

## 光化学オキシダントの体内動態について

光化学オキシダントのうち、オゾン(O<sub>3</sub>)の吸入曝露における体内動態に関しては、U.S. EPA “Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants”, 2013（以下、U.S. EPA 2013）において取りまとめが行われている。以下、その概要を示す。

### 1. ヒトにおける呼吸器系の構造

ヒトの呼吸器系は大きく3つの領域に分けることができる（図1）。①鼻及び口から咽頭までの領域、②気管から気管支までの領域、③細気管支から肺胞までの領域、である。このうち①が上気道、②③が下気道を構成している。

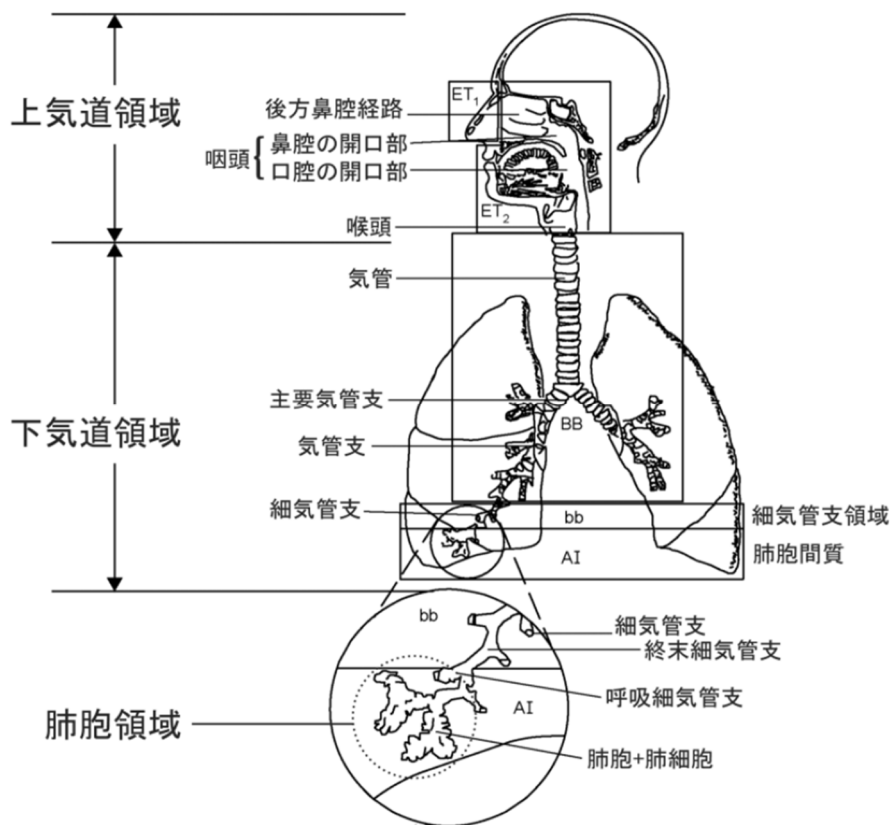


図1 ヒトにおける呼吸器系の構造<sup>1</sup>

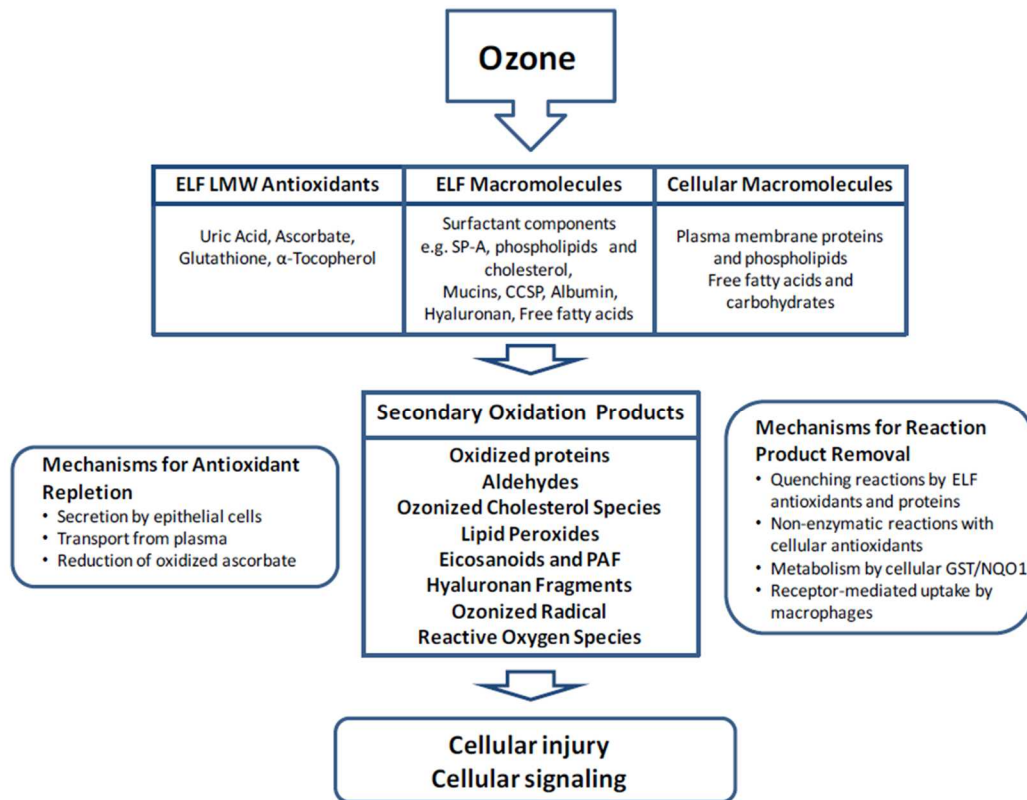
<sup>1</sup> ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3). および U.S. EPA “Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants”, 2013.にもとづき一部改変

1 気道の断面は、内腔面側から上皮細胞、基底膜、平滑筋細胞が並ぶ層状の組織構造をして  
 2 おり、気道上皮は脂質、タンパク質、抗酸化物質、ムコ多糖類などを含む気道上皮被覆液  
 3 (ELF : extracellular lining fluid) に覆われている。ELF は気道の位置によりその成分や厚み  
 4 が変化し、鼻腔から気管および気管支までの領域では肺胞領域よりも ELF が厚いことが知  
 5 られている。

6

7 2. O<sub>3</sub>と気道上皮被覆液 (ELF) 成分の反応

8 吸入された O<sub>3</sub> は ELF に含まれる脂質や抗酸化物質、細胞膜に含まれる脂質やタンパク質  
 9 などの物質を基質とし、二次酸化生成物としてアルデヒドやペルオキシドなどの酸化物を  
 10 生成する (図 2)。図 3 には、二次酸化生成物を形成する反応の一例として、O<sub>3</sub> が多価不飽  
 11 和脂肪酸の二重結合と反応し、Criegee の O<sub>3</sub> 分解メカニズムにより、安定で反応性の低いオ  
 12 ズニド、アルデヒド、ヒドロペルオキシド反応生成物を形成する反応を示す。ELF 中の各成  
 13 分と O<sub>3</sub> との反応速度、及び生成物の反応性には違いがあり、全体としては尿酸、アスコル  
 14 ビン酸は、グルタチオン、タンパク質、脂質よりも O<sub>3</sub> との反応性が高いことが示唆されて  
 15 いる。



16

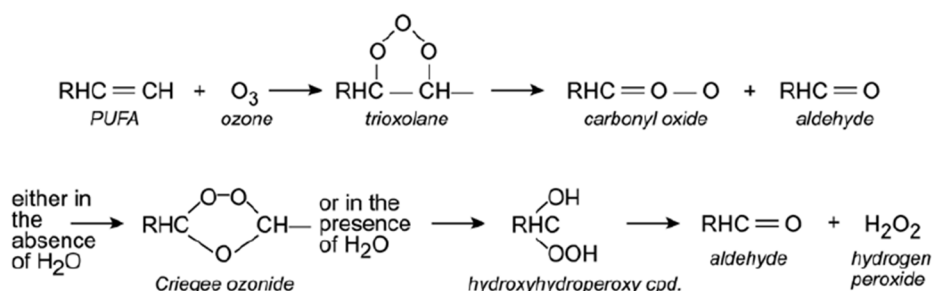
17 注 : LMW : Low molecular weight, CCSP : Clara cell secretory protein, SP-A : Surfactant Protein-A, PAF : Platelet  
 18 activating factor。O<sub>3</sub> は ELF の成分と反応し、細胞傷害や細胞シグナル伝達を引き起こす可能性のある反応  
 19 生成物を生成する。

20

図 2 二次酸化生成物を形成する気道 ELF と O<sub>3</sub> の相互作用の詳細<sup>2</sup>

<sup>2</sup> 出典 : U.S. EPA (2013)

1 O<sub>3</sub> との反応により生成する二次酸化生成物は組織に浸透し、細胞傷害や、細胞シグナル  
 2 伝達の増大または障害につながる可能性がある。ELF は肺胞に向かうにつれて厚さが徐々に  
 3 に減少するため、O<sub>3</sub> またはその反応生成物が上皮細胞に到達するための距離は短くなる。  
 4 ELF の厚さが肺胞領域において極めて薄くなると、O<sub>3</sub> は上皮細胞と直接の相互作用を起こ  
 5 す可能性がある。



6  
7  
8  
9

注：すべての二次反応生成物を示しているわけではない。

図 3 O<sub>3</sub> と多価不飽和脂肪酸との反応の例<sup>3</sup>

10 3. O<sub>3</sub> 曝露から健康影響が生じるまでの経路

11 図 4 は、O<sub>3</sub> 曝露 (exposure) から吸入を介して健康影響の発現に至るまでの O<sub>3</sub> またはその  
 12 反応生成物の経路を示している。O<sub>3</sub> 曝露とは、一定時間、一定濃度の O<sub>3</sub> にヒトまたは動  
 13 物が曝されることであり、「曝露=濃度×時間」で示される。ヒトや動物が曝露される一定  
 14 量の空気中に存在する O<sub>3</sub> の量を曝露濃度と呼ぶ。O<sub>3</sub> 曝露により、ある量の O<sub>3</sub> が標的領域  
 15 に入ることになる。吸入により O<sub>3</sub> が気道に入った最初の時点で測定される O<sub>3</sub> 量が吸入用  
 16 量 (inhaled dose) である。これは気道表面における O<sub>3</sub> の量または割合であり、実質的に「濃  
 17 度×時間×分時換気量 (呼吸数×一回換気量)」で示される。気道表面に存在する O<sub>3</sub> は、ELF  
 18 と接触し、気相と ELF の界面を通過した O<sub>3</sub> が正味用量 (net dose) として測定される。最終  
 19 的に、O<sub>3</sub> や ELF の成分と反応した生成物が上皮組織まで到達した量が O<sub>3</sub> の組織用量 (tissue  
 20 dose) となる。組織用量は、組織と反応可能な O<sub>3</sub> またはその反応生成物の量であるが、測  
 21 定が困難であるため、組織用量の代用として、曝露濃度や正味用量、吸入用量が用いられる。  
 22

<sup>3</sup> 出典：U.S. EPA. Air Quality Criteria For Ozone and Related Photochemical Oxidants (Final Report, 2006). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-05/004aF-cF, 2006.

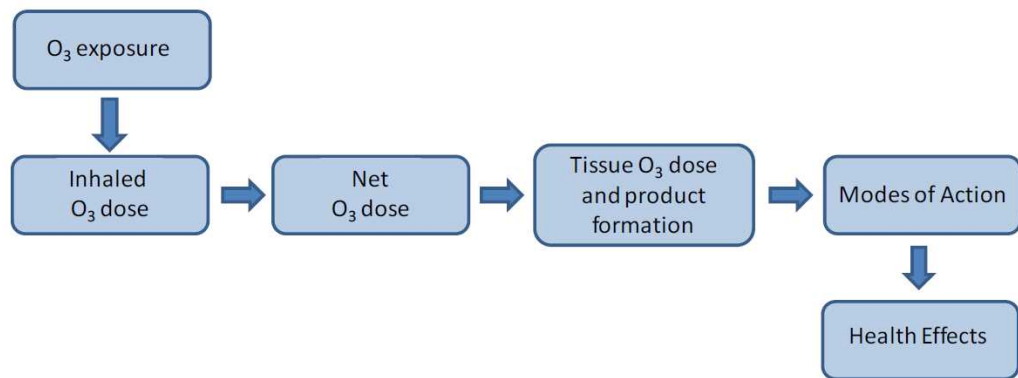


図 4 O<sub>3</sub>曝露から健康影響が生じるまでの経路<sup>4</sup>

#### 4. 気道における O<sub>3</sub> の分布

上気道における局所的な O<sub>3</sub> の量は部位特異的であり、鼻腔においては鼻の解剖学的構造、鼻汁の組成、換気と気流のパターンに依存する。下気道においても、経路長が短くなると局所的に O<sub>3</sub> 量が大きくなる可能性があり、気道全体の O<sub>3</sub> 量が健康影響の予想されないレベルであっても、局所領域では平均よりもかなり高い量で曝露され、その結果、局所的な損傷に至る可能性がある。実験的研究およびモデル研究では、O<sub>3</sub> 濃度は気管から気管支領域末端に向かうに従って徐々に減少し、その後、肺泡領域で急速に減少することが示唆されている。一方、組織における O<sub>3</sub> 量は気管で少なく、終末細気管支と肺小葉中心領域で最大に増加し、その後、肺泡領域で急速に減少する。

#### 5. 呼吸パターンによる O<sub>3</sub> 吸入量の変化

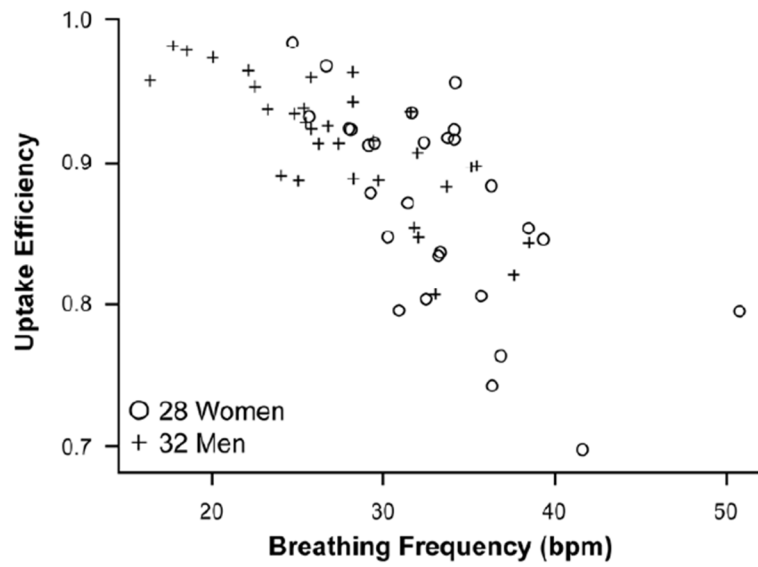
呼吸器全体での O<sub>3</sub> の吸収効率（吸入された O<sub>3</sub> の総量に対して、吸収された O<sub>3</sub> の割合として表される）は、O<sub>3</sub> 曝露濃度、曝露時間、呼吸パターンなど多くの変動要因に依存する。

身体活動の増加は、鼻呼吸から口鼻両方での呼吸への切り替えを引き起こし、一回換気量と呼吸数を増加させることで分時換気量を増加させる。分時換気量の増加により O<sub>3</sub> の吸入量並びに肺深部へ到達する O<sub>3</sub> の割合が増加し、O<sub>3</sub> 吸収効率が増加する。

分時換気量が一定の場合においては、O<sub>3</sub> の吸収効率は一回換気量の増加により増加し、呼吸数の増加により減少する（図 5）。

上記の呼吸パターン以外に、個体間差異も O<sub>3</sub> の吸収効率に影響を与える最も大きな変動要因の一つである。この個体間差異の大部分は、気管支体積と表面積の差に起因する。

<sup>4</sup> 出典：U.S. EPA (2013)



1

2 注：被験者は呼吸マスクを介して 250ppb の O<sub>3</sub> を経口的・経鼻的に吸入した。吸収効率は呼吸数 ( $r = -0.723$ ,  
 3  $p < 0.001$ ) および一回換気量 (図示せず ;  $r = 0.490$ ,  $p < 0.001$ ) とよく相関していた。

4 図 5 総 O<sub>3</sub> 吸収効率と 30 L/min の分時換気量あたりの呼吸数の関係<sup>5</sup>

<sup>5</sup> 出典：Ultman J, Ben-Jebria A, Arnold S. 2004. Uptake Distribution of Ozone in Human Lungs: Intersubject Variability in Physiologic Response. Research Report 125. Boston, MA:Health Effects Institute.