

(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

要旨

テレメトリー装置を装着した 22~24 ヶ月齢の老齢ラットに、大気中濃縮微小粒子状物質 (CAPs) の 3 日間曝露を行った。平成 15 年 10 月~18 年 9 月まで 8 回の実験を行い、得られた結果をプール解析した。8 回の実験でデータが取得された動物数は、CAPs 曝露群 23 匹、除粒子対照群 23 匹で、プール解析では統計学的に有意差を認める結果は得られなかったが、CAPs 曝露群で心拍数が曝露 1 日後と 2 日後の非曝露時間帯にやや高い傾向を示した。血圧 (収縮期、拡張期、平均)、核心温度及び自律神経系には、全実験期間を通して CAPs 曝露の明確な影響は認めなかった。また、CAPs 成分と心機能指標との濃度反応関係の検討では、十分に検討するだけの例数も少ないこともあり、関連性を予測させる成分は認めなかった。

(6. 1) 背景・目的

PM_{2.5} の短期曝露が心肺罹患率や死亡率を上昇させるという疫学結果が欧米で報告され、その死因として急性心不全があげられている。加えて、PM_{2.5} の高感受性群として高齢者及び心肺疾患有症者などが示唆されている。

これまで大気中微小粒子状物質による心不全を引き起こす機序としては、剖検所見の検討などから心器質障害という直接的な作用よりもむしろ、恒常的機能を支配する自律神経系への影響が引き金となっている可能性や、血中に逸脱した粒子の血液凝固系を介した間接的な作用が示唆されている (図 3.6.1-1)。しかしながら、未だこれらの仮説を裏付けるに十分なヒトや動物での研究成績は得られていない。

第 1 期の若齢及び老齢ラットを用いて実施した実験では、若齢及び老齢ラットへの PM_{2.5} 抽出物の気管内単回投与により、いずれも初期に軽度の局所炎症を引き起こしたが、その程度は心肺機能 (自律神経系も含む) 及び肺構築に影響を及ぼすほどのものではなかった。

そこで、微小粒子状物質の心機能と自律神経系への影響を明確にするために、高感受性群とされる加齢動物にテレメトリーを埋め込み 24 時間継続して心電図、血圧、核心温度を測定し、CAPs の心機能への影響と血液凝固系への影響について検討した。

(6. 2) 方法

(6. 2. 1) 曝露実験

動物飼育施設の清浄空気下で飼育した 22~24 ヶ月齢 F344 ラット (雄性、SPF) に、曝露 1 ヶ月前に無菌的にテレメトリー装置を腹部に装着した。曝露開始 3~4 日前に横浜の曝露実験施設に動物を搬入し、CAPs 曝露チャンバー内及びコントロールチャンバー内で飼育を行い環境に順化させた。テレメトリー装着動物は、1 群 2~4 匹で体重がほぼ均等になるように 2 群に分けた。チャンバー内では個別飼いと、摂餌、摂水は曝露時も非曝露時も自由摂取とした。図 3.6.2-1 に曝露実験のプロトコルを示した。

テレメトリーは、腹部下行大動脈に血圧測定用カニューレを挿入して血圧を、右肩と左足部の皮下に電極を固定して第 II 誘導により心波形 (ECG) を、腹部に温度センサーを埋め込み核心温度をそれぞれ測定した (図 3.6.2-2)。CAPs 曝露は、9 時 00 分~13 時 00 分の 4 時間/日の 3 日間連続曝露とした。照明は、暗期が 19 時~翌朝 7 時まで、明期が 7 時~19 時までとし、テレメトリーデータの取得と動物チェックの為に、毎日 15 時 35 分~15 時 55 分までコンピューターを停止した。CAPs 曝露による心機能障害の評価指標としては、心拍数、血圧、核心温度及び自律神経活動の安定性については Heart Rate Variability (HRV) 解析を行い、Low Frequency (LF) power (0~0.6Hz) と High Frequency (HF) power (0.9~1.6Hz) の比を求めた。HF power は、心臓の自律神経支配の中で副交感神経緊張の程度を、LF power は交感神経及びその他の成分支配の緊張の程度を示している。

動物は、3日間の最終曝露終了2時間半後にペントバルビタール麻酔下で開胸し、右心室より採血して脱血死させた。血液凝固系指標として血液の一部は、フィブリノーゲンA、血液凝固因子第VII、第X因子を測定するために、速やかに遠心分離処理を行った。右肺下葉の一部は、各種遺伝子の発現測定用試料としてRNAlater液(Ambion, USA)で保存した。その後、右肺の気管支肺胞洗浄を行い、肺での炎症の程度を評価するために細胞数、細胞分画像、総蛋白量などを測定した。左肺及び心臓は、病理観察用に4%ホルマリン・リン酸緩衝液又はIHC ZINC FIXATIVE (BD Biosciences Pharmingen, USA)を用いて20cmHg圧で固定し、薄切切片を作成してHE染色を行った。RNAlater液で保存した肺組織はRNA抽出を行い、そのサンプルを用いてc-DNAを作成後、ラットβ actin 炎症指標としてのサイトカイン・ケモカイン及び血圧上昇に関与する遺伝子mRNA発現量を測定した。遺伝子発現量は、Agilent 2100 Bioanalyzerを用いて定量測定を行った。

なお、曝露実験は平成15年度から18年度にかけて計9回(平成15年10月13~15日・20~22日[血液生化学検査のみ実施]、平成16年2月8~10日、9月27~29日、10月25~27日、平成17年2月27日~3月1日、3月13~15日、9月18~20日・25~27日)実施した。

(6. 2. 2) 統計解析

CAPs曝露の有無と生体影響指標との関連を検討するため、段階的解析を行った。

まず、被説明変数を各生体影響指標、説明変数をCAPs曝露の有無として重回帰分析により解析した。この解析は各実験回別に行った。CAPs曝露群-除粒子対照群の割付はランダムに実施されているが、各実験回で実験対象としたサンプル数が少ないことから、CAPs曝露群/除粒子対照群に基本特性に偶然による偏りが生じている可能性を考慮し、調整変数として生体影響指標のベースライン(測定開始から1時間目までの平均値)値を回帰式に含めた。核心温度、心拍数、平均血圧、拡張期血圧及び収縮期血圧の各項目別に、それぞれ、測定開始から2時間目から96時間目までの各時間帯の値を生体影響指標として(95の時間帯)、各実験回(8回)ごとに解析した(1つの生理学的指標につき570の回帰式を作成し、それぞれ解析した)。

次に、各実験回をプールし、CAPs曝露の有無と生体影響指標との関連を検討した。解析には重回帰分析を用い、被説明変数を各生体影響指標、説明変数をCAPs曝露の有無、モデルの調整変数として、曝露前(測定開始時)の生体影響指標及び実験回とした。これらの解析では、CAPs曝露群と除粒子対照群での生体影響指標の差があるか(0か否か)を検討した。

さらに、CAPs曝露濃度とCAPs曝露群-除粒子対照群の生体影響指標差との関連性について検討した。また、CAPs成分別濃度との関連性についても併せて検討した。

(6. 3) 結果

(6. 3. 1) CAPs曝露濃度

本CAPs曝露実験時のCAPs質量濃度及び主要成分濃度は表3.6.3-1に示すとおりである。

本調査のCAPs曝露濃度は170~1,950 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、各曝露実験時のCAPs質量濃度は平成15年度から17年度にかけて低下傾向であったが、平成18年度は微増した。

(6. 3. 2) CAPs曝露時の運転状況

本CAPs曝露実験時のCAPs曝露時間等の運転状況は表3.6.3-2に示すとおりである。

本調査では9時より4時間連続曝露を基本としているが、CAPs曝露システムのトラブル等はほとんどなく、ほぼ連続曝露が行えた。

なお、本調査では暗期を19時~翌朝7時まで、明期を7時~19時として、実験動物の明期・暗期のコントロールは行っている。また、暗期時はCAPs曝露チャンバー及び除粒子対照群チャンバーを設置している動物曝露室は照明を使わず、各チャンバーガラス部分には外部の光が入らないように黒い紙を貼っていた。

(6. 3. 3) 生体影響指標変化

CAPs 曝露群 23 例、除粒子対照群 23 例で解析を行った結果を下記に示した。

1. 心機能への影響

図 3.6.3-1~11 に、CAPs 曝露群と除粒子対照群の差を求めたプール解析結果と各実験ごとの解析結果（時系列図）を示した。

- ①心拍数は CAPs 曝露群、除粒子対照群ともに明期に低値、暗期に高値となる明確な日内変動を示したが、除粒子対照群と曝露群間の差の変動には全実験期間を通して有意な差は認めなかった。しかしながら、曝露前 2 日間の心拍数の変動と比較して CAPs 曝露 Day1、Day2 の非曝露時間帯の心拍数は、除粒子対照群と比較して CAPs 曝露群でやや高い傾向を示した。心機能の遠心性神経支配としての自律神経活動への影響を把握するために LF/HF 比を求めたが、除粒子対照群と CAPs 曝露群では非曝露時間帯で自律神経活動の安定性には大きな差を認めなかった。
- ②拡張期血圧、平均血圧、収縮期血圧は、いずれも明期に低値、暗期に高値を示す日内変動を示した。拡張期血圧、平均血圧、収縮期血圧の CAPs 曝露群と除粒子対照群の差の変動には、いずれも全実験期間を通して有意な差は認めなかった。
- ③核心温度は両群とも 37℃前後で推移し、明期に低値、暗期に高値となる日内変動を示した。核心温度の除粒子対照群と曝露群の差の変動には、全実験期間を通して明確な差は認めなかった。
- ④CAPs 曝露濃度及びその成分濃度と生体影響指標の差（CAPs 曝露群－除粒子対照群）のプロット図を図 3.6.3-12~41 に示した。縦軸に生体影響指標の差を、横軸に成分濃度が示してある。元素炭素濃度、アンモニウムイオン濃度、硝酸イオン濃度、有機炭素濃度、硫酸イオン濃度、CAPs 濃度と心拍数、血圧、核心温度の生体影響指標の間に明確な関係を予測させる成分は認めなかった。

2. 気管支肺胞洗浄液の分析

曝露実験最終日に試料が得られた動物のプール成績を表 3.6.3-3 に示した。気管支肺胞洗浄液の分析結果では、総細胞数が CAPs 曝露群でやや低値を示したが、2 群間に有意差は認めなかった。回収率、細胞分画像、総蛋白量は、両群でほぼ類似した値を示した。

3. 血液分析

プール成績を表 3.6.3-4 に示した。CAPs 曝露群で白血球数、赤血球数、血小板数が除粒子対照群と比較してやや高い値を示したが、個体差が大きく両群間に有意差は認めなかった。細胞分画像では、両群共に異常値は示さなかった。

4. 肺組織 TNF α 、MCP-3、MIP-1 α 、endothelin、angiotensin-receptor mRNA 発現量

プール成績を表 3.6.3-5 に示した。炎症性サイトカイン・ケモカインである Tumor Necrosis Factor (TNF) α 、Monocyte Chemoattractant Protein (MCP) -3、Macrophage Inflammatory Protein (MIP) -1 α mRNA 発現量が、CAPs 曝露群でやや高値を示す傾向を示したが、個体差が大きく両群間に有意差は認めなかった。血管系の炎症及び血圧上昇に関わる指標として測定した endothelin、angiotensin-receptor mRNA 発現量は、両群間に明確な差は認めなかった。

5. 血液凝固因子

プール成績を表 3.6.3-6 に示した。CAPs 曝露群で除粒子対照群と比較して、血液凝固系因子 VII、X、fibrinogen 濃度の著しい増減は認めなかった。

6. 心肺組織病理

CAPs 曝露群で気管支周囲に軽度の炎症を認めるものが散見されたが、除粒子対照群と比較して著しく肺構築に異常な所見は認めず、全実験期間を通じて肺及び心組織病理で特記すべき所見はなかった。

(6. 4) 考察

テレメトリー装置装着時の実験成績のプール解析を行った結果から、本研究での老齢ラットへの CAPs 曝露実験では、これまでの疫学研究で示唆されている短期 CAPs 曝露と心不全との関連性を裏付ける明確な所見は得られなかった。しかしながら、自律神経活動の安定性は保たれているが、心拍数が曝露開始前 2 日間の変動に比較して CAPs 曝露群で Day1、Day2 の非曝露時間帯にやや増加傾向を示した点は、CAPs 曝露が心機能に影響を与えている可能性を示唆する所見と考えられた。この点については、今後さらに詳細な検討が必要と考えられた。

プール解析結果のグラフでも明らかのように、無麻酔下で行動制限せずにデータ取得を行っていることに加え、加齢動物では個体差が大きい。従って、2 群間での差異を明確に捕らえることはかなり困難であることが考えられたが、8 回の実験で得られたデータのプール解析の結果は、実験毎の曝露濃度や条件が異なっているとしても、CAPs 曝露の有無による影響を把握する上では信頼性が高いものと考えられた。これまで、ラットに CAPs 曝露を行い、心機能測定を行った報告[1-3]は散見されるが、いずれも例数が少なく、実験回数も少ない。加えて、加齢動物での CAPs 曝露に関する報告は非常に少なく、CAPs 曝露影響も未だ明確ではない。Nadziejko ら[1]は、18 ヶ月齢の F344 ラットに CAPs 161~200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を 4 時間曝露した結果、不完全な ECG 波形や拍動遅延を不整脈とみなした場合、CAPs 曝露により不整脈数が増加したと報告している。通常、加齢動物では正常動物でも上記のような不整脈が多く見られることや、無麻酔下での測定では動物の行動により不完全な ECG 波形が多く見られることから、ラットの不整脈の計測には注意が必要であり、また結果を解釈する際にも詳細に検討する必要がある。Godleski ら[4]は、犬に CAPs を曝露して心肺機能への影響を観察したところ、正常犬では不整脈の伴わない自律神経系への影響を認めたと報告している。本実験では、自律神経活動の安定性を LF/HF 比で検討したが、非曝露時に CAPs 曝露群で除粒子対象群と比較して明確な差は認めなかった。この結果は、CAPs 曝露後に心拍数の増加傾向を観察したが、その状況下においても交感・副交感神経活動の恒常性は保たれていたことが伺われた。

CAPs 成分濃度と心機能指標との関係については、個々の成分濃度と生体影響指標の関係をグラフにプロットして検討した。いずれの成分も例数が少ないということもあり、一貫した傾向を認める成分は皆無であった。Smith ら[5]は、9~10 週齢 SD ラットに、その成分の多くが硝酸アンモニウムと有機炭素成分である CAPs (190~847 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) を、本実験の曝露条件と同一の 1 日 4 時間、3 日間曝露を行ったところ、気管支肺胞洗浄液中の細胞数、特に好中球数が増加したことを報告している。本実験では、最終曝露数時間後に屠殺して、気管支肺胞洗浄液や血液試料を採取しているが、気管支肺胞洗浄液中の細胞数や蛋白量には 2 群間に有意差を認めなかった。また、肺組織の炎症性サイトカイン mRNA 発現量の測定では、CAPs 曝露群で増加傾向を示した指標もあったが、個体差が大きく有意差は認めなかった。Smith らの成績と本実験成績の差異には、週齢差や曝露成分の相違が関与しているものと考えられた。

CAPs 曝露と血液凝固系活性因子の関係については、ヒトや動物を用いた実験報告が散見される。Ghio ら[6]はボランティアに 23~311 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の CAPs 曝露を行い、気管支肺胞洗浄液中の好中球の軽度な増加と共に血中 fibrinogen の有意差は認めないが増加傾向を示すことを報告している。本実験においても、血液凝固因子 VII、X と fibrinogen を測定したが、CAPs 曝露群での有意な増加は認めなかった。しかしながら、他の凝固因子への影響も無視できないことから、この点については更なる研究が必要であると考えられた。

老齢ラットへの PM_{2.5} 抽出物気管内単回投与実験と 3 日間全身曝露実験の比較であるが、投与方法や曝露濃度が異なるために単純にその影響を比べることは難しい。少なくとも PM_{2.5} 抽出物も CAPs も共に、投与あるいは曝露直後に肺で炎症を引き起こしていた点は共通と考えられるが、その程度は不明である。特に、CAPs 曝露では 3 日間連続曝露であっても、日毎その濃度や組成は異なっている。今回使用した PM_{2.5} 抽出物及び CAPs の加齢ラットへの曝露では、心不全に直接関連するような心機能、肺組織や血管系での強い炎症反応は観察できなかった。

(6. 5) 結論

CAPs 曝露の各実験回における心機能実験成績をプール解析した結果、疫学研究で示唆されている PM_{2.5} と心不全の関係を裏付けるに十分な心拍数、血圧、体温、自律神経活動性への明確な影響は認めなかったが、3 日間曝露期間中の非曝露時間帯で、CAPs 曝露群で心拍数の増加傾向を認めた。また、心機能指標と CAPs 成分との間に一貫して関連傾向を認める成分は、認めなかった。

CAPs の心肺組織及び血管系での炎症反応を評価する気管支肺胞洗浄液と血液、血液凝固系、組織炎症性サイトカイン・ケモカインなどの指標には、除粒子対照群と比較して CAPs 曝露の影響を反映し、鋭敏に増減した指標は認めなかった。

引用文献

- 1 Nadziejko C, Fang K, Narciso S, Zhong M, Su WC, Gordon T, Nadas A, Chen LC. Effect of particulate and gaseous pollutants on spontaneous arrhythmias in aged rats. *Inhal Toxicol.* 2004;16:373-380.
- 2 Gordon T, Nadziejko C, Chen LC, Schlesinger R. Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2000; 93: 5-34
- 3 Cheng TJ, Hwang JS, Wang PY, Tsai CF, Chen CY, Lin SH, Chan CC. Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. *Environ Health Perspect.* 2003;111: 147-150
- 4 Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P, and Paul Catalano. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Res Rep Health Eff Inst.* 2000;91:1-105.
- 5 Smith KR, Kim S, Recendez JJ, Teague SV, Menache MG, Grubbs DE, Sioutas C, Pinkerton KE. Airborne particles of the california central valley alter the lungs of healthy adult rats. *Environ Health Perspect.* 2003;111:902-908.
- 6 Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:981-988.

表 3.6.3-1 CAPs 曝露濃度 (質量濃度及び主要成分濃度)

単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$

年度	月日	質量濃度		炭素濃度		主要イオン成分		
		PM2.5	CAPs	有機炭素	元素状炭素	NO_3^-	SO_4^{2-}	NH_4^+
15	10月13日	40	871	/				
	10月14日	45	1,039					
	10月15日	65	1,780					
	10月20日	48	1,160					
	10月21日	70	1,853					
	10月22日	52	1,321					
	2月8日	36	601					
	2月9日	57	847					
	2月10日	34	577					
	平均	50	1,116					
16	9月27日	24	376	78	120	29	34	16
	9月28日	39	914	130	250	110	160	76
	9月29日	31	650	94	150	58	98	33
	10月25日	58	1,950	300	200	520	180	190
	10月26日	39	1,572	240	220	170	270	140
	10月27日	14	517	120	99	33	40	15
	平均	34	996	160	173	153	130	78
17	2月27日	11	227	(48)	40	33	60	32
	2月28日	21	726	120	71	110	140	79
	3月1日	8	227	(48)	41	53	31	25
	3月13日	9	170	(49)	49	19	47	24
	3月14日	18	339	(48)	50	44	65	30
	3月15日	27	731	100	87	120	110	68
	平均	16	403	110	56	63	76	43
18	9月18日	12	221	(49)	62	15	61	14
	9月19日	19	529	82	70	32	160	47
	9月20日	17	461	120	58	30	120	41
	9月25日	19	546	140	56	40	98	36
	9月26日	25	1,005	220	77	60	230	81
	9月27日	15	231	93	65	26	27	12
	平均	18	499	131	65	34	116	39
4年間平均値		32	794	141	98	83	107	53

※1: 定量下限値未満は()表示、検出下限値未満は<表示。なお、これらの数値は平均値算出に含めない。
 ※2: 平成15年10月20~22日の曝露実験ではテレメトリー未装着で心電図データは取得していないが、血液等のデータは収集。

表 3. 6. 3-2 CAPs 曝露実験時の運転状況

年度	月日	CAPs曝露時間		運転状況
平成15年度	10月13日	9:30~13:30	4:00	連続
	10月14日	9:30~13:30	4:00	連続
	10月15日	9:30~13:30	4:00	連続
	10月20日	9:30~13:30	4:00	連続
	10月21日	9:30~13:30	4:00	連続
	10月22日	9:30~13:30	4:00	流量調整1回
	2月8日	9:30~13:30	4:00	連続
	2月9日	9:30~13:30	4:00	連続
	2月10日	9:30~13:30	4:00	連続
平成16年度	9月27日	8:50~12:50	4:00	連続
	9月28日	8:50~12:35	3:45	2ndステージ圧力上昇、曝露終了
	9月29日	8:50~12:50	4:00	連続
	10月25日	9:00~13:00	4:00	流量調整3回
	10月26日	9:00~13:00	4:00	連続
	10月27日	9:00~13:00	4:00	連続
平成17年度	2月27日	9:00~13:00	4:00	連続
	2月28日	9:00~13:00	4:00	連続
	3月1日	9:00~13:00	4:00	連続
	3月13日	9:00~13:00	4:00	連続
	3月14日	9:00~13:00	4:00	連続
	3月15日	9:00~13:00	4:00	連続
平成18年度	9月18日	9:00~13:00	4:00	連続
	9月19日	9:00~13:00	4:00	連続
	9月20日	9:00~13:00	4:00	連続
	9月25日	9:00~13:00	4:00	連続
	9月26日	9:00~13:00	4:00	連続
	9月27日	9:00~13:00	4:00	連続

表 3. 6. 3-3 気管支肺胞洗浄液の分析結果

Group	n	Recovery (%)	Total cell (cell/ μ l)	cell differential(%)				protein (mg/ml)
				AM	PMN	LYM	Eo	
除粒子対照群	23	67.3 \pm 12.8	135.1 \pm 39.2	98.7 \pm 1.9	2.0 \pm 1.0	0.6 \pm 1.7	0.0 \pm 0.0	0.30 \pm 0.10
CAPs曝露群	23	66.2 \pm 10.8	95.6 \pm 22.5	98.9 \pm 1.4	1.8 \pm 0.8	0.4 \pm 0.7	0.0 \pm 0.0	0.32 \pm 0.09

※Mean \pm SD

表 3. 6. 3-4 血液分析結果

Group	Day	n	WBC (ul)	RBC (\times 10000/ul)	Platlet (\times 10000/ul)	cell differential(%)			
						seg	Lym	Mono	eosino
除粒子対照群	1	24	3687.5 \pm 1105.1	769.8 \pm 90.3	67.5 \pm 9.4	54.4 \pm 6.6	42.6 \pm 6.9	2.3 \pm 1.7	0.6 \pm 0.8
CAPs曝露群	1	23	4671.4 \pm 1678.1	813.0 \pm 58.3	70.9 \pm 10.9	47.6 \pm 7.8	49.2 \pm 7.1	2.6 \pm 1.9	0.5 \pm 0.9

※Mean \pm SD

表 3. 6. 3-5 肺組織での TNF- α 、MCP-3、endothelin、angiotensin-receptor mRNA 発現

Group	n	TNF- α	n	MCP-3	n	MIP-1 α	n	Endothelin	n	Angiotensin-RI Type1
除粒子対照群	19	1.002 \pm 0.566	20	0.998 \pm 0.538	20	0.999 \pm 0.471	20	1.000 \pm 0.466	7	0.998 \pm 0.783
CAPs曝露群	19	1.711 \pm 2.345	19	1.469 \pm 1.199	19	1.182 \pm 0.530	18	1.208 \pm 0.610	7	0.694 \pm 0.459

※Mean \pm SD

表 3. 6. 3-6 血液凝固因子の変動

Group	n	VII (%)	X (%)	Fibrinogen (mg/dl)
除粒子対照群	24	808.4±304.4	172.1±46.1	248.3±53.5
CAPs曝露群	23	900.0±456.2	186.9±65.7	218.4±73.1

※Mean±SD

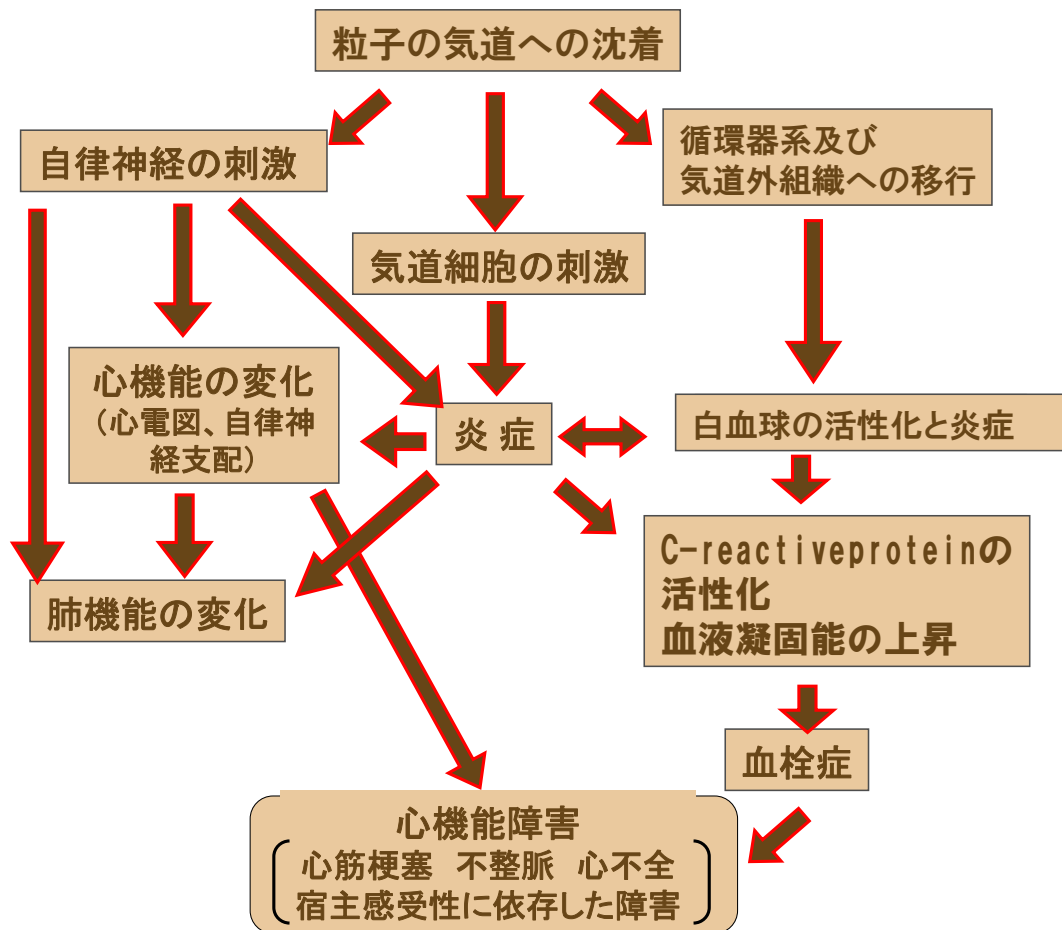


図 3. 6. 1-1 大気中微小粒子状物質の心肺機能に与える影響（仮説）

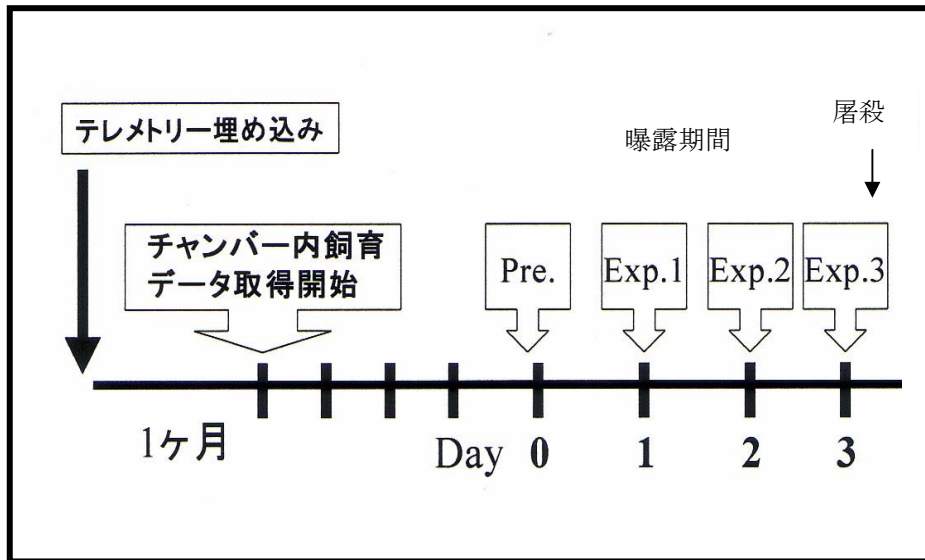


図 3.6.2-1 実験計画

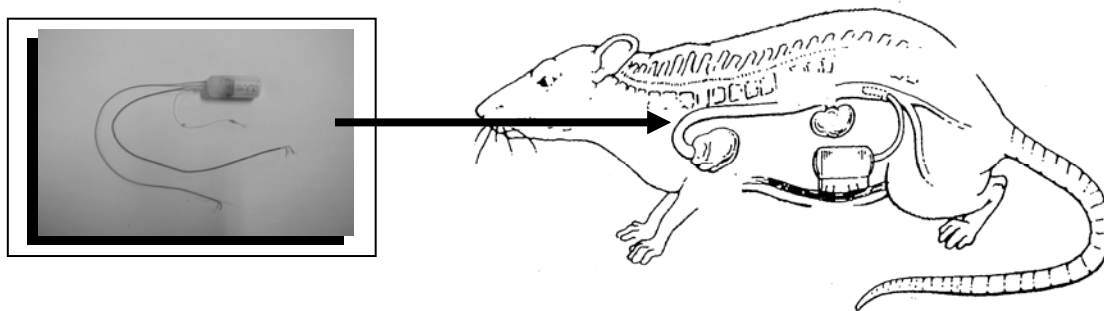


図 3.6.2-2 テレメトリー装着部位

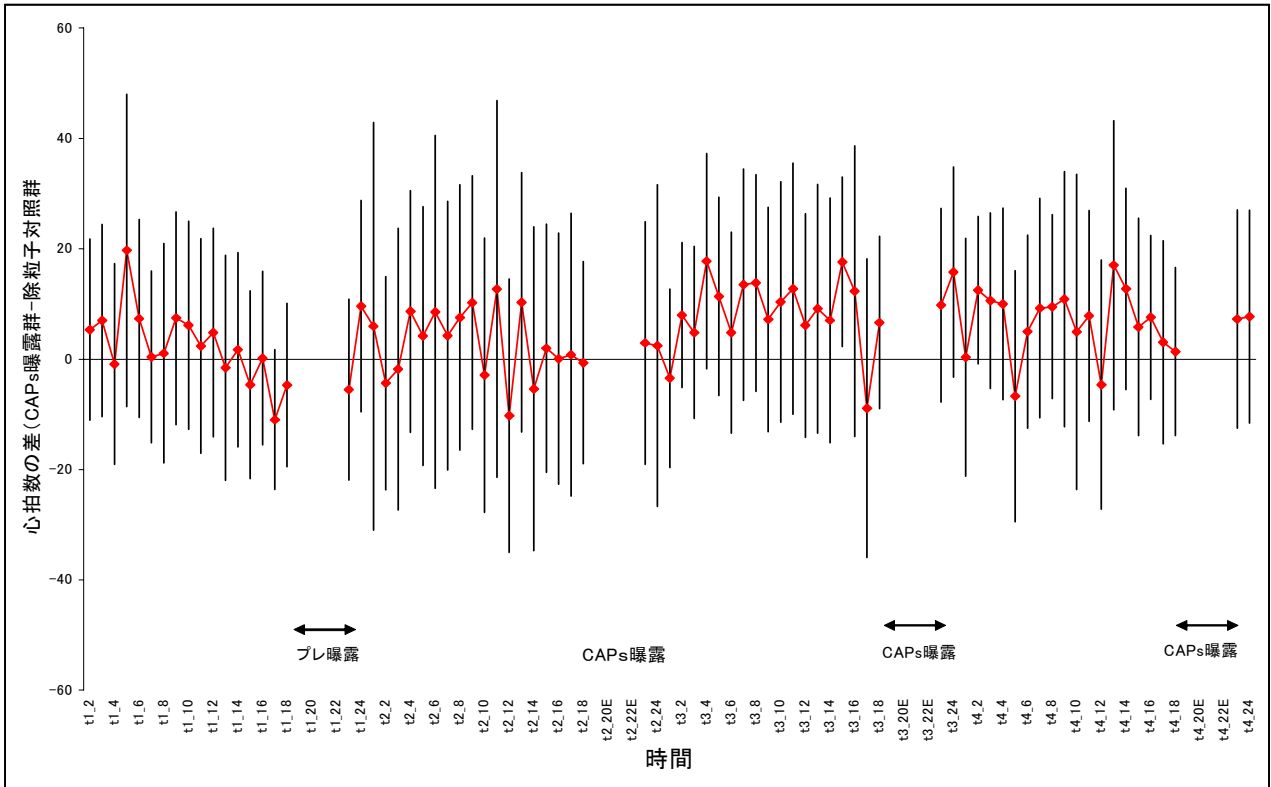


図 3. 6. 3-1 心拍数の変動

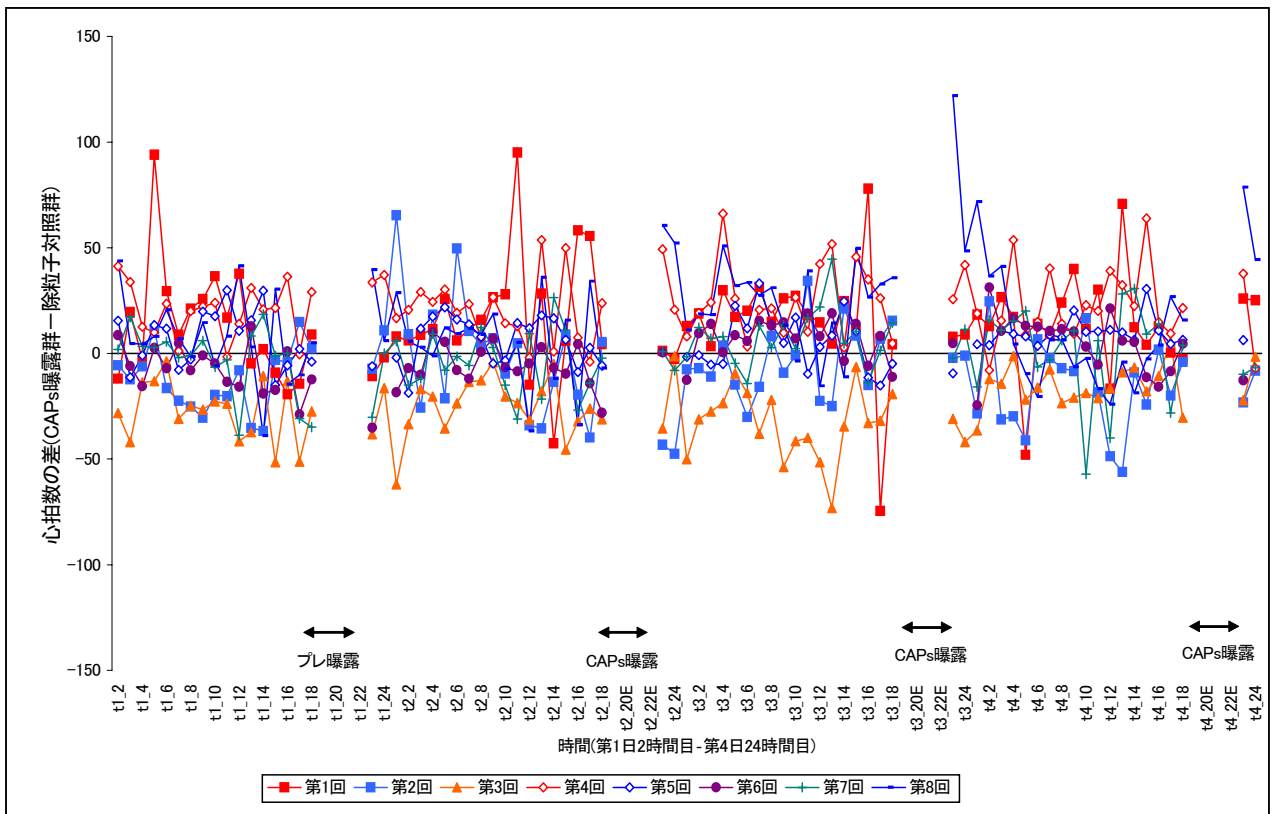


図 3. 6. 3-2 各実験毎の心拍数の変動

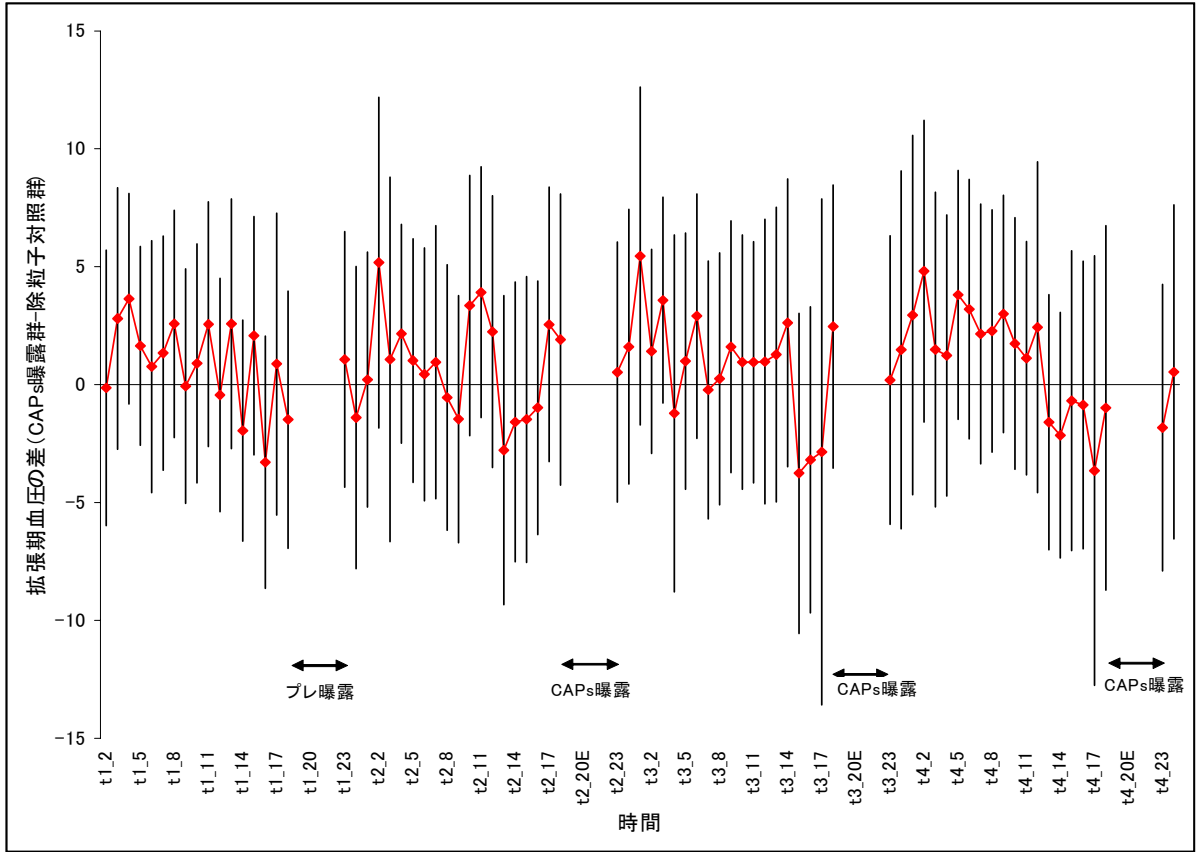


図 3.6.3-3 拡張期血圧の変動

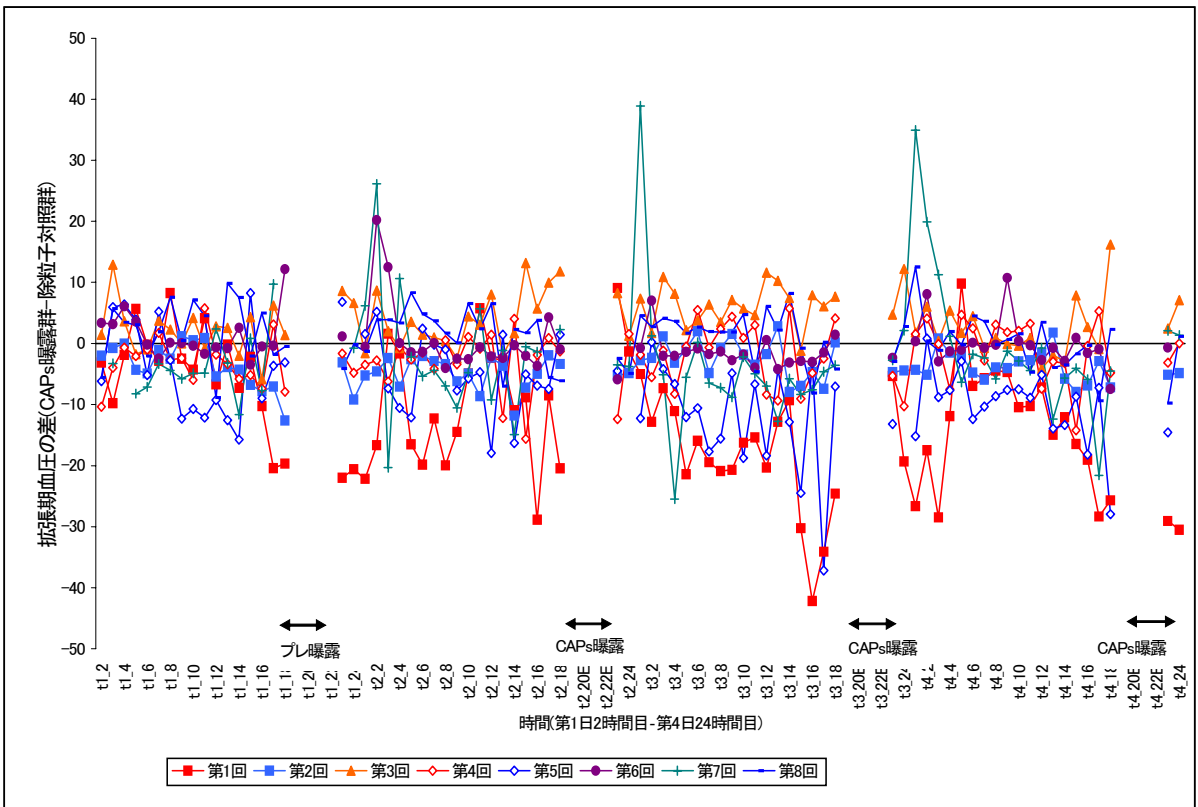


図 3.6.3-4 各実験毎の拡張期血圧の変動

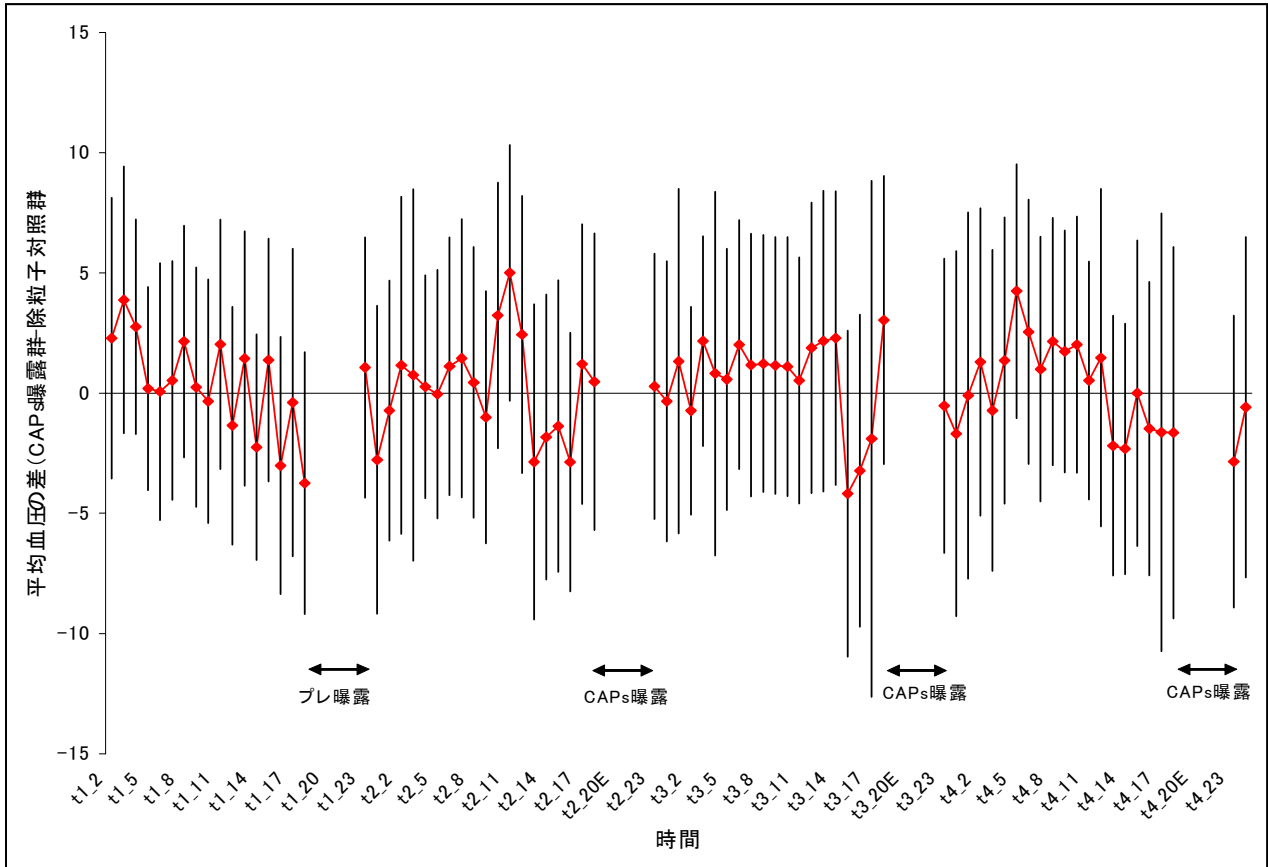


図 3. 6. 3-5 平均血圧の変動

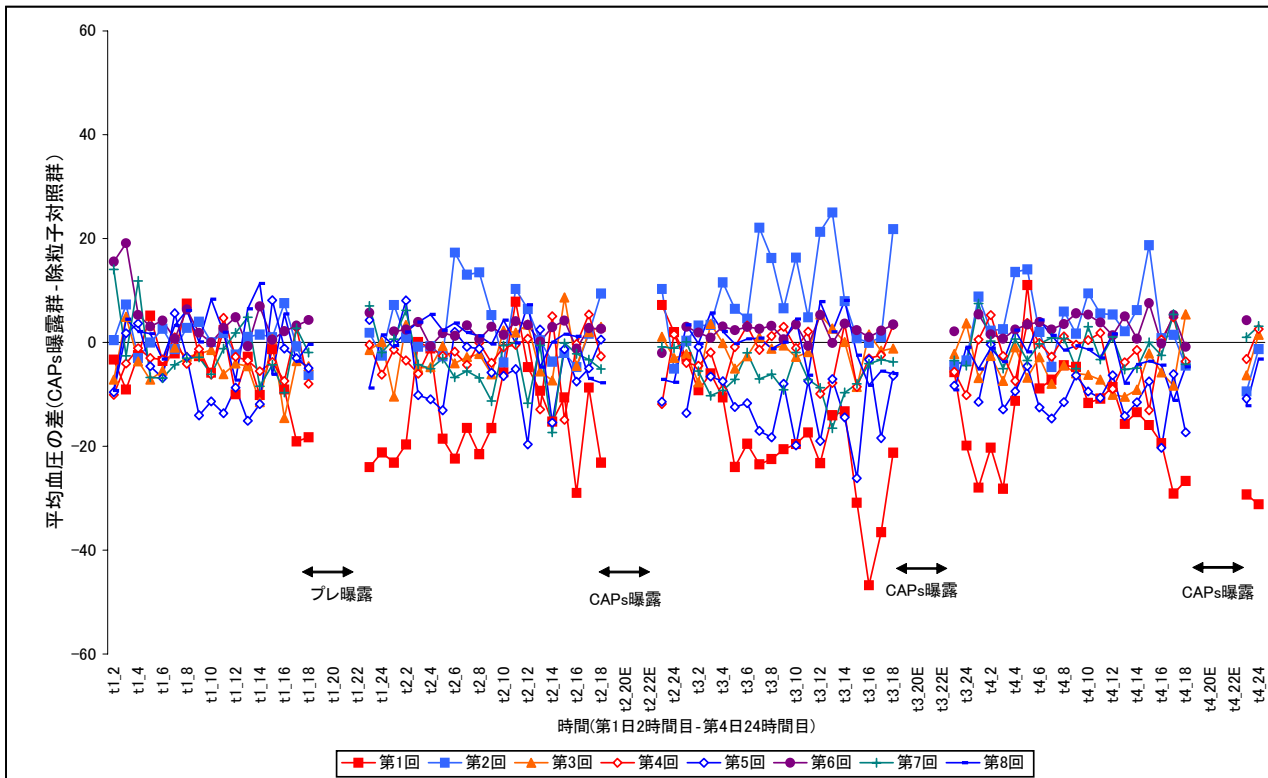


図 3. 6. 3-6 各実験毎の平均血圧の変動

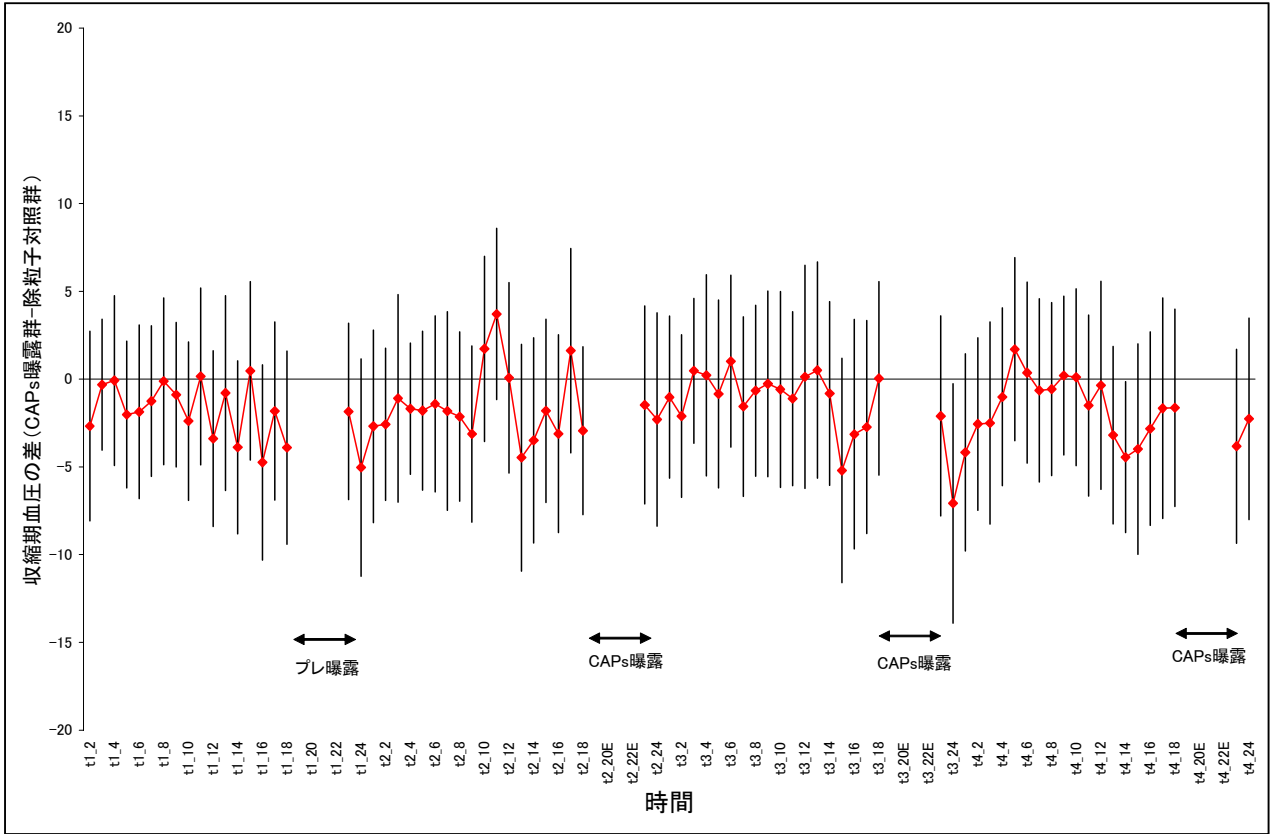


図 3. 6. 3-7 収縮期血圧の変動

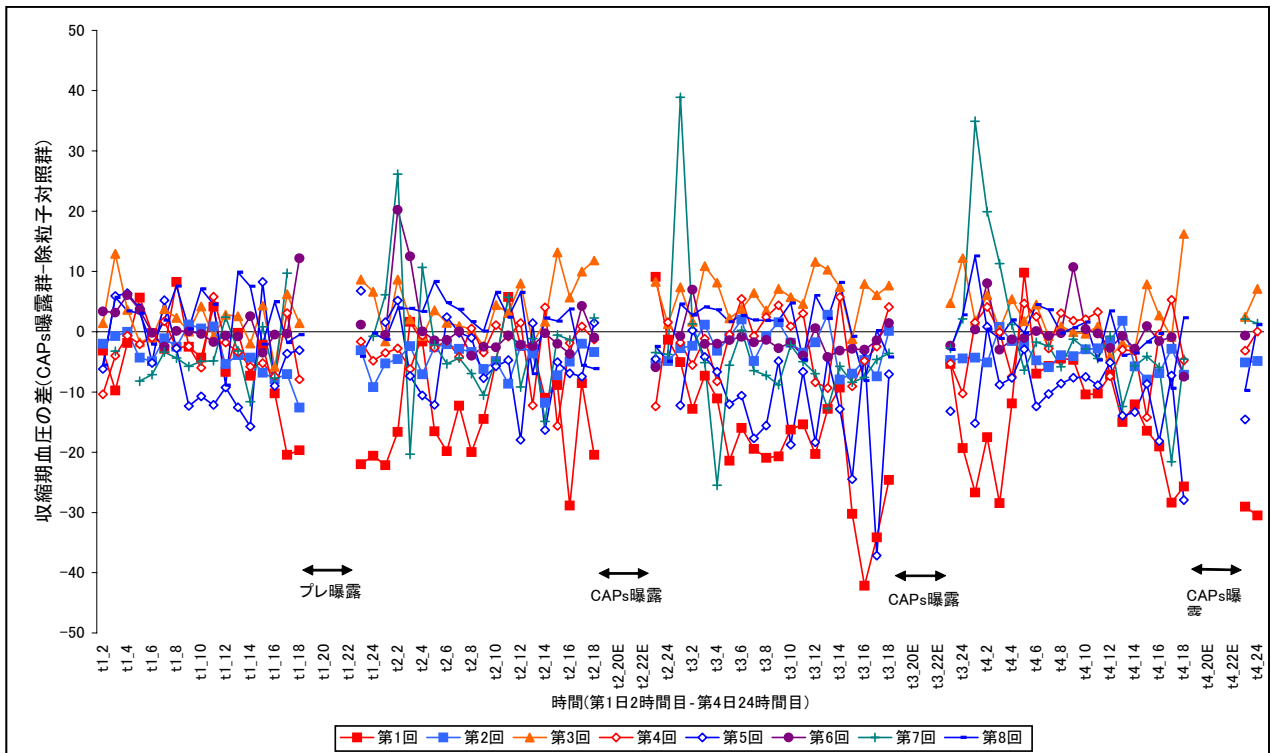


図 3. 6. 3-8 各実験毎の収縮期血圧の変動

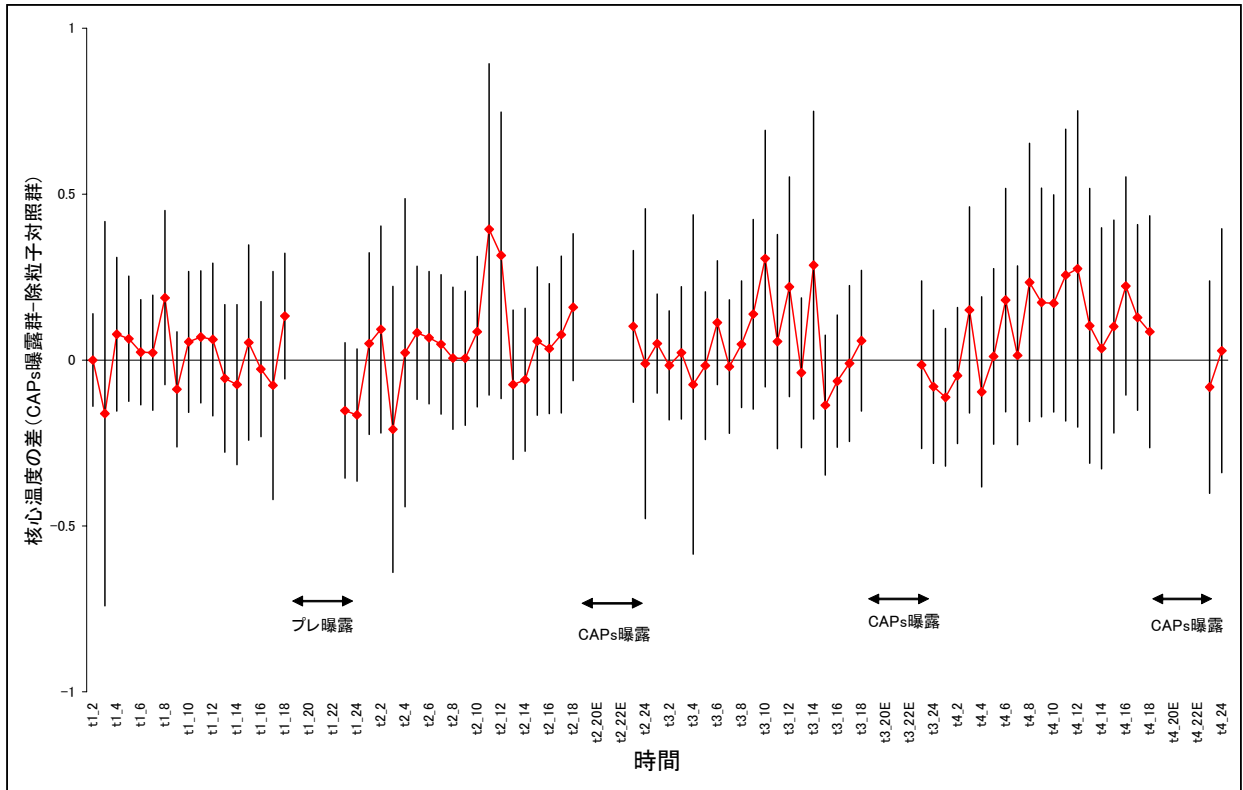


図 3. 6. 3-9 核心温度の変動

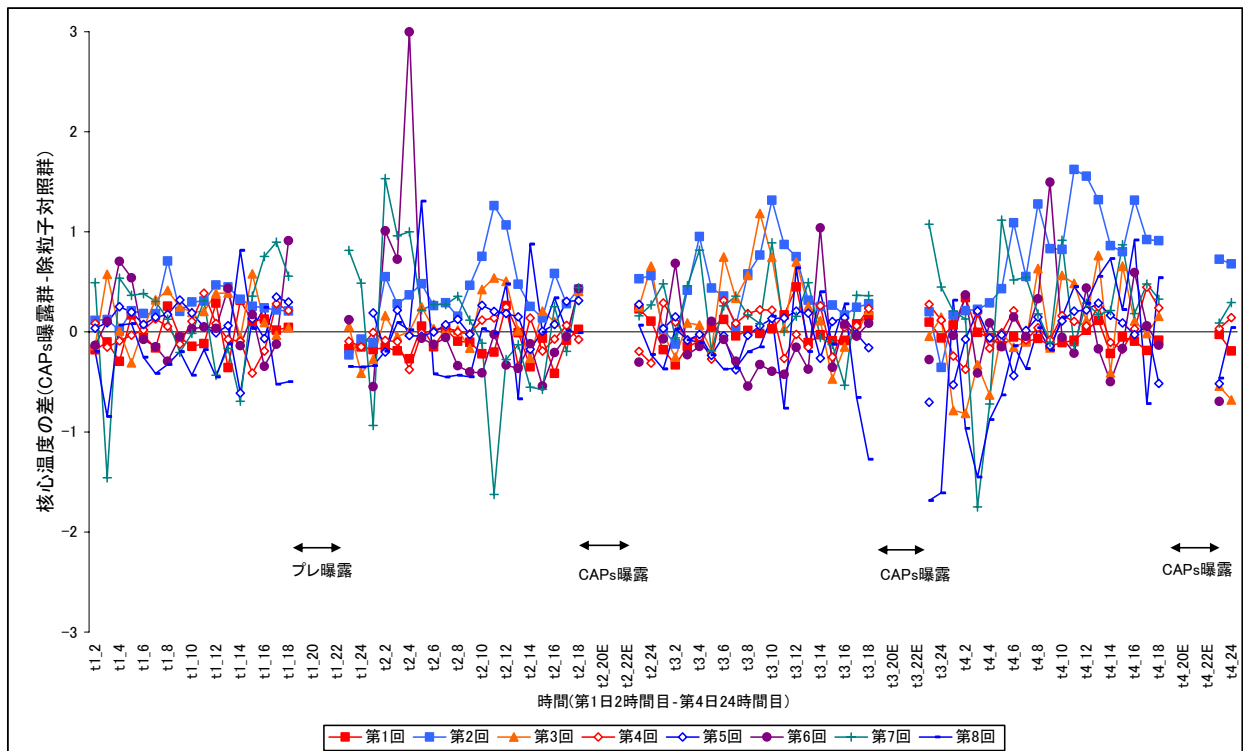


図 3. 6. 3-10 各実験毎の核心温度の変動

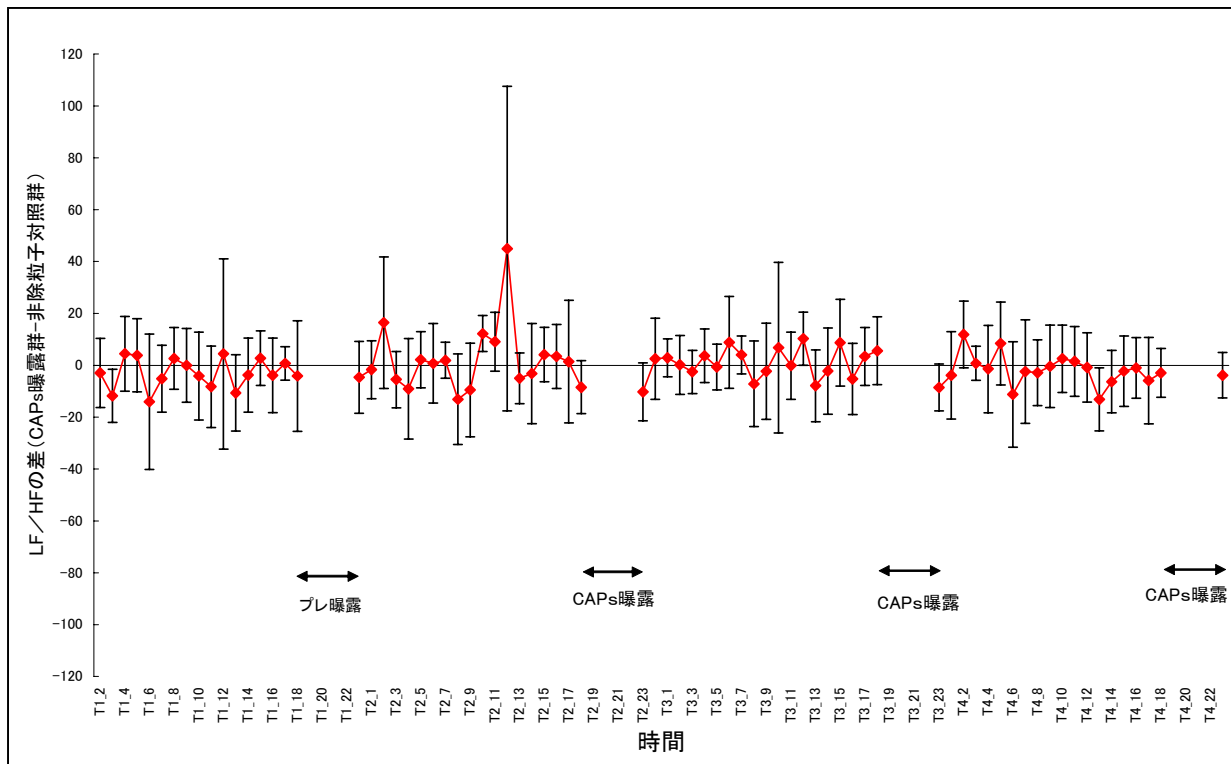


図 3.6.3-11 LF/HF の変動

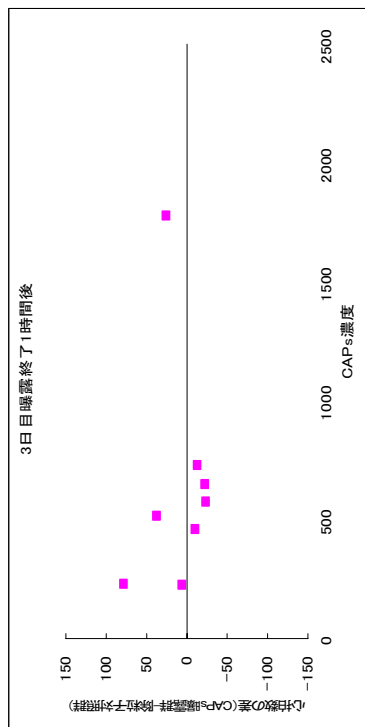
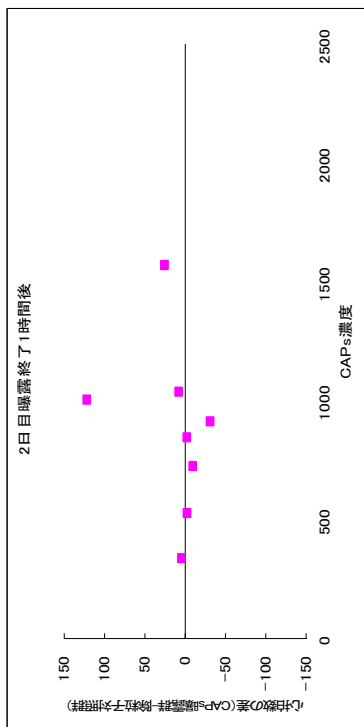
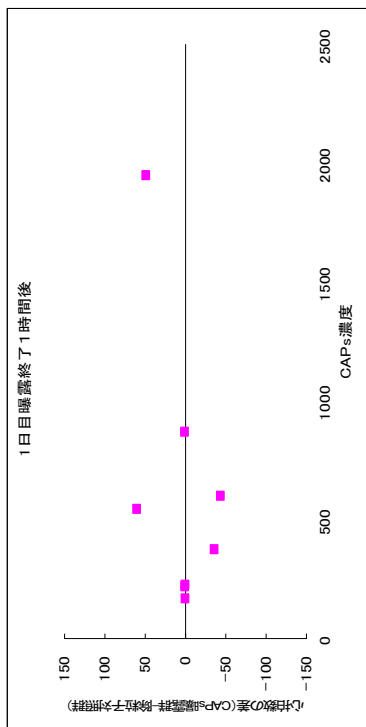


図 3.6.3-12 心拍数と成分の相関①

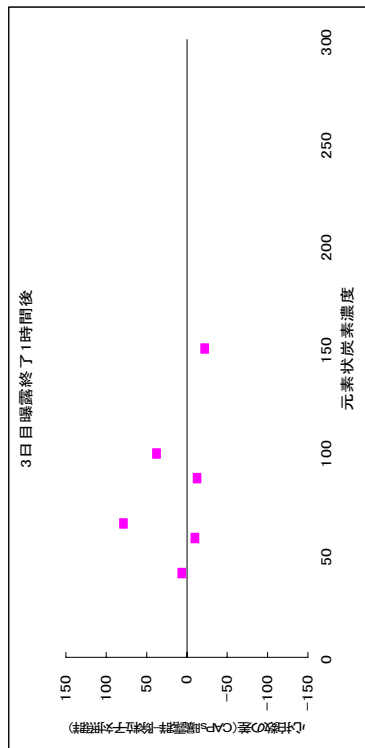
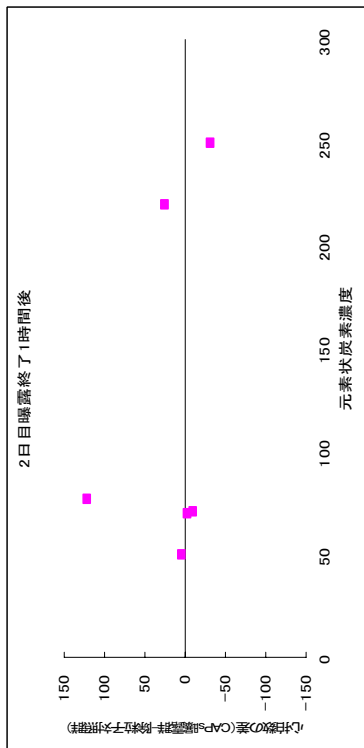
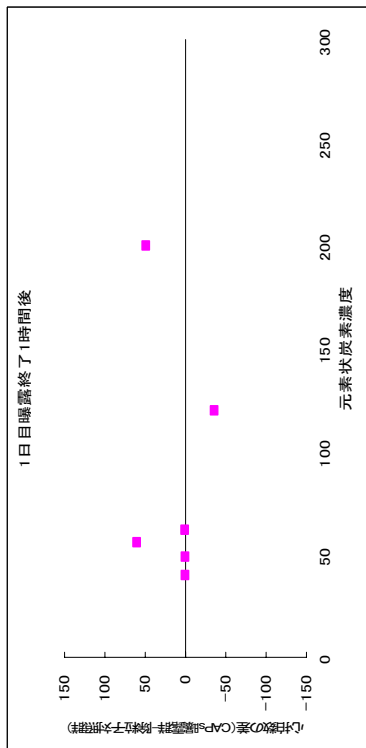


図 3.6.3-13 心拍数と成分の相関②

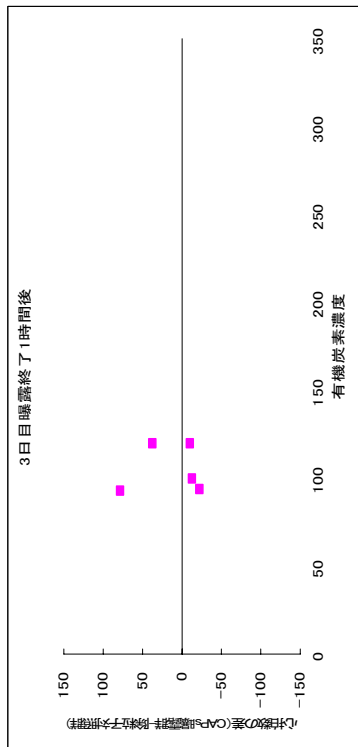
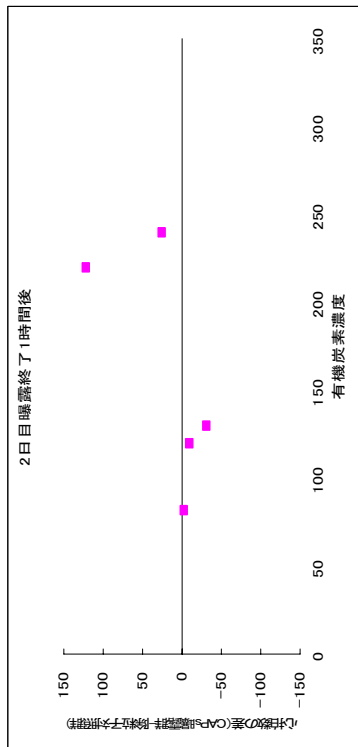
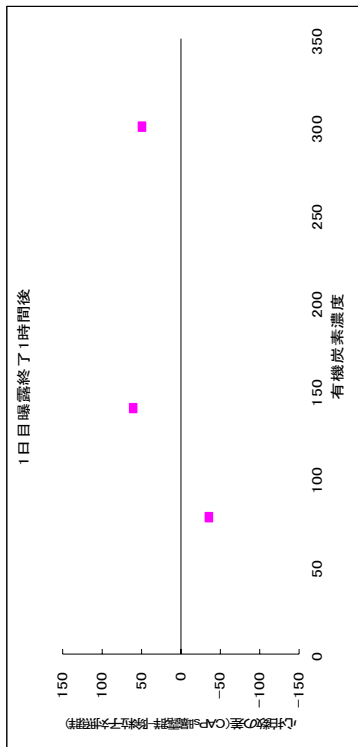


図 3.6.3-14 心拍数と成分の相関③

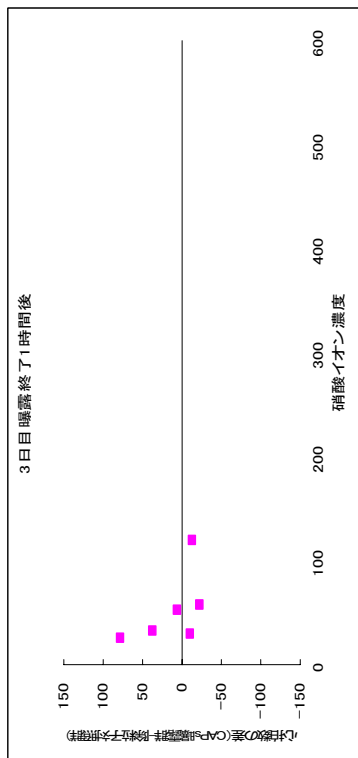
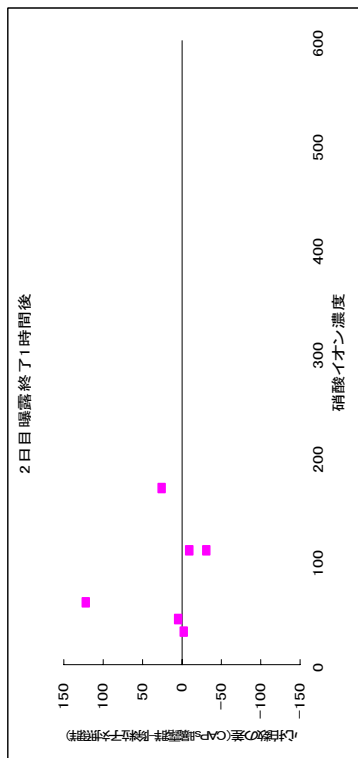
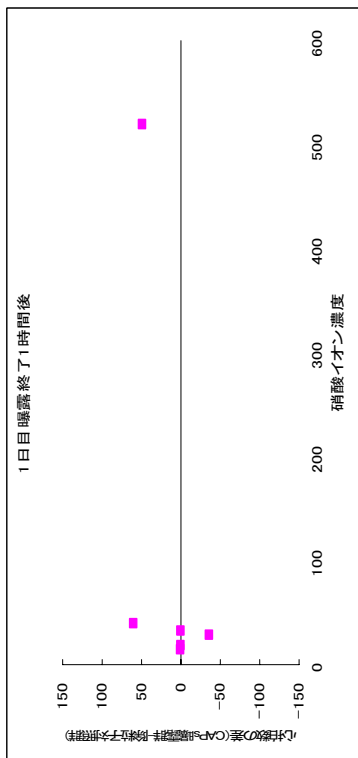


図 3.6.3-15 心拍数と成分の相関④

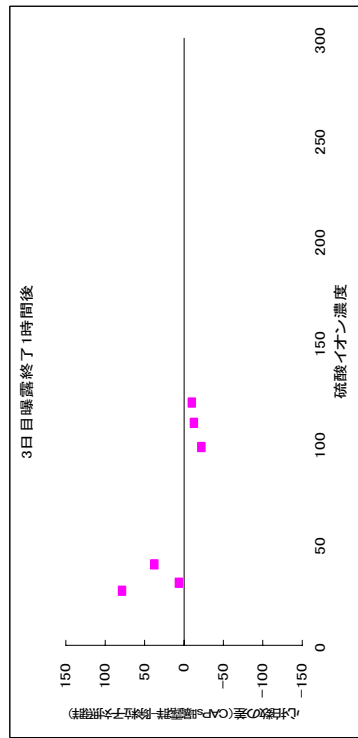
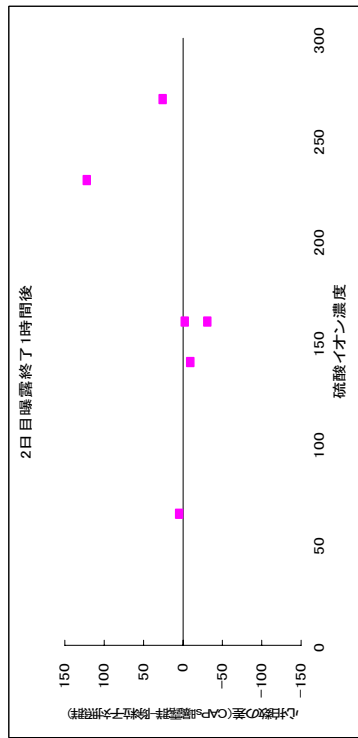
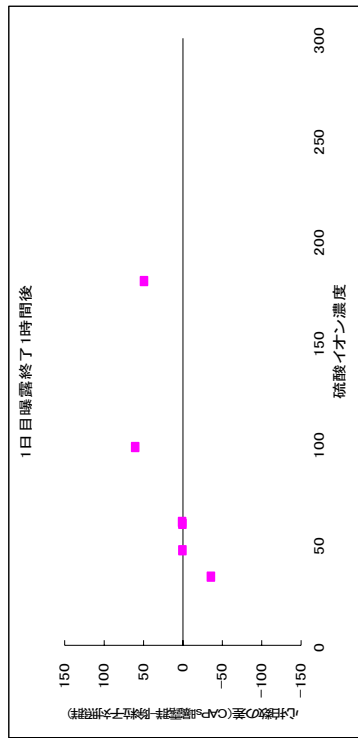


図 3. 6. 3-16 心拍数と成分の相関⑤

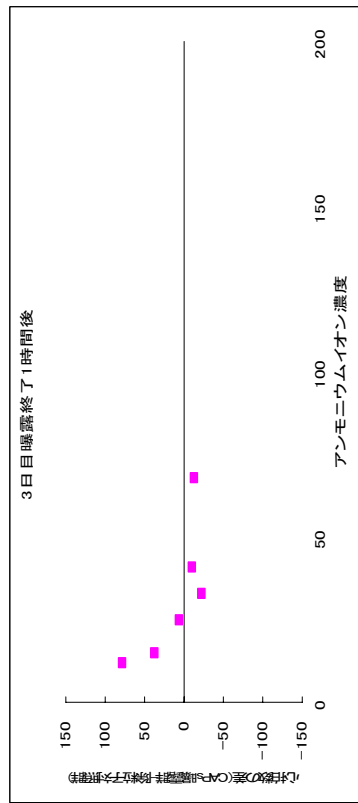
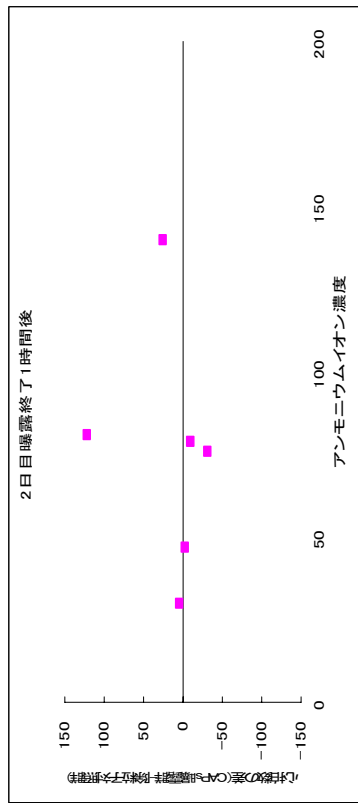
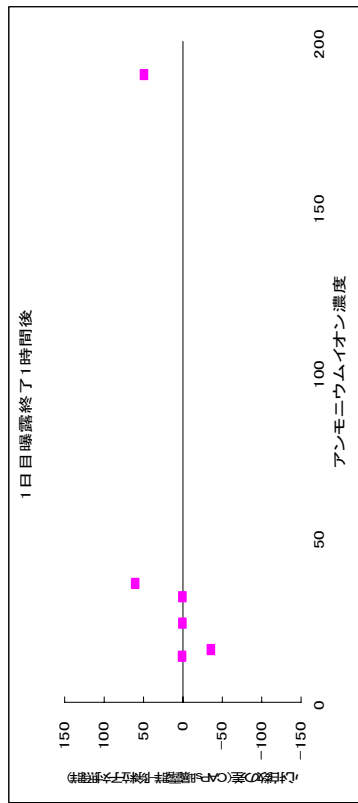


図 3. 6. 3-17 心拍数と成分の相関⑥

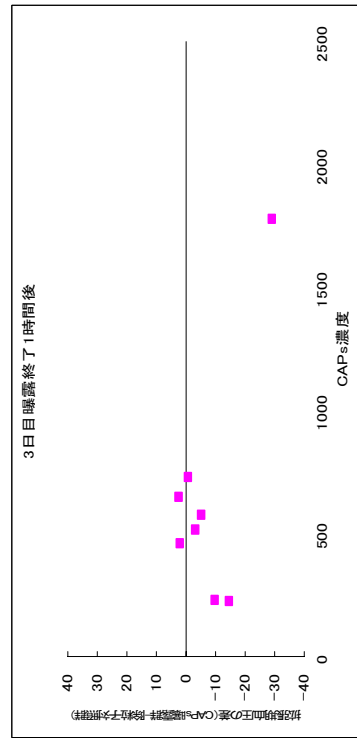
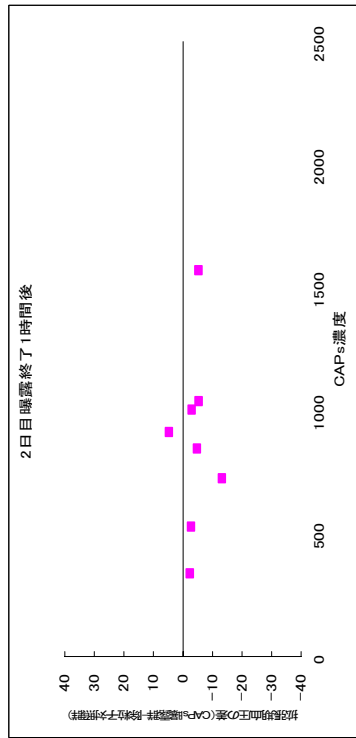
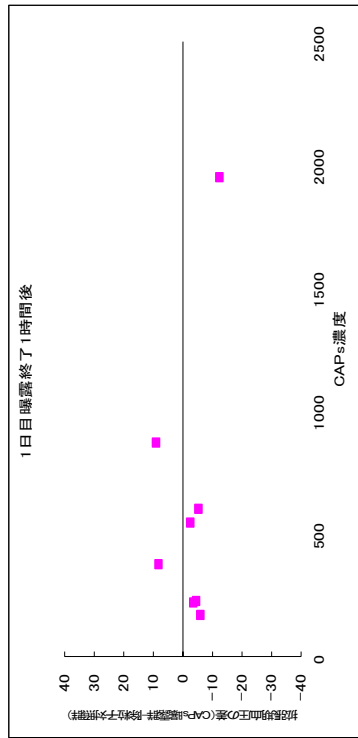


図 3.6.3-18 拡張期血圧と成分の相関①

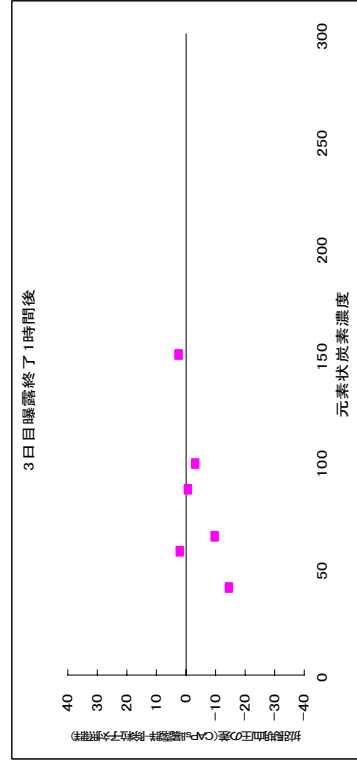
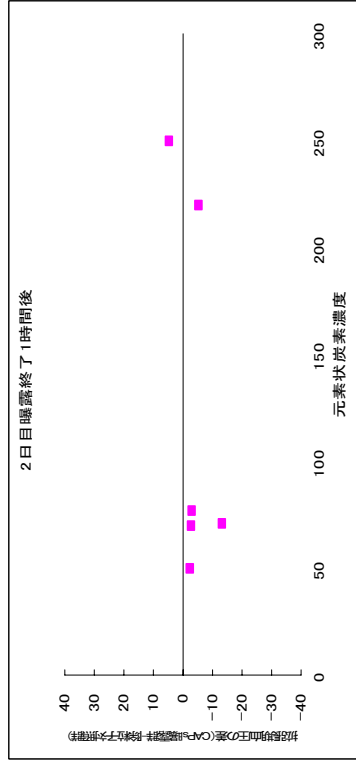
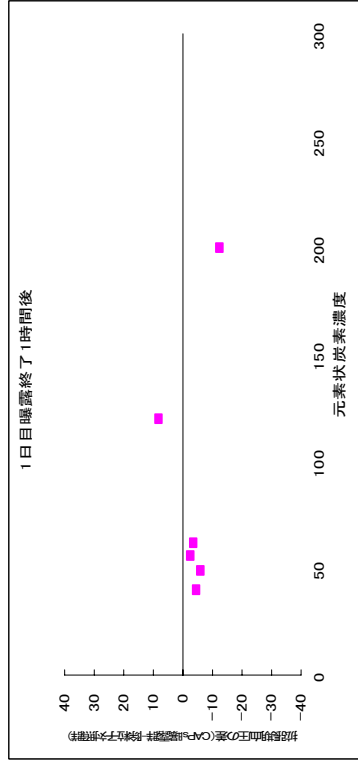


図 3.6.3-19 拡張期血圧と成分の相関②

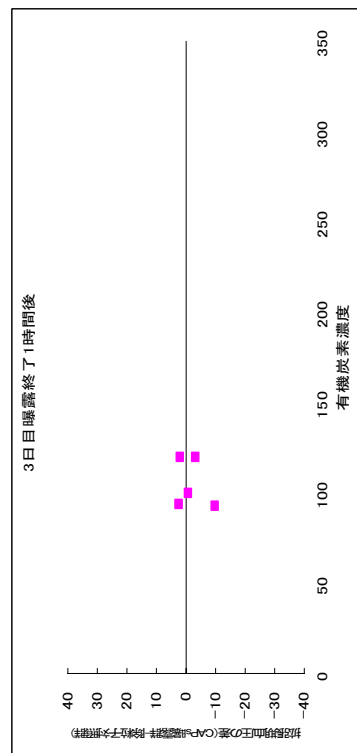
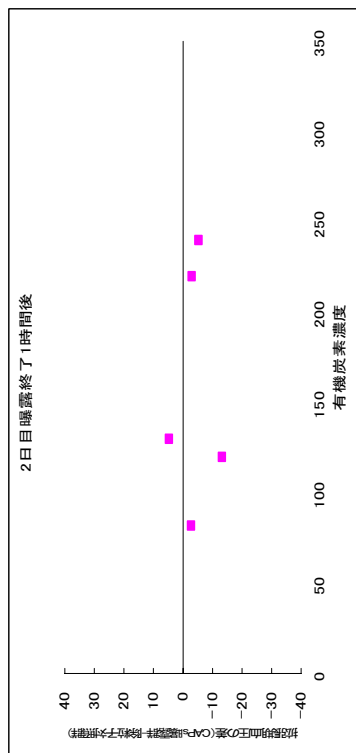
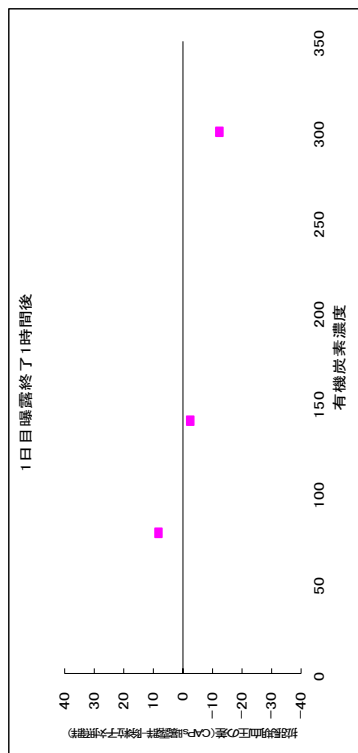


図 3.6.3-20 拡張期血圧と成分の相関③

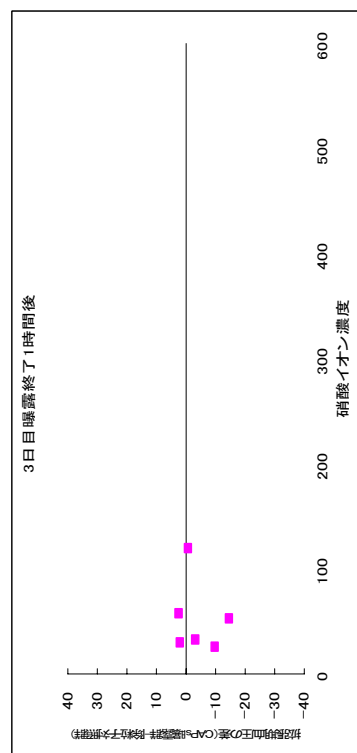
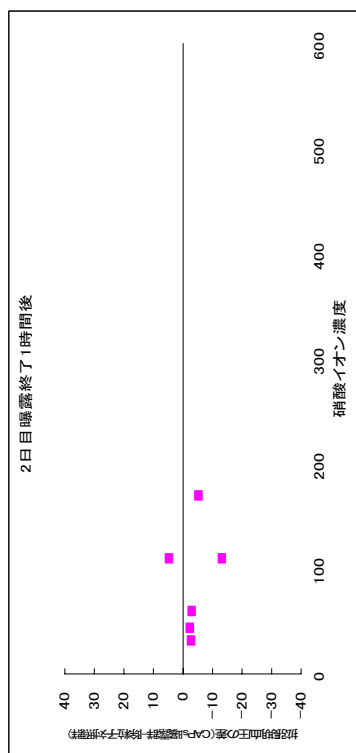
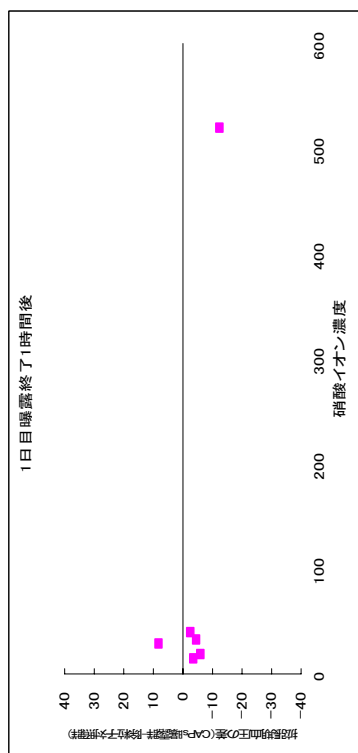


図 3.6.3-21 拡張期血圧と成分の相関④

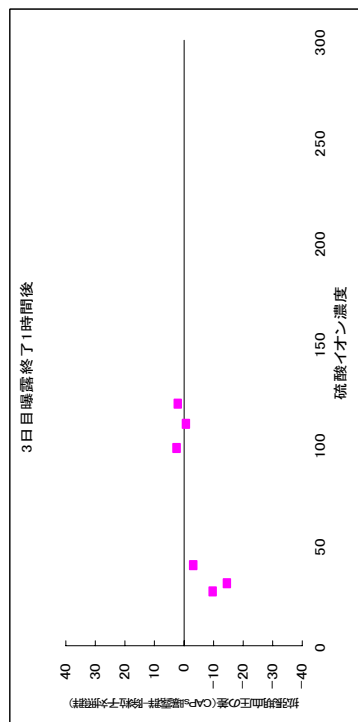
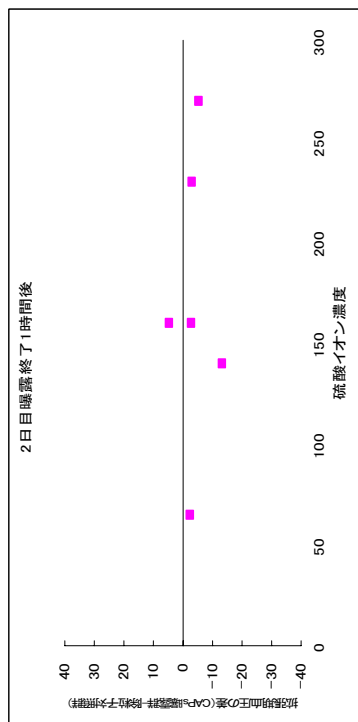
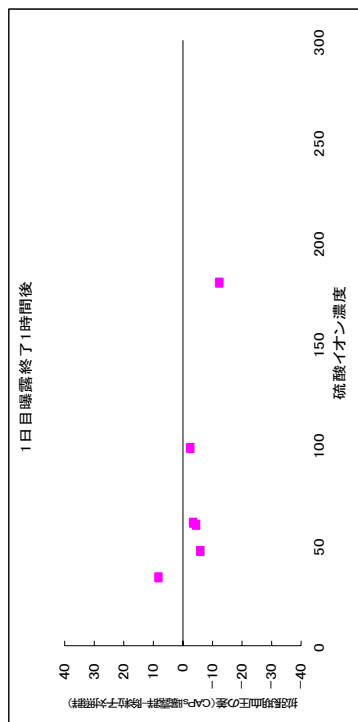


図 3.6.3-22 拡張期血圧と成分の相関⑤

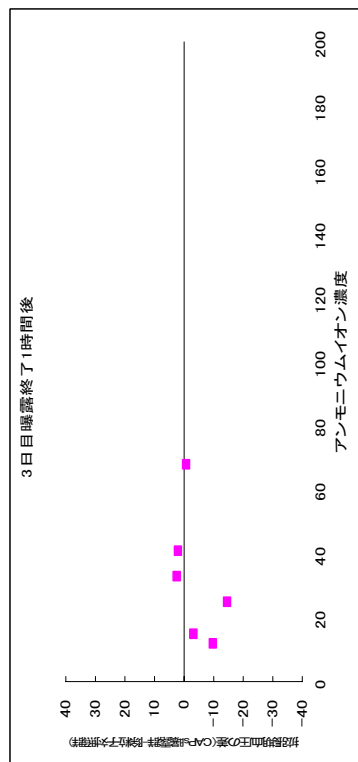
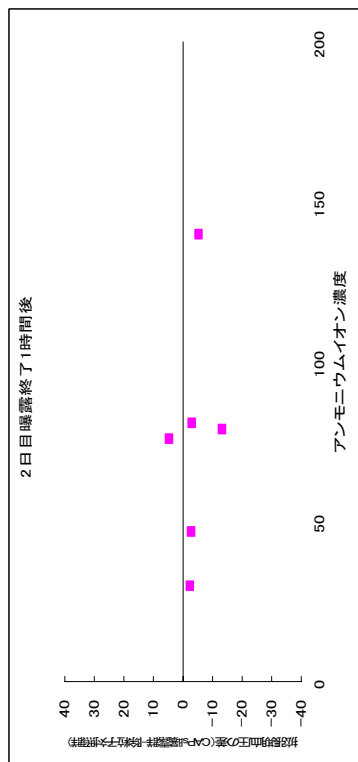
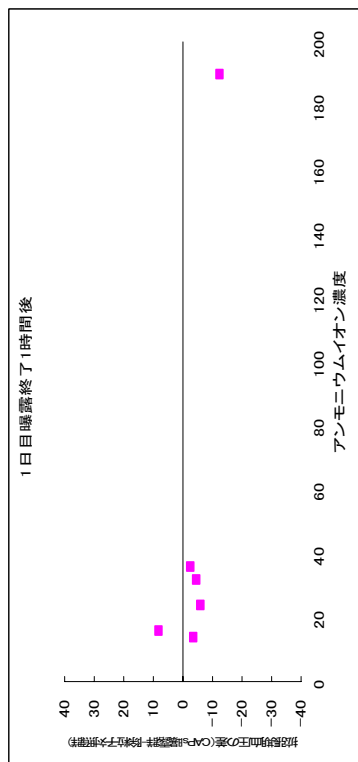


図 3.6.3-23 拡張期血圧と成分の相関⑥

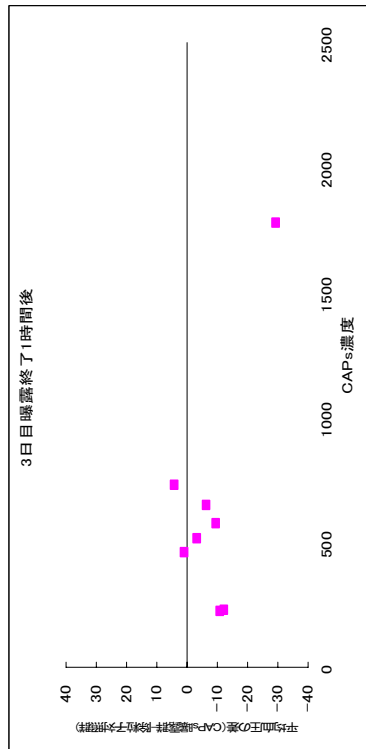
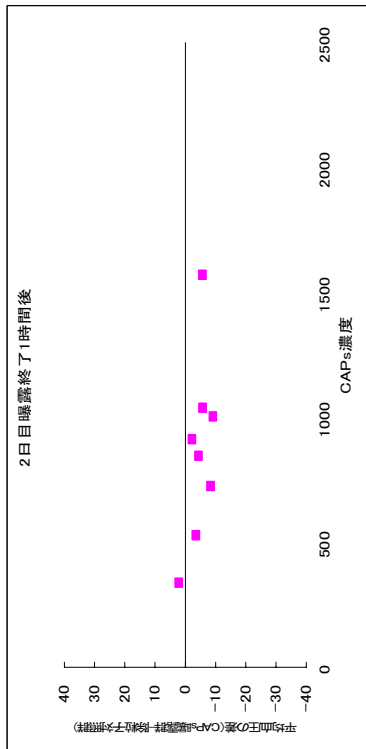
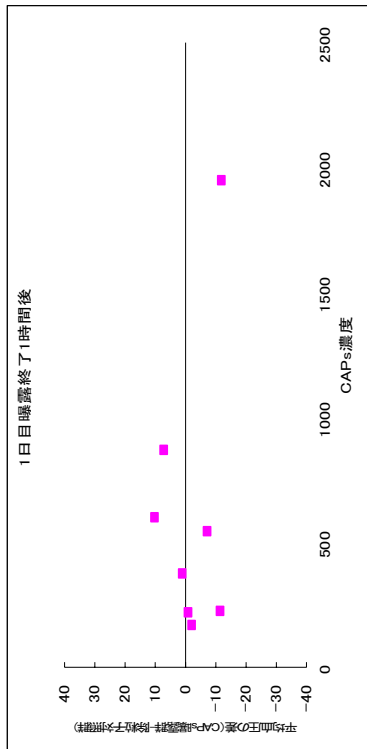


図 3. 6. 3-24 平均血圧と成分の相関①

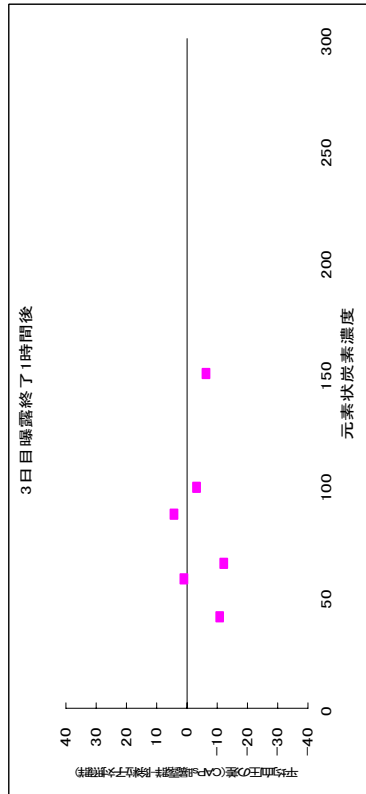
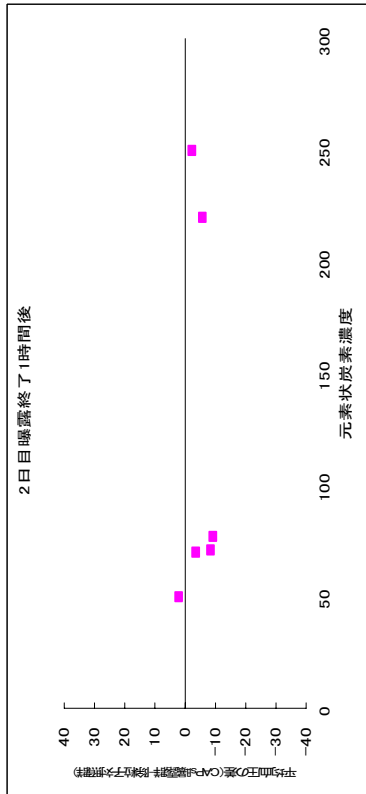
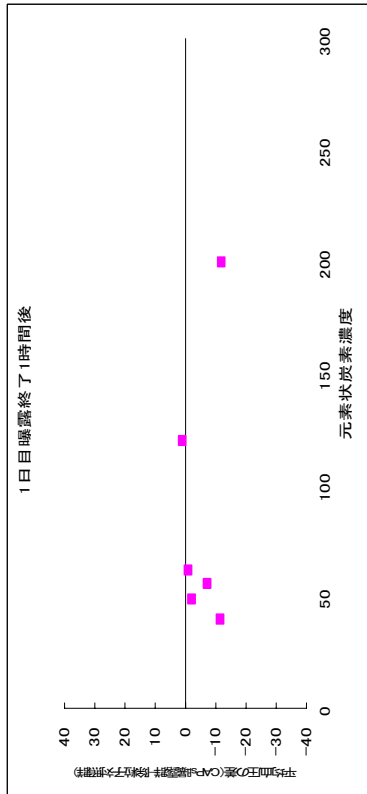


図 3. 6. 3-25 平均血圧と成分の相関②

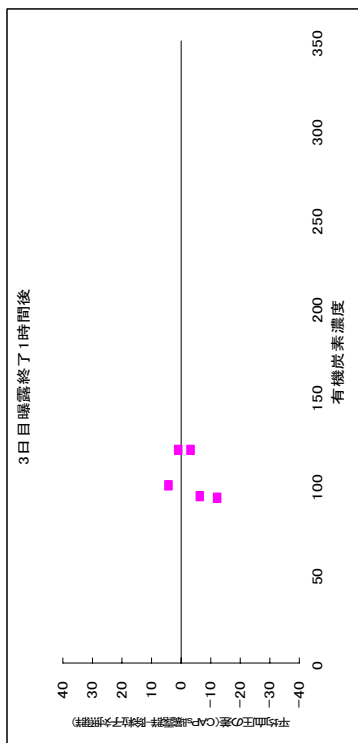
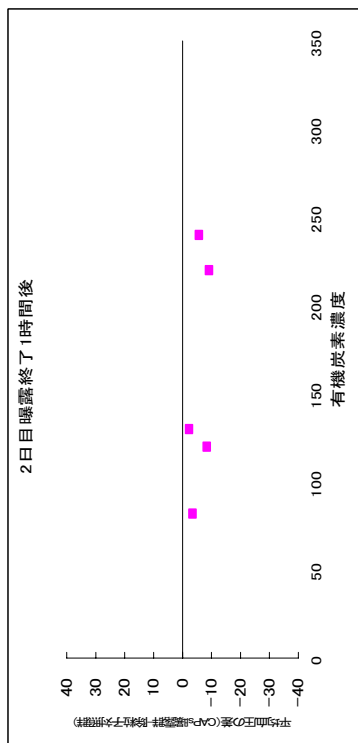
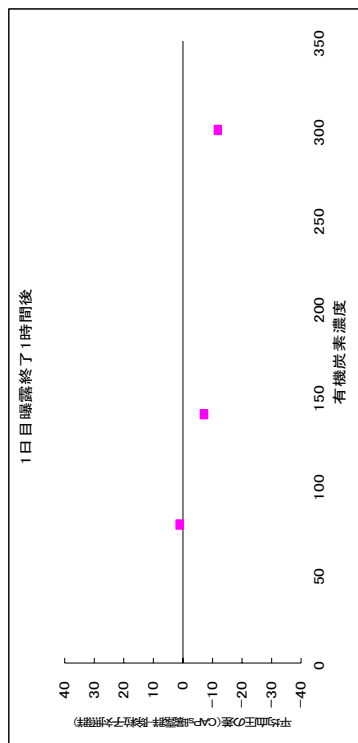


図 3. 6. 3-26 平均血圧と成分の相関③

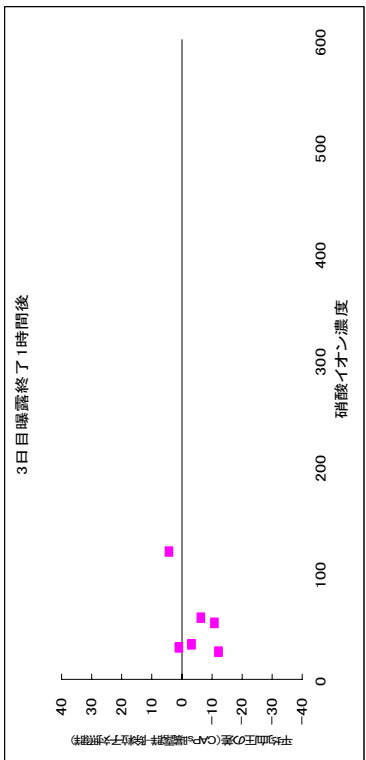
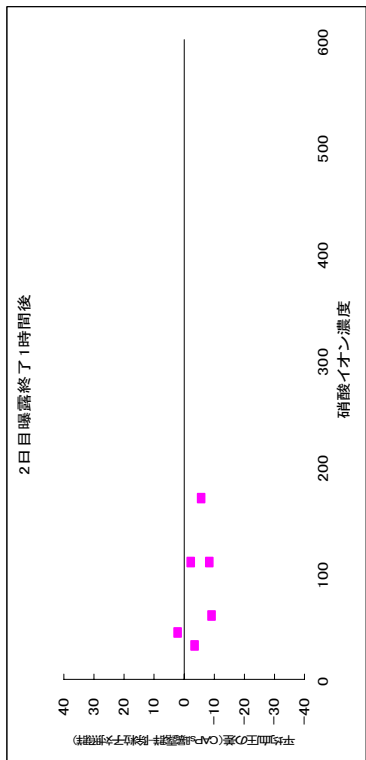
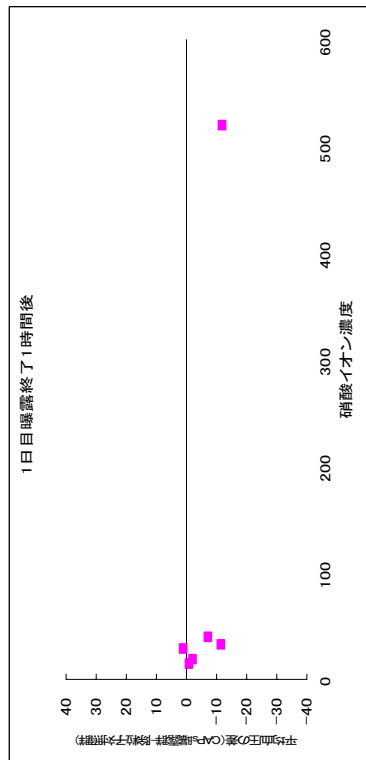


図 3. 6. 3-27 平均血圧と成分の相関④

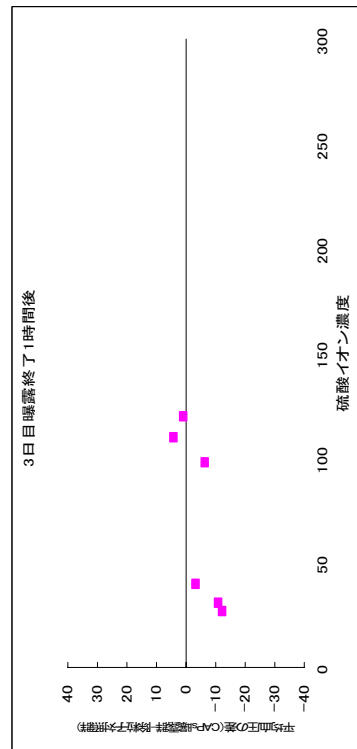
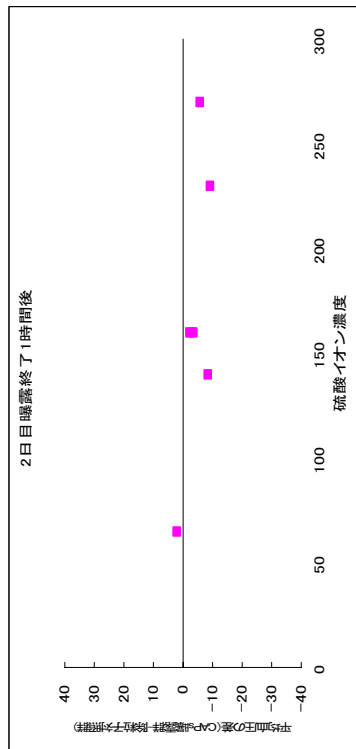
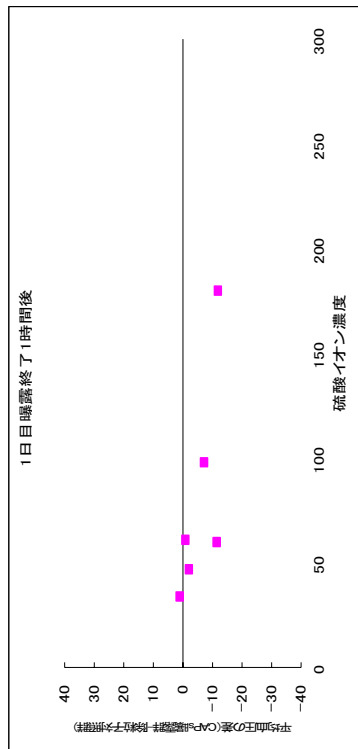


図 3. 6. 3-28 平均血圧と成分の相関⑤

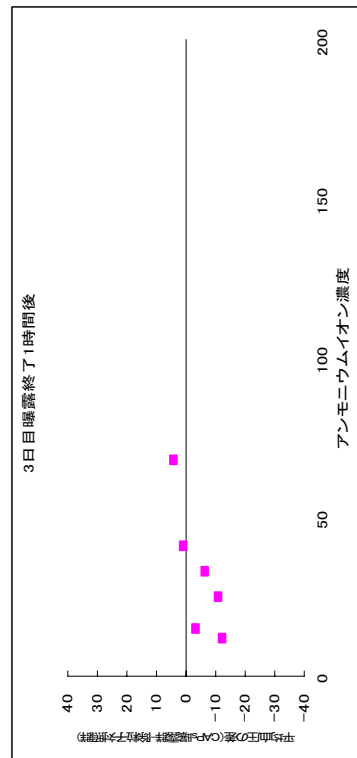
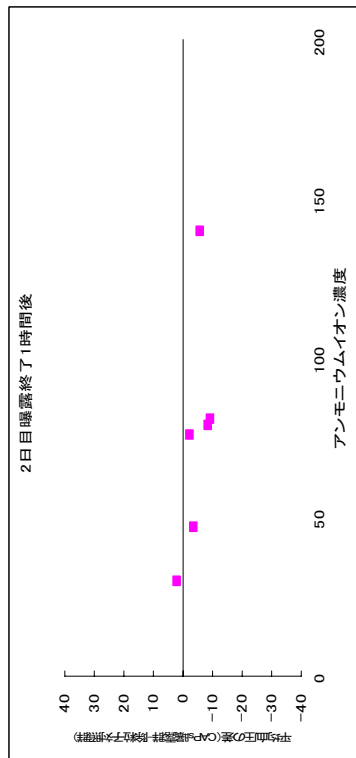
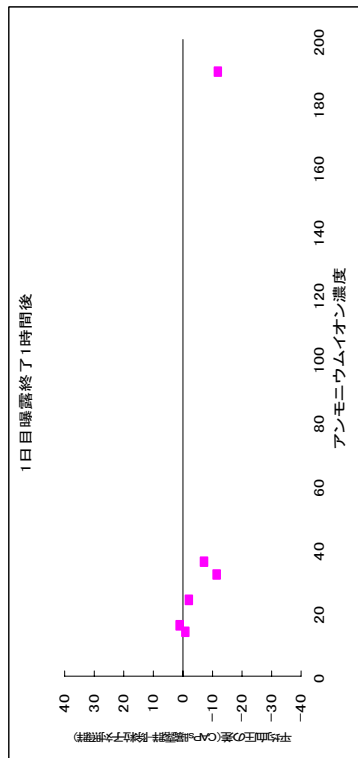


図 3. 6. 3-29 平均血圧と成分の相関⑥

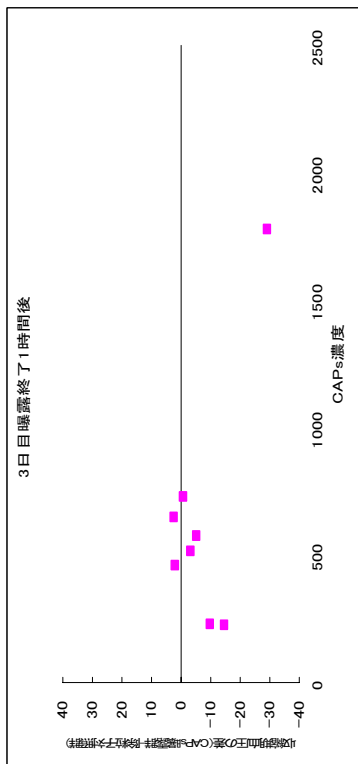
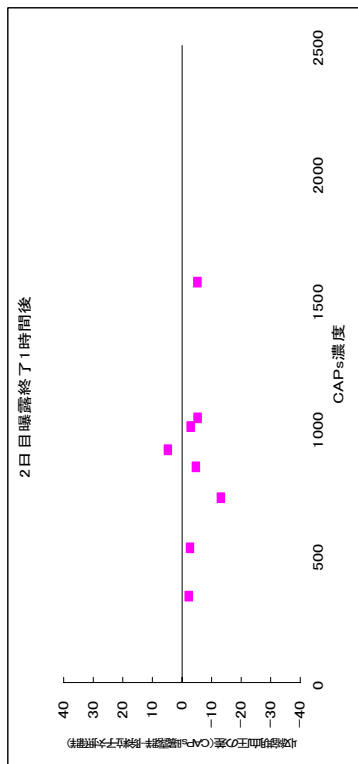
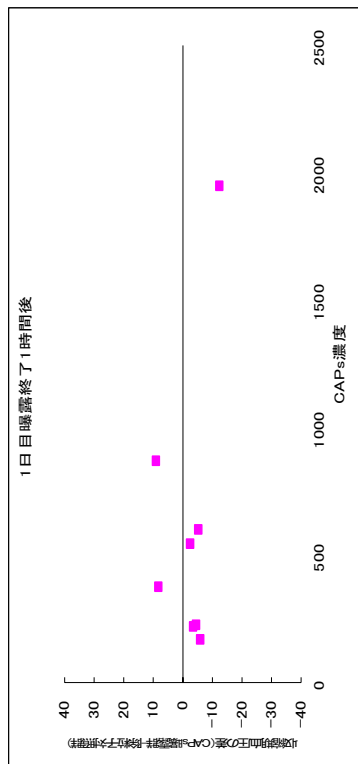


図 3.6.3-30 収縮期血圧と成分の相関①

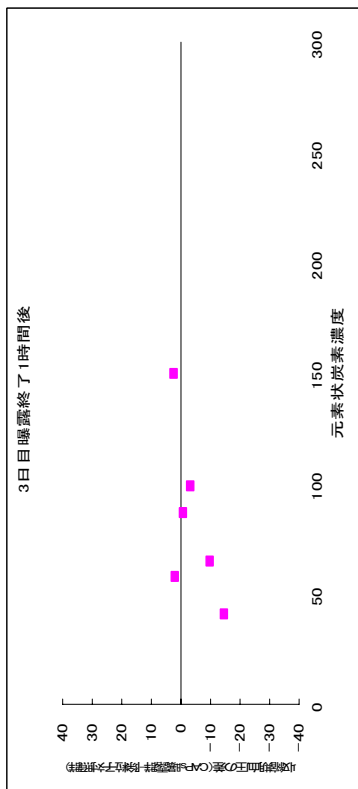
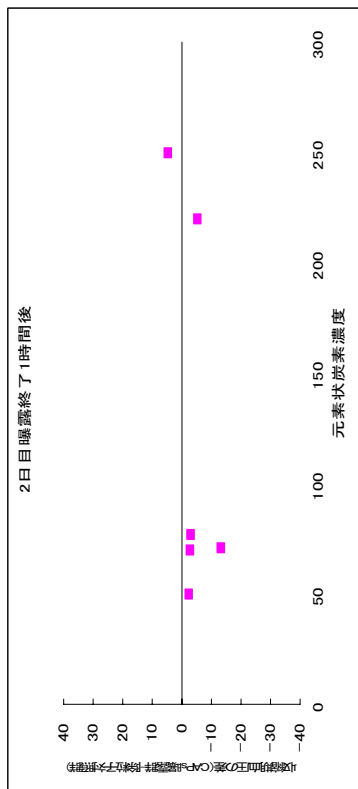
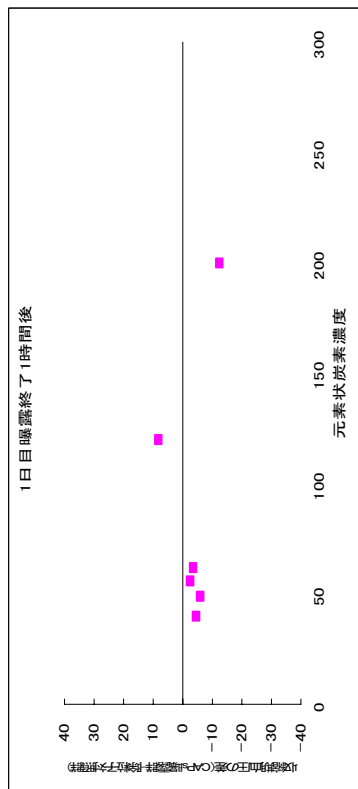


図 3.6.3-31 収縮期血圧と成分の相関②

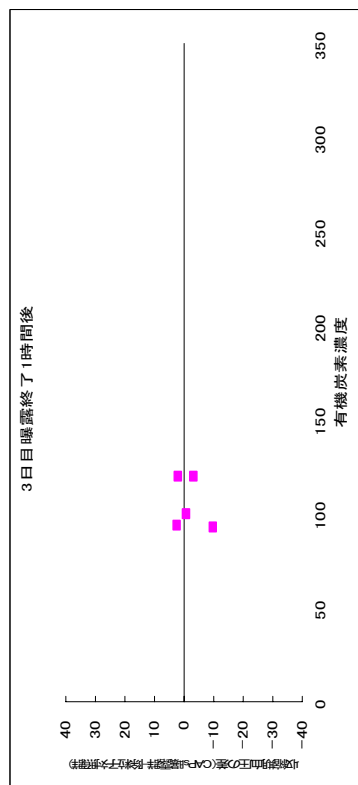
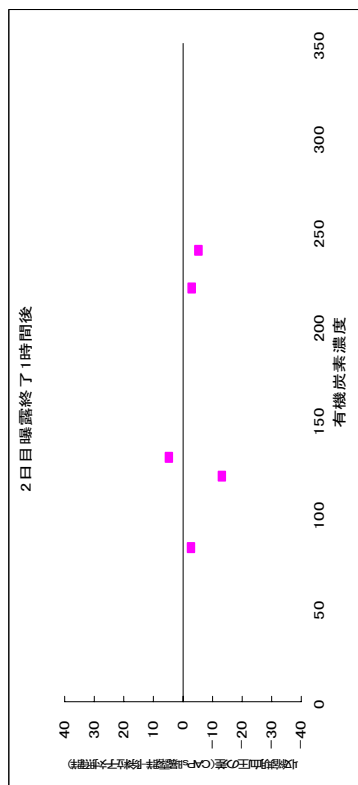
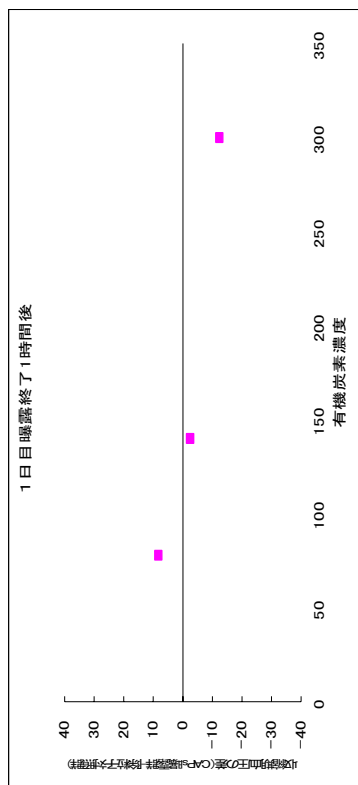


図 3.6.3-32 収縮期血圧と成分の相関③

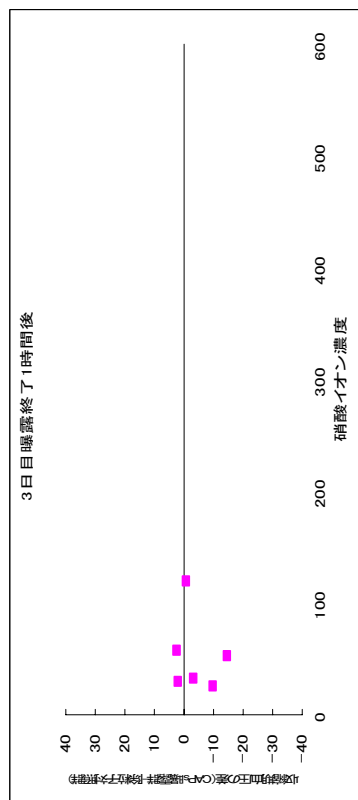
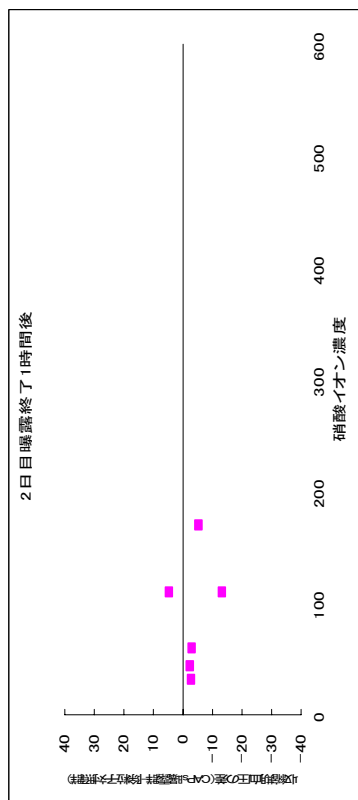
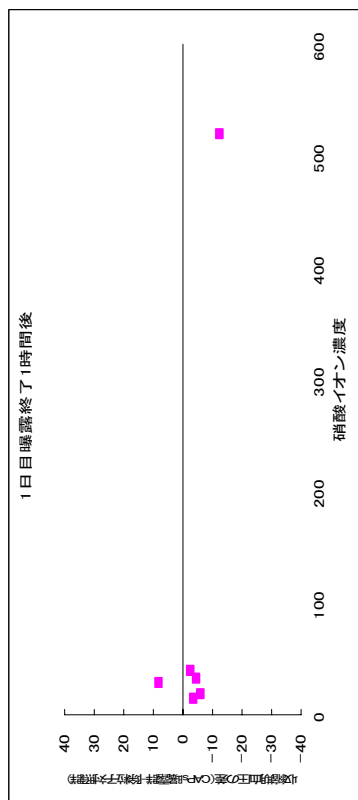


図 3.6.3-33 収縮期血圧と成分の相関④

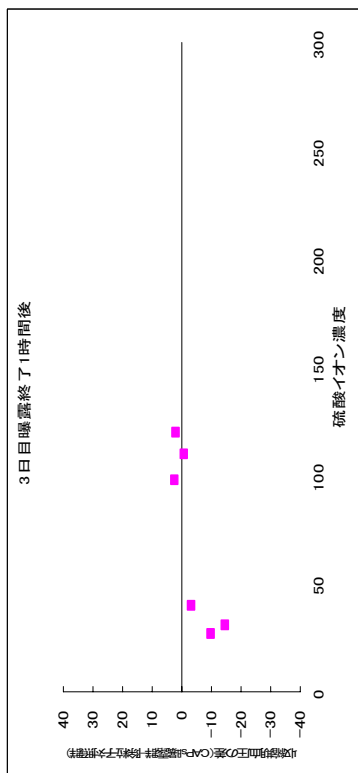
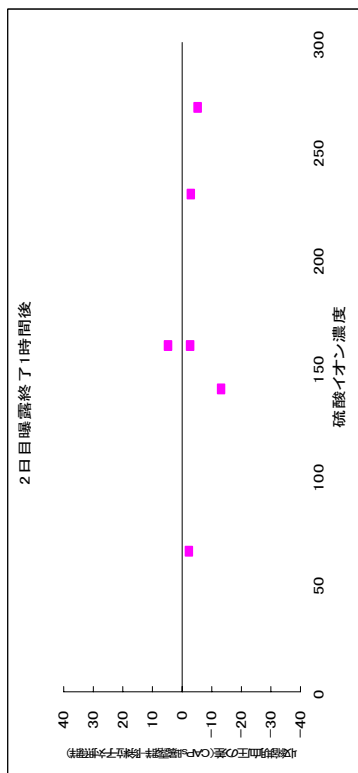
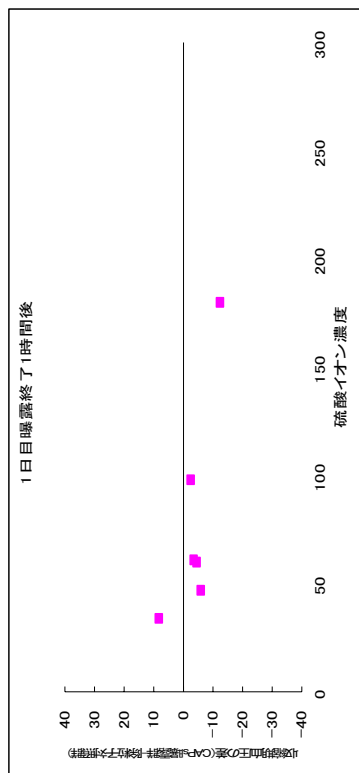


図 3. 6. 3-34 収縮期血圧と成分の相関⑤

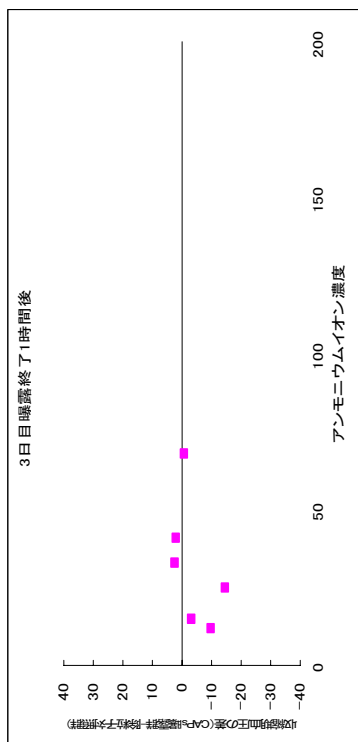
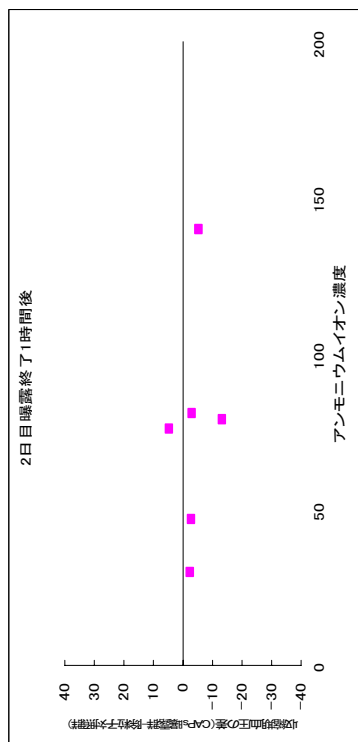
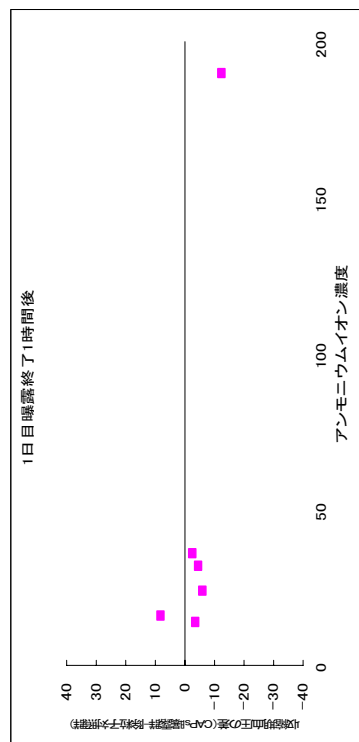


図 3. 6. 3-35 収縮期血圧と成分の相関⑥

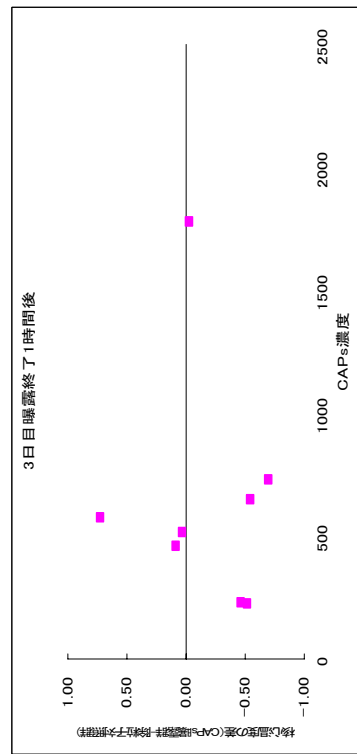
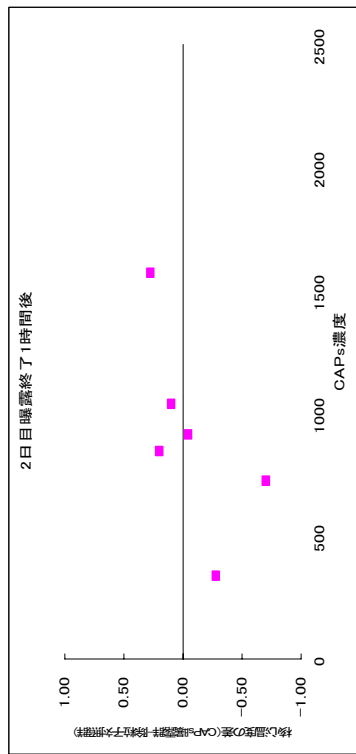
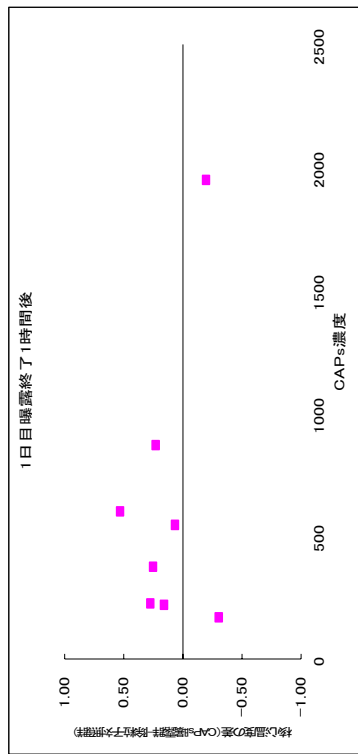


図 3. 6. 3-36 核心温度と成分の相関①

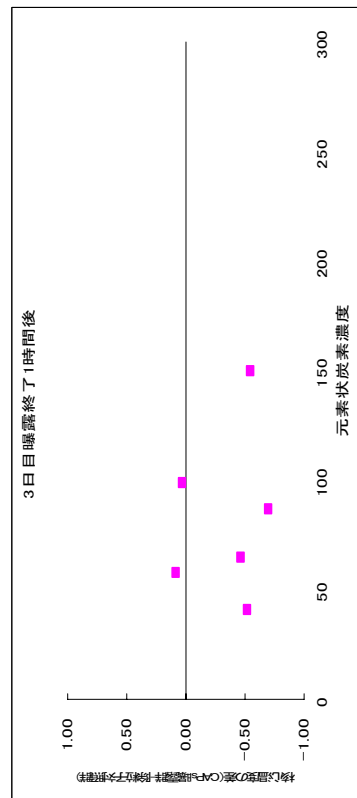
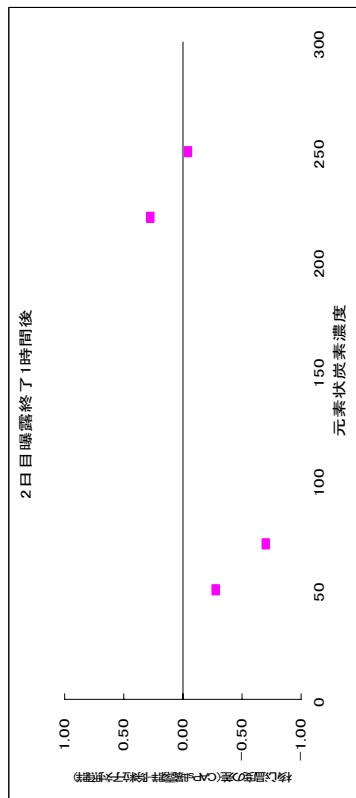
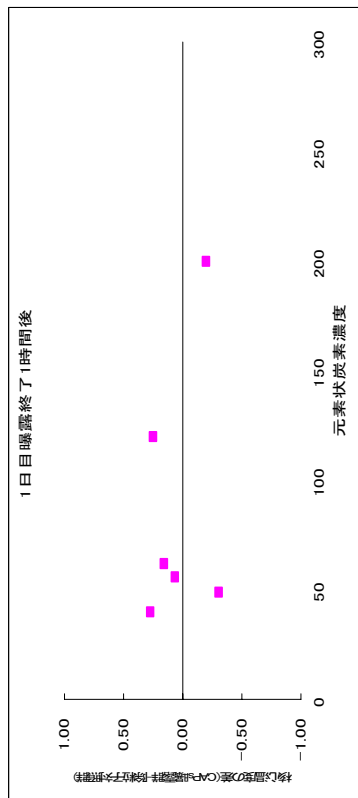


図 3. 6. 3-37 核心温度と成分の相関②

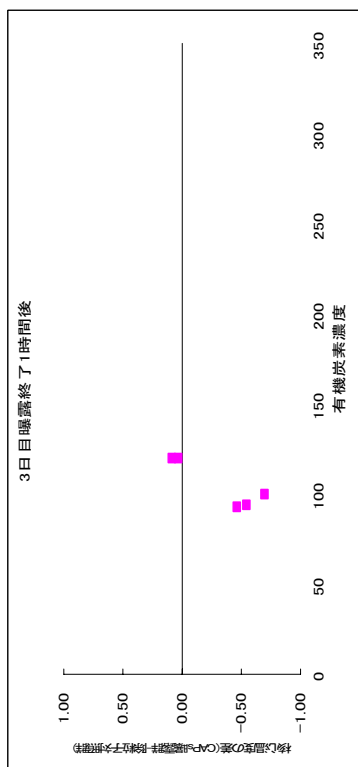
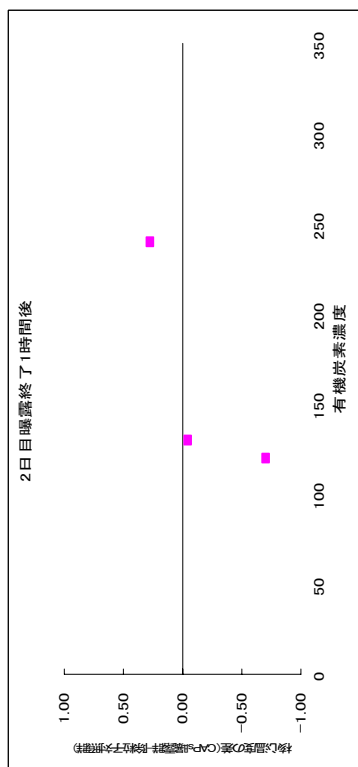
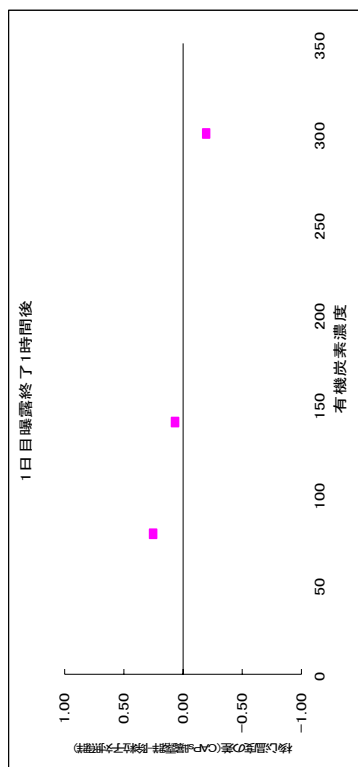


図 3.6.3-38 核心温度と成分の相関③

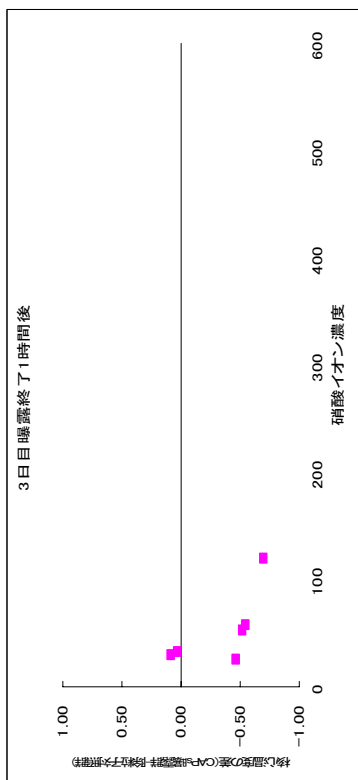
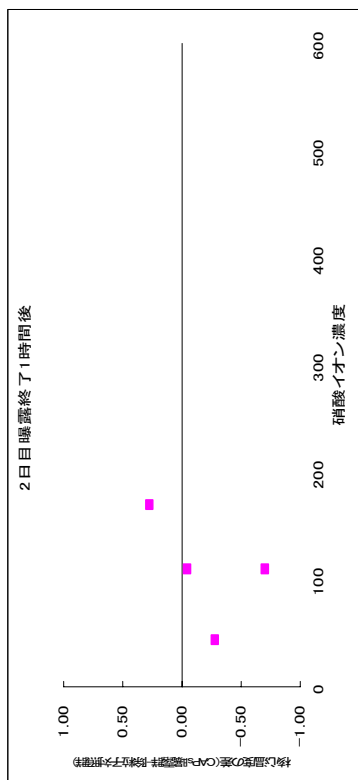
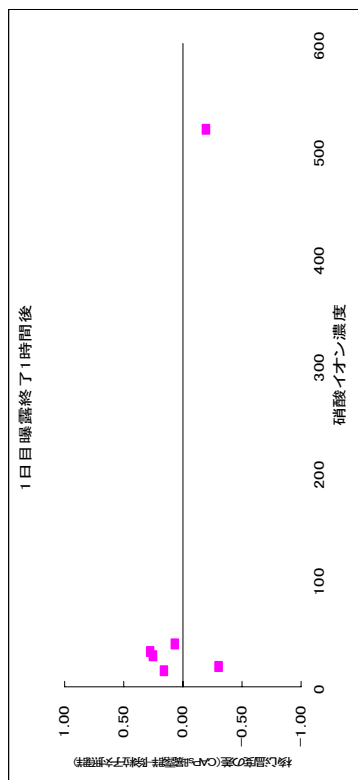


図 3.6.3-39 核心温度と成分の相関④

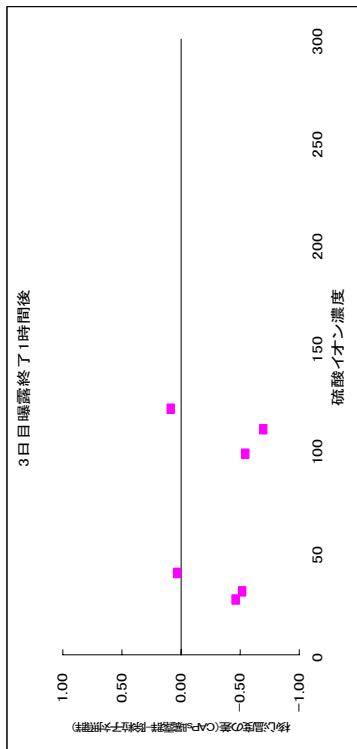
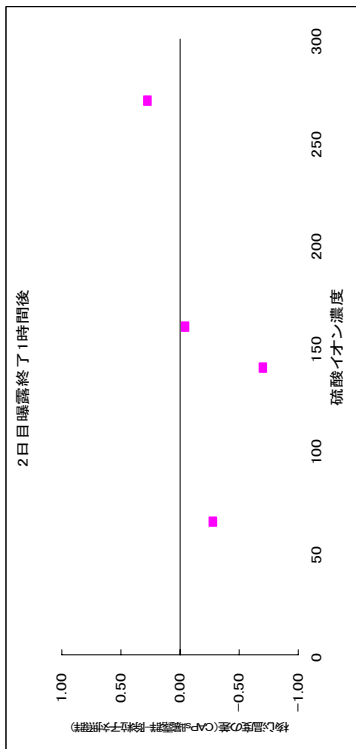
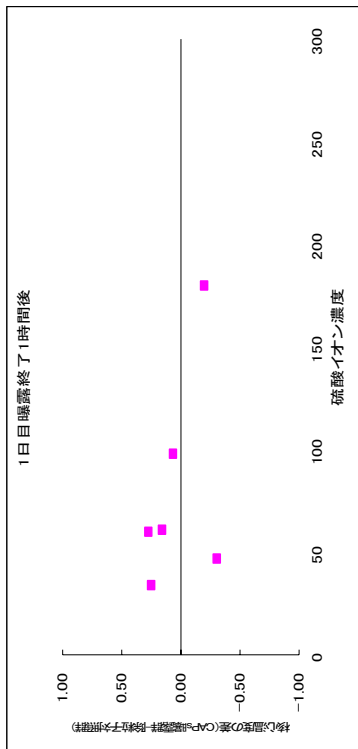


図 3. 6. 3-40 核心温度と成分の相関⑤

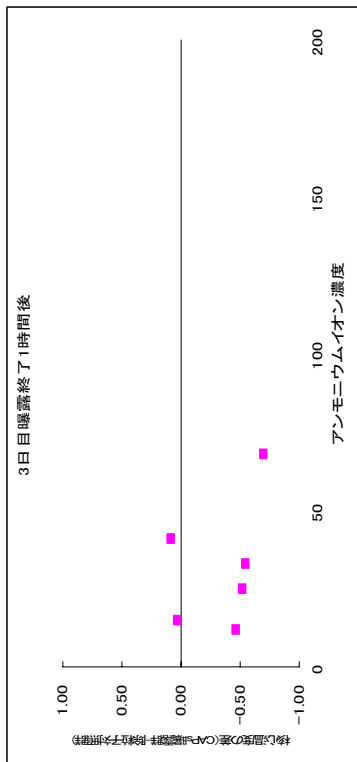
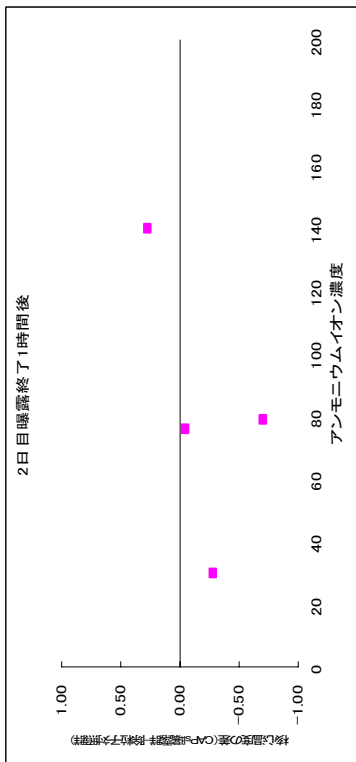
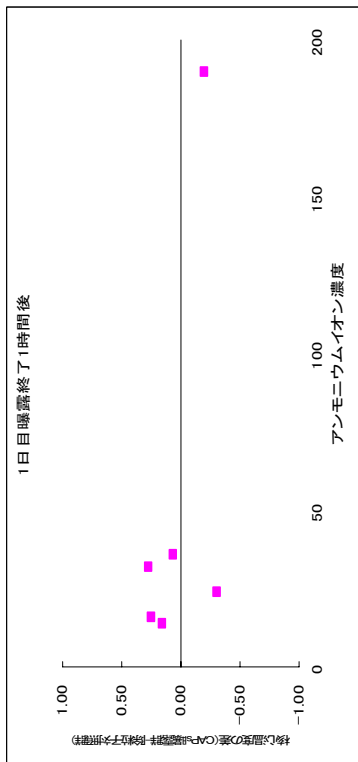


図 3. 6. 3-41 核心温度と成分の相関⑥