

## 影響メカニズムの検証

粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官毎に、それぞれの障害の仮説の確からしさの評価を行った。また、粒子状物質の曝露による健康影響のメカニズムを理解するため、粒子状物質の沈着やクリアランスに関する知見の整理を行った。これらの知見も考慮し、各器官における粒子状物質やその成分による影響メカニズムを考察し、以下に記述する。

また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団への影響、共存汚染物質の影響に関する影響要因毎の考察も併せて記述する。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる知見については、ヒトの志願者や実験動物の知見を主に用いているが、安全性や倫理上の問題からヒト志願者による試験の実施には困難が伴うため動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露によるヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、ヒトと動物やそれらを対象とした実験に関して、曝露期間の違い、体内沈着及び動態に差異があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的、さらには、障害（疾患）個体を想定すると、病理・病態学的にも種による差異が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する量-反応関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度および用量は通常の大気環境よりも高い場合が多いことから、一般大気環境中における影響メカニズムとして解釈する際には注意が必要である。

### (1) 呼吸器への影響

粒子状物質の曝露によって、体内に吸入された粒子が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を生じさせると想定される。呼吸形態（鼻呼吸と口呼吸）、換気量、呼吸回数や粒子の大きさによって、粒子の体内の沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なるが、微小粒子については、下気道領域や肺胞領域に到達し、その領域で沈着する粒子が存在する。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見によって、曝露した粒子によって呼吸器への影響を示唆するメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が生じうる。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を増強するアジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる。特に、DEやDEPについては気道反応性の亢進および喘息、鼻アレルギー症状を増悪させる可能性がある。
- 3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

### (2) 心血管系（循環器系）への影響

粒子状物質の曝露によって循環器に対してどのような機序で影響を与えるかについて

は、粒子の循環血液中への移行経路は特定されておらず、循環器系への影響は、肺組織を透過して血管や循環器に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調をきたす可能性、呼吸器内の炎症反応を介した影響やその後の凝固系の促進の可能性など様々なプロセスによって生じることが想定される。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見より、曝露した粒子によって循環器への影響を示唆するメカニズムは、以下のとおりである。

- 1) 呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈など心機能に変化が生じやすくなりうる。
- 2) 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進しうる。
- 3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼしうる。

### (3) 免疫系への影響

粒子状物質の曝露によって、体内に吸入された粒子が免疫系に様々な影響を生じることが想定される。実験動物による毒性学の知見によって、曝露した粒子によって免疫系への影響を示唆するメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染に対する感受性を高めうる。
- 2) DE や DEP 等がアレルギー感作の増悪に影響を生じさせうる。

### (4) 発がん影響

実験動物や *in vitro* 試験による毒性学の知見によって、DEP や DEP 以外の燃料燃焼由来の粒子成分の変異原性や遺伝子傷害性の存在が示唆されるが、これらの成分以外の知見は不足している。

DEP や燃焼燃料由来成分が、肺組織内で炎症や貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し酸化ストレスを増加させ 8-OHdG など変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、ニトロ化 PAH 等の微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与しうる。

毒性学知見による都市大気微小粒子の発がん性の検証に関して、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 や燃焼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。

### (5) 粒子成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性エアロゾル ( $H_2SO_4$ 、 $HNO_3$  など)、Br、Cl、 $NH_3$ 、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属 (Al、V、Ni、Fe、Si、Pb、

Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Coなど)の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、CAPsの中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

#### (6) 粒径と健康影響の関係

小さい粒子ほど毒性が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも毒性を認める知見は存在することから、一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるとはいきれない。

#### (7) 粒子状物質の高感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝性素因、既存疾患など種々の宿主要因に左右される可能性がある。

高齢あるいは若齢動物が粒子状物質に対し感受性が高いとする報告は、現在のところ、少数である。粒子状物質の沈着に関して、小児が成人と比較すると、体格や呼吸のパターンが異なることによる影響を受けることも示唆されているが、年齢による差は明確ではない。

一方、既存疾患によって粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変わり得ることは広く認められている。易感染性宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。粒子状物質の沈着に関して、呼吸器疾患の存在は、気道構造と換気パラメータへ影響し、その結果、健常人とは異なった沈着パターンが生じ、COPD患者では気道閉塞により沈着が増加する。

遺伝的感受性に関しては、グルタチオンSトランスフェラーゼ多型とDEPのアジュバント効果の間に関連が示唆される。

#### (8) 共存汚染物質による影響

粒子状物質とガスの相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている:

- (1) ガスと粒子の化学的相互作用による副産物の形成
- (2) 物質の粒子への接着、その後の感受性部位への運搬

この機構の(2)に関連して沈着および動態に関する知見から、オゾンや二酸化硫黄の共存汚染物質が存在する場合において、これらの刺激物質による気管支収縮は、下気道への粒子状物質の沈着を増加させると予測される。また、肺胞領域のクリアランスにも刺激物質の曝露による影響が示唆される。

しかし、粒子状物質とガス状共汚染物に関するこれまでの研究からは、粒子状物質とガス状汚染物が、その組み合わせにより相加的または相互的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。