

影響メカニズムの検証

粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官などの分類ごとに、それぞれの障害の仮説の確からしさの評価を行った。また、粒子状物質の曝露による健康影響のメカニズムを理解するため、粒子状物質の沈着やクリアランスに関する知見の整理を行った。これらの知見も考慮し、分類ごとの粒子状物質やその成分による影響について想定されるメカニズムを考察し、以下に記述する。

また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団への影響、共存汚染物質の影響に関する影響要因ごとの考察も併せて記述する。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる知見は、ヒト志願者による試験や動物実験の知見を主に用いているが、安全性や倫理上の問題から、ヒト志願者による試験の実施は困難であるため、動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、ヒトや動物を対象とした実験に関して、曝露期間の違い、粒子の体内沈着及び動態に差異があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的、さらには、障害（疾患）個体の特性を考慮し、病理・病態学的にも種による差異が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する量-反応関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度および用量は通常の大気環境よりも高い場合が多いことから、一般大気環境中における影響メカニズムとして解釈する際には注意が必要である。

(1) 呼吸器系への影響

粒子状物質の曝露によって吸入された粒子が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を生じさせると想定される。呼吸形態（鼻呼吸と口呼吸）、一回換気量、呼吸数や粒子の大きさによって、粒子の体内に沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なるが、微小粒子については、下気道領域や肺泡領域に到達し、その領域で沈着する粒子が存在する。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見によって、曝露した粒子によって呼吸器系への影響を来すと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が生じる。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を増強し、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる。特に、DEやDEPについては、ヒトにおける研究成績は限定的ではあるが、気道反応性の亢進および喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる。
- 3) ヒトにおいては証明されていないが、動物実験においては呼吸器感染の感受性を増加する。

(2) 心血管系（循環器系）への影響

循環器系への影響は、肺組織を透過して血管や循環器に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調をきたす可能性、呼吸器内の炎症反応を介する血液凝固系の促進の可能性など様々なプロセスによって生じることが想定される。なお粒子の循環血液中への移行経路は特定されていない。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見より、曝露した粒子によって循環器への影響を来すと想定されるメカニズムは、以下のとおりである。

- 1) 呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響などを介し、不整脈など心機能に変化が生じやすくする。
- 2) 生理活性物質や過酸化物の増加などを起こし、血管系の構造変化を促進する。
- 3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導などを介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼす。

(3) 免疫系への影響

呼吸器系への影響と重複する症状もあるが、体内に吸入された粒子状物質により、免疫系に様々な影響を生じることが想定される。今日までの実験動物による毒性学の知見の範囲で曝露した粒子による免疫系への影響を来すと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染感受性を高める。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が抗体産生の増大を来すアジュバンドのように作用する。

(4) 発がん影響

実験動物や *in vitro* 試験による毒性学の知見によって、DEP や DEP 以外の燃料燃焼由来の粒子成分の変異原性や遺伝子傷害性の存在が強く示唆されるが、これらの成分以外の知見は不足している。

DEP や燃焼燃料由来成分が、肺組織内で炎症や貪食マクロファージを介して活性酸素を産生し酸化ストレスを増加させ、酸化的損傷の指標である 8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の増加に見るように変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、ニトロ化 PAH などの微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与する。

毒性学知見による都市大気微小粒子の発がん性の検証に関して、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、曝露情報から都市大気微小粒子を構成する成分として DEP や燃料燃焼由来粒子を含むことから、少なくとも部分的に発がんに関与することが示唆される。

(5) 粒子成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性エアロゾル (H_2SO_4 、 HNO_3 など)、Br、Cl、 NH_3 、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属 (Al、V、Ni、Fe、Pb、Zn、など) の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

(6) 粒径と健康影響の関係

小さい粒子ほど炎症や酸化ストレスなどの影響が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも炎症等の影響を認める知見が存在し、粒径によって気道内沈着箇所や沈着率が異なることに加え、成分や組成も異なる可能性があるため、粒径の大きさのみによって影響が決定されると断定できない。

(7) 粒子状物質に対する高感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝性素因、既存疾患など種々の宿主要因に左右される可能性がある。

高齢あるいは若齢動物が粒子状物質に対し感受性が高いとする報告は、現在のところ、少数である。粒子状物質の沈着に関して、小児は、成人と比較すると、体格や呼吸のパターンが異なる影響を受けることも示唆されているが、年齢による差は明確ではない。

一方、疾患を有することによって、宿主の粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変わり得ることは広く認められている。感染を受けやすい宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。

遺伝的感受性に関しては、一例としてグルタチオンSトランスフェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

(8) 共存汚染物質による影響

粒子状物質とガス状物質の相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている:

- (1) ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による 2 次生成物の形成
- (2) ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬

これまでの研究から、粒子状物質とガス状汚染物質が、その組み合わせにより相加的・相乗的若しくは相殺的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。