

光化学オキシダントの短期曝露による循環器系への影響、代謝系への影響、
神経系への影響及び遺伝子障害性に関する定量評価に資する信頼できる
人志願者実験知見のとりまとめ結果（案）

1. 人志願者実験概要

人志願者実験とは、実験への協力に同意した志願者（被験者）に対して、曝露チャンバー等の器具により、制御された濃度にて調査対象物質を一定時間曝露し、調査対象物質の人への直接的な影響を評価する研究である。

オゾン（ O_3 ）の人志願者実験において、 O_3 の吸入曝露による影響の大きさは、① O_3 の曝露濃度、②曝露時の分時換気量、③曝露時間、で表される O_3 吸入量に依存する。

②曝露時の分時換気量については、被験者が安静条件下、あるいは運動条件下で曝露されるのかにより規定される。安静条件下では、着席した状態で、運動条件下では、設定された強度での運動をエルゴメーターやトレッドミル等で行いながら曝露を受けるのが一般的である。運動強度の指標としては、主に分時換気量（単位 L/min）又は体表面積当たりの分時換気量（単位 L/min/m²）が用いられているが、最大酸素摂取量やエルゴメーターのワット数等を用いる場合もある。運動のパターンについては、曝露中連続的に運動を行う連続運動と、運動と休憩を繰り返す間欠運動がある。運動強度や運動時間は研究により異なる。

③曝露時間については、1日の曝露時間が1時間未満の短時間のものから最長10時間までのものがある。

これまでの O_3 の人志願者実験の結果、被験者の健康状態や喫煙歴、年齢等が O_3 の健康影響評価において重要であることが明らかとなってきた。したがって、こうした被験者特性に関する情報の記載がない知見については、結果の解釈に注意を要する。

2. 光化学オキシダントの短期曝露による循環器系への影響、代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性について人志願者実験において調査されている影響評価指標

第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示した収集・整理方法に基づいて収集・整理した科学的知見のうち、人志願者実験分野において、循環器系への影響、代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性を調査した研究は、いずれも短期の O_3 曝露による影響を調査した研究である。循環器系への影響については、血圧、心拍変動、凝固線溶系マーカー等についての知見が得られている。また、代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性に関する指標を調査した知見が得られている。知見数を影響の分類ごとに、表1に示す。曝露の指標としては、曝露時間、曝露濃度、分時換気量の組み合わせで主に表される。循環器系への影響に関する知見の数は25報、代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性に関する知見が9報得られた。

37

38 表 1 オゾンの短期曝露による循環器系への影響、代謝系への影響、神経系への影響、
39 遺伝子障害性に係る人志願者実験知見における主な影響の指標と知見数

影響	循環器系への影響	代謝系への影響、神経系への影響、 遺伝子障害性
曝露指標	曝露時間（数時間の単回曝露）×曝露濃度× 分時換気量（安静、運動）の組み合わせ	
影響指標	血圧、心拍変動、凝固線溶系マーカー等の各種指標のレベルや変化率ないし清浄空気曝露時からの変化量等	代謝系、神経系、遺伝子障害性に関する指標のレベルや変化率ないし清浄空気曝露時からの変化量
知見数	25 報	9 報

40

41 以下、第 2 回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「光化学オキシダントの健康
42 リスクに関する定量評価について（案）」に示した考え方にに基づき抽出した信頼できる科
43 学的知見の内容を、影響指標ごとにとりまとめた。

44 なお、血液中の炎症マーカー（全身性炎症）を調査した研究に関しては、そのほとんどが
45 気管支肺胞洗浄液（BALF）中の炎症マーカー等、呼吸器系への影響との関連と合わせて調
46 査したものであったことから、それらについては呼吸器系への影響の資料に掲載した。

47

48 3. 循環器系への影響に関する知見の整理結果

49 本資料では、人志願者を対象に、血圧や心拍変動、心電図波形等への影響、血液中の凝固
50 線溶系マーカーやその他の血液生化学的な影響を調査した研究等を循環器系への影響を調
51 査した研究として整理した。

52

53 3.1. 血圧や心拍変動、心電図波形等への影響

54 血圧や心拍変動、心電図波形等への影響を調査した研究の概要を表 2 に示す。血圧は、
55 血管機能への影響を評価する指標であり、主に用いられている指標は、収縮期血圧、拡張期
56 血圧であり、血流依存性血管拡張反応等のその他指標を調査した研究もある。心拍変動
57 （HRV）は、自律神経機能への影響を評価する指標であり SDNN¹、rMSSD²、HF³、LF⁴、LF/HF
58 等について解析が行われている。その他、心電図波形から不整脈や再分極への影響として
59 QT 間隔、QRS 波の形状や T 波交互脈等の指標が調査されている。

60 O₃ への曝露が血圧に及ぼす影響に関しては、Frampton *et al.* (2015)は、18～40 歳の健康者
61 をろ過空気、0.100 ppm、0.200 ppm の O₃ に 3 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、0.200

¹ Standard Deviation of the NN intervals、心電図における R 波の間隔の標準偏差

² Root Mean Square of Successive Differences、隣接する RR 間隔の差の 2 乗の平均値の平方根

³ 高周波成分

⁴ 低周波成分

62 ppm O₃ 曝露では終了直前に行った運動による終了直後の収縮期血圧の上昇が抑えられたと
63 報告している。その他多くの研究では、曝露終了後の血圧の測定時間は研究により異なるが、
64 曝露濃度 0.07~0.3 ppm、曝露時間 75 分~3 時間の O₃ 曝露を間欠運動条件下又は安静条件
65 下で行った結果、いずれも O₃ 曝露による収縮期血圧、拡張期血圧等への影響はみられなか
66 った (Brook *et al.* (2009)、Fakhri *et al.* (2009)、Tank *et al.* (2011)、Barath *et al.* (2013a)、Arjomandi
67 *et al.* (2015)、Miller *et al.* (2016)、Frampton *et al.* (2017)、Stiegel *et al.* (2017)、Rich *et al.* (2018))。

68 心拍変動 (HRV) への影響に関しては、Devlin *et al.* (2012)、Arjomandi *et al.* (2015)は、O₃
69 への曝露が HRV に影響を及ぼしたと報告している。Devlin *et al.* (2012)は、19~33 歳の健康
70 者を清浄空気、0.3 ppm の O₃ に 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、曝露終了 1 時間後
71 の HRV の高周波成分 (HF) の減少、QT 間隔の延長等がみられたと報告している。また、
72 Arjomandi *et al.* (2015)は平均 31.8 歳の健康者又は軽症喘息患者を 0 ppm、0.100 ppm、0.200
73 ppm の O₃ に 4 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、O₃ 曝露は用量依存的に HRV の HF
74 を減少させたと報告している。一方、曝露濃度 0.07~0.3 ppm、曝露時間 75 分~3 時間の O₃
75 曝露を間欠運動条件下又は安静条件下で行った研究では、O₃ 曝露による HRV や再分極への
76 影響はみられなかったと報告している研究も多い (Brook *et al.* (2009)、Fakhri *et al.* (2009)、
77 Sivagangabalan *et al.* (2011)、Tank *et al.* (2011)、Kusha *et al.* (2012)、Barath *et al.* (2013a)、Frampton
78 *et al.* (2017)、Rich *et al.* (2018))。

79 不整脈への影響に関しては、Langrish *et al.* (2014)が健康な若い成人男性 (中央値 25 歳)
80 をろ過空気、0.3 ppm の O₃ に 75 分間、Frampton *et al.* (2017)、Rich *et al.* (2018)が健康な高齢
81 者 (55~70 歳) を 0 ppm、0.070 ppm、0.120 ppm の O₃ に 3 時間、それぞれ間欠運動条件下
82 で曝露し調査しているが、いずれも影響はみられていない。

83 循環器系疾患患者を対象に O₃ への曝露が心拍数や血圧に及ぼす影響を調査した研究もあ
84 る。冠動脈性心疾患患者を対象とした Superko *et al.* (1984)では、ろ過空気、0.20 ppm、0.30
85 ppm の O₃ を 40 分間、運動条件下で曝露した結果、心拍数、収縮期血圧、二重積 (心拍数と
86 収縮期血圧の積)、狭心痛の出現や心電図に現れる虚血性変化に影響はみられなかった。本
87 態性高血圧患者を対象とした Gong *et al.* (1998b)では、ろ過空気、0.30 ppm の O₃ を 3 時間、
88 間欠運動条件下で曝露した結果、心拍数と二重積についてのみ O₃ 曝露による影響がみられ
89 たが、健康者群と高血圧患者群で差はみられなかった。

90
91

表 2 血圧や心拍変動、心電図波形等への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O ₃ (ppm)	血圧や心拍変動等に関する主な結果
健康者及び循環器疾患以外の患者					
Frampton <i>et al.</i> (2017), Rich <i>et al.</i> (2018)	健康者 非喫煙者	55～70 歳 男性 35 人、女性 52 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 15～17 L/min/m ²	0 0.070 0.120	O ₃ 曝露による曝露中、曝露終了直後、曝露 4 時間後、22 時間後又は 24 時間平均の心拍変動（HRV）等の自律神経機能、T-波の振幅等の再分極、ST 部分の変化、不整脈、収縮期血圧、拡張期血圧や血流依存性血管拡張反応への影響は全体としてはみられなかった。0.120 ppm O ₃ 曝露により、強力な血管収縮作用を示すエンドセリン-1 の血漿中濃度は上昇した。O ₃ 曝露による呼吸器系と循環器系への影響との間の関連もみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者	18～40 歳 男性 15 人、女性 9 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 25 L/min/m ²	0 0.100 0.200	O ₃ 曝露が、曝露中、曝露終了直後、2.5 時間後の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、曝露終了 2.5 時間後の動脈・静脈の血中亜硝酸塩濃度、心機能、全身性血管内皮機能、肺毛細血管血液量に及ぼす影響を調査した結果、曝露終了直後の血圧に関して、0.200 ppm O ₃ 曝露では終了直前に行った運動による収縮期血圧の上昇が抑えられた。その他調査項目はいずれも O ₃ 曝露による影響はなく、また、いずれの調査項目の結果も被験者の <i>GSTM1</i> 遺伝子型（12 人が <i>GSTM1</i> 欠損型）とは関連がなかった。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者 軽症喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の 記載あり	平均 31.8 歳 男性 9 人、女性 7 人 男性 4 人、女性 6 人	4 時間 間欠運動（運動 30 分、 休憩 30 分） 20 L/min/m ²	0 0.100 0.200	曝露終了直後、曝露 20 時間後の HRV について直線回帰分析を行った結果、O ₃ 曝露濃度と曝露終了直後、曝露終了 20 時間後の低周波成分（LF）と高周波成分（HF）の比率（LF/HF）との間に関係がみられ、O ₃ 濃度が高くなるにつれ LF/HF は上昇した。また、O ₃ 曝露濃度と曝露終了 20 時間後の HF の補正值との間にも関連がみられ、O ₃ 濃度が高くなるにつれ HF は減少した。このことから、O ₃ 曝露は用量依存的に交感神経緊張を増加させることが示唆された。一方、曝露終了直後、曝露 20 時間後の収縮期血圧、拡張期血圧、血管容量の制御機能に係るアンジオテンシン変換酵素については、O ₃ 曝露の影響はみられなかった。影響のみられた各エンドポイント間の関係を解析した結果、O ₃ による呼吸機能低下や BALF 中の炎症系マーカーの増加と血清 C 反応性タンパク質（CRP）の増加、HRV の周波数領域指標の変化との間には関連はみられなかった。しかし、HRV と CRP については、年齢と O ₃ 濃度を調整後は関連を示した。

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O ₃ (ppm)	血圧や心拍変動等に関する主な結果
Brook <i>et al.</i> (2009)	Toronto 健康者 非喫煙者	Toronto 18～50 歳 男性 16 人、女性 15 人	2 時間 安静 150 µg/m ³ CAPs (Concentrated Ambient Particles) との複合曝露 もあり	0 0.120	O ₃ 曝露は曝露中の収縮期血圧、拡張期血圧の変化とも、HRV の変動とも関連がみられなかった。また、曝露終了 24 時間後の血流依存性血管拡張反応も変化はみられなかった。
Fakhri <i>et al.</i> (2009)	健康者 喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の 記載あり	19～48 歳 男性 24 人、女性 26 人	2 時間 安静 150 µg/m ³ CAPs との複 合曝露もあり	0 0.120	曝露開始時から終了時の HRV 及び血圧の変化を調査した結果、O ₃ の単独曝露は HRV に対して一貫性のある影響を示さなかった。O ₃ 単独曝露による、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧への影響はみられなかった。
Sivagangabalan <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	18～50 歳 男性 11 人、女性 14 人	2 時間 安静 150 µg/m ³ CAPs との複 合曝露もあり	0 0.120	空間的再分極相のばらつきへの影響の指標として、T 波の頂点から終末点における時間の心拍補正值 cTp-e と最大 QT 間隔と最小 QT 間隔の差である QT ディスパージョンの曝露終了前 5 分間平均と曝露開始後 5 分間平均の差を評価したところ、O ₃ 単独曝露では影響はみられなかった。
Kusha <i>et al.</i> (2012)	健康者 喫煙状況記載 なし	18～38 歳 男性 8 人、女性 9 人	2 時間 安静 150 µg/m ³ CAPs との複 合曝露もあり	0 0.120	T 波交差脈 (TWA) の変化の最大値 TWA _{Max} の曝露開始 5 分間と終了前 5 分間の差を評価した結果、ろ過空気曝露と O ₃ 曝露の間に差はみられなかった。
Tank <i>et al.</i> (2011)	健康者 喫煙記載なし	22～47 歳 男性 11 人、女性 3 人 FEV ₁ >80%かつ事前の スクリーニング試験 (0.250 ppm O ₃ ×3 時間 曝露)にて曝露開始6時 間後の痰中好中球が 10%以上増加した人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、 休憩 15 分) 20 L/min/m ²	0 0.250	曝露終了から 19～22 時間後の安静時心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍出量、血漿ノルアドレナリン濃度、血漿アドレナリン濃度は、清浄空気曝露と O ₃ 曝露で同程度であり、期間調整後も O ₃ 曝露による影響はみられなかった。安静時及び深呼吸時の HRV、血圧変動、圧受容体反射の指標についても、清浄空気曝露と O ₃ 曝露で同程度であり、いずれも期間調整後も O ₃ 曝露による影響はみられなかった。
Barath <i>et al.</i> (2013a)	健康者 非喫煙者	21～31 歳 男性 36 人	75 分間 間欠運動 (運動 15 分、	0 0.300	O ₃ 曝露はろ過空気曝露と比較して、曝露終了 2 時間、6 時間後の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、安静時前腕血流量に影響を与えなかつ

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O ₃ (ppm)	血圧や心拍変動等に関する主な結果
			休憩 15 分) 20 L/min/m ²		た。曝露終了 2~4 時間又は 6~8 時間後に血管拡張剤を 4 種類投与し、前腕血流量の反応を調査したところ、O ₃ 曝露は血管拡張剤への反応を損なわず、むしろ曝露終了 6 時間後に投与した一部血管拡張剤(アセチルコリン及びニトロプルシドナトリウム)については、前腕血流量を増加させた。O ₃ 曝露は、曝露中及び曝露終了後 24 時間の HRV にも影響を与えなかった。
Langrish <i>et al.</i> (2014)	健康者 喫煙状況記載なし	中央値 25 歳 (IQR 22~33 歳) 男性 15 人	75 分間 間欠運動 20 L/min/m ²	0 0.300	曝露中から曝露後 24 時間の心電図記録を解析した結果、不整脈が発生した被験者数、被験者あたりの不整脈回数について、ろ過空気曝露と O ₃ 曝露で差はなく、O ₃ 曝露と不整脈に関連はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (2012), Miller <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	19~33 歳 男性 20 人、女性 3 人 (Devlin <i>et al.</i> 2012) 又は女性 4 人 (Miller <i>et al.</i> 2016)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m ²	0 0.3	曝露終了 1 時間後に、HRV の HF の減少、QT 間隔の延長、QRS 波の複雑性の減少がみられた。 曝露直後の血圧、心拍数はろ過空気曝露と O ₃ 曝露で顕著な差はみられなかった。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	健康者 非喫煙者	22.9~30.5 歳 男性 11 人、女性 4 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m ² 300 µg/m ³ ディーゼル排ガスとの複合曝露もあり	0 0.3	Madden <i>et al.</i> (2014) と Stiegel <i>et al.</i> (2016) のデータを解析し、O ₃ とディーゼル排ガス (DE) 曝露が炎症反応、呼吸機能、血圧に与える影響とその関係性について曝露終了直後を対象に調査した。O ₃ 単独曝露は曝露直後の収縮期血圧、拡張期血圧に影響を与えず、GSTMI 遺伝子型による反応の違いもみられなかった。DE、O ₃ 及び O ₃ +DE 曝露時の収縮期血圧と拡張期血圧の間、又は呼吸機能測定値と血圧測定値との間に相関関係はなかった。O ₃ 単独では、Th1 サイトカインと血圧測定値の間に顕著な相関は O ₃ 曝露中にみられなかったが、Th2 サイトカイン (IL-5) と拡張期血圧の間に負の関連が検出された。
循環器系疾患患者					
Superko <i>et al.</i> (1984)	冠動脈性心疾患患者 過去喫煙者 4 人 非喫煙者 2 人 健康者 喫煙状況記載なし	46~64 歳 男性 6 人 平均 48.0 歳 6 人 (性別記載なし)	40 分間 (冠動脈性疾患患者)、1 時間 (健康者) 連続運動 (冠動脈性疾患患者: ウォームアップ 10~15 分、症候限界よりわずかに低い負荷の運動 25~30 分) 連続運動 (健康者)	0 0.20 0.30	冠動脈性心疾患患者について、曝露中の心拍数、収縮期血圧、二重積 (心拍数と収縮期血圧の積)、狭心痛の出現や心電図に現れる虚血性変化に O ₃ 濃度依存性はみられず、O ₃ による影響はみられなかった。

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O ₃ (ppm)	血圧や心拍変動等に関する主な結果
	なし		35 L/min (健康者)		
Gong <i>et al.</i> (1998b)	本態性高血圧 患者 2年以上の禁 煙者 健康者 2年以上の禁 煙者	42～78歳 男性10人 40～49歳 男性6人	3時間 間欠運動(運動15分、 休憩15分) 30～40 L/min	0 0.3	高血圧群や対照群で、心係数、心室機能、肺動脈圧、肺・全身血管抵抗、心電図、血清中の心筋酵素、ノルアドレナリン、アドレナリン、心房性ナトリウム利尿ペプチドの濃度等に変化はみられず、O ₃ 曝露による心血管系に対する急性影響は示唆されなかった。 心拍数と二重積に関しては、曝露前と比較してO ₃ 曝露直後に増加がみられたが、高血圧群、対照群で差はみられなかった。

93 *喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。

94

95

96 3.2. 血液中の凝固線溶系マーカーへの影響

97 O₃ への曝露が血液中の凝固線溶系マーカーに及ぼす影響について調査した研究の概要を
98 表 3 に示す。凝固線溶系マーカーとしては、主にフィブリノゲン、プラスミノゲン、マイ
99 クロパーティクル関連指標、血小板関連指標、プラスミノゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1)、
100 組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA)、フォン・ヴィレブランド因子 (vWF)、D-ダイマー
101 等が調査されている。

102 Devlin *et al.* (2012)は、19~33 歳の健康者を清浄空気、0.3 ppm の O₃ に 3 時間、間欠運動
103 条件下で曝露した結果、血中の PAI-1、プラスミノゲンの減少、t-PA の増加がみられたと報
104 告している。一方、Barath *et al.* (2013a)、Arjomandi *et al.* (2015)、Frampton *et al.* (2015, 2017)
105 の調査では、曝露濃度 0.070~0.30 ppm、曝露時間 75 分~4 時間の間欠運動条件下での O₃ へ
106 の曝露では、各種凝固線溶系マーカーへの影響はみられなかったと報告している。また、
107 Kahle *et al.* (2015)は、21~36 歳の健康者をろ過空気、0.3 ppm の O₃ へ 2 時間、間欠運動条件
108 下で曝露した結果、O₃ 曝露が線溶マーカーに及ぼす影響は曝露時の室温 (22°C と 32.5°C)
109 により異なると報告している。

110

表 3 血液中の凝固線溶系マーカーへの影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O ₃ (ppm)	血液中の凝固線溶系マーカーに関する主な結果
Frampton <i>et al.</i> (2017)	健康者 非喫煙者	55～70 歳 男性 35 人、女性 52 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 15～17 L/min/m ²	0 0.070 0.120	O ₃ 曝露は曝露後 3.5 時間、22 時間の血栓形成促進の主要エンドポイントであるマイクロパーティクル関連組織因子活性及び単球-血小板抱合体数や、血栓形成促進の副次的エンドポイントである血小板活性化マーカー、循環マイクロパーティクル、フォン・ヴィレブランド因子（vWF）、フィブリノゲンに影響を及ぼさなかった。
Frampton <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者	18～40 歳 男性 15 人、女性 9 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 25 L/min/m ²	0 0.100 0.200	O ₃ 曝露直後、4 時間後の血小板活性化、血中マイクロパーティクルに及ぼす影響を調査した結果、O ₃ 曝露による影響はみられなかった。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者 軽症喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の 記載あり	平均 31.8 歳 男性 9 人、女性 7 人 男性 4 人、女性 6 人	4 時間 間欠運動（運動 30 分、 休憩 30 分） 20 L/min/m ²	0 0.100 0.200	曝露終了直後及び曝露終了 20 時間後の血液中の凝固線溶系マーカー（フィブリノゲン、プラスミノゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、血小板）について、O ₃ 曝露の影響はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (2012)	健康者 非喫煙者	19～33 歳 男性 20 人、女性 3 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 25 L/min/m ²	0 0.3	曝露終了直後、24 時間後の血中の PAI-1、曝露終了 24 時間後の血中プラスミノゲンの減少、曝露終了直後の組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）の増加がみられた。D-ダイマー、vWF には影響はみられなかった。
Barath <i>et al.</i> (2013a)	健康者 非喫煙者	21～31 歳 男性 36 人	75 分間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 20 L/min/m ²	0 0.300	O ₃ 曝露、ろ過空気曝露のいずれも、曝露終了 2 時間後、6 時間後の血液中の t-PA 抗原、PAI-1 抗原に影響を与えなかった。
Kahle <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者	21～36 歳 男性 14 人、女性 2 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、 休憩 15 分） 25 L/min/体表面積 適温（22℃）と高温 （32.5℃）条件下で曝露	0 0.3	O ₃ 曝露が線溶系マーカーに及ぼす影響は、温度により異なり、22℃での O ₃ 曝露は、曝露前と比べて曝露翌朝（曝露開始から 24 時間後）の PAI-1 及びプラスミノゲンを減少させ、D-ダイマーを増加したが、32.5℃での O ₃ 曝露では増減が逆転した。tPA と vWF については、いずれの温度でも変化や温度との相互作用はみられなかった。この結果は、O ₃ は、適温では線溶経路を活性化し、高温ではそれを損なう可能性があることを示唆した。

*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。

113 3.3. その他の血液生化学的な影響

114 O₃曝露によるその他の血液生化学的な影響を調査した研究としては、Vender *et al.* (1994)、
115 Ramanathan *et al.* (2016)がある。

116 Vender *et al.* (1994)は、健康な男性 7 人（年齢、喫煙状況に関する記載なし）を対象とし、
117 清浄空気、0.16 ppm O₃に 7.5 時間、間欠運動条件下（運動 50 分を 7 回）で曝露した。赤血
118 球抗酸化能の指標であるグルタチオン濃度、赤血球カタラーゼ活性を検討したが、O₃ 曝露
119 と清浄空気曝露との間に差はみられなかった。Ramanathan *et al.* (2016)は、18～50 歳の健康
120 な男女 30 人（男性 13 人、女性 17 人）を対象に、ろ過空気、0.120 ppm O₃を 2 時間安静条
121 件下で曝露し、曝露 1、20 時間後の血漿中の高密度リポ蛋白質（HDL）抗酸化/抗炎症
122 能と HDL と関連する酵素であるパラオキシナーゼ（PON-1）の活性を調査した結果、O₃は
123 影響しなかった。（全身性炎症への影響として血液中の炎症マーカーを調査した研究に関し
124 ては、呼吸器系への影響を参照。）

125

126 3.4. オゾン以外の大気汚染物質との複合曝露による循環器系への影響

127 O₃とその他大気汚染物質（NO₂、CAPs（Concentrated Ambient Particles）、炭素と硝酸アン
128 モニウム粒子、ディーゼル排ガス）との複合曝露が循環器系に与える影響について調査し
129 た研究の概要を表 4 に示す。

130 O₃と NO₂の複合曝露影響を調査した Drechsler-Parks (1995a)は、56～85 歳の健康な被験者
131 を 0.60 ppm NO₂と 0.45 ppm O₃を単独又は複合で 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、
132 O₃と NO₂の複合曝露では、曝露中の運動時に、運動に伴って起こる心拍出量の増加の程度
133 が、ろ過空気曝露、O₃曝露と比較して低かった。

134 O₃とカナダのオンタリオ州 Toronto の PM_{2.5}を濃縮した CAPs との複合曝露による影響を
135 調査した一連の研究では、0.120 ppm O₃と 150 µg/m³ PM_{2.5}の CAPs との複合曝露により、上
136 腕動脈血管径の縮小（Brook *et al.* (2002)）、拡張期血圧の上昇（Urch *et al.* (2005)、Brook *et al.*
137 (2009)、Fakhri *et al.* (2009)）がみられたが、O₃単独曝露を合わせて実施した研究（Brook *et al.*
138 *et al.* (2009)、Fakhri *et al.* (2009)）では、拡張期血圧の上昇は PM_{2.5}によるものであり、O₃は
139 PM_{2.5}によって誘発された影響を増大させなかった（Brook *et al.* (2009)）、あるいは、O₃によ
140 る増強効果は小さいものであった（Fakhri *et al.* (2009)）としている。心拍変動への影響に関
141 しては、PM_{2.5}濃度と HRV 指標との間の量反応関係は、O₃の有無により異なる可能性が示
142 唆された（Fakhri *et al.* (2009)）。空間的再分極相のばらつきについては、複合曝露で増加し
143 た指標もあった（Sivagangabalan *et al.* (2011)）。T 波交互脈については単独又は複合曝露のい
144 ずれにおいても影響がみられなかった（Kusha *et al.* (2012)）。血漿中の高密度リポ蛋白質
145 抗酸化/抗炎症能については、O₃は単独又は複合曝露のいずれにおいても影響を及ぼさな
146 かったと報告している（Ramanathan *et al.* (2016)）。

147 O₃と粒子（炭素と硝酸アンモニウム）への複合曝露による影響を調査した Power *et al.*
148 (2008)は、O₃単独曝露は未実施ではあるものの、ろ過空気、粒子の単独曝露ではみられな
149 かった HRV への影響が O₃と粒子との複合曝露ではみられたと報告している。

150 O₃とディーゼル排ガスとの複合曝露による影響を調査した Stiegel *et al.* (2017)は、O₃とデ
151 ーゼル排ガス、それぞれの単独曝露では曝露直後の収縮期血圧、拡張期血圧に影響はみら
152 れなかったが、O₃とディーゼル排ガスとの複合曝露では収縮期血圧の低下がみられたと報
153 告している。

154

表 4 O₃とNO₂、CAPs、炭素と硝酸アンモニウムの粒子、ディーゼル排ガスとの複合曝露研究

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
O ₃ とNO ₂					
Drechsler-Parks (1995a)	健康者 非喫煙者	56～85歳 男性6人、女性2人	O ₃ NO ₂	ろ過空気 0.60 ppm NO ₂ 0.45 ppm O ₃ 0.60 ppm NO ₂ +0.45 ppm O ₃ 2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 26.4～29.4 L/min	心拍数は、各曝露間で差はなかった。曝露前に測定した安静時の心拍出量は曝露間で差異はなかったが、曝露中の運動時では、運動に伴って起こる心拍出量の増加の程度が、NO ₂ +O ₃ 曝露がろ過空気曝露、O ₃ 曝露と比較して低かった。
O ₃ とCAPs					
Brook <i>et al.</i> (2002)	健康者 非喫煙者	18～50歳 男性15人、女性10人	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto)	ろ過空気 CAPs+O ₃ : PM _{2.5} 平均値(SD)153.0 (34.8) μg/m ³ 、O ₃ 平均値(SD)0.1203 (0.0028) ppm 2時間 安静	CAPs+O ₃ 曝露では、ろ過空気曝露と比較して、曝露直後の上腕動脈血管径が縮小したが、曝露直後の血流依存性血管拡張反応、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応、収縮期血圧、拡張期血圧については、ろ過空気曝露と差はなかった。
Urch <i>et al.</i> (2005)	健康者 非喫煙者	19～50歳 男性13人、女性10人 (21人は Brook <i>et al.</i> (2002)のデータ)	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto)	ろ過空気 CAPs+O ₃ : PM _{2.5} 平均値(SD) 147 (27) μg/m ³ 、O ₃ 平均値(SD)0.121(0.003) ppm 2時間 安静	CAPs+O ₃ 曝露では、曝露開始時から終了時にかけて、拡張期血圧が時間と共に上昇し、その変化の大きさとPM _{2.5} の有機炭素濃度との間に関連がみられた。収縮期血圧、平均血圧、心拍数については、変化はみられなかった。
Brook <i>et al.</i> (2009)	カナダ オンタリオ州 Toronto 健康者 非喫煙者 米国 ミシガン州 Ann Arbor 健康者 非喫煙者	Toronto 18～50歳 男性16人、女性15人 Ann Arbor 18～50歳 男性19人、女性31人	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto、米国: ミシガン州 Ann Arbor)	Toronto ろ過空気 150 μg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) 0.120 ppm O ₃ 150 μg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) +0.120 ppm O ₃ 2時間 安静 Ann Arbor 150 μg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) +0.120 ppm O ₃ 2時間	Toronto では、CAPs 曝露、CAPs+O ₃ 曝露でのみ、曝露中拡張期血圧が曝露時間に対し線形で上昇し、曝露24時間後の血流依存性血管拡張反応が低下し、曝露直後の血液中白血球数、好中球数が増加した。Ann Arbor では、事前投与薬の種類によらず、CAPs+O ₃ 曝露で曝露中の拡張期血圧が上昇した一方、上腕動脈径、動脈コンプライアンス、血流依存性血管拡張反応、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応は事前投与薬の種類によらず変化がみられなかった。大気汚染による拡張期血圧上昇を引き起こす原因物

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				安静 ※エンドセリン拮抗薬（ボセンタン 250mg）、抗酸化剤（ビタミン C 2000mg）、又はプラセボを事前に投与 後曝露	質は、O ₃ ではなく PM _{2.5} であり、その影響時間も曝 露中のみの一過性のものであることが示された。ま た、O ₃ は PM _{2.5} によって誘発された影響を増大させ なかった。
Fakhri <i>et al.</i> (2009)	健康者 喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の 記載あり	19～48歳 男性 24 人、女性 26 人	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto)	ろ過空気 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) 0.120 ppm O ₃ 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) +0.120 ppm O ₃ 2 時間 安静	曝露開始時から終了時の HRV 及び血圧の変化を調 査した結果、CAPs 濃度と HRV 指標との間の量反応 関係は、O ₃ の有無により異なるようであり、O ₃ の無 い曝露では量反応関係がみられなかったが、O ₃ を含 む曝露では CAPs 濃度と一部の HRV 指標との間の負 の関係が示唆された。血圧に関しては、CAPs+O ₃ 曝 露は、曝露前後で拡張期血圧をわずかに上昇させた (平均値 (SE) : +1.97 (1.21) mm Hg) が、CAPs、O ₃ の単独曝露では影響はみられなかった。
Sivaganga balan <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	18～50歳 男性 11 人、女性 14 人	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto)	ろ過空気 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) 0.120 ppm O ₃ 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) +0.120 ppm O ₃ 2 時間 安静	空間的再分極相のばらつきへの影響の指標として、 T 波の頂点から終末点における時間の心拍補正值 (cTp-e) と最大 QT 間隔と最小 QT 間隔の差である QT ディスパージョンの曝露終了前 5 分間平均と曝 露開始後 5 分間平均の差 (Δ) をそれぞれ評価した ところ、Δ cTp-e は CAPs+O ₃ 曝露でのみ増加し、Δ QTd は CAPs+O ₃ 曝露、CAPs 曝露で増加した。HRV 及び血圧を考慮した分析の結果、CAPs+O ₃ 曝露は、 心室再分極相のばらつきを変動させ、交感神経の促 進と副交感神経の抑制による心拍数の調整が一部関 与している可能性が示唆された。
Kusha <i>et al.</i> (2012)	健康者 喫煙状況記載 なし	18～38歳 男性 8 人、女性 9 人	O ₃ CAPs (カナダ: オンタリオ州 Toronto)	ろ過空気 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) 0.120 ppm O ₃ 150 µg/m ³ PM _{2.5} (CAPs) +0.120 ppm O ₃ 2 時間 安静	T 波交互脈 (TWA) の変化の最大値 TWA _{Max} の曝露 開始 5 分間と終了前 5 分間の差を評価した結果、ろ 過空気曝露とその他曝露 (O ₃ 曝露、CAPs 曝露、CAPs +O ₃ 曝露) の間に差はみられなかった。
Ramanath an <i>et al.</i>	健康者 非喫煙者	18～50歳 男性 13 人、女性 17 人	O ₃ PM _{2.5} (カナダ:	ろ過空気 150 µg/m ³ PM _{2.5}	曝露 1、20 時間後の血漿中の高密度リポタンパク質 (HDL) 抗酸化/抗炎症能と HDL と関連する酵素で

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
(2016)		(Brook <i>et al.</i> (2009)の Toronto の血漿試料)	オンタリオ州 Toronto)	0.120 ppm O ₃ 150 µg/m ³ PM _{2.5} +0.120 ppm O ₃ 2 時間 安静	あるパラオキシナーゼ (PON-1) の活性を調査した結果、PM _{2.5} 曝露は HDL 抗酸化/抗炎症能に影響するが、O ₃ は単独曝露でも PM _{2.5} との複合曝露でも影響しなかった。PON-1 活性については、いずれの曝露によっても変化はみられなかった。
O ₃ と炭素+硝酸アンモニウム粒子					
Power <i>et al.</i> (2008)	軽症～中等症 アレルギー性 喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の 記載あり	28～51 歳 男性 1 人、女性 4 人	O ₃ 炭素+硝酸アン モニウム	ろ過空気 炭素+硝酸アンモニウム粒子 313 µg/m ³ (P) 炭素+硝酸アンモニウム粒子 255 µg/m ³ +0.2 ppm O ₃ 曝露 (PO ₃) 4 時間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 25 L/min/m ²	ろ過空気曝露と P 曝露では HRV に影響はみられなかったが、PO ₃ 曝露では、HRV の全体的な指標である SDNN の曝露終了値から曝露開始値を引いた値において PO ₃ 曝露がろ過空気と比べ減少していた。類似した傾向が SDNN-I と r-MSSD でもみられた。標準化した低周波成分 (normalized LF) は PO ₃ 曝露で増加する傾向がみられ、ろ過空気曝露による変動を考慮しても増加を示した。標準化した高周波成分 (normalized HF) は PO ₃ 曝露で減少する傾向がみられ、ろ過空気による変動を考慮しても減少を示した。
O ₃ とディーゼル排ガス					
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	健康者 非喫煙者	22.9～30.5 歳 男性 11 人、女性 4 人	O ₃ ディーゼル排 ガス (DE)	ろ過空気 300 µg/m ³ DE 0.3 ppm O ₃ 300 µg/m ³ DE +0.3 ppm O ₃ 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m ²	Madden <i>et al.</i> (2014)と Stiegel <i>et al.</i> (2016)のデータを解析し、O ₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能、血圧に与える影響とその関係性を曝露終了直後を対象として調査した。曝露終了値を曝露開始値で除した値を評価した結果、DE 曝露、O ₃ 曝露では収縮期血圧、拡張期血圧への影響はみられなかったが、O ₃ +DE 曝露では収縮期血圧が低下した。O ₃ +DE 曝露に対する収縮期血圧と呼吸機能 (FEV ₁ 及び FVC) の反応は互いに独立していた。O ₃ +DE 曝露後の血漿中炎症性サイトカイン反応については、呼吸機能反応との間に相関はみられなかったが、収縮期血圧の変化とは関連がみられ、O ₃ +DE 曝露は収縮期血圧と IL-8 及び IFN-γ の両方の間に負の相関を示した。

157

158 4. 代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性に関する知見の整理結果

159 ここでは、O₃曝露による遺伝子障害性を調査した研究（表 5）、神経系への影響、代謝系
160 への影響を調査した研究（表 6）を示す。

161 遺伝子障害性を調査した研究として、Merz *et al.* (1975)、McKenzie *et al.* (1977)、Arab *et al.*
162 (2002)、Finkenwirth *et al.* (2014)は、末梢血リンパ球の染色体異常を調査している。0.5 ppm O₃
163 曝露を 6 時間又は 10 時間行った Merz *et al.* (1975)は、O₃曝露により末梢血リンパ球の一本
164 鎖切断型の染色分体異常と染色分体欠失がみられたとしたが、0.1~0.4 ppm O₃曝露を 2 時
165 間又は 4 時間、間欠運動条件下で行った Arab *et al.* (2002)、Finkenwirth *et al.* (2014)は、O₃曝
166 露は末梢血リンパ球の DNA 一本鎖切断を増加させなかったと報告しており、McKenzie *et al.*
167 (1977)も細胞遺伝学的影響の証拠はみられなかったと報告している。なお、Arab *et al.* (2002)
168 に関しては、BALF 中の肺上皮細胞についても調査しており、プラセボ群において O₃曝露
169 後に一本鎖切断が 20%増加したと報告している。また、Holland *et al.*(2015)は、末梢血リン
170 パ球の小核、核質架橋の頻度を調査した結果、4 時間の 0.1 ppm、0.2 ppm の O₃曝露により
171 小核出現頻度と小核数が 1 より多い細胞の頻度が濃度依存的に増加し、アポトーシス細胞
172 数の増加がみられたと報告している。（表 5 参照）

表 5 遺伝子障害性への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O ₃ (ppm)	遺伝子障害性に関する主な結果
Holland <i>et al.</i> (2015)	健康者 (軽症喘息患者 10 人含む) 非喫煙者 喘息治療薬の記載なし	18～50 歳 男性 10 人、女性 12 人	4 時間 間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 20 L/min/m ²	0 0.100 0.200	曝露直前及び曝露終了後 20 時間の末梢血リンパ球の小核、核質架橋の頻度を調査した結果、O ₃ 曝露により小核出現頻度と小核数が 1 より多い細胞の頻度の濃度依存的な増加、アポトーシス細胞数の増加がみられた。曝露前後の小核誘発変化は 0.100 ppm O ₃ ではろ過空気の約 2 倍、0.200 ppm O ₃ では約 7 倍であった。O ₃ 曝露により曝露終了 20 時間後の BALF 中の好中球数が増加していたことから、好中球数の増加と O ₃ 曝露の相乗的影響の有無を調べた結果、好中球数と O ₃ 曝露は小核頻度増加とそれぞれ関連がみられたが互いに独立した影響であった。ろ過空気曝露での運動後にも小核、核質架橋の頻度、アポトーシス、壊死細胞数の増加がみられ、運動も重要な酸化ストレス誘発要因であることが示唆された。
Finkenwirth <i>et al.</i> (2014)	健康者 非喫煙者	ろ過空気曝露群 年齢中央値 25 歳 男性 19 人 O ₃ 曝露群 年齢中央値 23.5 歳 男性 18 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分を 2 回） エルゴメーター 100W	0 0.21	曝露終了 30 分後、4.5 時間後のいずれの時点においても、O ₃ は末梢血リンパ球の DNA 一本鎖切断を増加させなかった。
Arab <i>et al.</i> (2002)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 21 人、女性 2 人 野菜ジュース摂取群 11 人、プラセボ群 12 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m ² 野菜ジュース（ビタミン C、ビタミン E、野菜ジュース）又はプラセボを 2 週間毎日摂取	0 0.4	曝露直後の末梢血リンパ球の DNA 傷害については、O ₃ 曝露、抗酸化物摂取の影響はいずれもみられず、曝露後採取した BALF 中の肺上皮細胞の DNA 傷害については、プラセボ群において O ₃ 曝露後に一本鎖切断が 20%増加したが、野菜ジュース摂取群では一本鎖切断に変化はなかった。
McKenzie <i>et al.</i> (1977)	健康者 非喫煙者	大学生 男性 26 人	4 時間 間欠運動（運動 15 分を 2 回）	0.4	曝露後直後、3 日後、2 週間後、4 週間後において、末梢血リンパ球の染色体異常に影響はみられなかった。
Merz <i>et al.</i> (1975)	健康者 6 人 喫煙状況記載なし	年齢記載なし 性別記載なし Kerr <i>et al.</i> (1975) の被験者の一部	6 時間 10 時間	0.5	曝露直後、2 週間後、6 週間後の末梢血リンパ球を解析したところ、一本鎖切断型の染色分体異常と染色分体欠失がみられた。

*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。

175 他に、神経系への影響として視覚、聴覚注意力への影響を調査した Gliner *et al.* (1979, 1980)
176 の研究、筋交感神経活動への影響を調査した Tank *et al.* (2011)の研究、代謝系への影響とし
177 て代謝物質を網羅的に解析した Miller *et al.*(2016)の研究がある。(表 6 参照)

178 Gliner *et al.* (1979)は 0.75 ppm の O₃ を 2 時間曝露する中で実施した視覚、聴覚注意力試験
179 の結果に影響がみられたと報告している。Gliner *et al.* (1980)は、視覚、聴覚注意力試験時の
180 脳波スペクトルを調査したが、O₃ 曝露と室内空気曝露の間で判別はできなかった。Tank *et*
181 *al.* (2011)は、清浄空気、0.25 ppm O₃ を 3 時間、間欠運動条件下で曝露し、痰中好中球が増
182 加した被験者について O₃ 曝露による気道炎症が筋交感神経活動に与える影響を調査したが、
183 筋交感神経活動への影響はみられなかったと報告している。Miller *et al.* (2016)は、ろ過空気、
184 0.3 ppm O₃ を 2 時間、間欠運動条件下で曝露し、人の代謝に与える影響をメタボローム解析
185 により評価した結果、ろ過空気曝露と比較して、ストレスホルモンであるコルチゾールとコ
186 ルチコステロン、グリセロール、中・長鎖遊離脂肪酸の血清中濃度が増加し、脂肪酸酸化の
187 最終産生物質であるアセチルカルニチンの増加傾向やケトン体の 3-ヒドロキシブチル酸塩
188 の増加がみられたこと等から、脂肪酸の β 酸化プロセスが飽和し、ω 酸化に移行した可能性
189 が考えられると報告している。

190

表 6 神経系への影響、代謝系への影響を調査した研究

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の 概要、分時換気量	O ₃ (ppm)	神経系への影響、代謝系への影響に関する主な結果
神経系への影響					
Gliner <i>et al.</i> (1979)	健康状態記載なし 非喫煙者	19～27歳 男性8人、女性7人	2時間 曝露の後半1時間で試験	0 (室内空気) 0.25 0.50 0.75	O ₃ 曝露による視覚、聴覚の注意力への影響について調査した。視覚については、3秒間に1秒の光パルスが出現し、明るいパルスを信号、暗いパルスを非信号とする視覚アラート試験(3分間、信号と非信号の比率が1:5)と視覚注意力試験(1時間、信号と非信号の比率がおおよそ1:30)のいずれにおいても、信号検出率、誤検出率ともに男女間、O ₃ 濃度間で差はみられなかった。 聴覚について、発信音の強弱を用いた類似の試験の結果、聴覚アラート試験では0.75 ppm O ₃ 曝露における信号検出率は他の曝露濃度と比べて低く、誤検出率に差はなかった。聴覚注意力試験の信号検出率は曝露濃度間、性別間では差はなく、誤検出率には時間、O ₃ 濃度による差はなかった。 信号の比率が高い聴覚アラート試験でO ₃ 曝露の影響がみられたため、一部被験者に対して、信号と非信号の比率を1:6に上げた1時間の視覚注意力試験を室内空気曝露、0.75 ppm O ₃ 曝露下で行った結果、0.75 ppm O ₃ 曝露で室内空気曝露と比べ信号検出率が低下した。誤検出率はO ₃ 曝露と室内空気曝露間で差はみられなかった。
Gliner <i>et al.</i> (1980)	健康状態記載なし 非喫煙者 健康状態記載なし 非喫煙者	20～27歳 男性4人、女性1人 追加実験 18～25歳 男性5人	2時間 追加実験 135分	0 (室内空気) 0.75 追加実験 0 (室内空気) 0.3 0.75	O ₃ 曝露が視覚注意力試験中の脳波に及ぼす影響を調査した。曝露後半に、光による信号(明)、非信号(暗)を判別、報告する視覚注意力試験(1時間、信号と非信号の比率がおおよそ1:6)を行った。脳波スペクトルの判別分析を行った結果、被験者全体ではO ₃ 曝露と室内空気曝露の間での判別はできなかった。 追加実験として、前述の視覚注意力試験に聴覚注意力試験を追加したより複雑な試験を実施し、脳波スペクトルの判別分析を行ったが、O ₃ 曝露は安静時、注意力試験実施時ともに脳波に整合的な影響を与えていないようであった。
Tank <i>et al.</i> (2011)	健康者 喫煙記載なし	22～47歳 男性11人、女性3人 FEV ₁ >80%かつ事前のスクリーニング試験 (0.250 ppm O ₃ ×3時間)	3時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20 L/min/m ²	0 0.250	O ₃ 曝露による気道炎症が筋交感神経活動に及ぼす影響を調査した。曝露終了から19～22時間後の筋交感神経活動について調査した結果、O ₃ 曝露による影響はみられなかった。

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の 概要、分時換気量	O ₃ (ppm)	神経系への影響、代謝系への影響に関する主な結果
		曝露) にて曝露開始 6 時間後の痰中好中球 が 10%以上増加した 人			
代謝系への影響					
Miller <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	22~30 歳 男性 20 人、女性 4 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m ²	0 0.3	曝露終了 1 時間以内に採血を行い、血清中の代謝物についてメタボローム解析を行ったところ、ストレスホルモンであるコルチゾールとコルチコステロン、グリセロール、中・長鎖遊離脂肪酸の血清中濃度が O ₃ 曝露後、ろ過空気と比較し増加した。さらに、脂肪酸酸化の最終産生物質であるアセチル補酵素 A の代替指標であるアセチルカルニチンの増加傾向やケトン体の 3-ヒドロキシブチル酸塩の増加がみられたこと等から、脂肪酸の β 酸化プロセスが飽和し、ω 酸化に移行した可能性が考えられた。一方、血清中のグルコース、トリグリセリド、コレステロール、レプチン、インスリンの濃度、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) は、ろ過空気曝露と O ₃ 曝露で差はみられなかった。