

毒性学研究(動物実験)

毒性チーム報告

レビュー対象文献について

- PMの生体影響に関する文献を対象とする。
- 実験動物に対する吸入曝露もしくは気管内投与実験に関する文献を中心とする。

レビューの概要について

- レビューした文献から、研究内容(方法を含む)や研究対象物質が適切と思われる文献を選択し、報告書に引用し、まとめた。
- 本報告書で引用した文献数:311件(現在精査中)

報告書の構成について

- IV. 毒性学研究(動物実験)に関するレビュー
1. 呼吸器系への影響
 2. 循環器への影響
 3. 免疫系、血液への影響
 4. その他(非発がん)の影響
 5. 発がん影響及び遺伝子障害性
 6. 粒子成分と健康影響の関係
 7. 粒径と健康影響の関係
 8. まとめ

個別の影響に関する構成方針

エンドポイントとなる健康影響毎にまとめた後に、

- 曝露様式毎にまとめる。(吸入曝露実験、気管内投与実験、その他の曝露経路、等)
- ついて、粒子の種類や成分毎にまとめる。
(CAPs(濃縮大気浮遊粒子状物質)、ROFA(燃焼産物)、DE・DEP(ディーゼル排気および粒子、金属成分、酸性物質、等)
- ついて、正常個体に対する単独影響、他の要因との複合影響(複合曝露、病態モデルへの影響を含む)の順にまとめる。

呼吸器系への影響

吸入曝露

- 正常犬、正常ヤギ、肺高血圧ラット、慢性気管支炎ラット、感染症ラット、アレルギー感作マウス、老齢ラットを用いてCAPs(濃縮大気浮遊粒子状物質)、ROFA(燃焼に伴って発生する粒子状物質)、ディーゼル排気(DE)等の吸入曝露実験や大気中粒子状物質とO₃の複合曝露実験が行われている。

気管内投与

- 正常ラット、正常マウス、正常ウサギ、SHR、モノクロタリン誘導肺高血圧ラットなどを用いて、CAPs、TSP、ROFA、金属成分、CFA、Si、DEP、EPM、carbon black(CB)、超微小CB粒子、ナノ粒子などを気管内投与した実験が行われている。

呼吸器系への影響

レビュー内容のまとめ(吸入曝露)

- CAPs、ROFAなど各種粒子状物質、およびその成分の短期、長期吸入曝露により、実験的に正常動物および呼吸器疾患モデル動物で、肺の炎症など種々の影響が報告されている。
- 特に、気管支炎モデル、喘息モデル、感染症モデル、肺高血圧モデルやO₃等、他の汚染物質の影響を増幅しうるとは注目に値する。
- ただし、一般環境中の濃度に比較して、高濃度の曝露濃度を適用した研究が多いこと、成分や濃度に関して同一条件で行った研究ではないことに関し留意する必要がある。

呼吸器系への影響

レビュー内容のまとめ(気管内投与)

- 動物を用いたCAPs、都市大気微粒子、ROFA、EPM(石油燃焼由来粒子)、CFA(石炭燃焼由来粒子)、DEP、カーボンおよび金属微粒子の気管内投与実験により、気道や肺の炎症細胞浸潤と透過性亢進、炎症性ケモカイン・サイトカインの誘導、酸化ストレスの増大、細胞内シグナル伝達の活性化、気道過敏性亢進等がもたらされうると報告されている。
- これら微粒子の投与により喘息や感染症の動物モデルの病態が悪化することも報告されている。
- しかし、一般環境中に比べ、高濃度に相当すると考えられる粒子量を用いた研究が多いことに留意する必要がある。

循環器系への影響

吸入曝露

- 正常ラット、正常マウス、正常犬、虚血性心疾患モデル犬、心筋梗塞モデルラット、肺高血圧症ラット、動脈硬化モデルマウス、SHR、高脂血症モデルラット、老齢ラットを用いてCAPs(都市大気等の粒子状物質)、ROFAの吸入曝露実験が行われている。

気管内投与

- 正常ラットおよび各種の循環器疾患モデル動物を用いて、CAPs、ROFAの気管内投与実験が行われている。循環器疾患モデル動物としては、心筋梗塞モデルラット、SHR、遺伝性高脂血症ウサギ(WHHLラビット)、肺高血圧症ラットが用いられている。

循環器系への影響

レビュー内容のまとめ(吸入曝露)

- CAPsや都市大気微粒子、及びその成分の吸入曝露は、各種の循環器疾患モデルにおいて心血管系の機能に様々な影響を及ぼしうると報告されている。特に、虚血性心疾患モデルや動脈硬化性病変における変化を増幅しうることは注目に値する。自律神経系を介すると考えられる脈拍や血圧の変動に関する多様な影響も観察されている。
- しかしながら動物実験においては、一般環境中に比べ、高濃度の粒子を用いた研究が多いことに留意する必要がある。

循環器系への影響 レビュー内容のまとめ(気管内投与)

- 種々の微小粒子の気管内投与が心血管系に不整脈をはじめとする種々の影響を及ぼしうることが実験的に示唆されている。また、一部の報告では、正常動物に比較して、各種の循環器系疾患モデル動物でその影響がより強く観察されている。
- しかしながら動物実験においては、一般環境中に比べ、高濃度の粒子を用いた研究が多いことに留意する必要がある。

免疫系、血液への影響

吸入曝露

- 正常ラット、正常マウス、新生児マウス、感染モデルマウス、アレルギー性炎症モデルマウスなどを用いて、CAPs、PM2.5、Fe粒子、Ni粒子、CFA、DE、CBなどの吸入曝露実験が行われている。

気管内投与

- 正常ラット、正常マウス、アレルギー性炎症モデルマウスなどを用いて、都市大気の微小粒子、金属成分、CB、DEPなどの気管内投与実験が行われている。

免疫系、血液への影響 レビュー内容のまとめ

- 実験的には、CAPsや都市大気微粒子、及びその成分の吸入曝露や気管内投与による免疫・血液系への種々の影響を示唆する報告がなされている。特に、感染症やアレルギー疾患モデルに影響を及ぼしうることは注目に値する。
- ただし、一般環境中に比較し高濃度の曝露濃度を適用した研究であること、成分や濃度に関しては同一条件で行った研究ではないことに関し、留意する必要がある。

その他(非発がん)の影響のまとめ (生殖器への影響)

- ラットやマウスにDE、DEPを曝露し、生殖器官の形態、生殖器機能、性ホルモンなどへの影響をみる研究が行われている。
- 実験的には、DEやその成分による生殖機能への種々の影響を示唆する報告がなされている。
- ただし、一般環境中に比較し高濃度の曝露濃度を適用した研究であること、成分や濃度に関しては同一条件で行った研究ではないことに関し、留意する必要がある。

その他(非発がん)の影響のまとめ (神経・行動への影響)

- ラット、マウス、サルにCAPs、ガソリン自動車排ガス、metal-arc stainless steel溶接蒸気などを曝露し、その行動や神経系への影響をみる研究が行われている。
- 実験的には、CAPsや、ガソリン自動車排ガスなどによる動物の行動や神経系への影響を示唆する報告がなされている。
- ただし、一般環境中に比較し高濃度の曝露濃度を適用した研究であること、成分や濃度に関しては同一条件で行った研究ではないことに関し、留意する必要がある。

発がん影響及び遺伝子障害性のまとめ 吸入曝露、気管内投与、皮膚塗布

- DEPやそれ以外の粒子についても、実験的には、ラットで肺腫瘍の増加を認める知見もあり、発がん性を示唆するものがある。
- 遺伝子障害性の検討結果は、DEP、CAPsなどいずれもDNA付加体生成や遺伝子の変異につながるDNA変異を観察しており、粒子を構成する成分との詳細な検討がないものの、発がん機構を説明できる所見が報告されている。
- しかし、これらの成果には、実験動物の種差が大きいこと、高濃度曝露であることなどから、ヒトへの外挿にあたっては十分に留意する必要がある。

粒子成分と健康影響の関係 粒経と健康影響の関係

- 粒子状物質の成分や粒経による健康影響を比較している文献を対象とした。
- 同時に複数の成分や粒経について検討している文献に限定した。

粒子成分と健康影響の関係 吸入曝露

- 正常イヌ、正常ラット、正常マウス、冠動脈閉塞モデル(イヌ)、慢性気管支炎ラット、アレルギー性喘息モデルマウスなどを用いて、微小粒子状物質を吸入曝露し、粒子成分による影響を比較した研究が行われている。
- 粒子成分としては、CAPs、carbon black particle(CBP)、CAPsに含まれる金属成分、元素状炭素や有機炭素、硫酸塩、Si、TiO₂、DEP、PAHなどのDEP抽出物などが検討されている。

粒子成分と健康影響の関係 気管内投与

- 正常ラット、正常マウス、アレルギー性喘息モデルマウスなどを用いて、粒子成分による影響の差異を比較する研究が行われている。
- 粒子成分としては、TSP、ROFA、DEPや、それら微小粒子状物質に含まれている金属成分、硫酸塩、エンドキシンなどに着目されている。

粒子成分と健康影響の関係 レビュー内容のまとめ

- 粒子(粒子量)、また、その成分として元素状炭素、有機炭素、 H_2SO_4 、Br、Cl、 NH_3 、ピレン、金属(Al、V、Ni、Fe、Si、Pb、Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Co等)、あるいは、エンドキシンの重要性を示唆する論文や、都市、工業地域、交通に由来する汚染物質の強影響性、 O_3 、 NO_2 、 SO_2 等の他の大気汚染物質と粒子成分の相加、相乗影響の存在を示唆する論文もある。
- しかし、結果は必ずしも一様ではない。

粒径と健康影響との関係

吸入曝露、気管内投与に関する報告とまとめ①

- 道路近傍の大気から採取した超微小粒子は、微小粒子よりもアレルギー反応を増悪する作用が強いことが示唆されている。
- Coal fly ash (ultrafine, fine, coarse) 曝露による毒性は、より小さい粒子のほうが強い。
- 都市大気中のPMでは、より小さい粒子のアレルギー反応におけるアジュバント効果が強い。
- fineよりcoarseのPMが肺の炎症を強く誘導した。メカニズムとして、エンドキシンや他の汚染物質が関与している可能性がある。

粒径と健康影響との関係

吸入曝露、気管内投与に関する報告とまとめ②

- より微小な粒子がより強い生体影響を発揮していることを示唆する報告が複数みられた。しかし、逆に、粗大な粒子の影響が強いという報告も存在した。
- 特に、現実の大気中粒子に関しては、その粒径が異なる場合には、化学的組成や生物学的組成が同時に異なることもありうるため、粒径と共にその組成が生体影響および影響機構に寄与している可能性があることを考慮する必要がある。