

光化学オキシダント健康影響評価検討会
第8回

(令和6年2月20日開催)

環境省水・大気環境局

光化学オキシダント健康影響評価検討会 第8回 会議録

1. 日 時 令和6年2月20日(火) 15:00～16:38

2. 場 所 Web会議(ハイブリッド形式)

3. 出席者

(座 長) 新田 裕史

(委 員) 大森 崇 荻田 香苗 島 正之

高野 裕久 武林 亨 丸山 良子

道川 武紘 山野 優子

(事務局) 笹原環境省水・大気環境局環境管理課課長補佐

福井環境省水・大気環境局環境管理課係員

築山環境省水・大気環境局環境管理課環境専門調査員

4. 議 題

(1) 第7回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応等

(2) 光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の整理結果について

(3) 光化学オキシダント健康影響評価における「まとめ」方針(案)について

5. 配付資料一覧

光化学オキシダント健康影響評価検討会 委員名簿資料

資料 1 第7回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応

資料 2 光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見のとりまとめ結果(案)

資料 3 検討の進め方について(第1回検討会資料)

参考資料1 光化学オキシダント健康影響評価検討会(第7回)議事録

参考資料2-1 光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の概要一覧(案)

参考資料2-2 光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の抄録集(案)

参考資料3 略語集(第3回検討会資料)

- 参考資料4 光化学オキシダントの健康影響に係る科学的知見の収集・整理方法
- 参考資料5 光化学オキシダントの健康影響に係る科学的知見の収集・整理結果の概要について（第2回検討会資料）
- 参考資料6 光化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について（案）（第2回検討会資料）

6. 議 事

【築山】 定刻となりましたので、ただいまより、第8回光化学オキシダント健康影響評価検討会を開催いたします。

事務局を務めさせていただきます、環境省水・大気環境局の築山でございます。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、対面とオンラインのハイブリッド会議での開催とさせていただきます。オンラインでご参加の先生方におかれましては、会議中、音声聞き取りにくい等、不具合がございましたら、事務局までお電話、またはウェブ会議のチャット機能にてお知らせください。

なお、本日の会議は公開で実施させていただきます、光化学オキシダント健康・植物影響評価検討会ライブ配信チャンネルでライブ配信を行っております。

また、議事中、マイク機能は、座長及び発言者以外はミュートに設定させていただきますので、ご承知おきいただければと存じます。ご発言の際は、挙手ボタン等は使用せず、直接お話をいただきますようお願いいたします。また、議事録作成の関係上、まずお名前を言っていただき、座長からお名前をお呼びした方からご発言をお願いしたいと思います。

なお本日は9名の委員にご出席いただいております。上田先生、金谷先生、佐藤先生からは、ご欠席のご連絡をいただいております。

続きまして、本日の資料の確認をさせていただきます。事前にメールでご案内しておりましたとおり、本日の検討会資料は、議事次第に記載のとおりとなっております。

なお、本日は事務局が画面上に資料を掲載し、進行させていただきますので、ご案内の資料は必要に応じ、お手元でご参照いただきますようお願いいたします。

続いて、本日の議題についてご説明させていただきます。

本日は議題1、第7回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応等、議題2、光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の整理結果について、議題3、光化学オキシダント健康影響評価における「まとめ」方針（案）について、以上についてご検討いただきたいと存じます。

本日の資料及び議題の確認は以上となります。

それでは、本日の議題に移ります。

ここからの議事進行につきましては、新田座長にお願いさせていただきます。では、新

田座長、よろしくお願いいたします。

【新田座長】 新田でございます。

早速ですが、議事に入らせていただきます。

議題 1、第 7 回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応等について、説明を事務局よりお願いいたします。

【福井】 環境省から説明させていただきます。ただいま資料を共有します。

まず、今回の指摘事項ですが、まず前回の資料 2 の 236 ページ、3.3.1 につきまして、本項目で整理されている内容は、これはアレルギー疾患ではないのか、また 137 ページの表 70、こちらで解析をまとめた結果、これもアレルギー性疾患がより適切ではないかというご指摘をいただいております。

こちらのほう、アレルギー性疾患に修正させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、245 ページ、表 74 の Lin *et al.* ですが、こちらは、呼吸器系への影響に関する知見の整理結果でも掲載しているため、重複している旨を記載してはどうかというご指摘をいただいております。

こちらですが、重複している旨を記載させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、発達への影響に関する知見の整理結果ですが、本項目で整理している発達というのは、神経発達に限られるので、具体的に神経発達としてはどうかというご意見をいただいております。

こちら、神経発達に修正させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

そして次に、資料 2 の中で、妊娠三半期での曝露との関係性を評価した知見を整理しているが、オゾンは季節によって大きく濃度が異なるので、季節を調整因子に含めた研究が大半だとは思いますが、季節を限定して評価した文献があるかというご質問をいただいております。

こちら、確認したところ、資料 2 の中で、ドイツの文献内で通年と季節を限定した評価を行っている研究は 5 報ありました。また、その中で通年やその他の季節と比較して、曝露期間を春や夏に限定することでオゾン曝露と健康影響に関連性がみられるようになる、また関連性が強まることを報告した研究は 2 報ございました。

そして、五つ目のご指摘ですが、低出生体重や妊娠期の高血圧、出生児仮死など、よく見ておかなければならないと思われる論文も幾つかあるように思われるが、この検討会として、ここからどのように進めていくのかというご指摘をいただいております。

こちらですが、これまで整理してきた知見全体を見渡した上で、今後はどのように取りまとめていくかは、白紙の状態での議論は難しいため、まとめ案を作成し提示させていた

だいたいでご議論をお願いさせていただきたいと思います。

続きまして、六つ目の指摘事項ですが、死亡との関連性については短期曝露と長期曝露について既に別途にまとめているため、妊娠期や周産期の曝露と死亡との関係性は別の資料で整理している旨を、短期曝露や長期曝露の取りまとめ資料内にも記載したほうがよいのではないかとのご指摘をいただいております。

こちらですが、いただいたご指摘どおり、第5回検討会で取りまとめた死亡に関する各種資料にその旨を記載させていただきたいと思っております。

続きまして、資料4に関するご指摘について、対応の状況をお話しさせていただきたいと思います。

まず、オゾン以外の健康影響の評価には、オゾン以外の物質が光化学オキシダントに占める割合に関する情報が必要だと思われるが、現在測定が行われているのはオゾンのみだろうかというご指摘をいただいております。

こちらですが、第3回検討会の資料1-2に掲載させていただいておるところでして、オゾンだけを測れるのか、それとも全オゾンを測定対象とするのかにつきましては、現在の測定法によってそれぞれオゾンのみを測る、それから全オゾンを測るといったところは分かれてきておりますけれども、実態としては、今現在、ほとんどオゾンのみを測れるという測定法で測定しているため、実質的にはほとんどオゾンのみを測っているという状態になっております。

そして、第7回検討会でその他についての主な指摘と対応状況についてご説明させていただきます。

いただいたご意見といたしましては、知見を整理した結果として、正の関連性がみられた知見もあれば、負の関連性がみられた知見もあるなど、同じ健康影響でも真逆の報告が存在しているが、今後全体として取りまとめていくに当たりどのような評価、考察をしていくのかというご指摘をいただいております。

こちらなんですけれども、本検討会において、どこまでをどのように整理するかにつきまして、まとめ案を作成し提示させていただいた上で、ご議論をお願いさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

ご説明以上になります。

【新田座長】 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問があれば、よろしくお願いたします。委員の先生、いかがでしょうか。

一部、宿題的になっているところがありますけれども、それにつきましては、本日また次回の検討会で資料等に基づいてご説明させていただいて、ご議論いただくという対応方針になっておりますが、その点も含めてご意見がもしございましたら、お願いたします。特にございませんでしょうか。

それでは、会場の委員の先生方もよろしいでしょうか。

それでは、今、対応について事務局から説明した方針で、資料は修正して、またアップデートして最終的な取りまとめに向けて整理を進めていきたいというふうに思います。事務局のほう、よろしくお願いいたします。

それでは、引き続きまして議題2でございます。

今日の資料としては非常にページ数の多い資料になってございますが、議題2、光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の整理結果について、説明を事務局よりお願いいたします。

【笹原課長補佐】 それでは、資料2に基づいてご説明をさせていただきます。

光化学オキシダント健康影響に関する動物実験知見の取りまとめ結果（案）でございます。

座長からもございましたとおり、ご指摘いただきましたように非常に大部にわたって、少々説明も長くなるかなと思いますが、どうぞ、ご容赦いただければと思います。

では、まず1ページ目、目次をお示ししております。大きく分けまして1.に動物実験知見の概要をお示しし、2.以降で O_3 の影響に関する知見の整理結果ということでお示ししております。3.でPANの影響に関する知見の整理結果ということで大きく分けております。

2.でございますけれども、影響の種類ごとに2.1、2.2ということで2.7までおまとめしているという整理になっております。

それぞれ曝露時間によって大きくくくっているというような整理になっておりますけれども、2.6の生殖及び成長発達への影響の知見の整理結果、こちらにつきましては、必ずしも曝露期間によって整理ということがふさわしくないものですから、どの期間に曝露したかということで大きく分けております。

また2.1につきましては呼吸器系への影響に関しましては、非常に多くの知見がございます。ということで、ほかの影響より、もう一段細かい分類で2.1.1～2.1.8までおまとめしております。2.1.9では、そうした呼吸器影響における感受性要因に関する知見と、あと、2.1.10で他の物質との複合影響による影響に関する知見ということでおまとめをしているという整理でございます。

では、2ページへお進みください。1.光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の概要でございます。

動物実験分野におけるオゾン、パーオキシアセチルナイトレイ（PAN）の曝露による健康影響に関する科学的知見については、第2回本検討会において示した方法、今回は参考資料4にお示ししておりますけれども、に基づいて収集をいたしました。

収集した知見数としては、 O_3 を曝露した動物実験研究に関する知見が460報、PANに曝露した知見が7報であります。次のページから表1～4をお示ししておりますけれども、

各知見において評価している影響ごとに曝露量の指標、また影響の評価指標とその知見数をお示ししております。収集したこれらの知見については、その概要を参考資料 2-1 のほうにお示しをしております。

取りまとめに当たりましては、数時間から 2 週間未満の曝露、健康影響を解析した研究、2 週間から数か月の期間で曝露による健康影響を解析した結果、また先ほどもご紹介しましたけれども、妊娠期間中、または妊娠前の曝露による健康影響を解析した結果に区分して整理をしております。

評価している影響としては、 O_3 につきましては呼吸器への影響、循環器系への影響等がございます。PAN につきましては呼吸器系への影響、死亡、変異原性等がございます。

これらの研究においてはマウス、ラット、サル哺乳類や実験細胞に対して研究ごとに設定された濃度で O_3 や PAN を曝露した群と、その対象群との比較を行うことで、 O_3 や PAN の影響評価を行っております。実験動物への曝露方法としては、吸入曝露を行ったものが主となります。また、これらの研究では、分子レベルのメカニズム解析を目的として、環境中濃度と比べて高濃度の曝露をしている報告が多くなっております。

なお、本資料では収集した知見のうち、疫学知見及び人志願者実験による治験の生物学的妥当性を裏づける影響のメカニズムについて、新たな視点を提供する知見を整理しております。

では、次のページにお進みください。3 ページ目でございます。1-3 でございます。

表 1 に数時間から 2 週間未満の O_3 曝露による影響に関する知見数を影響ごとにおまとめしております。

縦の列で整理をしております、左から呼吸器系、循環器系ということとなっております。曝露指標としては、曝露時間、数時間曝露の単回または 2 週間未満にわたる反復、それに曝露濃度の組合せということとなっております。

影響評価指標は呼吸器系であれば、例えば気道上皮傷害などということで、そちらにおまとめしております、影響ごとに知見数もおまとめをしております。

1-4 ページにお進みください。こちらにつきましても同じような格好で整理をしております、2 週間から数か月の O_3 曝露による影響及び妊娠期間中の曝露影響に関する知見数ということでございます。曝露指標は期間が長くなっておりますので、数時間の曝露の 2 週間から数か月の反復で曝露濃度との組合せということでございます。

影響指標は、若干先ほど表 1 と違うものもございますけれども、影響ごとに整理をし、また知見数を整理をしております。

では次のページをお願いいたします。

表 3、表 4 は PAN に関するものでございまして、 O_3 と同様の形式でおまとめをしておりますのでご覧ください。

では 2. に進んでまいります。 O_3 の影響に関する知見の整理結果でございます。

2.1、呼吸器への影響に関する整理結果でございます。収集した呼吸器系への影響に関する動物実験における報告としては、 O_3 への数時間から2週間未満の曝露による呼吸器系への影響については、呼吸機能の変化、気道反応性の亢進、上皮傷害等がございます。呼吸機能の変化につきましては、呼吸数の増加や換気量の低下が報告されており、これらの変化は自律神経反射を引き起こす呼吸器の感覚神経の活性化に起因しており、迷走神経 C 線維が神経ペプチドであるサブスタンス P の放出を介して、上皮傷害、気管支収縮と、それによる気道反応性の亢進に関与されていることが報告されております。また、気道反応性の亢進についても、ムスカリン M2 受容体の阻害による副交感神経経路の活性化が関与していることも報告されております。さらにアレルゲン感作によるアレルギーモデルマウスにおいても、 O_3 による傷害、炎症、酸化ストレス、杯細胞化生、粘液産生が促進されることが報告されております。

さらに O_3 への2週間から数か月の曝露による呼吸器系への影響につきましては、上皮傷害、炎症及び酸化ストレスの誘発、気道発達の阻害及びリモデリング、気道反応性の亢進、宿主防御等について報告がございます。 O_3 の長期間にわたる曝露は、成体動物において炎症等を誘発しまして、上皮過形成や線維化などの形態学的変化を引き起こします。また、生後間もないげっ歯類やサルを用いた研究においても、気道直径や長さの減少、気道ニューロンの減少、扁平上皮化生及び上皮肥大など、気道発達を妨げる形態学的な変化が報告されております。特に、生後間もないアレルギー性気道疾患モデルのサルを用いた研究において、気道発達の阻害とともに、気道反応性の亢進や血中グロブリン及びヒスタミン量の増加といったアレルギー反応の亢進が報告されております。

米国 EPA における報告書におきましては、 O_3 による呼吸器系への影響のメカニズムについて整理がなされておきまして、吸入された O_3 が気道上皮被覆液において、二次酸化生成物を生成し、気道上皮を傷害し、炎症誘発性マクロファージなど自然免疫系を活性化し、炎症、酸化ストレスを誘発させること、 O_3 曝露が呼吸器の感覚神経を活性化させ、肺機能の低下や気道反応性の亢進を引き起こすこと、持続的な O_3 の曝露が上皮過形成や、肺の線維化など形態学的な変化を生じさせ、幼若な動物においては気道の正常な発達を阻害することが取りまとめられております。

こちらが呼吸器への影響に関する知見の整理結果の概略でございます。

2.1.1 から、それぞれ呼吸器の影響に関する細かいご説明が続いておりますけれども、構造といたしましては、呼吸器であれば2.1.1 とか2.1.2 のところにまとめを記載しております。それ以降に幾つかの項目分類ごとに各知見の概要が数行程度でまとめられているという構成になっております。

それでは、2.1.1、上皮傷害及び形態学的影響に関する知見のまとめからご紹介をいたします。

O_3 への数時間から2週間未満の曝露では、上皮細胞の壊死や脱落とそれに伴う増殖促進、

線毛の喪失等々が報告されております。特に2週間未満の曝露では、非線毛上皮細胞と杯細胞の肥大化、上皮肥大や過形成など、形態学的な変化が報告されております。

O₃への2週間以上の曝露では上皮過形成、粘液細胞化生などの変化がみられ、これらの変化は曝露終了後も持続したことが報告されております。

これらの影響に関与する細胞及び分子としては、好中球、血小板活性化因子、ケモカイン受容体等々の除去に、形質転換増殖因子が肺の線維化に関与されていることが報告されております。

2.1.1以降には、曝露時間ごとに各知見をおまとめしてありまして、2.1.1.1が数時間の曝露に関する知見、8ページに進んでいただきまして、2.1.1.2、こちらが2週間未満の曝露による影響に関する知見、9ページに進んでいただきまして、2.1.1.3、こちらが2週間から数か月の曝露による影響に関する知見ということで曝露期間によって分類をし、整理をしております。

なお、各項目の分類方法に関しましては事前説明でも先生方にもろもろご意見をいただいているところがございますけれども、また改めてこの場で分類方法につきましてはご意見、ご指摘いただきまして、先生方でご議論いただきたいと考えておりますので、後ほど再度のご指摘になってしまっても申し訳ないんですけれども、お願いいたします。

では10ページ目、呼吸器発達への影響に関する知見のまとめをご紹介します。

呼吸器の発達過程への影響につきましては、主に生後間もないラットやアカゲザルにO₃を数週間から数か月反復曝露された研究があり、出生後のO₃曝露がアレルギー反応の増強と気道反応性の亢進を促し、気道の正常な発達を阻害することが報告されております。

生後数日のラットにO₃を数週間反復曝露させた研究では、気道の直径や長さの減少、気道ニューロンの減少がみられております。

生後1年未満の乳児アカゲザルを用いた研究では、O₃の数か月の反復曝露により、気道の分岐回数の減少、終末細気管支の幅と長さの減少、気道上皮の過形成、好中球浸潤を伴う壊死性鼻炎、鼻上皮の萎縮等がみられております。また、これらの影響には、曝露から数か月で消失するものと、曝露後も影響が持続するか、より悪化するものがございました。

アレルギー性喘息モデルとして、ハウスダストダニ抗原(HDMA)感作を行った乳児アカゲザルを用いた研究では、HDMAとO₃の複合的な反復曝露より血清IgEや血清ヒスタミン量の増加、気道への好酸球の浸潤、気道抵抗性や気道反応性の増加などのアレルギー反応がみられるとともに、基底膜領域におけるコラーゲン層の薄化、肺における粘液細胞増加、気道上皮中の神経密度減少、基底膜の肥厚化、気管内の神経密度増加、末梢血や気道のリンパ球亜群の数や分布の変化がみられております。

こちらの呼吸器発達への影響に関しましては、これ以降、2.1.2.1でげっ歯類を用いた研究をおまとめしてあります。

11ページ、2.1.2.2、こちらがアカゲザルを用いた研究でございます。

下のほうに行きまして、2.1.2.3、HDMA 感作を伴うアカゲザルを用いた研究をおまとめしているところがございます。

では 13 ページにお進みください。続きまして、炎症反応に関する知見でございます。こちら也非常に知見が多くなっておりますけれども、 O_3 の曝露による炎症反応については、炎症反応の時間的な推移、関連細胞及び関連分子についての報告がございます。

O_3 曝露による血管透過性の亢進や多形核白血球の浸潤の時間的な推移に関しましては、曝露濃度等によって異なりますけれども、数時間の単回曝露では曝露直後、または数時間後から反応が生じ、20～48 時間後においても影響の持続がみられること、気管支肺胞洗浄液中タンパク質増加に先んじて PMN 湿潤がピークを迎えることが報告されております。また、数週間から数か月の反復曝露では、曝露による血管透過性亢進や PMN 湿潤は経時的に低減されていくことが報告されております。

O_3 曝露により生じる炎症反応に関与している細胞としては、肺胞マクロファージ等の報告がございます。肺胞マクロファージについては、ホスホリパーゼ A (PLA) 2、シクロオキシゲナーゼなど、また、貪食作用の低下、誘導型一酸化窒素合成酵素発現及び NO 産生の変化などが報告されております。炎症反応の初期段階において関与していることが報告されております。

一方、 O_3 の曝露により炎症誘発性マクロファージとともに抗炎症性マクロファージが活性化されることも報告されております。好中球については O_3 の曝露により BALF 中の増加が報告されておりますが、気道反応性の亢進や肺細胞の粘液分泌過多、肺における透過性の亢進に関与しているとしているという報告がある一方、気道上皮の傷害の回復に関与しているという報告もございます。好酸球につきましては、 O_3 の曝露より BALF 中や粘膜中で増加し、その動員にはエオキタシンが関与していること、エオキタシンは上皮細胞及びマクロファージで産生が増加することが報告されております。肥満細胞につきましては、 O_3 曝露による透過性の亢進やマクロファージ、PMN の湿潤に関与しているという報告がある一方で、気道反応性の亢進には関与していないという報告もございます。自然リンパ球につきましては、 O_3 の曝露による好酸球性炎症や、粘液細胞化生、マクロファージの誘導に関与しているという報告がなされております。

O_3 の曝露による炎症の関連分子につきましては、TNF- α 等を介した経路が O_3 曝露による上皮傷害、各種炎症性メディエーターの発現促進、透過性亢進、PMN 湿潤、気道反応性亢進に関与されていることが報告されております。 O_3 による炎症の誘発に関与しているインターロイキンとしては、幾つかのものが、こちらにお示しするものが報告されております。炎症に抑制的に作用している分子としては IL-10 などが報告されております。また、CC ケモカインリガンド (CCL) 2、アディポネクチン、ガレクチンについては、マクロファージの誘導や活性化に、分化抗原群、神経成長因子等については、好中球の浸潤亢進、核因子赤芽球 2 関連因子については抑制に関与していることが報告されております。

炎症反応につきましては、これ以降 2.1.3.1 に経時的な変化ということで時間単位で区切った知見、時間単位、曝露時間で区切って整理をしております。

15 ページに進んでいただきまして 2.1.3.2、こちらには炎症性の細胞についてということで、16 ページに進んでいただきまして、多核白血球等ということで整理をしております、さらに進んでいただきまして、19 ページでは 2.1.3.3 ということで炎症関連分子、こちらの分子の種類ごとにおまとめをしているという整理としております。

では、26 ページにお進みいただきまして、続きまして 2.1.4、酸化ストレスに関する知見ということでございます。

O₃ の曝露による酸化ストレスに関する知見については、その多くが数時間から 2 週間未満の曝露であり、O₃ の曝露が肺胞マクロファージにおけるスーパーオキシドアニオンの産生を増加させることが報告されております。また、iNOS の発現及び NO の産生についても増加させること、その増加には NF-κB 経路の活性化や銅/亜鉛型スーパーオキシドディスムターゼの発現低下が関与していることが報告されております。O₃ 曝露下における NO の作用としては、炎症を亢進するという報告が多くなっておりますけれども、抑制するという報告もございます。また、ペルオキシレドキシニン-1 等の酸化還元酵素については、気道反応性亢進や肺における炎症の関与が報告されております。その他、抗酸化物質である γトコフェロールの投与により、鼻腔における粘液物質や好酸球の増加が抑制されることから、酸化ストレスがこれらの効果を媒介している可能性が示唆されております。

O₃ の長期間にわたる曝露による影響については知見は少なく、ラットへの 3 か月の曝露により、銅/亜鉛型 SOD の発現が終末細気管支及び中心小葉で発現が低下し、マンガン型 SOD の発現が中心小葉、特に II 型肺胞上皮細胞で増加したことが報告されております。

こちらにつきましては、2.1.4.1 から一酸化窒素ということで整理をしております、続いて 28 ページの上から 2.1.4.2 ということでスーパーオキシドアニオンについての知見、その少し下、2.1.4.3 ということで抗酸化酵素、29 ページに行っていただきまして 2.1.4.4 ということで、その他ということで整理をさせていただいております。

では、続きまして 30 ページ、2.1.5、呼吸機能に関する知見でございます。

O₃ の呼吸機能に及ぼす影響については、数時間の曝露では呼吸数が増加し換気量が低下するという報告がございしますが、1 日から 1 週間程度の曝露では、それらの影響は反復曝露により減弱していくということが報告されております。1 か月以上の O₃ 曝露においても、浅く速い呼吸の誘導がみられる一方、気道コンダクタンスについては影響がみられなかったとする報告がございします。

これらの影響のメカニズムについては、カプサイシン処理を行った研究により迷走神経 C 線維を介して生じていることが報告されており、また副腎由来ホルモン、サーファクタントプロテイン、NO が関与していることが報告されております。

こちらにつきましては 31 ページから経時的変化ということで曝露時間ごとに知見の整

理をしております。

また、32 ページに進んでいただきまして、2.1.5.2 に影響メカニズムということで種類ごとに整理をしております。

では続きまして、33 ページ、2.1.6、気道反応性に関する知見でございます。

O_3 の曝露による気道反応性の亢進については、時間的な推移を解析した研究、喘息モデル動物を用いた研究、分子メカニズムについての研究がございます。

時間的な推移を解析した研究については、数時間の曝露では O_3 曝露による気道反応性の亢進が報告されておりますが、2 週間未満の曝露では気道反応性が亢進したとする報告と、亢進はみられなかったとする報告がございます。1 か月以上の反復的な曝露ではアカゲザルでは気道反応性の亢進がみられたが、げっ歯類では亢進は進まず、一部の研究では気道反応性が低下することが報告されております。

アレルギー感作を行った喘息モデル動物を用いた研究においては、感作を行った動物では、非感作では影響がみられない O_3 の曝露濃度でも気道反応性の亢進がみられたことが報告されております。

気道反応性亢進のメカニズムについては、迷走神経 C 線維の活性化によるサブスタンス P の放出、ナチュラルキラー細胞や好中球などの自然免疫系の活性化、好酸球からの主要塩基性タンパク質放出を介した M2 受容体の機能低下、肺 SP の気道開存維持機能の阻害、セロトニンを介した神経伝達の亢進が気道反応性の亢進に関与していることが報告されております。

また、好中球の阻害や抗酸化ビタミンの投与により O_3 曝露による炎症または上皮細胞傷害と気道反応性亢進がともに抑制されたとする報告がある一方で、腫瘍壊死因子受容体及び TNFR2 の欠損、T 細胞受容体の欠損、レプチン投与により気道反応性の亢進は抑制されるが、炎症反応は抑制されなかったことも報告されており、異なる経路が存在することが示唆されております。

その他、関連分子としてはトロンボキサン等々についても気道反応性の亢進への関与が報告されており、 $\beta 2$ -アドレナリン受容体については抑制的に機能していることが報告されております。

こちらにつきましては、34 ページから 2.1.6.1 ということで、経時的変化について時間、曝露期間ごとにおまとめをしております。

続いて 35 ページに参りますと、2.1.6.2、アレルギー感作動物を用いた研究ということでおまとめをしております。

さらに 36 ページに進んでいただきまして 2.1.6.3 ということで影響メカニズムということで整理をしております。

続きまして 40 ページにお進みください。2.1.7、宿主防御障害及びアレルギー反応等に関する知見でございます。

O₃の曝露による宿主防御への影響につきましては、数時間から2週間未満の曝露による気道のクリアランス能の低下、肺胞マクロファージの貪食能の低下、呼吸器感染症による死亡率の上昇、数週間の曝露によりクリアランス能の低下、肺胞マクロファージにおけるスーパーオキシドアニオンの産生の増加、過酸化水素産生の抑制が報告されております。

免疫応答への影響につきましては、数時間から2週間未満のO₃の曝露によるTLR4の遺伝子発現亢進とそれに伴うリポ多糖類への反応増強、気管や縦隔リンパ節における樹状細胞やT細胞の増加、数週間のO₃曝露による抗原提示活性の増強または低減、ナチュラルキラー細胞の活性低下、脾臓におけるT細胞の増殖の抑制と胸腺における亢進が報告されております。

またアレルギー反応への関与については、数時間から数か月のO₃曝露がアレルギー性気道疾患モデル動物における炎症や気道過敏性などのアレルギー症状を増悪させることを報告した知見が多くなっております。

こちらにつきましては40ページの下ほどから2.1.7.1ということで、クリアランス機能及び肺胞マクロファージへの影響ということで知見をおまとめをしております。

さらに42ページにお進みいただきまして、2.1.7.2、免疫応答への影響ということでまとめさせていただいております。

続いて44ページに2.1.7.3、アレルギー及び喘息関連反応への影響ということで知見をおまとめしております。

では46ページにお進みください。2.1.8、その他の呼吸器系への影響に関する知見でございます。その他の呼吸器影響としてO₃曝露による咳への影響を評価した研究がございます。モルモットとウサギを用いた研究において、O₃感覚神経を介し、クエン酸によって誘発される咳を増強することが報告されております。

Clayらは、咳の誘発に関する報告としては、雄のウサギとモルモットに7日間おきにO₃、または空気にクロスオーバー形式で曝露させということで一つの知見をご紹介します。

続きまして、同じく46ページの中ほどでございますけれども、2.1.9ということで呼吸器影響における感受性要因に関する知見でございます。

こちらからは、呼吸器影響における感受性要因に関する、例えば、その週齢であるとか、あと、性差、肥満、運動というような要素についてご紹介をしているものでございます。

O₃の曝露の影響における感受性要因につきましては、週齢、月齢差、性差、妊娠の有無、肥満、運動習慣などの要因が検討されております。

週齢・月齢差については、炎症反応について若齢マウスにおいては成体マウスと比較して数時間の曝露による好中球炎症の度合いが小さいかみられないこと、加齢に伴い、ラットにおけるBALF中の好中球増加が漸減するということが報告されております。また、数か月の曝露では高齢ラットではBALF中の好中球増加がみられなかったことが報告されて

おります。また、呼吸機能関連指標の変化についても若齢マウスやラットにおいて成体マウスやラットと比較して数時間の曝露による呼吸機能の低下、肺弾性や肺抵抗の増加の度合いが小さいか生じないことが報告されております。また、数か月の曝露では高齢ラットでは呼吸頻度や分時換気量の増加がみられなかったことが報告されております。気道反応性についても若齢マウスやラットでは成体マウスやラットと比較して数時間の曝露による気道反応亢進の場合が小さいかみられないことが報告されております。

性差につきましては、炎症反応について O_3 の曝露による好中球浸潤や肺における炎症面積や重症度が雄よりも雌で顕著なことが報告されております。また、宿主防御について、 O_3 曝露によるマクロファージの貪食の低下や肺炎桿菌による死亡増加が、雄よりも雌で顕著なことが報告されております。

妊娠の有無については、雌ラットにおける BALF 中の PMN 増加が妊娠出産経験なしのラットと比較して授乳中及び妊娠中でより大きいことが報告されており、その感受性差は BALF 中のアスコルビン酸濃度の差に由来することが示唆されております。

肥満については、炎症反応については肥満により肺透過性亢進や好中球浸潤が増悪するとした報告と、正常マウスと比較して差がなかったとする報告が混在しております。また、呼吸機能の関連指標と変化について、 O_3 による肺抵抗の増加が増悪したとする報告がある一方、通常マウスと肥満マウスで呼吸機能の変化に差がなかったとする報告や、正常マウスでみられた肺抵抗の増加や動的コンプライアンスの低下が肥満マウスでは生じなかったとする報告が混在しております。気道反応性については、肥満モデル動物において O_3 曝露による気道反応性が增強されることが報告されております。

運動習慣については、ケージ内に回し車を設置することによりラットにおける肺抵抗の増加が抑制されたとする報告がありますが、差はなかったとする報告もございました。

心血管疾患の有無については、炎症反応について、肺高血圧モデルマウスでは O_3 による肺炎症や浮腫の増加が正常マウスよりも増悪することが報告されております。また、気道反応性について高血圧のモデル動物において O_3 曝露による気道反応性の増加が增強されることが報告されております。

その他、感受性要因につきましては、動物種や系統、甲状腺機能、副腎機能、抗酸化酵素や抗酸化物質の違いが感受性要因となっていることが示唆されております。

こちらにつきましては、47 ページから 2.1.9.1 というところで、週齢・月齢の違いに着目した研究のまとめをしております。

続いて 49 ページ、上の部分でございますけれども、2.1.9.2 として、性差の知見をおまとめしております。

続いて、50 ページの上の部分ということで、2.1.9.3 というところで、妊娠・出産によるもの。続いて、2.1.9.4 として、肥満の影響。

また、51 ページの下のほうに参りまして、2.1.9.5 というところで、運動についておまと

めしており、52 ページの中ほどに、2.1.9.6 ということで、心血管疾患。

53 ページに進んでいただきまして、2.1.9.7 その他の感受性要因ということで整理をさせていただきます。

続きまして、2.1.10 でございます。55 ページの頭の部分でございます。他の物質との複合曝露による影響に関する知見でございます。

O₃ と他の大気汚染物質との複合曝露影響につきましては、粒子状物質、硫酸、窒素酸化物、ホルムアルデヒド、たばこの煙などについて報告がございます。

粒子状物質との複合曝露については、とオタワ標準粉じん（EHC-93）との複合曝露により、近位気道における中隔組織の肥厚化とⅡ型細胞の増加等、組織学的変化が O₃ の単独よりも増強されたと。一方、O₃ 単独で見られていた気道直径の減少、気道長さの減少が EHC-93 との複合曝露では見られなかったことが報告されています。また、肺組織や気道における好中球及びマクロファージの増加が O₃ 単独よりも増強されたとということが報告されております。

ディーゼル排気粒子（DEP）との複合曝露では、O₃ 単独よりも炎症の程度が小さくなりましたが、O₃ 処理を行った DEP の曝露では、非 O₃ 処理 DEP と比較して炎症の増強が見られております。また、DEP との複合曝露により、O₃ 単独よりも気道反応性の亢進が増強されたことが報告されております。

炭素粒子との複合曝露については、肺におけるコラーゲンの減少が O₃ 単独曝露よりも増強されたこと、BALF 中の PMN 増加やマクロファージの機能亢進が O₃ 単体の曝露よりも増強されたことが報告されております。

硫酸との複合曝露については、O₃ 曝露による炎症が抑制されたことが報告されています。

NO₂ との複合曝露については、O₃ 単独曝露と比較して、肺におけるマクロファージ及びⅡ型上皮細胞の増加や、細胞壁の肥厚化、Ⅰ型及びⅢ型コラーゲンの遺伝子発現亢進が見られています。

ホルムアルデヒドとの複合曝露については、O₃ 単独曝露で見られた呼吸数の増加と一回換気量の減少が見られなかったことが報告されています。

たばこの煙との複合曝露については、O₃ 曝露による肺における炎症や上皮傷害が増強されることが報告されている一方、母体へのたばこ煙の曝露により出生仔における O₃ による炎症や酸化ストレスが抑制されることが報告されています。

その他、クロム化合物、硫酸水素アンモニウム、1-ニトロナフタレン、ベンゾ[a]ピレン、PFP との複合曝露を行った研究が報告されておりますが、報告数は少なくなっております。

こちらにつきましては、55 ページの下の部分、2.1.10.1 ということで、粒子状物質との複合曝露について紹介をしております。こちらに DEP であるとか濃縮大気中粒子状物質の知見も整理をしております。

続きまして、57 ページでございます。2.1.10.2 ということで炭素粒子との複合曝露、2.1.10.3. ということで硫酸との複合曝露、2.1.10.4 ということで窒素化合物との複合曝露について整理をしております。

58 ページに進んでいただきまして、2.1.10.5 ということでホルムアルデヒドと O₃ の複合曝露、2.1.10.6 ということで、たばこ煙と O₃ の複合曝露。

59 ページに進んでいただきまして、その他の物質と O₃ の複合曝露についての知見を取りまとめております。

非常に長くなりましたが、呼吸器系への影響は、ここまででございます。

続きまして、61 ページから、2.2、循環器系への影響に関する知見の整理結果でございます。すみません。長くなり過ぎているような気もするんですけど、ちょっとスピードアップしたいと思います。

2.2、循環器系への影響に関する知見の整理結果でございます。

O₃ の数時間から 2 週間未満の曝露による循環器系への影響については、心機能障害、虚血性心疾患、血管内皮機能障害、心臓の脱分極及び再分極、不整脈、血圧、心拍数及び心拍変動、血液凝固及び血栓症、血中の炎症マーカーの上昇及び酸化ストレス、体温についての報告がございます。

今ご紹介しました影響についての詳細を、その下にまとめております。

続きまして、29 行目から参りますと、O₃ の 2 週間から数か月の曝露による循環器系への影響については、動脈硬化、心機能害及び心不全、血管機能、血圧、心拍数、血液凝固、血中の炎症マーカーの上昇と酸化ストレスについての報告がございます。

各影響についての詳細は、その下におまとめしております。

続きまして、62 ページの 14 行目からご紹介いたします。

これらの影響における感受性の違いについては、加齢や疾病モデルによる差異が報告されております。老齢ラットでは若齢ラットよりも O₃ の曝露による心拍数や体温の低下が小さくなっております。食餌によるメタボリックシンドロームモデルラットでは通常食で飼育したラットよりも O₃ 曝露による収縮期血圧及び心拍数の低下が大きく、心拍変動の指標である正常心拍間隔の標準偏差及び隣接する RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根の上昇が小さくなっておりました。また、MetS ラットでのみ O₃ 曝露により平均動脈圧及び拡張期血圧の低下が見られております。

こちらに関しましては、62 ページに、2.2.1 といたしまして、数時間から 2 週間未満の曝露による影響、めくっていただきまして、66 ページ、12 行目に、2.2.2、2 週間から数か月の曝露による循環器系への影響に関する知見ということで、おまとめをしております。

続きまして、67 ページ、2.3 内分泌系及び代謝系への影響に関する知見の整理結果でございます。

O₃ の数時間から 2 週間未満の曝露による内分泌・代謝系への影響としては、血糖値、中

性脂肪、コレステロール、肥満、脂肪組織の炎症、肝臓バイオマーカー、副腎皮質ホルモンについて評価した研究がございます。

今挙げた影響についての詳細は、こちらの下に、26行目までご紹介をしております。

27行目に行ってくださいまして、 O_3 の2週間から数か月の曝露による内分泌系及び代謝系への影響としては、空腹時血糖値の上昇、インスリン分泌の阻害、血中コレステロールの増加、血漿中のコルチコステロン及び遊離トリヨードサイロニンの濃度上昇が報告されております。

こちらに関しましては、67ページの31行目から、2.3.1に、数時間から2週間未満の曝露による影響ということ、69ページに、2.3.2といたしまして、2週間から数か月の曝露による影響ということで整理をしております。

続きまして、69ページでございます。神経系への影響に関する知見の整理結果でございます。

O_3 の数時間から2週間未満の曝露による神経系への影響としましては、中枢神経系における炎症や酸化、神経伝達の変化、形態学的な変化、認知や行動の変化について評価した研究がございます。

こちらの影響の詳細につきましては、29行目からご説明をしているところでございます。

続きまして、次の70ページ、4行目でございます。 O_3 の2週間から数か月の曝露による神経系への影響としては、中枢神経における炎症と形態学的な変化、神経伝達の変化、認知や行動の変化、神経発達への影響について評価した研究がございます。

こちらについて、今、影響の詳細をお示ししたのが7行目から15行目ということになっております。

こちらにつきましては、70ページの17行目に、2.4.1ということで、数時間から2週間の神経系への影響に関する知見ということで、おまとめをしております。

めくっていただきまして、73ページ、こちらが29行目、こちらが2.4.2、2週間から数か月の曝露による神経系への影響に関する知見でございます。中も、影響ごとに区別をして、整理をしているところでございます。

続きまして76ページ、25行目をご覧ください。変異原性・遺伝子傷害性及び発がん性に関する知見の整理結果でございます。

変異原性・遺伝子傷害性及び発がん性については、*in vitro*及び*in vivo*で研究が行われております。

O_3 の数時間から2週間未満の曝露による影響につきましては、変異原性・遺伝子傷害性について、*in vitro*研究において、 O_3 によるコメットアッセイにおけるtail momentの促進や8-ヒドロキシグアニンの増加が報告されており、*in vivo*研究においても肺におけるDNAの切断や損傷が報告されております。

O₃の2週間から数か月の曝露による影響については、発がん性について、卵管がんのみO₃単独で発生が見られたとする報告がございますが、他の研究では卵管がんの発生は見られなかったとされております。肺がんその他のがんにつきましては、O₃単独での発がん効果、他の物質による発がん促進効果、いずれも見られなかったことが報告されております。

こちらについては、77 ページから、数時間から2週間未満の曝露による影響に関する知見、77ページの31行目から、2.5.2といたしまして、2週間から1年の曝露による影響に関する知見をおまとめしております。

続きまして78 ページ、2.6 がございます。22 行目をご覧ください。生殖及び成長発達への影響に関する知見の整理結果でございます。

O₃曝露による生殖及び成長発達への影響に関しましては、妊娠期間中の曝露による影響、妊娠期間中以外の曝露による影響が報告されております。

O₃の妊娠期間中の曝露による仔動物への影響といたしましては、胎児の肺におけるミトコンドリアの膨化と細胞質の空胞化等々が報告されております。また、神経系への影響や行動影響として、小脳壊死、プルキンエ細胞の減少や核変性、小脳におけるドーパミンやノルエピネフリンなどの減少、孤束核におけるドーパミンやノルエピネフリンの合成酵素の発現抑制、行動試験における学習能力の低下が報告されております。

O₃の妊娠期間中の曝露による親動物への影響としては、妊娠率の低下、オキシトシンやアセチルコリンに対する子宮収縮反応の増強、子宮動脈血管抵抗の低下、血糖値の低下、遊離脂肪酸の増加、摂餌量の減少と体重の低下、気道抵抗の増加、インスリン抵抗性の上昇及び耐糖能の低下、血中の炎症性サイトカインとHDLコレステロールの減少が報告されております。

妊娠期間中以外の曝露による影響といたしましては、妊娠前の曝露による仔動物への影響として、海馬におけるNGF濃度減少や線条体の脳由来神経栄養因子濃度増加が報告されており、親動物への影響としては生殖細胞数や精子濃度の減少などが報告されておりますが、それに伴う交尾成功率及び新生児生存率には低下は見られておりません。

こちらにつきましては、79 ページ、6 行目から、2.6.1. ということ、妊娠期間中の曝露による仔動物への影響をおまとめしております。

続きまして80 ページ、2.6.2 ということ、妊娠期間中の曝露による親動物への影響に関する知見、さらに、24 行目に行っていただきまして、2.6.3、妊娠期間中以外の曝露による影響に関する知見ということで、おまとめをしております。

続きまして81 ページ、その他の影響に関する知見の整理結果でございます。

O₃によるその他の影響といたしまして、皮膚における抗酸化物質の減少、創傷治癒の遅延などが報告されております。また、O₃曝露による薬物誘発肝臓障害の悪化、DNAメチル化の亢進、摂餌量の制限によるO₃曝露による死亡の減少が報告されております。

6 行目からは、具体的な知見を列挙しております。

続きまして 82 ページ、3、最後になります。PAN の影響に関する知見の整理結果でございます。

PAN の曝露による影響につきましては、数時間から 2 週間未満の曝露による影響として、肺炎とそれによる死亡、自発的な活動の低下、肺細胞における DNA 損傷、遺伝子変異が報告されており、2 週間から数か月の曝露による影響として、体重の減少、気管支肺炎とそれによる死亡、上皮過形成、行動異常、成長遅延が報告されております。いずれも数 ppm から 100ppm を超える濃度において影響が見られた報告となっております。

こちらに関しましても、82 ページの 11 行目から、数時間から 2 週間未満の曝露による影響に関する知見をおまとめしており、83 ページに行きまして、13 行目からは、2 週間から数か月の曝露による影響に関する知見をおまとめしております。

非常に長くなってしまいましたが、資料 2 につきましては、以上でございます。

【新田座長】 ありがとうございます。

ただいま動物実験・知見の整理結果について説明を事務局からいただきました。委員の先生方から、ご意見、ご質問があれば、よろしく願いいたします。いかがでしょうか。

高野委員、どうぞ。

【高野委員】 高野です。

内容じゃないんですけども、全体のタイトルとかサブタイトルとかサブサブタイトルの書き具合で、例えば呼吸器以外は、まず曝露期間になっていますよね。例えば神経のところを見ると、曝露期間で、例えば 2.4.1、70 ページとかを見ますと、数時間から 2 週間未満の曝露による神経系への影響に関する知見と書いてあって、次に 2.4.1.1 で酸化・炎症、2.4.1.2 で神経伝達、それから形態変化、学習・記憶、こういう構造になっているんですけども、でも、また呼吸器に戻って見ると、逆に例えば上皮障害及び形態学的影響に関する知見で、次に曝露期間で分けているわけで、構造が逆になっているんですよ。この辺がちょっと気になるので、すぐ直せますか。難しくないようだったら、ちょっと統一して直していただいて、あと、逆に言うと、呼吸器のところ、一番、すみません、最初の目次に戻っていただくと、例えば 2 のほうは、2.1 で呼吸器系への影響に関する知見の整理結果で、次に呼吸器の中でもいろんな影響だけ列挙しているんですけども、例えば 2.2 の循環器系に対すると、その中の影響を分けるわけじゃなくて、曝露期間で分けていて、ちょっと違和感がやっぱりあるんですよ。ですから、例えば 2.1.1 で、上皮障害及び形態学的影響に関する知見で、その次に曝露期間で実際には分けているわけなので、ちょっと長ったらしくはなるんですけど、ちゃんと構造をはっきり分かるように、サブタイトルというか、目次を書いていただいて、なおかつ、例えば炎症に関する知見だったら、どんな細胞が重要かとか、あるいはサイトカインが重要かとか、ちゃんと書いていただきますよね。そういうのを、ちょっと長くなるんですけど、この目次に出てくると、とても分かりやすくなると思うので、そんなに大変じゃないと思うので、目次の立て方、そ

れと目次の構造の順番を統一していただいたらどうかなというふうに思います。

【新田座長】 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

【笹原課長補佐】 高野先生、ご指摘ありがとうございます。同じ階層に違う種類のものが混ざり込んでいたり、逆転していたりということで、確かに非常に見づらいところがございます。なかなか苦しんで、事務局でも上にしたり下にしたりという結果で、ちょっとぐちゃぐちゃになっているところもございますので、座長や高野先生ともご相談して、見やすいように整理を、ちょっと相談させていただきたいと思います。ありがとうございます。

【高野委員】 多分、中身は全然問題ないので、順番を変えていただくと、割とすつと行けるんじゃないかなというふうには思います。すみません。ちょっと遅くに気づいちゃって。

【新田座長】 ほかの委員の先生で、今、全体の構成の話が出ましたけれども、かなり中の治験のいろんな種類とか、実験の仕方とか、多様なので、できるだけ全体の見通しがいいような整理がふさわしいかなと思っておりますが、何か関連したご意見がございましたらお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。

【島委員】 島ですけれども、よろしいでしょうか。

【新田座長】 島委員、どうぞ。

【島委員】 今、高野委員のご指摘とも関連するかと思うんですけれども、呼吸器系への影響については、2.1.2 で、呼吸器発達への影響に関する知見という項目があります。ただ、そこに記載されている中には、感作によってアレルギーを発現するというようなことも含まれていて、2.1.6 の気道反応性、それから 2.1.7 のアレルギー反応に関する知見などとの関連について、もう少し整理したほうがいいのではないかなというふうに思う点がございました。

それから、発達ということですと、妊娠中あるいは幼若の動物に対して曝露して、肺が形態学的にどういうふうに発達するのかというのを見るような知見のことではないかなと思うのですが、そうしますと、この後のほうの 2.6 で、生殖及び成長発達への影響という項目がございまして、そことの関連についても、ちょっとオーバーラップしているのか、あるいは、もう少し整理し直したほうがいいのかなというふうに思う点がございました。動物実験の場合は、アウトカムもいろいろで、整備はしづらいのだろうと思いますけれども、ご検討いただければというふうに思いました。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

【笹原課長補佐】 すみません。同じような、高野先生と、また類似したご指摘をいただ

いたかなと思います。確かに、いろんなどころに関するところが出てきて、何か整理が悪いというご指摘、ごもっともかなと思います。

それで、2.1.2 でございますけれども、こちらにつきましては、生後間もない動物に限定しているので、他のほうからは独立させているという一応整理をしております。2.6 とは内容として近いので、ちょっと統合を目指してまいりたいと思います。ありがとうございます。

【新田座長】 そのほか、ちょっと全体の構成、やっぱりこれを見て評価する場合に、見通しができるだけいいように整理をしたいと思っておりますので、何かまた関連して、このまとめ方について、ご意見があれば、続けてお伺いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

【島委員】 すみません。島ですけれども、もう一つ。

【新田座長】 島委員、どうぞ。

【島委員】 細かいところで恐縮なんですけど、2.5.2 に、2 週間から 1 年の曝露による影響というのがあって、ここだけ 1 年というふうに期間を特定しているのですが、そのほかは全て数か月の曝露という記載になっています。ただ、数か月という中でも、12 か月の曝露をしたというような知見もあるんですが、2.5.2 だけ 1 年の曝露というふうに特定した理由が、何か特別な理由があるのであれば教えていただきたいなと思いました。

【新田座長】 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

【笹原課長補佐】 すみません。ちょっと紛れてしまっていて、修正漏れの可能性もございますが、全体通して確認をさせていただきたいと思います。申し訳ございません。

【新田座長】 では、ちょっとご検討いただければと思います。

ちょっと、私のほうから一つ。

この動物実験の知見は、O₃ の場合には、人の志願者の実験の結果があり、疫学研究があり、それぞれで示されている影響の、動物実験によるメカニズムの検討で、ある程度裏づけられるということが、今回、この取りまとめの中での動物実験の知見の位置づけかなというふうに思っております。言い換えますと、動物実験から定量的な何か量反応関係で、評価値なり POD を求めていくというよりは、人志願者、それから疫学知見で取りまとめる際に、これは動物実験での裏づけがきちりあるエンドポイントかどうかというような視点なのかなというふうに思っています。

そういう意味では、人志願者の疫学では、大きく呼吸器影響から順番に整理されているかと思うんですが、その中でも、やはり呼吸機能とかが、かなり知見も多くて、重視されているということがありますので、先ほどの高野委員からのご指摘と結局同じなんですが、その順番・構成を少しそろえて、多分、この動物実験の知見の整理は、治験数の多いところから目次の順番がなっているのかなと思いますが、そこもちょっと、繰り返しですけ

れども、人の志願者と疫学の試験の出てくるエンドポイントの並びと合わせたときに、ちょっと見通しが、先ほど申し上げているように、見通しがよくなるかどうか、ちょっと今のところ自信がないんですが、少しご検討いただければと思いますが、いかがでしょうか。

【笹原課長補佐】 そうですね。そもそも、動物実験について、志願者であるとか、人の影響と矛盾がないかというか、確認するという目的がございますので、そういう形で整理をさせていただきたいと思います。

【新田座長】 よろしくご検討ください。

それでは、その他の、もし、内容がかなり豊富ですので、個別の知見について、ご指摘、ご意見をいただくのは、なかなか難しいところがあるかと思いますが、何かお気づきの点がございましたら、ここでご発言いただければと思いますが、いかがでしょうか。

道川委員、どうぞ。

【道川委員】 東邦大学の道川です。よろしくお願いいたします。

ご説明ありがとうございました。一つお伺いしたいのは、表1とか表2に出てくる、各呼吸器系だとか影響の臓器別の知見数というのが、基本的に重なりがないのかどうか教えていただきたいなと思いました。

と申しますのは、例えば循環器系への影響に関する知見の中に入っている、65ページの例えば18行目とか24行目に、BALFって、気管支肺胞洗浄液の記載がありまして、これは肺のほうにも入ってきてもいいような内容かなと思いました。呼吸器と循環器系とを同時に評価している論文もあるのかなと思ひまして、どの程度の重なりがあるのかというのが知りたいと思いました。

【新田座長】 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

【笹原課長補佐】 道川先生、ご指摘ありがとうございます。表1でございますけれども、各影響、幾つか複数の影響について見ている文献がございます、これは重複ありということでございます。

ご指摘のBALFでございますけれども、主に肺、呼吸器への影響のほうで拾わせていただいているという今は整理になっておりますけれども、両方に記載しておいたほうがよいのではないかというご指摘でよろしいでしょうか。両方に記載していない場合は、どう。

【道川委員】 そうですね。循環器のほうの影響も評価している論文であれば、循環器のほうに入ってきてもいいと思っております。

【新田座長】 そうですね。特に動物実験の場合には、かなりいろんなマーカー、バイオマーカー、エンドポイントを広範囲に調べているという実験もかなり多いかと思ひますので、ちょっと重複を避けようとする、かえって何か分かりにくくなるかなという気もするんですが、いかがでしょうか。

どうでしょう、事務局のほう。整理の仕方。今は重複している整理に基本なっていると

ということでしょうかね。

【笹原課長補佐】 ご指摘のとおりでございます。

【新田座長】 参考資料で、それぞれの知見を、また個別に文献整理していただいておりますが、ここまで立ち戻って確認というの、なかなか現実難しいところもありますので、この取りまとめのところの資料で、ある程度、読者が完結できるように配慮をしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

どうでしょうか。そうしたら、ほかの点も含めて、委員の先生から何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、この後は個別、細かい記載の内容については、大変恐縮ですが、会議終了後に少しお目通し、さらにいただきまして、お気づきの点があれば、事務局までご連絡いただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、少し時間も押しておりますので、次の議題に進めさせていただきます。

3番目の議題、議題3でございます。光化学オキシダント健康影響評価における「まとめ」方針（案）について、説明を事務局よりお願いいたします。

【笹原課長補佐】 それでは、資料3に基づいてご説明をいたします。

こちらの資料ですが、この検討会の第1回の検討会で実はお示しをしたものでございまして、この検討会も、今回で第8回ということで、大詰めに来ているということでございますので、改めて検討事項を振り返り、まとめの方針について少々ご説明し、ご意見をいただきたいと思っております。

では、検討の進め方についてということでございます。

光化学オキシダントの検討会は、光化学オキシダントに係る国内外の科学的知見を踏まえ、光化学オキシダントの健康影響に係る環境基準の再評価に関する事項を検討、整理をするということでございます。

1、検討事項といたしまして、本検討会では過年度において収集した文献情報に基づき、諸外国、国内における環境基準等の設定方法を踏まえて、重視すべきエンドポイント、影響の現れることが確からしい濃度範囲について集約すると。検討事項としては以下のとおりであるということをお知らせしております。

一つ目は、定量的評価の進め方についてでございます。二つ目が、定量的評価の対象とし得る知見の曝露量－反応関係の信頼性検討及び不確実性の考察でございます。三つ目が、エンドポイントの重篤度や高感受性者への影響の考察でございます。四つ目が、志願者実験、疫学知見による評価と毒性学知見による評価の整合性の確認でございます。

二つ目は、検討事項に関連した情報整理ということでございまして、環境省における過年度の調査結果等に基づき、以下の光化学オキシダントの大気中・体内中の挙動に関する事項を整理し、前提条件として示すとともに上記1の検討に供するというところでございます。なお、環境基準の設定の際に、濃度測定データから平均値を算出する時間間隔・期間

である平均化時間、環境濃度が環境基準を達成したかを評価するための評価方法等については、本検討会では検討対象としないとしておりました。

光化学オキシダントの特性ということで、物理的特性や化学組成と。光化学オキシダントの大気中及び体内での挙動（測定データの時間的変化、統計的特性、地域ごとの特徴等）ということとしております。

二つ目の検討事項に関連した情報整理に関しましては、第1回、第2回、参考資料としてお示しをして、取りまとめを行ったということでございます。

1に戻りまして、非常に多くの知見を、先生方ご協力の下、取りまとめたということでございまして、定量評価の進め方については、こちらの参考資料にもおつけしてありますとおり、進め方をまとめて、それに沿って進めてきていただいたという状況でございます。

定量的評価の対象とする知見、曝露量と反応関係、信頼性検討の不確実性の考察ということでございますが、これにつきましても、どのエンドポイントが確からしいのか、そして、その影響の範囲については、各エンドポイントごとにまとめてきて、かなりの知見が蓄積しているものと思います。

エンドポイントの重篤度や高感受性の影響ということについても、記載をまとめてきているという状況でございまして、志願者実験・疫学試験における評価と毒性学の知見における評価の整合性の確認ということで、今日、動物実験のほうをお示しをしてということで、人健康影響のほうとも整理を合わせてということで、ご指示をいただいたところでございます。

ということで、次回に向けまして、かなり知見が蓄積されたということでございまして、まず、まとめに向けましては、確からしい知見は、重視すべきエンドポイントは何かと。また、影響が確からしい濃度範囲というのは一体どうなのかということについて、まとめてまいりたいというふうに考えております。

次回、そうした整理の結果をご議論いただきたいと思っておりますので、非常に大ざっぱな方向性を口頭でご説明したばかりですけれども、現時点において、何かご意見があればお願いしたいと思います。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。

事務局から、次回に向けてのまとめ方の方針をご説明いただきましたけれども、委員の先生方からご意見をいただければと思います。いかがでしょうか。

高野委員、どうぞ。

【高野委員】 よろしいですか。

文言の使い方なんですけれども、2ポツの不確実性というのは、どういう意図で、これを今入れられているのかというところで、確からしい濃度範囲のことを言っておられるん

だったら、またちょっと違ってくると思うんですが。

要するに、不確実性というと、動物実験から人への外挿のときにと、やっぱりそのイメージを持たれる方がほとんどだと思うので、それを意図して多分使っておられるんじゃないんじゃないかなという気がするので、すみません、その確認です。

【新田座長】 いかがでしょうか、事務局のほう。

【笹原課長補佐】 高野先生、どうもありがとうございます。ちょっと言葉遣いが適切でなかったところがあるかもしれないんですけども、やはり人への影響範囲ということで、どのエンドポイントを重視するべきか、また、確からしいエンドポイントを探すというんでしょうか、そういったイメージを持っております。すみません。ちょっと言葉足らずかもしれないので。

【高野委員】 恐らくそちらのほうの方が正しい方向性なので、ただ、この不確実性というのを使っちゃうと、違うイメージを持たれてしまうと思いましたので、ちょっと考慮されたほうがいいのかというふうに思いました。

【新田座長】 ちょっと私のほうから補足させていただきますが、先ほど事務局から説明がありましたように、第1回の検討会、スタートのときにお示しした資料でございます。その時点では、先生方から十分にご意見を伺えていなくスタートしていたというところもありますので、今、高野委員からご指摘のとおり、一つ言葉の使い方自体も十分にご意見を伺うことができなかった点、少しスタートを見切りで発車したようなところがございますので、ここはちょっと再整理ということで、最後のまとめに向けて、今日は改めてこれをお示しさせていただいたかったのも、大きな方針はこのとおりだと思うんですけども、細かいそれぞれのポイントの説明内容、どういうふうに、実際に各知見の、これまでお示ししたものの、さらにまとめに落とし込んでいくかというようなところで、事務局、大分苦勞されているかと思っておりますので、しっかりここで今日ご意見を伺って、最後のまとめの方向性をお示ししたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。いかがでしょうか。

【大森委員】 すみません、大森です。

【新田座長】 大森委員、どうぞ。

【大森委員】 ちょっと今のところと関係があるんですけど、私は、むしろ上の影響が表れることが確からしい濃度範囲というのが気になって読ませていただいている、影響が表れることが確からしいというのは、結構、資料を整理する中で難しいんじゃないかな、難しかったなという印象を持っています。むしろ、不確実性のほうは、私たちは、統計モデルがモデルの上で計算をしていたり、それから信頼区間の図がたくさん人の影響のところから出てきましたけれども、ああいうことが不確実性なのかなと思いながら、ちょっと聞いていました。そういうことを加味して考察するという意味なのかなと思って、ここの部分は聞いておりました。

【新田座長】 ありがとうございます。今ご指摘の、大森委員からありましたけれども、やはり統計学的に、ある程度しっかりとした統計モデルに基づいて、誤差なり信頼区間の幅で、この不確実性が議論できるものと、モデルからでは扱えない範囲で、特に疫学研究の場合には、観察研究で様々な攪乱要因があったり、修飾要因があったりして、結果がいろんな意味でばらつくというようなことも含めた、そこを不確実性と呼んでいいのかどうか、なかなか難しいんですけども、ばばらつき具合と、統計的に制御をある程度できている部分と、そうでない部分というようなことで、先ほど高野委員からもご指摘で、不確実性という言葉の解釈は非常に難しいので、ここは少し、まとめに当たっては実態に合わせて記述していきたいというふうに思いますが、いかがでしょうか。

【高野委員】 すみません、高野です。

曝露量－反応関係のにつながっちゃっているんで、これが入ると不確実性というのと、やっぱり動物実験の人の外挿のイメージがとても出てきちゃうと思うんですよ。そこですよ。

【新田座長】 ありがとうございます。

ほか、委員の先生方から、この方針、まとめに当たっての基本的なデータは、これまでの検討会でお示しした資料、一部は、ご指摘いただいて修正を加えているところもごさいますけれども、それに基づいて整理していくということになると思いますので、実際上は、影響が表れることが確からしい濃度範囲をかなり明確に、ピンポイントにお示しするというのは、現時点では、なかなか難しいところがあるかなというふうに思っておりますが、できるだけ皆様にお示しして、きちんと説明できる範囲で集約していきたいというふうに思っております。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、繰り返しになりますが、次回の本検討会におきましては、まとめをお示しして、ご議論いただいて、最終的な取りまとめですね、この検討会の1年以上にわたる議論の取りまとめに向けて、進めていきたいというふうに思います。

それでは、特に追加でご意見、ご質問はないようですので、本日の議題は以上となりますが、全体を通じて、議題の1、2、3を通じて何かご意見、ご指摘がございましたら、ここでお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。

ないようでしたら、進行を事務局にお返ししますので、連絡事項等あれば、お願いいたします。

【築山】 では、本日は活発にご議論いただき、ありがとうございました。

本日の議事録につきましては、事務局で案を作成し、委員の皆様にご確認いただいた後、ホームページで公表する予定としておりますので、またご協力のほどよろしくお願いたします。

次回、最終回の第9回検討会では、これまでの検討会における検討の取りまとめに関す

る議事を予定しております。具体的な日程は、後日、事務局で調整をさせていただきますので、あわせてご協力のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、以上をもちまして、本日の検討会を終了いたします。ありがとうございました。