

(8) まとめ

第2期では、平成15年度から平成18年度まで、横浜市内に設置されたCAPs曝露システムを用いて、高濃度に濃縮した大気中PM_{2.5}の短期吸入曝露実験を実施した。

第2期においては、第1期における成果も踏まえつつ、PM_{2.5}曝露に対する高感受性と考えられる病態である肺の炎症・不整脈・高血圧や老齢に着目し、これらの病態等を持つ動物又は類似する病態を誘発させた動物を用いて、CAPs吸入曝露実験を用いた。

今回の実験で用いたCAPs曝露システムは、大気中PM_{2.5}を効率よく濃縮して小動物等に吸入曝露するために開発された装置であり、米国等での稼働状況及び国内での稼働上の問題点等を踏まえて設計・製作し設置した（今回導入したCAPs曝露システムの種類はThe Harvard Air Particle Concentrator (HAPC)）。

このシステムの濃縮特性について、濃縮率は実験日によって異なるが、動物曝露実験（平成15～18年度）を通じて概ね10～60倍程度（全体平均35倍）であった。また、濃縮率は粒径毎にやや異なり必ずしも一定ではなく、粒径0.1μm（100nm）以下の超微小粒子はほとんど濃縮されていないことから、同システムにより得られたCAPsは現実大気中PM_{2.5}を高濃度で濃縮したものはあるが、その粒径分布や成分構成は大気中PM_{2.5}と異なることに留意しておく必要がある。なお、今回の動物曝露実験において、湿度の影響により濃縮装置のスリットが詰まりやすくなるなど気象の影響も受けやすいことが確認され、欧米に比べて多湿である国内においてはCAPs曝露条件が不安定になりやすいものと考えられた。

このシステムを用いたCAPs吸入曝露実験は計4課題実施され、各課題ともに複数年（4年間）にわたり計6～8回実験を繰り返すことにより進められた。これらの実験結果の評価にあたっては、各実験回別にCAPs曝露と生体影響指標との関連性を検討するだけでなく、全実験回を統合し解析することとした。統計解析にあたっては、まず、CAPs曝露有無と各生体影響指標との関連性解析を行い、CAPsの吸入曝露により心機能又は呼吸機能に有意な変化が起こりうるのかどうかについて検討し、次に、CAPs曝露により有意な変化が認められた場合を中心に、CAPs曝露濃度と生体影響指標との傾向性の解析を行い、必要に応じてCAPs成分と生体影響指標との関連を調べた。

CAPs曝露が肺傷害に及ぼす影響に関しては、3課題で実施された。

課題1「マウスの細菌毒素による肺傷害に及ぼす影響及びメカニズム解明に関する研究」では、あらかじめ細菌毒素を気管内投与して肺の炎症を誘発したマウスにCAPsを曝露することにより、気管支肺胞洗浄液中の細胞性炎症指標である好酸球数が上昇し、また、同じく炎症の指標である好中球数も上昇する傾向が見られ、呼吸器に炎症を伴う場合にCAPsが炎症をさらに増悪させる可能性が示唆された。肺組織において好中球の浸潤を起こすサイトカインの変化も、好中球数の変化をほぼ説明しうるものであった。

課題3「高齢ラットの心機能に与える影響に関する研究」では、細胞数の上昇は認められていないものの、課題1と同様、CAPs曝露によって肺の炎症性サイトカインが上昇し、CAPsに曝露した肺で炎症性の変化が起きていたことが示唆された。

課題4「自然発症高血圧ラット（SHR）の呼吸・循環機能に及ぼす影響に関する研究」では、肺気流抵抗の上昇と肺の軽微な炎症が見られた。

課題1に関して、CAPsを吸入曝露した実験動物において気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞が増加することは、諸外国における研究においても報告されている[1]。CAPs曝露は、大気中の粒子を濃縮させたものを用いているため、いわゆる無菌状態での実験ではない。大気中に存在する細菌や真菌の成分など生物由来の粒子もCAPsとして濃縮されうることから、生物起源の成分により肺における好酸球の浸潤が起こり、かつ細菌毒素により浸潤が増悪された可能性もある。本実験条件下で好酸球数がどのような機序で肺胞腔内に浸潤するのか、あるいは好酸球を遊走させるエオタキシンなどの因子がどのように作用しているのかに関しては、今回の実験で明らかにすることはできなかったが、今後の検討課題である。

CAPs 曝露が循環機能に及ぼす影響に関しては、3 課題で実施された。

課題 2 「キニジン投与モルモットの心電図変化に与える影響に関する研究」では、あらかじめ CAPs を吸入曝露したモルモットに、不整脈を誘発する薬剤であるキニジンを麻酔下で投与して、キニジンの効果が CAPs 吸入曝露により増強されるか否かに焦点を当てて研究が進められた。キニジンを投与したモルモットにおいて、CAPs 曝露は心拍数を上げる傾向を示し、また心拍数で補正した QT 間隔が減少する傾向があった。モルモットにおける心電図の測定は麻酔下で行われたため、非麻酔下における効果は不明であるが、CAPs 曝露濃度が高い時に実施された実験においては、比較的明瞭な傾向が認められていることから、CAPs 曝露が不整脈誘発に何らかの影響を与えている可能性は否定できない。

課題 3 「高齢ラットの心機能に与える影響に関する研究」と課題 4 「自然発症高血圧ラット (SHR) の呼吸・循環機能に及ぼす影響に関する研究」では、それぞれ用いた動物の週齢や系統が異なり、また心電図データの取得方法に違いがある（前者の実験では心電図のモニターにワイヤレスのテレメーターを用いているのに対し、後者では埋め込み式の電極から直接データを取り込んでいる）ものの、ともにラットを用いて CAPs 曝露による心電図変化を調べるという方法は類似している。課題 3 では、CAPs 曝露後に心拍数が上昇する傾向が見られ、また、課題 4 においては、CAPs 曝露中に副交感神経活動の指標である HF 成分の軽度の増加と、それに伴うと考え得る肺気流抵抗の上昇と心拍数の低下傾向がみられたことから、CAPs 曝露によりラットの自律神経系に変調をきたした可能性は否定できない。なお、動物が吸入曝露チャンバー内の環境におかれること自体が血圧低下に繋がっており、CAPs を曝露することによる心拍数の低下をサーカディアンリズムによる変化の増減の差としてとらえる点も考慮すべきことから、呼吸器に沈着した CAPs が心拍数の変化にどの程度の影響を及ぼしているかどうか、今回の実験結果から推測することは難しい。

心拍数変化に着目してこれら 3 課題の結果を見ると、CAPs を曝露したモルモットに麻酔下でキニジンを投与した実験（課題 2）では CAPs 曝露後に心拍数が上昇する傾向を示し、高齢ラットを用いた実験（課題 3）では CAPs 曝露後に心拍数が上昇する傾向が見られ、無麻酔下で自律神経系が完全に機能している状況下において心電図を測定した SHR の実験（課題 4）では CAPs の曝露中に副交感神経系が優位となり心拍数の減少が観察され、曝露終了後に心拍数が上昇する傾向が見られた。欧米における CAPs 吸入実験では、CAPs 曝露により心拍数が低下したとの報告と増加したとの相反する報告もなされている。これらを踏まえると、今回の実験のみをもって CAPs 曝露中に心拍数を減少させる効果があるかどうかを明言することは困難であるが、CAPs の吸入曝露により循環機能に何らかの変化が生じることは否定できないと考えられる。

以上をまとめると、第 2 期の CAPs 曝露システムを用いた実験結果から、CAPs 曝露が細菌毒素による肺の炎症を増悪しうることや、明確な変化ではないものの CAPs 曝露が循環機能に影響を及ぼしうることを示唆された。

引用文献

- 1 Ghio AJ, Huang YC. Exposure to concentrated ambient particles (CAPs): a review. . *Inhal Toxicol* 2004;16:53-59.