

## 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めざしている。

- (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存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、疫学的研究で示唆された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、イヌ、ウサギ、げっ歯類といった実験動物を対象とした*in vivo*における研究や、組織、細胞、タンパク質、遺伝子、生化学系などを対象とした*in vitro*における研究が含まれている。

また、疫学的には、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) の存在がしばしば示唆されている。これを踏まえ、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性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、体内沈着及び動態などの性質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、たとえば炎症反応等は、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等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、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、鼻腔内、気管内、肺内、への投与、さらには、溶液および懸濁液の状態での*in vitro*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、ROFA、ディーゼル排気 (DE)とその粒子状成分(DEP)、TSP、金属成分、金属粒子、石炭フライアッシュ(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、TiO<sub>2</sub>、PAH などの DEP 抽出物などが列挙される。特に、都市大気中の粒子状物質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 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いること、濃縮器は 0.1 μm 以下の粒子状物質を効率的に濃縮することができないこと、粒子状物質のガス状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、実際の大气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)、CFA が多く用いられている。多くの ROFA サンプルには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 (一般大気、ROFA、DEP 等) 毎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) 呼吸器への影響について、炎症、障害、炎症以外のメカニズム、感受性の相違、粒子の種類による影響の相違等につき考察する。
- 2) 心血管系(循環器系)への影響について、心臓への酸化作用による障害のメカニズム、自律神経系の変化による影響、不整脈への影響、感受性の相違、粒子の種類による影響の相違等につき考察する。
- 3) その他の影響として、感染抵抗性・免疫系・血液成分への影響(感染抵抗性の低下、アレルギー性炎症の増悪、血液成分の凝固等)、生殖系への影響、神経・行動への影響、感受性の相違、粒子の種類による影響の相違等につき考察する。
- 4) 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、大気粒子状物質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。