

## 7. 粒径と健康影響の関係

### 7.1. 仮説の紹介

不溶性の微小な粒子の場合、粒子の重量が同じとすると粗大粒子に比し表面積や個数が（それぞれ粒径比および粒径比の二乗に逆比例することから）極めて大きくなる。粒子の表面の性状が毒性と関連する場合、表面積が大きくなると毒性が強くなる可能性がある。

粒子状物質について、粒径の大きさによって健康影響が異なる可能性があることから、毒性学の観点からも検証を行うため、平均粒径が異なり、曝露あるいは投与した粒子の重量濃度あるいは重量や化学的な組成が同一な粒子を用いた条件のもと細胞への曝露や気管内投与あるいは吸入曝露した実験の結果を以て、仮説「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。」の検証を行うこととする。

### 7.2. 論文の紹介及び論文による仮説の検証

一つの研究の中で、平均粒径の異なる各種粒子を曝露した研究については、数が少ないものの、カーボンブラック、二酸化チタン、テフロン、ポリスチレン、シリカ、酸化アルミニウム、酸化ガリウム、ニッケル含有粒子などを用いた研究が存在する。

細胞に対する毒性については、粒径が小さいものほど毒性が強いことや曝露量によって毒性が増加し、曝露量を表面積で換算するとその毒性が表面積と関連することを示唆する報告がある。

また、気管内投与あるいは吸入曝露実験で、肺での炎症惹起作用を観察する研究においても、粒径がより小さい粒子の毒性が強いことや炎症の程度（炎症細胞の浸潤数等）が表面積と関連することを示唆する報告もある。また、難溶解性で低毒性の二酸化チタンやカーボンブラック粒子曝露における肺腫瘍の発生率においても、重量濃度より表面積濃度のほうがより関連しているとの報告がある。

現実の大気中の粒子のうち粒径が異なる粒子の毒性に関して、上述の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および影響機構に寄与するものと考えられる。このため、粒子の健康影響については粒径の大きさのみならず粒子の化学的・生物学的組成などの各種因子も考慮に入れて検討を行うことが妥当である。

## 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った。以下に各器官における評価のまとめを記述する。

### 8.1. 呼吸器への影響

呼吸器への影響について検証する仮説として、1) 肺障害および炎症を誘導する；2) 気道反応性の亢進およ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) 肺障害およ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) 気道反応性の亢進およ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 や DEP については気道反応性を亢進および喘息、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、疾患感受性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。

### 8.2. 心血管系（循環器系）への影響

心血管系（循環器系）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き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、期外収縮や徐脈など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 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> および 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、ヒトボランティアの研究における 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。粒子状物質や DEPs は血液凝固系を促進しうるという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およ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およ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感性が異なることや心不全による酸素供給能の低下など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など）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などの心血管系作用を高める可能性は否定できない。

### 8.3. 免疫系その他の影響

免疫系その他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よ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 pneumoniae*、*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、ヒトボランティア実験では、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など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。

### 8.4. 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よ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、大気微小粒子は、変異原性、遺伝子傷害性を有することがディーゼル排気微小粒子を中心とした数多くの検討から明らかである。2）都市大気微小粒子は発がん性を有する仮説に関して、大気微小粒子を構成する主要成分のDE吸入実験の成果を総合的に評価すると、実際の大気濃度でヒトに吸入されたDEPが過剰負荷の状態になる懸念はないものの、沈着粒子が肺

組織内で炎症や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 など変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、DEP に含有されるニトロ化 PAH 等の微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与することは科学的な根拠があるといえる。しかしながら、これら二つの発がん過程が考えられることは閾値の存在をあいまいにしている。燃料の種類や成分さらにはディーゼルエンジンの改良などは、DEP の粒径や含有される成分にも大きな変化をもたらすことが報告されていることから、変異原性や遺伝子傷害性のデータが発がん性評価に重要である。以上のように、微小粒子状物質の発がん影響は定性的には明確であるものの、それ以上の評価には動物実験の成果では不十分である。

#### 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 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HNO}_3$  など)、Br、Cl、 $\text{NH}_3$ 、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属 (Al、V、Ni、Fe、Si、Pb、Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Co など) 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。

#### 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およ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。

### 8.7. 健康影響に対する高感受性

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、既存疾患など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、粒子状物質の影響は高齢者や小児、あるいは、既存疾患を有する集団により顕著であることが確認されている。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。

### 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（ $O_3$ 、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、 $CO$  など）等の混合物で構成されている。粒子状物質とガス状共汚染物の毒性学的相互作用は拮抗的、相加的、または相乗的なものが存在する。また、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、粒子状物質とガスの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) ガスと粒子の化学的相互作用による副産物の形成
- (2) 物質が粒子に接着し、その後、感受性部位へ運搬
- (3) 肺の局所的微小環境における汚染物誘発性の変化（例えばpH低下による）。

しかし、粒子状物質とガス状共汚染物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が、その組み合わせにより相加的または相互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。

- 1 Gavett, S.H., Madison, S.L., Dreher, K.L., Winsett, D.W., McGee, J.K. & Costa, D.L. (1997). Metal and sulfate composition of residual oil fly ash determines airway hyperreactivity and lung injury in rats. *Environmental Research*, 72, 162-172.
- 2 Molinelli, A.R., Madden, M.C., McGee, J.K., Stonehuerner, J.G. & Ghio, A.J. (2002). Effect of metal removal on the toxicity of airborne particulate matter from the Utah Valley. *Inhalation Toxicology*, 14, 1069-1086.
- 3 U.S.EPA. (2004). Air quality criteria for particulate matter. EPA report no. EPA/600/P-99/002aF.
- 4 Vincent, R., Kumarathasan, P., Goegan, P., Bjarnason, S.G., Guénette, J., Bérubé, D., Adamson, I.Y., Desjardins, S., Burnett, R.T., Miller, F.J. & Battistini, B. (2001). Inhalation toxicology of urban ambient particulate matter: acute cardiovascular effects in rats. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-54; discussion 55-62.