

本資料は、現段階における議論のたたき台として提示するものであり、今後、本検討会でのご意見及びWGでの議論を踏まえ、さらに修正を行います。

毒性学研究の健康影響に関する知見の整理

1. 導入

1997年、米国大気中粒子状物質基準（PMNAAQS）が改訂されたが、その大部分は「米国の地域で測定された大気中粒子状物質の環境濃度と死亡率および有症率の相関」という新たな疫学的知見に基づいている。一方、粒子状物質による死亡率および有症率の増加を説明しうる病態生理学的メカニズムに関しても、多くの仮説および毒性学的知見が提唱されてきた。多くの粒子状物質に関連する毒性学的研究は、主に、次の課題を解決することを目指している。

- (1) 大気中の粒子状物質およびその構成成分により、いかなる病態生理学的影響が惹起されるのか。また、その発現メカニズムはいかなるものか。
- (2) 粒子状物質の性質（サイズ、化学組成など）のうち、健康影響を支配するものはなにか。
- (3) 粒子状物質の健康影響に関し、感受性は存在するのか。また、いかなる集団が高感受性を示すのか。さらに、感受性はいかなる要因に規定されるのか。
- (4) 粒子状物質とガス状共汚染物質の間で複合的影響はありうるのか。

これらの課題に関し、病態生理学的メカニズムに関する仮説を提唱し、それらを検証し、疫学的研究で示される粒子状物質の健康影響の生物学的妥当性を検証するために、種々の毒性学的研究が行われてきた。これには、粒子状物質に曝露されたヒトの志願者、霊長類、犬、ウサギ、げっ歯類といった実験動物を対象としたインビボにおける研究や、組織、細胞、タンパク、遺伝子、生化学系などを対象としたインビトロにおける研究が含まれている。

また、疫学的研究において、障害や他の要因の存在により粒子状物質の健康影響を受けやすい、いわゆる‘高感受性’集団（例えば慢性の呼吸器疾患などを持つ者）の存在を示唆する知見が存在する。これを踏まえ、毒性学的研究において、大気中の粒子状物質の影響を強く受けやすいヒト集団を想定し、その性質を高度に再現できる障害（疾患）を持つ動物モデルを用いた研究が数多く含まれている。これらの毒性学的研究は、多くの場合、毒性学的影響に関する量－反応関係を特定することを主な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環境濃度と比較すると一般に高濃度である。比較的高濃度の粒子状物質への曝露を動物や細胞に適用した場合には、その結果の解釈、および、ヒトの現実的な大気中の曝露条件における作用メカニズムへの外挿を行う際に注意を要する。一方、ヒトの現実的な大気中の曝露と比較すると毒性学的研究において適用される曝露期間は一般に短期間であること、粒子の吸入能力、生体内沈着及び体内動態などにおいてヒトと実験動物に差異があること、毒性学的研究において観測される

反応、たとえば炎症細胞の発生等は、通常の生理学的な反応から有害な毒性反応に至るまでの幅があることなどにも留意する必要がある。

しかし、これらの制約がある一方、毒性学的研究は、仮説の提唱およびメカニズムの解明において重要な役割を果たすことができる。

粒子状物質への曝露条件としては、濃縮した大気中粒子状物質（CAPs）や実験室で人為的に作成した粒子の全身や経鼻的な吸入曝露、また、気管内、肺内、鼻腔内への投与、さらには、溶液および懸濁液の状態でのインビトロ実験などが列挙される。

検討された粒子状物質の種類としては、CAPs（都市大気等の粒子状物質）、ROFA（燃焼に伴って発生する粒子状物質）、ディーゼル排気（DE）、DEP、TSP、金属成分、金属粒子、CFA、EPM、carbon black（CB）、超微小CB粒子、ナノ粒子、元素状炭素や有機炭素、硫酸塩、Si、TiO₂、PAHなどのDEP抽出物などが列挙される。

特に、都市大気粒子を用いた研究として、動物やヒトに一般の環境濃度よりも高濃度に濃縮した大気中粒子状物質（CAPs）を吸入曝露させる手法がしばしばとられている。しかし、曝露するCAPsに関する化学組成の詳細な同定は不足しており、濃縮器は0.1 μm以下の粒子状物質は効率的に濃縮することができないこと、粒子状物質のガス成分は濃縮が行われないことにも留意が必要である。一方、実際の大気環境に近似した曝露実験を行うことができるため、その研究の意義は高いものと考えられる。

燃焼に関連し発生する粒子状物質に関しては、大規模工業（石油火力発電所等）由来のROFA、石油炉のアッシュ（DOFA）、石炭フライアッシュ（CFA）が多く用いられている。多くのROFAサンプルには比較的高濃度の金属が含まれ、大気中粒子状物質のヒトへの曝露影響へと外挿するにあたっては、この点に留意する必要がある。また、ディーゼルやガソリン車などから発生する排出物にも多くの種類の成分が含まれ、かつ、それらは経時的に変化することにも留意する必要がある。一方、燃焼起因の生成物に関する作用メカニズムを直接見ることができるため、その研究の意義は高いものと考えられる。

本毒性分野の知見の整理については、微小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、毒性に関する影響メカニズムの解明を中心に知見を整理し、それらの知見を踏まえた影響に関する評価を行う。

各器官における粒子状物質の影響に関する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ボランティア実験の文献等から、研究内容や研究対象物質が適切な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（一般大気、ROFA、DEP等）も考慮したうえで、これらの知見により障害に関する仮説の確からしさの評価を行う。

仮説については、粒子状物質の器官に対する障害に関する影響の仮説以外に、高感受性モデルを用いた知見や共存汚染物質を含めた知見に基づき、高感受性群への影響や共存汚染物質の相互作用に関する事項も含めて、仮説の確からしさの評価を行う。

本章の構成は以下の通りである。

- 1) 肺および呼吸器への影響について、動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見、人ボランティア実験（吸入曝露）による知見を対象に、炎症、傷害、炎症以外のメカニズム、感受性の相違、複合大気汚染物質による影響等につき考察する。
- 2) 循環器系（心血管系）への影響について、動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見、人ボランティア実験（吸入曝露）による知見を対象に、不整脈への影響、自律神経機能への影響、血液の凝固線溶系への影響、呼吸器系の刺激による影響、組織透過性の高い微小粒子の浸出による影響、感受性の相違、複合大気汚染物質による影響等につき考察する。
- 3) 免疫系その他の影響として、動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見、人ボランティア実験（吸入曝露）による知見を対象として、感染抵抗性やアレルギー反応など免疫系への影響、生殖系への影響、神経・行動への影響等につき考察する。
- 4) 変異原性、遺伝子障害性及び発がん影響につき、動物実験（吸入曝露、気管内投与）に加えて細胞によるインビトロ実験による知見を用いて、変異原性、遺伝子障害性及び発がん影響について、粒子の種類による影響も含めて考察する。
- 5) 特定の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、大気粒子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考察する。
- 6) 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。

最後に、まとめとして、各器官の評価内容を整理し、大気粒子による影響メカニズムに関する評価を記述し、高感受性や共存汚染物質との相互作用の影響要因について記述する。