

呼吸器 文献一覧表

(1) 肺傷害および炎症を誘導する

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Clarke ら (2000b)	正常イヌ	360.80 ± 266.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> BALF：好中球の割合増加 末梢血：総白血球数、好中球、リンパ球の増加が Al や Si と関連。血中の好中球と BALF のマクロファージの増加は V や Ni と関連。赤血球数やヘモグロビンレベルの減少が S と関連
CAPs (PM _{2.5})	Gurgueira ら (2002)	正常 SD ラット	300±60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1、3、5時間	<ul style="list-style-type: none"> 肺、心臓の化学発光量が有意に上昇 肺の化学発光量は、CAPs 中の Ca、Mn、Cu、Fe、Zn と、心臓の化学発光量は、Si、Al、Ti、Fe と関連 肺の乾湿重量比、血清 LDH、クレアチンホスホキナーゼ活性、Mn-SOD とカタラーゼ活性、心臓の Cu/Zn-SOD と Mn-SOD 活性が上昇
CAPs	Lei ら (2004a)	肺高血圧症モデルラット	126.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 315.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 684.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	4.5～6時間	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難 (684.5$\mu\text{g}/\text{m}^3$曝露群) 末梢血：白血球数の増加 (濃度依存的) BALF：総細胞数、好中球数、総タンパク質、LDH、IL-6、タンパク質濃度の増加 (濃度依存的)
CAPs (PM _{2.5})	Lei ら (2004b)	肺高血圧症モデルラット	371.5(±208.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> Penh: enhanced pause：気道抵抗の有意な上昇、呼吸数の減少、一回換気量の増加 BALF：好中球、タンパク質、LDH 濃度、IL-6 値の増加
CAPs	Rhoden ら (2004)	SD ラット	1,060±300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5時間	<ul style="list-style-type: none"> 酸化反応物の2倍量の増加(チオバルビツール酸反応物質、酸化タンパク質) BALF 中好中球数の増加、肺湿重量の増加、軽度の気管支炎像 チオバルビツール酸反応物質と CAPs 中の Al、Si、Fe との有意な関連
CAPs (PM _{2.5})	環境省(2007a)	ICR マウス(雄)	4年度の平均 CAPs：1,050 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 128 ~ 4,103 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) PM _{2.5} ：31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 6~74 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)		<ul style="list-style-type: none"> BALF：好中球の有意な増加、好酸球の増加傾向 肺組織中の炎症性サイトカイン及びケモカインへの影響は細菌毒素の経気道曝露により増加したが、CAPs 曝露による発現は曝露日によって様々 CAPs 構成成分と好酸球に相関
ROFA	Gurgueira ら (2002)	正常 SD ラット	1.7 mg/m^3	30分	<ul style="list-style-type: none"> 肺、心臓の化学発光量が有意に上昇
ROFA	Kodavanti ら (1999)	SD ラット (正常ラット、肺障害/肺高血圧ラット)	清浄空気 15 mg/m^3	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> 肺障害(肺水腫、肺胞壁の肥厚、炎症細胞浸潤)の増悪 BALF：マクロファージ、好中球、好酸球、IL-6の増加
CB	Gurgueira ら (2002)	正常 SD ラット	300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5時間	<ul style="list-style-type: none"> 肺、心臓の化学発光量に変化なし

呼吸器 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
TSP の水溶性抽出物	Molinelli ら (2002)	ラット	1mg	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> • BALF：タンパク質、LDH の増加 • 金属類を除去した TSP 抽出物ではタンパク質や LDH の増加は減弱 • 金属類除去 TSP 抽出物に金属類を加えると、増悪効果が復活 • TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物+金属類の気管内投与により好中球性炎症が惹起
PM ₁₀ CBP	Li ら (1996)	ラット	<ul style="list-style-type: none"> • 0.2mL PBS (50 ~ 125µg の粒子含む) • fine CB 125µg • ultrafine CB 125µg 	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> • 肺胞内への好中球の遊走、上皮の透過性の亢進 • BALF：総タンパク質および LDH の増加 • Ultrafine CBP の投与により、より強い炎症反応 • PM₁₀ にフリーラジカルの活性を確認 • PM₁₀ 曝露により白血球の NO と TNF の産生能が増大
PM (coarse、fine)	Schins ら (2004)	Wistar ラット	0.32mg/個体	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> • BALF および血中の炎症指標を測定した。その結果、fine より coarse の PM が、さらに、工業地帯よりも郊外の PM がより強い毒性を示した。その背景に、金属(組成、含有量)ではなく、エンドトキシン量が関与していることが示唆された。
DEP	Lim ら (1998)	ICR マウス	0.1、0.2mg	1回/週 10週間	<ul style="list-style-type: none"> • 気道粘膜下への好中球浸潤は濃度依存的 • 好酸球浸潤は 0.1mg 投与群のほうが 0.2mg 投与群より高度 • 活性酸素を産生させる酵素(NADPH シトクロム P-450 reductase)活性は有意に増加 • 活性酸素を消去する酵素(CuZn-SOD と Mn-SOD)活性は低下 • 気道上皮内の cNOS とマクロファージ内の iNOS が顕著に誘導 • 呼気中の NO が DEP 投与群で増加 • DEP 投与で呼吸抵抗が 2.5 倍に増加し、NOS 阻害剤の投与で呼吸抵抗増加は完全に抑制
DEP	Sagai ら (1993)	ICR マウス	0~1.0mg	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> • LD₅₀ は 0.6mg/個体(20mg/kg(体重)) • SOD(PEG-SOD)酵素を前投与すると死亡率が著しく低下
DEP	Sagai ら (1996)	ICR マウス	0.1mg あるいは 0.2mg	1回/週 16週間	<ul style="list-style-type: none"> • 気道周囲への好酸球の顕著な浸潤、粘液産生細胞の増生、気道過敏性の 4~10 倍の亢進 • 喘息様病態は PEG-SOD の気管内への前投与で効果的に抑制

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA ROFA に含有される金属 (Fe、V、Ni)	Kodavanti ら (1997)	ラット	ROFA : 2.5 mg/個体 Fe : 0.54 μM/個体 V : 1.66 μM/個体 Ni : 1.0 μM/個体	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> 気道・肺泡領域の浮腫および出血性変化、炎症細胞(好酸球、好中球、マクロファージ)の浸潤が出現 Fe や V に比べて Ni による肺の炎症や障害が高度 金属を混合すると炎症・障害の誘導作用は減弱 ROFA 投与 3 時間後に一過性の炎症性遺伝子 (MIP-2、IL-1β、IL-5、IL-6、VCAM-1、E-selectin の遺伝子) 発現が増加 炎症性遺伝子の発現は金属の投与でも観察され、特に Ni の影響が強い
ROFA	Kodavanti ら (1998)	SD ラット(雄)	0.83、3.33、8.3 mg/kg(体重)	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中のタンパク質、ヘモグロビン、LDH 量は Ni や Fe の含量と関連。一方、BALF 中の好中球数は V 含量と関連。マクロファージの活性化(活性酸素の産生)は V 含量の高い ROFA で観察。ROFA による肺の炎症作用やマクロファージの活性化は V 含量と関連し、障害作用については Ni 含量と関連。
ROFA	Silbajoris ら (2000)	ラット	500 μg		<ul style="list-style-type: none"> 気道上皮、肺泡上皮、肺泡マクロファージの ERK1/2、p38-MAPK、JNK リン酸化が観察された
ROFA	Madden ら (1999)		500~1,000mg		<ul style="list-style-type: none"> 肺の過酸化脂質(アセトアルデヒド)を増加 (濃度依存的に増加) 気道上皮細胞からもアセトアルデヒドが産生される
CFA ultrafine fine coarse	Gilmour ら (2004)	CD1 マウス	100μg		<ul style="list-style-type: none"> より小さいサイズの粒子の方が毒性が大きい ultrafine > fine > coarse
CB 超微小粒子 14nm、95nm	Win-Shwe ら (2005)	マウス	0、25、125、625 μg/個体	4 回反復	<ul style="list-style-type: none"> BALF : 総細胞数、肺泡マクロファージ数、リンパ球数、好中球数、サイトカイン (IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL-2、CCL-3) が増加 (濃度依存的に増加) 縦隔リンパ節で粒子を貪食している細胞数が増加 (濃度依存的に増加) 肺組織およびリンパ節のケモカイン(CCL-2 と CCL-3mRNA 量)の増加 CB 超微小粒子の粒径が小さいほど、曝露による影響が大きい

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (Chapel Hill)	Ghio ら (2000)	38 人の健康な非喫煙者 (8 人は対照群)	47.2±5.3μg/m ³ 107.4±9.3μg/m ³ 206.7±19.2μg/m ³ (PM _{2.5} 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能 : 影響は見られなかった BALF : 好中球の軽度の増加 血液 : フィブリノゲンの増加(量反応関係なし)

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (Chapel Hill)	Harder ら (2001)	38 人の健康な非喫煙者 (8 人は対照群)	47.2±5.3µg/m ³ 107.4±9.3µg/m ³ 206.7±19.2µg/m ³ (PM _{2.5} 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> BALF: 高濃度曝露群で好中球の軽度の増加。リンパ球、AM の比率に変化なし。CD3、CD4、CD8、CD19、活性化マーカーの CD25 を表す BALF 中のリンパ球の割合に変化なし。IL-6、IL-8 レベルに濃度依存性なし AM: CD11b、CD64、CD16、CD14 の表現、zymosan A で刺激後の食食能やオキシダント発生に影響なし 血液: リンパ球サブセットの分布に影響なし
CAPs (Chapel Hill)	Holgate ら (2003a)	38 人の健康な非喫煙者	47.2±5.3µg/m ³ 107.4±9.3µg/m ³ 206.7±19.2µg/m ³ (PM _{2.5} 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能: 影響なし 血液: フィブリノゲン増加(CAPs 濃度依存性は見られず) BALF: 好中球の細胞数および総細胞数比の増加(CAPs 濃度依存性あり) 気管支生検: 細胞数や接着分子表現への影響なし
CAPs	Huang ら (2003)	37 人の健康な非喫煙者	47.2±5.3µg/m ³ 107.4±9.3µg/m ³ 206.7±19.2µg/m ³ (PM _{2.5} 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> BALF: CAPs 中の硫酸塩/Fe/Se 因子が好中球の増加と関連 血液: Cu/Zn/V 因子がフィブリノゲン増加と関連
DEP	Rudell ら (1990)	8 人の健康な非喫煙者	4.3×10 ⁶ /cm ³ (粒子数として)	1 時間	<ul style="list-style-type: none"> BALF: マスト細胞の減少 好中球の軽度の増加 T-helper/Suppressor-Cytotoxic 細胞比の上昇 マクロファージの食食能の減少
DEP	Salvi ら (1999)	15 人の健康な非喫煙者	300µg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能検査による変化なし BALF: ヒスタミン、fibronectin、好中球、B リンパ球の増加 気管支組織: LFA-1+ 細胞数、好中球、マスト細胞、CD4+、CD8+ T リンパ球の増加、ICAM-1 と VCAM-1 の upregulation 末梢血: 好中球と血小板の増加
DEP	Rudell ら (1999)	10 人の健康な非喫煙者	粒子捕集装置無:2.6×10 ⁶ /cm ³ 有:1.3×10 ⁶ /cm ³ (粒子数として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 気道への好中球と肺泡マクロファージの浸潤を引き起こし、肺泡マクロファージの機能を抑制 粒子捕集装置は、影響を減少させなかった。
DEP	Nordenhäll ら (2000)	15 人の健康な非喫煙者	300µg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 痰中の IL-6、methylhistamine 濃度の増加を伴う好中球比率の増加
DEP	Nightingale ら (2000)	10 人の健康な非喫煙者	200µg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	2 時間 安静	<ul style="list-style-type: none"> 呼気 CO レベルの増加 痰中の好中球、myeloperoxidase の増加 末梢血中の IL-6、TNF-α、P-selectin の濃度に変化なし

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Holgate ら (2003b)	15 人の非喫煙者の喘息群 25 人の非喫煙者の対照群	108.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM ₁₀ 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 喘息群、対照群の両方で気道抵抗が増加。対照群では気道抵抗増加と、気管支洗浄液 (BW) 中の好中球の増加および BALF 中のリンパ球の増加が関連 気管支生検：対照群では内皮接着分子 P-selectin の upregulation がみられた。喘息群では、好中球、好酸球、その他の炎症細胞、サイトカイン、炎症のメディエーターの有意な変化はなかった。IL-10 染色は有意に増加した。 BALF：対照群では IL-8 タンパク質濃度および IL-8 mRNA 遺伝子発現が増加 末梢血：赤血球や白血球数に変化はみられなかった。
DEP	Stenfors ら (2004)	25 人の健康な非アトピー性の者 15 人の軽症喘息患者	108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 94-124 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (PM ₁₀ 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能：FEV₁ や FVC への影響は見られなかった。sRaw は増加(健康者と喘息患者で反応の大きさに有意差なし)。 気道炎症：健康者では、気道洗浄液の IL-6、IL-8 増加、気管支粘膜の IL-8 mRNA 増加、内皮の接着分子 (P-selectin, VCAM-1) の upregulation を伴う気道の好中球の増加、リンパ球増加。喘息患者では、既存の好酸球性炎症の増悪はなし。 IL-10 の上皮染色：喘息患者で増加
DEP	Pourazar ら (2005)	15 人の健康な非アトピー性の非喫煙者	300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM ₁₀ 濃度として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> リン酸化された p38 の免疫染色 (cytoplasmic + nuclear) の増加 NF-kB、AP-1、リン酸化 JNK および p38 の nuclear translocation の有意な増加 Nuclear リン酸化 tyrosine の有意な増加
ZnO	Kuschner ら (1997)	15 人の健康な非喫煙者 (曝露後 3 時間で BALF 採取) 14 人の健康な非喫煙者 (曝露後 20 時間で BALF 採取)	33 mg/m^3 (範囲 20~42 mg/m^3)	10 分 15 分 30 分 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> BALF：TNF、IL-6、IL-8 の量依存性の有意な増加。TNF は曝露後 20 時間目に比し、3 時間目ですべて有意に大きかった。

気管支鏡を用いて粒子状物質を注入した人ボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
Fe ₂ O ₃	Lay ら (1999)	34 人の健康な非喫煙者	3×10 ⁸ 粒子	気管支鏡を用いて肺舌状部に注入	<ul style="list-style-type: none"> 注入後 1 日目に一時的な急性炎症を引き起こす BALF：タンパク質、LDH、IL-8、好中球、肺胞マクロファージ数の増加

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
大気中粒子状物質の水溶性抽出物 (ユタ溪谷)	Ghio と Devlin (2001)	24 人の健康な非喫煙者	<ul style="list-style-type: none"> ・食塩水 ・大気中粒子状物質の抽出物(500μg) (製鉄工場閉鎖前、閉鎖中、再開後の各期間に捕集した粒子状物質の抽出物) 	気管支鏡で左肺舌区区域気管支に注入	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF: 総細胞数、好中球の比率、タンパク質、アルブミン、fibronectin、α1-antitrypsin、IL-8、TNF、IL-1βの増加 ・ 製鉄工場の閉鎖前と再開後に捕集された PM の水溶性抽出物への曝露は、工場の閉鎖中に捕集された PM 抽出物に比較し、より大きな炎症性反応をもたらした。

呼吸器 文献一覧表

(2) 気道反応性の亢進及び喘息の悪化がみられる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5}) O ₃	Goldsmith ら (2002)	若齢マウスを OVA 感作	CAPs+O ₃ (PM _{2.5} : 63.5~1,568.6 µg/m ³ 、 O ₃ : > 0.3%)	5 時間/日 3 日 (生後 21、22、 23 日目)	<ul style="list-style-type: none"> Penh: enhanced pause の有意な上昇(CAPs 曝露群(0.9%上昇/CAPs 100µg/m³)) 炎症性変化は認められず
CAPs	Harkema ら (2004)	Brown Norway(BN)ラットを OVA 感作	7 月: 16~895 µg/m ³ 9 月: 81~755 µg/m ³	10 時間/日 5 日 (9 月実施)	<ul style="list-style-type: none"> 気道粘液産生と気管支炎の増加 (9 月) 9 月の曝露では、人間活動起源の La、V、S などによる影響が疑われた
CAPs	Kobzik ら (2001)	マウスを OVA 感作	CAPs+O ₃ (CAPs: 63.5~1,568.6 µg/m ³ 、 1.6~133.1µg/m ³ 、 O ₃ : 0.3ppm)	5 時間/日 3 日	<ul style="list-style-type: none"> メサコリン応答性 Penh: enhanced pause(メサコリン誘導気道抵抗)の濃度依存的な上昇 (CAPs 群) メサコリン誘導気道抵抗の上昇 (300~500µg/m³ CAPs+O₃ 群) CAPs 中の Al-Si 含有率に相関して Penh(ベースライン: メサコリン刺激無し)の上昇 BALF: 全細胞数及びマクロファージ数の減少 (CAPs 群及び CAPs+O₃ 群の曝露 48 時間後)
CAPs	Steerenberg ら (2005)	マウスを OVA 感作	450µg PM/個体(鼻腔投与)	0、14 日目	<ul style="list-style-type: none"> アジュバント効果は、PM 由来がウッチ(Lodz、ポーランド)>ローマ>オスロ>アムステルダム の順 アジュバント効果は、fine PM>coarse PM の順 PM の採集季節ごとにアジュバント効果が異なる PM の水溶性および不溶性成分のいずれもアジュバント効果を有する
DEP	Hashimoto ら (2001)	モルモットを OVA 感作	3mg/m ³	12 時間/日 56 日	<ul style="list-style-type: none"> 即時型気道過敏性(IAR)、遅発型気道過敏性(LAR)とも増悪 BALF: 好酸球数、シアル酸濃度が有意に増加 (DE 非曝露群<DE+OVA 群) DE+OVA 群で、遅発型気道過敏性反応時に好酸球浸潤の増悪、気道上皮の細胞間隙が拡大、BALF 中アルブミン濃度も有意に増加
DEP	Ichinose ら (1997)	ICR マウス(雄)を OVA 感作	0、0.3、1.0、3.0 mg/m ³	8 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 気道粘膜下への好酸球の浸潤、粘液産生細胞の増生は、非感作群ではどの DEP 濃度でも認めず 気道粘膜下へのリンパ球の浸潤、無繊毛上皮細胞の増殖・肥大 (DEP1.0mg/m³ 以上の濃度群で対照群より有意に増強)
DEP	Ichinose ら (1998)	ICR マウス(雄)を OVA 感作	0、0.3、1.0、3.0 µg/m ³	12 時間/日 7 日/週 34 週間	<ul style="list-style-type: none"> 気道粘膜下への好酸球浸潤と粘液産生細胞増生の増加 (OVA+DE 群で DEP 濃度依存的、DEP1.0mg/m³ 以上で OVA 群に比べて有意に増加) 気道粘膜下へのリンパ球の浸潤の増加 (DE 群で DEP1mg/m³ 以上で有意、OVA+DE 群ではさらに増加) 上皮増殖 (対照群に比べて DEP0.3mg/m³ でも有意に増加)

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Miyabara ら (1998a)	C3H/He マウス(雄)を OVA 感作	1、3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12 時間/日 7 日/週 12 週間	<ul style="list-style-type: none"> BALF：好酸球数、好中球数の増加 (DEP 濃度依存的) 気道への好酸球の浸潤は DEP 群で OVA 群より有意に増加、呼吸抵抗が上昇 (DEP 濃度依存的) 粘液産生細胞の増生 (DEP 群は OVA 群の 2.8~6.6 倍) 血清中 IgE と IgG1 の抗体価が高い (DEP 群は OVA 群の 30 倍以上、かつ 1mg/m^3 群のほうが 3mg/m^3 群より増加)
DEP	Miyabara ら (1998b)	C3H/He マウス(雄)を OVA 感作	3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12 時間/日 7 日/週 5 週間	<ul style="list-style-type: none"> BALF：好酸球数増加 (OVA+DE 曝露群)、好中球数増加 (DE 曝露群、OVA+DE 曝露群) 気道粘膜下への好酸球の浸潤 (OVA+DE 曝露群は対照群の 80 倍、OVA 群の 4.4 倍に増加) 粘液細胞の増加 (OVA+DE 曝露群と OVA 曝露群で対照群の各々 66 倍と 6 倍に増加) 呼吸抵抗の上昇 (OVA+DE 曝露群と OVA 群は対照群のそれぞれ 2.4 倍、1.5 倍) 血清中 IgE、IgG1 の抗体価が顕著に増加 (OVA 群 < OVA+DE 群) サイトカイン類 (IL-5、IL-4、GM-CSF、IL-2 など) の有意な増加 (OVA+DE 群、特に IL-5)
DEP	Takano ら (1998a)	ICR マウス(雄)を OVA 感作	0、0.3、1.0、3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12 時間/日 7 日/週 40 週間	<ul style="list-style-type: none"> 気道粘膜下への好酸球浸潤、粘液細胞の増生、呼吸抵抗の増加 (OVA+DE 群のみ、3.0mg/m^3 群で有意) IL-5 産生、GM-CSF の増加 (DEP3.0mg/m^3 濃度の OVA+DE 群で OVA 群に比べて有意) IgG1、IgE の増加 (DEP 濃度依存性なし)
DEP	Takano ら (1998b)	ICR マウス(雄)を OVA 感作	0、0.3、1.0、3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12 時間/日 7 日/週 40 週間	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸抵抗の亢進 (OVA+DEP 群のみ有意、OVA 群、DEP 群では対照群との間に有意差なし)
ROFA	Hamada ら (1999)	新生マウスを OVA 感作	ROFA 溶出液 50 mg/mL (ネブライザー)	30 分/日	<ul style="list-style-type: none"> OVA 感作マウスで ROFA 投与により気道過敏性と炎症 非感作群では ROFA 溶出液曝露による変化を認めず
超微小粒子 (カーボン)	Alessandrini ら (2006)	BALB/c マウスを OVA 感作	119、332、526 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均)	24 時間	<ul style="list-style-type: none"> 最終抗原感作の 24 時間前、及び 4 日前に PM 曝露した群で、炎症反応やサイトカイン産生がより増強 抗原感作後の曝露では、炎症反応の遅れやサイトカイン産生の低下

気管内投与・腹腔内投与・鼻腔内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Muranaka ら (1986)	マウス	抗原	腹腔内投与	<ul style="list-style-type: none"> 抗原特異 IgE 抗体の産生が高まる

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Miyabara ら (1998c)	C3H/He マウス(IgG 抗体産生能が高い) BALB/c マウス(IgG 抗体産生能が低い)	DEP : 0.025mg 抗原として OVA を投与	気管内投与 1回/週 5週間	<ul style="list-style-type: none"> 好酸球浸潤は OVA+DEP 群でのみ顕著に増加 OVA+DEP 群で粘液産生細胞の増生 C3H/He マウスのみ OVA+DEP 群で呼吸抵抗の増加 炎症性サイトカインの増加 以上の反応は C3H/He マウスにおいて顕著
DEP (0.4µm)	Ohta ら (1999)	A/J マウス C57BL/6 マウス	DEP 0.01mg (0.25mg/ml in 40µl saline)	鼻腔内投与	<ul style="list-style-type: none"> A/J 群ではアセチルコリンに対する気道反応性が上昇 C57BL/6 群では DEP 投与後に気道反応性の上昇 これらの反応はアドレナリンβ2 作動薬によって抑制 BALF : マクロファージ数が上昇、上皮細胞のクララ細胞への置換を誘発 GM-CSF 抗体投与により上記の反応性の上昇は抑制
DEP	Takano ら (1997)	ICR マウス	0.1mg OVA1µg を気管内投与	気管内投与 1回/週 16週間	<ul style="list-style-type: none"> OVA+DEP 曝露により気道粘膜下への好酸球浸潤、気道上皮の粘液細胞(杯細胞)の増生、リンパ球浸潤、サイトカイン (IL-5 ; 好酸球浸潤を誘導し好酸球を活性化)、GM-CSF、IgG1 抗体価の増加
DEP	Ichinose ら (2004)	BALB/c マウス ICR マウス C3H/He マウス	DEP : 50µg ダニ抗原 : 1µg	気管内投与 1回/2週 4回	<ul style="list-style-type: none"> ダニ抗原投与群では肺組織に好酸球とリンパ球の浸潤がみられた ダニ抗原+DEP 投与群では好酸球浸潤、杯細胞、eotaxin、IL-5 の発現が増加 ダニ抗原に対する特異的 IgG1 量は BALB/c マウス<ICR マウス<C3H/He マウスの順に多い C3H/He マウスにおいて DEP によるアジュバント効果を確認
DEP	Takafuji ら (1987)	マウス	DEP : 1、5、25µg OVA : 0.025、0.25、2.5、25µg	点鼻投与 DEP と OVA の混合物を投与	<ul style="list-style-type: none"> 最少の組み合わせである DEP 1µg+OVA 0.25µg で OVA 特異 IgE 抗体の産生が亢進
DEP	Kobayashi と Ito (1995)	Hartley モルモット	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 DEP : 1.0、10.0、20.0 mg/kg(体重) ヒスタミン : 1.0 mM 	鼻腔投与	<ul style="list-style-type: none"> 鼻腔内圧、鼻汁分泌、血管透過性の増加 (投与した DEP とヒスタミンの濃度に依存して増加)
DEP	Ohyama ら (1998)		DEP : 100µg カビ抗原 : 30µg OVA	Fujimaki らと同様な実験	<ul style="list-style-type: none"> DEP がカビ抗原に対してもアジュバント作用を有する

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA ROFA の金 属成分	Lambert ら (2000)	Brown Norway ラット	ダニ抗原 生理食塩水：0.3ml ROFA：1mg NiSO ₄ ：105.12μg FeSO ₄ ：58.49μg VSO ₄ ：98.2μg 金属混合：Ni+Fe+V	ROFA 及び 金属は単回 投与 アレルギー は反復投与	<ul style="list-style-type: none"> ダニ抗原に対する特異的 IgE 産生は、ROFA、Ni、V、金属混合の気管内投与により増悪 気道反応性は Ni により増悪 BALF：ROFA と Fe により好酸球浸潤が増悪 ROFA、Ni、V によって肺において IL-5(好酸球の活性化に関連)遺伝子発現の増加

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Diaz-Sanchez ら (1994)	11 人の健康な非喫煙者	200μL 食塩水中、0、0.15、0.3、1.0mg	鼻腔内噴霧	<ul style="list-style-type: none"> IgE 濃度：0.3mgDEP 投与 4 日後に増加、投与後 7 日、10 日、0.15、1.0mgDEP 投与では増加なし。 IgG、IgA、IgM、アルブミン：変化なし 0.3 mg DEP 投与で、洗浄液中の IgE 産生細胞の数が 20 倍以上に増加 epsilon mRNA のうち CH4'-CH5 を除いた全ての発現が亢進
DEP	Diaz-Sanchez ら (1996)	14 人の健康な非喫煙者	200μL 食塩水中、0.15mg (総投与量 0.3mg)	鼻腔内噴霧	<ul style="list-style-type: none"> 鼻洗浄液中の細胞が IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 および IFN-γ の mRNA を産生し、全てのサイトカイン mRNA レベルが増加した。 鼻洗浄液中の IgE 濃度が上昇
DEP	Diaz-Sanchez ら (1997)	13 人のブタクサ皮内テスト陽性の非喫煙者	0.30mg	鼻腔内へのチャレンジ ブタクサ抗原と DEP によるチャレンジとブタクサ抗原単独チャレンジの比較	<ul style="list-style-type: none"> 抗原特異的 IgE の著明な増加をもたらした。 総 IgE、IgE 分泌細胞数は変化なし 総 IgG4、抗原特異的 IgG4 が増加したが、総 IgG は変化しなかった。 epsilon mRNA のレベルへの影響が CH4'-CH5 以外で観察された。 Th1 タイプのサイトカイン (IFN-γ や IL-2) の発現は減少したが、他のサイトカイン (IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13) の mRNA の発現が増加した。
DEP	Diaz-Sanchez ら (2000a)	10 人の健康な非喫煙者	200μL 食塩水中、0.3mg	鼻腔内噴霧	<ul style="list-style-type: none"> 鼻洗浄液中の RANTES、MIP-1α、MCP-3 レベルが経時的に上昇したが、eotaxin レベルは増強しなかった。 鼻洗浄液中の総細胞数、リンパ球、単球、マクロファージ、好中球が増加。好酸球数は変化なし。 ECP タンパク質レベルは増加。

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Diaz-Sanchez ら (2000b)	ハウスダスト・ダニに陽性の 11 人の非喫煙者	300μL 食塩水中、0.3mg	鼻腔内噴霧	<ul style="list-style-type: none"> アレルギー単独では症状（鼻搔痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ）スコアが 3.7、DEP+アレルギーでは 9.9 となった。DEP 単独では症状を誘発しなかった。 鼻洗浄液中のヒスタミン濃度は、アレルギー単独に比し、DEP+アレルギーで約 3 倍近く増加した、
DEP	Fujieda ら (1998)	8 人の健康な非喫煙者	100μL 食塩水中、0.15mg(総量 0.3mg)	鼻腔内噴霧 ブタクサ抗原と DEP によるチャレンジとブタクサ抗原単独、DEP 単独チャレンジの比較	<ul style="list-style-type: none"> DEP+ブタクサ抗原チャレンジは局所的な IgE 産生を増強 DEP+ブタクサ抗原チャレンジは局所的なサイトカイン産生を刺激し、ブタクサ抗原に対する粘膜の IgE 抗体を顕著に増加させる 鼻洗浄細胞：DEP+ブタクサ抗原チャレンジ後、deleted switch circular DNA (S_ε/S_μ) のクローンを検出。単独チャレンジでは検出されなかった。
DEP	Holgate ら (2003b)	15 人の非喫煙者の喘息群 25 人の非喫煙者の対照群	108.3μg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	2 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 喘息群、対照群の両方で気道抵抗が増加。対照群では気道抵抗増加と、気管支洗浄液 (BW) 中の好中球の増加および BALF 中のリンパ球の増加が関連 気管支生検:対照群では内皮接着分子 P-selectin の upregulation がみられた。喘息群では、好中球、好酸球、その他の炎症細胞、サイトカイン、炎症のメディエーターの有意な変化はなかった。IL-10 染色は有意に増加した。 BALF：対照群では IL-8 タンパク質濃度および IL-8 mRNA 遺伝子発現が増加 末梢血：赤血球や白血球数に変化はなかった。
DEP	Nordenhäll ら (2001)	14 人の非喫煙アトピー性喘息患者	300μg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> メサコリンに対する過反応性の程度の増加 気道抵抗の増加 喀痰中の IL-6 の増加
DEP	Rudell ら (1996)	12 人の健康な非喫煙、喘息非罹患患者	粒子捕集器 無：2.6×10 ⁶ /cm ³ 有：1.4×10 ⁶ /cm ³ (粒子数として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 目、鼻の刺激 肺機能：気道抵抗、特異的気道抵抗の増加(捕集器による有意な影響減衰は無し)
DEP	Salvi, 1999 #1300	15 人の健康な非喫煙者	300μg/m ³ (PM ₁₀ 濃度として)	1 時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能検査による変化なし BALF：ヒスタミン、fibronectin、好中球、B リンパ球の増加 気管支組織：LFA-1+ 細胞数、好中球、マスト細胞、CD4+、CD8+ T リンパ球の増加、ICAM-1 と VCAM-1 の upregulation 末梢血：好中球と血小板の増加

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Stenfors ら (2004)	25人の健康な非アトピー性の者 15人の軽症喘息患者	108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 94-124 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (PM ₁₀ 濃度として)	2時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 肺機能: FEV₁ や FVC への影響は見られなかった。sRaw は増加(健康者と喘息患者で反応の大きさに有意差なし)。 気道炎症: 健康者では、気道洗浄液の IL-6、IL-8 増加、気管支粘膜の IL-8 mRNA 増加、内皮の接着分子 (P-selectin, VCAM-1) の upregulation を伴う気道の好中球の増加、リンパ球増加。喘息患者では、既存の好酸球性炎症の増悪はなし。 IL-10 の上皮染色: 喘息患者で増加
ROFA	Hauser ら (2003)	5人のアトピー、3人の非アトピーの被験者	0.96 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1時間 鼻マスクを介した鼻曝露 ROFA/ 清浄空気曝露 3時間後、穀物花粉アレルゲン曝露および ROFA 曝露後、プラセボ曝露の比較	<ul style="list-style-type: none"> ROFA+花粉では清浄空気+花粉と比較し、花粉チャレンジ直後の鼻洗浄液中の白血球と好中球が、アトピーでは増強したが、非アトピーでは増強しなかった。白血球、好中球、IL-4 の増強率は各々143%、130%、395%であった。
CB	Diaz-Sanchez ら (2000b)	ハウスダスト・ダニに陽性の 11 人の非喫煙者	300 μL 食塩水中、 0.3mg	鼻腔内噴霧	<ul style="list-style-type: none"> CB では症状スコアは増強しなかった。
粒子状 H ₂ SO ₄	Tunnicliffe ら (2001)	13 人の軽症喘息患者(研究終了者 10 人)	100、1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1時間 頭部ドーム供給システム使用 曝露 1 時間後にアレルゲンチャレンジ	<ul style="list-style-type: none"> 初期喘息反応の平均値 (チャレンジ後最初の 2 時間の FEV₁ の最大のパーセンテージ変化) が、1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ H₂SO₄ 曝露で有意に減少、100$\mu\text{g}/\text{m}^3$ H₂SO₄ 曝露での減少は有意に近かった。

呼吸器 文献一覧表

(3) 呼吸器感染に対する感受性が亢進する

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Rudell ら (1990)	8人の健康な非喫煙者	$4.3 \times 10^6/\text{cm}^3$ (粒子数として)	1時間	<ul style="list-style-type: none"> BALF: マスト細胞数の有意な減少 好中球の僅かな増加 T-helper/Suppressor-Cytotoxic 細胞比の上昇 マクロファージの食食能の減少
DEP	Rudell ら (1999)	10人の健康な非喫煙者	粒子捕集装置 無: $2.6 \times 10^6/\text{cm}^3$ 有: $1.3 \times 10^6/\text{cm}^3$ (粒子数として)	1時間 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 気道への好中球と肺胞マクロファージの浸潤を引き起こし、肺胞マクロファージの機能を抑制 粒子捕集装置は、影響を減少させなかった。
Utah Valley 粉塵 (UVD) の PM ₁₀	Soukup ら (2000)	正常な健康な非喫煙者	<ul style="list-style-type: none"> UVD1: 製鉄工場が操業中に捕集した粉じん UVD2: 製鉄工場が閉鎖中に捕集した粉じん UVD3: 製鉄工場が再開後に捕集した粉じん 総金属量は UVD1 (yr 1) = UVD3 (yr 3) > UVD2 (yr 2) 生理食塩水 UVD1、2、3の抽出物: 500 µg (PM₁₀として) 	気管支に注入	<ul style="list-style-type: none"> Saccharomyces cerevisiae の肺胞マクロファージ食食能は、UVD1の注入後抑制されたが (61%)、UVD2とUVD3では抑制されなかった

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Zelikoff ら (2002)	ラットに肺炎球菌を感染	65~90µg/m ³	5時間	<ul style="list-style-type: none"> 細菌量(relative bacterial burdens)の有意な増加 BALF: スーパーオキシドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) が有意に高い (金属塩 (Fe, Ni, Mn の塩化物)、特に Fe (2価) の曝露後)、好中球・リンパ球の有意な低下、マクロファージは増加

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Zelikoff ら (2003)	F344 ラット (雄、7~8 ヶ月齢)に肺炎球菌を感染	第1群: 345 µg/m ³ 第2群: 107 µg/m ³	第1群: CAPs 3 時間曝露後に肺炎球菌投与 第2群: 肺炎球菌投与後に CAPs 5 時間曝露	<ul style="list-style-type: none"> BALF: サイトカイン(TNF-α、IL-1α/β、IL-6)産生の有意な減少(第2群) 肺炎球菌のクリアランスの遅延、血中好中球数の上昇(第2群)
DEP NO ₂	Campbell ら (1981)	CR/CD-1 マウス(雌)に <i>Streptococcus pyogenes</i> 、あるいは A/PR8-34 インフルエンザウイルスを感染	DEP: (TSP として) 平均 6.4mg/m ³ NO ₂ 8ppm	急性(2 時間、6 時間)、亜急性(8 時間/日を 8、15、16 日間)、慢性(44、46 週間)曝露後に <i>Streptococcus pyogenes</i> 、あるいは A/PR8-34 インフルエンザウイルスを投与	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pyogenes</i> 感染群のすべての曝露期間で致死率が増加 A/PR8-34 インフルエンザウイルス感染による影響はなし
DEP	Hiramatsu ら (2005)	マウスに結核菌を感染	3.1±0.2mg/m ³	7 時間/日、5 日間/週で 1 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月間各曝露終了翌日に結核菌投与	<ul style="list-style-type: none"> 肺の病変部の拡大(6 ヶ月曝露群) 肺組織中の結核菌によるコロニー生成が有意に増加(6 ヶ月曝露群) 肺組織における TNF-α、IL-1β、IL-12p40、IFN-γ、iNOS の mRNA 発現量がわずかに上昇(2 ヶ月間曝露群) 肺組織における IL-1β、IL-12p40、IFN-γ、iNOS の mRNA 発現量が減少(6 ヶ月間曝露群)
DEP	Saito ら (2002)	BALB/c マウス	低濃度群: 95.4±18.8µg/m ³ 高濃度群: 3.15±0.49mg/m ³	7 時間/日、5 日/週、4 週間	<ul style="list-style-type: none"> DEP 含有肺胞マクロファージが認められ(高濃度群は低濃度群より多数)、その周囲で肺胞上皮細胞の過形成 BALF: リンパ球と好中球の割合が増加、肺胞マクロファージの培養上清中 TNF-α 量が有意に減少、IL-10 量は有意に増加 肺組織の炎症性サイトカインの mRNA 発現量が減少(特に IL-6、IFN-γ、iNOS の mRNA 発現量が顕著に、かつ濃度依存的に減少)
DEP (標準試料 2975)	Yin ら (2005)	ラット	21.2±2.3 mg/m ³	4 時間/日 5 日間 最終曝露から 7 日後にリステリア菌投与	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織内のリステリア菌増殖(対照群: 感染 7 日後に収束、DEP 曝露群: 7 日目でも維持) 肺胞マクロファージ(AM)の IL-1β、TNF-α、IL-12 産生能あるいは CD4+、CD8+ 陽性リンパ球数とリンパ球の IL-10、IL-2、IFN-γ 産生能が有意に抑制(DEP 曝露群)

呼吸器 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CB	Yang ら (2001)	SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水 ・CB: 5 mg/kg(体重) ・DEP: 5mg/kg(体重) 	CB 曝露後、リステリア菌を感染	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEP 曝露によってリステリア菌のクリアランスが遅延 ・ DEP 曝露によって肺胞マクロファージの抗細菌活性物の産生能が減少
CB	Lambert ら (2003)	BALB/c マウス	CB: 40µg/個体	CB 曝露後、Respiratory syncytial virus(RSV)に感染	<ul style="list-style-type: none"> ・ CB 処理により BALF 中炎症細胞数、好中球の誘導 ・ CB+RSV 併用処理により好中球の強い誘導 ・ CB+RSV 併用処理によりリンパ球の CB による誘導が RSV 処理により若干抑制 ・ CB+RSV 併用処理により RSV 単独処理に比較して TNF 産生量は、CB+RSV 併用処理 1~2 日後は抑制され、4~7 日後は促進される ・ CB+RSV 併用処理 4~10 日後の IL-13 産生量が誘導 ・ CB+RSV 併用処理により、RSV 単独処理では誘導される IP-10 mRNA 発現量が CB 処理により抑制 ・ CB 処理により Th2 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は誘導され、Th1 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は抑制

呼吸器 文献一覧表

(4) 疾患モデル動物では粒子状物質の曝露による影響に差異が生じる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Clarke ら (1999)	慢性気管支炎ラット 正常ラット	1日目：206 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 2日目：733 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 3日目：607 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	18時間/日 3日間	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能異常(深い呼吸運動の出現) BALF：好中球、リンパ球およびタンパク質量の増加 肺の炎症組織所見 これらの影響は慢性気管支炎動物で有意に程度が強い
CAPs	Clarke ら (2000a)	若齢 Fisher ラット 老齢 Fisher ラット	清浄空気 1日目：80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 2日目：170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 3日目：50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> BALF：若齢ラットで高い総細胞数示す。老齢ラットで総細胞数に顕著な変化なし 血液：若齢ラットで多核白血球の有意な増加、老齢ラットではLDH、白血球数に顕著な変化なし
CAPs	Gordon ら (1998)	肺高血圧症ラット 正常ラット	清浄空気 110~360 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	3時間	<ul style="list-style-type: none"> BALF：曝露終了3時間後に血中好中球数の上昇、24時間後には影響は消失 BALF：総細胞数、タンパク質、LDH活性が約2倍に上昇
CAPs	Kodavanti ら (2000a)	SDラット(雄) (正常ラット、気管支炎ラット)	清浄空気 CAPs 実験A：約650 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 実験B：約475 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 実験C：約869 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 実験D：約907 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 実験F：265-778 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ROFA 実験E：1 mg/m^3	6時間/日、3日(実験D,E,F) もしくは 2日(実験A,B,C)	<ul style="list-style-type: none"> BALF：(実験F)炎症マーカーに影響なし、(実験A)タンパク質、アルブミン、NAG活性、および好中球数が増加、(実験B)パラメータに有意な影響なし、(実験C及びD)気管支炎動物で上記パラメータが少し増加 肺の組織学的所見：(実験A、C、D、F)CAPs曝露した気管支炎動物でわずかなうっ血と血管周囲の細胞浸潤 肺の損傷とCAPs濃度、硫酸塩または基本的構成要素には関連性なし 正常ラットではCAPs曝露の、組織学的影響はなし
CAPs	Lei ら (2004a)	肺高血圧症モデルラット	126.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 315.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 684.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3段階の曝露実験を実施)	4.5~6時間	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難(684.5$\mu\text{g}/\text{m}^3$曝露群) 末梢血：白血球数の増加(濃度依存的) BALF：総細胞数、好中球数、総タンパク質、LDH、IL-6タンパク質濃度の増加(濃度依存的)
CAPs (PM _{2.5})	Lei ら (2004b)	肺高血圧症モデルラット	371.5(±208.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> Penh: enhanced pause：気道抵抗の有意な上昇、呼吸数の減少、一回換気量の増加 BALF：好中球、タンパク質、LDH濃度、IL-6値の増加

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Saldiva ら (2002)	SD ラット (正常ラット、慢性気管支炎ラット)	清浄空気 CAPs : 126.1~481.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3日平均)、73.5~733.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1日平均)	5時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> BALF : 好中球の増加 (増加は粒子、V、Br、Pb、H_2SO_4、元素状炭素、有機炭素、Si 濃度と相関。特に慢性気管支炎動物で顕著)、タンパク質濃度増加 (Pb、H_2SO_4、元素状炭素、有機炭素、Si 濃度と相関) 好中球やマクロファージの肺胞への集積、肺胞上過形成 慢性気管支炎動物で炎症や粘液増加 (CAPs 曝露による増悪なし)
CAPs	環境省 (2007b)	老齢ラット (22~24ヶ月齢)	4年度の平均 CAPs : 1,050 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 128 ~ 4,103 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) PM _{2.5} : 31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 6~74 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	3日	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数が曝露 1 日後と 2 日後の非曝露時間帯にやや高い (有意でない) 血圧 (収縮期、拡張期、平均)、核心温度及び自律神経系に明確な影響なし 心機能指標と CAPs 成分の濃度反応関係は関連性なし
ROFA	Kodavanti ら (1999)	SD ラット (正常ラット、肺障害/肺高血圧ラット)	清浄空気 15 mg/m^3	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> 肺障害 (肺水腫、肺胞壁の肥厚、炎症細胞浸潤) の増悪 BALF : マクロファージ、好中球、好酸球、IL-6 の増加
ROFA	Kodavanti ら (2000b)	WKY ラット SHR	清浄空気 15 mg/m^3	6時間/日 3日	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織 : 炎症所見は WKY ラットより SHR でやや強い。SHR で肺胞実質組織での出血増加。 BALF : タンパク、アルブミン量は WKY ラットより SHR で有意に増加。肺胞マクロファージ数は両種とも有意に増加。GSH、アスコルビン酸、尿酸の増加は WKY ラット > SHR。肺サイトカイン IL-6mRNA、フィブロネクチン、G6PD は両種で増加。 左室心筋 IL-6、TGF-β の mRNA 発現は、非曝露時では SH の方が明らかに高いが、ROFA 曝露による発現増大は認められず。
ROFA	Kodavanti ら (2002)	WKY ラット SHR	清浄空気 15 mg/m^3	WKY ラット: 6時間/日、3日/週、1週間、4週間 SHR: 6時間/日、3日/週、1週間、2週間、4週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺障害 (肺胞マクロファージ集積、中隔肥厚に関連した肺炎、気管支上皮肥大と単核細胞の血管周囲への浸潤) BALF : アルブミン、LDH 活性、好中球数が ROFA 群の両種で有意に増加し、かつ曝露期間に比例して増加傾向。グルタチオンは 1 週間曝露の WKY ラットでのみ有意に増加。 血液 : 血漿フィブリノゲンが ROFA 群 SHR で有意に増加し、かつ曝露期間に比例して減少傾向
Ultrafine carbon particles (UCP) O ₃	Elder ら (2000a)	F344 ラット (雄、10 週齢、20 ヶ月齢) を気道感染	UCP : 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O ₃ : 1 ppm	エンドトキシン (LPS) 吸入後に UCP および O ₃ を 6 時間曝露	<ul style="list-style-type: none"> 若年ラット : UCP、O₃、LPS の肺炎作用、O₃+LPS 群では炎症が抑制 老年ラット : LPS、O₃ 群のみ有意な炎症作用、UCP+O₃ 曝露ではそれぞれの単独曝露以上の肺炎症 BALF 細胞からのオキシダント遊離 : LPS+UCP 群及び O₃ 群の若年ラットで減少、老年ラットでは増加

呼吸器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
Ultrafine carbon particles (UCP) O ₃	Elder ら (2000b)	F344 ラット (雄、8 週齢、22 ヶ月齢) TSK マウス (雄、14~17 ヶ月齢、肺気腫)	UCP : 100 µg/m ³ O ₃ : 1 ppm	エンドトキシン (LPS) 吸入後に UCP および O ₃ を 6 時間曝露	<ul style="list-style-type: none"> 肺胸腔内への炎症細胞の浸潤 (両種、両年齢) BALF : 好中球数は LPS+UCP+O₃ 群が最大。炎症細胞からの活性酸素種活性は UCP+O₃ 群の若年ラットでは抑制、老年ラット及び TSK マウスでは増強。

呼吸器 文献一覧表

(5) 複合大気汚染により影響の増悪が生じる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Kobzik ら (2001)	マウスを OVA 感作	CAPs+O ₃ (CAPs: 63.5~1,568.6 µg/m ³ 、 1.6~133.1µg/m ³ 、 O ₃ : 0.3ppm)	5 時間/日 3 日	<ul style="list-style-type: none"> メサコリン応答性 Penh: enhanced pause(メサコリン誘導気道抵抗)の濃度依存的な上昇 (CAPs 群) メサコリン誘導気道抵抗の上昇 (300~500µg/m³ CAPs+O₃群) CAPs 中の Al-Si 含有率に相関して Penh(ベースライン:メサコリン刺激無し)の上昇 BALF: 全細胞数及びマクロファージ数の減少 (CAPs 群及び CAPs +O₃群の曝露 48 時間後)
オタワ標準粉じん (EHC-93) O ₃	Bouthillier ら (1998)	ラット	EHC-93 : 40mg/m ³ O ₃ : 0.8 ppm	4 時間/日 1 日、3 日	<ul style="list-style-type: none"> 隔壁及び上皮細胞の体積割合が複合曝露群のみ上昇 BALF : O₃ 単独群と複合曝露群においてマクロファージの貪食活性低下 マクロファージ培養上清中の MIP-2、血清中の ET-1 は、PM 単独群及び複合曝露群で上昇
オタワ標準粉じん (EHC-93) O ₃	Vincent ら (1997)	ラット	EHC-93 : 低濃度 : 5~6 mg/m ³ 高濃度 : 48 mg/m ³ O ₃ : 0.8 ppm	4 時間/日 1 日	<ul style="list-style-type: none"> 細胞増殖 : PM 単独群で変化なし。O₃ 単独群で有意に上昇し、PM+O₃ 群では O₃ の影響がより強い。
カーボン粒子(EC) (NH ₄)HS O ₄ (ABS) O ₃	Kleinman ら (2003)	ラット	1 群:清浄空気、 2 群:O ₃ 0.198±0.004ppm 3 群: EC :51.35±12.15µg/m ³ + ABS:76.25±18.36µg/m ³ + O ₃ :0.194±0.004ppm 4 群: EC 92.35±18.51µg/m ³ + ABS 136.29±27.61µg/m ³ + O ₃ 0.197±0.003ppm	4 時間/日、 3 日/週、 4 週間	<ul style="list-style-type: none"> 細胞再生(BrdU ラベリング) : 1 群に比して 2 群で 120%、3 群で 310~340%、4 群で 200~290% BALF : アルブミンからみた透過性は 3 群でのみ有意に増加。細胞の生存、回収率、細胞分画に影響なし マクロファージの Fc レセプター発現は 3 群、4 群で低下 呼吸バーストは 3 群、4 群で低下
Ultrafine carbon particles (UCP) O ₃	Elder ら (2000a)	F344 ラット (雄、10 週齢、20 ヶ月齢)を気道感染	UCP : 100 µg/m ³ O ₃ : 1 ppm	エンドトキシン(LPS)吸入後に UCP および O ₃ を 6 時間曝露	<ul style="list-style-type: none"> 若年ラット : UCP、O₃、LPS の肺炎症作用、O₃+LPS 群では炎症が抑制 老年ラット : LPS、O₃ 群のみ有意な炎症作用、UCP+O₃ 曝露ではそれぞれの単独曝露以上の肺炎症 BALF 細胞からのオキシダント遊離 : LPS+UCP 群及び O₃ 群の若年ラットで減少、老年ラットでは増加
Ultrafine carbon	Elder ら (2000b)	F344 ラット (雄、8 週齢、22 ヶ	UCP : 100 µg/m ³ O ₃ : 1 ppm	エンドトキシン(LPS)吸	<ul style="list-style-type: none"> 肺胸腔内への炎症細胞の浸潤 (両種、両年齢) BALF : 好中球数は LPS+UCP+O₃ 群が最大。炎症細胞からの活性酸

呼吸器 文献一覧表

particles (UCP) O ₃		月齢) TSK マウス (雄、14~17 ヶ月 齢、肺気腫)		入後に UCP および O ₃ を 6 時間曝露	素種活性は UCP+O ₃ 群の若年ラットでは抑制、老年ラット及び TSK マウスでは増強。
硫酸エア ロゾル O ₃	Kleinman と Phalen (2006)	ラット	a 群:清浄空気、 b 群:0.3ppm O ₃ 、 c 群:0.6ppm O ₃ 、 d 群:0.48mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、 e 群:1.00mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、 f 群:0.31ppmO ₃ + 0.41mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、 g 群:0.31ppmO ₃ + 1.04mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、 h 群:0.6ppmO ₃ + 0.52mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、 i 群:0.6ppmO ₃ + 0.86mg/m ³ H ₂ SO ₄	4 時間	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織: Type1 病変は全群で変化なし、Type2 病変は H₂SO₄ 単独群 で変化無し、O₃ 群で増加、H₂SO₄ 濃度が高いほど程度が低下 DNA 合成: 鼻では O₃ 0.6ppm+H₂SO₄ 群で増加、気管では全群で変化 無し、肺では、O₃ 0.6ppm+H₂SO₄ 群で増加、H₂SO₄ 濃度による影響 なし マクロファージの Fc レセプター発現は全群で変化なし、食食能は H₂SO₄ 群のすべてで低下
VSO ₄ NiSO ₄	Campan ら (2001)	SD ラット	清浄空気 VSO ₄ : 0.3, 0.6, 0.9, 1.7 mg/m ³ NiSO ₄ : 0.37, 0.49, 1.3, 2.1 mg/m ³ VSO ₄ + NiSO ₄ : 0.5 mg/m ³ , 1.3 mg/m ³	6 時間/日 4 日	<ul style="list-style-type: none"> VSO₄: 心拍数と深部体温の変化なし。肺障害及び炎症の指標は濃度 依存的に増加傾向。 NiSO₄: 1.3mg/m³ 以上で体温低下と不整脈。肺障害及び炎症の指標 は濃度依存的に増加傾向であり、この傾向は VSO₄ と比較して顕著 VSO₄+NiSO₄: 各単独曝露で影響のなかった 0.5mg/m³ で、不正脈、 心拍数変化及び深部体温低下が認められ、その影響は濃度依存的に増 加。肺障害の指標(LDH、タンパク質、MIA、NAG)は最終曝露 24 時 間後で VSO₄、NiSO₄ 単独曝露の和よりも大きかったが、96 時間後で はその影響は明確ではなかった。

呼吸器 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CB	Lambert ら (2003)	BALB/c マウス	CB : 40µg/個体	CB 曝露後、Respiratory syncytial virus(RSV)に感染	<ul style="list-style-type: none"> • CB 処理により BALF 中炎症細胞数、好中球の誘導 • CB+RSV 併用処理により好中球の強い誘導 • CB+RSV 併用処理によりリンパ球の CB による誘導が RSV 処理により若干抑制 • CB+RSV 併用処理により RSV 単独処理に比較して TNF 産生量は、CB+RSV 併用処理 1~2 日後は抑制され、4~7 日後は促進される • CB+RSV 併用処理 4~10 日後の IL-13 産生量が誘導 • CB+RSV 併用処理により、RSV 単独処理では誘導される IP-10 mRNA 発現量が CB 処理により抑制 • CB 処理により Th2 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は誘導され、Th1 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は抑制

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
オフィス粉じん	Molhave ら (2005)	8 人の健康なアトピー者	75µg/m ³	3 時間 O ₃ 単独、オフィス粉じん単独、O ₃ +オフィス粉じんと比較	<ul style="list-style-type: none"> • 曝露タイプ間の相互作用が、最大呼気流量 (PEF) (p<0.05) および目の乾燥や肌への刺激などの不快症状 (p<0.03) でみられた。 • 鼻洗浄液中の IL-8 濃度では有意な相互作用はみられなかった。

呼吸器 文獻一覽表

- 1 Alessandrini, F., Schulz, H., Takenaka, S., Lentner, B., Karg, E., Behrendt, H. & Jakob, T. (2006). Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, 824-830.
- 2 Bouthillier, L., Vincent, R., Goegan, P., Adamson, I.Y., Bjarnason, S., Stewart, M., Guénette, J., Potvin, M. & Kumarathasan, P. (1998). Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *American Journal of Pathology*, **153**, 1873-1884.
- 3 Campbell, K.I., George, E.L. & Washington, I.S. (1981). Enhanced susceptibility to infection in mice after exposure to diluted exhaust from light duty diesel engines. *Environment International*, **5**, 377-382.
- 4 Campen, M.J., Nolan, J.P., Schladweiler, M.C., Kodavanti, U.P., Evansky, P.A., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2001). Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction between nickel and vanadium sulfate. *Toxicological Sciences*, **64**, 243-252.
- 5 Clarke, R.W., Catalano, P., Coull, B., Koutrakis, P., Krishna Murthy, G., Rice, T. & Godleski, J.J. (2000a). Age-related responses in rats to concentrated urban air particles (CAPs). *Inhalation Toxicology*, **12**, 73-84.
- 6 Clarke, R.W., Catalano, P.J., Koutrakis, P., Murthy, G.G., Sioutas, C., Paulauskis, J., Coull, B., Ferguson, S. & Godleski, J.J. (1999). Urban air particulate inhalation alters pulmonary function and induces pulmonary inflammation in a rodent model of chronic bronchitis. *Inhalation Toxicology*, **11**, 637-656.
- 7 Clarke, R.W., Coull, B., Reinisch, U., Catalano, P., Killingsworth, C.R., Koutrakis, P., Kavouras, I., Murthy, G.G., Lawrence, J., Lovett, E., Wolfson, J.M., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2000b). Inhaled concentrated ambient particles are associated with hematologic and bronchoalveolar lavage changes in canines. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 1179-1187.
- 8 Diaz-Sanchez, D., Dotson, A.R., Takenaka, H. & Saxon, A. (1994). Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *Journal of Clinical Investigation*, **94**, 1417-1425.
- 9 Diaz-Sanchez, D., Jyrala, M., Ng, D., Nel, A. & Saxon, A. (2000a). In vivo nasal challenge with diesel exhaust particles enhances expression of the CC chemokines rantes, MIP-1alpha, and MCP-3 in humans. *Clinical Immunology*, **97**, 140-145.
- 10 Diaz-Sanchez, D., Penichet-Garcia, M. & Saxon, A. (2000b). Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate

呼吸器 文獻一覽表

- and increase histamine levels and symptom severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **106**, 1140-1146.
- 11 Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Casillas, A., Dotson, A.R. & Saxon, A. (1996). Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **98**, 114-123.
- 12 Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J. & Saxon, A. (1997). Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *Journal of Immunology*, **158**, 2406-2413.
- 13 Elder, A.C.P., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C. & Oberdorster, G. (2000a). Endotoxin priming affects the lung response to ultrafine particles and ozone in young and old rats. *Inhalation Toxicology*, **12**, 85-98.
- 14 Elder, A.C.P., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C. & Oberdorster, G. (2000b). Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhalation Toxicology*, **12**, 227-246.
- 15 Fujieda, S., Diaz-Sanchez, D. & Saxon, A. (1998). Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces In vivo IgE isotype switching. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **19**, 507-512.
- 16 Ghio, A.J. & Devlin, R.B. (2001). Inflammatory lung injury after bronchial instillation of air pollution particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 704-708.
- 17 Ghio, A.J., Kim, C. & Devlin, R.B. (2000). Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 981-988.
- 18 Gilmour, M.I., O'Connor, S., Dick, C.A., Miller, C.A. & Linak, W.P. (2004). Differential pulmonary inflammation and in vitro cytotoxicity of size-fractionated fly ash particles from pulverized coal combustion. *Journal of the Air and Waste Management Association*, **54**, 286-295.
- 19 Goldsmith, C.A., Ning, Y., Qin, G., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G., Catalano, P.J. & Kobzik, L. (2002). Combined air pollution particle and ozone exposure increases airway responsiveness in mice. *Inhalation Toxicology*, **14**, 325-347.
- 20 Gordon, T., Nadziejko, C., Schlesinger, R. & Chen, L.C. (1998). Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicology Letters*, **96-97**, 285-288.

呼吸器 文獻一覽表

- 21 Gurgueira, S.A., Lawrence, J., Coull, B., Murthy, G.G. & Gonzalez-Flecha, B. (2002). Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 749-755.
- 22 Hamada, K., Goldsmith, C.A. & Kobzik, L. (1999). Increased airway hyperresponsiveness and inflammation in a juvenile mouse model of asthma exposed to air-pollutant aerosol. *J Toxicol Environ Health A*, **58**, 129-143.
- 23 Harder, S.D., Soukup, J.M., Ghio, A.J., Devlin, R.B. & Becker, S. (2001). Inhalation of PM_{2.5} does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environmental Health Perspectives*, **109 Suppl 4**, 599-604.
- 24 Harkema, J.R., Keeler, G., Wagner, J., Morishita, M., Timm, E., Hotchkiss, J., Marsik, F., Dvonch, T., Kaminski, N. & Barr, E. (2004). Effects of concentrated ambient particles on normal and hypersecretory airways in rats. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-68; discussion 69-79.
- 25 Hashimoto, K., Ishii, Y., Uchida, Y., Kimura, T., Masuyama, K., Morishima, Y., Hirano, K., Nomura, A., Sakamoto, T., Takano, H., Sagai, M. & Sekizawa, K. (2001). Exposure to diesel exhaust exacerbates allergen-induced airway responses in guinea pigs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 1957-1963.
- 26 Hauser, R., Rice, T.M., Krishna Murthy, G.G., Wand, M.P., Lewis, D., Bledsoe, T. & Paulauskis, J. (2003). The upper airway response to pollen is enhanced by exposure to combustion particulates: a pilot human experimental challenge study. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 472-477.
- 27 Hiramatsu, K., Saito, Y., Sakakibara, K., Azuma, A., Takizawa, H. & Sugawara, I. (2005). The effects of inhalation of diesel exhaust on murine mycobacterial infection. *Experimental Lung Research*, **31**, 405-415.
- 28 Holgate, S.T., Devlin, R.B., Wilson, S.J. & Frew, A.J. (2003a). Health effects of acute exposure to air pollution. Part II: Healthy subjects exposed to concentrated ambient particles. *Research Report / Health Effects Institute*, 31-50; discussion 51-67.
- 29 Holgate, S.T., Sandstrom, T., Frew, A.J., Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S., Blomberg, A., Helleday, R. & Soderberg, M. (2003b). Health effects of acute exposure to air pollution. Part I: Healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-30; discussion 51-67.

呼吸器 文獻一覽表

- 30 Huang, Y.C., Ghio, A.J., Stonehuerner, J., McGee, J., Carter, J.D., Grambow, S.C. & Devlin, R.B. (2003). The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood. *Inhalation Toxicology*, **15**, 327-342.
- 31 Ichinose, T., Takano, H., Miyabara, Y. & Sagai, M. (1998). Long-term exposure to diesel exhaust enhances antigen-induced eosinophilic inflammation and epithelial damage in the murine airway. *Toxicological Sciences*, **44**, 70-79.
- 32 Ichinose, T., Takano, H., Sadakane, K., Yanagisawa, R., Yoshikawa, T., Sagai, M. & Shibamoto, T. (2004). Mouse strain differences in eosinophilic airway inflammation caused by intratracheal instillation of mite allergen and diesel exhaust particles. *Journal of Applied Toxicology*, **24**, 69-76.
- 33 Ichinose, T., Yamanushi, T., Seto, H. & Sagai, M. (1997). Oxygen radicals in lung carcinogenesis accompanying phagocytosis of diesel exhaust particles. *International Journal of Oncology*, **11**, 571-575.
- 34 Kleinman, M. & Phalen, R. (2006). Toxicological interactions in the respiratory system after inhalation of ozone and sulfuric acid aerosol mixtures. *Inhalation Toxicology*, **18**, 295-303.
- 35 Kleinman, M.T., Hyde, D.M., Bufalino, C., Basbaum, C., Bhalla, D.K. & Mautz, W.J. (2003). Toxicity of chemical components of fine particles inhaled by aged rats: effects of concentration. *Journal of the Air and Waste Management Association*, **53**, 1080-1087.
- 36 Kobayashi, T. & Ito, T. (1995). Diesel exhaust particulates induce nasal mucosal hyperresponsiveness to inhaled histamine aerosol. *Fundamental and Applied Toxicology*, **27**, 195-202.
- 37 Kobzik, L., Goldsmith, C.A., Ning, Y.Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G. & Catalano, P.J. (2001). Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-29; discussion 31-28.
- 38 Kodavanti, U.P., Hauser, R., Christiani, D.C., Meng, Z.H., McGee, J., Ledbetter, A., Richards, J. & Costa, D.L. (1998). Pulmonary responses to oil fly ash particles in the rat differ by virtue of their specific soluble metals. *Toxicological Sciences*, **43**, 204-212.
- 39 Kodavanti, U.P., Jackson, M.C., Ledbetter, A.D., Richards, J.R., Gardner, S.Y., Watkinson, W.P., Campen, M.J. & Costa, D.L. (1999). Lung injury from intratracheal and inhalation exposures to residual oil fly ash in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Toxicol Environ Health A*, **57**, 543-563.
- 40 Kodavanti, U.P., Jaskot, R.H., Costa, D.L. & Dreher, K.L. (1997). Pulmonary proinflammatory gene induction following acute exposure

呼吸器 文獻一覽表

- to residual oil fly ash: roles of particle-associated metals. . *Inhalation Toxicology*, **9**, 679-701.
- 41 Kodavanti, U.P., Mebane, R., Ledbetter, A., Krantz, T., McGee, J., Jackson, M.C., Walsh, L., Hilliard, H., Chen, B.Y., Richards, J. & Costa, D.L. (2000a). Variable pulmonary responses from exposure to concentrated ambient air particles in a rat model of bronchitis. *Toxicological Sciences*, **54**, 441-451.
- 42 Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Hauser, R., Christiani, D.C., McGee, J., Richards, J.R. & Costa, D.L. (2002). Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*, **65**, 1545-1569.
- 43 Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Watkinson, W.P., Campen, M.J., Winsett, D.W., Richards, J.R., Crissman, K.M., Hatch, G.E. & Costa, D.L. (2000b). The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **164**, 250-263.
- 44 Kuschner, W.G., D'Alessandro, A., Wong, H. & Blanc, P.D. (1997). Early pulmonary cytokine responses to zinc oxide fume inhalation. *Environmental Research*, **75**, 7-11.
- 45 Lambert, A.L., Dong, W., Selgrade, M.K. & Gilmour, M.I. (2000). Enhanced allergic sensitization by residual oil fly ash particles is mediated by soluble metal constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **165**, 84-93.
- 46 Lambert, A.L., Trasti, F.S., Mangum, J.B. & Everitt, J.I. (2003). Effect of preexposure to ultrafine carbon black on respiratory syncytial virus infection in mice. *Toxicological Sciences*, **72**, 331-338.
- 47 Lay, J.C., Bennett, W.D., Ghio, A.J., Bromberg, P.A., Costa, D.L., Kim, C.S., Koren, H.S. & Devlin, R.B. (1999). Cellular and biochemical response of the human lung after intrapulmonary instillation of ferric oxide particles. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **20**, 631-642.
- 48 Lei, Y.C., Chan, C.C., Wang, P.Y., Lee, C.T. & Cheng, T.J. (2004a). Effects of Asian dust event particles on inflammation markers in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in pulmonary hypertensive rats. *Environmental Research*, **95**, 71-76.
- 49 Lei, Y.C., Chen, M.C., Chan, C.C., Wang, P.Y., Lee, C.T. & Cheng, T.J. (2004b). Effects of concentrated ambient particles on airway

呼吸器 文献一覧表

- responsiveness and pulmonary inflammation in pulmonary hypertensive rats. *Inhalation Toxicology*, **16**, 785-792.
- 50 Li, X.Y., Gilmour, P.S., Donaldson, K. & MacNee, W. (1996). Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax*, **51**, 1216-1222.
- 51 Lim, H.B., Ichinose, T., Miyabara, Y., Takano, H., Kumagai, Y., Shimojyo, N., Devalia, J.L. & Sagai, M. (1998). Involvement of superoxide and nitric oxide on airway inflammation and hyperresponsiveness induced by diesel exhaust particles in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, **25**, 635-644.
- 52 Madden, M.C., Thomas, M.J. & Ghio, A.J. (1999). Acetaldehyde (CH₃CHO) production in rodent lung after exposure to metal-rich particles. *Free Radical Biology and Medicine*, **26**, 1569-1577.
- 53 Miyabara, Y., Ichinose, T., Takano, H. & Sagai, M. (1998a). Diesel exhaust inhalation enhances airway hyperresponsiveness in mice. *International Archives of Allergy and Immunology*, **116**, 124-131.
- 54 Miyabara, Y., Takano, H., Ichinose, T., Lim, H.B. & Sagai, M. (1998b). Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **157**, 1138-1144.
- 55 Miyabara, Y., Yanagisawa, R., Shimojo, N., Takano, H., Lim, H.B., Ichinose, T. & Sagai, M. (1998c). Murine strain differences in airway inflammation caused by diesel exhaust particles. *European Respiratory Journal*, **11**, 291-298.
- 56 Molhave, L., Kjaergaard, S.K., Sigsgaard, T. & Lebowitz, M. (2005). Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air*, **15**, 383-392.
- 57 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.
- 58 Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuji, S., Miyamoto, T., Ikemori, R. & Tokiwa, H. (1986). Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **77**, 616-623.
- 59 Nightingale, J.A., Maggs, R., Cullinan, P., Donnelly, L.E., Rogers, D.F., Kinnersley, R., Chung, K.F., Barnes, P.J., Ashmore, M. & Newman-Taylor, A. (2000). Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 161-166.

呼吸器 文獻一覽表

- 60 Nordenhäll, C., Pourazar, J., Blomberg, A., Levin, J.O., Sandstrom, T. & Adelroth, E. (2000). Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum. *European Respiratory Journal*, **15**, 1046-1051.
- 61 Nordenhäll, C., Pourazar, J., Ledin, M.C., Levin, J.O., Sandstrom, T. & Adelroth, E. (2001). Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *European Respiratory Journal*, **17**, 909-915.
- 62 Ohta, K., Yamashita, N., Tajima, M., Miyasaka, T., Nakano, J., Nakajima, M., Ishii, A., Horiuchi, T., Mano, K. & Miyamoto, T. (1999). Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: essential role of GM-CSF. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **104**, 1024-1030.
- 63 Ohyama, K., Taguchi, K. & T.Suzuki. (1998). Adjuvant activity of diesel exhaust particles in production of specific antibodies to fungi allergen in mice. *東京都立衛生研究所研究年報*, **49**, 232-236.
- 64 Pourazar, J., Mudway, I.S., Samet, J.M., Helleday, R., Blomberg, A., Wilson, S.J., Frew, A.J., Kelly, F.J. & Sandstrom, T. (2005). Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **289**, L724-730.
- 65 Rhoden, C.R., Lawrence, J., Godleski, J.J. & Gonzalez-Flecha, B. (2004). N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicological Sciences*, **79**, 296-303.
- 66 Rudell, B., Blomberg, A., Helleday, R., Ledin, M.C., Lundback, B., Stjernberg, N., Horstedt, P. & Sandstrom, T. (1999). Bronchoalveolar inflammation after exposure to diesel exhaust: comparison between unfiltered and particle trap filtered exhaust. *Occupational and Environmental Medicine*, **56**, 527-534.
- 67 Rudell, B., Ledin, M.C., Hammarstrom, U., Stjernberg, N., Lundback, B. & Sandstrom, T. (1996). Effects on symptoms and lung function in humans experimentally exposed to diesel exhaust. *Occupational and Environmental Medicine*, **53**, 658-662.
- 68 Rudell, B., Sandström, T., Stjernberg, N. & Kolmodin-Hedman, B. (1990). Controlled diesel exhaust exposure in an exposure chamber: pulmonary effects investigated with bronchoalveolar lavage *Journal of Aerosol Science*, **21**, S411-S414
- 69 Sagai, M., Furuyama, A. & Ichinose, T. (1996). Biological effects of diesel exhaust particles (DEP). III. Pathogenesis of asthma like symptoms in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, **21**, 199-209.

呼吸器 文献一覧表

- 70 Sagai, M., Saito, H., Ichinose, T., Kodama, M. & Mori, Y. (1993). Biological effects of diesel exhaust particles. I. In vitro production of superoxide and in vivo toxicity in mouse. *Free Radical Biology and Medicine*, **14**, 37-47.
- 71 Saito, Y., Azuma, A., Kudo, S., Takizawa, H. & Sugawara, I. (2002). Long-term inhalation of diesel exhaust affects cytokine expression in murine lung tissues: comparison between low- and high-dose diesel exhaust exposure. *Experimental Lung Research*, **28**, 493-506.
- 72 Saldiva, P.H., Clarke, R.W., Coull, B.A., Stearns, R.C., Lawrence, J., Murthy, G.G., Diaz, E., Koutrakis, P., Suh, H., Tsuda, A. & Godleski, J.J. (2002). Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 1610-1617.
- 73 Salvi, S., Blomberg, A., Rudell, B., Kelly, F., Sandstrom, T., Holgate, S.T. & Frew, A. (1999). Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **159**, 702-709.
- 74 Schins, R.P., Lightbody, J.H., Borm, P.J., Shi, T., Donaldson, K. & Stone, V. (2004). Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **195**, 1-11.
- 75 Silbajoris, R., Ghio, A.J., Samet, J.M., Jaskot, R., Dreher, K.L. & Brighton, L.E. (2000). In vivo and in vitro correlation of pulmonary MAP kinase activation following metallic exposure. *Inhalation Toxicology*, **12**, 453-468.
- 76 Soukup, J.M., Ghio, A.J. & Becker, S. (2000). Soluble components of Utah Valley particulate pollution alter alveolar macrophage function in vivo and in vitro. *Inhalation Toxicology*, **12**, 401-414.
- 77 Steerenberg, P.A., Withagen, C.E., van Dalen, W.J., Dormans, J.A., Heisterkamp, S.H., van Loveren, H. & Cassee, F.R. (2005). Dose dependency of adjuvant activity of particulate matter from five European sites in three seasons in an ovalbumin-mouse model. *Inhalation Toxicology*, **17**, 133-145.
- 78 Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S.S., Mudway, I., Soderberg, M., Blomberg, A., Helleday, R., Levin, J.O., Holgate, S.T., Kelly, F.J., Frew, A.J. & Sandstrom, T. (2004). Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *European Respiratory Journal*, **23**, 82-86.
- 79 Takafuji, S., Suzuki, S., Koizumi, K., Tadokoro, K., Miyamoto, T., Ikemori, R. & Muranaka, M. (1987). Diesel-exhaust particulates

呼吸器 文献一覧表

- inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **79**, 639-645.
- 80 Takano, H., Ichinose, T., Miyabara, Y., Shibuya, T., Lim, H.B., Yoshikawa, T. & Sagai, M. (1998a). Inhalation of diesel exhaust enhances allergen-related eosinophil recruitment and airway hyperresponsiveness in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **150**, 328-337.
- 81 Takano, H., Ichinose, T., Miyabara, Y., Yoshikawa, T. & Sagai, M. (1998b). Diesel exhaust particles enhance airway responsiveness following allergen exposure in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **20**, 329-336.
- 82 Takano, H., Yoshikawa, T., Ichinose, T., Miyabara, Y., Imaoka, K. & Sagai, M. (1997). Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **156**, 36-42.
- 83 Tunnicliffe, W.S., Evans, D.E., Mark, D., Harrison, R.M. & Ayres, J.G. (2001). The effect of exposure to sulphuric acid on the early asthmatic response to inhaled grass pollen allergen. *European Respiratory Journal*, **18**, 640-646.
- 84 Vincent, R., Bjarnason, S.G., Adamson, I.Y., Hedgecock, C., Kumarathasan, P., Guénette, J., Potvin, M., Goegan, P. & Bouthillier, L. (1997). Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. *American Journal of Pathology*, **151**, 1563-1570.
- 85 Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Kakeyama, M., Kobayashi, T. & Fujimaki, H. (2005). Effect of intratracheal instillation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **209**, 51-61.
- 86 Yang, H.M., Antonini, J.M., Barger, M.W., Butterworth, L., Roberts, B.R., Ma, J.K., Castranova, V. & Ma, J.Y. (2001). Diesel exhaust particles suppress macrophage function and slow the pulmonary clearance of *Listeria monocytogenes* in rats. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 515-521.
- 87 Yin, X.J., Dong, C.C., Ma, J.Y., Antonini, J.M., Roberts, J.R., Barger, M.W. & Ma, J.K. (2005). Sustained effect of inhaled diesel exhaust particles on T-lymphocyte-mediated immune responses against *Listeria monocytogenes*. *Toxicological Sciences*, **88**, 73-81.
- 88 Zelikoff, J.T., Chen, L.C., Cohen, M.D., Fang, K., Gordon, T., Li, Y., Nadziejko, C. & Schlesinger, R.B. (2003). Effects of inhaled ambient particulate matter on pulmonary antimicrobial immune defense. *Inhalation Toxicology*, **15**, 131-150.
- 89 Zelikoff, J.T., Schermerhorn, K.R., Fang, K., Cohen, M.D. & Schlesinger, R.B. (2002). A role for associated transition metals in the

呼吸器 文献一覧表

- immunotoxicity of inhaled ambient particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, **110 Suppl 5**, 871-875.
- 90 環境省. (2007a). (4) CAPs 曝露がマウスの細菌毒素に関連する肺傷害に与える影響とメカニズム解明に関する研究. 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 91 環境省. (2007b). (6) CAPs 曝露が老齢ラットの心機能に与える影響に関する研究. 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.

循環器 文献一覧表

(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
吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Godleski ら (2000)	・無処置のイヌ(6匹)、 ・冠動脈閉塞イヌ(6匹)	・清浄空気 ・無処置のイヌ： 93.7~1,055.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・冠動脈閉塞イヌ： 71.8~741.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 3日間	・心電図の心拍変動の低周波成分と高周波成分が上昇 ・冠動脈閉塞動物で高周波成分上昇が顕著 ・呼吸数、一回換気量が低下 ・T波の低下 ・BALF：好中球の占有比率が増加 ・末梢血：フィブリノゲンの経時的増加傾向 ・冠動脈閉塞によるST上昇が早期に出現
CAPs	Gordon ら (2000)	・F344ラット ・肺高血圧ラット (モノクロタリン投与)	134~400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	3~6時間/日 1日	・心肺機能において特筆すべき変化は認められない
CAPs	Hwang ら (2005)	・正常なC57マウス ・ApoE-/-マウス	・ろ過空気 ・133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 52~153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	6時間/日 5ヶ月間	・ApoE-/-マウスのみ：心拍、体温、および身体的活動の減少 ・ApoE-/-マウスの心拍数低下は濃度依存的
CAPs 硫酸エアロゾル 超微小硫酸粒子	Nadziejko ら (2002)	SHR	・ろ過空気 ・CAPs：73 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・硫酸エアロゾル： 225 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・超微小硫酸粒子： 468 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	4時間	・曝露直後に呼吸数・心拍が減少 ・超微小硫酸粒子曝露では、呼吸数は上昇
CAPs	Wellenius ら (2003)	冠動脈閉塞処置したイヌ	・清浄空気 ・CAPs： 345.25 \pm 194.30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 3日間	・冠動脈閉塞によるV4、V5誘導におけるST上昇
CAPs (PM _{2.5}) CO	Wellenius ら (2004)	心筋梗塞モデルラット	・清浄空気 ・CAPs単独曝露 ・CO単独曝露 ・CAPs+CO曝露 CAPs：350.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CO：35ppm	1時間	・心室期外収縮の増加傾向をCAPs単独曝露で確認 ・COとの混合曝露では相乗効果はみられない
DEP	Campen ら (2003)	SHR	・清浄空気 ・30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ・1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6時間/日 7日間	・明期の心拍数の増加 ・PQ間隔(房室結節の感受性の指標)の延長(濃度依存性あり) ・PQ間隔の延長を伴う心拍数の増加は、心室性不整脈の存在を示唆
ROFA	Kodavanti ら	・WKYラット	・清浄空気	6時間/日	・肺組織の炎症所見はSHRの方がWKYラットより強い

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
	(2000)	・ SHR	・ ROFA : 15mg/m ³	3 日	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF : タンパク質、アルブミン量の増加 ・ BALF : 赤血球数の増加 (SHR のみで確認) ・ 肺胞マクロファージ数の増加、好中球数の増加 ・ グルタチオン、アスコルビン酸、尿酸の増加 (WKY ラット>SHR) ・ 肺サイトカイン IL-6mRNA 発現量、フィブロネクチン、G6PD の増加 ・ 左室心筋 IL-6、TGF-β の mRNA 発現は、非曝露時では SH の方が明らかに高いが、ROFA 曝露による発現増大は認められず。 ・ MIP-2mRNA 発現量の増加(WKY ラットのみで確認) ・ MIP-2mRNA 発現量の減少(SHR のみで確認)
ROFA 2.22μm	Muggenburg ら (2000)	ビーグル犬	ROFA : 3mg/m ³	3 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心電図の ST 分節の高さ、T 波の形状や高さに変化なし ・ 不整脈は確認できない ・ イヌの心臓の電気生理学的変化をもたらさない
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 健康な SD ラット ・ 肺高血圧ラット (モノクロタリン) ・ SHR ・ WYK ラット 	・ ROFA 15 mg/m ³	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈 (濃度依存的)

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
EHC-93	Bagate ら (2006)	SHR	10mg/kg(体重) 5mg/ mL に希釈	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓の灌流標本ではベースラインの左室弛緩期圧(LVDP)が低下 ・ LVDP の低下と回復の遅延 ・ KCl と ATP による心筋への Ca 流入を抑制
PM _{2.5}	Kang ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無処置の SD ラット ・ 心筋梗塞モデルラット 	2.0mg	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> ・ PM 曝露により心拍数の低下および心室期外収縮などの不整脈が起こり、心筋梗塞モデルラットでより強い反応がみられる ・ 心筋梗塞モデルラットへの PM 曝露によってエンドセリン A 受容体を発現した心筋線維の増加
都市粉じん ROFA 火山灰	Watkinson ら (2000)	・ 老齢 SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生理食塩水 ・ 都市大気中 PM : 2.5 mg ・ ROFA : 0.5mg ・ 火山灰 : 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ PM 曝露によって心電図、心拍数、不整脈などの悪影響がみられ、その強さは OTT>ROFA>>MSH の順

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA	Campen ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康なラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) O₃ (1ppm) 曝露 	<ul style="list-style-type: none"> 0mg 0.25mg 1.0mg 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> AV ブロック等の不整脈発生頻度が増大(濃度依存的) 肺重量の増加と炎症、壊死、浮腫を確認 不整脈増大、低体温、頻脈、ST セグメントの持続的抑制や伝導異常による急性心筋障害といった心電図異常の確認、致死率が増大 (モノクロタリン処置群のみでの観察)
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 寒冷環境飼育 SD ラット O₃ 曝露した SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA : 0.0, 0.25, 1.0, 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 投与後 0~6 時間、12~72 時間後に不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈 (投与量依存的) モノクロタリン処理ラットでは死亡率 50%
金属成分	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	<ul style="list-style-type: none"> Fe₂(SO₄)₃ : 0.105mg NiSO₄ : 0.263mg VSO₄ : 0.245mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与後 0~6 時間、12~72 時間後に心拍数および深部体温の低下、不整脈や死亡率(30%)の増加 Ni と V 曝露は、最も激しい影響を及ぼす
Fe ₂ (SO ₄) ₃ NiSO ₄ VSO ₄	Campen ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> 健康な SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン処置 SD ラット) 	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 Fe₂(SO₄)₃ : 0.105mg NiSO₄ : 0.263mg VSO₄ : 0.245mg 	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水、Fe:心拍数、深部体温上昇 V : 明瞭な徐脈、不整脈、体温低下 Ni : 遅発性の頻脈、低体温、不整脈がみられ、心拍数と深部体温は減少 Ni と V の同時投与により、致死率が上昇するが、Fe 投与により抑制 モノクロタリン処置群のみ: 右心肥大、BALF 中タンパク質・LDH・NAG 濃度の増加

循環器 文献一覧表

(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

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Chen と Hwang (2005)	C57 マウス ApoE ^{-/-} マウス	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 110 µg/m³ 	6 時間/日 5 日/週間 5 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 心拍変動は、SDNN(心拍間隔の標準偏差)および RMSSD(RR 間隔の分散)の異常を確認した これは心臓自律調節系の曝露初期の亢進およびその後の調節系機能低下を示唆
CAPs (PM _{2.5})	Chen と Nadziejko (2005)	C57 マウス DK マウス ApoE ^{-/-} マウス	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 C57 マウス : 110±79 µg/m³ ApoE^{-/-}マウス : 120±90 µg/m³ DK マウス : 131±99 µg/m³ 	6 時間/日 5 日/週間 5 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> DK マウス(雄)では、大動脈洞領域の障害は CAPs 曝露によって増加する傾向 ApoE^{-/-}マウス、DK マウスの両方で重篤なアテローム性動脈硬化症の顕著な部位 ApoE^{-/-}マウスにおいて識別可能なアテローム性動脈硬化型病変に覆われた大動脈内膜表面の割合増加
CAPs	Gordon ら (1998)	肺高血圧症モデルラット (モノクロタリン処置)	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs : 110~360 µg/m³ 	3 時間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露終了 3 時間後に血中好中球数の上昇、24 時間後には影響は消失 BALF : 総細胞数、タンパク質、LDH 活性が増加(360 µg/m³ 曝露群のみで観察)
CAPs ROFA CB	Gurgueira ら (2002)	SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 300±60µg/m³ ROFA : 1.7 mg/m³ CB : 300 µg/m³ 	1、3、5 時間 30 分 5 時間	<ul style="list-style-type: none"> CAPs、ROFA 曝露で肺、心臓の化学発光量が有意に上昇 肺の化学発光量と、曝露した Ca、Mn、Cu、Fe、Zn との相関を確認 心臓の化学発光量と、曝露した Si、Al、Ti、Fe との相関を確認 CAPs 曝露により、肺の障害指標(乾湿重量比)の上昇 CAPs 曝露により、組織障害指標(血清 LDH、クレアチンホスホキナーゼ活性、肺の Mn-SOD とカタラーゼ活性、心臓の Cu/Zn-SOD と Mn-SOD 活性)の上昇
CAPs (PM _{2.5})	Lippmann ら (2005a)	C57 マウス	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 110µg/m³ 	6 時間/日 5 日/週間 6 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 長期 PM_{2.5} への累積反応は心拍数、心拍変動、心拍数分散、大動脈プラーク密度、遺伝子マーカー発現、および脳細胞分布の変化を誘導
CAPs 都市大気 粒子(UAP)	Rhoden ら (2005)	SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAP s : 700 µg/m³ <p>UAP : 750 µg/300 µL saline</p>	5 時間 気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 心臓の乾湿重量比が有意に増大 曝露直後に心臓の酸化物の増加、心拍数増加、回復期における心拍変動の増大 抗酸化剤の N-アセチルシステインを前処置すると以上に示した変化は見られない CAPs 吸入前に自律神経遮断薬を投与すると、CAPs で誘発される心臓の酸化物量のレベル増加が抑制された

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Sun ら (2005)	ApoE ^{-/-} マウス 正常食群と高脂食群	・ろ過空気 ・CAPs(PM _{2.5}): 85mg/m ³	6時間/日 5日/週 6ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 大動脈の粥腫面積率の増加 (高脂食群のみで観察) フェニレフリン、セロトニンによる動脈収縮率の増加 (高脂食群のみで観察) アセチルコリンによる動脈弛緩率の減少 (高脂食群のみで観察)
超微小粒子(UFP)	Elder ら (2004)	F344 ラット	・ろ過空気 ・UFP: 37~106 µg/m ³	6時間/日 1日~3日	<ul style="list-style-type: none"> 血管内皮細胞活性化の変化を示す血漿エンドセリン (ET)-2の増加 急性反応と炎症性細胞の活性化
油分の燃焼に伴う粒子 (EPM)	Kodavanti ら (2003)	SD ラット WKY ラット SHR	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 連続曝露群 2、5、10mg/m³ (3濃度段階) 間欠曝露群 10mg/m³ 	6時間/日 4日間 6時間/日 1回/週 4週間か、16週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織中に粒子を貪食した肺胞マクロファージを確認 顆粒肥満細胞の減少、心筋組織における多発性の変性、慢性活動性炎症、線維化を確認 (WKY ラットの間欠 16 週曝露群)

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
PM _{2.5}	Kang ら (2002)	・無処置のSDラット ・心筋梗塞モデルラット	2.0mg	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> PM曝露により心拍数の低下および心室期外収縮などの不整脈が起こり、心筋梗塞モデルラットでより強い反応がみられる 心筋梗塞モデルラットへのPM曝露によってエンドセリンA受容体を発現した心筋線維の増加
PM _{2.5}	Rivero ら (2005)	健康な Wistar ラット	100µg 500µg 2段階の投与量	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 網状赤血球総数の増加 500µg 投与群では、ヘマトクリット値の増加、分葉核好中球、フィブリノゲンの減少、細気管支周囲動脈の管腔/壁の割合(L/W比)の減少、心臓における乾湿重量比の有意な増加 100µg 投与群では、リンパ球数の増加 細葉間小動脈の L/W(内腔/壁)比の減少(投与量依存的)
EHC-93 (PM ₁₀)	Suwa ら (2002)	遺伝性高脂血症(WHHL)ラビット	5mg	咽頭内投与 2回/週 4週間	<ul style="list-style-type: none"> 循環血における多核白血球(PMN)数の増加 骨髄での多核白血球(PMN)の貯蔵量増加 動脈硬化病変の進行 PM₁₀を貪食した肺胞マクロファージ数の増加
ROFA	Campen ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康なラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) O₃ (1ppm) 曝露 	<ul style="list-style-type: none"> 0mg 0.25mg 1.0mg 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> AVブロック等の不整脈発生頻度が増大(濃度依存的) 肺重量の増加と炎症、壊死、浮腫を確認 不整脈増大、低体温、頻脈、STセグメントの持続的抑制や伝導異常による急性心筋障害といった心電図異常の確認、致死率が増大 (モノクロタリン処置群のみでの観察)

循環器 文献一覧表

(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

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
道路上大気 の浮遊 粒子状物 質	Elder (2007)	ら ・ SHR ・ エンドトキシンで処理 した SHR	・ 清浄空気 ・ 粒子状物質： 37~106 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	6 時間/日	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数の低下が起こり、サーカディアンリズムをかく乱 副交感神経の活動が高まる エンドトキシン併用処理群で、心拍数の低下や副交感神経の活動が活発化するという影響が強化された 交感神経の活動は低下
CAPs 都市大気 粒子(UAP)	Rhoden (2005)	ら SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 700 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ UAP : 750 $\mu\text{g}/300 \mu\text{L}$ saline	5 時間 気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 心臓の乾湿重量比が有意に増大 曝露直後に心臓の酸化物の増加、心拍数増加、回復期における心拍変動の増大 抗酸化剤の N-アセチルシステインを前処置すると以上に示した変化は見られない CAPs 吸入前に自律神経遮断薬を投与すると、CAPs で誘発される心臓の酸化物量のレベル増加が抑制された
EHC-93 ディーゼルの すす CB	Vincent (2001)	ら Wistar ラット	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 EHC-93 : 48 mg/m^3 EHC-93L(EHC-93 を水ろ過したもの): 49 mg/m^3 ディーゼルのすす : 4.2 mg/m^3 CB(Carbon Black) : 4.6 mg/m^3 	4 時間吸入	<ul style="list-style-type: none"> 血圧が上昇 エンドセリン(ET)-1、ET-3 が上昇 水ろ過した EHC-93L では、ET-1、ET-2 が増加 ディーゼルのすすでは ET-3 が増加
DEP	Campan (2003)	ら SHR	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 30$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 100$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 300$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1,000$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	6 時間/日 7 日間	<ul style="list-style-type: none"> 明期の心拍数の増加 PQ 間隔(房室結節の感受性の指標)の延長 (濃度依存性あり) PQ 間隔の延長を伴う心拍数の増加は、心室性不整脈の存在を示唆
ROFA	Wellenius (2002)	ら 心筋梗塞作成ラット (SD ラットの冠動脈を凝 固閉塞)	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 ROFA : 3.42mg/m^3 	1 時間	<ul style="list-style-type: none"> 心室性不整脈の増加 心拍変動の減少 顕著な徐脈は認められない

循環器 文献一覧表

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Gong ら (2003)	12 人の健康な非喫煙者 12 名の喘息患者	・ 清浄空気 ・ 174µg/m ³ (範囲 99 ~ 224µg/m ³)	2 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ スパイロメトリーや、ルーチンの血液学的測定で有意な変化を示さない ・ 痰中の柱細胞の減少 ・ 血液凝固能および全身性炎症におけるあるメディエーターの変化 ・ 心拍変動の副交感神経刺激における増加収縮期血圧は喘息患者で減少し、健康者では増加 ・ 心血管系症状の僅かな増加
CAPs	Huang ら (2003)	37 人の健康な非喫煙者	23.1~311.1µg/m ³	間欠的運動 2 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF:硫酸塩、Fe、Se 因子は好中球の増加と関連 ・ Cu、Zn、V 因子は血中フィブリノゲンの増加と関連
CAPs (PM _{2.5}) O ₃ NO ₂	Petrovic ら (2000)	4 人の健康な非喫煙者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気 ・ CAPs 低(31.5±7.9µg/m³) 中 (52.9 ± 33.9µg/m³) 高 (92.1 ± 24.6µg/m³) ・ O₃ : 9±8 ppb ・ NO₂ : 20±7ppb 	2 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床的な心臓への影響はなし ・ 血漿フィブリノゲンの増加傾向 (高濃度曝露群のみで観察) ・ 胸腔容量の減少 (高濃度曝露群のみで観察) ・ 鼻洗浄液中 : 好中球の増加傾向
DEP (PM ₁₀)	Nightingale ら(2000)	10 人の健康な非喫煙者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気 ・ 200 µg/m³ (PM₁₀として) 	2 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管系パラメーターや肺機能に変化なし ・ 呼気 CO レベルは DEP 曝露後に増加 ・ 痰中の好中球と myeloperoxidase (MPO) の増加

循環器 文献一覧表

(4) 血液の凝固線溶系への影響がみられる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA	Kodavanti ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> WKY ラット SHR 	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 ROFA : 15 mg/m³ 	WKY ラット: 6 時間/日 3 日/週 1、4 週間 SHR : 6 時間/日 3 日/週 1、2、4 週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺胞マクロファージの集積、中隔肥厚と関連した肺炎を確認、気管支上皮の肥大と単核細胞の血管周囲への浸潤 BALF : アルブミン、LDH 活性、好中球数の増加 (曝露期間によるが長くなるに従い増加傾向がある) 血液 : SHR で血漿フィブリノゲンの増加

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Ulrich ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> Wister ラット CAPs 曝露前に O₃ 処理 (0.8ppm、8 時間) 	<ul style="list-style-type: none"> CAPs(EHC-93) 0.5、1.5、5mg 	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF: タンパク質濃度の増加、TNF-α の上昇 肺内の血液内皮傷害を示すエンドセリン mRNA の低下 肺組織における NO 産生に関連した iNOS mRNA の増加 血液中のフェブリノゲン値の上昇
ROFA	Kodavanti ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> WKY ラット SHR 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA : 5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF: アルブミンと LDH 活性と好中球数が増加 (投与量依存的)、1 週間曝露 WKY ラットでのみグルタチオンが有意な増加 血液 : 血漿フィブリノゲンの増加、WKY ラットにおいて血液中のヘマトクリット値が増加、SHR において血漿粘度が増加
ROFA	Gardner ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> SD ラット 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA : 0.3、1.7、8.3mg/kg 火山灰 : 8.3mg/kg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ROFA の曝露によって、活性化された plasma fibrinogen(PF)が増加 ROFA と火山灰の曝露によって plasma viscosity(PV)の増加傾向が認められたが有意差なし thromboplasmin time (AFTT)、pothrombin time(PT)には影響が認められない

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Gong ら (2003)	12 人の健康な非喫煙者 12 名の喘息患者	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 174μg/m³ (範囲 99 ~ 224μg/m³) 	2 時間	<ul style="list-style-type: none"> スパイロメトリーや、ルーチンの血液学的測定で有意な変化を示さない 痰中の柱細胞の減少 血液凝固能および全身性炎症におけるあるメディエーターの変化

循環器 文献一覧表

					<ul style="list-style-type: none"> 心拍変動の副交感神経刺激における増加収縮期血圧は喘息患者で減少し、健康者では増加 心血管系症状の僅かな増加
CAPs	Huang ら (2003)	37人の健康な非喫煙者	23.1~311.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	間欠的運動 2時間	<ul style="list-style-type: none"> BALF:硫酸塩、Fe、Se 因子は好中球の増加と関連 Cu、Zn、V 因子は血中フィブリノゲンの増加と関連
CAPs (PM _{2.5}) O ₃ NO ₂	Petrovic ら (2000)	4人の健康な非喫煙者	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs 低(31.5\pm7.9$\mu\text{g}/\text{m}^3$) 中 (52.9 \pm 33.9$\mu\text{g}/\text{m}^3$) 高 (92.1 \pm 24.6$\mu\text{g}/\text{m}^3$) O₃ : 9\pm8 ppb NO₂ : 20\pm7ppb 	2時間	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的な心臓への影響はなし 血漿フィブリノゲンの増加傾向 (高濃度曝露群のみで観察) 胸腔容量の減少 (高濃度曝露群のみで観察) 鼻洗浄液中: 好中球の増加傾向

循環器 文献一覧表

(5) 心機能変化において呼吸器系の刺激が影響する

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
道路上大気	Elder ら (2007)	SHR にエンドトキシン処理	・ 清浄空気 ・ 粒子状物質： 37~106 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	6時間/日	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数の低下が起こり、サーカディアンリズムをかく乱 副交感神経の活動が高まる エンドトキシン併用処理群で、心拍数の低下や副交感神経の活動が活発化するという影響が強化された 交感神経の活動は低下
CAPs	Godleski ら (2000)	無処置のイヌ(6匹)、冠動脈閉塞イヌ(6匹)	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 無処置のイヌ： 93.7~1,055.8$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 冠動脈閉塞イヌ： 71.8~741.2$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	6時間/日 3日間	<ul style="list-style-type: none"> 心電図の心拍変動の低周波成分と高周波成分が上昇 冠動脈閉塞動物で高周波成分上昇が顕著 呼吸数、一回換気量が低下 T波の低下 BALF：好中球の占有比率が増加 末梢血：フィブリノゲンの経時的増加傾向 冠動脈閉塞によるST上昇が早期に出現
CAPs	Hwang ら (2005)	<ul style="list-style-type: none"> 正常な C57 マウス ApoE^{-/-}マウス 	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 52~153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 	6時間/日 5ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ApoE^{-/-}マウスのみ：心拍、体温、および身体的活動の減少 ApoE^{-/-}マウスの心拍数低下は濃度依存的
CAPs 硫酸エアロゾル 超微小硫酸粒子	Nadziejko ら (2002)	SHR	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs：73$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 硫酸エアロゾル： 225$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超微小硫酸粒子： 468$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	4時間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露直後に呼吸数・心拍が減少 超微小硫酸粒子曝露では、呼吸数は上昇
CAPs 超微小カーボン粒子 SO ₂	Nadziejko ら (2004)	F344 ラット (老齢ラット・若いラット)	CAPs: 161, 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超微小カーボン粒子: 500, 1,280 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ SO ₂ : 1.2 ppm	4時間	<ul style="list-style-type: none"> 遅延あるいは不規則性拍動を確認
ROFA 2.22 μm	Muggenburg ら (2000)	・ ビーグル犬	3 mg/m^3	3時間/日 3日間	<ul style="list-style-type: none"> 心電図のST分節の高さ、T波の形状や高さに変化なし 不整脈は確認できない イヌの心臓の電気生理学的変化をもたらさない
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康な SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) SHR WYK ラット 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 15 mg/m^3 	6時間/日 3日間	<ul style="list-style-type: none"> 不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈（濃度依存的）

循環器 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
PM _{2.5}	Kang ら (2002)	・無処置のSDラット ・心筋梗塞モデルラット	2.0mg	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> PM曝露により心拍数の低下および心室期外収縮などの不整脈が起こり、心筋梗塞モデルラットでより強い反応がみられる 心筋梗塞モデルラットへのPM曝露によってエンドセリンA受容体を発現した心筋線維の増加
都市粉じん ROFA 火山灰	Watkinson ら (2000)	・老齢SDラット	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 都市大気中PM : 2.5 mg ROFA : 0.5mg 火山灰 : 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> PM曝露によって心電図、心拍数、不整脈などの悪影響がみられ、その強さは OTT>ROFA>>MSH の順
ROFA	Campen ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康なラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) O₃ (1ppm) 曝露 	<ul style="list-style-type: none"> 0mg 0.25mg 1.0mg 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> AVブロック等の不整脈発生頻度が増大(濃度依存的) 肺重量の増加と炎症、壊死、浮腫を確認 不整脈増大、低体温、頻脈、STセグメントの持続的抑制や伝導異常による急性心筋障害といった心電図異常の確認、致死率が増大 (モノクロタリン処置群のみでの観察)
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 寒冷環境飼育SDラット O₃曝露したSDラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA : 0.0, 0.25, 1.0, 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ROFA投与後0~6時間、12~72時間後に不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈(投与量依存的) モノクロタリン処理ラットでは死亡率50%
Fe ₂ (SO ₄) ₃ NiSO ₄ VSO ₄	Campen ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> 健康SDラット モノクロタリン処置SDラット 	生理食塩水 Fe ₂ (SO ₄) ₃ : 0.105mg NiSO ₄ : 0.263mg VSO ₄ : 0.245mg	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水、Fe:心拍数、深部体温上昇 V:明瞭な徐脈、不整脈、体温低下 Ni:遅発性の頻脈、低体温、不整脈がみられ、心拍数と深部体温は減少 NiとVの同時投与により、致死率が上昇するが、Fe投与により抑制 モノクロタリン処置群のみ:右心肥大、BALF中タンパク質・LDH・NAG濃度の増加
金属成分	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	Fe ₂ (SO ₄) ₃ : 0.105mg NiSO ₄ : 0.263mg VSO ₄ : 0.245mg	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与後0~6時間、12~72時間後に心拍数および深部体温の低下、不整脈や死亡率(30%)の増加 NiとV曝露は、最も激しい影響を及ぼす

循環器 文献一覧表

(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

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs ROFA CB	Gurgueira ら (2002)	SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : $300 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ROFA : $1.7 \text{ mg}/\text{m}^3$ CB : $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 	1、3、5 時間 30 分 5 時間	<ul style="list-style-type: none"> CAPs、ROFA 曝露で肺、心臓の化学発光量が有意に上昇 肺の化学発光量と、曝露した Ca、Mn、Cu、Fe、Zn との相関を確認 心臓の化学発光量と、曝露した Si、Al、Ti、Fe との相関を確認 CAPs 曝露により、肺の障害指標(乾湿重量比)の上昇 CAPs 曝露により、組織障害指標(血清 LDH、クレアチンホスホキナーゼ活性、肺の Mn-SOD とカタラーゼ活性、心臓の Cu/Zn-SOD と Mn-SOD 活性)の上昇
CAPs 都市大気 粒子(UAP)	Rhoden ら (2005)	SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : $700 \mu\text{g}/\text{m}^3$ UAP : $750 \mu\text{g}/300 \mu\text{L}$ saline	5 時間 気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 心臓の乾湿重量比が有意に増大 曝露直後に心臓の酸化物の増加、心拍数増加、回復期における心拍変動の増大 抗酸化剤の N-アセチルシステインを前処置すると以上に示した変化は見られない CAPs 吸入前に自律神経遮断薬を投与すると、CAPs で誘発される心臓の酸化物量のレベル増加が抑制された
PM _{2.5}	Kang ら (2002)	心筋梗塞モデルラット	2.0mg/0.3mL saline	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数の低下および心室期外収縮などの不整脈 エンドセリン A 受容体を発現した心筋線維の増加

循環器 文献一覧表

(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

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Chen と Hwang (2005)	C57 マウス ApoE-/-マウス	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM_{2.5} 濃度として) 	6 時間/日 5 日/週 5 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 心拍変動は、SDNN(心拍間隔の標準偏差)および RMSSD(RR 間隔の分散)の異常を確認した これは心臓自律調節系の曝露初期の亢進およびその後の調節系機能低下を示唆
CAPs	Cheng ら (2003)	肺高血圧症モデルラット	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs : 240\pm77$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (108~338$\mu\text{g}/\text{m}^3$) 	5 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数が、曝露開始早期に低下し、その後徐々に増加 血圧が、曝露開始早期に低下し、その後徐々に増加 粒子濃度の間には有意な相関は認められない
CAPs	Hwang ら (2005)	<ul style="list-style-type: none"> 正常な C57 マウス ApoE-/-マウス 	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 52~153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 	6 時間/日 5 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ApoE-/-マウスのみ：心拍、体温、および身体的活動の減少 ApoE-/-マウスの心拍数低下は濃度依存的
CAPs	Godleski ら (2000)	無処置のイヌ(6 匹)、冠動脈閉塞イヌ(6 匹)	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 無処置のイヌ : 93.7~1,055.8$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 冠動脈閉塞イヌ : 71.8~741.2$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 心電図の心拍変動の低周波成分と高周波成分が、清浄空気曝露に比較し、有意に上昇した。 冠動脈閉塞動物で高周波成分上昇が顕著 呼吸数、一回換気量も低下 T 波の低下 BALF : 好中球の占有比率が増加 末梢血 : フィブリノゲンの経時的増加傾向 冠動脈閉塞による ST 上昇が早期に出現
CAPs	Lippmann ら (2005b)	ApoE-/-マウスとダブルノックアウトマウス (ApoE-/- LDLr-/-)	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	6 時間/日 5 回/週 5 または 6 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> CAPs 濃度の日間変動と循環機能の変化(心拍数の低下)と関連を確認(ApoE-/-マウスのみで観察) 循環機能、動脈硬化様プラーク、冠動脈変化、脳の黒質の細胞密度の変化(ApoE-/-マウスのみで観察) サーカディアンリズムに関する遺伝子発現の変化の兆候を観察 (ApoE-/- LDLr-/-DK マウスのみで観察)
CAPs 硫酸エアロゾル 超微小硫酸粒子	Nadziejko ら (2002)	SHR	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 CAPs : 73$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 硫酸エアロゾル : 225$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超微小硫酸粒子 : 468$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 	4 時間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露直後に呼吸数・心拍が減少 超微小硫酸粒子曝露では、呼吸数は上昇

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康な SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) SHR WYK ラット 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 15 mg/m³ 	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈 (濃度依存的)
CAPs	Wellenius ら (2003)	冠動脈閉塞処置したイヌ	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs : 345.25±194.30µg/m³ 	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈閉塞による V4、V5 誘導における ST 上昇
CAPs (PM _{2.5}) CO	Wellenius ら (2004)	心筋梗塞モデルラット	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs 単独曝露 CO 単独曝露 CAPs+CO 曝露 CAPs : 350.5 µg/m ³ CO : 35ppm	1 時間	<ul style="list-style-type: none"> 心室期外収縮の増加傾向を CAPs 単独曝露で確認 CO との混合曝露では相乗効果はみられない
DEP	Campen ら (2003)	SHR	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 30µg/m³ 100µg/m³ 300µg/m³ 1,000µg/m³ 	6 時間/日 7 日間	<ul style="list-style-type: none"> 明期の心拍数の増加 PQ 間隔(房室結節の感受性の指標)の延長 (濃度依存性あり) PQ 間隔の延長を伴う心拍数の増加は、心室性不整脈の存在を示唆
ROFA	Kodavanti ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> WKY ラット SHR 	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 ROFA : 15mg/m³ 	6 時間/日 3 日	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織の炎症所見は SHR の方が WKY ラットより強い BALF : タンパク質、アルブミン量の増加 BALF : 赤血球数の増加 (SHR のみで確認) 肺泡マクロファージ数の増加、好中球数の増加 グルタチオン、アスコルビン酸、尿酸の増加 (WKY ラット>SHR) 肺サイトカイン IL-6mRNA 発現量、フィブロネクチン、G6PD の増加 左室心筋 IL-6、TGF-β の mRNA 発現は、非曝露時では SH の方が明らかに高いが、ROFA 曝露による発現増大は認められず。 MIP-2mRNA 発現量の増加(WKY ラットのみで確認) MIP-2mRNA 発現量の減少(SHR のみで確認)
ROFA	Muggenburg ら (2000)	ビーグル犬	3mg/m ³	3 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 心電図の ST 分節の高さ、T 波の形状や高さに変化なし 不整脈は確認できない イヌの心臓の電気生理学的変化をもたらさない

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康な SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) SHR WYK ラット 	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 15 mg/m³ 	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈 (濃度依存的)
ROFA	Wellenius ら (2002)	心筋梗塞作成ラット (SD ラットの冠動脈を凝固閉塞)	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 ROFA : 3.42mg/m³ 	1 時間	<ul style="list-style-type: none"> 心室性不整脈の増加 心拍変動の減少 顕著な徐脈は認められない

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
EHC-93	Bagate ら (2006)	SHR	10mg/kg(体重) 5mg/ mL に希釈	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 心臓の灌流標本ではベースラインの左室弛緩期圧(LVDP)が低下 LVDP の低下と回復の遅延 KCl と ATP による心筋への Ca 流入を抑制
PM _{2.5}	Kang ら (2002)	心筋梗塞モデルラット	2.0mg	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数の低下および心室期外収縮などの不整脈 エンドセリン A 受容体を発現した心筋線維の増加
都市粉じん ROFA 火山灰	Watkinson ら (2000)	老齢 SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 都市大気中 PM : 2.5 mg ROFA : 0.5mg 火山灰 : 2.5mg 	気管内投与	PM 曝露によって心電図、心拍数、不整脈などの悪影響がみられ、その強さは OTT>ROFA>>MSH の順
ROFA	Campen ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康なラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) O₃ (1ppm) 曝露 	<ul style="list-style-type: none"> 0mg 0.25mg 1.0mg 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> AV ブロック等の不整脈発生頻度が増大(濃度依存的) 肺重量の増加と炎症、壊死、浮腫を確認 不整脈増大、低体温、頻脈、ST セグメントの持続的抑制や伝導異常による急性心筋障害といった心電図異常の確認、致死率が増大 (モノクロタリン処置群のみでの観察)
ROFA	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 寒冷環境飼育 SD ラット O₃ 曝露した SD ラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	ROFA : 0.0, 0.25, 1.0, 2.5mg	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ROFA 投与後 0~6 時間、12~72 時間後に不整脈、低体温、肺の炎症を伴う徐脈 (投与量依存的) モノクロタリン処理ラットでは死亡率 50%

循環器 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
Fe ₂ (SO ₄) ₃ NiSO ₄ VSO ₄	Campan ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> 健康 SD ラット モノクロタリン処置 SD ラット 	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 Fe₂(SO₄)₃ : 105 µg/ NiSO₄ : 263 µg VSO₄ : 245 µg 	気管内投与 単回曝露	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水、Fe:心拍数、深部体温上昇 V : 明瞭な徐脈、不整脈、体温低下 Ni : 遅発性の頻脈、低体温、不整脈がみられ、心拍数と深部体温は減少 Ni と V の同時投与により、致死率が上昇するが、Fe 投与により抑制 モノクロタリン処置群のみ: 右心肥大、BALF 中タンパク質・LDH・NAG 濃度の増加
金属成分	Watkinson ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理) 	<ul style="list-style-type: none"> Fe₂(SO₄)₃: 105 µg NiSO₄ : 263 µg VSO₄ : 245 µg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与後 0~6 時間、12~72 時間後に心拍数および深部体温の低下、不整脈や死亡率(30%)の増加 Ni と V 曝露は、最も激しい影響を及ぼす

循環器 文献一覧表

(8) 複合大気汚染により影響の増悪が生じる

動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
都市粉じん ROFA 火山灰 金属成分 O ₃	Watkinson ら (2001)	F344 ラット、SD ラット、 SHR、WKY ラット、肺高 血圧ラット(モノクロタリ ン処理) C57BL/6J マウス、 C3H/HeJ マウス、 Hartley モルモット	PM : ・ ROFA 気管内投与 : 0、0.25、1.0、2.5 mg/kg(体重) ・ PM 気管内投与 : 生理食塩水 都市粉じん : 2.5mg ROFA : 0.5mg 火山灰 : 2.5mg ・ 金属成分気管内投与 生理食塩水 Fe ₂ (SO ₄) ₃ : 105 µg NiSO ₄ : 263 µg VSO ₄ : 245 µg ・ 金属成分の吸入曝露 NiSO ₂ + VSO ₄ 0.5+1.3 mg/m ³ O ₃ (0、0.25~2ppm)	・ 気管内投与 単回投与 ・ 吸入曝露 6時間/日 4日間	<ul style="list-style-type: none"> 心拍数と体温が低下 (濃度依存的) ストレスなどの環境により増悪 ROFA など PM の気管内投与によって、初期の急性反応(投与後 0~6 時間)と後から現れる遅発反応(投与後 12~72 時間)が誘発される 急性反応および遅発反応には徐脈、低体温に加え高頻度の不整脈および肺炎を伴う モノクロタリン処置ラットでは、心機能および体温の変化がより誇張されて出現
ROFA	Campan ら (2000)	<ul style="list-style-type: none"> 健康なラット 肺高血圧ラット (モノクロタリン) O₃ (1ppm) 曝露 	<ul style="list-style-type: none"> 0mg 0.25mg 1.0mg 2.5mg 	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> AV ブロック等の不整脈発生頻度が増大(濃度依存的) 肺重量の増加と炎症、壊死、浮腫を確認 不整脈増大、低体温、頻脈、ST セグメントの持続的抑制や伝導異常による急性心筋障害といった心電図異常の確認、致死率が増大 (モノクロタリン処置群のみでの観察)

循環器 文獻一覽表

- 1 Bagate, K., Meiring, J.J., Gerlofs-Nijland, M.E., Cassee, F.R., Wiegand, H., Osornio-Vargas, Á.R. & Borm, P.J. (2006). Ambient particulate matter affects cardiac recovery in a Langendorff ischemia model. *Inhalation Toxicology*, **18**, 633-643.
- 2 Campen, M.J., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2000). Cardiac and thermoregulatory toxicity of residual oil fly ash in cardiopulmonary-compromised rats. *Inhalation Toxicology*, **12**, 7-22.
- 3 Campen, M.J., McDonald, J.D., Gigliotti, A.P., Seilkop, S.K., Reed, M.D. & Benson, J.M. (2003). Cardiovascular effects of inhaled diesel exhaust in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Toxicol*, **3**, 353-361.
- 4 Campen, M.J., Nolan, J.P., Schladweiler, M.C., Kodavanti, U.P., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2002). Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*, **65**, 1615-1631.
- 5 Chen, L.C. & Hwang, J.S. (2005). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. IV. Characterization of acute and chronic effects of ambient air fine particulate matter exposures on heart-rate variability. *Inhalation Toxicology*, **17**, 209-216.
- 6 Chen, L.C. & Nadziejko, C. (2005). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. *Inhalation Toxicology*, **17**, 217-224.
- 7 Cheng, T.J., Hwang, J.S., Wang, P.Y., Tsai, C.F., Chen, C.Y., Lin, S.H. & Chan, C.C. (2003). Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 147-150.
- 8 Elder, A., Couderc, J.P., Gelein, R., Eberly, S., Cox, C., Xia, X., Zareba, W., Hopke, P., Watts, W., Kittelson, D., Frampton, M., Utell, M. & Oberdorster, G. (2007). Effects of on-road highway aerosol exposures on autonomic responses in aged, spontaneously hypertensive rats. *Inhalation Toxicology*, **19**, 1-12.
- 9 Elder, A., Gelein, R., Finkelstein, J., Phipps, R., Frampton, M., Utell, M., Kittelson, D.B., Watts, W.F., Hopke, P., Jeong, C.H., Kim, E., Liu, W., Zhao, W., Zhuo, L., Vincent, R., Kumarathasan, P. & Oberdorster, G. (2004). On-road exposure to highway aerosols. 2. Exposures of aged, compromised rats. *Inhalation Toxicology*, **16 Suppl 1**, 41-53.
- 10 Gardner, S.Y., Lehmann, J.R. & Costa, D.L. (2000). Oil fly ash-induced elevation of plasma fibrinogen levels in rats. *Toxicological*

- Sciences*, **56**, 175-180.
- 11 Godleski, J.J., Verrier, R.L., Koutrakis, P., Catalano, P., Coull, B., Reinisch, U., Lovett, E.G., Lawrence, J., Murthy, G.G., Wolfson, J.M., Clarke, R.W., Nearing, B.D. & Killingsworth, C. (2000). Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-88; discussion 89-103.
- 12 Gong, H., Jr., Linn, W.S., Sioutas, C., Terrell, S.L., Clark, K.W., Anderson, K.R. & Terrell, L.L. (2003). Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. *Inhalation Toxicology*, **15**, 305-325.
- 13 Gordon, T., Nadziejko, C., Chen, L.C. & Schlesinger, R. (2000). Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-34; discussion 35-42.
- 14 Gordon, T., Nadziejko, C., Schlesinger, R. & Chen, L.C. (1998). Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicology Letters*, **96-97**, 285-288.
- 15 Gurgueira, S.A., Lawrence, J., Coull, B., Murthy, G.G. & Gonzalez-Flecha, B. (2002). Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 749-755.
- 16 Huang, Y.C., Ghio, A.J., Stonehuerner, J., McGee, J., Carter, J.D., Grambow, S.C. & Devlin, R.B. (2003). The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood. *Inhalation Toxicology*, **15**, 327-342.
- 17 Hwang, J.S., Nadziejko, C. & Chen, L.C. (2005). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. III. Acute and chronic effects of CAPs on heart rate, heart-rate fluctuation, and body temperature. *Inhalation Toxicology*, **17**, 199-207.
- 18 Kang, Y.J., Li, Y., Zhou, Z., Roberts, A.M., Cai, L., Myers, S.R., Wang, L. & Schuchke, D.A. (2002). Elevation of serum endothelins and cardiotoxicity induced by particulate matter (PM_{2.5}) in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol*, **2**, 253-261.
- 19 Kodavanti, U.P., Moyer, C.F., Ledbetter, A.D., Schladweiler, M.C., Costa, D.L., Hauser, R., Christiani, D.C. & Nyska, A. (2003). Inhaled environmental combustion particles cause myocardial injury in the Wistar Kyoto rat. *Toxicological Sciences*, **71**, 237-245.
- 20 Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Hauser, R., Christiani, D.C., McGee, J., Richards, J.R. & Costa, D.L. (2002). Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats. *J*

- Toxicol Environ Health A*, **65**, 1545-1569.
- 21 Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Watkinson, W.P., Campen, M.J., Winsett, D.W., Richards, J.R., Crissman, K.M., Hatch, G.E. & Costa, D.L. (2000). The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **164**, 250-263.
- 22 Lippmann, M., Gordon, T. & Chen, L.C. (2005a). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. I. Introduction, objectives, and experimental plan. *Inhalation Toxicology*, **17**, 177-187.
- 23 Lippmann, M., Gordon, T. & Chen, L.C. (2005b). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles in mice. IX. Integral assessment and human health implications of subchronic exposures of mice to CAPs. *Inhalation Toxicology*, **17**, 255-261.
- 24 Muggenburg, B.A., Barr, E.B., Cheng, Y.S., Seagrave, J.C., Tilley, L.P. & Mauderley, J.L. (2000). Effect of inhaled residual oil fly ash on the electrocardiogram of dogs. *Inhalation Toxicology*, **12 Suppl 4**, 189-208.
- 25 Nadziejko, C., Fang, K., Nadziejko, E., Narciso, S.P., Zhong, M. & Chen, L.C. (2002). Immediate effects of particulate air pollutants on heart rate and respiratory rate in hypertensive rats. *Cardiovasc Toxicol*, **2**, 245-252.
- 26 Nadziejko, C., Fang, K., Narciso, S., Zhong, M., Su, W.C., Gordon, T., Nádas, A. & Chen, L.C. (2004). Effect of particulate and gaseous pollutants on spontaneous arrhythmias in aged rats. *Inhalation Toxicology*, **16**, 373-380.
- 27 Nightingale, J.A., Maggs, R., Cullinan, P., Donnelly, L.E., Rogers, D.F., Kinnersley, R., Chung, K.F., Barnes, P.J., Ashmore, M. & Newman-Taylor, A. (2000). Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 161-166.
- 28 Petrovic, S., Urch, B., Brook, J., Datema, J., Purdham, J., Liu, L., Lukic, Z., Zimmerman, B., Tofler, G., Downar, E., Corey, P., Tarlo, S., Broder, I., Dales, R. & Silverman, F. (2000). Cardiorespiratory effects of concentrated ambient PM_{2.5}: A pilot study using controlled human exposures. *Inhalation Toxicology*, **12**, 173-188
- 29 Rhoden, C.R., Wellenius, G.A., Ghelfi, E., Lawrence, J. & Gonzalez-Flecha, B. (2005). PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1725**, 305-313.

循環器 文獻一覽表

- 30 Rivero, D.H., Soares, S.R., Lorenzi-Filho, G., Saiki, M., Godleski, J.J., Antonangelo, L., Dolhnikoff, M. & Saldiva, P.H. (2005). Acute cardiopulmonary alterations induced by fine particulate matter of Sao Paulo, Brazil. *Toxicological Sciences*, **85**, 898-905.
- 31 Sun, Q., Wang, A., Jin, X., Natanzon, A., Duquaine, D., Brook, R.D., Aguinaldo, J.G., Fayad, Z.A., Fuster, V., Lippmann, M., Chen, L.C. & Rajagopalan, S. (2005). Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*, **294**, 3003-3010.
- 32 Suwa, T., Hogg, J.C., Quinlan, K.B., Ohgami, A., Vincent, R. & van Eeden, S.F. (2002). Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 935-942.
- 33 Ulrich, M.M., Alink, G.M., Kumarathasan, P., Vincent, R., Boere, A.J. & Cassee, F.R. (2002). Health effects and time course of particulate matter on the cardiopulmonary system in rats with lung inflammation. *J Toxicol Environ Health A*, **65**, 1571-1595.
- 34 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.
- 35 Watkinson, W.P., Campen, M.J., Nolan, J.P. & Costa, D.L. (2001). Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, **109 Suppl 4**, 539-546.
- 36 Watkinson, W.P., Campen, M.J., Nolan, J.P., Kodavanti, U.P., Dreher, K.L., Su, W.Y., Highfill, J.W. & Costa, D.L. (2000). Cardiovascular effects following exposure to particulate matter in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. In *Relationships between acute and chronic effects of air pollution* Heinrich, U. & Mohr, U. (eds) pp. 447-463. ISLI Press, : Washington, DC.
- 37 Wellenius, G.A., Batalha, J.R., Diaz, E.A., Lawrence, J., Coull, B.A., Katz, T., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2004). Cardiac effects of carbon monoxide and ambient particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicological Sciences*, **80**, 367-376.
- 38 Wellenius, G.A., Coull, B.A., Godleski, J.J., Koutrakis, P., Okabe, K., Savage, S.T., Lawrence, J.E., Murthy, G.G. & Verrier, R.L. (2003). Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 402-408.
- 39 Wellenius, G.A., Saldiva, P.H., Batalha, J.R., Krishna Murthy, G.G., Coull, B.A., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2002).

循環器 文献一覧表

Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction.
Toxicological Sciences, **66**, 327-335.

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

(1) 呼吸器における感染抵抗性が低下する

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	感作物質等	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5}) 金属塩	Zelikoff ら (2002)	F344 ラット	肺炎球菌に感染したラット	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 PM2.5 : 65~90 μg/m³ 金属エアロゾル : 65~90 μg/m³ 	5時間	<ul style="list-style-type: none"> 細菌負荷率(relative bacterial burdens)の増加 Fe (2価) の曝露により BALF 中のマクロファージおよびスーパーオキシドアニオン ($\cdot O_2^-$) の増加、好中球やリンパ球が減少
DE	Campbell ら (1981)	CR/CD-1 マウス	DE 曝露後、 <i>S.pyogenes</i> 、A/PR8-34 インフルエンザウイルスに感染	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 DE TSP:6.4mg/m³ NO₂:2.8ppm 	2時間、6時間、8時間/日 8、15、16日間 44、46週間	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pyogenes</i> 感染に対しては、すべての曝露期間で、致死率が増加 A/PR8-34 インフルエンザウイルスによる致死率は有意な変化なし
DE 炭粉	Hahon ら (1985)	CD-1 マウス	DE 曝露後、インフルエンザウイルスに感染	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 DE : 2mg/m³ 炭粉 : 2mg/m³ DE : 1mg/m³ + 炭粉 : 1mg/m³ 	7時間/日 5日/週 1、3、6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 3ヶ月曝露により全曝露群で肺のインターフェロンレベル抑制 6ヶ月曝露により DE 単独群と DE+炭粉混合群で肺と血清のインターフェロンの産生抑制 6ヶ月曝露により全曝露群で血中の凝集抗体価が低下
DE	Hiramatsu ら (2005)	BALB/c マウス	DE 曝露後、結核菌に感染	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 DE:3.1 ± 0.2mg/m³ 	7時間/日 5日間/週 1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 2ヶ月曝露により肺組織における TNF-α、IL-1β、IL-12p40、IFN-γ、iNOS の mRNA 発現量がわずかに上昇 6ヶ月曝露により結核菌感染による病変部の拡大、肺組織中の結核菌によるコロニー生成の増加、肺組織における IL-1β、IL-12p40、IFN-γ、iNOS の mRNA 発現量が減少
DE	Harrod ら (2005)	C57BL/6 マウス	DE 曝露後、緑膿菌に感染	<ul style="list-style-type: none"> 未処理 0 μg/m³ 30 μg/m³ 100 μg/m³ 300 μg/m³ 1,000 μg/m³ 	6時間/日 1週間あるいは6ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 1週間曝露群により緑膿菌のクリアランスは低下(濃度依存的) 緑膿菌感染による肺の炎症症状は 30~100 μg/m³ の DE 濃度領域で濃度依存的に悪化

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	感作物質等	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CB	Lambert ら (2003)	BALB/c マウス	CB 曝露後、 Respiratory syncytial virus(RSV) に感染	CB : 40 μ g/個体	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> • CB 処理により BALF 中炎症細胞数、好中球の誘導 • CB+RSV 併用処理により好中球の強い誘導 • CB+RSV 併用処理によりリンパ球の CB による誘導が RSV 処理により若干抑制 • CB+RSV 併用処理により RSV 単独処理に比較して TNF 産生量は、CB+RSV 併用処理 1~2 日後は抑制され、4~7 日後は促進される • CB+RSV 併用処理 4~10 日後の IL-13 産生量が誘導 • CB+RSV 併用処理により、RSV 単独処理では誘導される IP-10 mRNA 発現量が CB 処理により抑制 • CB 処理により Th2 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は誘導され、Th1 タイプのサイトカイン・ケモカイン産生量は抑制

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

(2) アレルギー性疾患が増悪する

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物		曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Kleinman ら (2005)	BALB/c マウス	OVA 感作	道路から 50m で採取 fine(<2.5 μm) 498 μg/m ³ ultrafine(<0.15 μm) 433 μg/m ³ 道路から 150m で採取 fine(<2.5 μm) 442 μg/m ³ ultrafine(<0.15 μm) 283 μg/m ³	4 時間/日 5 日/週 2 週間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露群でのアレルギー反応指標(IL-5、IL-13、OVA 特異的 IgE、IgG1、好酸球、多核白血球)の増加 道路からの距離が近いほど強い影響を確認(道路からの距離が近いほど ultrafine PM の濃度が高い)
CAPs	Campbell ら (2005)	BALB/c マウス	OVA 感作	20 倍濃縮 ≤0.18 μm : 282.5 μg/m ³ ≤2.5 μm : 441.7 μg/m ³	4 時間/日 5 日/週 2 週間	<ul style="list-style-type: none"> CAPs 曝露群において、脳における炎症性サイトカイン(TNF-α、IL-1α)および転写因子(NF-κB)の増加
DE	Fujimaki ら (1997)	BALB/c マウス	OVA 抗原感作を 3 週間間隔で 3 回	<ul style="list-style-type: none"> 0 mg/m³ 3.0 mg/m³ 6.0 mg/m³ (3 段階の曝露濃度)	12 時間/日 7 日/週 3 週間	<ul style="list-style-type: none"> 6.0mg/m³ 曝露群において脾臓重量の増加、血清中の抗 OVA 特異的 IgE 抗体価が増加、脾臓細胞を試験管内で OVA 刺激して誘導したサイトカイン産生では、IL-4、IL-10 が増加し IFN-γ は低下
ROFA	Hamada ら (2000)	BALB/c マウス 新生児	OVA 感作	<ul style="list-style-type: none"> PBS のみ ROFA+OVA ROFA 単独 OVA 単独 ROFA : 50 mg/mL in PBS	ネブライザーによるエアロゾル投与 30 分/日 生後 6 日、8 日、10 日の 3 回	<ul style="list-style-type: none"> ROFA+OVA 群において、メサコリンに対する気道反応性の亢進と、抗原特異的な IgE と IgG 産生の増強を確認
超微小カーボン粒子	Alessandrini ら (2006)	BALB/c マウス	超微小カーボン粒子曝露の前後に抗原感作	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 119 μg/m³ 332 μg/m³ 526 μg/m³ 	24 時間	<ul style="list-style-type: none"> 抗原感作前に超微小カーボン粒子を曝露した群: 炎症反応やサイトカイン産生が増強 抗原感作後に超微小カーボン粒子を曝露した群: 炎症反応の遅れやサイトカイン産生の低下

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物		曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
都市大気中のPM	Steerenbergら (2005)	BALB/c マウス	OVA 感作	3mg/ml、9mg/ml 1ml/個体	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> ウッチ(Lodz、ポーランド)、ローマ、オスロ、アムステルダム の順にアジュバント効果が高い fine PMの方が coarse PMより増強効果が高い PMを採集した季節ごとに効果が異なる 水溶性および不溶性の成分のいずれも効果を有する
DEP	Fujimakiら (1994)	BALB/c マウス	OVA 感作	DEPを0.3mg/個体	気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> DEP+OVA群では、OVA群と比較して細胞増殖反応が亢進し、IL-4産生、抗OVA IgE抗体価が増加

ヒトボランティア実験

曝露物質	文献	対象者	感作物質	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs PM _{10-2.5} ⁻ (熱処理) PM _{10-2.5} ⁺ (非熱処理)	Alexisら (2006)	9人の健康な非喫煙者		PM _{10-2.5} : 3mg/4mL saline	経口吸入 約30分間曝露	<ul style="list-style-type: none"> PM_{10-2.5}⁺吸入曝露による好中球の増加、マクロファージのTNF-αのmRNA発現量、eotaxinレベル、免疫調節能が増加、単球の食食能が増加 PM_{10-2.5}⁻吸入による好中球の増加、マクロファージのTNF-αのmRNA発現量、eotaxinレベル、細胞表面マーカーの反応および食食能が低下 PM_{10-2.5}の生物学的構成要素(熱処理により失活)は、マクロファージの反応調節に必要
DEP	Diaz-Sanchezら (1997)	8人の非喫煙者 (ブタクサの皮内テスト陽性)	ブタクサ抗原	DEP濃度(0.30 mg) ・ブタクサ抗原単独 ・ブタクサ抗原+DEP	鼻内チャレンジ	<ul style="list-style-type: none"> 抗原特異的IgEの著明な増加 総IgG4や抗原特異的IgG4が増加 DEP+ブタクサ抗原の作用は alternative splicingによる epsilon mRNA (CH4-M1'-M2、CH4-M2'、CH4-M2"、CH4-S)のレベル Th1タイプのサイトカイン (IFN-γやIL-2)の発現の減少 他のサイトカイン (IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13)のmRNAの発現の増加
DEP	Fujiedaら (1998)	25人の非喫煙者 (ブタクサの皮内テスト陽性)	ブタクサ抗原	DEP : 0.3mg ブタクサ抗原 : 10 AU~1,000 AU ・ブタクサ抗原単独 ・DEP単独 ・ブタクサ抗原+DEP	鼻孔にスプレー	<ul style="list-style-type: none"> DEP+ブタクサ抗原のチャレンジにより局所的なIgE産生の増強とサイトカイン産生の刺激が起こり、粘膜のブタクサ抗原に対するIgE抗体が増加 DEP+ブタクサ抗原のチャレンジにより鼻洗浄細胞中にμからεへのswitchingを示す deleted switch circular DNA (Sε/Sμ)のクローンを検出

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	感作物質	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Diaz-Sanchez ら (1999)	25 人の健康な非喫煙者(塵ダニ抗原を除く空中抗原に対して陽性)	海産軟体動物の血液から分離した糖タンパク質(KLH)	DEP : 0.3 mg/200 μ L saline <ul style="list-style-type: none"> KLH 単独曝露 KLH 投与後に DEP 投与 DEP 投与後に KLH 投与 	鼻孔にスプレー	<ul style="list-style-type: none"> KLH 曝露前に DEP 曝露行うことによって、KLH 単独曝露では認められなかった抗 KLH 特異的 IgE の産生を検出 KLH 単独曝露と同等のレベルで抗 KLH 特異的 IgG、抗 KLH 特異的 IgA を検出 DEP 投与後 KLH 投与を受けた被験者では、鼻洗浄液中の IL-4 レベルが増加 (KLH 単独曝露を受けた被験者では変化なし)
DEP CB	Diaz-Sanchez ら (2000)	11 人の非喫煙者(ダニ抗原に陽性)	ハウスダスト・ダニの抽出物	<ul style="list-style-type: none"> 食塩水 DEP: 0.3 mg CB(Carbon Black) 0.3 mg 抗原単独曝露 抗原+DEP 曝露 抗原+CB 曝露 	鼻孔にスプレー	<ul style="list-style-type: none"> DEP 単独曝露は症状(鼻搔痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ)を誘発しない DEP+抗原曝露は症状を増強 CB+抗原曝露は症状の増強なし 鼻洗浄液中のヒスタミン濃度は、抗原単独曝露に比較し、DEP+抗原曝露では増加
DE	Stenfors ら (2004)	25 人の健康な非アトピー性の被験者 5 人の軽症の喘息患者		<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 DE PM10 : 108 μ g/m³ CO : 1.7 ppm NO₂ : 0.2 ppm 	2 時間曝露 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> sRaw (特異的気道抵抗) の増加 健康な被験者：気道炎症の発生、気道洗浄液における IL-6、IL-8 の増加、気管支粘膜における IL-8 mRNA の増加、内皮の接着分子 (P-selectin と VCAM-1) の upregulation を伴った気道の好中球増加とリンパ球増加 喘息患者：サイトカイン IL-10 の誘発
DE	Holgate ら (2003)	15 人の喘息の非喫煙者 25 人の健康な非喫煙者		<ul style="list-style-type: none"> DE PM₁₀:108.3 μ g/m³ CO:1.7 ppm NO:0.6 ppm NO₂:0.2 ppm HC:1.4 ppm HCHO:43.5 μ g/m³ 	2 時間曝露 間欠的運動	<ul style="list-style-type: none"> 対照群と喘息グループで気道抵抗の増加 対照群では、気管支洗浄液中の好中球の増加、BAL 中のリンパ球の増加、内皮接着分子の upregulation、BALF 中の IL-8、IL-8 mRNA 遺伝子発現量増加 喘息グループでは、IL-10 の増加

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

曝露物質	文献	対象者	感作物質	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA	Hauser ら (2003)	5人のアトピー性の被験者 3人の非アトピーの被験者	・抗原(穀物花粉) ・プラセボ	・清浄空気 ・ROFA : 0.96mg/m ³ ・ROFA+プラセボ曝露 ・清浄空気+抗原曝露 ・ROFA+抗原曝露	・ ROFA の鼻曝露(1時間) ・ 3時間後に穀物花粉かプラセボのチャレンジ	・ アトピー患者では、花粉チャレンジ直後の鼻洗浄液中の白血球と好中球の増強がみられた。 ・ IL-4 の増強 ・ アトピー性の被験者では、清浄空気に比較し、ROFA 曝露の後に抗原曝露することで反応が増強される

S

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

(3) 生殖器への影響が生じる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DE	Lee ら (1980)	SD ラット	13 倍に希釈し DE 濃度は 14.2ppm (総炭化水素濃度として)	20 時間/日 42 日間曝露	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓および前立腺の aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) 活性が増加 精巣での活性変化は認められなかった。
DE	Pereira ら (1981)	A マウス	6mg/m ³	8 時間/日 31~39 週間	<ul style="list-style-type: none"> エオジン Y 染色をほどこして精子の頭部異常を定量化したが変化なし
DE	Pepelko と Peirano (1983)	CD-1 マウス	12mg/m ³	8 時間/日 7 日/週	<ul style="list-style-type: none"> 全体の繁殖能力と生存率に著しい変化なし 次世代への影響は軽微
DE	Pepelko と Peirano (1983)	T マウス	6mg/m ³	8 時間/日 7 日/週 7 週間	<ul style="list-style-type: none"> 優性致死影響なし 卵巣黄体数の顕著な減少
DE	Pepelko と Peirano (1983)	妊娠 5~16 日の SD ラット 妊娠 6~18 日のウサギ	6mg/m ³	8 時間/日 7 日/週	<ul style="list-style-type: none"> 生存胎仔数、死亡胎仔数、体内に吸収され子宮に吸収痕を残す胚吸収、着床部位、黄体、胎仔の平均体重などに著しい変化はない
DE	Watanabe と Oonuki (1999)	F344/DuCrj ラット	I 群:総排気ガス DEP:5.63mg/m ³ NO ₂ :4.1ppm NO:8.10ppm II 群:除粒子排気 NO ₂ :4.1ppm NO:8.10ppm III 群:清浄空気	6 時間/日 5 日/週 3 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 血清中のテストステロンとエストラジオール濃度は I、II 群で増加 卵胞刺激ホルモン濃度は I、II 群で低下 精子産生数と精巣の透過性指標であるヒアルロニダーゼ活性は I、II 群で低下 卵胞刺激ホルモン濃度と精子産生能力との間に直接的相関を確認 精巣のライディッヒ細胞やセルトリ細胞に形態的異常なし DE の粒子状物質よりもガス成分が内分泌系攪乱に寄与
DE	Watanabe と Kurita (2001)	Fisher ラット(妊娠期間中)	・清浄空気 ・DE DEP:5.63mg/m ³ NO ₂ :4.10ppm NO:8.10ppm ・除粒子 DE NO ₂ :4.10ppm NO:8.10ppm	6 時間/日 生殖時から妊娠 20 日まで曝露	<ul style="list-style-type: none"> DE および DEP を除いた DE 群でいずれも清浄空気群性器-肛門間距離は清浄空気群に比べ長かった。 精巣、卵巣および胸腺の分化が遅れかつ乱れる 妊娠した母獣の血清中のテストステロン濃度が増加

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Yoshida ら (1999)	ICR マウス	・清浄空気 ・0.3 mg/m ³ ・1.0 mg/m ³ ・3.0mg/m ³ (4濃度段階で曝露)	12 時間/日 1～10 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精子産生能力の低下傾向 ・ 男性ホルモンを産生するライディッヒ細胞の形態異常を確認 ・ DE 吸入マウスでは、黄体形成ホルモン受容体の mRNA の発現量も DEP 濃度に依存して低下 ・ 男性ホルモンの合成能力が低下 ・ 黄体形成ホルモンのホルモン作用発現不全などが関与して精子産生能力が低下したこと

腹腔内注射による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Quinto と de Marinis (1984)	C57BL/6 マウスと C3H マウス	体重 kg 当り 50、100、200mg	腹腔内注射による投与を 5 日間連続	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 代 F₁ マウスにおいて、精子数の減少、睾丸重量の減少、精子奇形等を確認 ・ 200mg 投与群において、対照群に比べ 8 倍の奇形増加を示し、精子数の著しい減少

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

(4) 神経・行動への影響が生じる

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs (PM _{2.5})	Veronesi ら (2005)	Apo E -/-マウス	110 μg/m ³ (PM _{2.5} として)	6時間/日 5日/週 5ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳の冠状切片のドーパミンニューロンを免疫細胞化学的染色した結果では、黒質緻密核からのニューロンが減少(黒質緻密核のドーパミン作動性ニューロンはパーキンソン病で特異的な病変を示す場所) ・ 星状細胞が有意に増加
DEP	Laurie ら (1978)	SD ラット	6mg/m ³	20時間/日 7日/週 6週間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発的な運動の減少
DEP	Laurie と Boyes (1980)	新生仔期のラット	6mg/m ³	20時間/日 17日間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌を取る行動の習得が遅延
ガソリン 二輪車排 気ガス	Liu ら (2002)	Wistar ラット	濃度不明	2時間/日 2週間、4週間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動機能の低下 ・ 運動神経伝導速度の低下 ・ 神経におけるナトリウムカリウム ATPase 活性の低下
メタルア ークステ ンレス鋼 溶接蒸気	Sung ら (2007)	カニクイザル	低濃度群 30mg/m ³ 高濃度群 60mg/m ³	2時間/日 6ヵ月間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中 Mn 濃度は曝露 90 日以後に上昇して一定値を示す ・ 大脳基底核の MRI T1 relaxation time が曝露後 60 日以後減少 ・ 長期にわたり溶接蒸気を吸入し続けると、血中 Mn 濃度が上昇し、MRI により大脳基底核の T1 シグナルの増強がみられたことから、Mn の中枢神経への移行を示唆

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

- 1 Alessandrini, F., Schulz, H., Takenaka, S., Lentner, B., Karg, E., Behrendt, H. & Jakob, T. (2006). Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, 824-830.
- 2 Alexis, N.E., Lay, J.C., Zeman, K., Bennett, W.E., Peden, D.B., Soukup, J.M., Devlin, R.B. & Becker, S. (2006). Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy volunteers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, 1396-1403.
- 3 Campbell, A., Oldham, M., Becaria, A., Bondy, S.C., Meacher, D., Sioutas, C., Misra, C., Mendez, L.B. & Kleinman, M. (2005). Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, **26**, 133-140.
- 4 Campbell, K.I., George, E.L. & Washington, I.S. (1981). Enhanced susceptibility to infection in mice after exposure to diluted exhaust from light duty diesel engines. *Environment International*, **5**, 377-382.
- 5 Diaz-Sanchez, D., Garcia, M.P., Wang, M., Jyrala, M. & Saxon, A. (1999). Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **104**, 1183-1188.
- 6 Diaz-Sanchez, D., Penichet-Garcia, M. & Saxon, A. (2000). Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **106**, 1140-1146.
- 7 Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J. & Saxon, A. (1997). Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *Journal of Immunology*, **158**, 2406-2413.
- 8 Fujieda, S., Diaz-Sanchez, D. & Saxon, A. (1998). Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces In vivo IgE isotype switching. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **19**, 507-512.
- 9 Fujimaki, H., Nohara, O., Ichinose, T., Watanabe, N. & Saito, S. (1994). IL-4 production in mediastinal lymph node cells in mice intratracheally instilled with diesel exhaust particulates and antigen. *Toxicology*, **92**, 261-268.
- 10 Fujimaki, H., Saneyoshi, K., Shiraishi, F., Imai, T. & Endo, T. (1997). Inhalation of diesel exhaust enhances antigen-specific IgE antibody production in mice. *Toxicology*, **116**, 227-233.
- 11 Hahon, N., Booth, J.A., Green, F. & Lewis, T.R. (1985). Influenza virus infection in mice after exposure to coal dust and diesel engine emissions. *Environmental Research*, **37**, 44-60.
- 12 Hamada, K., Goldsmith, C.A., Goldman, A. & Kobzik, L. (2000). Resistance of very young mice to inhaled allergen sensitization is overcome by coexposure to an air-pollutant aerosol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **161**, 1285-1293.

免疫系・神経系・生殖器・その他 文献一覧表

- 13 Harrod, K.S., Jaramillo, R.J., Berger, J.A., Gigliotti, A.P., Seilkop, S.K. & Reed, M.D. (2005). Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicological Sciences*, **83**, 155-165.
- 14 Hauser, R., Rice, T.M., Krishna Murthy, G.G., Wand, M.P., Lewis, D., Bledsoe, T. & Paulauskis, J. (2003). The upper airway response to pollen is enhanced by exposure to combustion particulates: a pilot human experimental challenge study. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 472-477.
- 15 Hiramatsu, K., Saito, Y., Sakakibara, K., Azuma, A., Takizawa, H. & Sugawara, I. (2005). The effects of inhalation of diesel exhaust on murine mycobacterial infection. *Experimental Lung Research*, **31**, 405-415.
- 16 Holgate, S.T., Sandstrom, T., Frew, A.J., Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S., Blomberg, A., Helleday, R. & Soderberg, M. (2003). Health effects of acute exposure to air pollution. Part I: Healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-30; discussion 51-67.
- 17 Kleinman, M.T., Hamade, A., Meacher, D., Oldham, M., Sioutas, C., Chakrabarti, B., Stram, D., Froines, J.R. & Cho, A.K. (2005). Inhalation of concentrated ambient particulate matter near a heavily trafficked road stimulates antigen-induced airway responses in mice. *Journal of the Air and Waste Management Association*, **55**, 1277-1288.
- 18 Lambert, A.L., Trasti, F.S., Mangum, J.B. & Everitt, J.I. (2003). Effect of preexposure to ultrafine carbon black on respiratory syncytial virus infection in mice. *Toxicological Sciences*, **72**, 331-338.
- 19 Laurie, R.D. & Boyes, W.K. (1980). Neurophysiological alterations due to diesel exhaust exposure during the neonatal life of the rat. In *Health effects of diesel engine emissions : proceedings of International Symposium on the Health Effects of Diesel Engine Emissions, December 1979*, E.Pepelko, W., M.Danner, R. & A.Clarke, N. (eds). U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory: Cincinnati, Ohio.
- 20 Laurie, R.D., Lewkowski, J.P., Cooper, G.P. & et al. (1978). Effects of diesel exhaust on behavior of the rat. In *71st annual meeting of the Air Pollution Control Association*. Air Pollution Control Association, Pittsburgh, PA: Houston, TX.
- 21 Lee, I.P., Suzuki, K., Lee, S.D. & Dixon, R.L. (1980). Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat lung, liver, and male reproductive organs following inhalation exposure to diesel emission. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **52**, 181-184.
- 22 Liu, S.H., Wang, J.H., Chuu, J.J. & Lin-Shiau, S.Y. (2002). Alterations of motor nerve functions in animals exposed to motorcycle exhaust. *J Toxicol Environ Health A*, **65**, 803-812.
- 23 Pepelko, W.E. & Peirano, W.B. (1983). Health effects of exposure to diesel engine emissions: a summary of animal studies conducted by

- the U.S. Environmental Protection Agency's Health Effects Research Laboratories at Cincinnati, Ohio. *J Am Coll Toxicol*, **2**, 253-306.
- 24 Pereira, M.A., Sabharwal, P.S., Gordon, L. & Wyrobek, A.J. (1981). The effect of diesel exhaust on sperm-shape abnormalities in mice. *Environment International*, **5**, 459-460.
- 25 Quinto, I. & de Marinis, E. (1984). Sperm abnormalities in mice exposed to diesel particulate. *Mutation Research*, **130**, 242.
- 26 Steerenberg, P.A., Withagen, C.E., van Dalen, W.J., Dormans, J.A., Heisterkamp, S.H., van Loveren, H. & Cassee, F.R. (2005). Dose dependency of adjuvant activity of particulate matter from five European sites in three seasons in an ovalbumin-mouse model. *Inhalation Toxicology*, **17**, 133-145.
- 27 Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S.S., Mudway, I., Soderberg, M., Blomberg, A., Helleday, R., Levin, J.O., Holgate, S.T., Kelly, F.J., Frew, A.J. & Sandstrom, T. (2004). Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *European Respiratory Journal*, **23**, 82-86.
- 28 Sung, J.H., Kim, C.Y., Yang, S.O., Khang, H.S., Cheong, H.K., Lee, J.S., Song, C.W., Park, J.D., Han, J.H., Chung, Y.H., Choi, B.S., Kwon, I.H., Cho, M.H. & Yu, I.J. (2007). Changes in blood manganese concentration and MRI t1 relaxation time during 180 days of stainless steel welding-fume exposure in cynomolgus monkeys. *Inhalation Toxicology*, **19**, 47-55.
- 29 Veronesi, B., Makwana, O., Pooler, M. & Chen, L.C. (2005). Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E^{-/-} mice. *Inhalation Toxicology*, **17**, 235-241.
- 30 Watanabe, N. & Kurita, M. (2001). The masculinization of the fetus during pregnancy due to inhalation of diesel exhaust. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 111-119.
- 31 Watanabe, N. & Oonuki, Y. (1999). Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats. *Environmental Health Perspectives*, **107**, 539-544.
- 32 Yoshida, S., Sagai, M., Oshio, S., Umeda, T., Ihara, T., Sugamata, M., Sugawara, I. & Takeda, K. (1999). Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. *International Journal of Andrology*, **22**, 307-315.
- 33 Zelikoff, J.T., Schermerhorn, K.R., Fang, K., Cohen, M.D. & Schlesinger, R.B. (2002). A role for associated transition metals in the immunotoxicity of inhaled ambient particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, **110 Suppl 5**, 871-875.

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

(1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する

吸入曝露による動物実験

DNA 損傷性

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Bond ら (1988)	F344 ラット (呼吸器の DNA 付加体)	吸入 10mg/m ³	7 時間/日 5 日/週 12 週間	<ul style="list-style-type: none"> 末梢の肺組織と鼻部組織で 18/109 NN の DNA 付加体を検出
DEP CB	Bond ら (1989); Bond ら (1990)	F344 ラット、カニクイザル、BC3F1 マウス、ハムスター (DNA 付加体)	吸入 DEP : 0.35~10 mg/m ³ CB : 3.5、10 mg/m ³	6~7 時間/日 5 日/週 12 週間	<ul style="list-style-type: none"> F344 ラットでは気道及び肺組織の DNA 付加体生成 他の動物種について、ラットやサルで DNA 付加体が検出される条件で、B6C3F1 マウス、ハムスターでは DNA 付加体の増加は認めない
DEP CB	Bond ら (1990)	F344 ラット (肺の DNA 付加体)	吸入 DEP : 0.35、7.0、10 mg/m ³ CB : 0、3.5、10 mg/m ³	16 時間/日 5 日/週 12 週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺の DNA 付加体量には曝露濃度による大きな差はない 7 mg/m³ 群の曝露開始から 2、4、8、12、14、16 週目の DNA 付加体量は、曝露期間の長さ按比例して増加 曝露終了後に速やかに減少し、4 週後には対照群との間に有意差なし CB の高度曝露によっても DNA 付加体が増加。
DEP	Gallagher ら (1993); Gallagher ら (1994)	Wistar ラット (雌) (肺の DNA 付加体)	吸入 DEP : 7.5 mg/m ³ CB : 11.3 mg/m ³	18 時間/日 5 日/週 24 カ月	<ul style="list-style-type: none"> DEP 群と CB 群の肺内の平均 DNA 付加体量に大きな差はない 対照群との間に有意差なし DEP 群の曝露 24 カ月後の DNA 付加体量は、2 または 6 カ月後よりも低い量。
DE	Iwai ら (2000)	F344 ラット (若齢) (肺の 8-OHdG)	吸入 3.5 mg/m ³	17 時間/日 3 日/週 1、3、6、9、 12 カ月間曝露	<ul style="list-style-type: none"> 曝露期間に比例して 8-OHdG 量が増加。 PAH によって形成される DNA 付加体量は、曝露期間の延長に伴い減少
DEP	Sato ら (2000)	Big Blue ラット (<i>lambda/lacI</i> 遺伝子導入) (DNA 付加体と 8-OHdG)	吸入 1、6 mg/m ³	4 週間	<ul style="list-style-type: none"> DNA 付加体量と 8-OHdG は、それぞれ対照群の 3 倍および 2.2 倍に増加 チトクローム P4501A1 mRNA のレベルは、6 mg/m³ 群で 5.5 倍に増加
DEP	Tsurudome ら (1999)	F344 ラット (肺の DNA 付加体 (8-OHdG、OGG1))	経気道投与 2、4mg	単回	<ul style="list-style-type: none"> 8-OHdG は投与後速やかに上昇し、1 週間以内に対照群と同程度に低下 OGG1 の mRNA は、投与後に徐々に活性が低下するものの、5 日目には対照群のレベルとなった
DEP	Wong ら (1986)	F344 ラット (肺の DNA 付加体)	吸入 7.1mg/m ³	31 カ月	<ul style="list-style-type: none"> DE 曝露により DNA 付加体が増加

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP 抽出物でコーティングした CB 粒子 (DEcCBP) NO ₂ 、SO ₂	Ohyama ら (1999)	F344 ラット (肺の組織学的所見、DNA 付加体)	気管内投与： DEcCBP 0.2mg 吸入曝露： NO ₂ 6 ppm SO ₂ 4 ppm	気管内投与： 1 回/週、計 4 回 吸入曝露： 10 ヶ月	曝露開始後 18 ヶ月に、DEcCBP 単独投与群で肺胞道における小硝子塊の形成と硝子塊周辺の肺胞道上皮の気管支上皮化が認められた 肺腫瘍形成および DNA 付加体の形成は DEcCBP 気管内投与に NO ₂ および SO ₂ を曝露した群に認められた

突然変異性

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
都市・工業地域大気粒子	Somers ら (2004)	マウス(系統不明)を交配させた仔 (ESTR 座位変異)	吸入 全浮遊微粒子 16.2~115.3 µg/m ³ 対照地域：30km 離れた郊外	9 週間	<ul style="list-style-type: none"> 製鋼所・高速道路に近い場所での曝露が遺伝的な変異と強く関連 2 地域で HEPA フィルターによる除じん曝露、雄マウスのみ曝露して交配した仔での同様の観察も行った結果、都市・工業地域での粒子状成分曝露が母系よりも父系の影響であることが示された
バイオディーゼル排気	Finch ら (2002)	ラット (CDF(F344)/Cr1BR) (末梢リンパ球 SCE)	吸入 0.04±0.03 mg/m ³ 0.2±0.1 mg/m ³ 0.5±0.1 mg/m ³	6 時間/日 5 日/週 14 週間	<ul style="list-style-type: none"> 有意な変化を認めず。
DE	Sato ら (2000)	Big Blue ラット (<i>lambda/lacI</i> 遺伝子導入) (肺組織の変異頻度と変異スペクトル)	吸入 1、6 mg/m ³	4 週間	<ul style="list-style-type: none"> 6mg/m³ 群で、変異頻度が対照群の 4.8 倍、1 mg/m³ 群では増加なし。 6 mg/m³ 群で、69 の変異が同定された。主要な変異は、A:T→G:C (18 変異) と G:C→A:T (19 変異) トランジション 特に、<i>lacI</i> 遺伝子の 221 における G→T トランスバージョンは、DE に引き起こされたホットスポットで、6 mg/m³ 群では、重複変異がみられた。
CB	Driscoll ら (1996)	F344 ラット(雄) (II 型肺胞上皮の hprt 変異)	吸入 1.1、7.1、52.8mg/m ³	6 時間/日 5 日/週 13 週間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露直後および終了後 12 週目と 32 週目で、変異頻度は 2 つの高曝露群で有意に増加した 7.1mg/m³ 群では変異体頻度は 12 週で対照群レベルまで回復 52.8 mg/m³ 群では 32 週後でも対照群より高値であった
CB、石英、TiO ₂	Driscoll ら (1997)	ラット (肺胞上皮の hprt 変異)	気管内投与 10 100 mg/kg		<ul style="list-style-type: none"> CB、石英、TiO₂ の気管内注入後の肺胞上皮に hprt 変異の誘導 BALF：好中球の増加 曝露ラットからの BALF をラット肺上皮細胞株とともに培養すると、hprt 変異が増加

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

染色体異常

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
都市大気 粒子	Soares (2003)	ら BALB/C マウス(雄) (血液を用いた小核試験)	吸入 交通量の多い地域と 少ない地域の大气環 境濃度(記載なし)	24 時間/日 最長 120 日	<ul style="list-style-type: none"> 小核発生頻度は交通量の多い地域の大气中粒子状物質の曝露でより多い 採血前週平均の粒子濃度、CO 濃度および NO₂ 濃度と小核発生頻度に有意な相関関係あり
バイオデ ィーゼル 排気	Finch (2002)	ら ラット (CDF(F344)/Cr1BR) (骨髄の小核試験)	吸入 0.04±0.03 mg/m ³ 0.2±0.1 mg/m ³ 0.5±0.1 mg/m ³	6 時間/日 5 日/週 14 週間	<ul style="list-style-type: none"> 有意な変化を認めず

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

(2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する可能性がある

①吸入曝露

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Brightwell ら (1986)	ラット、ハムスター	0.7、2.2、6.6 mg/m ³	16時間/日 5日/週 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生:量反応関係あり。除粒子排気曝露では有意な増加なし DEP+DEN 皮下投与併用処理を施したハムスターでは、気管に乳頭腫の発生を認めたが、曝露群と対照群の有意差なし
DEP	Brightwell ら (1989)	ラット、ハムスター	0、0.7、2.2、6.6 mg/m ³	16時間/日 5日/週 2年間	<ul style="list-style-type: none"> ラット: 2.2mg/m³以上で腫瘍発生を観察(量反応関係あり) 雌での腫瘍発生の増加が顕著 除粒子排気曝露群では腫瘍発生の増加なし ハムスター 明らかな腫瘍発生の増加なし
DEP	Heinrich ら (1982)	ハムスター (Syrian)	3.9mg/m ³ Dibenzo(a,h)anthracene (DbahA) の経気道肺内投与を併用 あるいは Diethylenitrosamine (DEN) の皮下投与を併用	8時間/日 5日/週 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 肺組織の増殖性変化、腫瘍発生率:全排気曝露群で除粒子排気曝露群より高い
DEP	Heinrich ら (1985)	マウス (NMRI)	4.0 mg/m ³	19時間/日 5日/週 30ヵ月 DbahA 皮下投与併用	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫発生率:曝露群と対照群で差は無い 個体あたりの肺腺腫数:曝露群で有意に高い
DEP	Heinrich ら (1986a)	マウス (NMRI)	4.0 mg/m ³	19時間/日 5日/週 30ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫、腺がん発生:曝露群で高いが、除粒子排気曝露群との差は無い
DEP	Heinrich ら (1986b)	マウス、ラット、ハムスター	4 mg/m ³ 除粒子排気曝露群と比較	19時間/日 5日/週 2.5年	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率:ラットの曝露群で上昇

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Heinrich ら (1989)	ハムスター	DEP:3, 75 mg/m ³ DEN:3, 6 mg/kg(体重) 除粒子排気曝露群、NO ₂ + SO ₂ 曝露群、Diethylnitrosamine (DEN) 皮下投与併用群と比較	19 時間/日 5 日/週 6、10.5、18 週間	<ul style="list-style-type: none"> DEP と DEN 皮下投与の併用群 (DEN 高用量) で上部気道腫瘍の増加 他群で排気曝露の影響なし
DEP	Iwai ら (1997)	ラット (F344)	3.2~9.4 mg/m ³	48~56 時間/週 2 年間	<ul style="list-style-type: none"> II 型肺胞上皮や気管支上皮の増殖性病変が 6 ヶ月後から出現し、曝露期間の延長にしたがい拡大 肺の悪性腫瘍発生率が増加 除粒子排気曝露群:主な死因は全排気曝露と同様に、白血病の合併を高頻度に伴う悪性リンパ腫であり、対照群の頻度よりも有意に高い 乳腺腫瘍、皮膚の線維腫、繊維肉腫は、DEP 曝露群で高い 重複がん発生は、DEP 曝露群でのみ観察
DEP	Ishinishi ら (1986)	ラット (F344)	0、0.1、0.4、1、2、4 mg/m ³	30 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 腺がん、扁平上皮がん、腺扁平上皮がん発生:軽量級車両の DEP では濃度にかかわらず発生。、重量級車両の DEP では濃度依存的に増加し、3.7 mg/m³ に対照群との有意差あり ガス成分による気管や気管支上皮の繊毛の短縮や欠損:濃度や期間に伴い増加 肺胞:0.4 mg/m³ 以下で変化なし。0.4 mg/m³ 以上でも変化はわずかである
DEP	Kaplan ら (1982)	マウス	6.4mg/m ³ ウレタン投与併用 (肺腫瘍発生促進)	20 時間/日 7 日/週 7 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫発生率:DEP 曝露群で高いが、DEP の影響は小さい
DEP	Karagianes ら (1981)	ラット (Wistar)	8.3mg/m ³	6 時間/日 5 日/週 20 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 生存した 6 例中 1 例に肺腫瘍 (腺腫) を認める
DEP	Kawabata ら (1994)	ラット (F344)	4.7 mg/m ³	15 時間/日 3 日/週 4 週齢から 6、12、18 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> DEP 曝露群で腫瘍発生を確認 DEP 曝露期間と発生率との関連は低い
DEP	Mauderly ら (1986)	ラット (F344)	0.35、3.5、7.1 mg/m ³	7 時間/日 5 日/週 30 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率:量反応関係あり

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Mauderly ら (1996)	マウス (CD-1)	0.35 から 7 mg/m ³	7 時間/日 5 日/週 24 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫、腺がん発生率: 全群で対照区との有意差、量反応関係を認めない
DEP	Orthofer ら (1981)	マウス (A 系)	6.4mg/m ³	20 時間/日 7 日/週 7 週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫発生率: DEP 曝露群の肺腺腫発生率は、対照群と比較し高くない
	Pepelko と Peirano (1983)	マウス	12mg/m ³ ウレタン投与併用 (肺腫瘍発生促進)	20 時間/日 7 日/週 15 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫発生率: DEP 曝露群で高いが、DEP の影響は小さい
DEP	Stöber (1986)	ハムスター (SyrianGolden)、マウス (NMRI)、ラット (Wistar)	4.24±1.42mg/m ³	19 時間/日 5 日/週 ラット: 最大 140 週 ハムスター、マウス: 最大 120 週	<ul style="list-style-type: none"> 腺がん発生率: 全排気曝露群、除粒子排気曝露群で対照群より高い 過形成、化生、腺腫、扁平上皮腫瘍発生: 全排気曝露群のみで観察
DEP	Takaki ら (1989)	ラット (F344)	0.1、0.4、1.1、2.3 mg/m ³	16 時間/日 5 日/週 30 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 腺腫、腺がん、腺扁平上皮がん、扁平上皮がんの発生が認められるが、曝露群と対照群で明らかな差はなく、量反応関係なし 肺過形成: 濃度に依存して病変存在が高い
DEP	Takemoto ら (1986)	ラット (F344)	0、2~4 mg/m ³ DEP 単独 DIPN 単独 DEP+DIPN	4 時間/日 4 日/週 6、12~17、 18~24 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生は DEP 単独曝露群で観察されず 肺腫瘍発生は DEP+DIPN 曝露群で DIPN 単独曝露群と比較し高発生率
DEP	Takemoto ら (1986)	マウス (C57BL、B6C3F1) 曝露開始時点で生後 24 時間以内	0、2~4 mg/m ³	4 時間/日 4 日/週 3~6、7~12、 13~18、19~ 28 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生は対照群と比較し高発生率
DEP CB TiO ₂	Heinrich ら (1992)	ラット (Wistar)	DEP: 7mg/m ³ CB: 11.6 mg/m ³ TiO ₂ : 10.0mg/m ³	18 時間/日 5 日/週 24 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生: DEP、CB、TiO₂ の曝露による腫瘍発生率の上昇 CB、TiO₂ で DEP (7 mg/m³) 以上の発生率

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP CB TiO ₂	Heinrich ら (1995)	ラット (Wistar)、マウス (NMRI)	DEP : ラット : 0.8、2.5、7mg/m ³ マウス : 4.5 mg/m ³ CB: 11.6 mg/m ³ TiO ₂ : 10.0 mg/m ³	18 時間/日 5 日/週 ラット : 24 カ月間 マウス : 13.5 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ラットの DEP (7 mg/m³) 曝露において肺腫瘍発生を確認 マウスでは粒子状物質の曝露による腫瘍発生増加などの影響を確認できない
DEP CB	Nikula ら (1995)	ラット (F344)	2.5、6.5 mg/m ³	16 時間/日 5 日/週 24 カ月間	<ul style="list-style-type: none"> 6.5 mg/m³ 曝露によって肺腫瘍発生率、Squamous cyst 発生率、生存率が、CB 曝露群と DEP 曝露群で同等の値 2.5 mg/m³ 曝露によって肺貯留粒子量を基準とすると肺腫瘍発生率は CB 曝露群と DEP 曝露群で同程度である
石炭炉煙 道ガス	Heinrich ら (1986b)	マウス、ラット、ハムスター	3~7 mg/m ³	16 時間/日 5 日/週 22 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ラット: 肺腫瘍発生率上昇 マウス: 腫瘍形成増加。 ハムスター: 肺の扁平上皮化生、喉頭、気管の乳頭腫が増加

②気管内投与

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	岩井和郎ら (1991)、河端美 則ら(1993)	ラット (F344)	総投与量: 0.125、0.5、 2.0、8.0 mg	1 回/2 週 8 週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率の増加 (投与量との量反応関係あり) 低投与量では肺にわずかな粒子の存在を認めるが、肺病変はなし 中投与量で肺間質に粒子の存在を認め、軽度肺炎が発生 高投与量で 43%の肺腫瘍(腺腫、腺がん)が発生、2 年後には 55%に増加
DEP	岩井和郎(1998)	ラット	2mg/回 (通常軽油、低イオウ軽 油に由来する DEP)	2 週間毎に 1、 2、4 回	<ul style="list-style-type: none"> 30 カ月後までの肺腫瘍発生率は低イオウ軽油群で通常軽油群よりも高い 通常軽油由来の DEP (2mg:4.1%、4mg:8.0%、8mg:25.0%) 低イオウ軽油由来の DEP (2mg:2.1%、4mg:22.4%、8mg:42.9%)
DEP	Ichinose ら (1997a)	マウス (脂肪量の異なる餌を 投与)	0.05、0.1、0.2mg/回 洗浄 DEP、TiO ₂ と比 較	1 回/週 10 週間	<ul style="list-style-type: none"> 餌の脂肪量は肺腫瘍数に促進的な影響を与える 肺組織 8-OHdG 量と肺腫瘍数に高い相関性
DEP	Shefner ら (1982)	ハムスター	1.25、2.5、5.0 mg/ 回	1 回/週 15 週間	<ul style="list-style-type: none"> 腺様化生増殖や腺腫を観察

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP CB	Dasenbrock ら (1996)	ラット	<ul style="list-style-type: none"> DEP 未処理: 15mg 洗浄: 15、30mg BaP 処理: 15、30mg CB 未処理: 15mg 洗浄: 15、30mg BaP 処理: 15、30mg 	1回/週 16~17週間	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍発生率 未処理 DEP (15mg) : 17% 洗浄 DEP (15mg) : 4% 洗浄 DEP (30mg) : 21% BaP 処理 DEP (15mg) : 8% 未処理 CB (15mg) : 21% BaP 処理 CB (15mg) : 27% BaP (15mg) : 25% 未処理 DEP は洗浄 DEP よりも腫瘍発生率が高い 洗浄 CB での腫瘍発生率の高さは、CB の粒径、表面積に依存する 未処理 DEP (15mg)、未処理 CB (15mg)、BaP 処理 CB (15mg) の腫瘍発生率は、BaP (15mg) と同程度の高さである
DEP 活性炭	Kawabata ら (1986)	ラット (F344)	DEP : 1 mg/0.2ml CB : 1 mg/0.2ml	1回/週 1、4、10週間	<ul style="list-style-type: none"> DEP、活性炭の曝露によって増殖性病変が経時に増加 DEP の曝露によって肺の悪性腫瘍は、20 例/42 例に発生 CB の曝露によって肺の悪性腫瘍: 11 例/23 例の発生
DEP、TiO ₂	Ichinose ら (1997b)	マウス (ICR)	DEP : 0.1mg/回 洗浄 DEP、TiO ₂ と比較	1回/週 10週間	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率は DEP 投与群で最も高い 洗浄 DEP、TiO₂ 投与群でも対照群より高い
DET タバコ煙濃縮物(CSC)、 BaP	Kunitake ら (1986)	ハムスター	DET:CSC:BaP=3:5:6 混合物 DET 総投与量: 15、7.5、1.5mg BaP 7.5mg+DET 1.5mg BaP:7.5mg、0.03 µg CSC:15mg	1回/週 15週間	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍発生は認めるが各群間の有意差は見られない DET はマウス皮膚腫瘍イニシエーターであるが、ハムスターの経気道投与による影響は確認できない
炭粉(粒子表面積が異なる)	Pott と Roller(1994)	Wister ラット	3mg/回	経気道肺内 投与 投与回数 10回、15回	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率: 粒子表面積の異なる炭粉で比較したが、肺腫瘍発生率は同定 粒子表面積が最大の活性炭で肺腫瘍発生率低い傾向

③その他の曝露経路

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Kotin ら(1955)	マウス (C57BL、A 系)	DEP(暖機、荷重運転時)のアセトン抽出物	皮膚に塗布	<ul style="list-style-type: none"> 暖機運転時 DEP 抽出物塗布で 2 例乳頭腫(C57BL) 荷重運転時 DEP 抽出物塗布で雄 4 例、雌 17 例の腫瘍発生(A 系)

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Depass (1982)	マウス	DEP5%、10%、25%、50%の抽出液 25μL	皮膚に塗布 ・ 単回塗布 ・ 3回/週の頻度で継続 ・ 5回/週の頻度で継続	・ 発がん試験、プロモーション試験、イニシエーション試験の結果では、DEP 抽出物の皮膚塗布による影響は認められない
DEP ガソリンエンジン排気 コークス炉の灰 屋根用タール	Nesnow (1983)	マウス (Sencar)	0.1mg、0.5mg、2mg、4mg、10mg/回	皮膚に塗布 単回または 1回/週の頻度で 34~52 週間継続	・ コークス炉の灰、屋根用タール、DE、DEP などに腫瘍イニシエーターとしての作用を確認 ・ コークス炉の灰、屋根用タールに認める完全発がん物質としての作用を確認 ・ コークス炉の灰、屋根用タールに腫瘍プロモーターとしての作用を確認
DET タバコ煙濃縮物(CSC)、 BaP	Kunitake (1986)	ハムスター	DET : : 15、7.5、1.5mg BaP+DET : 7.5mg + 1.5mg BaP:7.5mg、0.03 μg CSC:15mg	1回/週 15週間	・ 腫瘍発生は認めるが各群間の有意差は見られない ・ DET はマウス皮膚腫瘍イニシエーターであるが、ハムスターの経気道投与による影響は確認できない
DET タバコ煙濃縮物(CSC)、 BaP	Kunitake (1986)	マウス (ICR)	DET DET+BaP: 45、15、5mg CSC:45mg BaP:1.8μg	皮膚塗布 (皮膚塗布後、 TPA を 3 回/ 週、25 週間の 条件で	・ 18ヶ月の観察で皮膚乳頭腫が発生 ・ 皮膚乳頭腫の発生率は低い ・ 発生時期は用量に依存
DET タバコ煙濃縮物(CSC)、 BaP	Kunitake (1986)	マウス (C57BL)	DET+CSC: 10、25、50、100、200、 500mg/kg	皮下投与 4回/週 5週間	・ 18ヶ月の観察で DET 最高容量投与群および全 CSC 投与群で皮膚乳頭腫発生率が増加 ・ 皮膚乳頭腫発生時期は用量に依存
DEP タール、 タバコ煙濃縮物 (CSC)	Kunitake (1986)	マウス新生仔 (ICR、C57BL)	DET : 2.5、5、10mg CSC : 0.5mg	皮膚塗布	・ 24ヶ月の観察で雄で肝腫、リンパ腫、肺腫瘍発生が対照群より高い傾向だが有意差は無い。 ・ 皮膚腫瘍発生は無い

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP 成分	Grimmer (1987) Grimmer (1991)	ら , ら ラット (Osborne Mendel)	2~3 環 PAH+非芳香族炭化水素 19.2mg 4 環以上 PAH0.2mg 極性 PAH0.3mg nitroPAH 0.2mg	ビーズワックス法による埋込み	・ PAH では 6 例/35 例、nitroPAH では 1 例/35 例に扁平上皮がん発生

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

- 1 Bond, J.A., J.R., H., R.F., H., J.L., M., R.O., M. & Wolff, R.K. (1989). Molecular dosimetry of inhaled diesel exhaust. In *Assessment of inhalation hazards*, Mohr, U. (ed) pp. 315-324. Springer-Verlag: New York.
- 2 Bond, J.A., Johnson, N.F., Snipes, M.B. & Mauderly, J.L. (1990). DNA adduct formation in rat alveolar type II cells: cells potentially at risk for inhaled diesel exhaust. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **16**, 64-69.
- 3 Bond, J.A., Wolff, R.K., Harkema, J.R., Mauderly, J.L., Henderson, R.F., Griffith, W.C. & McClellan, R.O. (1988). Distribution of DNA adducts in the respiratory tract of rats exposed to diesel exhaust. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **96**, 336-346.
- 4 Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Bernstein, D., Crawley, F., Duchosal, F., Gatz, R., Perczel, S. & Pfeifer, H. (1989). Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Journal of Applied Toxicology*, **9**, 23-31.
- 5 Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Gatz, R. & Duchosal, F. (1986). Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 471-485.
- 6 Dasenbrock, C., Peters, L., Creutzenberg, O. & Heinrich, U. (1996). The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicology Letters*, **88**, 15-21.
- 7 Depass, L.R., Chen, K.C. & Peterson, L.G. (1982). Dermal carcinogenesis bioassays of diesel particulates and dichloromethane extract of diesel particulates in C3H mice. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **10**, 321-327.
- 8 Driscoll, K.E., Carter, J.M., Howard, B.W., Hassenbein, D.G., Pepelko, W., Baggs, R.B. & Oberdorster, G. (1996). Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **136**, 372-380.
- 9 Driscoll, K.E., Deyo, L.C., Carter, J.M., Howard, B.W., Hassenbein, D.G. & Bertram, T.A. (1997). Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis*, **18**, 423-430.
- 10 Finch, G.L., Hobbs, C.H., Blair, L.F., Barr, E.B., Hahn, F.F., Jaramillo, R.J., Kubatko, J.E., March, T.H., White, R.K., Krone, J.R., Ménache, M.G., Nikula, K.J., Mauderly, J.L., Van Gerpen, J., Merceica, M.D., Zielinska, B., Stankowski, L., Burling, K. & Howell, S. (2002). Effects of subchronic inhalation exposure of rats to emissions from a diesel engine burning soybean oil-derived biodiesel fuel.

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

- Inhalation Toxicology*, **14**, 1017-1048.
- 11 Gallagher, J., George, M., Kohan, M., Thompson, C., Shank, T. & Lewtas, J. (1993). Detection and comparison of DNA adducts after in vitro and in vivo diesel emission exposures. *Environmental Health Perspectives*, **99**, 225-228.
 - 12 Gallagher, J., Heinrich, U., George, M., Hendee, L., Phillips, D.H. & Lewtas, J. (1994). Formation of DNA adducts in rat lung following chronic inhalation of diesel emissions, carbon black and titanium dioxide particles. *Carcinogenesis*, **15**, 1291-1299.
 - 13 Grimmer, G., Brune, H., Dettbarn, G., Jacob, J., Misfeld, J., Mohr, U., Naujack, K.-W., Timm, J. & Wenzel-Hartung, R. (1991). Relevance of polycyclic aromatic hydrocarbons as environmental carcinogens. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, **339**, 792-795.
 - 14 Grimmer, G., Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Dettbarn, G., Jacob, J., Naujack, K.W., Mohr, U. & Ernst, H. (1987). Contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-derivatives to the carcinogenic impact of diesel engine exhaust condensate evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Letters*, **37**, 173-180.
 - 15 Heinrich, U., Fuhst, R., Dasenbrock, C. & et al. (1992). Long term inhalation exposure of rats and mice to diesel exhaust, carbon black and titanium dioxide. In *The Ninth Health Effects Institute Annual Conference Program* Monterey, C.A. (ed): Cambridge.
 - 16 Heinrich, U., Mohr, U., Fuhst, R. & Brockmeyer, C. (1989). Investigation of a potential cotumorigenic effect of the dioxides of nitrogen and sulfur, and of diesel-engine exhaust, on the respiratory tract of Syrian golden hamsters. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-27.
 - 17 Heinrich, U., Muhle, H., Takenaka, S., Ernst, H., Fuhst, R., Mohr, U., Pott, F. & Stöber, W. (1986a). Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *Journal of Applied Toxicology*, **6**, 383-395.
 - 18 Heinrich, U., Peters, L., Funcke, W., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1982). Investigation of toxic and carcinogenic effects of diesel exhaust in long-term inhalation exposure of rodents. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **10**, 225-242.
 - 19 Heinrich, U., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1985). Experimental methods for the detection of the carcinogenicity and/or cocarcinogenicity of inhaled polycyclic-aromatic-hydrocarbon-containing emissions. *Carcinogenesis: A Comprehensive Survey*, **8**, 131-146.

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

- 20 Heinrich, U., Pott, F. & Rittinghausen, S. (1986b). Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch or diesel engine exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 441-457.
- 21 Heinrich, U., R. Fuhst, Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Koch, W. & Levsen, K. (1995). Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhalation Toxicology*, **7**, 533-556.
- 22 Ichinose, T., Yajima, Y., Nagashima, M., Takenoshita, S., Nagamachi, Y. & Sagai, M. (1997a). Lung carcinogenesis and formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine in mice by diesel exhaust particles. *Carcinogenesis*, **18**, 185-192.
- 23 Ichinose, T., Yamanushi, T., Seto, H. & Sagai, M. (1997b). Oxygen radicals in lung carcinogenesis accompanying phagocytosis of diesel exhaust particles. *International Journal of Oncology*, **11**, 571-575.
- 24 Ishinishi, N., Kuwabara, N., Nagase, S., Suzuki, T., Ishiwata, S. & Kohno, T. (1986). Long-term inhalation studies on effects of exhaust from heavy and light duty diesel engines on F344 rats. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 329-348.
- 25 Iwai, K., Adachi, S., Takahashi, M., Moller, L., Udagawa, T., Mizuno, S. & Sugawara, I. (2000). Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats. *Environmental Research*, **84**, 255-264.
- 26 Iwai, K., Higuchi, K., Udagawa, T., Ohtomo, K. & Kawabata, Y. (1997). Lung tumor induced by long-term inhalation or intratracheal instillation of diesel exhaust particles. *Experimental and Toxicologic Pathology*, **49**, 393-401.
- 27 Kaplan, H.L., MacKenzie, W.F., Springer, K.J., Schreck, R.M. & Vostal, J.J. (1982). A subchronic study of the effects of exposure of three species of rodents to diesel exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **10**, 161-182.
- 28 Karagianes, M.T., Palmer, R.F. & Busch, R.H. (1981). Effects of inhaled diesel emissions and coal dust in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, **42**, 382-391.
- 29 Kawabata, Y., Iwai, K., Udagawa, T., Tukagoshi, K. & Higuchi, K. (1986). Effects of diesel soot on unscheduled DNA synthesis of tracheal epithelium and lung tumor formation. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 213-222.
- 30 Kawabata, Y., Udagawa, T., Higuchi, K. & et al. (1994). Early one year exposure to diesel engine exhaust causes lung tumors. In *Toxic*

- and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L. & Oberdorster, G. (eds). International Life Sciences Institute Press: Washington, DC.
- 31 Kotin, P., Falk, H.L. & Thomas, M. (1955). Aromatic hydrocarbons. III. Presence in the particulate phase of diesel-engine exhausts and the carcinogenicity of exhaust extracts. *AMA Arch Ind Health*, **11**, 113-120.
- 32 Kunitake, E., Shimamura, K., Katayama, H., Takemoto, K., Yamamoto, A., Hisanaga, A., Ohyama, S. & Ishinishi, N. (1986). Studies concerning carcinogenesis of diesel particulate extracts following intratracheal instillation, subcutaneous injection, or skin application. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 235-252.
- 33 Mauderly, J.L., Banas, D.A., Griffith, W.C., Hahn, F.F., Henderson, R.F. & McClellan, R.O. (1996). Diesel exhaust is not a pulmonary carcinogen in CD-1 mice exposed under conditions carcinogenic to F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **30**, 233-242.
- 34 Mauderly, J.L., Jones, R.K., McClellan, R.O., Henderson, R.F. & Griffith, W.C. (1986). Carcinogenicity of diesel exhaust inhaled chronically by rats. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 397-409.
- 35 Nesnow, S., Triplett, L.L. & Slaga, T.J. (1983). Mouse skin tumor initiation-promotion and complete carcinogenesis bioassays: mechanisms and biological activities of emission samples. *Environmental Health Perspectives*, **47**, 255-268.
- 36 Nikula, K.J., Snipes, M.B., Barr, E.B., Griffith, W.C., Henderson, R.F. & Mauderly, J.L. (1995). Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **25**, 80-94.
- 37 Ohyama, K., Ito, T. & Kanisawa, M. (1999). The roles of diesel exhaust particle extracts and the promotive effects of NO₂ and/or SO₂ exposure on rat lung tumorigenesis. *Cancer Letters*, **139**, 189-197.
- 38 Orthofer, J.G., Moore, W., Kraemer, D., Truman, F., Crocker, W. & Yang, Y.Y. (1981). Carcinogenicity of diesel exhaust as tested in strain a mice. *Environment International*, **5**, 461-471.
- 39 Pepelko, W.E. & Peirano, W.B. (1983). Health effects of exposure to diesel engine emissions: a summary of animal studies conducted by the U.S. Environmental Protection Agency's Health Effects Research Laboratories at Cincinnati, Ohio. *J Am Coll Toxicol*, **2**, 253-306.
- 40 Pott, F. & Roller, M. (1994). Relevance of non-physiologic exposure routes for carcinogenicity studies of solid particles. In *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L. & Oberdorster, G. (eds) pp.

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

- 109-125. International Life Sciences Institute Press: Washington, DC.
- 41 Sato, H., Sone, H., Sagai, M., Suzuki, K.T. & Aoki, Y. (2000). Increase in mutation frequency in lung of Big Blue rat by exposure to diesel exhaust. *Carcinogenesis*, **21**, 653-661.
- 42 Shefner, A.M., Collins, B.R., Dooley, L., Fiks, A., Graf, J.L. & Preache, M.M. (1982). Respiratory carcinogenicity of diesel fuel emissions. Interim results. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **10**, 329-350.
- 43 Soares, S.R., Bueno-Guimaraes, H.M., Ferreira, C.M., Rivero, D.H., De Castro, I., Garcia, M.L. & Saldiva, P.H. (2003). Urban air pollution induces micronuclei in peripheral erythrocytes of mice in vivo. *Environmental Research*, **92**, 191-196.
- 44 Somers, C.M., McCarry, B.E., Malek, F. & Quinn, J.S. (2004). Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice. *Science*, **304**, 1008-1010.
- 45 Stöber, W. (1986). Experimental induction of tumors in hamsters, mice and rats after long-term inhalation of filtered and unfiltered diesel engine exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 421-439.
- 46 Takaki, Y., Kitamura, S., Kuwabara, N. & Fukuda, Y. (1989). Long-term inhalation studies of exhaust from the diesel engine in F-344 rats: the quantitative relationship between pulmonary hyperplasia and anthracosis. *Experimental Pathology*, **37**, 56-61.
- 47 Takemoto, K., Yoshimura, H. & Katayama, H. (1986). Effects of chronic inhalation exposure to diesel exhaust on the development of lung tumors in di-isopropanol-nitrosamine-treated F344 rats and newborn C57BL and ICR mice. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **13**, 311-327.
- 48 Tsurudome, Y., Hirano, T., Yamato, H., Tanaka, I., Sagai, M., Hirano, H., Nagata, N., Itoh, H. & Kasai, H. (1999). Changes in levels of 8-hydroxyguanine in DNA, its repair and OGG1 mRNA in rat lungs after intratracheal administration of diesel exhaust particles. *Carcinogenesis*, **20**, 1573-1576.
- 49 Wong, D., Mitchell, C.E., Wolff, R.K., Mauderly, J.L. & Jeffrey, A.M. (1986). Identification of DNA damage as a result of exposure of rats to diesel engine exhaust. *Carcinogenesis*, **7**, 1595-1597.
- 50 河端美則, 岩井和郎, 宇田川忠, 樋口一恵, 山田博之, 高橋忠治 & 橋本尚子. (1993). ディーゼル排出ガス中の粒子成分の肺注入による肺障害性と肺発癌, 注入粒子量・反応関係について. *大気汚染学会誌*, **28**, 11-19.

発がん影響及び遺伝子障害性 文献一覧

- 51 岩井和郎. (1998). 低硫黄軽油使用時のディーゼル排出ガスの慢性健康影響調査 結核予防会結核研究所.
- 52 岩井和郎, 宇田川忠 & 塚越謙吉. (1991). 気管支粒子注入実験(pilot study). In 昭和59年度環境庁委託業務結果報告書ーディーゼル排出ガス影響調査ー pp. 22-24.

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
EHC-93 ディーゼルのすす CB	Vincent ら (2001)	Wistar ラット	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気 ・ EHC-93 : 48 mg/m³ ・ EHC-93L(EHC-93 を水ろ過したもの) : 49 mg/m³ ・ ディーゼルのすす : 4.2 mg/m³ ・ CB(Carbon Black) : 4.6 mg/m³ 	吸入曝露 4時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血圧が上昇 ・ エンドセリン(ET)-1、ET-3 が上昇 ・ 水ろ過した EHC-93L では、ET -1、ET-2 が増加 ・ ディーゼルのすすでは ET -3 が増加
TSP の水溶性抽出物	Molinelli ら (2002)	ラット	1mg	気管内単回 投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF : タンパク質、LDH の増加 ・ 金属類を除去した TSP 抽出物ではタンパク質やLDH の増加は減弱 ・ 金属類除去 TSP 抽出物に金属類を加えると、増悪効果が復活 ・ TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物+金属類の気管内投与により好中球性炎症が惹起
DEP	Kotin ら (1955)	マウス (C57BL、A系)	DEP(暖機、荷重運転時) のアセトン抽出物	皮膚に塗布	<ul style="list-style-type: none"> ・ 暖機運転時 DEP 抽出物塗布で 2 例乳頭腫(C57BL) ・ 荷重運転時 DEP 抽出物塗布で雄 4 例、雌 17 例の腫瘍発生(A系)
DEP CB	Løvik ら (1997)	BALB/c マウス	DEP : 0.1mg OVA 抗原併用	足蹠に皮下 注射	<ul style="list-style-type: none"> ・ リンパ節の指標(湿重量、細胞数、細胞増殖) DEP+OVA 投与後 4~6 週後まで有意な増加 CB+OVA 投与では、DEP には劣るものの増加 ・ 抗 OVA IgE 抗体価:DEP+OVA 投与で高い値。
DEP ピレン、 OVA	Suzuki ら (1993)	BDF1 マウス	OVA : 1μg ピレン : 1mg DEP : 1mg OVA 単独曝露 OVA+ピレン混合曝露 OVA+DEP 混合曝露	腹腔内投与 2 週間間隔 6 回	<ul style="list-style-type: none"> ・ OVA 単独投与群に比べ、OVA とピレン、OVA と DEP の混合物を投与群において OVA 特異 IgE 抗体の産生が増加
ROFA(2 種 類)	Gavett ら (1997)	SD ラット	ROFA 懸濁液 2.5mg/0.3mL (R2) 懸濁液の上清 (R2s,R1s)	気管内単回 投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ R2 投与により 12 匹中 3 匹、R2s 投与により 12 匹中 1 匹が 4 日後までに死亡 ・ アセチルコリンへの反応性:R2、R2s が R1s に比べ強い。 ・ BALF 細胞:R2、R2s は R1s と比較して好中球が増加

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

吸入曝露

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Batalha ら (2002)	SD ラット(正常ラットと慢性気管支炎ラット)	平均 182.75 µg/m ³ (範囲 73.5~733 µg/m ³)	吸入曝露 5 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 粒子の質量、Si、Pb、H₂SO₄、元素状炭素、有機炭素が多いほど、管腔/壁の割合(L/W 比)が減少 単変量解析では、正常ラットにおいて、H₂SO₄ と(L/W 比)に有意な相関を確認 単変量解析では、慢性気管支炎ラットと正常ラットで、Si と(L/W 比)に有意な相関を確認 全ての粒子要因が含まれた多変量解析では、Si との相関を確認
CAPs	Clarke ら (2000)	正常イヌ	360.80±266.60 µg/m ³	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> BALF：好中球の割合増加 末梢血：総白血球数、好中球、リンパ球の増加が Al や Si の増加と関連。血中の好中球と BALF のマクロファージの増加は V や Ni 因子と関連。赤血球数やヘモグロビンレベルの有意な減少が S と相関
CAPs (PM _{2.5})	Gurgueira ら (2002)	正常 SD ラット	300±60µg/m ³	吸入曝露 1、3、5 時間	<ul style="list-style-type: none"> 肺、心臓の化学発光量が有意に上昇 肺の化学発光量は、CAPs 中の Ca、Mn、Cu、Fe、Zn と、心臓の化学発光量は、Si、Al、Ti、Fe と相関 肺の乾湿重量比、血清 LDH、クレアチンホスホキナーゼ活性、Mn-SOD とカタラーゼ活性、心臓の Cu/Zn-SOD と Mn-SOD 活性が上昇
CAPs	Kodavanti ら (2000)	SD ラット(雄) (正常ラット、気管支炎ラット)	清浄空気 CAPs 実験 A：約 650 µg/m ³ 実験 B：約 475 µg/m ³ 実験 C：約 869 µg/m ³ 実験 D：約 907 µg/m ³ 実験 F：265~778µg/m ³ ROFA 実験 E：1 mg/m ³	6 時間/日 3 日間 (実験 D,E,F) もしくは 2 日間 (実験 A,B,C)	<ul style="list-style-type: none"> BALF：(実験 A) タンパク質、アルブミン、NAG 活性、および好中球数が増加、(実験 B)パラメータに有意な影響なし、(実験 C 及び D)気管支炎動物で上記パラメータが少し増加 (実験 F)炎症マーカーに影響なし、 肺の組織学的所見：(実験 A、C、D、F)CAPs 曝露した気管支炎動物でわずかなうっ血と血管周囲の細胞浸潤 肺の損傷と CAPs 濃度、硫酸塩または基本的構成要素には関連性なし 正常ラットでは CAPs 曝露の、組織学的影響はなし

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs	Kobzik ら (2001)	マウスを OVA 感作	CAPs+O ₃ (CAPs: 63.5~1,568.6 μg/m ³ 、 1.6~133.1μg/m ³ 、 O ₃ : 0.3ppm)	5 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> メサコリン応答性 Penh: enhanced pause(メサコリン誘導気道抵抗)の濃度依存的な上昇 (CAPs 群) メサコリン誘導気道抵抗の上昇 (300~500μg/m³ CAPs+O₃群) CAPs 中の Al-Si 含有率に相関して Penh(ベースライン:メサコリン刺激無し)の上昇 BALF: 全細胞数及びマクロファージ数の減少 (CAPs 群及び CAPs+O₃群の曝露 48 時間後)
CAPs	Rhoden ら (2004)	SD ラット	1,060±300μg/m ³	吸入曝露 5 時間	<ul style="list-style-type: none"> 酸化反応物の 2 倍量の増加(チオバルビツール酸反応物質、酸化タンパク質) BALF 中好中球数の増加、肺湿重量の増加、軽度の気管支炎像 チオバルビツール酸反応物質と CAPs 中の Al、Si、Fe との有意な関連
CAPs	Saldiva ら (2002)	SD ラット (正常ラット、慢性気管支炎ラット)	清浄空気 CAPs : 126.1~481.0μg/m ³ (3 日平均) 73.5~733.0μg/m ³ (1 日平均)	5 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> BALF: 好中球の増加 (増加は粒子、V、Br、Pb、H₂SO₄、元素状炭素、有機炭素、Si 濃度と相関し、特に慢性気管支炎動物で顕著) BALF: タンパク質濃度増加 (Pb、H₂SO₄、元素状炭素、有機炭素、Si 濃度と相関) 好中球やマクロファージの肺胞への集積、肺胞上過形成 慢性気管支炎動物で炎症や粘液増加 (CAPs 曝露による増悪なし)
CAPs	Wellenius ら (2003)	冠動脈閉塞処置したイヌ	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気 CAPs : 345.25±194.30μg/m³ 	6 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈閉塞による V4、V5 誘導における ST 上昇
DEP CB	Nikula ら (1995)	ラット (F344)	2.5、6.5 mg/m ³	16 時間/日 5 日/週 24 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 6.5 mg/m³ 曝露によって肺腫瘍発生率、Squamous cyst 発生率、生存率が、CB 曝露群と DEP 曝露群で同等の値 2.5 mg/m³ 曝露によって肺貯留粒子量を基準とすると肺腫瘍発生率は CB 曝露群と DEP 曝露群で同程度である
DEP 抽出物 でコーティングした CB 粒子 (DEcCBP) NO ₂ 、SO ₂	Ohyama ら (1999)	F344 ラット (肺の組織学的所見、DNA 付加体)	吸入曝露 : NO ₂ 6 ppm SO ₂ 4 ppm 気管内投与 : DEcCBP 0.2mg	吸入曝露 : 10 ヶ月 気管内投与 : 1 回/週、計 4 回	<ul style="list-style-type: none"> 曝露開始後 18 ヶ月に、DEcCBP 単独投与群で肺胞道における小硝子塊の形成と硝子塊周辺の肺胞道上皮の気管支上皮化が認められた。 肺腫瘍形成および DNA 付加体の形成は DEcCBP 気管内投与に NO₂ および SO₂ を曝露した群に認められた。

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
ROFA 2.22μm	Muggenburg ら (2000)	ビーグル犬	ROFA : 3mg/m ³	3 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 心電図の ST 分節の高さ、T 波の形状や高さに変化なし 不整脈は確認できない イヌの心臓の電気生理学的変化をもたらさない
石炭と乾燥 下水汚泥の 燃焼由来粒 子 (MSS/coal ash) Coal ash	Fernandez ら (2002)	C57BL/6 マウス	MSS/Coal ash: 0、1、3mg/m ³ Coal ash: 3mg/m ³	1 時間/日 24 日間	<ul style="list-style-type: none"> 動的肺コンプライアンス、気道抵抗:変化なし 肺の透過性:MSS/coal ash の濃度依存的な増加を確認し Coal ash 曝露では明らかな変化を確認 BALF の細胞数:MSS/coal ash 群では濃度によらず、同程度の低下を確認し、Coal ash 曝露では明らかな変化を認めない
NH ₄ HSO ₄ 粒子	Cassee ら (1997)	マウス	ultrafine(85nm): 235μg/m ³ fine(low mass, 531nm): 78μg/m ³ fine(high mass, 453nm.): 972μg/m ³	4 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 肺やアレルギー反応に関するいずれの指標でも有意な結果を認めない
NH ₄ NO ₃ 粒 子	Cassee ら (1998b)	マウス	250μg/m ³	4 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 肺やアレルギー反応に関するいずれの指標でも有意な結果を認めない
(NH ₄) ₂ Fe(S O ₄) ₂ · 6H ₂ O 粒子	Cassee ら (1998a)	マウス	250μg/m ³ (粒径 459nm)	4 時間/日 3 日間	<ul style="list-style-type: none"> 肺やアレルギー反応に関するいずれの指標でも有意な結果を認めない
InP CoSO ₄ V ₂ O ₅ GaAs	Moyer ら (2002)	B6C3F1 マウス	低濃度:0.3~4 mg/m ³ 高濃度:16~100 mg/m ³	低濃度:2 年間 高濃度:90 日間	<ul style="list-style-type: none"> InP の低濃度曝露による心臓の筋性動脈における動脈炎を観察 CoSO₄ の低濃度による心臓の筋性動脈における動脈炎を観察 いずれの曝露物質についても高濃度曝露においては、心臓の筋性動脈における動脈炎発症は、対照群と同等

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

気管内投与

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
PM (coarse、fine)	Schins ら (2004)	Wistar ラット	0.32mg	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF および血中の炎症指標によると、fine より coarse の PM に強い毒性があった 工業地帯の PM よりも郊外の PM に強い毒性があった coarse な PM、郊外の PM の毒性が強かった要因として金属(組成、含有量)そのものではなく、PM に付着したエンドトキシン量が関与している可能性を示唆
PM _{2.5} (2 都市由来)	Gavett ら (2003)	BALB/c マウス	10µg/50µL saline	感作：初回 OVA 処理 2 日前 肺内投与 チャレンジ：初回 OVA 処理 14 日後 肺内投与	<ul style="list-style-type: none"> アレルギー体質の子供が多い都市由来の PM_{2.5} 投与群の方が、OVA 再投与により強い気道の反応性所見(気道閉塞による減少した流入空気量)、メサコリンへの反応、肺の炎症所見を示した。 アレルギー体質の子供が多い都市由来の PM_{2.5} 投与による感作、チャレンジ共に OVA-IgE が増加
TSP の水溶性抽出物	Molinelli ら (2002)	ラット	1mg	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF：タンパク質、LDH の増加 金属類を除去した TSP 抽出物ではタンパク質や LDH の増加は減弱 金属類除去 TSP 抽出物に金属類を加えると、増悪効果が復活 TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物、金属類除去 TSP 抽出物+金属類の気管内投与により好中球性炎症が惹起
都市粉じん ROFA 火山灰	Watkinson ら (2000)	老齢 SD ラット	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水 都市大気中 PM(OTT) : 2.5 mg ROFA : 0.5mg 火山灰 (MSH) : 2.5mg 	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> PM 曝露によって心電図、心拍数、不整脈などの悪影響がみられ、その強さは OTT>ROFA>>MSH の順
DEP	Depass (1982)	マウス	DEP5%、10%のアセトン浮遊液 25µL DEP5%、10%、25%、50%の Dichloromethane 抽出液 25µL	3 回/週 最高 714 日まで 継続	<ul style="list-style-type: none"> 発がん試験：腫瘍発生の有意な増加はない
DEP	Depass (1982)	マウス	DEP5%、10%のアセトン浮遊液 25µL DEP5%、10%、25%、50%の Dichloromethane 抽出液 25µL	1.5%BaP 単回 塗布後 5 回/週 最高 714 日まで 継続	<ul style="list-style-type: none"> プロモーション試験：腫瘍発生の有意な増加はない

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Depass ら (1982)	マウス	DEP5%、10%のアセトン浮遊液 25μL DEP5%、10%、25%、50%のDichloromethane 抽出液 25μL	単回投与1週間後 Phorbol myristate acetate を3回/週投与	・ イニシエーション試験:腫瘍発生の有意な増加はない
DEP 有機溶媒洗浄 DEP 有機溶媒洗浄 CB	Heinrich ら (1994)	Wistar ラット	DEP:1mg/回 洗浄 DEP:1、2mg/回 洗浄 CB:1mg/回	気管内投与 15回	・ 洗浄された DEP でも肺腫瘍発生を観察 ・ CB では表面積の大きいもので肺腫瘍発生率が高い
ROFA	Gavett ら (1997)	SD ラット	ROFA 懸濁液 2.5mg/0.3mL-saline (R2) 懸濁液の上清 (R2s,R1s)	気管内投与 単回投与	・ R2 投与により 12 匹中 3 匹、R2s 投与により 12 匹中 1 匹が 4 日後までに死亡 ・ アセチルコリンへの反応性:R2、R2s が R1s に比べ強い ・ BALF 細胞:R2、R2s は R1s と比較して好中球が増加
ROFA	Kodavanti ら (1998)	SD ラット	0.83、3.33、8.3 mg/kg(体重)	気管内投与 単回投与	・ BALF : タンパク質、ヘモグロビン、LDH 量は Ni や Fe の含量と関連 ・ BALF : 好中球数は V 含量と関連 ・ マクロファージの活性化(活性酸素の産生)は V 含量の高い ROFA で観察された ・ ROFA による肺の炎症作用やマクロファージの活性化は V 含量と関連し、障害作用については Ni 含量と関連することが示された。
CB	Yang ら (2001)	SD ラット	・ 生理食塩水 ・ CB : 5 mg/kg(体重) ・ DEP : 5mg/kg(体重)	気管内投与 曝露後、リステリア菌を感染	・ DEP 曝露によってリステリア菌のクリアランスが遅延 ・ DEP 曝露によって肺胞マクロファージの抗細菌活性物の産生能が減少
炭粉	Pott と Roller(1994)		3mg/回	経気道肺内 投与回数 10回、15回	・ 肺腫瘍発生率:粒子表面積が最大の活性炭で低いが、ほぼ同程度
金属成分	Watkinson ら (2000)	・ 肺高血圧ラット (モノクロタリン処理)	Fe ₂ (SO ₄) ₃ : 0.105mg NiSO ₄ : 0.263mg VSO ₄ : 0.245mg	気管内投与 単回投与	・ 投与後 0~6 時間、12~72 時間後に心拍数および深部体温の低下、不整脈や死亡率(30%)の増加 ・ Ni と V 曝露は、最も激しい影響を及ぼす

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
Fe ₂ (SO ₄) ₃ NiSO ₄ VSO ₄	Campen ら (2002)	<ul style="list-style-type: none"> ・健康な SD ラット ・肺高血圧ラット (モノクロタリン処置 SD ラット) 	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水 ・Fe₂(SO₄)₃ : 0.105mg ・NiSO₄ : 0.263mg ・VSO₄ : 0.245mg 	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水、Fe:心拍数、深部体温上昇 ・V:明瞭な徐脈、不整脈、体温低下 ・Ni:遅発性の頻脈、低体温、不整脈がみられ、心拍数と深部体温は減少 ・NiとVの同時投与により致死率が上昇するが、Fe投与により抑制 ・モノクロタリン処置群のみ:右心肥大、BALF中タンパク質・LDH・NAG濃度の増加 ・対照群においてV,Ni投与により、LDH、MIAレベルが上昇し、Niと他金属の組み合わせの投与により、さらに上昇 ・モノクロタリン投与群ではNi投与によりLDHレベルが上昇
ROFA ROFAに含有される金属 (Fe、V、Ni)	Kodavanti ら (1997)	ラット	ROFA : 2.5 mg Fe : 0.54 μM V : 1.66 μM Ni : 1.0 μM	気管内投与 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> ・気道・肺胞領域の浮腫および出血性変化、炎症細胞(好酸球、好中球、マクロファージ)の浸潤が出現 ・FeやVに比べてNiによる肺の炎症や障害が高度 ・金属を混合すると炎症・障害の誘導作用は減弱 ・ROFA投与3時間後に一過的な炎症性遺伝子(MIP-2、IL-1β、IL-5、IL-6、VCAM-1、E-selectinの遺伝子)発現が増加 ・炎症性遺伝子の発現は金属の投与でも観察され、特にNiの影響が強い

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

その他の曝露経路

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
DEP	Kotin ら (1955)	マウス (C57BL、A系)	DEP(暖機、荷重運転時)のアセトン抽出物	皮膚に塗布	<ul style="list-style-type: none"> 暖機運転時 DEP 抽出物塗布で 2 例乳頭腫(C57BL) 荷重運転時 DEP 抽出物塗布で雄 4 例、雌 17 例の腫瘍発生(A系)
DEP CB	Løvik ら (1997)	BALB/c マウス	0.1mg OVA 抗原併用	足蹠に皮下注射	<ul style="list-style-type: none"> リンパ節の指標(湿重量、細胞数、細胞増殖):DEP+OVA 投与後 4~6 週後まで有意な増加 CB+OVA 投与では、DEP+OVA 投与には劣るもののリンパ節の指標が増加 抗 OVA IgE 抗体価:DEP+OVA 投与で高値
DEP ピレン、 OVA	Suzuki ら (1993)	BDF1 マウス	OVA : 1µg ピレン : 1mg DEP : 1mg OVA 単独曝露 OVA+ピレン混合曝露 OVA+DEP 混合曝露	腹腔内投与 2 週間間隔 6 回	<ul style="list-style-type: none"> OVA 単独投与群に比べ、OVA とピレン、OVA と DEP の混合物を投与群において OVA 特異 IgE 抗体の産生が増加

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

- 1 Batalha, J.R., Saldiva, P.H., Clarke, R.W., Coull, B.A., Stearns, R.C., Lawrence, J., Murthy, G.G., Koutrakis, P. & Godleski, J.J. (2002). Concentrated ambient air particles induce vasoconstriction of small pulmonary arteries in rats. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 1191-1197.
- 2 Campen, M.J., Nolan, J.P., Schladweiler, M.C., Kodavanti, U.P., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2002). Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*, **65**, 1615-1631.
- 3 Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1997). Toxicity of Ambient Particulate Matter (PM10) I. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to ultrafine and fine ammonium bisulfate, a model compound for secondary aerosol fraction of PM10 National Institute of Public Health and the Environment (RIVM): Bilthoven, The Netherlands.
- 4 Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1998a). Toxicity of ambient particulate matter II. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to fine ammonium ferrosulfate, a model compound for secondary aerosol of PM10. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM): Bilthoven, The Netherlands.
- 5 Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1998b). Toxicity of ambient particulate matter III. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to ultrafine and fine ammonium nitrate, a model compound for secondary aerosol fraction of PM10. In *Inhalation Toxicol*. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM): Bilthoven, The Netherlands.
- 6 Clarke, R.W., Coull, B., Reinisch, U., Catalano, P., Killingsworth, C.R., Koutrakis, P., Kavouras, I., Murthy, G.G., Lawrence, J., Lovett, E., Wolfson, J.M., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2000). Inhaled concentrated ambient particles are associated with hematologic and bronchoalveolar lavage changes in canines. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 1179-1187.
- 7 Depass, L.R., Chen, K.C. & Peterson, L.G. (1982). Dermal carcinogenesis bioassays of diesel particulates and dichloromethane extract of diesel particulates in C3H mice. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, **10**, 321-327.
- 8 Fernandez, A., Wendt, J.O., Cenni, R., Young, R.S. & Witten, M.L. (2002). Resuspension of coal and coal/municipal sewage sludge combustion generated fine particles for inhalation health effects studies. *Science of the Total Environment*, **287**, 265-274.

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

- 9 Gavett, S.H., Haykal-Coates, N., Copeland, L.B., Heinrich, J. & Gilmour, M.I. (2003). Metal composition of ambient PM_{2.5} influences severity of allergic airways disease in mice. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 1471-1477.
- 10 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.
- 11 Gurgueira, S.A., Lawrence, J., Coull, B., Murthy, G.G. & Gonzalez-Flecha, B. (2002). Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 749-755.
- 12 Heinrich, U., Dungworth, D.L., Pott, F. & et al. (1994). The carcinogenic effects of carbon black particles and tar-pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. *Annals of Occupational Hygiene*, **48** 351-356.
- 13 Kobzik, L., Goldsmith, C.A., Ning, Y.Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G. & Catalano, P.J. (2001). Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-29; discussion 31-28.
- 14 Kodavanti, U.P., Hauser, R., Christiani, D.C., Meng, Z.H., McGee, J., Ledbetter, A., Richards, J. & Costa, D.L. (1998). Pulmonary responses to oil fly ash particles in the rat differ by virtue of their specific soluble metals. *Toxicological Sciences*, **43**, 204-212.
- 15 Kodavanti, U.P., Jaskot, R.H., Costa, D.L. & Dreher, K.L. (1997). Pulmonary proinflammatory gene induction following acute exposure to residual oil fly ash: roles of particle-associated metals. *Inhalation Toxicology*, **9**, 679-701.
- 16 Kodavanti, U.P., Mebane, R., Ledbetter, A., Krantz, T., McGee, J., Jackson, M.C., Walsh, L., Hilliard, H., Chen, B.Y., Richards, J. & Costa, D.L. (2000). Variable pulmonary responses from exposure to concentrated ambient air particles in a rat model of bronchitis. *Toxicological Sciences*, **54**, 441-451.
- 17 Kotin, P., Falk, H.L. & Thomas, M. (1955). Aromatic hydrocarbons. III. Presence in the particulate phase of diesel-engine exhausts and the carcinogenicity of exhaust extracts. *AMA Arch Ind Health*, **11**, 113-120.
- 18 Løvik, M., Hogseth, A.K., Gaarder, P.I., Hagemann, R. & Eide, I. (1997). Diesel exhaust particles and carbon black have adjuvant activity on the local lymph node response and systemic IgE production to ovalbumin. *Toxicology*, **121**, 165-178.
- 19 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

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

- particulate matter from the Utah Valley. *Inhalation Toxicology*, **14**, 1069-1086.
- 20 Moyer, C.F., Kodavanti, U.P., Haseman, J.K., Costa, D.L. & Nyska, A. (2002). Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program. *Toxicologic Pathology*, **30**, 427-434.
- 21 Muggenburg, B.A., Barr, E.B., Cheng, Y.S., Seagrave, J.C., Tilley, L.P. & Mauderly, J.L. (2000). Effect of inhaled residual oil fly ash on the electrocardiogram of dogs. *Inhalation Toxicology*, **12 Suppl 4**, 189-208.
- 22 Nikula, K.J., Snipes, M.B., Barr, E.B., Griffith, W.C., Henderson, R.F. & Mauderly, J.L. (1995). Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **25**, 80-94.
- 23 Ohyama, K., Ito, T. & Kanisawa, M. (1999). The roles of diesel exhaust particle extracts and the promotive effects of NO₂ and/or SO₂ exposure on rat lung tumorigenesis. *Cancer Letters*, **139**, 189-197.
- 24 Pott, F. & Roller, M. (1994). Relevance of non-physiologic exposure routes for carcinogenicity studies of solid particles. In *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L. & Oberdorster, G. (eds) pp. 109-125. International Life Sciences Institute Press: Washington, DC.
- 25 Rhoden, C.R., Lawrence, J., Godleski, J.J. & Gonzalez-Flecha, B. (2004). N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicological Sciences*, **79**, 296-303.
- 26 Saldiva, P.H., Clarke, R.W., Coull, B.A., Stearns, R.C., Lawrence, J., Murthy, G.G., Diaz, E., Koutrakis, P., Suh, H., Tsuda, A. & Godleski, J.J. (2002). Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 1610-1617.
- 27 Schins, R.P., Lightbody, J.H., Borm, P.J., Shi, T., Donaldson, K. & Stone, V. (2004). Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **195**, 1-11.
- 28 Suzuki, T., Kanoh, T., Kanbayashi, M., Todome, Y. & Ohkuni, H. (1993). The adjuvant activity of pyrene in diesel exhaust on IgE antibody production in mice. *Alerugi Japanese Journal of Allergology*, **42**, 963-968.
- 29 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.

粒子成分と健康影響の関係 文献一覧表

- Research Report / Health Effects Institute*, 5-54; discussion 55-62.
- 30 Watkinson, W.P., Campen, M.J., Nolan, J.P., Kodavanti, U.P., Dreher, K.L., Su, W.Y., Highfill, J.W. & Costa, D.L. (2000). Cardiovascular effects following exposure to particulate matter in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. In *Relationships between acute and chronic effects of air pollution* Heinrich, U. & Mohr, U. (eds) pp. 447-463. ISLI Press, : Washington, DC.
- 31 Wellenius, G.A., Coull, B.A., Godleski, J.J., Koutrakis, P., Okabe, K., Savage, S.T., Lawrence, J.E., Murthy, G.G. & Verrier, R.L. (2003). Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environmental Health Perspectives*, **111**, 402-408.
- 32 Yang, H.M., Antonini, J.M., Barger, M.W., Butterworth, L., Roberts, B.R., Ma, J.K., Castranova, V. & Ma, J.Y. (2001). Diesel exhaust particles suppress macrophage function and slow the pulmonary clearance of *Listeria monocytogenes* in rats. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 515-521.

粒径 文献一覧表

吸入曝露による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CAPs Fine <2.5 μm Ultrafine <0.15 μm	Kleinman ら (2005)	BALB/c マウス (OVA 感作)	道路から 50m で採取 Fine : 498 μg/m ³ Ultrafine : 433 μg/m ³ 道路から 150m で採取 Fine : 442 μg/m ³ Ultrafine : 283 μg/m ³	4 時間/日 5 日/週 2 週間	<ul style="list-style-type: none"> 曝露群でのアレルギー反応指標(IL-5、IL-13、OVA 特異的 IgE、IgG1、好酸球、多核白血球)の増加 道路からの距離が近いほど強い影響を確認 (道路からの距離が近いほど ultrafine PM の濃度が高い)
TiO ₂ 粒子 MMAD 2.1μm BaSO ₄ MMAD 4.3μm	Tran ら (2000)	Wistar ラット	TiO ₂ : 25、50mg/m ³ BaSO ₄ : 37.5、75 mg/m ³	約 100~200 日	<ul style="list-style-type: none"> 2 種類の粒子による炎症反応(BALF 中好中球数、肺泡マクロファージ数)やリンパ節への移動の差異は、粒子の総表面積でよく説明できた。 炎症反応やリンパ節への移動と粒子総表面積との関連性について、閾値の存在が示唆された (約 200~300cm²)。

気管内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
CB 超微小粒子 14nm、95nm	Win-Shwe ら (2005)	マウス	0、25、125、625 μg/個体	4 回反復	<ul style="list-style-type: none"> BALF : 総細胞数、肺泡マクロファージ数、リンパ球数、好中球数、サイトカイン (IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL-2、CCL-3) が増加 (濃度依存的に増加) 縦隔リンパ節で粒子を貪食している細胞数が増加 (濃度依存的に増加) 肺組織およびリンパ節のケモカイン(CCL-2 と CCL-3 mRNA 量)の増加 CB 超微小粒子の粒径が小さいほど、曝露による影響が大きい
PM ₁₀ CB 超微小粒子 20nm CB 200-250nm	Li ら (1997)	ラット	PM ₁₀ : 50~125μg/個体 CB 超微小粒子 : 125μg/個体 CB : 125μg/個体		<ul style="list-style-type: none"> BALF : 総タンパク及び LDH が増加。グルタチオンが低下。 CB 超微小粒子群は PM₁₀ 群よりも強い炎症所見。 CB 群では炎症所見を認めない PM₁₀ 群では BALF 中白血球は一酸化窒素(NO)及び TNF-α 産生が高い。
CFA Ultrafine Fine Coarse	Gilmour ら (2004)	CD1 マウス	100μg		<ul style="list-style-type: none"> より小さいサイズの粒子の方が毒性が大きい ultrafine > fine > coarse

粒径 文献一覧表

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
PM Coarse Fine	Schins ら (2004)	Wistar ラット	0.32mg/個体	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> BALF および血中の炎症指標を測定した。その結果、fine より coarse の PM が、さらに、工業地帯よりも郊外の PM がより強い毒性を示した。その背景に、金属(組成、含有量)ではなく、エンドトキシン量が関与していることが示唆された。
PM Coarse : 2.35~8.5 μm、 Fine : 0.12~2.35μm	Steerenber g ら (2006)	ラット	1.0、2.5mg/個体	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> 非特異的炎症反応 (BAL へアルブミン漏出、炎症性サイトカイン MIP-2 と TNF-α の間に強い相関)

鼻腔内投与による動物実験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
PM Coarse : 2.5~10 μm Fine : 2.5μm	Steerenberg ら (2005)	マウスを OVA 感作	450μg/個体	0、14 日目	<ul style="list-style-type: none"> アジュバント効果は、PM 由来がウッチ(Lodz、ポーランド)>ローマ>オスロ>アムステルダム の順 アジュバント効果は、fine PM > coarse PM の順 PM の採集季節ごとにアジュバント効果が異なる PM の水溶性および不溶性成分のいずれもアジュバント効果を有する
PM Coarse : 2.35~8.5 μm、 Fine : 0.12~2.35μm)	Steerenberg ら (2006)	マウスを OVA 感作	3.0mg/個体	単回投与	<ul style="list-style-type: none"> OVA 投与後の IgE と粒子との関連は見られず。

in vitro 試験

曝露物質	文献	動物	曝露濃度の範囲	曝露条件	粒子状物質曝露による影響
TiO ₂ 、CB : 微小粒子 超微小粒子 DQ12(石英粒子)	Monteiller ら (2007)	ヒト肺胞上皮 細胞 A549	TiO ₂ ・CB : 15、31、62、125、250 mg/mL(最終濃度) DQ12 石英粒子 : 48、96、192、384 mg/mL(最終濃度)	4、6、12、24 時 間	<ul style="list-style-type: none"> 同質量用量の TiO₂ 及び CB 微小粒子と比較して、TiO₂ 及び CB 超微小粒子はより強い前炎症反応を示した。 GSH : 同表面積用量の Co、Ni 微小粒子及び TiO₂ 超微小粒子は、細胞に同程度の酸化ストレスを及ぼす。 DQ12 石英粒子は、他の粒子と比較して炎症をより起こしやすい。

粒径 文献一覧表

- Gilmour, M.I., O'Connor, S., Dick, C.A., Miller, C.A. & Linak, W.P. (2004). Differential pulmonary inflammation and in vitro cytotoxicity of size-fractionated fly ash particles from pulverized coal combustion. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 54, 286-295.
- Kleinman, M.T., Hamade, A., Meacher, D., Oldham, M., Sioutas, C., Chakrabarti, B., Stram, D., Froines, J.R. & Cho, A.K. (2005). Inhalation of concentrated ambient particulate matter near a heavily trafficked road stimulates antigen-induced airway responses in mice. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 55, 1277-1288.
- Li, X.Y., Gilmour, P.S., Donaldson, K. & MacNee, W. (1997). In vivo and in vitro proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10). *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 5, 1279-1283.
- Monteiller, C., Tran, L., MacNee, W., Faux, S., Jones, A., Miller, B. & Donaldson, K. (2007). The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area. *Occupational and Environmental Medicine*, 64, 609-615.
- Schins, R.P., Lightbody, J.H., Borm, P.J., Shi, T., Donaldson, K. & Stone, V. (2004). Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195, 1-11.
- Steenenbergh, P.A., van Amelsvoort, L., Lovik, M., Hetland, R.B., Alberg, T., Halatek, T., Bloemen, H.J., Rydzynski, K., Swaen, G., Schwarze, P., Dybing, E. & Cassee, F.R. (2006). Relation between sources of particulate air pollution and biological effect parameters in samples from four European cities: an exploratory study. *Inhalation Toxicology*, 18, 333-346.
- Steenenbergh, P.A., Withagen, C.E., van Dalen, W.J., Dormans, J.A., Heisterkamp, S.H., van Loveren, H. & Cassee, F.R. (2005). Dose dependency of adjuvant activity of particulate matter from five European sites in three seasons in an ovalbumin-mouse model. *Inhalation Toxicology*, 17, 133-145.
- Tran, C.L., Buchanan, D., Cullen, R.T., Searl, A., Jones, A.D. & Donaldson, K. (2000). Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhalation Toxicology*, 12, 1113-1126.
- Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Kakeyama, M., Kobayashi, T. & Fujimaki, H. (2005). Effect of intratracheal instillation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209, 51-61.

粒径 文献一覧表