

5.5. 変異原性・遺伝子傷害性及び発がん影響

5.5.1. 仮説の紹介

実験動物への都市大気粒子曝露は、大気粒子の発がん影響を推定可能な試験法であるが検討例は少なく、発がん性を示唆する結果は得られていない。CAPsの曝露装置が開発され中・長期の曝露実験が実施されたが、発がん作用を直接示唆する有意な肺腫瘍発生の増加は報告されていない。

一方、都市大気粒子を構成する人為起源粒子の多くは石油系燃料の燃焼によって生成し、日本においては DEP の寄与が最も大きいことが報告されている。これら都市大気粒子については変異原性が認められているものの、変異原活性は、多環芳香族炭化水素(PAH、Polycyclic Aromatic Hydrocarbons)含有量に基づく既知の変異原活性の総和よりもかなり大きいことから、新たな変異原成分や相互作用が推察されてきた。代謝活性化を必要としない強力な直接変異原である 1,6-ジニトロピレン、1,8-ジニトロピレン、3-ニトロベンズアントロンは高い含有量ではないが DEP の主要な変異原成分として注目される。これらのニトロアレン類は、それぞれ経気道肺内投与等による実験動物での DNA 付加体生成と肺腫瘍発生が確認されている。発生源の種類や分布による差はあるが、DEP 以外の大気粒子には、燃焼由来のベンゾ(a)ピレンをはじめとする変異原性を有する PAH、V、Cr、Ni 等、肺組織に炎症や浮腫を引き起こす重金属類が含有され、粒子自体も肺組織に DNA の酸化的損傷を引き起こす作用のあることが知られている。これらことから、大気中の微小粒子状物質が肺発がん性を有する可能性は否定できないと考えられるが、肺組織のどの部位あるいはどの細胞に作用し、多段階発がんのどの過程に最も影響を与える可能性があるかといった肺組織の特性を考慮した、より詳細な *in vivo* 研究が課題である。

なお既に、「ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会(2002)」が DEP の発がん性について検討結果を発表しているが、その概略は以下のとおりである。

DEP は代謝活性化を必要としない直接変異原性物質を多く含み、哺乳動物細胞を用いる体細胞突然変異や姉妹染色分体交換の試験における一般に陽性の結果、また *in vivo* や *in vitro* での DNA 付加体の形成から、DEP には遺伝子傷害性があり、その発がん作用には閾値がないと考えるべきと判断される。また、DE の曝露と発がんリスクに関する職業集団を対象とした疫学調査は、その多くにおいて曝露評価が不完全であるが、多くの国で、また多くの職種において DE 曝露とヒト発がんとの関連を認め、各報告における推定リスクも類似している。一方、動物実験においては、DEP 曝露による腫瘍発生がラット以外では認められず、肺への過剰負荷による発がんという問題点も残るが、その発がん性は明らかである。

同検討会は、以上の知見を総合的に判断し、DEP のヒトに対する発がん性は強く示唆されると結論している。また、U.S.EPA による Health Assessment

Document for Diesel Engine Exhaust(U.S.EPA (2002))もほぼ同様な判断と結論を示している。

微小粒子状物質の発がん影響に関する評価では、主としてこれまでの実験的知見に基づく以下の2つの仮説を検証するが、DEP に関しては上記検討会報告と重複するところが多い。

- (1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する
- (2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する

5.5.2. 論文の紹介

5.5.2.1. 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する

変異原性はAmesらがサルモネラ菌の復帰突然変異を観察するいわゆるAmes法を開発して以来、発がんの初期段階との関連性から化学物質の発がん性スクリーニングとして広く検討されてきた(表5.5.1)。

後藤ら(1982)は東京都内で季節ごとに採取した大気浮遊粉じんの変異原性と多環芳香族炭化水素(PAH)含有量との関係を調べ、PAHが変異原性に寄与しているもののS9添加による代謝活性化を必要としない未知の変異原が存在するとした。

Tokiwaら(1983)は、チリのサンティアゴで採取した都市大気粒子の変異原性と成分を調べて、含有量の多い1-ニトロピレンの変異原性の寄与は小さく、微量ではあるが1,6-ジニトロピレン、1,8-ジニトロピレンが直接変異原として重要であることを明らかにした。

Ohsawa(1983)は、都市と郊外で大気粒子の変異原性を比べると都市の方が高いと報告した。

大谷ら(1985)は、東京と前橋で季節ごとの大気粒子の変異原性を調べ、両地域ともに夏季に低い傾向を認めた。これらの研究は都市大気粒子の変異原性が代謝活性化を必要としない直接変異原の寄与が大きく、未知の変異原を示唆していたが、Enyaら(1997)は、強力な直接変異原である3-ニトロベンズアントロンを都市大気粒子とディーゼル排気粒子から同定した。哺乳動物細胞を使った姉妹染色分体交換(SCE、Sister Chromatid Exchange)やマウス小核試験による検討結果でも、陽性結果を認めている。

Wongら(1986)は、ラット(F344)に粒子濃度7.1mg/m³でDEの曝露を31ヵ月続け、肺内のDNA付加体が増加することを報告した。

Bondら(1988)は、呼吸器内のDNA付加体の位置を決定するため、ラット(F344)にDEPを粒子濃度10mg/m³で7時間/日、5日/週、12週間曝露し、呼吸器の部位別にDNA付加体を分析した。DNA付加体は、末梢の肺組織と鼻部組織で検出され、その量は18/10⁹NNであった。DNA付加体のレベルは発がん物質の効果量を測る上でよい指標である。

Bond ら (1989)は、マウス (B6C3F1)、ハムスター、ラット (F344)、カニクイザルに DEP と CB を曝露した。曝露濃度は DE(0.35~10 mg/m³)、CB (3.5 あるいは 10 mg/m³) であり、6~7 時間/日、5 日/週で、12 週間曝露した。ラットでは、DEP 曝露によって気道及び肺組織の DNA 付加体生成が示されたが、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、マウス (B6C3F1)、ハムスターに曝露を行い同様に分析しても増加は認められなかった。

Bond ら (1990)は、ラット (F344) に、0.35、7.0、10 mg/m³ の粒子濃度で、16 時間/日、5 日/週、12 週間の曝露を行い、それらの DNA 付加体量には大きな差のないことを報告した。肺の DNA 付加体生成は、低濃度で飽和状態に達している可能性が考えられる。また、Bond らは、同じくラット (F344) に粒子濃度 7 mg/m³ で 12 週間まで曝露させ、開始から 2、4、8、12、14、16 週目の DNA 付加体量を測定したところ、曝露期間の延長にしたがい付加体量が増えた。そして曝露終了後には、速やかに減少し 4 週間後には対照群との間に有意の差がみられなくなった。さらに Bond らは、炭素粒子曝露による DNA 付加体形成について、CB の 0、3.5、10 mg/m³ で 12 週間ラットを曝露し、炭素粒子への高度曝露によっても DNA 付加体が増加するとした。

Gallagher ら (1993)、Gallagher ら (1994)は、ラット (Wistar、雌) への粒子濃度 7.5 mg/m³ の DE 及び 11.3 mg/m³ の CB に 18 時間/日、5 日/週で 24 ヶ月間曝露を行い、肺内の DNA 付加体を測定した。これらの 2 群の平均付加体量に大きな差はなく、対照群との間にも有意な差はみられなかった。DE 曝露によるラットの肺内 DNA 付加体量は、曝露 24 ヶ月後では同じく 2 または 6 ヶ月後よりも低い量であった。

Tsurudome ら (1999)は、ラット (F344) への DEP 経気道投与後 (2mg, 4mg) に肺組織の 8-ヒドロキシグアニン量と修復酵素であるオキソグアニングリコシレース (OGG1、8-OxoGuanine DNA Glycosylase) の変化を調べた。8-ヒドロキシグアニンは投与後速やかに上昇し、1 週間以内に対照と同程度に低下した。OGG1 の mRNA は、投与後、徐々に活性が低下するものの 5 日目には対照のレベルとなった。これは、DEP による 8-ヒドロキシグアニンの変化には、活性酸素種の生成だけでなく、修復酵素の低下が関わっているとされた。

Ohyama ら (1999)は、ラット (F344) にディーゼル排気粒子 (DEP) 抽出物でコーティングした CB 粒子 (DEcCBP; Carbon Black Particles coated with Diesel Exhaust) 0.2mg を、週 1 回、計 4 回、気管内投与し、6 ppm の NO₂ 及び 4 ppm の SO₂ を 10 ヶ月間曝露し、実験開始から 18 ヶ月後に肺病変を組織学的及び DNA 付加物について検討している。それによると、DEcCBP 単独投与群では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るのみであったが、肺腫瘍形成及び DNA 付加体の生成は DEcCBP 気管内投与に NO₂ 及び SO₂ を曝露した群に認められた。これらのことから、硝

子塊から溶出した DEP 抽出物が肺胞上皮の DNA 損傷及び肺胞上皮の増殖を惹起し、NO₂ 及び SO₂ が DEP 抽出物による肺腫瘍の誘導を促進すると推測している。

Sato ら (2000) は、Big Blue ラット (*lambda/lacI* 遺伝子導入) を使って DE 曝露後の肺組織について変異頻度と変異スペクトルを調べた。1 または 6 mg/m³ の DE に 4 週間曝露した。6 mg/m³ DE への曝露後では、肺における変異頻度は、対照群より 4.8 倍高かったが、1 mg/m³ DE 曝露では増加がみられなかった。6 mg/m³ DE 曝露では 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) トランジションであった。とくに、*lacI* 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 DE 曝露では、重複変異がみられた。DE によって形成された DNA 付加体の量を ³²P-ポストラベル TLC 法と、8-ヒドロキシグアニン (8-hydroxy-deoxyguanosine) は HPLC で測定したところ、対照群のそれぞれ 3 倍及び 2.2 倍に増加した。ノーザンブロットによるチトクローム P4501A1 mRNA のレベルは、6 mg/m³ DE 曝露で 5.5 倍に増加した。これらの結果から、DE がラット肺においてゲノム DNA に対する変異原として作用すると結論づけている。

Iwai ら (2000) は、ラット (F344) に若齢時から、粒子濃度 3.5 mg/m³、17 時間/日、3 日/週で 1、3、6、9、12 ヶ月間曝露し、肺組織の 8-ヒドロキシグアニン量を測定した。その結果、曝露期間の延長にしたがって 8-ヒドロキシグアニン量は増加すると報告した。同時に分析した PAH によって形成される DNA 付加体の変化は対照的に、前述の如く曝露期間の延長に伴い減少した。この結果は、ラットにおける粒子過剰負荷による肺発がん機構について示唆するものと言及している。

Driscoll ら (1996) は、F344 雄ラットに CB (1.1、7.1、52.8 mg/m³) に 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 曝露し、直後及び終了後 12 週目と 32 週目に II 型肺胞上皮の *hprt* 変異を測定したところ、変異頻度は 2 つの高曝露群で有意に増加したが、7.1 mg/m³ 群では変異体頻度は 12 週で対照レベルまで戻り、52.8 mg/m³ 群では 32 週後でも対照群より高かった。Driscoll ら (1997) は、さらに CB、石英、及び TiO₂ の気管内注入後のラット肺胞上皮にも *hprt* 変異の誘導を認めた。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好中球の有意な増加に示されるように、3 種の粒子すべては炎症反応を誘発し、BALF 中の好中球は活性酸素種の発生源である。活性酸素種から生じる DNA 損傷は二次的な遺伝毒性であり、この影響は高用量においてのみ認められる。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しても、結果として *hprt* 変異が増加した。この反応は培養混合液中にカタラーゼが含まれると抑制され、細胞由来の酸化的傷害の証拠を示した。CB による酸化的損傷は用量反応関係に閾値が存在することを示唆すると考察している。

Finch ら (2002)は、大豆油を燃料としたバイオディーゼル排気をラット (CDF(F344)/Cr1BR) に低濃度 ($0.04\pm 0.03 \text{ mg/m}^3$)、中濃度 ($0.2\pm 0.1 \text{ mg/m}^3$) 及び高濃度 ($0.5\pm 0.1 \text{ mg/m}^3$) で曝露 (6時間/日、5日/週、14週間) し、骨髓小核及び末梢リンパ球 SCE を観察したが有意な変化を認めなかった。

Soares ら (2003)は、マウス (BALB/C、雄、8~10週齢) を交通量の多い地域 (サンパウロ) と少ない地域 (Atibaia) で、それぞれ終日、最長 120 日間の吸入曝露を行い、血液を用いた小核発生頻度の観察を行った。その結果、サンパウロで曝露されたマウスの小核頻度は Atibaia よりも高い傾向があり、採血前週平均の粒子濃度、CO 濃度及び NO_2 濃度と小核頻度に有意な相関関係を見いだしている。以上の結果から都市レベルの大気汚染は体細胞の遺伝子変異を誘導する原因となるとした。

Somers ら (2004)らは、カナダ、オンタリオ州の製鋼所と高速道路に近い場所 (Hamilton Harbour) と 30km 離れた郊外の 2カ所でマウス (系統不明) への 9 週間の吸入曝露 (全浮遊微小粒子濃度 $16.2\sim 115.3 \mu\text{g/m}^3$) を実施し、交配させた仔について ESTR loci (Expanded Simple Tandem Repeat loci) の変異を検出した。また、それぞれの箇所で HEPA フィルター (High-Efficiency Particulate-Air filter) 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遺伝的な変異と強く関連し、母系よりも父系の影響であることが示された。

5.5.2.2. 都市大気微小粒子は発がん性を有する

5.5.2.2.1. 吸入曝露

Karagianes ら (1981)は、Wistar ラット(雄)を用いて、DE と炭粉曝露の生体影響を調べた。曝露条件は、6時間/日、5日/週で最長 20 ヶ月間行い、曝露群としては DE 曝露のみは 8.3mg/m^3 の濃度で、炭粉のみの曝露は低濃度が 6.6mg/m^3 、高濃度が 14.9mg/m^3 で行い、混合曝露では DE 曝露は 8.3mg/m^3 の濃度、炭粉曝露は 5.8mg/m^3 で行った。粒径は、DE では $0.71\mu\text{m}$ MMAD、炭粉では $2.1\mu\text{m}$ MMAD であった。その結果、4、8、16 ヶ月曝露ラットのヘマトクリット値、赤血球、白血球数に清浄空気曝露の対照群と比べ差はみられなかった。また、CO ヘモグロビンレベルは 4 ヶ月 DE 曝露で 3.7%、20 ヶ月曝露で 5%増加がみられ、混合曝露群の 4 ヶ月曝露で 4.1%、20 ヶ月曝露で 5.6%の増加がみられた。生存した 6 例中 1 例に肺腫瘍 (腺腫) を認めたが、DE の影響とは結論づけられない例数であった。

Orthofer ら (1981)は、マウス (A 系) に粒子濃度 6.4mg/m^3 、20 時間/日、7 日/週、7 週間吸入曝露し肺腫瘍発生を観察した。肺腺腫発生率は、対照群に比べて曝露群で高くなかった。ウレタンを投与して肺腫瘍発生を促進したマウスでは、曝露群の肺腺腫発生率が高くなったものの、DE 曝露の影響は対照群に比較して極めて小さい (Kaplan ら (1982)、Pepelko と Peirano (1983))。

Heinrich ら (1982)は、ハムスター (Syrian、雌、8 週齢) に DE または除粒子排気を吸入させ、毒性と発がん性を検討した (粒子濃度 $3.9\text{mg}/\text{m}^3$ 、8 時間/日、5 日/週、2 年間)。ジベンゾ(a,h)アントラセン (DbahA; Dibenzo (a,h) anthracene) 経気道肺内投与あるいはジエチルニトロサミン (DEN; DiEthylNitrosamine) 皮下投与の併用により観察した結果、肺組織の増殖性変化や腫瘍発生率は全排気群が除粒子排気群より高くなったと報告した。

Heinrich ら (1985)、Heinrich ら (1986a)は、マウス (NMRI) に DbahA を皮下投与後、排気を曝露し (粒子濃度 $4.0\text{ mg}/\text{m}^3$ 、19 時間/日、5 日/週、30 ヶ月)、肺腫瘍発生率に差はないが、個体あたりの肺腺腫数は曝露群で有意に高かったとした。また、マウス (NMRI) に同様の曝露のみで観察した結果、対照群に比べ高い肺腺腫、腺がん発生を認めたものの、除粒子群でも高く、全排気群との差はなかった。

Brightwell ら (1986)、ラット、ハムスターに 16 時間/日、5 日/週で 2 年間の DE 曝露を行い、肺腫瘍発生には量反応関係がみられ、除粒子排気で有意な増加はなく、雄の高濃度で 71 例中 16 例 (23%)、中濃度 72 例中 3 例 (4%)、低濃度 72 例中 1 例 (1%)、雌の高濃度で 72 例中 39 例 (54%)、中濃度で 72 例中 11 例 (15%)、低濃度で 72 例中 0 (0%)、対照群の雄では 140 例中 3 例、雌では 142 例中 1 例の肺腫瘍を観察した。除粒子排気曝露では、肺腫瘍の増加はなかった。ハムスターに DEN を皮下投与後に曝露を行い、気管に乳頭腫の発生を認めたが曝露群と対照群に有意差はなかった。以上の結果から、量反応関係があり、ろ過排ガスで腫瘍がみられないことから、ディーゼル排ガスによる腫瘍発生は疑いなく、粒子の沈着に伴うものであるとしていた。

Stöber (1986)は、DE または除粒子排気をハムスター、マウス、ラットに長期間曝露 (19 時間/日、5 日/週、140 週) し、腫瘍の発生を観察した。全排気群、除粒子群は対照群に比べて腺がんを発生した動物の割合が高く、除粒子排気群と対照群には過形成、化生、腺腫、扁平上皮腫瘍の発生が認めなかったが、全排気群には観察された。

Mauderly ら (1986)は、ラット (F344) に DE を 0.35 、 3.5 、 $7.1\text{ mg}/\text{m}^3$ の粒子濃度で 1 日 7 時間、週 5 日、30 ヶ月曝露し、肺腫瘍発生率は、それぞれ 1.3、3.6、12.8% で明確な量反応関係を観察した。ラットにおいて明らかな量反応関係が認められ、ディーゼル排気の人に対する発がん性は無視できないとした。

Ishinishi ら (1986)は、ラット (F344) に重量級または軽量級 DE を 30 ヶ月吸入させた。肺腫瘍は、腺がん、扁平上皮がん、腺扁平上皮がんで、軽量級では濃度に関わらず発生し、重量級では濃度に依存して発生し、 $3.7\text{ mg}/\text{m}^3$ でのみ対照に対し有意な差であった。ガス成分による気管や気管支上皮の繊毛の短縮や欠損がみられ、濃度や期間に伴い増加した。 $0.4\text{ mg}/\text{m}^3$ 以下では肺胞の変化はなく、それ以上でもわずかである。

Takemoto ら (1986)は、DE をラット (F344)、マウス (ICR 及び C57Bl) に

長期間曝露し（粒子濃度 0、2~4 mg/m³、4 時間/日、4 日/週、18~28 ヲ月または 19~28 ヲ月）、肺腫瘍発生を觀察した。ラットでは、DE 単独群に肺腫瘍の発生が觀察されなかったが、ジ-イソプロパノールニトロサミン（DIPN; DiIsoProanolNitrosamine）の投与と排気曝露を併用した群で、DIPN 単独群と比べ高い肺腫瘍発生率を觀察した。また、出生 24 時間以内からのマウス（C57Bl 及び B6C3F1）新生仔期から曝露を開始し、28 ヲ月までの継続曝露及び 9 ヲ月までの曝露から清浄空気で 30 ヲ月まで飼育し、対照群に比べ肺腫瘍発生率が高くなることを觀察した。

Takaki ら（1989）は、ラット（F344）に軽量級 DE を 0.1、0.4、1.1、2.3 mg/m³ の粒子濃度で 16 時間/日、5 日/週、30 ヲ月の曝露を行い、肺腫瘍を觀察した。曝露群の肺に腺腫、腺がん、腺扁平上皮がん、扁平上皮がんの発生を認めたが、対照群との明らかな差はなく、量反応関係もみられなかった。しかし、肺の過形成は曝露濃度に依存して病変の存在が高くなった。

Heinrich ら（1989）は、ハムスターへの DE（3.75 mg/m³）、除粒子曝露、NO₂ + SO₂ の曝露、ジエチルニトロサミン（DEN、3 または 6 mg/kg bw）との併用群を設定し、19 時間/日、5 日/週、6 週間、10.5 週間、18 週間の曝露をおこなった。DEN 高用量、排気曝露群で上部気道腫瘍の増加を認めたものの、他の群では排気曝露の影響はみられなかった。この実験結果及び他の研究結果から、ディーゼルは発がん補助物質（cocarcinogen）あるいは、この実験系での増強因子であると不十分ながら結論付けたいとしていた。

Brightwell ら（1989）は、ラット、ハムスターに粒子濃度 0、0.7、2.2、6.6 mg/m³、16 時間/日、5 日/週で 2 年間 DE を曝露し、肺腫瘍発生を觀察した。ラットでは腫瘍発生率に量反応関係がみられ、特に雄よりも雌で顕著に増加した。除粒子群には有意な肺腫瘍の増加はない。ハムスターでは明らかな腫瘍増加はなく、DEN 投与後に曝露を行ったが対照群との有意差はない。ラットで肺腫瘍発生を見るには、少なくとも 2200 µg/m³ 以上の粒子濃度が必要であるとした。

Kawabata ら（1994）は、ラット（F344）雌の 4 週齢時から DE を粒子濃度 4.7 mg/m³、15 時間/日、3 日/週で、6、12、18 ヲ月曝露し、その後 30 ヲ月までに発生した肺腫瘍を觀察し、曝露群に肺腫瘍の発生を認めたが、曝露期間の延長と発生率に関連の低いことが示唆され、早期の曝露もしくは曝露後の期間が影響していることを示した。

Heinrich ら（1992）、Heinrich ら（1995）は、ラット（Wistar）とマウス（NMRI）に DEP（粒子濃度、ラット：0.8、2.5、7 mg/m³、マウス：4.5 mg/m³）、TiO₂（粒子濃度 10.0 mg/m³）、CB（11.6 mg/m³）を 18 時間/日、5 日/週の条件で、ラット：24 ヲ月、マウス：13.5 ヲ月の期間で吸入曝露し、肺腫瘍発生を觀察した。高濃度の DE、TiO₂、CB 曝露によってラットに肺腫瘍発生がみられたものの、一方、マウスでは腫瘍発生率に曝露の影響はみられなかった。

Nikula ら（1995）は、DE 中に含まれる有機化合物のラット肺腫瘍の発生に対

する影響力を調べるために、DE と CB をラット (F344) に曝露した。粒子濃度は、DE 及び CB とともに 2.5、6.5 mg/m³ であり、16 時間/日、5 日/週の条件で 24 ヶ月間曝露した。高粒子濃度 6.5 mg/m³ の DE 及び CB による肺腫瘍発生率は両群で近い値で、Squamous cyst の発生割合、生存率ともに類似していた。2.5mg/m³ では DE 曝露による肺腫瘍に高い傾向があったが、肺に貯留した粒子量を測定してみると DE 曝露の方が高い傾向があり、これを基準とした肺腫瘍発生率を CB とディーゼルとで比較すると、ほぼ同等の発がんであった。その結果から、DE に含まれる有機化合物は、ラット肺腫瘍発生への寄与は小さいと述べている。

Mauderly ら (1996) は、ラット (F344) で肺腫瘍についての量反応関係を見いだした吸入実験と同じ条件でマウス (CD-1) への 0.35 から 7 mg/m³ の粒子濃度で、7 時間/日、5 日/週の曝露を 24 ヶ月間実施した。肺の腺腫、腺がんの発生率は全群で有意な差がなく、量反応関係も観察されず、マウスに対して DE の発がん性は示されなかった。げっ歯類の吸入実験はヒトの発がん性を考慮する上で有用な情報を提供するが、げっ歯類の肺腫瘍発生反応がヒトでの定量的なリスク評価に役立つかは不明であるとしていた。

Iwai ら (1997) は、DE をラット (F344) に粒子濃度 3.2~9.4 mg/m³、48~56 時間/週の条件で吸入曝露し、6 ヶ月後から II 型肺胞上皮や気管支上皮の増殖性病変が出現し、この病変は曝露期間の延長にしたがい拡大したと報告した。2 年間の曝露により肺の悪性腫瘍発生率を高めた。また、除粒子排気曝露群での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対照群の頻度よりも有意に高かった。乳腺腫瘍、皮膚の線維腫、線維肉腫も曝露群で高く、重複がんの発生は曝露群でのみ観察された。リンパ腫が除粒子群で多いのはガス成分の作用であり、肺腫瘍は排気粒子の作用と異なる発がん機構の存在について考察している。

Heinrich ら (1986b) は、マウス、ラット、ハムスターへの DE、除粒子 DE、または石炭炉煙道ガス (coal oven flue gas) 長期曝露実験を実施した。ラットへの DE 曝露 (ディーゼル排ガス、除粒子ディーゼル排ガス : 19 時間/日、5 日/週、2.5 年、濃度 : 4 mg/m³) は、肺腫瘍生成を 0 から 16% に上昇させ、マウスで (石炭炉煙道ガス、清浄空気 : 16 時間/日、5 日/週、22 月 濃度 : 3~7 mg/m³) は、DE、除粒子 DE とともに腫瘍形成を増加させ、ハムスターでは有意な変化はなかった。石炭炉煙道ガス曝露では、ラットの肺腫瘍を 0 から 18% に上昇させ、マウスでも腫瘍形成が増加した。ハムスターでは、肺の扁平上皮化生、喉頭及び気管の乳頭腫が増加していた。

5.5.2.2.2. 気管内投与

Shefner ら (1982) は、1.25 mg、2.5 mg あるいは 5.0 mg の DEP を週 1 回、15 週間、ハムスターに気管内投与したところ、ハムスターに腺様化生増殖や腺

腫を観察した。過形成、化生性病変が正常組織に戻るのか、あるいは腫瘍になるのか明らかにできなかった。

Kawabata ら (1986) は、ラット (F344、雌) に 1 mg/0.2ml の DEP または活性炭を週 1 回、1、4、10 週間、経気道投与し、時間の経過とともに増殖性病変が増加することを確認した。肺の悪性腫瘍は、DEP 群で 42 例中 20 例、活性炭群で 23 例中 11 例認めた。肺内に滞留した粒子はイニシエーターやプロモーターとして作用すると述べていた。また、ラット (F344、雌) に DEP を 4 段階 (0.125、0.5、2.0、8.0 mg/rat)、の用量で経気道肺内投与 (1 回/2 週、8 週間) し、投与量と肺腫瘍発生率に量反応関係を見いだした。投与量の少ない群では、肺に粒子の存在をわずかに認めるが肺病変は認められなかった。投与量の中程度の群では、肺間質に粒子、軽度の肺炎を認めた。投与量の多い群では、43% に肺腫瘍を認め、組織型は主に腺腫と腺がんであった。また、投与量の多い群を実験開始から 2 年経過後に、肺腫瘍の発生割合を観察したところ先に観察したときよりも 55% と高かった。これは、粒子の肺に対する影響の量反応関係を示すものと述べている岩井ら (1991)、河端ら (1993)。

Ichinose ら (1997b) は、マウス (ICR) への DEP、洗浄 DEP、TiO₂ の経気道肺内投与を実施し (毎回 0.1mg を週 1 回、10 週間投与)、肺腫瘍は DEP 投与群に最も高い発生率であったが、洗浄 DEP 及び TiO₂ の投与でも肺腫瘍が発生し対照群よりも高かったと報告している。また、Ichinose ら (1997a) は、週 1 回、10 週間に亘り、毎回 0.05mg、0.1mg あるいは 0.2mg の DEP をマウスに経気道肺内投与し、発がん過程での活性酸素種の関与を明らかにするため脂肪量の異なる餌を与え検討した。その結果、餌の脂肪量は肺腫瘍数に促進的な影響を与え、肺組織 8-ヒドロキシグアニン量と肺腫瘍数との間に高い相関性を観察した。

岩井ら (1998) は、イオウ含量の異なる軽油を燃料とした DE から粒子を回収し、それをラットに毎回 2mg、2 週間ごとに 1、2、4 回、経気道肺内投与して 30 ヶ月後まで病理組織学的観察を行った。その結果、通常軽油群と低イオウ軽油群との肺腫瘍発生率は、2mg 投与群で 4.1% と 2.1%、4mg 群で 8.0% と 22.4%、8mg 群で 25.0% と 42.9% となった。低イオウ軽油群での肺腫瘍発生率は通常軽油に比べて高いが、低イオウ軽油の DEP は粒径が小さいために肺内への貯留粒子量も多いことが影響していると考察している。

Kunitake ら (1986) は、ハムスターに DEP タール (DET; Tar from Diesel Exhaust) : タバコ煙濃縮物 (CSC; Cigarette Smoke Concentrate) : BaP = 3 : 5 : 6 の混合物を経気道投与、週 1 回、15 週の経気道投与、また、ハムスターに、週 1 回、15 週間、総投与量 DET 15、7.5、1.5mg、BaP 7.5mg+DET 1.5mg、BaP 7.5mg、BaP 0.03 µg、CSC 15mg を経気道投与し観察した。腫瘍発生は認めたが明らかな傾向はなく、各群間に有意差はみられなかった。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かった。

Kawabata ら (1986)、河端ら(1988)は、ラット (F344) に 1 mg/0.2ml の活性炭または DEP を週 1 回、10 週間、経気道投与した結果、肺腫瘍は、活性炭投与群で 11 腫瘍/23 匹、DEP 投与群で 31 腫瘍/42 匹を観察した。活性炭のみでラットに肺腫瘍が発生することを初めて報告し、ラットにおける粒子過剰負荷と腫瘍発生に関連について注目されるようになった。

Pott と Roller (1994)は、DEP に近い材料として種々の炭粉をラット(Wistar、雌)に経気道肺内投与し(毎回 3mg を 10 回、あるいは 15 回)、腫瘍発生を観察した。粒子表面積の異なる炭粉等で比較したが、ほぼ同等の肺腫瘍発生率で、最も表面積の大きい活性炭では肺腫瘍発生率は低かった。

Dasenbrock ら (1996)は、ラットに週 1 回、16~17 週間、DEP (総投与量 15mg) と CB (総投与量 15mg)、及びそれらの洗浄粒子 (総投与量 15mg、30mg) や BaP 処理粒子 (総投与量 15mg、30mg) を経気道投与し、肺腫瘍発生を 800 日まで観察した。肺腫瘍発生は、洗浄 DEP 30mg (21%)、DEP 15mg (17%)、Printex 90 15mg(21%)、BaP 処理 Printex 90 15mg(27%)、BaP 15mg(25%) で、未処理の DEP が洗浄粒子より高かった。洗浄 CB の発がん性はオリジナルのサイズや特異表面積に依存しているとした。洗浄 CB の発がん性はオリジナルのサイズや特異表面積に依存した。ラットの肺腫瘍発生における PAH の影響は排除できず、ディーゼル粉じんや CB の発がん機序は不明としていた。

5.5.2.2.3. その他の曝露経路

Kotin ら (1955)は、DEP を暖機 (負荷なし) または荷重運転時に DEP を回収し、そのアセトン抽出物をマウスの皮膚に塗布し腫瘍の発生を観察した。暖機運転時の DEP 抽出物塗布でマウス (C57Bl) に 13 ヶ月後に 2 例の乳頭腫、荷重運転時の DEP 抽出物塗布では、マウス (A 系、雄) に 4 例の腫瘍 (組織型不明)、マウス (A 系、雌) に 17 例 (組織型不明) の腫瘍発生を認めた。

Nesnow ら (1983)は、DEP、ガソリンエンジン排気、石炭オーブン、屋根用タールをマウス (Sencar) の皮膚に塗布し、腫瘍イニシエーター、完全発がん物質 (complete carcinogen)、腫瘍プロモーターの作用について検討した。試験物質の投与条件は、腫瘍イニシエーターについて、0.1mg、0.5mg、2mg、10mg を単回投与、完全発がん物質について、毎週 1 回、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、4mg を 50~52 週間、腫瘍プロモーターについて、毎週 1 回、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、4mg を 34 週間投与とした。その結果、石炭オーブンと屋根用タールは腫瘍プロモーター、イニシエーター、完全発がん物質としての作用を、A 社製ディーゼルエンジンの DEP と F 社製ディーゼルエンジンの排気は腫瘍イニシエーターとしての作用を有していた。マウスあたりの乳頭腫数を非直線ポアソンモデルに当てはめると、乳頭腫発生に対する作用は、石炭オーブン>A 社製ディーゼルエンジン>屋根用タール>C 社製ディーゼル=F 社製ガソリンエンジンであった。

Depass ら (1982)は、DEP とその Dichloromethane 抽出液を 1 群 40 匹のマウス皮膚に塗布した。試験物質の投与条件は、ディーゼル粒子 5%、10%の Acetone 浮遊液、5%、10%、25%、50%の Dichloromethane 抽出液 25 μ L を、発がん試験では週 3 回投与、最高で 714 日まで継続、プロモーション試験では、1.5% BaP の単回塗布後、週 5 回投与、イニシエーション試験では試験物質の単回投与の 1 週間後から Phorbol myristate acetate を週 3 回投与した。いずれの試験でも腫瘍発生の有意な増加はなく、発がん性、プロモーション作用、イニシエーション作用はほとんどない。

Kunitake ら (1986)は、マウス (ICR、C57Bl)、ハムスターに DEP タール (DET) を皮膚塗布や皮膚投与後、皮膚腫瘍が有意に発生して発生率や時期に量-反応関係を認めた。イニシエーターとして ICR に DET 及び DET+BaP:45、15、5mg、タバコ煙濃縮物 (CSC) : 45mg、BaP : 1.8 μ g 皮膚塗布後、週 3 回 25 週 TPA (12-o-TetradecanoylPhorbol-13- Acetate) 塗布、C57Bl に DET と CSC : 10、25、50、100、200、500mg/kg 週 4 回、5 週皮下投与し、18 ヶ月観察した。ICR では、皮膚乳頭腫の発生率は低いが量反応関係を認め、C57Bl では、DET は最高用量で有意差を認めた。CSC は全群で有意差がみられた。発生時期は用量に依存していた。ICR と C57Bl 新生仔には、2.5、5、10mg DET と 0.5mg CSC 皮膚塗布し、24 ヶ月観察したが、ICR と C57Bl 新生仔では、雄で対照群より肝腫、リンパ腫、肺腫瘍が高い傾向だが有意差はなかった。皮膚腫瘍は発生しなかった。

Grimmer ら (1987)、Grimmer ら (1991)、は、DEP 中に含まれる種々の燃焼生成物について芳香族炭化水素 (PAH) と極性成分ほかで発がん性を比較しそれぞれの関与の程度を見積もっている。ラット (Osborne Mendel、雌) の胸腔に 2~3 環持つ PAH と非芳香族炭化水素 (19.2mg)、4 環以上持つ PAH (0.2mg)、極性 PAH (0.3mg)、nitroPAH (0.2mg) のサブ画分に分けた被験物質をビーズワックス法で埋込み、肺腫瘍発生を観察した。PAH は 35 例中 6 例に、nitroPAH は 35 例中 1 例に、扁平上皮がんの発生を認めた。DEP 抽出物のうち、疎水成分、さらに PAHs の発がん性への関与はおよそ 80%と見積もられ、nitroPAH の影響はあるが大きくはないが、総抽出物のわずか 1% (重量) を構成する PAH 含有成分が DEP の発がん性の原因であることが示された。

5.5.3. 論文による仮説の検証

5.5.3.1. 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する

後藤ら(1982)、Tokiwa ら (1983)、Ohsawa (1983)、大谷ら(1985)、Enya ら (1997)によって示された都市大気微小粒子の変異原性試験の結果は、大気粒子が発がん過程の初期段階に関与し得ることを示すものである(表 5.5.1)。

都市大気粒子の変異原性は DEP に含まれるニトロ PAH 類の影響が大きい。3-ニトロベンズアントロンの場合には、ディーゼルエンジンの運転条件が DEP

中の3-ニトロベンズアントロン濃度を変化させる。都市大気粒子にしめるDEPが減少することで変異原性は低下すると考えられる。

DE吸入曝露後の肺組織についてDNA付加体を分析して検討した報告によると、活性酸素種によってDNA中に生成する8-ヒドロキシグアニン(8-hydroxy-deoxyguanosine)はDE曝露によって増加することが明らかになっている(Driscollら(1997)、Ichinoseら(1997a)、Tsurudomeら(1999)、Iwaiら(2000)、Satoら(2000))。同様に、PAHやニトロPAHのDNA付加体量も、DE曝露による増加を認めているが(Wongら(1986)、Bondら(1988)、Ohyamaら(1999))、曝露期間の延長に従って増えるとする報告(Bondら(1990)、Iwaiら(2000))と対照的に減少するという報告もある(Gallagherら(1993)、Gallagherら(1994)、Iwaiら(2000))。また、動物種で比較した結果では、ラットとカニクイザルでDNA付加体が検出される条件で、マウス(B6C3F1)、ハムスターに曝露を行ったが増加は認められなかったとする報告がある(Bondら(1989))。

DE吸入曝露ラットでのDNAの酸化的損傷や付加体形成等の観察結果を総括すると、炭粉等、吸入粒子自体が活性酸素種等を介してDNA傷害性を持つこと、DEPに付着したPAHやニトロPAH等の変異原成分が付加体を介して遺伝子傷害性を示すことが証明されている。

都市大気粒子を構成すると考えられるDEP以外のガソリンエンジン排気、石炭燃焼粒子、木材燃焼粒子についても変異原性が認められている(表5.5.1)。

実験動物への吸入曝露で都市大気粒子の遺伝子傷害性を検討した例は少ない。Soaresら(2003)は、マウスに都市大気を吸入曝露して血液を用いて小核頻度を観察した結果、都市のレベルの大気汚染が体細胞の遺伝子変異を誘導する原因となりうることを示した。また、Somersら(2004)は、都市大気をマウスに吸入曝露し、交配させた仔においてESTR(Expanded Simple Tandem Repeat) lociの変異を観察した結果、都市工業地域の粒子状成分曝露が、遺伝的な変異と強く関連していることを示した。これらの結果から大気浮遊粒子によりマウスのDNA変異が起こることが示された。

5.5.3.2. 都市大気微小粒子は発がん性を有する

DEの実験動物への長期曝露による発がん影響は、ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会(2002)にまとめられている。それによると、経気道的な曝露を想定した多くの検討が実施され、DEの吸入によってラットでは明らかな肺腫瘍の増加が観察されているが(Brightwellら(1986)、Brightwellら(1989)、Mauderlyら(1986)、Heinrichら(1992)、Heinrichら(1995)、Ishinishiら(1986)、Takakiら(1989)、Kawabataら(1994)、Nikulaら(1995)、Iwaiら(1997))、他のマウス、ハムスター等では肺腫瘍との関連を示唆する一致した知見がないとしている(Brightwellら(1986)、Brightwellら(1989)、Orthofer

ら (1981)、Heinrich ら (1982)、Heinrich ら (1985)、Heinrich ら (1986a)、Heinrich ら (1986b)、Heinrich ら (1989)、Heinrich ら (1992)、Heinrich ら (1995)、Stöber (1986)、Takemoto ら (1986)、Mauderly ら (1996))。これについては、過剰負荷曝露に対するラットに特異的な反応であろうとする見解を紹介している(ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会 (2002))。

DE を実験動物に長期間にわたって吸入曝露し、その影響を検討した最初の報告は、Karagianes ら (1981)によるもので、ラット (Wistar、雄) に粒子濃度 $8.3\text{mg}/\text{m}^3$ 、6 時間/日、5 日/週の条件で 20 ヶ月の吸入曝露を行った。生存した 6 例中 1 例に肺腫瘍 (腺腫) を認めたが、DE の影響とは結論づけられない例数であった。

5.5.3.3. その他の関連因子の検討

1980 年代から日米欧各国で実施された DE 吸入実験では、同様にラットでの有意な肺腫瘍発生が観察されている。その一方、マウスやハムスターでは、肺腫瘍の発生を認めないことから、ラットに特異的な反応であり DE の発がん性評価が困難とする意見もある。ラットでの肺腫瘍発生には、肺からの沈着粒子クリアランスを上回る $3.5\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の曝露濃度でのいわゆる過剰負荷曝露による炎症やマクロファージの関与する二次的な反応の影響が大きいとされている。これを確認する目的で実施された炭素や TiO_2 の微小粒子吸入実験では、DE と同様の濃度でラットに肺腫瘍発生を認めている (Ichinose ら (1997b)、Driscoll ら (1996)、Driscoll ら (1997)、Heinrich ら (1992)、Heinrich ら (1995)、岩井ら (1991)、Kawabata ら (1986)、河端ら (1988)、河端ら (1993)、Pott と Roller (1994)、Dasenbrock ら (1996))。また、曝露時期と肺腫瘍発生の関係について、幼若期や成長期の曝露が肺腫瘍発生に結びついていて、必ずしも曝露期間が腫瘍発生率に反映されないことも報告されている。

動物実験は曝露条件を設定した群の間で明確な比較ができる点で疫学よりも優れているが、ほかに例のないほどの吸入実験にもかかわらず、1 群の個体数は 100 匹ほどに限られているため、影響の有無を判断する感度は高くない。そこで、これらの数多くの動物実験をまとめたメタアナリシスが試みられている。Valberg と Crouch (1999)によれば曝露濃度を 30 ヶ月継続曝露平均濃度に換算すると、ラットでの有意な肺腫瘍発生を認めた濃度は Mauderly ら (1987)は $730\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Nikula ら (1995)は $930\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。 $600\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度では肺腫瘍発生を認めないことから、これを閾値であると言及している。この濃度を Yu と Yoon (1991)のモデルでヒトの生涯 (70 歳) 曝露濃度に換算すると、 $1.375\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $1.95\text{mg}/\text{m}^3$ となり、最近の一般都市大気環境濃度との間に相当の開きのある高濃度曝露ということになる。これを根拠に U.S.EPA (<http://www.epa.gov/iriswebp/iris/subst/0642.htm>)は、ラットへの DE 吸入曝露による肺腫瘍発生を DE の発がん性の根拠として重要ではないとし、

変異原性や DEP 抽出成分を用いた動物実験の結果が DE の発がん性を示唆すると評価している。

5.5.3.4. まとめ

都市及び工業地域の大気微小粒子が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。しかし、大気微小粒子を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、大気微小粒子に関する発がん性の実験的根拠は不足している。

都市大気微小粒子への寄与が大きいとされている DEP のヒト発がん性は遺伝子傷害性及び各種職業集団を対象とした疫学調査により示唆されている。ただ、実験動物における DE 吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEP は沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し 8-ヒドロキシグアニン等、変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロ PAH 等が DNA と付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市大気微小粒子の発がん性に関しては、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、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大気微小粒子の質量濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

表 5.5.1 生物学的短期アッセイ法による粒子状物質の変異原性・遺伝子傷害性

| 試験生物 環境中の粒子状物質 | 物質 | 発現影響 | 排気ガス | 粒子 | 抽出物 | 文献 |
|--------------------|------------|--------------------|------|----|-----|----------------------------|
| 大気中粒子 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | 後藤ら(1982) |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | Ohsawa (1983) |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | 大谷ら(1985) |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | Iwado ら (1994) |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | 高木ら(1994)ら |
| サルモネラ菌 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | Enya ら (1997) |
| サルモネラ菌、マウス骨髄細胞 | 都市大気粒子 | 点突然変異 (his)、 小核 | | + | | Zhao (2002) |
| ヒト h 1 A1v2 | 都市大気粒子 | | | + | | Hannigan ら (1997) |
| ヒト 1 A1v2 | 都市大気粒子 | | | + | | Hannigan ら (1998) |
| ハムスター・ラット気道上皮細胞 | 都市大気粒子 | 姉妹染色分体交換 | | | + | Hornberg ら (1996) |
| ヒト気管支上皮細胞 | 都市大気粒子 | 姉妹染色分体交換 | | | + | Hornberg ら (1998) |
| ハムスター腎臓細胞 | 都市大気粒子 | SV-40 による変異 | | | + | Seemayer と Hornberg (1998) |
| 肝臓がん細胞 | 都市大気粒子 | 遺伝毒性 | | | + | Hamers (2000) |
| 肝腫瘍細胞 | 都市大気粒子 | GJIC の阻害 | | | - | Alink ら (1998) |
| ラット肝細胞、マウス骨髄細胞 | 都市大気粒子 | 不定期 DNA 合成、小 核 | | + | | Zhao (2002) |
| 野焼きに由来する排出物 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | 野焼きに由来する粒子 | 点突然変異 (his) | | | + | Heussen ら (1994) |
| サルモネラ菌 | 野焼きに由来する粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | Vinitketkumnuen ら (2002) |
| ヒト WBC | 野焼きに由来する粒子 | DNA 付加体 | | | + | Heussen ら (1994) |
| ディーゼルエンジン排気 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Crebelli ら (1995) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Ball と Young (1992) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | + | Keane ら (1991) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | + | Wallace ら (1990) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Rasmussen (1990) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Wallace ら (1987) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Bechtold ら (1986) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Salmeen ら (1984) |

| 試験生物 環境中の粒子状物質 | 物質 | 発現影響 | 排気ガス | 粒子 | 抽出物 | 文献 |
|---------------------|----|----------------|------|-----|-----|-------------------------------|
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | | Bünger ら (2000) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | | Houk ら (1991) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | | Löfroth (1981) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | + | | Rannug ら (1983) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Strandell ら (1994) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | + | + | | Crebelli ら (1991) |
| サルモネラ菌 | DE | 点突然変異 (his) | (+) | + | | Seagrave ら (2002) |
| サルモネラ菌, 大腸菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Pohjola ら (2003) |
| 大腸菌 | DE | 点突然変異 (his) | | | + | Lewtas (1983) |
| L5178Y マウスリンパ腫細胞 | DE | 点突然変異 (tk) | | | + | Lewtas (1983) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 点突然変異 (hprt) | | | + | Li ら (1982) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 点突然変異 (hprt) | | | + | Mitchell ら (1981) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 点突然変異 (hprt) | | + | (+) | Chescheir ら (1981) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 点突然変異 (hprt) | | | (+) | Casto ら (1981) |
| ヒトリンパ芽細胞 TK6 細胞 | DE | 点突然細胞 (hprt) | | | + | Barfknecht ら (1981) |
| Balb/c3T3 マウス線維芽細胞 | DE | 点突然変異 (ATPase) | | + | (+) | Curren ら (1981) |
| ヒト肺胞上皮細胞 A549 | DE | DNA 鎖切断 | | | + | Carero ら (2001) |
| シリアン・ハムスター肺細胞 | DE | DNA 鎖切断 | | | - | Casto ら (1981) |
| ラット肝細胞 | DE | 不定期 DNA 合成 | | | + | Lewtas (1983) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 姉妹染色分体交換 | | | + | Lewtas (1983) |
| チャイニーズハムスター卵巣細胞 | DE | 染色体異常 | | | + | Lewtas (1983) |
| チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 | DE | 染色体異常 | | + | | Hasegawa ら (1988) |
| チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 | DE | 姉妹染色分体交換 | | + | | Hasegawa ら (1988) |
| チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 | DE | 姉妹染色分体交換 | | + | | Keane ら (1991) |
| ヒトリンパ細胞 | DE | 染色体異常 | | | + | Lewtas (1983) |
| ヒトリンパ細胞 | DE | 姉妹染色分体交換 | | | (+) | Tucker ら (1986) |
| ハムスター肺線維芽細胞 | DE | 小核 | | | + | Schiffmann と Henschler (1992) |
| Balb/c3T3 マウス線維芽細胞 | DE | 細胞形質転換 | | (+) | | Hasegawa ら (1988) |
| Balb/c3T3 マウス線維芽細胞 | DE | 細胞形質転換 | | (+) | | Curren ら (1981) |
| ハムスター肺上皮細胞 | DE | 細胞形質転換 | | | + | Mohr と Riebe-Imre (1992) |

| 試験生物 環境中の粒子状物質 | 物質 | 発現影響 | 排気ガス | 粒子 | 抽出物 | 文献 |
|-------------------|-----------------------|-------------|------|-----|-----|-------------------------------|
| ハムスター肺線維芽細胞 | DE | 細胞形質転換 | | | + | Schiffmann と Henschler (1992) |
| 仔ウシ胸腺細胞 | DE | DNA 付加体 | + | (+) | + | Pohjola ら (2003) |
| 肝腫瘍細胞 | DEP | GJIC の阻害 | | | + | Alink ら (1998) |
| ガソリンエンジン排気 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | | (+) | | Löfroth (1981) |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | | (+) | | Rannug ら (1983) |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | | + | | Strandell ら (1994) |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | | + | | Seagrave ら (2002) |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | (+) | + | | Pohjola ら (2003) |
| サルモネラ菌 | ガソリン+アルコールの エンジン排気 | 点突然変異 (his) | | (+) | | Rannug ら (1983) |
| サルモネラ菌 | ガソリンエンジン排気 | 点突然変異 (his) | | | (+) | Pohjola ら (2003) |
| 石炭燃焼粒子 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | 石炭燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | | + | | Houk ら (1991) |
| サルモネラ菌 | 石炭燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | | | + | Granville ら (2003) |
| サルモネラ菌 | 石炭燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | | | + | Mumford と Lewtas (1982) |
| 木材燃焼粒子 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | 木材燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | | (+) | + | Löfroth ら (1986) |
| サルモネラ菌 | 木材燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | | (+) | | Houk ら (1991) |
| サルモネラ菌 | 木材燃焼粒子 | 点突然変異 (his) | + | + | | Kim Oanh ら (2002) |
| その他の粒子 | | | | | | |
| サルモネラ菌 | Wood smoke 濃縮物 | 点突然変異 (his) | | - | | Putnam ら (1999) |
| 肝腫瘍細胞 | 金属工業由来 PM | GJIC の阻害 | | | - | Alink ら (1998) |
| 肝腫瘍細胞 | コンポスト由来 PM | GJIC の阻害 | | | + | Alink ら (1998) |
| 肝腫瘍細胞 | 養鶏/畜産業由来 PM | GJIC の阻害 | | | - | Alink ら (1998) |
| 肝腫瘍細胞 | ゴム工業由来 PM | GJIC の阻害 | | | + | Alink ら (1998) |

his : histidine independence (ヒスチジンの影響なし), trp : tryptophane independence

hprt : ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリルトランスフェラーゼ

ATPase : Na⁺/K⁺-ATPase, tk : チミジンキナーゼ

+: 陽性, (+) : 弱陽性