., Doekes, G., Kromhout, H. & Scheepers, P.T. (1998). Effect of airborne particles from selected indoor and outdoor environments on gap-junctional intercellular communication. *Toxicology Letters*, 96-97, 209-213.
- Bünger, J., Müller, M.M., Krahl, J., Baum, K., Weigel, A., Hallier, E. & Schulz, T.G. (2000). Mutagenicity of diesel exhaust particles from two fossil and two plant oil fuels. *Mutagenesis*, 15, 391-397.
- Ball, J.C. & Young, W.C. (1992). Evidence for a new class of mutagens in diesel particulate extracts. *Environ Sci Technol*, 26, 2181 - 2186.
- Barfknecht, T.R., Andon, B.M., Thilly, W.G. & Hites, R.A. (1981). Soot and mutation in bacteria and human cells. In *Chemical analysis and biological fate: Polynuclear aromatic hydrocarbons* Cooke, M. & A.J.Dennis (eds) pp. 2. Battelle Press: Columbus, OH.
- Bechtold, W.E., Henderson, T.R. & Brooks, A.L. (1986). Isolation, identification and bacterial mutagenicity of 2-nitro-9-fluorenone from diesel-exhaust particle extracts. *Mutation Research*, 173, 105-109.
- Bond, J.A., J.R., H., R.F., H., J.L., M., R.O, M. & Wolff, R.K. (1989). Molecular dosimetry of inhaled diesel exhaust. In *Assessment of inhalation hazards*, Mohr, U. (ed) pp. 315-324. Springer-Verlag: New York.
- Bond, J.A., Johnson, N.F., Snipes, M.B. & Mauderly, J.L. (1990). DNA adduct formation in rat alveolar type II cells: cells potentially at risk for inhaled diesel exhaust. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16, 64-69.
- Bond, J.A., Wolff, R.K., Harkema, J.R., Mauderly, J.L., Henderson, R.F., Griffith, W.C. & McClellan, R.O. (1988). Distribution of DNA adducts in the respiratory tract of rats exposed to diesel exhaust. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 96, 336-346.
- Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Bernstein, D., Crawley, F., Duchosal, F., Gatz, R., Perczel, S. & Pfeifer, H. (1989). Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Journal of Applied Toxicology*, 9, 23-31.
- Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Gatz, R. & Duchosal, F. (1986). Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 471-485.
- Carero, A.D.P., Hoet, P.H.M., Verschaeve, L., Schoeters, G. & Nemery, B. (2001). Genotoxic effects of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on a human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1) *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 37, 155-163.
- Casto, B.C., Hatch, G.G., Huang, S.L., Lewtas, J., Nesnow, S. & Waters, M.D. (1981). Mutagenic and carcinogenic potency of extracts of diesel and related environmental emissions: In vitro mutagenesis and oncogenic transformation. *Environment International*, 5, 403-409.
- Chescheir, G.M., Garrett, N.E., Shelburne, J.D., Huisingh, J.L. & Waters, M.D. (1981). Mutagenic effects of environmental particulates in the CHO/HGPRT system. In *Short-Term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures II*, Waters, M.D., Sandhu, S.S., Huisingh, J.L., Claxton, L. & Nesnow, S. (eds) pp. 337-350. Plenum Press: New York.
- Crebelli, R., Conti, L., Crochi, B., Carere, A., Bertoli, C. & Del Giacomo, N. (1995). The effect of fuel composition on the mutagenicity of diesel engine exhaust. *Mutation Research*, 346, 167-172.
- Crebelli, R., Fuselli, S., Conti, G., Conti, L. & Carere, A. (1991). Mutagenicity spectra in bacterial strains of airborne and engine exhaust particulate extracts. *Mutation Research*, 261, 237-248.
- Curren, R.D., Kouri, R.E., Kim, C.M. & Schechtman, L.M. (1981). Mutagenic and carcinogenic potency of extracts from diesel related environmental emissions: Simultaneous morphological transformation and mutagenesis in BALB/c 3t3 cells. *Environment International*, 5, 411-415.
- Dasenbrock, C., Peters, L., Creutzenberg, O. & Heinrich, U. (1996). The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicology Letters*, 88, 15-21.
- Depass, L.R., Chen, K.C. & Peterson, L.G. (1982). Dermal carcinogenesis bioassays of diesel particulates and dichloromethane extract of diesel particulates in C3H mice.

- Developments in Toxicology and Environmental Science, 10, 321-327.
- Driscoll, K.E., Deyo, L.C., Carter, J.M., Howard, B.W., Hassenbein, D.G. & Bertram, T.A. (1997). Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis*, 18, 423-430.
- Enya, T., Suzuki, H., Watanabe, T., Hirayama, T. & Hisamatsu, Y. (1997). 3-Nitrobenzanthrone, a Powerful Bacterial Mutagen and Suspected Human Carcinogen Found in Diesel Exhaust and Airborne Particulates. *Environ Sci Technol*, 31, 2772 - 2776.
- Finch, G.L., Hobbs, C.H., Blair, L.F., Barr, E.B., Hahn, F.F., Jaramillo, R.J., Kubatko, J.E., March, T.H., White, R.K., Krone, J.R., Ménache, M.G., Nikula, K.J., Mauderly, J.L., Van Gerpen, J., Merceica, M.D., Zielinska, B., Stankowski, L., Burling, K. & Howell, S. (2002). Effects of subchronic inhalation exposure of rats to emissions from a diesel engine burning soybean oil-derived biodiesel fuel. *Inhalation Toxicology*, 14, 1017-1048.
- Gallagher, J., George, M., Kohan, M., Thompson, C., Shank, T. & Lewtas, J. (1993). Detection and comparison of DNA adducts after in vitro and in vivo diesel emission exposures. *Environmental Health Perspectives*, 99, 225-228.
- Gallagher, J., Heinrich, U., George, M., Hendee, L., Phillips, D.H. & Lewtas, J. (1994). Formation of DNA adducts in rat lung following chronic inhalation of diesel emissions, carbon black and titanium dioxide particles. *Carcinogenesis*, 15, 1291-1299.
- Granville, C.A., Hanley, N.M., Mumford, J.L. & DeMarini, D.M. (2003). Mutation spectra of smoky coal combustion emissions in *Salmonella* reflect the TP53 and KRAS mutations in lung tumors from smoky coal-exposed individuals. *Mutation Research*, 525, 77-83.
- Grimmer, G., Brune, H., Dettbarn, G., Jacob, J., Misfeld, J., Mohr, U., Naujack, K.-W., Timm, J. & Wenzel-Hartung, R. (1991). Relevance of polycyclic aromatic hydrocarbons as environmental carcinogens. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 339, 792-795.
- Grimmer, G., Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Dettbarn, G., Jacob, J., Naujack, K.W., Mohr, U. & Ernst, H. (1987). Contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-derivatives to the carcinogenic impact of diesel engine exhaust condensate evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Letters*, 37, 173-180.
- Hamers, T.V.S., M. D.; Felzel, E. C.; Murk, A. J.; Koeman, J. H. . (2000). The application of reporter gene assays for the determination of the toxic potency of diffuse air pollution. . *Science of the Total Environment*, 262.
- Hannigan, M.P., Cass, G.R., Penman, B.W., Crespi, C.L., Lafleur, A.L., Busby, W.F., Jr. & Thilly, W.G. (1997). Human cell mutagens in Los Angeles air. *Environ Sci Technol*, 31, 438-447.
- Hannigan, M.P., Cass, G.R., Penman, B.W., Crespi, C.L., Lafleur, A.L., Busby, W.F., Jr., Thilly, W.G. & Simoneit, B.R.T. (1998). Bioassay-directed chemical analysis of Los Angeles airborne particulate matter using a human cell mutagenicity assay. *Environ Sci Technol*, 32, 3502-3514.
- Hasegawa, M.M., Nishi, Y., Tsuda, H., Inui, N. & Morimoto, K. (1988). Effects of diesel exhaust particles on chromosome aberration, sister chromatid exchange and morphological transformation in cultured mammalian cells. *Cancer Letters*, 42, 61-66.
- Heinrich, U., Fuhst, R., Dasenbrock, C. & et al. (1992). Long term inhalation exposure of rats and mice to diesel exhaust, carbon black and titanium dioxide. In *The Ninth Health Effects Institute Annual Conference Program Monterey, C.A.* (ed): Cambridge.
- Heinrich, U., Mohr, U., Fuhst, R. & Brockmeyer, C. (1989). Investigation of a potential cotumorogenic effect of the dioxides of nitrogen and sulfur, and of diesel-engine exhaust, on the respiratory tract of Syrian golden hamsters. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-27.
- Heinrich, U., Muhle, H., Takenaka, S., Ernst, H., Fuhst, R., Mohr, U., Pott, F. & Stöber, W. (1986a). Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *Journal of Applied Toxicology*, 6, 383-395.
- Heinrich, U., Peters, L., Funcke, W., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1982). Investigation of toxic and carcinogenic effects of diesel exhaust in long-term inhalation exposure of rodents. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 10, 225-242.
- Heinrich, U., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1985). Experimental methods for the detection of the carcinogenicity and/or cocarcinogenicity of inhaled polycyclic-aromatic-hydrocarbon-containing emissions. *Carcinogenesis: A Comprehensive Survey*, 8, 131-146.