

## 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書（抜粋）

### 5 毒性学研究の健康影響に関する知見の整理

#### 5.8 まとめ

粒子状物質の影響メカニズムに関する検討に資するため、毒性学の影響メカニズムに関する知見を整理し評価を行った。具体的には、各器官における粒子状物質の影響に関して想定しうる障害の仮説を列挙し、その仮説を検証するため、粒子状物質の健康影響に関する文献調査によりレビューされた動物実験及びヒト志願者実験の文献等から、研究内容や研究対象物質が適切である等、優れた科学的知見を列挙し、吸入曝露、気管内投与による実験の種類や対象粒子の種類(般大気、ROFA (Residual Oil Fly Ash)、DEP (Diesel Exhaust Particles) 等)ごとに整理をしたうえで、これらの知見により障害の仮説の確からしさの程度に関する評価を行った。以下に各器官における評価のまとめを記述する。

##### 5.8.1 呼吸器系への影響

呼吸器系への影響について検証する仮説として、1) 肺障害及び炎症を誘導する；2) 気道反応性の亢進及び喘息の悪化がみられる；3) 呼吸器感染に対する感受性が亢進する；4) 疾患モデル動物では影響に差異が生じる；5) 複合大気汚染により影響が増悪する を挙げた。

以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は、以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 肺障害及び炎症を誘導する仮説に関して、粒子状物質の曝露はヒトの気道や肺に炎症反応を誘導する。動物実験においてはより高濃度の粒子状物質の曝露により肺障害が生じることが認められている。2) 気道反応性の亢進及び喘息の悪化がみられる仮説に関して、動物実験においては、さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を亢進する粘膜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作用のあることが認められている。ヒトにおける研究成績は限定的ではあるが、DE (Diesel Exhaust) や DEP については気道反応性の亢進及び喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる可能性がある。3) 呼吸器感染に対する感受性が亢進する仮説に関して、ヒトにおいては証明されていないが、動物実験においては粒子状物質曝露による呼吸器感染の感受性の亢進が認められている。4) 疾患モデル動物では影響に差異が生じる仮説に関して、疾患モデル動物によっては粒子状物質曝露による影響や既存の病態が悪化する可能性が指摘されている。しかしながら、これらの結果が疾患を有するヒトにも同様に適用できるかについては議論がある。5) 複合大気汚染により影響が増悪する仮説に関して、複合大気汚染により呼吸器系への影響が増悪するかについては研究成績が定まっていない。

### 5.8.2 循環器系(心血管系)への影響

循環器系(心血管系)への影響について検証する仮説として、1) 微小粒子状物質の曝露によって不整脈が誘発されやすくなる；2) 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し、そのことが不整脈の発現性に影響を及ぼす；3) 微小粒子状物質の曝露によって、自律神経機能に影響を及ぼす；4) 血液の凝固線溶系への影響がみられる；5) 心機能変化において呼吸器系の刺激が影響する；6) 微小粒子(粒子中成分)は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす；7) 疾患モデル動物は正常動物に比べて循環機能変化に差異が生じる；8) 複合大気汚染物質により影響の増悪が生じる、を挙げた。

以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 微小粒子状物質の曝露によって不整脈が誘発されやすくなる仮説に関して、影響が見られないとする知見もあるが、期外収縮や徐脈等、心機能に明瞭な変化を示す根拠が多く存在する。この相違の原因は不明な点が多いものの、粒子状物質の吸入により実験動物に不整脈に関連する変化が生じやすくなることが示唆される。2) 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し、そのことが不整脈の発現性に影響を及ぼす仮説に関して、CAPs (Concentrated Ambient Particles) や ROFA の吸入曝露によって主に血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、とくに潜在的に血管系に異常を持っている動物では血管病変の悪化がより促進されるといえる。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくなるものと考えられる。3) 微小粒子状物質の曝露によって、自律神経機能に影響を及ぼす仮説に関して、ヒトの研究で得られた自律神経機能影響に関する傾向は動物実験による傾向とは必ずしも一致しないが、ヒトにおいても動物においても PM<sub>2.5</sub> 及び PM<sub>10</sub> の曝露が自律神経機能に影響を及ぼすことが示唆される。4) 血液の凝固線溶系への影響がみられる仮説に関して、粒子状物質や DEP 曝露に関する動物実験の結果から、血液成分に影響が現れるとする報告が多い。多くの実験で、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導することが示唆された。これらの結果は、ヒト志願者の研究における CAPs 曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と方向性が一致している。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。5) 心機能変化に呼吸器系の刺激が影響する仮説に関して、動物実験から、呼吸器刺激は心血管系へ少なからず影響を及ぼすものと思われる。6) 微小粒子(粒子中成分)は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす仮説に関して、血液中に移行した超微小粒子状物質の一部は血管系や中枢神経系へと侵入する可能性が示唆されている。これらの微小粒子状物質が血流中に多量に存在する場合は、それらが血管内皮細胞を障害することで血栓形成を促進する可能性も考えられる。大気中の粒子状物質や DEP は血液凝固系を促

進しうることが示唆されているが、血液中の微小粒子状物質と血液凝固系及び血管内皮障害との因果関係については機序を含めて直接的な証明を行った研究は乏しい。7) 疾患モデル動物は正常動物に比べて循環機能変化に差異が生じる仮説に関して、冠動脈の閉塞による心筋梗塞モデル動物及びモノクロタリン誘発肺高血圧症モデルにおいてとくに徐脈や不整脈といった心機能異常が現れやすいように見受けられる。心筋梗塞モデル動物では、虚血心筋部位と正常心筋部位との間で不整脈誘発の受攻性が異なることや心不全による酸素供給能の低下等が感受性亢進の要因として考えられ、肺高血圧症モデル動物では右心負荷による心臓への負担の増大やそれに伴う心臓内の各種の内因性物質（サイトカインやエンドセリン等）の変化が関与する可能性が考えられる。8) 複合大気汚染物質により影響の増悪が生じる仮説に関して、微小粒子状物質以外の他の要因による複合影響に関する研究は少ないが、肺へのオゾンや寒冷ストレス（交感神経緊張亢進）が ROFA 等の心血管系作用を高める可能性は否定できない。

### 5.8.3 免疫系その他への影響

免疫系その他への影響について検証する仮説として、1) 呼吸器における感染抵抗性が低下する；2) アレルギー性疾患が増悪する；3) 生殖器への影響が生じる；4) 神経・行動への影響が生じる を挙げた。以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 呼吸器における感染抵抗性が低下する仮説に関して、CAPs や DE 曝露は、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、*Streptococcus pneumonia*、*S. pyogenes*、緑膿菌、結核菌感染の感受性を高める可能性が示唆された。また、感染要因が Th2(T helper cells 2)応答性に関与する知見が得られた。全身性の影響として、血中の凝集抗体価の低下がみられている。しかし、肺からの細菌クリアランス能は 6 ヶ月間の低濃度 DE 曝露において影響がないことも報告されており、さらなる研究の実施が望まれる。2) アレルギー性疾患が増悪する仮説に関して、動物実験ではアレルギー性炎症の増悪が DE や DEP により認められたが、ヒト志願者実験では、喘息患者について増悪が引き起こされない知見とともに、アレルギー感作を増悪させる知見が存在している。総体として見ると DE や DEP がアレルギー感作の増悪に影響を生じさせていることが示唆された。3) 生殖器への影響が生じる仮説に関して、動物実験では、DE 中の粒子成分のみならずガス成分による生殖機能への種々の影響が示されているが、まだ科学的知見が十分でなくメカニズムの解明には至っていないのが現状である。4) 神経・行動への影響が生じる仮説に関して、動物実験は、DE、CAPs や ME (Motorcycle Exhaust) 等による動物の行動や神経系への影響を示しているが、科学的知見が不足していることからそのメカニズムについては不明である。

#### 5.8.4 変異原性・遺伝子傷害性及び発がん影響

発がん影響について検証する仮説として、1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する；2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する を挙げた。

以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する仮説に関して、都市及び工業地域の都市大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。2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する仮説に関して、都市大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、都市大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た疫学調査により示唆されている。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 (8-hydroxy-deoxyguanosine) 等、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 PAH (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) 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。

#### 5.8.5 粒子成分と健康影響の関係

粒子成分と健康影響の関係に注目し、異なる成分の粒子を用いて同一の実験条件で実施し、比較が可能な動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見を対象とし、粒子状物質に含まれる構成成分に関する健康影響から、構成成分による毒性発現の程度について検証するための仮説としては、「微小粒子状物質の毒性は特定の成分により引き起こされる」を挙げた。

この仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。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 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HNO}_3$  等)、Br、Cl、 $\text{NH}_3$ 、ピレン、PAH、ニトロ PAH、Si、金属 (Al、V、Ni、Fe、Pb、Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Co 等) の毒性について検討した。これらの成分と毒性発現との関係の重要性を

示唆する論文もあるが、結果は必ずしも一様ではなかった。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、微小粒子状物質の毒性は特定の成分により引き起こされるという明確な証拠はなかった。

#### 5.8.6 粒径と健康影響の関係

粒径と健康影響の関係に注目し、異なる粒径の粒子を用いて同一の実験条件で実施し、比較が可能な動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見を対象とし、微小粒子、粗大粒子、超微小粒子（環境ナノ粒子）の粒径の違いによる毒性発現の程度について考察するための仮説として、粒径（表面積の大きさ等）により健康影響（細胞損傷・炎症の強さ）に違いがあるを挙げた。この仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。

小さい粒子の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。現実の大気中では粒径が異なると粒子の化学的組成や生物学的組成が異なることが予想され、このため現実の大気中の粒子の場合においてはこれらの因子が毒性及び影響機構に寄与するものと考えられる。このため、一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるものではなく、こうした各種因子も考慮に入れて検討を行うことが妥当である。

#### 5.8.7 粒子状物質に対する高感受性

粒子状物質の健康影響に対する高感受性についての現状は以下のようにまとめられるものと考えられる。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、既存疾患等、種々の宿主要因に左右される可能性がある。これらの影響メカニズムを観察するため、毒性学に関する研究が行われているものの、倫理上の観点から、環境と宿主に関連した変数については、主に動物モデルを用いた検討が進められている。

複数の疫学研究で、粒子状物質の曝露が、高齢者や小児あるいは既存疾患を有する集団に対して、より影響を生じさせることを示す知見が存在する。しかし、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。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。疾患モデル動物を用いた研究の多くは未だ進行中の段階にあり、より綿密に検討、追跡される必要はあるが、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、吸入した粒子状物質に対する感受性が高まることを示唆する報告がある。遺伝的感受性に関しては、近年、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あることが報告されている。

#### 5.8.8 共存汚染物質との相互作用

共存汚染物質との相互作用についての現状は以下のようにまとめられるものと考えられる。大気は、粒径や組成が異なる様々な粒子状物質と、多くのガス状共存汚染物（ $O_3$ 、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、 $CO$  等）等の混合物で構成されている。粒子状物質とガス状共存汚染物質の毒性学的な相互作用は相加的・相乗的若しくは相殺的なものが存在しうる。また、これらの相互作用は、混合物中の汚染物の化学的組成、大きさ、濃度、比率、曝露期間、さらに検討されるエンドポイントによって異なる可能性もある。これらの状況より、種々の相互作用を特定の汚染物の存在を手がかりに演繹的に予測することは困難である。

一方、粒子状物質とガス状物質の物理的・化学的な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) ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による 2 次生成物の形成
- (2) ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬

しかし、粒子状物質とガス状汚染物質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質が、その組み合わせにより相加的・相乗的若しくは相殺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。

## 7 知見の統合による健康影響評価

### 7.4 有害性の同定

#### 7.4.2 有害性の同定

本報告書では疫学知見の評価及びそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒理学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する検討を行ってきた。また、疫学知見を評価するための基礎的データとなる大気中粒子状物質への曝露に関する評価を行った。

疫学知見の評価においては諸外国における多くの疫学研究と我が国における疫学研究を合わせて評価したものであり、またこれらの疫学知見は短期曝露ならびに長期曝露による死亡及び入院・受診、症状・機能変化等その他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。

大気中粒子状物質の曝露指標についても、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>、SPM 等、種々の指標が検討対象となっている。本報告書では微小粒子の指標としてのPM<sub>2.5</sub>の健康影響評価に主眼をおいているが、測定上このPM<sub>2.5</sub>の範囲を含むPM<sub>10</sub>に関する検討が諸外国において多く実施されている。SPMもPM<sub>2.5</sub>を含むものであり、かつPM<sub>10</sub>よりもさらに粒径範囲がPM<sub>2.5</sub>に近いものであるが、SPMの疫学知見は我が国に限定されている。

このような曝露指標と健康影響指標の組合せについてそれぞれの関連性をみた場合には、曝露指標によって測定データの蓄積に差異があること、古くから調査の実施がすすめられてきた呼吸器系への影響に関する研究と近年調査が実施されるようになった循環器系への影響に関する研究とでは疫学知見の蓄積に差があること、短期影響や長期影響等の疫学研究を実行する容易さ等の違いから疫学知見の蓄積の程度に差があることから結果の一貫性や関連性の強さのばらつきにも違いが認められる。

大気中粒子状物質への曝露が人々の健康に対して有害性があるか否かの判断は、種々の曝露指標と健康影響指標の組み合わせによる結果を基に総合的に評価した結果に基づいている。これらの総合的な評価の過程で、個々の知見の持つ不確実性が相互に補われることによって、個々の知見の単なる積み重ね以上の評価を可能にするものと考えられる。総合評価の基礎となる曝露指標とそれぞれの健康影響指標に関する個別の評価は以下のとおり示される。

- PM<sub>2.5</sub> ないし PM<sub>10</sub> への短期曝露と死亡に関するいくつかの複数都市研究において、日単位の曝露（場合によっては数日遅れで）と死亡との間に関連性がみられている。これらの研究には、我が国におけるPM<sub>2.5</sub>と死亡に関する複数都市研究が含まれ、その他世界各国の単一都市研究においても多くの同様の報告がある。これらの知見では、過剰リスク推定値には解析対象地域間でばらつきがみられるものの、関連の方向性については頑健性があり、一貫

性が認められた。循環器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管疾患等の病態を修飾し、重篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。

- $PM_{2.5}$  への長期曝露と死亡に関するいくつかのコホート研究において、 $PM_{2.5}$  と全死亡、呼吸器・循環器死亡、肺がん死亡との間に関連性がみられている。我が国におけるコホート研究においても SPM について肺がん死亡との関連性がみられている。これらの関連性は大気汚染以外の主要なリスクファクターを調整した後でも認められており、肺がん死亡の過剰リスク推定値は我が国と欧米の結果が類似していた。この肺がん死亡との関連に関する結果について、DEP や燃料燃焼由来成分等、発がん性を有すると考えられている物質の関与を否定できない。
- $PM_{2.5}$  ないし  $PM_{10}$  への短期曝露と医療機関への呼吸器系疾患や循環器系疾患による入院・受診との関連性が世界各国の多くの研究においてみられている。これらの関連性は死亡に至る過程を直接示すものではないが、 $PM_{2.5}$  ないし  $PM_{10}$  への短期曝露と日死亡との関連性に対して整合性を示唆するものである。また、米国ユタバレーでの事例は、疫学研究で観察された入院数の増加と大気中粒子状物質曝露との関連性が気道及び肺の炎症によって説明しうることをヒト志願者及び動物実験の両者によって裏付けたものである。
- $PM_{2.5}$  ないし  $PM_{10}$  への短期曝露と循環器系の機能変化との関連について多くの知見がある。これらの結果は、呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用等の想定されるメカニズムで説明することが可能である。さらに、 $PM_{2.5}$  への長期曝露と循環器系疾患の発症ならびに死亡との関連性を示す米国における大規模なコホート研究による知見がある。
- $PM_{2.5}$  ないし  $PM_{10}$  への短期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化に関する疫学研究では、研究デザインや調査対象者が一様でないために結果にばらつきが存在するものの、関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器系疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められ、我が国の研究においても  $PM_{2.5}$  ないし SPM との関連性が示唆されている。 $PM_{2.5}$  ないし  $PM_{10}$  への長期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化については、呼吸器系疾患の発症との関連は明確に示されないものの、肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加に影響しうることを示されている。これらの疫学知見は炎症反応の誘導、感染抵抗性の低下、アレルギー反応の亢進等の想定されるメカニズムで基本的に説明することは可能である。

なお、疫学知見に基づく粒子状物質の影響の閾値の判定については、集団における閾値設定の種々の問題から、疫学知見に基づいて粒子状物質への曝露に対する閾値の存在を明らかにすることは難しい。

これら個別の評価に関するいくつかの我が国の疫学研究では、事例は少ないとはいえ粒子状物質と健康影響指標の間の関連が認められなかった報告もある。我が国と欧米の間にある循環器系疾患の疾病構造の相違についてはすでに述べたところであるが、ライフスタイル等のリスクファクターにも違いがあるため、欧米における疫学研究の結果を我が国における粒子状物質の健康影響の評価に直接使用するには留意が必要である。

また、大気中粒子状物質に関して示された種々の健康影響については、微小粒子のみならず微小粒子を含む SPM や PM<sub>10</sub> においても同様の影響が見られ、粗大粒子の影響も否定できず、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響であると明確に結論付けることは困難である。

さらに、粒子状物質とともに他の共存汚染物質と健康影響の関連性を示す疫学知見も多くみられること、気道や肺の炎症作用等、粒子状物質と他の共存汚染物質による毒性学的な作用に類似性が認められること、大気中の粒子状物質と共存汚染物質の濃度変化に相関性がみられること等から、それぞれの物質の影響を分離することが困難な場合が多いことに留意する必要がある。

しかしながら、上記の個別の評価を総合的に評価すると、微小粒子状物質が、総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性学知見から支持される。この結論に至る科学的知見の多くは疫学知見から構成されているが、ヒト志願者に対する曝露実験や各種病態モデル動物を含む動物実験の結果に基づく毒性学的メカニズムによって、疫学知見の整合性や生物学的妥当性が十分に存在することが疫学知見による結論をより強固にしている。