

最近の毒性学知見に関する文献レビュー結果について

1. 背景および目的

微小粒子状物質に関する健康影響評価の作業を行うため、平成 19 年度において、2007 年 3 月末までに出版されたヒト志願者試験や動物実験の毒性学知見の文献レビューを行い、その結果等に基づき、平成 20 年 4 月に毒性学知見による評価を含めた微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書をまとめた。

今般、2007 年 4 月以降に出版された最近の毒性学知見について文献レビューを行い、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書に示す評価内容の確認を行った。

2. 実施体制

別添の微小粒子状物質健康影響評価検討会毒性ワーキンググループに参画頂いた委員で構成する作業会合において、文献レビュー及び微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書に示す毒性学知見に基づく評価内容の点検を実施した。

3. 検索方法

3.1. ヒト志願者実験に関する文献調査

2007 年 4 月 1 日から 2008 年 8 月 31 日までの期間に発表された、微小粒子状物質に関連する毒性学研究論文について検索し、その内容を整理した。検索に使用したデータベース、検索期間、検索式などを以下に示した。

文献データベース：	PubMed (米国 National Library of Medicine 提供)
検索期間：	2007 年 4 月 1 日～2008 年 8 月 31 日
検索実施日：	2008 年 9 月 11 日
検索式：	<pre> ("suspended particulate matter"[all fields] OR "suspended particle matter"[all fields] OR "particulate matter"[all fields] OR "particle matter"[all fields] OR "particulate"[all fields] OR "aerosol"[all fields] OR ("diesel"[all fields] OR "Vehicle Emissions"[MH]) OR "fine particle?"[All Fields] OR (concentrated[All Fields] AND ambient[All Fields] AND particles[All Fields])) AND (("human experimentation"[MH] OR "Environment, Controlled"[MH] OR "Clinical Trials"[MH] OR "inhalation"[MH] OR "inhaled"[all fields] OR "administration, inhalation"[MH] OR "administration, intranasal" [MH] OR "Intubation, Intratracheal"[MH]) AND "humans" [MH] NOT "epidemiology"[SH]) AND (English[Lang] OR German[Lang] OR Japanese[Lang] OR French[Lang]) AND ("2007.4.1"[PDAT] : "2008.8.31"[PDAT]) </pre>

文献データベース： JMed（日本（独）科学技術振興機構）
検索期間： 2007年4月1日～2008年10月8日
検索実施日： 2008年10月8日
検索式：
(SPM OR PM2.5 OR 浮遊粒子状物質 OR 浮遊物質 OR 超微粒子 OR 微粒子 OR 微小粒子 OR 粒子状物質 OR ディーゼル排気 OR 濃縮大気粒子 OR CAPs) AND (PD>=20070401) AND (健康影響 OR 健康被害 OR 臨床試験 OR 臨床検査 NOT (疫学 OR 動物実験 OR 変異原性))

その他、2007年以前に公表された文献で過去の報告書に記載されていなかった文献や、設定したキーワードによって検索対象とならなかった文献であっても、委員からの指摘を受け関連性が認められた文献については、本報告に追加し採録した。

3.2.動物実験に関する文献検索

2007年4月1日から2008年8月31日までの期間に発表された、微小粒子状物質に関連する毒性学研究論文について検索し、その内容を整理した。検索に使用したデータベース、検索期間、検索式などを以下に示した。

文献データベース： PubMed（米国 National Library of Medicine 提供）
検索期間： 2007年4月1日～2008年8月31日
検索実施日： 2008年9月11日
検索式：
("suspended particulate matter"[all fields] OR "suspended particle matter"[all fields] OR "particulate matter"[all fields] OR "particle matter"[all fields] OR "particulate"[all fields] OR ("diesel"[all fields] OR "Vehicle Emissions"[MH]) OR "fine particle?"[All Fields] OR (concentrated[All Fields] AND ambient[All Fields] AND particles[All Fields])) AND ("inhalation"[MH] OR "inhaled"[all fields] OR "respirated"[all fields] OR "respiration"[all fields] OR "administration, inhalation"[MH] OR "administration, intranasal"[MH] OR "Intubation, Intratracheal"[MH]) AND "animals"[MeSH Terms:noexp] NOT ("Mutagenesis"[MH] OR "DNA damage"[MH] OR "mutation"[MH] OR "mutagens"[MH] OR "DNA adducts"[MH] OR "mutagenicity tests"[MH] OR "cells, cultured"[MH]) AND (English[Lang] OR German[Lang] OR Japanese[Lang] OR French[Lang]) AND ("2007.4.1"[PDAT] : "2008.8.31"[PDAT])

文献データベース：	JMed（日本（独）科学技術振興機構）
検索期間：	2007年4月1日～2008年8月31日
検索実施日：	2008年10月8日
検索式：	(SPM OR PM2.5 OR 浮遊粒子状物質 OR 浮遊物質 OR 超微粒子 OR 微粒子 OR 微小粒子 OR 粒子状物質 OR ディーゼル排気 OR 濃縮大気粒子 OR CAPs) AND (PD>=20070401) AND (毒性 AND 動物実験 AND (吸入 OR 鼻腔内投与 OR 気管内投与) NOT (培養細胞 OR インキュベート OR 培養))

事務局において、検索された文献について、各文献の Abstract の内容から、その概要を把握し、一覧表にまとめた。

4. 検索結果

4.1. ヒト志願者実験に関する文献

検索によってヒットした文献数は、PubMed で 105 件であり、JMed で 159 件であった。これらの文献から、次の条件を満たす文献を抽出した。

- ・ 原著論文（学会等要旨、研究機関等年報、商業誌、レビュー、解説、短報、コメント、レター等の原著論文以外は除く）
- ・ 曝露経路が吸入曝露、気管内投与、経鼻投与等と考えられる文献を選択した。

検索された件数の大半は、大気中の曝露評価、体内の沈着動態、治療方法や薬剤に関する文献等毒性学の知見としてレビューすることが適切でないものが大半であるとともに、学会講演要旨等の会議録、文献レビューやコメント記事等も含み、文献レビュー対象から除外した。

抽出した各文献のレビュー結果に基づき、粒子の種類、実験の種類、エンドポイントで区分・集計し、その結果を表-1 に示した。

表-1 抽出条件による抽出結果（ヒト志願者実験）

			PubMed	JMed	
検索件数			105	159	
レビュー対象文献件数			4	0	
レビュー担当者追加文献			12	0	
汚染質	PM	粒径	-	-	
		CAPS	3	-	
		人為	車	1	
			工場		
		自然		-	
	DEP	10			
	黒煙などその他の粒子		2		
種類	in vitro	吸入曝露	15	-	
		気管内投与		-	
		鼻内噴霧	1	-	
影響	がん				
	遺伝子障害				
	非がん	呼吸器	6	-	
		循環器	12	-	
		感染抵抗系/免疫系/血液成分	1	-	
		生殖器系		-	
		神経・行動	1	-	
		催奇形性等 その他の影響		-	
体内動態・成分移行			-		

4.2.動物実験に関する文献

検索によってヒットした文献数は、PubMedで41件であり、JMedで1件であった。これらの文献から、次の条件を満たす文献を抽出した。

- ・ 原著論文（学会等要旨、研究機関等年報、商業誌、レビュー、解説、短報、コメント、レター等の原著論文以外は除く）
- ・ 曝露経路が吸入曝露、気管内投与、経鼻投与等と考えられる文献を選択した。

抽出した各文献のレビュー結果に基づき、粒子の種類、実験の種類、エンドポイントで区分・集計し、その結果を表-2に示した。

表-2 抽出条件による抽出結果（動物実験）

			PubMed	JMed	
検索件数			41	1	
レビュー対象文献件数			29	0	
汚染質	PM	粒径	-	-	
		CAPS	6	-	
		人為	車	1	-
			工場	3	-
		自然	0	-	
	DEP	6	-		
黒煙などその他の粒子			13	-	
種類	動物 in vivo	吸入曝露	16	-	
		気管内投与	9	-	
		その他	4	-	
	in vitro	ヒト	0	-	
		ヒト以外	2	-	
影響	がん		0	-	
	遺伝子障害		0	-	
	非がん	呼吸器	12	-	
		循環器	9	-	
		感染抵抗系/免疫系/ 血液成分	2	-	
		生殖器系	0	-	
		神経・行動	3	-	
		催奇形性等 その他の影響	0	-	
		体内動態・成分移行	5	-	

5.文献レビュー結果について

2007年4月以降に出版された最近の毒性学知見について文献レビューの内容を別添の表に添付するとともに、今回レビューを行った文献の中において、毒性学知見の健康影響評価のうえで、特記すべき知見を紹介する。

そのうえで、今回の文献レビューの結果を踏まえ、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書に示される毒性学知見による健康影響評価の内容を再確認した。

5.1.循環器系への影響

5.1.1.ヒト志願者実験

Peretz *et al.*, 2008 は、成人（18-49歳）の非喫煙の志願者27人（男19人、女8人）にろ過空気とDEを吸入曝露した。PM_{2.5}の目標濃度を100 µg/m³、200 µg/m³とした。DEを200 µg/m³のPM_{2.5}濃度で曝露すると、ろ過空気曝露と比較して上腕動脈の直径（BA_d）が減少することと、エンドセリン（ET-1）の血漿レベルが増加することを認めた。これらの結果から、DEへの短期間曝露は、急性の内皮反応と抵抗血管（conductance artery）の血管収縮に関連していることが示唆された。

Shah *et al.*, 2008 は、元素状炭素からなる超微小粒子状物質（UFP）を健康な非喫煙者（男女各々8人）に吸入曝露した。50 µg/m³のUFPの吸入曝露は、清浄空気曝露と比較して有意な前腕血流再開後のピーク血流の減少、最小血管抵抗の増加、血漿硝酸塩（Nitrate）濃度の減少などの反応を引き起こした。この結果は、UFPの吸入が全身の血管機能を変化させ、一酸化窒素の生物学的利用能（bioavailability）を減少させる仮説を支持するものであった。

5.1.2.動物実験

Ito *et al.*, 2008 は横浜市根岸において、ラット（Wistar Kyoto、13-14週齢、雄、各群5~6個体）に対するCAPs曝露実験（1日間曝露と4日間曝露）を2004年5、11月、2005年9月にわたって行い、心臓および肺組織における各種生理的指標のmRNAの発現を観察した。曝露したCAPs濃度は0.6 - 1.5mg/m³で、累積曝露量は1日間曝露で0.32、0.40、0.83mg、4日間曝露で2.26、2.54、3.49mgであった。心臓（左室）では、酸化ストレスに対する細胞保護酵素であるheme oxygenase-1(HO-1)と血管収縮因子であるエンドセリンA受容体のmRNAの発現と化学物質曝露で誘導されるP450 CYP1B1の発現が、いずれも累積曝露量に有意に相関して増大することを示していた。またHO-1の変化は平均血圧の変化にも相関した。これらの結果は、吸入された比較的低濃度のCAPs中の成分が酸化ストレス反応や血管収縮を誘導し、結果として心臓にも影響をもたらす可能性がある。

Peretz *et al.*, 2008、Shah *et al.*, 2008 や Ito *et al.*, 2008 の研究結果は、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書の5.8.2に示した微小粒子状物質の曝露によって、心

血管系器官の構造や機能の変化をきたすという仮説を支持するものである。

これらの研究結果やその他の心血管系器官への影響を示す研究結果について、一部では影響がみられない知見も存在したが、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書において毒性学知見に基づく障害の仮説の確からしさを行った評価の結果を概ね支持するものであった。

5.2.神経・行動への影響

Kleinman *et al.*, 2008 は、ApoE^{-/-}マウスと C57BL/6J マウス（雄、6 週齢、各群 18 匹）にロサンゼルス中心部の高速道路付近で採取した CAPs（4 倍濃縮:30.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、15 倍濃縮:114.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）と清浄空気を吸入曝露（5 時間/日 \times 3 日/週 \times 6 週）し、最終曝露 24 時間後、脳組織を採取した。そのうえで、核内 NF- κ B、AP-1 活性、GFAP(グリア細胞繊維性酸性タンパク質)の発現、MAP キナーゼ (ERK、p38、JNK、I κ B) の発現・リン酸化活性比を調べた。その結果、脳皮質の核内 NF- κ B、AP-1 活性は濃度依存性に増加したが、GFAP と pJNK/JNK (MAP キナーゼの発現の指標) は、清浄空気と比較して 4 倍濃縮した CAPs で有意に上昇したが、15 倍濃縮した CAPs では上昇しなかった。この結果は、CAPs 曝露によって脳内でも炎症反応が引き起こされる可能性を示唆した。

Zanchi *et al.*, 2008 は、Wistar ラット（雄、45 日齢、各群 10 匹）に ROFA または生理食塩水を鼻腔内投与（20 $\mu\text{g}/\text{日}\times$ 30 日）し、行動への影響を外周部歩行回数・中心部歩行回数・直立回数により、感情への影響をグルーミング回数と糞便数によりみた。また、線条体や小脳の MDA(malondialdehyde)量を調べた。その結果、線条体と小脳における過酸化脂質の増加、外周部歩行回数と探索行動（外周部歩行回数+中心部歩行回数+直立回数）の減少を認めた。

これらの報告は、動物に対する粒子状物質曝露が中枢神経系に及ぼす影響に関するものである。粒子状物質曝露と神経系との関連性に関する報告は以前よりも増加してきているものの、そのメカニズムについては明確ではなく、科学的知見の蓄積が必要である。

引用文献

- Ito, T., Suzuki, T., Tamura, K., Nezu, T., Honda, K. & Kobayashi, T. (2008) Examination of mRNA expression in rat hearts and lungs for analysis of effects of exposure to concentrated ambient particles on cardiovascular function. *Toxicology*, 243, 271-283.
- Kleinman, M.T., Araujo, J.A., Nel, A., Sioutas, C., Campbell, A., Cong, P.Q., Li, H. & Bondy, S.C. (2008) Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicology Letters*, 178, 127-130.
- Peretz, A., Sullivan, J.H., Leotta, D.F., Trenga, C.A., Sands, F.N., Allen, J., Carlsten, C., Wilkinson, C.W., Gill, E.A. & Kaufman, J.D. (2008) Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo. *Environmental Health Perspectives*, 116, 937-942.
- Shah, A.P., Pietropaoli, A.P., Frasier, L.M., Speers, D.M., Chalupa, D.C., Delehanty, J.M., Huang, L.S., Utell, M.J. & Frampton, M.W. (2008) Effect of inhaled carbon ultrafine particles on reactive hyperemia in healthy human subjects. *Environmental Health Perspectives*, 116, 375-380.
- Zanchi, A.C., Venturini, C.D., Saiki, M., Nascimento Saldiva, P.H., Tannhauser Barros, H.M. & Rhoden, C.R. (2008) Chronic nasal instillation of residual-oil fly ash (ROFA) induces brain lipid peroxidation and behavioral changes in rats. *Inhalation Toxicology*, 20, 795-800.

別添

平成 20 年度 微小粒子状物質毒性作業会合 名簿

氏名	所属
青柴 和徹	東京女子医科大学大学院呼吸病態制御学 教授
安達 修一	相模女子大学学芸学部食物学科公衆衛生学 教授
川本 俊弘	産業医科大学医学部衛生学講座 教授
小林 隆弘	東京工業大学 総合研究室 ソリューション研究機構 特任教授
● 高野 裕久	独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域 領域長
局 博一	東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医学専攻 比較病態生 理学教室 教授
藤巻 秀和	独立行政法人 国立環境研究所環境リスク研究センター 高感受 性影響研究室 室長

● 座長

*ヒト志願者実験の文献抽出および内容確認については、香川順委員（東京女子医科大学 名誉教授）のご協力いただいた。

ヒト志願者実験

呼吸器への影響 (吸入曝露)

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Samet <i>et al.</i> , 2007	CAPs	健康な非喫煙者 (18-40 歳)	2 時間 間欠的運動	PM Fine:120.4 ± 14.1µg/m ³ Coarse:89.0 ± 49.5µg/m ³ Ultrafine:47.0 ± 20.2µg/m ³ High PM Fine:206.7 ± 19.2µg/m ³ Coarse:119.0±42.2µg/m ³ Ultrafine:55.3±18.4µg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓のリズム ・ 血液凝固系 ・ 肺の機能 ・ BAL 中の炎症性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 微小粒子および粗大粒子の曝露によって BAL の PMNs 数が有意に変化しているが影響は比較的小さい。 ・ BAL の炎症マーカー(IL-8 と総蛋白)は減少を示し強い影響はない。 ・ CAPs 曝露による心拍数変動の減少傾向を示す。 ・ 微小粒子、粗大粒子、超微小粒子の曝露によって血液凝固性の増加傾向を示唆する。 ・ 肺の機能的および炎症性変化はみられない。 ・ サイズによって分画された CAPs への曝露の健康影響の大きさは、一貫して小さく、曝露量との関連は一貫性がない。
Gong <i>et al.</i> , 2008	CAPs	成人の非喫煙者 健康者:17 名 (男 5 人、女 12 人 平均 24±8 歳 (S.D.)) 喘息患者:14 名 (男 9 人、女 5 人 平均 34±12 歳 (S.D.))	2 時間 間欠的運動 (15 分の安 静、運動の反 復。換気率 15-20 L/分 /m ² 体表面 積)	平均±SD(範囲) 100 ± 68 µg/m ³ (13~277µg/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺機能・症状 ・ 呼気 NO(eNO) ・ Holter 心電図 ・ 末梢血と誘発痰中の炎症性マーカー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ CAPs とろ過空気の曝露による安静時の心拍数、血圧や血流に差はみられない。 ・ 呼気中の 8-isoprostane 濃度は、CAPs への曝露後増加したが、全身性の炎症マーカーは、大きく変化しなかった。 ・ 血流と血漿の組織プラスミノゲン活性化因子放出には量依存の増加がみられた(全体で p<0.001)。 ・ CAPs 曝露による血管機能への影響は見られない。 ・ 燃焼由来の粒子が低い CAPs への曝露は、中年の健康な志願者や冠動脈性心疾患患者の両グループに対して、血管運動や線溶系機能に影響を及ぼさなかった。

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Rundell <i>et al.</i> , 2008	環境大気 中の PM1	非喘息、非喫煙者 (男 12 人、 平均 20.5±2.42 歳 (S.D.))	30 分 運動(最大心 拍数の 85-90%のラン ニング)	低 PM1 運動サイト: 7382±1727 粒子 cm ³ 高 PM1 運動サイト: 252290±77529 粒子 cm ³	<ul style="list-style-type: none"> ・ スパイロメトリー ・ eNO ・ EBC 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安静時の肺機能は、低 PM₁ 運動後に変化なし。 ・ 高 PM1 運動後では FEV₁ と FEF₂₅₋₇₅ が有意に低下した。 ・ FEV1 と FEF25-75 の 20,000 粒子/cm³ の増加当たりの減少は、11 ml および 52 ml と計算された。 ・ NO₃ は、低 PM₁ 運動後に変化しなかったが(30.5%の増加)、高 PM₁ 運動後で 43.8%の有意な減少を示し、肺機能(FEV1 と FEF25-75)の変化と相関していた ・ 肺泡 NO は、高 PM₁ 条件後、減少した(p=0.02)。 ・ 曝露前と後の eNO の差は、FEV1 の変化と関係していた(r=0.60、p=0.002)。 ・ MDA は、低 PM₁ 運動後 40%減少(NS)したが、高 PM₁ 運動後は、208%増加した(p=0.06)。したがって、運動中の高 PM₁ 吸入は、eNO への肺泡の寄与の減少を引き起こした。 ・ 健康な非喘息の被験者では、高 PM 運動後に PM 曝露に関連した肺機能の PM 濃度に依存した有意な低下を示したが、低 PM 運動後ではみられなかった。NO₃ と eNO の減少は、肺機能の減少と有意に関係し、eNO の減少は、CaNO に寄与されていたが、気道の NO flux には寄与されていなかった。MDA の大きな増加を供なった NO₃ と eNO の減少は、peroxynitrite-mediated lipid peroxidation のもっともらしい経路を提示している。
Bosson <i>et al.</i> , 2008	DE	健康な非喫煙者 ([男 9 人、女 5 人 平均 25 歳(21~ 29 歳))	DE:1 時間 O3:2 時間 (DE 曝露終了 5 時間後) 間欠的運動 (15 分の安 静、運動の反 復、分時換気 量=20 L/min/m ² 体 表面積)	DE:300µg/m ³ O3:0.2ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 気管支肺胞洗浄 (BAL) ・ 気管支洗浄 (BW) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ DE への曝露は、ろ過空気に比較し、オゾン誘発性の気道炎症を有意に増強した。 ・ オゾン曝露前に DE 曝露を行うと、好中球数(p=0.006)とマクロファージ(P=0.046)数が有意に増加した。 ・ BW または BAL で、その他の細胞タイプでは有意差はみられなかった。 ・ オゾン曝露前の DE 曝露は、ろ過空気への曝露に比較し、オゾン曝露による BAL 液中の EPX の中央値(IQR)濃度を有意に増加させた。 ・ IL-6、IL-8、sICAM、HNL、MMP-9、MPO、アルブミン濃度に関しては、BW や BAL の何れも有意差はみられなかった。

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Blomberg <i>et al.</i> , 2005	DE	軽症～中等度 COPD の前喫煙 者 (15 人、平均 66 歳、56-72 歳)	1 時間 間欠的運動 (VE=10-15 L/ 分/m ²)	0 µg/m ³ (ろ過空気) 300 µg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 全身性の炎症 (C-反応性蛋白 と ibrinogen) 内皮障害: von Willebrand 因子 (vWF) 活性 血液凝固: D-dimer と prothrombin fragment 1-2 肺-血管バリアの 完全性: Clara cell protein (CC16) 	<ul style="list-style-type: none"> DE 曝露による有意な変化は、どの健康指標にも認められなかった。 DEP への短期間曝露が、リスクのある COPD 患者で、全身性の炎症、血液凝固の活性、内皮機能不全や肺上皮傷害に関連しているという仮説に支持を与えていない。 リスクのある COPD 患者で、全身性の炎症、血液凝固の活性、内皮機能不全や肺上皮傷害に関連しているという仮説に支持を与える結果が得られなかった。
Behndig <i>et al.</i> , 2006	DE	健康な非喫煙者 (男 8 名、女 7 名 平均 24 歳)	2 時間 間欠的運動 (15 分の運動 と安静の反 復。分時換気 量=20 L/分 /m ² 体表面 積)	PM10:100±4.9 µg/m	<ul style="list-style-type: none"> 気管支洗浄 (BW) 気管支肺胞洗浄 (BAL) 	<ul style="list-style-type: none"> 対照区と比較し DE 曝露によって BW の好中球数の中央値は 1.7 倍増加した。 反対に肺胞洗浄液では細胞の変化はみられなかった。 BW における好中球数、IL-8 およびミエロペルオキシダーゼ (MPO) 濃度の増加と同様に、気管支粘膜の好中球とマスト細胞数の増加が観察された。肺胞区画では炎症性反応はみられなかったが、グルタチオンと尿酸塩濃度の両方が、DE 曝露後、増加した。 DE に対する肺の炎症性反応は、伝導気管支と肺胞領域とでは、異なる抗酸化反応に関係していた。

循環器への影響 (吸入曝露)

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Samet <i>et al.</i> , 2007	CAPs	健康な非喫煙者 (18-40 歳)	2 時間 間欠的運動	PM Fine:120.4 ± 14.1µg/m ³ Coarse:89.0 ± 49.5µg/m ³ Ultrafine:47.0 ± 20.2µg/m ³ High PM Fine:206.7 ± 19.2µg/m ³ Coarse:119.0± 42.2µg/m ³ Ultrafine:55.3± 18.4µg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 心臓のリズム 血液凝固系 肺の機能 BAL 中の炎症性変化 	<ul style="list-style-type: none"> 微小粒子および粗大粒子の曝露によって BAL の PMNs 数が有意に変化しているが影響は比較的小さい。 BAL の炎症マーカー(IL-8 と総蛋白)は減少を示し強い影響はない。 CAPs 曝露による心拍数変動の減少傾向を示す。 微小粒子、粗大粒子、超微小粒子の曝露によって血液凝固性の増加傾向を示唆する。 肺の機能的および炎症性変化はみられない。 サイズによって分画された CAPs への曝露の健康影響の大きさは、一貫して小さく、曝露量との関連は一貫性がない。
Mills <i>et al.</i> , 2008	CAPs	冠動脈性心疾患患者 (男 12 人、平均 59 歳) 非喫煙者 (12 人、平均 54 歳)	2 時間 間欠的運動(15 分の安静、運動(自転車エルゴメータ)の反復。平均換気量 25L/min/m ²)	0 µg/m ³ 190±37 µg/m ³ (平均±SD)	<ul style="list-style-type: none"> 血液中白血球、血清 C 反応性タンパク質 呼気中 8-isoprostane および nitrotyrosine 末梢血管の血管運動や線溶系機能、および炎症性変化 	<ul style="list-style-type: none"> CAPs とろ過空気の曝露による安静時の心拍数、血圧や血流に差はみられない 呼気中の 8-isoprostane 濃度は、CAPs への曝露後増加したが、全身性の炎症マーカーは、大きく変化しなかった。 血流と血漿の組織プラスミノゲン活性化因子放出には量依存の増加がみられた(全体で p<0.001)。 CAPs 曝露による血管機能への影響は見られない。 燃烧由来の粒子が低い CAPs への曝露は、中年の健康な志願者や冠動脈性心疾患患者の両グループに対して、血管運動や線溶系機能に影響を及ぼさなかった。

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Gong <i>et al.</i> , 2008	CAPs	成人の非喫煙者 健康者:17名 (男5人、女12人 平均 24±8 歳 (S.D.)) 喘息患者:14名 (男9人、女5人 平均 34±12 歳 (S.D.))	2時間 間欠的運動 (15分の安静、運 動の反復。換気率 15-20 L/分/m ² 体 表面積)	平均±SD(範囲) 100 ± 68 µg/m ³ (13~277µg/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能・症状 呼気 NO(eNO) Holter 心電図 末梢血と誘発痰中の炎症性マーカー 	<ul style="list-style-type: none"> UFP 曝露によって動脈血酸素飽和度の 0.5%の低下 (p<.01)、曝露後の朝の一秒量 (FEV1) の平均 2%の低下 (p<.05) および安静時の Holter 記録の low-frequency (sympathetic) power の一時的な僅かな減少 (p<.05) が認められた。 健康者と喘息の被験者では、殆どのエンドポイントで有意な差異は認められなかった。 ロサンジェルス地域の CAPs(UFP)に曝露された志願者は、急性の有害な心肺系の反応を示した。 これらの影響は、小さく不明確であるが、都市大気中 PM に関連した健康影響を説明するための知見として有用かもしれない。
Blomberg <i>et al.</i> , 2005	DE	軽症～中等度 COPD の前喫煙者 (15人、平均 66 歳、56-72 歳)	1時間 間欠的運動 (VE=10-15 L/分 /m ²)	0 µg/m ³ (ろ過空気) 300 µg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 全身性の炎症 (C-反応性蛋白と ibrinogen) 内皮障害: von Willebrand 因子 (vWF) 活性 血液凝固: D-dimer と prothrombin fragment 1-2 肺-血管バリアの完全性: Clara cell protein (CC16) 	<ul style="list-style-type: none"> DE 曝露による有意な変化は、どの健康指標にも認められなかった。 DEP への短期間曝露が、リスクのある COPD 患者で、全身性の炎症、血液凝固の活性、内皮機能不全や肺上皮傷害に関連しているという仮説に支持を与えていない。 リスクのある COPD 患者で、全身性の炎症、血液凝固の活性、内皮機能不全や肺上皮傷害に関連しているという仮説に支持を与える結果が得られなかった。
Carlsten <i>et al.</i> , 2007	DE	健康な非喫煙者 (男13人、中央値 24.8 歳、20.7~ 42.6 歳)	2時間 安静	PM2.5: 0 µg/m ³ 100 µg/m ³ 200 µg /m ³	<ul style="list-style-type: none"> D-dimer、vWFM、PAI-1、血小板 CRP (22 時間後のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> どの一次エンドポイントでも有意な変化は認められなかった。 DE (200 µg PM2.5/m³) 曝露によって 22 時間の PAI-1(繊維素溶解系を抑制)レベルが有意に減少した。 健康な被験者への DE 曝露は、一次的な pro-thrombotic エンドポイントに影響を与えなかった。 これらのデータは、DE-誘発性の pro-thrombotic 現象を支持していない。

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Mills <i>et al.</i> , 2007	DE	心筋梗塞患者 (男 20 人、平均 60±1 歳、現喫煙 者なし)	1 時間 間欠的運動(15 分 の中等度の運動と 安静の反復。分時 換気量 15L/min)	ろ過空気 DEP: 300 μg/m ³ NO ₂ : 1.01±0.01 ppm CO: 2.9±0.1 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 心筋虚血(Holter 心電計で ST 部の解析で定量化) 血管運動 線溶系機能 	<ul style="list-style-type: none"> 運動誘発の ST 部低下が、全ての患者でみられたが、DE への曝露中、虚血負荷がより大きく増加した(-22±4 対 -8±6 mv seconds, P<0.001) 各血管拡張剤で量依存性的の前腕の血流の増加がみられた。 DE 曝露による血管内皮依存性的の、または血管内皮に依存しない血管拡張は認められず、既存の血管運動機能不全を悪化させなかったが、内皮組織のプラスミノゲン活性化因子の急性遊離を減少させた。 DE への短期曝露は、冠動脈性心疾患患者で心筋虚血を促進し、内因性的の線溶能力を抑制した。この結果は、DE 曝露による虚血および血栓の機構を示唆しており、心血管系の悪影響と関連しているという観察を一部説明している可能性がある。
Törnqvist <i>et al.</i> , 2007	DE	健康な非喫煙者 (男 15 人、平均年 齢 26 歳; 18~38 歳)	1 時間 間欠的運動(15 分 間の安静と軽運動 (自転車エルゴメー タ)の反復)	ろ過空気 300 μg/m ³)	<ul style="list-style-type: none"> 前腕の血流量 心拍数と血圧 t-PA 濃度 プラスミノゲン活性化抑制因子タイプ 1 (PAI-1) 濃度 サイトカイン(TNF-α、IL-6) C-反応性蛋白 亜硝酸塩 血漿の抗酸化剤 細胞接着因子 (sICAM-1) 	<ul style="list-style-type: none"> 安静時の前腕の血流、血圧、および基礎的の線維素溶解マーカーは、各曝露後 24 時間で類似していた。DE は、血漿サイトカイン濃度を有意に増加させたが、アセチルコリン(p=0.01)およびブラジキニン(p=0.08)誘発の前腕の血管拡張を減少させるようだ。 内皮非依存的な血管拡張、またはブラジキニン誘発性の血漿中組織プラスミノゲンアクティベーターの遊離には差がなかった。 DEP の浮遊物は EPR 信号を発信するが、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)は、ディーゼルからの EPR 信号を抑制し、30.2%減少させた。
Peretz <i>et al.</i> , 2007	DE	健康な非喫煙者 (11 人、18~49 歳) 参加者 11 名のうち 8 人がろ過空気と DE の両方の曝露 を受けた。	2 時間	0 50 μg/m ³ 100 μg/m ³ 200 μg/m ³ (結果は 0,200 のデータのみを 用いている)	<ul style="list-style-type: none"> 末梢血単各細胞 (PBMCs) の遺伝子発現プロファイル 	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気と DE 曝露間との間に特異的な遺伝子の発現が認められた(p<0.05 で、1.5 倍以上の up-または down-regulation)。 特異的な遺伝子は、ろ過空気曝露群と DE 曝露群の間で明確な区別および炎症や酸化ストレスのような生物学的プロセスへの時間依存性的の影響を示した。

著者	曝露粒子	被験者	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Peretz <i>et al.</i> , 2008	DE	健康な非喫煙者 (男 8 人、女 2 人 平均 29.8 歳 (20-42 歳)) メタボリック症候 群の非喫煙者 (男 11 人、女 6 人 平均 38.5 歳 (20-48 歳))	2 時間 安静	目標値(測定平均値) 0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4.60) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (101.5)3 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (205.33)	<ul style="list-style-type: none"> 上腕動脈の直径 (BAd) エンドセリン カテコラミン 血管内皮依存性 FMD カテコラミンの前駆物質 ドーパミン ドーパミン代謝物 (DOPAC など) 	<ul style="list-style-type: none"> 曝露前後の BAd は、ろ過空気に比較して DE 曝露 (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) によって有意に減少した。 ET-1 の血漿レベルは、DE 曝露 (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 後に増加したが、ろ過空気では増加しなかった ($p=0.01$)。 DE による血漿カテコラミンや FMD への一貫した影響はみられなかった。
Carlsten <i>et al.</i> , 2008	DE	メタボリック症候 群の非喫煙 (男 10 人、女 6 人 中央値 39 歳、25 ~48 歳)	2 時間 安静	DE 0 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	<ul style="list-style-type: none"> D-dimer von Willebrand factor (vWF) plasmin activator inhibitor-1 (PAI-1) 	<ul style="list-style-type: none"> DE (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 曝露の 7 時間後に VMF の有意な減少がみられた。 健康な被験者で、PAI-1 の強い日周パターンが観察された。
Rundell and Caviston, 2008	ガソリン・エンジン由来の PM1	健康な非喘息の 非喫煙者 (男 15 名、平均 19.5 歳)	6 分 × 2 運動(自転車エルゴ メータ)	高 PM ₁ : 336,730 ± 149,206/cm ³ 396,200 ± 82,564/cm ³ 低 PM ₁ : 2,260 ± 500/cm ³	<ul style="list-style-type: none"> 平均心拍数 Work accumulated 	<ul style="list-style-type: none"> 平均心拍数: 低 PM₁ 試験と高 PM₁ 試験で、差が認められなかった Work accumulated: 一回目の試験では、低 PM₁ 試験と高 PM₁ 試験の間で Work accumulated に差がなかった。二番目の試験では、高 PM₁ 試験での Work accumulated は、低 PM₁ 試験 および高 PM₁(試験 3)より少なかった ($P=0.004$, $P=0.003$, $P=0.0008$; それぞれ)。 多くの都市環境における高い濃度の PM₁ の急性吸入は、運動能力を低下させる可能性がある。
Shah <i>et al.</i> , 2008	元素状炭素粒子	健康な非喫煙者 (男 8 人、女 8 人、 平均 26.9 歳、18 ~40 歳)	2 時間 間欠的運動(15 分 の運動 4 回: 分時 換気量 20 L/分/m ² 体表面積)	50.0 ± 3.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (数濃度 10.8 ± 1.7 × 10 ⁶ cm ⁻³)	<ul style="list-style-type: none"> 前腕血流再開後のピーク血流 reactive hyperemia (反応性充血) 静脈血漿の硝酸塩と亜硝酸塩の濃度レベル 	<ul style="list-style-type: none"> 虚血後の前腕血流再開後のピーク血流は、空気曝露後の 3.5 時間では増加したが、UFP では増加しなかった。 総血流は、ろ過空気と UFP 曝露で有意差なく、血压変化もなかった。 虚血後の最小抵抗(平均血压を前腕の血流で割る)は、空気では減少したが、UFP では減少しなかった。 静脈中の硝酸塩レベルは、空気曝露に比し炭素 UFP への曝露後有意に低かった。 静脈中の亜硝酸塩レベルは差がみられなかった。

その他への影響

著者	曝露粒子	被験者	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Rundell and Caviston, 2008	ガソリン・エンジン由来の PM ₁	健康な非喘息の非喫煙者 (男:15人、平均19.5歳)	吸入	6分×2運動 (自転車エルゴメータ)	高 PM ₁ 試験: 336,730±149,206/cm ³ 396,200±82,564/cm ³ 低 PM ₁ 試験: 2,260±500/cm ³	・平均心拍数 ・Work accumulated	<ul style="list-style-type: none"> 平均心拍数: 低 PM₁ 試験と高 PM₁ 試験で、差が認められなかった。 Work accumulated: 一回目の試験では、低 PM₁ 試験と高 PM₁ 試験の間で Work accumulated に差がなかった。二番目の試験では、高 PM₁ 試験での Work accumulated は、低 PM₁ 試験 および高 PM₁(試験3)より少なかった (P=0.004, P=0.003, P=0.0008;それぞれ)。 多くの都市環境における高い濃度の PM₁ の急性吸入は、運動能力を低下させる可能性がある。
Riedl et al., 2005	DEP	健康な非喫煙者のアトピー患者(女29人、男22人;18~55歳)	鼻内噴霧		DEP: 0.3mg/200µl-saline ×3(1日、13日、27日の3回) KLH: 0.1 10 1000 100,000 (µg/200µl-saline) 1回(0日) 100µg/200µl-saline *2(day14,28の2回) アジュバントとして投与	抗原特異的 IgG 生産量	<ul style="list-style-type: none"> KLH(keyhole limpet hemocyanin)を 0.1 µg、10 µg、1,000 µg、または 100,000 µg 量で鼻内噴霧したグループ別のアレルギー感作率は、それぞれ、0、100、57、および 11%であった。全ての被験者が、高用量グループで観察された最高レベルの抗原特異的 IgG を産生した。 これらの結果は、一次的アレルギー感作は、修正された非アレルギー性の免疫反応の誘発により初期の高レベルの呼吸器 Ag 曝露により予防される可能性の直接的な証拠を提供した。 Ag の量効果によって、DEP 曝露によるアレルギーのアジュバント効果を防止することができた。

引用文献

- Behndig, A.F., Mudway, I.S., Brown, J.L., Stenfors, N., Helleday, R., Duggan, S.T., Wilson, S.J., Boman, C., Cassee, F.R., Frew, A.J., Kelly, F.J., Sandstrom, T. & Blomberg, A. (2006) Airway antioxidant and inflammatory responses to diesel exhaust exposure in healthy humans. *European Respiratory Journal*, 27, 359-365.
- Blomberg, A., Tornqvist, H., Desmyter, L., Deneys, V. & Hermans, C. (2005) Exposure to diesel exhaust nanoparticles does not induce blood hypercoagulability in an at-risk population. *J Thromb Haemost*, 3, 2103-2105.
- Bosson, J., Barath, S., Pourazar, J., Behndig, A.F., Sandstrom, T., Blomberg, A. & Adelroth, E. (2008) Diesel exhaust exposure enhances the ozone-induced airway inflammation in healthy humans. *European Respiratory Journal*, 31, 1234-1240.
- Carlsten, C., Kaufman, J.D., Peretz, A., Trenga, C.A., Sheppard, L. & Sullivan, J.H. (2007) Coagulation markers in healthy human subjects exposed to diesel exhaust. *Thrombosis Research*, 120, 849-855.
- Carlsten, C., Kaufman, J.D., Trenga, C.A., Allen, J., Peretz, A. & Sullivan, J.H. (2008) Thrombotic markers in metabolic syndrome subjects exposed to diesel exhaust. *Inhalation Toxicology*, 20, 917-921.
- Gong, H., Jr., Linn, W.S., Clark, K.W., Anderson, K.R., Sioutas, C., Alexis, N.E., Cascio, W.E. & Devlin, R.B. (2008) Exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient ultrafine particles in Los Angeles. *Inhalation Toxicology*, 20, 533-545.
- Mills, N.L., Robinson, S.D., Fokkens, P.H., Leseman, D.L., Miller, M.R., Anderson, D., Freney, E.J., Heal, M.R., Donovan, R.J., Blomberg, A., Sandstrom, T., MacNee, W., Boon, N.A., Donaldson, K., Newby, D.E. & Cassee, F.R. (2008) Exposure to concentrated ambient particles does not affect vascular function in patients with coronary heart disease. *Environmental Health Perspectives*, 116, 709-715.
- Mills, N.L., Tornqvist, H., Gonzalez, M.C., Vink, E., Robinson, S.D., Soderberg, S., Boon, N.A., Donaldson, K., Sandstrom, T., Blomberg, A. & Newby, D.E. (2007) Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 357, 1075-1082.
- Peretz, A., Peck, E.C., Bammler, T.K., Beyer, R.P., Sullivan, J.H., Trenga, C.A., Srinouanprachnah, S., Farin, F.M. & Kaufman, J.D. (2007) Diesel exhaust inhalation and assessment of peripheral blood mononuclear cell gene transcription effects: an exploratory study of healthy human volunteers. *Inhalation Toxicology*, 19, 1107-1119.
- Peretz, A., Sullivan, J.H., Leotta, D.F., Trenga, C.A., Sands, F.N., Allen, J., Carlsten, C., Wilkinson, C.W., Gill, E.A. & Kaufman, J.D. (2008) Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo. *Environmental Health Perspectives*, 116, 937-942.
- Riedl, M.A., Landaw, E.M., Saxon, A. & Diaz-Sanchez, D. (2005) Initial high-dose nasal allergen exposure prevents allergic sensitization to a neoantigen.

Journal of Immunology, 174, 7440-7445.

- Rundell, K.W. & Caviston, R. (2008) Ultrafine and fine particulate matter inhalation decreases exercise performance in healthy subjects. *J Strength Cond Res*, 22, 2-5.
- Rundell, K.W., Slee, J.B., Caviston, R. & Hollenbach, A.M. (2008) Decreased lung function after inhalation of ultrafine and fine particulate matter during exercise is related to decreased total nitrate in exhaled breath condensate. *Inhalation Toxicology*, 20, 1-9.
- Samet, J.M., Graff, D., Berntsen, J., Ghio, A.J., Huang, Y.C. & Devlin, R.B. (2007) A comparison of studies on the effects of controlled exposure to fine, coarse and ultrafine ambient particulate matter from a single location. *Inhalation Toxicology*, 19 Suppl 1, 29-32.
- Shah, A.P., Pietropaoli, A.P., Frasier, L.M., Speers, D.M., Chalupa, D.C., Delehanty, J.M., Huang, L.S., Utell, M.J. & Frampton, M.W. (2008) Effect of inhaled carbon ultrafine particles on reactive hyperemia in healthy human subjects. *Environmental Health Perspectives*, 116, 375-380.
- Törnqvist, H., Mills, N.L., Gonzalez, M., Miller, M.R., Robinson, S.D., Megson, I.L., Macnee, W., Donaldson, K., Soderberg, S., Newby, D.E., Sandstrom, T. & Blomberg, A. (2007) Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176, 395-400.

動物実験

呼吸器に対する影響 (吸入曝露)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Jeong <i>et al.</i> , 2007 高野委員	アークステンレス鋼溶接煙	SD ラット、雄、6 週齢(1 週間後実験)、匹数不明	吸入(全身)	2 時間/日 × 1,15,30,60,90 日	56-76 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 鼻中隔の組織学的変化 粘液産生細胞の複合糖質のレクチン組織化学染色強度 	<ul style="list-style-type: none"> 2 時間曝露群: 鼻中隔の組織学的変化は認められなかった。 15 日曝露群: 僅かな上皮の破壊と粘液産生を観察 60 日曝露群: 上皮剥離が明らか。特に腹側で顕著。 90 日曝露群: 中隔腺の破壊、粘液の糖質組成の変動を観察。
Inoue ら (2007a) 青柴委員	ナノ粒子	ICR マウス、雄、6 週齢、LPS 肺炎症	吸入(全身)	5 時間	0(3.6 ± 2.33), 15(15.37 ± 2.26), 36(36.35 ± 2.56), 169(168.84 ± 6.14) μg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> BALF の総細胞数、好中球数、マクロファージ数 肺組織の炎症誘発性サイトカイン(IL-1β、TNF-α、MIP-1α、MCP-1、KC)濃度、多核白血球数 血中フィブリノゲン、vWF 濃度、C タンパク質活性 in vitro 実験: 多核白血球走化性(Chemotaxis)活性、IL-1β、KC 産生量 	<ul style="list-style-type: none"> ナノ粒子単独曝露: 影響なし。 LPS 気管内注入マウスへのナノ粒子曝露(24 時間後): <ul style="list-style-type: none"> (1) LPS による好中球性炎症を濃度依存性に増強; (2) LPS による肺の好中球遊走活性を増強; (3) LPS による肺の TNFα 発現を増強。 (4) LPS による全身性の炎症(フィブリノーゲン濃度)、凝固活性の変化には影響なし。 以上により、ナノ粒子の急性曝露は LPS による肺の炎症を増強する。
Seagrave <i>et al.</i> , 2008 安達委員	<ul style="list-style-type: none"> ガソリンエンジン排気(GEE) ろ過(F)GEE 模擬石炭排気下流大気(SDCA: 石炭 CALS, PRB) 舗装道路ダスト(RD) 	SD ラット、雄、8-10 週齢(到着時、2 週間後使用)	吸入(鼻部)	6 時間	PM 濃度単位: μg/m ³ GEE: 59 FGEE: 2.4 高濃度 RD: 954 低濃度 RD: 306 SDCA(CALS 灰含有高): 1072 (CALS, 低): 325 (PRB, 高): 1070 (PRB, 低): 317	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能: 呼吸回数、一回換気量、分時換気量、Penh 肺、心臓、肝臓の酸化反応: 化学発光回数、TBARS 濃度 BALF 中のマクロファージ数、多核白血球(PMN)数 	<ul style="list-style-type: none"> 曝露物質毎に酸化ストレス指標の違いがみられる。 酸化ストレス指標と、炎症の程度(BAL 細胞数で評価)とは直接は関連しない。 物理的、化学的に異なる特性の大気には、影響の違いがあることを示した。 粒子または曝露物質の相互評価で対照のデータがない。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Ito <i>et al.</i> , 2008 局委員	CAPs	Wistar Kyoto ラット、雄、 13-14 週齢(実 験時)	吸入	4.5 時間/日 × 0,1,4 日	0.6-1.5mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 心組織・肺組織の CYP1A1、CYP1B1、ヘムオキシゲナーゼ(HO)-1 肺組織の TNF-α、IL-1β、ACE、ET-1 心組織の ET-1、ETA 受容体、AT1 受容体、ACE、ANP、BNP、TNF-α、IL-1β mRNA 発現 曝露前後の血圧、心拍数の変化 肺・心臓重量 	<ul style="list-style-type: none"> 累積曝露量(CW)と CYP1B1、CYP1A1 の発現:肺と心臓で有意の正の相関。 CW と HO-1 の発現:心臓で有意の正の相関。 CW と心臓の ET-1、ETA receptor、IL-β の発現は正相関だが AT1、ACE、ANP、BNP、TNF α は相関性が見られなかった。 ETA と平均血圧との間に弱い正相関がみられた。
Niwa <i>et al.</i> , 2008 高野委員	CB	SD ラット、性 別不明、6 週 齢	吸入 (全身)	6 時間/日 × 5 日/週 × 4 週	15.6 ± 3.5mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 組織内 CB(電子顕微鏡) 血圧、心拍数 血中の単球遊走因子(MCP-1)、IL-6、C 反応性タンパク質、8-OHdG 濃度 赤血球数、白血球数、血小板数 肺における Ccl2、IL-6 の mRNA 発現濃度 	<ul style="list-style-type: none"> 電子顕微鏡による検索:肺内への CB 粒子の取り込みを観察。肝臓、脾臓、腹部大動脈の血管内皮には観察されなかった。 血圧は CB 曝露 14、28 日後、心拍数は 14 日後に上昇した。 血中の単球遊走因子(MCP-1)、IL-6、C 反応性タンパク質は CB 曝露 30 日後に上昇、8-OHdG 濃度や赤血球数、白血球数、血小板数には変化は認められなかった。 肺における Ccl2、IL-6 の mRNA 発現濃度は CB 曝露 28 日後に上昇していた。
Zijlstra <i>et al.</i> , 2007 川本委員	ヘミン	A/J マウス、 雌、8-10 週齢	吸入	5 分/回 × 2,4,6 回	エアロゾル曝露 1 回あたり粒子 15mg(ヘミン、イ ヌリン、ローダミ ン B9.45mg,NaCl5. 55mg) 同じ実験装置、 条件で得られた 濃度:0.02%	<ul style="list-style-type: none"> HO-1(heme oxygenase 1) 発現量 	<ul style="list-style-type: none"> 中和 NaOH 溶液噴霧乾燥による粒子曝露により肺 HO-1 の発現が量依存性に増加した。

呼吸器に対する影響 (気管内投与 その他の曝露方法)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	健康影響指標	概要
Han <i>et al.</i> , 2008 青柴委員	カーボンナノチューブ(CNT)	C57Bl マウス、雌、10週齢(実験時)	咽頭吸引	20 μ g 単回	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の細胞数、多核白血球数、BALF 中のタンパク質、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、腫瘍壊死因子(TNF-α)、IL-1β、ムチン、サーファクタントタンパク質 D(SP-D)濃度 肺組織中のスーパーオキシジスムターゼ 血清中の 8-イソプラスタン(isoprastane) 血清・BALF・肺組織中のマロンジアルデヒド(TBARS として) 	<ul style="list-style-type: none"> CNT または PBS の咽頭吸入 12 時間後に O₃ を 3 時間曝露し、5、24 時間後に観察した。 CNT は肺に炎症と傷害を引き起こした。 O₃ 曝露は空気曝露に比べ、CNT による炎症細胞数、LDH、ムチン産生の増加を抑制した。 CNT と O₃ の肺の曝露影響には交叉耐性があることが報告された。
Battelli ら (2008) 青柴委員	シリカ(SiO ₂)	SD ラット、雄、CYP1A1、CYP2B1 誘導	気管内投与	(1): 0, 20mg(第 1 日) (2): 0, 20mg(第 1 日) (3): 0, 5, 10, 20mg(第 1 日)	<ul style="list-style-type: none"> (1),(2),(3): 免疫組織化学: 単位面積あたり CYP1A1 発現細胞数、EROD(7-ethoxyresorufin O-deethylase)、ECOD(ethoxyresorufin O-deethylase)、PROD(7-pentoxeresorufin O-deethylase)活性 (2): cytokeratin 8 発現領域比率、CYP1A1 発現比率 (3): 肺組織変化: 変化の程度(0:なし 5: 重度)、規模(0:なし 5:広範)をスコア化 	<ul style="list-style-type: none"> シリカまたは PBS を気管内投与し、CYP1A1 誘導剤(NF、Day 12)、CYP2B1 誘導剤(PB、Day12、Day14)またはトウモロコシ油を腹腔内注射後、Day15 に肺を摘出し、観察した。 シリカの気管内投与は、II 型肺胞上皮細胞を増殖させた。 シリカは CYP2B1 の活性を低下させ、NF による CYP1A1 の誘導を抑制した。 シリカの抑制作用には濃度依存性はなかった。
Warheit ら (2007) 高野委員	M5 繊維(粒子、長繊維)、結晶性シリカ(Q)、カルボニル鉄(CI)	CrI:CD(SD) IGS BR ラット、雄、約 8 週齢(実験開始時)	気管内投与	M5 粒子: 0.5、0.75mg/kg M5 長繊維、Q: 1、5 mg/kg CI: 5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の総細胞数、好中球数、乳酸デヒドロゲナーゼ、アルカリホスファターゼ、タンパク質 肺重量 肺実質組織、気道の細胞増殖率(BrdU を取り込み免疫染色を受けた細胞の比率) 肺組織病理学的観察 	<ul style="list-style-type: none"> M5 粒子、M5 長繊維、CI 粒子の投与は、軽度の気道炎症を一過性に惹起する。 Q 粒子投与(陽性対照)により、好中球を主体とする気道炎症や傷害、繊維化が濃度依存性をもって観察された。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	健康影響指標	概要
Wegesser and Last, 2008 小林委員	粗大粒子 (PM10-2.5)	BALB/c マウス、雄、8-10 週齢(1 週間後実験)	気管内投与	25、50 μ g	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球数 BALF 中の MIP-2 	<ul style="list-style-type: none"> 50 μg 投与:6 時間後には BALF 中の総細胞数、好中球数が、3 時間後には MIP-2 が有意に増加した。 各指標は投与量や投与後の時間に依存し変化した。 加熱によりエンドキシンの作用を失わせた非溶解性画分でも同様の結果が観察された。 以上より、粗大粒子の炎症惹起作用には、エンドキシンは関与せず、粗大粒子の非溶解性画分の成分が関係していることが示された。
Yasuda ら (2008) 小林委員	DEP	ICR マウス、雄、5 週齢(実験時)	気管内投与	500 μ g	<ul style="list-style-type: none"> BALF、肺組織(5 領域についてカウント)中の好中球数 肺組織中の IL-1β、MIP(macrophage inflammatory protein)-1α、MIP-2、MCP(monocyte chemoattractantprotein)-1 発現量 肺組織中の VCAM (vascular cell adhesion molecule) -1、ICAM(intercellular adhesion molecule)-1、nitrotyrosine、HEL(N-(hexanonyl) lysine)、HNE(4-hydroxy-2-nonenal)、8-OHdG(hydroxyguanosine)産生の有無 血清中の VCAM -1 発現量 肺組織中の TBARS 産生量 	<ul style="list-style-type: none"> DEP の気管内投与により誘発される肺傷害に対する、ポリフェノールで抗酸化作用のあるカカオプロアントシアニジン(CP)含有食餌の効果を検討した。 1%の CP は DEP による肺傷害(好中球の浸潤と浮腫)を抑制した。 免疫組織学的解析により、CP は DEP による VCAM-1、ICAM-1 の発現増加や nitrotyrosine、HEL、HNE、8-OHdG 産生を抑制することが見出された。 CP は DEP による活性酸素種増加を抑制することが見出された。 以上より、CP は酸化ストレスや接着分子の発現を低下させることで、DEP により誘発される肺傷害を抑制することを示唆した。
Inoue ら (2007b) 青柴委員	カーボンナノ粒子	ICR マウス、雄、6-7 週齢、OVA 感作	気管内投与	NP:50 μ g を 1 回/週 \times 6 週間投与 OVA:1 μ g 1 回/2 週 \times 6 週間投与	<ul style="list-style-type: none"> 気道/肺のコリン作用性収縮筋反応性: 単コンパートメントモデル(スナップショット法):気道系抵抗(R:resistance)、コンプライアンス(C:compliance)、弾性(E:elastance) 定常モデル(FOT 法):ニュートン抵抗(Rn)、組織 damping(G)、組織弾性(H) 肺の Muc5ac の mRNA 発現量 	<ul style="list-style-type: none"> カーボンナノ粒子投与は、OVA 存在下(非存在下でも一部)で、メサコリンによる気道収縮反応を増強させた。 カーボンナノ粒子投与は、OVA 存在下での MUC5ac の発現を増強させた。 以上より、カーボンナノ粒子は特に抗原(OVA)存在下のコリン作動性気道収縮を悪化させることが示された。 カーボンナノ粒子の粒径(14 nm、56 nm)による影響の違いは認められなかった。

循環器

循環器に対する影響 (吸入曝露)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Ito <i>et al.</i> , 2008 局委員]CAPs 横浜根岸	Wistar Kyoto ラット、雄、 13-14 週齢(実 験時)	吸入	4.5 時間/日 × 0.1, 4 日	0.6-1.5mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 心組織・肺組織の CYP1A1、CYP1B1、ヘムオキシゲナーゼ(HO)-1、肺組織の TNF-α、IL-1β、ACE、ET-1、心組織の ET-1、ETA 受容体、AT1 受容体、ACE、ANP、BNP、TNF-α、IL-1β mRNA 発現 曝露前後の血圧、心拍数の変化 肺・心臓重量 	<ul style="list-style-type: none"> 累積曝露量(CW)と CYP1B1、CYP1A1 の発現:肺と心臓で有意の正の相関があった。 CWとHO-1の発現:心臓で有意の正の相関。 CWと心臓の ET-1、ETA receptor、IL-β の発現は正相関だが AT1、ACE、ANP、BNP、TNFα は相関性が見られなかった。 ETA と平均血圧との間に弱い正相関がみられた。
Niwa <i>et al.</i> , 2008 高野委員	CB	SD ラット、性 別不明、6 週 齢	吸入(全身)	6 時間/日 × 5 日/週 × 4 週	15.6±3.5mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 組織内 CB(電子顕微鏡) 血圧、心拍数 血中の単球遊走因子(MCP-1)、IL-6、C 反応性タンパク質、8-OHdG 濃度 赤血球数、白血球数、血小板数 肺における Ccl2、IL-6 の mRNA 発現濃度 	<ul style="list-style-type: none"> 電子顕微鏡による検索:肺内への CB 粒子の取り込みを観察した。肝臓、脾臓、腹部大動脈の血管内皮には観察されなかった。 血圧は CB 曝露 14、28 日後、心拍数は 14 日後に上昇した。 血中の単球遊走因子(MCP-1)、IL-6、C 反応性タンパク質は CB 曝露 30 日後に上昇、8-OHdG 濃度や赤血球数、白血球数、血小板数には変化は認められなかった。 肺における Ccl2、IL-6 の mRNA 発現濃度は CB 曝露 28 日後に上昇していた。
Sun <i>et al.</i> , 2008 川本委員	CAPs	ApoE ^{-/-} マウ ス、雄、6 週齢 (購入時。10 週 間以上給餌 後、曝露)	吸入(全身)	6 時間/日 × 5 日/週 × 6 ヶ月	85 μ g/m ³ (6 ヶ月間 の補正平均 15.2 μ g/m ³) バックグラウンド: 10.6±3.4 μ g/m ³	<ul style="list-style-type: none"> アテローム性動脈硬化: プラーク面積比 免疫組織化学分析(病変 染色陽性面積比として定 量化):大動脈の組織因子 (TF)発現、CD68 発現 (in vitro: TF タンパク質発 現、活性) 	<ul style="list-style-type: none"> ApoE^{-/-}マウスに PM_{2.5} を 85μg/m³ を 6 時間/ 日 × 5 日/週 × 6 ヶ月間吸入曝露した。 大動脈弓のプラーク形成が正常空気曝露群 に比べて増大した。プラークの組織因子(TF) 発現と CD68 発現も上昇していた。 PM_{2.5} 曝露によるプラーク形成と TF 発現は曝 露前に高脂肪餌を摂取した ApoE^{-/-}マウスに おいてのみ有意差が認められ、普通食の ApoE^{-/-}マウスでは認められなかった。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Anselme <i>et al.</i> , 2007 局委員	DEP	Wistar ラット, 雄、10週齢(冠 動脈結紮時。 3ヵ月後実 験)、慢性虚血 性心不全ラッ ト/健常ラット	吸入(全身)	3 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気 ・ DEP: 0.5mg/m³ + NO₂(1.1ppm) + CO(4.3ppm) + 炭化水素(7.7ppm) から構成される DEP (混雑した都市道路に いる車内に類似した濃度)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心電図による期外収縮数 ・ RMSSD ・ 平均 RR 間隔 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ディーゼル排気に冠動脈閉塞慢性心不全ラット、正常ラットを曝露した。 ・ 冠動脈閉塞慢性心不全ラットでは曝露直後から、また曝露後もしばらく期外収縮が頻発した。 ・ HRV は曝露開始初期にどちらのラット群でも減少がみられたことから、HRV の減少は不整脈増加の原因ではない。
Knuckles <i>et al.</i> , 2008 安達委員	(1)吸入:DE (2)Ex vivo : DE、DE の VOC 成分	C57BL/6 マウス、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 吸入 (全身) ・ ex vivo (摘出血管を被験物質溶解液に曝露) 	4 時間	350 µg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血管収縮(ET-1、NONOate 濃度依存性) ・ 筋原性緊張(myogenic tone=各管腔圧下における通常と無 Ca の生理食塩水管腔直径の差) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大気汚染が心血管系障害を発生させるメカニズムを明らかにするために、DE が内皮性 NO 合成酵素(eNOS)のアンカップリング(非共役)を介して動脈と静脈の収縮を増強するという仮説を検証した。 ・ 腸間膜静脈への ex vivo 曝露、マウスへの全身曝露後の腸間膜静脈および動脈などを観察した。 ・ 静脈は ex vivo でも in vivo でも内皮機能不全を起し、それは動脈よりも強い傾向が認められた。これらは DE 成分が eNOS のアンカップリングを介していると思われる結果であった。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Tankersley <i>et al.</i> , 2008 安達委員	CB	C57BL/6 マウス、C3H/HeJ マウス、B6C3F1 マウス、雄、18,28 月齢、老化促進マウス	吸入	3 時間/日 × 連続 2 日/週 × 2 週	PM _{2.5} 401 ± 46 µg/m ³ PM ₁₀ 553 ± 49 µg/m ³	<p>(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> 心エコー(各群、各月齢 15 匹):心拍数(HR)、左室拡張終期径(LVEDD)、左室収縮終期径(LVESD)、拡張終期後部壁厚(PWTED)、短縮率(FS:LVESD、LVEDD から算出)、相対壁厚(RWT:PWTED、LVEDD から算出) 血行力学指標(各群 28 ヶ月齢 4 匹):左右心室の収縮期血圧、拡張期血圧、dP/dt、弛緩時間、全身動脈圧、右心房圧、拡張終期容積、収縮終期容積、PWRmax/EDV、駆出率(EF)、心拍数、拍出量、肺動脈収縮期圧、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧、肺血管抵抗 NOS3 活性(各群、各月齢 5 匹):左室組織 Ca²⁺依存、Ca²⁺独立のシトルリン(citrulline)産生量 心組織、心筋細胞の MMP(matrix metalloproteinase)活性 ROS:左室組織のルミノール活性(L-NAME 添加/非添加、GW274150 添加/非添加)、ニトロチロシン発現量 全心組織 PKG-1 活性 心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) mRNA 発現量 <p>(2)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血行力学指標:左心室 EF、dP/dtmax/IP、弛緩時間 NOS3 活性: Ca²⁺依存、Ca²⁺独立のシトルリン(citrulline)産生量 ROS:ルミノール活性(L-NAME 添加/非添加) 全心組織 PKG-1 活性 	<ul style="list-style-type: none"> 粒子への曝露が心機能に悪影響を与え、老化によって促進されることが知られていることから、老化促進マウスへの PM 曝露によって特徴的に心機能が変化するという仮説を検証している。 老化促進マウスでは、急性の PM 曝露によって心筋収縮能が減少し、この低下は非共役 NOS と結び付いた活性酸素種の産生増加と同時に起こる。

循環器に対する影響 (気管内投与 その他の曝露方法)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	健康影響指標	概要
Cozzi <i>et al.</i> , 2007 藤巻委員	CAPs Chapel Hill, NC で捕集	ICR マウス, 雄、6-10 週齢	気管内投与	100μg	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中細胞数 ・ 血小板数 ・ 血漿中のフィブリノゲン濃度 ・ CD41 蛍光強度 ・ 血漿中の溶解性 P-selectin 濃度 ・ 血漿中のトロンビン・抗アンチトロンビン(TAT) ・ 組織因子経路阻害剤(TFPI) ・ プラスミノゲン活性化因子阻害剤(PAI-1)濃度 ・ 出血時間 	<ul style="list-style-type: none"> ・ マウスに CAPs を気管内投与して、血液凝固系への影響メカニズムを検討した。 ・ マウス血液中の血小板の増加、血漿中のフィブリノゲン、可溶性 P セレクチン、プラスミノゲン活性化阻害因子の増加、tissue factor pathway inhibitor の抑制が報告されている
Yan <i>et al.</i> , 2008 川本委員	DEP	SD ラット、雄、 年齢不明、 ISO による心 筋傷害誘発/ 健全	気管内投与	250μg	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心エコーによる機能的収縮率 (FS%) = $100 \times [LVDd - LDVs] / LVDs$、 ・ 左室拡張終期径(LVDd) ・ 左室収縮終期径(LDVs) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEP の気管内投与による機能的収縮率(FS%)、左室拡張終期径(LVDd)の障害が心エコーにより確認された。 ・ 左室機能の低下は ISO(isoproterenol)による心筋傷害誘発ラットで大きかった。
Prisby <i>et al.</i> , 2008 局委員	フェナントレン キノン(PQ)	F344 ラット、 雌、6,14,24 月 齢/雄、6,24 月 齢	<i>in vitro</i> (大腿栄養動 脈(PNA))		<ul style="list-style-type: none"> ・ 大腿栄養動脈の血管拡張能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PQ への曝露によって 6 ヶ月齢雄、24 ヶ月齢の雄、雌で血管拡張反応が抑制された。 ・ 6 ヶ月齢の雌では卵巣除去によって雄と同様な抑制効果が出現した。 ・ PQ には血管拡張を阻害する作用が高齢者や閉経後の女性に起こりうることを示唆する。 ・ PQ が ACh に対する大腿動脈拡張能に影響を及ぼすことを明らかにした。

その他の影響 (吸入曝露)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Kleinman <i>et al.</i> , 2008 川本委員	CAPs ロサンゼルス 中心部の高速 道路近くで採 取	ApoE ^{-/-} 、 C57BL/6J マウス、 雄、6週齢	吸入(全身)	5時間/日 ×3日/週 ×6週	清浄空気 CAP4: 30.4μg/m ³ CAP15: 114.2μg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 核内 NF-κB、AP-1 活性 GFAP(グリア細胞繊維性酸性タンパク質) 発現 MAP キナーゼ (ERK、p38、JNK、IκB) 発現とリン酸化活性比 	<ul style="list-style-type: none"> ApoE^{-/-}マウスに CAPs を反復吸入曝露し、最終曝露 24 時間後に脳組織を採取した。 脳皮質の核内 NF-κB、AP-1 活性は濃度依存性に増加した GFAP と pJNK/JNK は対照群に比べ CAP4 で有意に上昇したが、CAP15 では上昇しなかった。
Alessandri <i>et al.</i> , 2008 藤巻委員	UFP (<100 nm)	BALB/c マウス、雌、5-7 週齢、OVA 感作	吸入	1 時間 (第 80 日)	0.2 mg/ m3	<ul style="list-style-type: none"> 気道反応亢進: Penh BALF:好中球数、好酸球数、リンパ球数、総タンパク質 気道部位別の粒子沈着比率 	<ul style="list-style-type: none"> 超微小粒子がアレルギー性の気道炎症増悪に関わることが示唆されているので、抗原感作と微小粒子の呼吸器への沈着との関連について検討した その結果、抗原の初期感作とチャレンジに分けて粒子の沈着を比較すると、抗原感作群では非感作群に比べ沈着率の増加がみられたが、チャレンジの有無では差はみられなかった。 抗原感作による沈着の増加は肺全体の試料でみられたが、気道や肺胞などの部域での比較では、沈着量に差はみられなかった。
Thomson <i>et al.</i> , 2007 藤巻委員	都市大気粒子	F344 ラット、雄、年齢不明	吸入(鼻部)	4 時間	0, 5, 50mg/m3	<ul style="list-style-type: none"> 脳内のエンドセリンシステム遺伝子 (ET-1) の RNA レベル 	<ul style="list-style-type: none"> ラットを用いて EHC-93 粒子、あるいはオゾンで鼻部曝露して、下垂体と大脳半球での血管作用性因子の反応についてリアルタイム PCR 法で検討した。 オゾン曝露によって大脳半球における preproET-1 mRNA、下垂体における preproET-1、ET-3 ECE-1 mRNAs の発現を増加した。 大脳半球における iNOS mRNA は、オゾン曝露直後は減少したが、24 時間後には増加がみられた。 粒子のみでは TNF-α mRNA の発現抑制が大脳半球でみられ、下垂体では、オゾンと粒子の曝露で TNF-α mRNA の発現抑制がみられた。
Liu <i>et al.</i> , 2008 藤巻委員	DEP	BALB/c マウス、雌、11 週齢(感作時)、A.Fumigatus 感作	吸入	DEP: 5 時間/日 ×3 週間	平均 1.28μg/m3	<ul style="list-style-type: none"> 血清中 IgE 濃度 BALF 中、マクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球の数 IFN-γ プロモータ、CD4+T 細胞中 IL-4 のメチル化率 	<ul style="list-style-type: none"> BALB/c マウスに DEP と <i>Aspergillus fumigatus</i> アレルゲンを投与し、脾臓細胞におけるサイトカイン遺伝子のメチル化について調べた。 DEP、あるいはアレルゲンによる IgE 抗体価の上昇と IFN-γ プロモーターの高メチル化、IL-4 プロモーターの低メチル化との相関が認められた。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Mani <i>et al.</i> , 2007 藤巻委員	フライアッシュ	Wistar ラット、雄、3 月齢	吸入 (全身、鼻部)	4 時間/日 × 5 日/週 × 28 日	14.4 ± 1.77mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> 肺、肝臓、腎臓重量 組織中の金属 (Cd, Cr, Cu, Mn, Pb) 濃度 血清酵素(アルカリホスファターゼ(ALP)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT))活性 組織病理学的観察 	<ul style="list-style-type: none"> ラットを用いてフライアッシュを吸入曝露し肺、肝臓、腎臓、血液における影響について検討した。 フライアッシュに含まれる重金属類の組織分布の違い、血清中のアルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの活性増加が認められた。
Muttill <i>et al.</i> , 2007 小林委員	抗結核薬+ ポリ乳酸	Swiss マウス、雌、年齢不明(22-25g)	吸入(鼻部) 気管内投与 経口投与 心臓内投与	30 秒	不明(粒子 10mg を吸入用チャンバー内で流体化)	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の細胞数、蛍光強度による細胞数 血清、肺マクロファージ細胞内の薬濃度 	<ul style="list-style-type: none"> 抗結核(TB)剤含有マイクロ粒子の乾燥粉末の吸入は結核菌が居て増殖する肺胞マクロファージを対象とする化学療法として妥当か検討した。 イソニアジドとリファブチンとポリ乳酸(L-PLA) 1:2 を含む溶液を噴射乾燥した。薬物含量と in vitro の放出は HPLC、放出の挙動は示差走査熱量測定器(DSC)、粒径はレーザー散乱、エアロゾルの性状はカスケードインパクトで測定した。マイクロ粒子の曝露は吸入用装置か気管内投与で行った。薬物溶液は経口か心臓内投与を行った。フローサイトメトリーと HPLC でマクロファージの性状や薬物量を測定した。 マイクロ粒子の薬物含量は約 50%(w/w)、粒径約 5µm でエアロゾルの性状 (MMAD=3.57 µm, 幾何標準偏差(GSD)=1.41 µm, 微細粒子画分(FPF<4.6µm =78.91+/-8.4%))を持つ粒子で収率>60%であった。 含有薬物は in vitro では約 70%が 10 日以内に放出された。吸入マイクロ粒子の標的細胞はマクロファージで上皮細胞でなかった。 マイクロ粒子吸入の場合マクロファージ中の薬物濃度は薬物溶液で曝露されたときの約 20 倍であった。これらのことからマイクロ粒子は肺のマクロファージに薬物を到達させるに適当であると見られた。

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	曝露濃度	健康影響指標	概要
Oldham and Robinson, 2007 小林委員	球形粒子	Balb/c マウス、雄、117 日齢、OVA 感作	吸入を想定	換気量 25、125 mL/分	1 g/cm ³ (Oldham & Phalen, 2002 より)	・ 気管・気管支、肺への沈着率	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粒子の沈着量の予測のため喘息モデルとして幅広く使われている感作 Balb/c マウスモデルを用い気管・気管支と肺領域の解剖学的情報を提供することを目的とした。 ・ 感作 Balb/c マウスモデルの気管・気管支の気道の形態は3つの肺の鋳型を用いた。おのおのの肺葉の終末細気管支の分岐数の分布はおのおのの気道の固有の binary number を割り当てることにより決定した。この手法により終末細気管支までの行程の長さの中央値が決められる。 ・ 全体で25の気道の終末細気管支までの行程において気道長、径、分岐角度の中央値がおのおのの肺の鋳型で測定された。これらの 25 の気道はおのおのの鋳型において長さの中央値をもとにすると6の肺葉に比例して分布していた。 ・ 気道長、径、おのおのの分岐における分岐角度は気管・気管支の解剖学的モデルにおける典型的な行程をつくるために平均された。肺の気道モデルも 0.2-10microm の粒子の沈着を予測するため同様につくられた。粒子の沈着率は in vivo で測定された沈着と整合していた。

その他の影響 (気管内投与 その他の曝露)

著者	曝露粒子	実験動物	曝露方法	曝露条件	健康影響指標	概要
Zanchi <i>et al.</i> , 2008 川本委員	ROFA	Wistar ラット、雄、45 日齢	鼻腔内投与 (i.n.)	20 μ g \times 30 日	<ul style="list-style-type: none"> 運動影響:運動活動(外周部歩行回数、直立回数)、探索行動(外周部歩行回数+中心部歩行回数+直立回数) 感情への影響:中心部歩行回数、グルーミング回数、糞便数 線条体、小脳の MDA (malondialdehyde) 量 (TBARS 量を表す指標) 	<ul style="list-style-type: none"> 線条体と小脳の脂質過酸化が認められた。 外周部歩行回数と探索行動の減少を認めた。 脂質過酸化は N-acetylcysteine の点滴投与により抑えられたが、運動低下は N-acetylcysteine の点滴により変化しなかった。
Wallenborn <i>et al.</i> , 2007 局委員	ROFA	WKY ラット、雄、12-15 週齢(1 週間後実験)	気管内投与	0、8.33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 肺、血漿、心臓、肝臓に存在する元素状金属 (SiO₂、V、Al、Fe、Ni、Zn、Pb、Ba、Cu、Co、Mn、Cr、Sr) 肺副葉重量 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 気管内投与の 4 時間後および 24 時間後における金属の臓器分布を調べた。 金属の水溶性(難溶性)と肺における残存性との間に相関性がある。難溶性が高い SiO₂、Pb、Al、Fe、V、Cr、Ni は 24 時間後の肺における残存性が高いが、15~40%の残存率であり、多くは肺から血液などに移行している。 V、Ni、Zn など多くの金属は 4 時間後の方が 24 時間後よりも血漿や心臓などの臓器で分布が高いため、肺から血中への移行は速やかに起こることが示唆される。 V や Ni の 4 時間後の心臓における分布量は約 60ng/g tissue、25 ng/g tissue であった。なお、V、Ni、の推定投与量はそれぞれ約 110μg/rat、60μg/rat である。
Nemmar and Inuwa, 2008 安達委員	DEP	Wistar-Kyoto ラット、雄、16 週齢	静脈投与, in vitro	<ul style="list-style-type: none"> 0.02mg/kg 0.1mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> 単球数、顆粒球数、リンパ球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン濃度 肺、左心室絶対容積 肺単位容積あたり肺胞表面積(表面積密度)、肺組織中の肺胞容積密度、肺胞総表面積、肺胞間壁厚、肺組織単位表面積あたり肺胞数 左心室表面積密度、左心室毛細血管総表面積、左心室毛細血管長密度、左心室毛細血管長 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入された ultrafine particles が短期的に呼吸器および心血管死亡と結びついているということの発症機構を明らかにする目的でラットの尾静脈から DEP(Tween80 で分散、超音波処理)を投与し、48 時間後の血液と肺組織を観察した。 in vitro で新鮮血と DEP(5μg/ml)を 30 分間インキュベートし、血球を電子顕微鏡で観察した。 0.02mg/kg では、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下、領域あたり肺胞数の減少が統計学的に有意であった。 0.1mg/kg では、単球数の増加、顆粒球数の増加、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下、肺胞壁厚の増加、領域あたり肺胞数の減少が統計学的に有意であった。

引用文献

- Alessandrini, F., Semmler-Behnke, M., Jakob, T., Schulz, H., Behrendt, H. & Kreyling, W. (2008) Total and regional deposition of ultrafine particles in a mouse model of allergic inflammation of the lung. *Inhalation Toxicology*, 20, 585-593.
- Anselme, F., Lorient, S., Henry, J.P., Dionnet, F., Napoleoni, J.G., Thuillez, C. & Morin, J.P. (2007) Inhalation of diluted diesel engine emission impacts heart rate variability and arrhythmia occurrence in a rat model of chronic ischemic heart failure. *Archives of Toxicology*, 81, 299-307.
- Cozzi, E., Wingard, C.J., Cascio, W.E., Devlin, R.B., Miles, J.J., Boffending, A.R., Lust, R.M., Van Scott, M.R. & Henriksen, R.A. (2007) Effect of ambient particulate matter exposure on hemostasis. *Transl Res*, 149, 324-332.
- Han, S.G., Andrews, R., Gairola, C.G. & Bhalla, D.K. (2008) Acute pulmonary effects of combined exposure to carbon nanotubes and ozone in mice. *Inhalation Toxicology*, 20, 391-398.
- Ito, T., Suzuki, T., Tamura, K., Nezu, T., Honda, K. & Kobayashi, T. (2008) Examination of mRNA expression in rat hearts and lungs for analysis of effects of exposure to concentrated ambient particles on cardiovascular function. *Toxicology*, 243, 271-283.
- Jeong, G.N., Jo, U.B. & Yu, I.J. (2007) Changes of glycoconjugate expression in nasal respiratory mucosa of rats exposed to welding fumes. *Inhalation Toxicology*, 19, 987-995.
- Kleinman, M.T., Araujo, J.A., Nel, A., Sioutas, C., Campbell, A., Cong, P.Q., Li, H. & Bondy, S.C. (2008) Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicology Letters*, 178, 127-130.
- Knuckles, T.L., Lund, A.K., Lucas, S.N. & Campen, M.J. (2008) Diesel exhaust exposure enhances vasoconstriction via uncoupling of eNOS. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230, 346-351.
- Liu, J., Ballaney, M., Al-alem, U., Quan, C., Jin, X., Perera, F., Chen, L.C. & Miller, R.L. (2008) Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicological Sciences*, 102, 76-81.
- Mani, U., Prasad, A.K., Suresh Kumar, V., Lal, K., Kanojia, R.K., Chaudhari, B.P. & Murthy, R.C. (2007) Effect of fly ash inhalation on biochemical and histomorphological changes in rat liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 68, 126-133.
- Muttill, P., Kaur, J., Kumar, K., Yadav, A.B., Sharma, R. & Misra, A. (2007) Inhalable microparticles containing large payload of anti-tuberculosis drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32, 140-150.
- Nemmar, A. & Inuwa, I.M. (2008) Diesel exhaust particles in blood trigger systemic and pulmonary morphological alterations. *Toxicology Letters*, 176, 20-30.
- Niwa, Y., Hiura, Y., Sawamura, H. & Iwai, N. (2008) Inhalation exposure to carbon black induces inflammatory response in rats. *Circ J*, 72, 144-149.

- Oldham, M.J. & Robinson, R.J. (2007) Predicted tracheobronchial and pulmonary deposition in a murine asthma model. *Anat Rec (Hoboken)*, 290, 1309-1314.
- Prisby, R.D., Muller-Delp, J., Delp, M.D. & Nurkiewicz, T.R. (2008) Age, gender, and hormonal status modulate the vascular toxicity of the diesel exhaust extract phenanthraquinone. *J Toxicol Environ Health A*, 71, 464-470.
- Seagrave, J., Campen, M.J., McDonald, J.D., Mauderly, J.L. & Rohr, A.C. (2008) Oxidative stress, inflammation, and pulmonary function assessment in rats exposed to laboratory-generated pollutant mixtures. *J Toxicol Environ Health A*, 71, 1352-1362.
- Sun, Q., Yue, P., Kirk, R.I., Wang, A., Moatti, D., Jin, X., Lu, B., Schechter, A.D., Lippmann, M., Gordon, T., Chen, L.C. & Rajagopalan, S. (2008) Ambient air particulate matter exposure and tissue factor expression in atherosclerosis. *Inhalation Toxicology*, 20, 127-137.
- Tankersley, C.G., Champion, H.C., Takimoto, E., Gabrielson, K., Bedja, D., Misra, V., El-Haddad, H., Rabold, R. & Mitzner, W. (2008) Exposure to inhaled particulate matter impairs cardiac function in senescent mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295, R252-263.
- Thomson, E.M., Kumarathasan, P., Calderon-Garciduenas, L. & Vincent, R. (2007) Air pollution alters brain and pituitary endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase gene expression. *Environmental Research*, 105, 224-233.
- Wallenborn, J.G., McGee, J.K., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D. & Kodavanti, U.P. (2007) Systemic translocation of particulate matter-associated metals following a single intratracheal instillation in rats. *Toxicological Sciences*, 98, 231-239.
- Wegesser, T.C. & Last, J.A. (2008) Lung response to coarse PM: bioassay in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230, 159-166.
- Yan, Y.H., Huang, C.H., Chen, W.J., Wu, M.F. & Cheng, T.J. (2008) Effects of diesel exhaust particles on left ventricular function in isoproterenol-induced myocardial injury and healthy rats. *Inhalation Toxicology*, 20, 199-203.
- Zanchi, A.C., Venturini, C.D., Saiki, M., Nascimento Saldiva, P.H., Tannhauser Barros, H.M. & Rhoden, C.R. (2008) Chronic nasal instillation of residual-oil fly ash (ROFA) induces brain lipid peroxidation and behavioral changes in rats. *Inhalation Toxicology*, 20, 795-800.
- Zijlstra, G.S., Brandsma, C.A., Harpe, M.F., Van Dam, G.M., Slebos, D.J., Kerstjens, H.A., De Boer, A.H. & Frijlink, H.W. (2007) Dry powder inhalation of hemin to induce heme oxygenase expression in the lung. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67, 667-675.