

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、遺伝子障害性に関する
人志願者実験知見の概要一覧（案）

1. 循環器系への影響

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Buckley <i>et al.</i> (1975)	若い成人 人数：男性 7 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：汚染物質が含まれない対照 (sham) 曝露と O ₃ 曝露を実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 45 分 濃度：0.5 ppm 運動：曝露中に運動 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・血液検査（赤血球膜の脆弱性、赤血球酵素の活性、赤血球グルタチオン、血清中酵素の活性、血清中ビタミン E、脂質過酸化）：曝露終了直後	・ O ₃ 曝露により対照曝露と比較して赤血球膜の脆弱性、グルコース-6-リン酸脱水素酵素、LDH の活性は増加し、赤血球アセチルコリンエステラーゼ酵素活性、赤血球グルタチオン濃度は低下した。O ₃ 曝露と対照曝露の間で赤血球グルタチオンレダクターゼ活性に差はみられなかったが、血清グルタチオンレダクターゼ活性は O ₃ 曝露により低下し、血清ビタミン E 濃度、脂質過酸化（マロンジアルデヒド濃度）は増加した。
Posin <i>et al.</i> (1979)	大学院生 人数：実験 1 及び 2：38 人（男性 9 人、女性 28 人）、実験 3：男性 22 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：実験 2 は実験 1 と同じ被験者での再実験。	物質：O ₃ 曝露： 実験 1 及び 2：被験者を無作為にビタミン E 摂取群又はプラセボ摂取群に振り分け、ビタミン E 800 IU/日又はプラセボを 9~11 週間摂取した後、初日にろ過空気、2 日目に O ₃ を曝露 実験 3：被験者を無作為にビタミン E 摂取群又はプラセボ摂取群に振り分け、ビタミン E 1600 IU/日又はプラセボを 11 週間摂取した後、初日にろ過空気、2 日目及び 3 日目に O ₃ を曝露。 パターン：実験 1 及び 2：単回曝露、実験 3：反復曝露 曝露時間：2 時間 20 分 濃度：0.5 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：分時換気量を 2 倍にするように設計されたレベルの間欠運動を実施	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・血液検査（赤血球膜の脆弱性、ヘモグロビン、ヘマトクリット、アセチルコリンエステラーゼ、赤血球中グルタチオン、グルコース-6-リン酸脱水素酵素、血清 LDH）：曝露終了直後	・ ビタミン E の補給が、O ₃ 等の酸化物による影響から人を保護する効果があるか、健康な人志願者で検討した。 ・ プラセボ摂取群とビタミン E 摂取群で、O ₃ 曝露に対する血液生化学的な反応に違いはみられなかった。 ・ 今回の実験で採用した程度のビタミン E の補給では、夏の大气汚染を模擬した曝露条件で間欠的に運動する被験者の O ₃ の血液生化学的影響に対する保護効果はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Superko <i>et al.</i> (1984)	冠動脈性心疾患患者 46～64 歳 人数：男性 6 人 喫煙：非喫煙者 健康者 平均 48.0 歳 人数：6 人（性別記載なし） 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.20 ppm O ₃ 、0.30 ppm O ₃ を 3 日以上の間隔を空けて無作為順で曝露。患者は二重盲検、健康者は単盲検。 パターン：単回曝露 曝露時間：患者 40 分、健康者 1 時間 濃度：0.20 ppm、0.30 ppm 運動： ・患者：トレッドミルによるリハビリを模擬した歩行運動 ・健康者：自転車エルゴメーターによる運動 換気量：35 L/min（健康者）	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（RV、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} ）：曝露前後 ・VE、fR、VO ₂ 、HR、虚血変化、収縮期血圧、二重積：曝露中 ・症状：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による呼吸機能の反応は顕著でなく、健康者との患者の間に差はなかった。 ・ O₃ 曝露による患者の VE、fR、VO₂、HR、収縮期血圧、二重積のいずれも顕著ではなかった。 ・ 狭心痛の出現や心電図に現れる虚血性変化に、O₃ 濃度依存性はなかった。 ・ 以上の結果から、冠動脈性心疾患患者において O₃ 曝露による心血管系の異常、呼吸機能低下や運動による呼吸パターン変化はみられず、これは O₃ の急性毒性が吸入総量と関連しており、患者は長時間の運動に耐えられないために O₃ 吸入総量が少なかったことが原因の可能性がある。
Vender <i>et al.</i> (1994)	成人 人数：男性 7 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を 2 週間の間隔を空けて曝露。 パターン：単回曝露 濃度：0.16 ppm 曝露時間：7.5 時間 運動条件：間欠運動（運動 50 分間を 7 回反復） 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・赤血球グルタチオン（GSH）濃度、赤血球カタラーゼ（CAT）活性：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ は赤血球膜機能を変化させ、酸化物質－抗酸化物質の恒常性を乱すことから、赤血球抗酸化能（GSH 濃度、CAT 活性）が、O₃ 曝露による呼吸器障害の範囲と重症度の機能的マーカーとなりうるとの仮説を検討した。 ・ 清浄空気曝露、O₃ 曝露の両方において曝露前後の GSH、CAT の平均値に違いはみられなかった。
Drechsler-Parks (1995a)	56～85 歳 人数：8 人（男性 6 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：ろ過空気、NO ₂ 、O ₃ 、NO ₂ +O ₃ を無作為順に 1 週間以上空けて曝露。4 種の曝露を完了できた者は 6 人、3 種は 1 人、2 種は 2 人。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.60 ppm NO ₂ 、0.45 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ + 0.45 ppm O ₃ 運動条件：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・VE（分時換気量）、呼吸数：曝露中 ・HR、心拍出量、1 回拍出量：曝露前、曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・ NO₂ 曝露、ろ過空気曝露で VE に差がみられたが、これは生理学的に意味のある差ではなかった。 ・ HR、呼吸数、VO₂ も各曝露間で差はなかった。 ・ 安静時の心拍出量は 4 群で差異がなかったが、運動時では、NO₂+O₃ 曝露の心拍出量がろ過空気曝露、O₃ 曝露と比較してやや低かった。
Gong <i>et al.</i> (1998b)	40～78 歳 人数：男性 16 人	物質：O ₃ 曝露：1 日目にろ過空気、翌日に O ₃ を単盲検で曝露。	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露に対し、O₃ 曝露では、心係数、心室機能、肺動脈圧、肺・全身血管抵抗、心電図、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、SaO₂

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 6 人、本態性高血圧患者 10 人 喫煙：2 年以上禁煙	パターン：単回曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動時の目標値 30～40 L/min	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能（FVC、FEV₁）：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了後、O₃ 曝露翌日 SaO₂、肺動脈血酸素分圧較差：曝露前、曝露終了後 VE：曝露中 症状：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了後 30～60 分以内、O₃ 曝露翌日 血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、動脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧）、HR、心係数、二重積：曝露中：曝露前、曝露中最初と最後の運動・休憩時と、曝露後 30～60 分以内 血清中心筋酵素（LDH、クレアチンキナーゼ、トロポニン T）、血清中ホルモン（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）：曝露前、曝露終了後、O₃ 曝露翌日 	<p>に変化はみられず、高血圧群、健康者群とも O₃ 曝露による心血管系への急性影響は示唆されなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露前から曝露後の HR や二重積の増加がみられ、かつ高血圧群と対照群で、どちらも同様の反応を示した。 曝露による心筋障害を評価できる心筋酵素に変化はなかった。アドレナリンは、O₃ 曝露により減少し、HR との一貫した反応を示さなかったが、これはカテーテル挿入によるベースライン値の増加が一要因となっている可能性がある。 O₃ 曝露により、FVC 及び FEV₁ の減少、肺動脈血酸素分圧較差の増加が観察されたが、疾患の有無による変化の違いはみられなかった。 O₃ 曝露により呼吸器に関する自覚症状が現れたが、循環器に関する症状はほとんどみられなかった。
Brook <i>et al.</i> (2009)	18～50 歳 人数： ・ Toronto 31 人（男性 16 人、女性 15 人） ・ Ann Arbor 50 人（男性 19 人、女性 31 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、各都市の CAPs（PM _{2.5} ） 曝露： ・ Toronto：ろ過空気、CAPs 単独、O ₃ 単独、CAPs+O ₃ の計 4 回の曝露を 2 週間以上の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー法で実施。 ・ Ann Arbor：2～4 週間の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー法でエンドセリン拮抗薬、抗酸化剤、プラセボを事前投与し CAPs+O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：CAPs（PM _{2.5} ）150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・ 血圧、HR：曝露前、曝露中 30 分間隔、曝露終了直後 ・ 上腕動脈血管径（BAD）、血流依存性血管拡張反応（FMD）、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応（NMD）：曝露前、曝露終了直後、24 時間後 ・ 血液中バイオマーカー（エンドセリン-1、サイトカイン、血液細胞数、高感度 CRP）：曝露前、曝露終了直後、24 時間後 ・ HRV（Toronto のみ）：曝露前、曝露終了直後 ・ 動脈コンプライアンス（Ann Arbor のみ）：曝露前、曝露終了直後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> Toronto では、CAPs、CAPs+O₃ でのみ、拡張期血圧が曝露時間に対し線形に上昇した。線形混合モデルによる解析の結果、拡張期血圧の上昇の傾きは、いくつかの HRV 指標の低下、実験中の PM_{2.5} 積算曝露量と関連を示した。O₃ 曝露は血圧の変化とも HRV の変動とも関連がみられなかった。 Toronto では内皮機能の指標として用いた FMD が CAPs、CAPs+O₃ 曝露の 24 時間後でのみ減少し、曝露 PM_{2.5} 濃度及び TNF-α の増加と関連がみられた。血液中バイオマーカーのうち白血球数、好中球数のみが CAPs、CAPs+O₃ 曝露直後に増加し、他のバイオマーカーについては曝露前後で差はほぼみられなかった。 Ann Arbor では、事前投与薬の種類によらず、全ての曝露で拡張期血圧が上昇した。BAD、動脈コンプライアンス、FMD、NMD はいずれの曝露においても変化がみられなかった。 以上の結果から、大気汚染による血圧上昇の原因物質は、O₃ 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。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Fakhri <i>et al.</i> (2009)	19~48歳 人数：50人（男性24人、女性26人） 疾患等：健康者と軽症喘息患者10人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：清浄空気、CAPs単独、O ₃ 単独、CAPs+O ₃ の計4回の曝露を2週間以上の間隔を空け順序無作為にクロスオーバー曝露。 曝露時間：2時間 濃度：CAPs 150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・HRV（曝露開始時から終了時の変化、Δ5分平均HR、ΔSDNN、ΔrMSSD、ΔpNN50、ΔLF、ΔHF、ΔLF/HF）：実験期間中に継続的に測定。 ・収縮期血圧、拡張期血圧：曝露開始前、終了時、終了後25~30分、55~60分、85~90分、115~120分	・CAPsやO ₃ への曝露は、HRVに対して一貫性のある影響を示さなかった。 ・PM _{2.5} 濃度とHRV指標との間の量反応関係は、O ₃ の存在に依存し、O ₃ を含む曝露ではPM _{2.5} 濃度と一部のHRV指標との間に負の関係が示唆された。 ・CAPs+O ₃ 曝露は、拡張期血圧を2.0 mmHg上昇させた。 ・CAPs曝露が拡張期血圧に与える影響のO ₃ による増強効果及びHRVに与える影響にO ₃ が与えうる増強効果は、若い成人に対しては小さいものであった。
Sivagangabalan <i>et al.</i> (2011)	18~50歳 人数：25人（男性11人、女性14人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：CAPs単独、O ₃ 単独、CAPs+O ₃ 、清浄空気の計4回の曝露を、順序無作為に2週間以上の間隔を空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：CAPs 150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・HRV、T波の頂点から終末点における時間（Tp-e）、QTディスプレイ（QTd）：曝露前、曝露中、曝露後 ・血圧：曝露前、曝露中、曝露後	・空間的再分極相のばらつきへの影響の指標として、Tp-eの心拍補正值cTp-eとQTd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）を評価したところ、ΔcTp-eはCAPs+O ₃ 曝露でのみ、ΔQTdはCAPs+O ₃ 曝露と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HRの調整が一部関与している可能性が示唆された。
Tank <i>et al.</i> (2011)	22~47歳 人数：14人（男性11人、女性3人） 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：FEV ₁ >80%。3時間0.250 ppm O ₃ 曝露試験で曝露開始から6時間後に痰中好中球が10%以上増加する人。	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を2週間の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：3時間 濃度：0.250 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：運動中に20 L/min/m ² まで上昇	影響：呼吸器系、循環器系、神経系 エンドポイント・観察： ・痰中好中球：曝露終了3時間後 ・血中好中球数、血漿中カテコラミンレベル：曝露前、曝露終了2、4、21時間後 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露終了時、曝露終了3、21時間後 ・循環器・微小神経電図的検査（心電図、血圧（指・上腕）、呼吸量、心拍出量、筋交感神経活動）：曝露終了19~22時間後	・O ₃ 曝露により、痰中好中球数の増加（16%）がみられ、好中球による気道炎症が示された。 ・FEV ₁ 及びFVCは、実験チャンバー退出直後の測定値では低下したが、曝露開始24時間後には影響はみられなかった。 ・全身性炎症の兆候についても同様に、O ₃ 曝露開始5時間後の血中好中球数の増加がみられた。 ・循環器系の測定値については影響はみられなかった。筋交感神経活動についてもO ₃ 曝露による影響はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (2012)	19~33歳 人数：23人（男性20人、女性3人）	物質：O ₃	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察：	・血中のIL-1β（曝露終了24時間後）、IL-8（曝露終了1時間後）、CRP（曝露終了24時間後）、TNF-α（曝露終了1時間後）、t-PA（曝露終了1時間後）の増加、プラスミノ

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：白人 21 人、ヒスパニック 1 人、黒人 1 人	曝露：清浄空気と O ₃ へのクロスオーバー曝露。2 回の曝露間隔は 2 週間以上。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・静脈血（血球数、IL-1、IL-6、IL-8、TNF、多形核好中球、CRP、血中脂質、D-ダイマー、vWF、t-PA、プラスミノゲン、PAI-1）：曝露直前、曝露終了 1 時間後、18 時間後 ・心電図、QT 間隔：曝露直前から 24 時間 ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露直前、曝露直後、曝露翌朝 ・BALF（好中球割合）：曝露終了 18 時間後	・ゲン（曝露終了 24 時間後）、PAI-1（曝露終了 1 時間後、24 時間後）の減少がみられた。 ・曝露終了 1 時間後の 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。 ・曝露終了直後の FEV ₁ の低下と曝露終了 24 時間後の BALF の好中球割合の増加もみられた。 ・O ₃ 曝露は血管の炎症マーカーを増加させ、線維素溶解系マーカー、心拍数と再分極を制御する自律神経系に影響を及ぼすマーカーを変化させることが示唆された。
Kusha <i>et al.</i> (2012)	18~38 歳 人数：17 人（女性 9 人、男性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：清浄空気、CAPs、O ₃ 、CAPs + O ₃ を各被験者に対して無作為に順に曝露。各曝露の間隔は 2 週間以上。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：CAPs 150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・ΔTWAMax：曝露開始後 5 分間と終了前 5 分間において、曝露がもたらす TWAMax の変化の差 ・血圧：曝露前、曝露中（30 分間隔）、曝露終了直後 ・心拍：曝露前、曝露中（30 分間隔）、曝露終了直後	・CAPs と O ₃ への曝露が健康な人の T 波交互脈（T-wave alternans; TWA）に与える影響を調査した。 ・清浄空気曝露、CAPs 曝露、O ₃ 曝露、CAP + O ₃ 曝露の ΔTWAMax に差はみられず、T 波交互脈への影響はみられなかった。
Barath <i>et al.</i> (2013a)	21~31 歳 人数：男性 36 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 週間以上の間隔を空けて二重盲検クロスオーバー無作為化試験により曝露。 パターン：単回曝露：チャンバー 曝露時間：75 分間 濃度：0.300 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・前腕血流量（FBF）、血圧、HR：曝露終了 2~4 時間後、曝露終了 6~8 時間後（血管拡張剤（アセチルコリン、ブラジキニン、ニトロプルシドナトリウム、ペラパミル）投与後） ・HRV：曝露中-曝露終了 24 時間後まで ・血中成分（細胞数、線溶マーカー、炎症マーカー）：曝露前、曝露終了 2 時間後、6 時間後	・O ₃ 曝露はろ過空気曝露と比較して、曝露終了 2~4 時間後、6~8 時間後の HR、収縮期血圧、拡張期血圧、安静時 FBF に影響を与えなかった。 ・O ₃ 曝露は曝露終了 6~8 時間後のアセチルコリン及びニトロプルシドナトリウム投与時の FBF を増加させた。 ・O ₃ 曝露、ろ過空気曝露のいずれも、血液中の線溶マーカーや炎症マーカーに影響を与えなかった。 ・O ₃ 曝露は、曝露中及び曝露後の HRV にも影響を与えなかった。
Langrish <i>et al.</i> (2014)	中央値 25 歳 人数：男性 15 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 7 日間以上の間隔を空けて曝露 パターン：単回曝露	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・不整脈：曝露中から曝露後 24 時間の心電図記録を解析	・健康者と冠動脈疾患者に対するろ過空気と大気汚染物質曝露による 13 のランダム化二重盲検クロスオーバー研究から心電図データを取得し、大気汚染物質と不整脈の関連を調査した。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：75 分間 濃度：0.300 ppm 運動：間欠運動（時間記載なし） 換気量：20 L/min/m ²		・不整脈が発生した被験者数及び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 曝露による差はなく、O ₃ 曝露と不整脈に関連はみられなかった。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	平均 (SD) 31.8 (7.6) 歳 人数：26 人 (男性 13 人、女性 13 人) 疾患等：健康者と軽症喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0 ppm、0.100 ppm、0.200 ppm の O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0 ppm、0.100 ppm、0.200 ppm 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 換気量：20 L/min/m ²	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・血圧、心拍、HRV：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・血液 (全身性炎症マーカー、血管容量及び血圧制御 (アンジオテンシン変換酵素)、凝固系バイオマーカー)：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC)：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・BALF (炎症マーカー)：曝露終了 20 時間後	・O ₃ 曝露の結果、用量依存的な、呼吸機能の低下、気道の損傷 (BALF 中タンパク質の増加) 及び炎症反応 (BALF 中好中球、好酸球、炎症性サイトカインの増加) がみられた。 ・曝露終了 20 時間後の血清中 CRP は O ₃ 曝露に対し、用量依存的に増加していた。 ・HRV は、O ₃ 曝露濃度と曝露終了直後、曝露終了 20 時間後の LF/HF との間に関連がみられ、O ₃ 濃度上昇に伴い 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 濃度上昇に伴い 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。 ・血圧、アンジオテンシン変換酵素、凝固系バイオマーカーに O ₃ 曝露の影響はみられなかった。 ・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 CRP の増加、HRV 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が、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。
Frampton <i>et al.</i> (2015)	18~40 歳 人数：24 人 (男性 15 人、女性 9 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：GSTMI 欠損型が 12 人、GSTMI 非欠損型が 12 人	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、0.100 ppm、0.200 ppm O ₃ を最低 2 週間以上空け無作為順に二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.100 ppm、0.200 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：25 L/min/m ²	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露前、曝露終了直後、4 時間後 ・血圧と心拍数：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了 2.5 時間後 ・呼気 NO：曝露前、曝露終了 4 時間後 ・動脈・静脈の血中亜硝酸塩濃度、インピーダンスカルジオグラフィ、全身性血管内皮機能 (末梢動脈トノメトリ)、肺毛細血管血液量、血小板由来マイクロパーティクル：曝露前、曝露終了 4 時間後	・0.200 ppm O ₃ 曝露では、総症状スコア、胸部圧迫感、咽頭刺激感の症状が増加した。 ・曝露終了直後の FEV ₁ と FVC は、O ₃ 曝露に対し濃度依存的に低下したが、曝露終了 4 時間後にはおおむね回復した。FEV ₁ /FVC 及び FEF ₂₅₋₇₅ も O ₃ 曝露により低下した。 ・曝露終了直後の血圧に関して、0.200 ppm O ₃ 曝露では終了直前の運動による血圧の上昇が抑えられた。 ・その他の調査項目については、O ₃ 曝露による影響はなかった。 ・いずれの調査項目も GSTMI 遺伝子型とは関連がなかった。 ・若い健康な成人を対象とした O ₃ 曝露による心血管系の初期急性影響に GSTMI 遺伝子が関与するという納得のいくエビデンスはみられなかった。
Kahle <i>et al.</i> (2015)	21~36 歳	物質：O ₃	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察：	・O ₃ 曝露が線溶系マーカーに及ぼす影響は、温度により異なった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
	人数：16人（男性14人、女性2人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	曝露：適温（22℃）条件下でろ過空気、O ₃ への曝露を1週間以上の間隔を空けて無作為順に実施。8週間以上経過後、高温（32.5℃）条件下でろ過空気、O ₃ への曝露を適温下と同様に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：25 L/min/m ²	・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露終了直後、曝露開始24時間後（翌朝） ・血中成分（凝固線溶系マーカー、炎症マーカー）：曝露前、曝露終了1時間後、曝露開始24時間後（翌朝）	・適温でのO ₃ 曝露では、曝露前と比べて曝露翌朝のPAI-1及びプラスミノゲンがそれぞれ51.8%及び12.1%減少し、D-ダイマーが17.8%増加した。高温下O ₃ 曝露への反応は適温下曝露と異なり、曝露翌朝のPAI-1及びプラスミノゲンが曝露前と比べそれぞれ44.9%及び27.9%増加し、D-ダイマーは12.5%減少した。 ・O ₃ 曝露による呼吸機能低下は、適温下と高温下で差はみられず、炎症マーカーはどの温度でのO ₃ 曝露、ろ過曝露によらず、曝露前と比べて変化は観察されなかった。 ・以上の結果から、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が示唆された。
Miller <i>et al.</i> (2016)	22～30歳 人数：24人（男性20人、女性4人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Devlin <i>et al.</i> (2012)と同じ被験者。	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ 曝露を盲検クロスオーバーで無作為順に2週間以上空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：25 L/min/m ²	影響：代謝系 エンドポイント、観察： ・血清中代謝物のメタボローム解析：曝露終了1時間以内	・メタボローム解析により人におけるO ₃ 誘導の代謝異常を調査し、ラットで報告されている影響との整合性を立証すると共にタンパク質以外の新規バイオマーカーを特定することを目的とした。 ・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。なお、心機能、呼吸機能、炎症マーカー等についてはDevlin <i>et al.</i> (2012)にて報告した。 ・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、ろ過空気と比較して増加した。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。 ・O ₃ の急性曝露は人においても、げっ歯類と同様にストレスホルモンの上昇と末梢における脂質代謝の全体的変化を生じさせた。この影響は、神経ホルモンを介したストレス反応経路の活性化による可能性が示唆された。O ₃ 曝露による代謝への影響について、げっ歯類で報告された影響と人への影響との整合性が立証された。また、メタボローム解析からO ₃ 曝露の新たなバイオマーカー（コルチゾール、遊離脂肪酸、モノアシルグリセロール、リソ脂質）が示された。
Ramanathan <i>et al.</i> (2016)	18～50歳	物質：O ₃ 、CAPs（PM _{2.5} ）	影響：循環器系 エンドポイント、観察：	・粒子状物質、O ₃ の単独又は複合曝露が人の高密度リポ蛋白質（HDL）機能に悪影響を生じさせ得るか否か、悪影響

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
	人数：30人（男性13人、女性17人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Brook <i>et al.</i> (2009) の Toronto の被験者	曝露：ろ過空気、PM _{2.5} 、O ₃ 、PM _{2.5} +O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に2週間以上空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：PM _{2.5} 150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：記載なし 換気量：記載なし	影響、エンドポイント ・収縮期血圧、拡張期血圧：曝露中30分毎 ・血漿高密度リポ蛋白質（HDL）抗酸化/抗炎症能（ΔHOI; HDL oxidant index の曝露前後の変化）、パラオキソナーゼ（PON-1）活性：曝露前、曝露終了1時間後、20時間後	結果の概要 を生じさせるのであれば、それは相加的なのか相乗的なのかを定めることを目的として研究を実施した。 ・曝露1時間後のΔHOIはろ過空気よりPM _{2.5} の方が大きい傾向があったが、曝露20時間後にはそのような傾向はみられず、O ₃ 、PM _{2.5} +O ₃ の曝露では1、20時間後ともに影響はみられなかった。 ・PON-1活性については、いずれの曝露も変化はみられなかった。 ・ΔHOIと曝露中の収縮期血圧勾配との間には強い正の関連があったが、拡張期血圧勾配との間には関連はみられなかった。 ・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いと結論した。
Frampton <i>et al.</i> (2017)	55～70歳 人数：87人（男性35人、女性52人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：MOSES研究	物質：O ₃ 曝露：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm O ₃ を2週間以上の間隔を空け無作為順に二重盲検クロスオーバーで曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：3時間 濃度：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：15～17 L/min/m ²	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・HRV、再分極、ST部分の変化、不整脈：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで ・炎症及び酸化ストレスマーカー（CRP、IL-6、8-イソプロスタニン、ニトロチロシン、P-セレクチン）：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで ・血管機能（上腕動脈の血圧、血流依存性血管拡張反応[FMD]、血漿中エンドセリン-1 [ET-1]）：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで ・血中の単球-血小板抱合体数、血小板活性化マーカー、血漿中の血栓症マーカー（vWF、フィブリノゲン、及びマイクロパーティクル関連組織因子活性[MP-TFA]）：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%} ）：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで	結果の概要 ・健康な高齢者について、O ₃ 短期曝露の呼吸器及び心血管系への影響を評価することを目的として調査を行った。 ・O ₃ 曝露は、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、不整脈のいずれのエンドポイントにも影響を引き起こさなかった。 ・O ₃ 曝露は全身性炎症の主要エンドポイント（CRP）及び血管機能の主要エンドポイント（収縮期血圧及びFMD）又は全身性炎症及び酸化ストレスの副次的エンドポイント（IL-6、P-セレクチン、及び8-イソプロスタニン）に変化を引き起こさなかった。0.120 ppm O ₃ 曝露は血漿中ET-1の増加とニトロチロシンの減少を引き起こした。また、O ₃ 曝露は血栓形成促進の主要エンドポイントであるMP-TFA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、vWF、フィブリノゲンに影響を及ぼさなかった。 ・FEV ₁ とFVCは、0 ppm曝露15分後に増加し、曝露終了22時間後も増加したままだった。FEV ₁ 及びFVCの増加は、0.070及び0.120 ppmのO ₃ への曝露では用量依存的に減衰した。0.120 ppm O ₃ 曝露により、曝露終了22時間後の喀痰中PMNの割合が0 ppmと比較して増加した。血漿中CC16も0.120 ppm O ₃ 曝露後に増加した。喀痰中IL-6、IL-8、及びTNF-α濃度による変化はみられなかった。被験者の性別、年齢、GSTM1遺伝子型は、O ₃ 曝露に対する呼吸機能、喀痰中PMN割合、血漿中CC16の反応に影響を与えなかった。 ・健康な高齢者を被験者とした本研究では、O ₃ 曝露により呼吸機能の濃度依存的な低下が生じ、気道の炎症と損傷の証拠

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> 気道上皮細胞損傷マーカー（血漿中 CC16 及び喀痰総タンパク質の増加）、喀痰中の肺炎症マーカー（PMN、IL-6、IL-8、及び TNF-α）：曝露後 22 時間の時点で喀痰採取 	<p>が示されたが、心血管機能への影響に関する説得力のある証拠は得られなかった。</p>
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	<p>22.9～30.5 歳 人数：15 人（男性 11 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Madden <i>et al.</i> (2014)、Stiegel <i>et al.</i> (2016) と同じデータ</p>	<p>物質：O₃、DE 曝露：ろ過空気、DE、O₃、DE+O₃ を無作為順に二重盲検クロスオーバーで約 2 週間空け曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O₃ 0.3 ppm、DE 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、O₃ 0.3 ppm + DE 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし</p>	<p>影響：呼吸器系 エンドポイント、観察： ・ FEV_{1.0}、FVC：曝露前、曝露直後 ・ 収縮期血圧（SBP）と拡張期血圧（DBP）：曝露前、曝露直後 ・ 血中炎症性サイトカイン（IL-1β、2、4、5、8、10、12p70 及び 13、IFN-γ、TNF-α）：曝露前、曝露直後</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能の変化、血圧の変化に与える影響とその関係性を調査した。 呼吸機能への影響については、Madden <i>et al.</i> (2014)、血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel <i>et al.</i> (2016) 参照。 血圧への影響については、ろ過空気曝露、DE 曝露、O₃ 曝露では影響がみられず、O₃+DE 曝露では、SBP が低下した。また、GSTM1 遺伝子型による反応の違いはみられなかった。 O₃+DE 曝露後の血中炎症と SBP の間に負の相関関係があった。これらの結果は、2 つの Th1 由来サイトカイン（IL-8 及び IFN-γ）が血圧の変化を促進している可能性があることを示唆しているが、この関係についてはさらに調査する必要がある。O₃+DE 曝露後の SBP の低下がみられたが、その反応は、個人により異なった。GSTM1 遺伝子型は、反応に影響を及ぼさなかったがより大きなデータセットでの検証が必要である。
Rich <i>et al.</i> (2018)	<p>55～70 歳 人数：87 人（男性 35 人、女性 52 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：MOSES 研究</p>	<p>物質：O₃ 曝露：ろ過空気、0.070 ppm、0.120 ppm O₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2 週間以上空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.070 ppm、0.120 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：15～17 L/min/m²</p>	<p>影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・ 自律機能（NN 間隔、HR、RMSSD、SDNN、HF、LF、LF/HF）、再分極異常（HR 調整 QT 間隔、T 波振幅、ST 波変化）、不整脈（異所性拍動、心室性期外収縮、上室性期外収縮）：曝露前、曝露 15 分後、4、22 時間後の 5 分間平均値、曝露前から曝露後までの 24 時間平均値、曝露中 3 時間平均 ・ 血圧：曝露前、曝露 15 分後、4 時間後、22 時間後 ・ 血管障害（上腕動脈径、血流依存性血管拡張、reactive hyperemic velocity-time</p>	<ul style="list-style-type: none"> 環境レベルの O₃ への短期曝露が HRV の変化などの自律神経失調、再分極異常、不整脈及び血管障害を生じさせるという仮説を、複数の研究機関で確かめた。 O₃ 曝露による自律機能、再分極、ST 部分、不整脈、血管機能への影響は全体としてはみられなかった。 O₃ 曝露による呼吸器影響と循環器影響との間に関連はみられなかった。 複数拠点で健康な高齢の男女を対象とした本研究では、3 時間の比較的低レベルの O₃ 曝露の心血管機能に対する急性影響について説得力のある証拠は得られなかった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
			integral) : 曝露前日、曝露 4 時間後	

2. 循環器系への複合曝露影響

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Drechsler-Parks (1995a)	56~85 歳 人数：8 人（男性 6 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：ろ過空気、NO ₂ 、O ₃ 、NO ₂ +O ₃ を無作為順に 1 週間以上空けて曝露。4 種の曝露を完了できた者は 6 人、3 種は 1 人、2 種は 2 人。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.60 ppm NO ₂ 、0.45 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ + 0.45 ppm O ₃ 運動条件：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min	影響：呼吸器系、循環器系 エンドポイント、観察： ・VE（分時換気量）、呼吸数：曝露中 ・HR、心拍出量、1 回拍出量：曝露前、曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・NO₂ 曝露、ろ過空気曝露で VE に差がみられたが、これは生理学的に意味のある差ではなかった。 ・HR、呼吸数、VO₂ も各曝露間で差はなかった。 ・安静時の心拍出量は 4 群で差異がなかったが、運動時では、NO₂+O₃ 曝露の心拍出量がろ過空気曝露、O₃ 曝露と比較してやや低かった。
Brook <i>et al.</i> (2002)	平均 (SD) 34.9 (10) 歳 人数：25 人（男性 15 人、女性 10 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、CAPs 曝露：ろ過空気、O ₃ +CAPs を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2 日以上空けて曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：平均 (SD) O ₃ : 0.1203 (0.0028) ppm、 CAPs : 153.0 (34.8) µg/m ³ 運動：記載なし 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・上腕動脈血管径、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：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・CAPs+O₃ 曝露では、ろ過空気曝露と比較して、上腕動脈血管径が曝露前後で縮小した。 ・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、拡張期血圧は、CAPs+O₃ 曝露、ろ過空気曝露の間で差はなかった。 ・CAPs+O₃ 曝露の短時間の吸入は、急激な動脈の血管収縮を引き起こした。
Urch <i>et al.</i> (2005)	19~50 歳 人数：23 人（男性 13 人、女性 10 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：被験者 21 人は Brook <i>et al.</i> (2002) と共通	物質：O ₃ 、CAPs 曝露：ろ過空気と CAPs+O ₃ 曝露をクロスオーバーで 1 日以上空けて曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、HR：曝露開始から曝露終了直前まで 30 分毎 ・症状：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・CAPs と O₃ の混合気体の短時間曝露による血圧、HR への影響を調べた。 ・CAPs+O₃ の曝露中、拡張期血圧は時間と共に上昇し、ろ過空気曝露による変化とは差があった。 ・PM_{2.5} の有機炭素の推定濃度と曝露前後の拡張期血圧の変化との関連は非線形で、有機炭素濃度の自然対数との関連が最も強く、PM_{2.5} 総質量との関連よりも強かった。平均血圧の変化についても有機炭素との関連が、PM_{2.5} 総質量との関連

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
		濃度：平均 (SD) O_3 0.121 (0.003) ppm $CAPs$ 147 (27) $\mu g/m^3$ 運動：安静 換気量：記載なし		よりも強かった。有機炭素と収縮期血圧変化との関連は拡張期血圧、平均血圧よりも弱く、 $PM_{2.5}$ 総質量とは関連がみられなかった。 <ul style="list-style-type: none"> 曝露中の症状の報告数は少なく、$CAPs+O_3$ では平均 1.0 件、ろ過空気では 0.5 件だった。 環境濃度の $PM_{2.5}$、O_3 への曝露が拡張期血圧を迅速に上昇させ、血圧変化の大きさは $PM_{2.5}$ 炭素成分と関連するという結果は、大気汚染が心血管リスクを上昇させるメカニズムを説明する支援となる可能性があるが、原因となる汚染物質や生物学的機構、反応の持続性などについては更なる調査を要する。
Power <i>et al.</i> (2008)	28～51 歳 (平均 37 歳) 人数：5 人 (男性 1 人女性 4 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：軽症～中等症のアレルギー性喘息患者。実験時、アレルギー性鼻炎や喘息以外の症状なし。	物質： O_3 、炭素粒子と硝酸アンモニウムの粒子 曝露：ろ過空気曝露、炭素+硝酸アンモニウム粒子曝露 (以下 P)、炭素+硝酸アンモニウム粒子+ O_3 曝露 (以下 PO_3) を 3 週間以上の間隔を置いて任意の順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：P：313 $\mu g/m^3$ 、 PO_3 ：255 $\mu g/m^3$ 、 O_3 ：0.2 ppm 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 換気量：25 L/min/m ²	影響：循環器系 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> HRV の時間領域解析 (SDNN、SDANN、SDNN-I、r-MSSD) と周波数領域解析 (Total、VLF、LF、LF-n、HF、HF-n、LF/HF)：曝露前 20 分間、曝露最後の 20 分間に心電図を測定 	<ul style="list-style-type: none"> 時間領域解析では、曝露の前後を比較するとろ過空気曝露、P 曝露、PO_3 曝露ともに指標値が減少する傾向がみられた。ろ過空気曝露における変化を考慮すると P 曝露では指標値は必ずしも減少していないが、PO_3 曝露では一貫して 4 つの指標値が低下していた。 HRV の全体的な指標となる SDNN は PO_3 曝露がろ過空気曝露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。 周波数領域では標準化した低周波成分 (LF-n) が 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した。標準化した高周波成分 (HF-n) は PO_3 曝露で減少する傾向がみられ、ろ過空気曝露による変動を考慮しても減少を示した。 喘息患者において粒子と O_3 の同時曝露が HRV を減少させる可能性が示唆されたが、今回は例数が少ないため、さらなる検討が必要である。
Brook <i>et al.</i> (2009)	18～50 歳 人数： <ul style="list-style-type: none"> Toronto 31 人 (男性 16 人、女性 15 人) Ann Arbor 50 人 (男性 19 人、女性 31 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質： O_3 、各都市の $CAPs$ ($PM_{2.5}$) 曝露： <ul style="list-style-type: none"> Toronto：ろ過空気、$CAPs$ 単独、O_3 単独、$CAPs+O_3$ の計 4 回の曝露を 2 週間以上の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー法で実施。 Ann Arbor：2～4 週間の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー法でエンドセリン拮抗薬、抗酸化剤、プラセボを事前投与し $CAPs+O_3$ を曝露。 パターン：単回曝露	影響：循環器系 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 血圧、HR：曝露前、曝露中 30 分間隔、曝露終了直後 上腕動脈血管径 (BAD)、血流依存性血管拡張反応 (FMD)、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (NMD)：曝露前、曝露終了直後、24 時間後 血液中バイオマーカー (エンドセリン-1、サイトカイン、血液 	<ul style="list-style-type: none"> Toronto では、$CAPs$、$CAPs+O_3$ でのみ、拡張期血圧が曝露時間に対し線形に上昇した。線形混合モデルによる解析の結果、拡張期血圧の上昇の傾きは、いくつかの HRV 指標の低下、実験中の $PM_{2.5}$ 積算曝露量と関連を示した。O_3 曝露は血圧の変化とも HRV の変動とも関連がみられなかった。 Toronto では内皮機能の指標として用いた FMD が $CAPs$、$CAPs+O_3$ 曝露の 24 時間後でのみ減少し、曝露 $PM_{2.5}$ 濃度及び TNF-α の増加と関連がみられた。血液中バイオマーカーのうち白血球数、好中球数のみが $CAPs$、$CAPs+O_3$ 曝露直後に増加し、他のバイオマーカーについては曝露前後で差はほぼみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：2 時間 濃度：CAPs 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	細胞数、高感度 CRP)：曝露前、曝露終了直後、24 時間後 ・HRV (Toronto のみ)：曝露前、曝露終了直後 ・動脈コンプライアンス (Ann Arbor) のみ：曝露前、曝露終了直後、24 時間後	・ Ann Arbor では、事前投与薬の種類によらず、全ての曝露で拡張期血圧が上昇した。BAD、動脈コンプライアンス、FMD、NMD はいずれの曝露においても変化がみられなかった。 ・ 以上の結果から、大気汚染による血圧上昇の原因物質は、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。
Fakhri <i>et al.</i> (2009)	19~48 歳 人数：50 人 (男性 24 人、女性 26 人) 疾患等：健康者と軽症喘息患者 10 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：清浄空気、CAPs 単独、O ₃ 単独、CAPs+O ₃ の計 4 回の曝露を 2 週間以上の間隔を空け順序無作為にクロスオーバー曝露。 曝露時間：2 時間 濃度：CAPs 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・HRV (曝露開始時から終了時の変化、 Δ 5 分平均 HR、 Δ SDNN、 Δ rMSSD、 Δ pNN50、 Δ LF、 Δ HF、 Δ LF/HF)：実験期間中に継続的に測定。 ・収縮期血圧、拡張期血圧：曝露開始前、終了時、終了後 25~30 分、55~60 分、85~90 分、115~120 分	・ CAPs や O ₃ への曝露は、HRV に対して一貫性のある影響を示さなかった。 ・ PM _{2.5} 濃度と HRV 指標との間の量反応関係は、O ₃ の存在に依存し、O ₃ を含む曝露では PM _{2.5} 濃度と一部の HRV 指標との間に負の関係が示唆された。 ・ CAPs+O ₃ 曝露は、拡張期血圧を 2.0 mmHg 上昇させた。 ・ CAPs 曝露が拡張期血圧に与える影響の O ₃ による増強効果及び HRV に与える影響に O ₃ が与えうる増強効果は、若い成人に対しては小さいものであった。
Sivagangabalan <i>et al.</i> (2011)	18~50 歳 人数：25 人 (男性 11 人、女性 14 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：CAPs 単独、O ₃ 単独、CAPs+O ₃ 、清浄空気の計 4 回の曝露を、順序無作為に 2 週間以上の間隔を空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：CAPs 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・HRV、T 波の頂点から終末点における時間 (Tp-e)、QT ディスパーション (QTd)：曝露前、曝露中、曝露後 ・血圧：曝露前、曝露中、曝露後	・ 空間的再分極相のばらつきへの影響の指標として、Tp-e の心拍補正值 cTp-e と QTd 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) を評価したところ、 Δ cTp-e は CAPs+O ₃ 曝露でのみ、 Δ QTd は CAPs+O ₃ 曝露と 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 HR 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)	18~38 歳 人数：17 人 (女性 9 人、男性 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：清浄空気、CAPs、O ₃ 、CAPs+O ₃ を各被験者に対して無作為な順に曝露。各曝露の間隔は 2 週間以上。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：CAPs 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：安静 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・ Δ TWAMax：曝露開始後 5 分間と終了前 5 分間において、曝露がもたらす TWAMax の変化の差 ・血圧：曝露前、曝露中 (30 分間隔)、曝露終了直後 ・心拍：曝露前、曝露中 (30 分間隔)、曝露終了直後	・ CAPs と O ₃ への曝露が健康な人の T 波交互脈 (T-wave alternans; TWA) に与える影響を調査した。 ・ 清浄空気曝露、CAPs 曝露、O ₃ 曝露、CAP+O ₃ 曝露の Δ TWAMax に差はみられず、T 波交互脈への影響はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Ramanathan <i>et al.</i> (2016)	18～50 歳 人数：30 人（男性 13 人、女性 17 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Brook <i>et al.</i> (2009) の Toronto の被験者	物質：O ₃ 、CAPs (PM _{2.5}) 曝露：ろ過空気、PM _{2.5} 、O ₃ 、PM _{2.5} +O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 2 週間以上空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：PM _{2.5} 150 µg/m ³ 、O ₃ 0.120 ppm 運動：記載なし 換気量：記載なし	影響：循環器系 エンドポイント、観察： ・収縮期血圧、拡張期血圧：曝露中 30 分毎 ・血漿高密度リポ蛋白質 (HDL) 抗酸化/抗炎症能 (ΔHOI; HDL oxidant index の曝露前後の変化)、パラオキソナーゼ (PON-1) 活性：曝露前、曝露終了 1 時間後、20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・粒子状物質、O₃ の単独又は複合曝露が人の高密度リポ蛋白質 (HDL) 機能に悪影響を生じさせ得るか否か、悪影響を生じさせるのであれば、それは相加的なか相乗的なかを定めることを目的として研究を実施した。 ・曝露 1 時間後の ΔHOI はろ過空気より PM_{2.5} の方が大きい傾向があったが、曝露 20 時間後にはそのような傾向はみられず、O₃、PM_{2.5}+O₃ の曝露では 1、20 時間後ともに影響はみられなかった。 ・PON-1 活性については、いずれの曝露も変化はみられなかった。 ・ΔHOI と曝露中の収縮期血圧勾配との間には強い正の関連があったが、拡張期血圧勾配との間には関連はみられなかった。 ・PM_{2.5} 曝露は HDL 抗酸化/抗炎症能に影響するが、O₃ は単独曝露でも PM_{2.5} との複合曝露でも影響しないと結論した。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	22.9～30.5 歳 人数：15 人（男性 11 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Madden <i>et al.</i> (2014)、Stiegel <i>et al.</i> (2016) と同じデータ	物質：O ₃ 、DE 曝露：ろ過空気、DE、O ₃ 、DE+O ₃ を無作為順に二重盲検クロスオーバーで約 2 週間空け曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm、DE 300 µg/m ³ 、O ₃ 0.3 ppm+DE 300 µg/m ³ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし	影響：呼吸器系 エンドポイント、観察： ・FEV _{1.0} 、FVC：曝露前、曝露直後 ・収縮期血圧 (SBP) と拡張期血圧 (DBP)：曝露前、曝露直後 ・血中炎症性サイトカイン (IL-1β、2、4、5、8、10、12p70 及び 13、IFN-γ、TNF-α)：曝露前、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能の変化、血圧の変化に与える影響とその関係性を調査した。 ・呼吸機能への影響については、Madden <i>et al.</i> (2014)、血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel <i>et al.</i> (2016) 参照。 ・血圧への影響については、ろ過空気曝露、DE 曝露、O₃ 曝露では影響がみられず、O₃+DE 曝露では、SBP が低下した。また、GSTM1 遺伝子型による反応の違いはみられなかった。 ・O₃+DE 曝露後の血中炎症と SBP の間に負の相関関係があった。これらの結果は、2 つの Th1 由来サイトカイン (IL-8 及び IFN-γ) が血圧の変化を促進している可能性があることを示唆しているが、この関係についてはさらに調査する必要がある。O₃+DE 曝露後の SBP の低下がみられたが、その反応は、個人により異なった。GSTM1 遺伝子型は、反応に影響を及ぼさなかったがより大きなデータセットでの検証が必要である。

3. 代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Merz <i>et al.</i> (1975)	年齢記載なし 人数：6人（性別記載なし）。6時間曝露は2人、10時間曝露は4人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：Kerr <i>et al.</i> (1975) の被検者の一部	物質：O ₃ 曝露：O ₃ を曝露した。 パターン：単回曝露 曝露時間：6時間又は10時間 濃度：0.5 ppm 運動：記載なし 換気量：記載なし	影響：遺伝子障害性 エンドポイント、観察： ・末梢血リンパ球の染色体異常： 曝露前、曝露直後、曝露2週間後（10時間曝露のみ）、曝露6週間後（10時間曝露のみ）	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸上皮から離れた組織の染色体に O₃ がどのような影響を与えるかを調べることを目的として、末梢血リンパ球を用いて染色体に対する影響を調べた。 染色体型の異常、非対称性又は対称性の染色分体型交換はみられなかった。影響がみられた大部分は非染色性部位であり、未修復の一本鎖切断と解釈され、いくつかの例では曝露前及び曝露後にみられた染色分体欠失であった。染色分体欠失は、O₃ 曝露後に明らかに増加し、曝露後2週間でさらに顕著になった。 一本鎖切断型の染色分体異常と染色分体欠失が O₃ に曝露された人で誘導されたことが示唆された。この結果は、呼吸器系を介した O₃ 曝露は、最初の曝露部位から離れた細胞において、理論上正常な生理的濃度の抗酸化剤の存在下であっても、影響を与える可能性があることを示唆した。
McKenzie <i>et al.</i> (1977)	大学生（年齢記載なし） 人数：男性26人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ を曝露した。 パターン：単回曝露 曝露時間：4時間 濃度：0.4 ppm 運動：一時的な運動（運動15分間を2回） 換気量：記載なし	影響：遺伝子障害性 エンドポイント、観察： ・末梢血リンパ球の染色体異常： 曝露直前、曝露直後、3日後、2週後、4週後	<ul style="list-style-type: none"> 人を対象とした O₃ 曝露の細胞遺伝学的影響を調査した。 O₃ 曝露に起因する細胞遺伝学的影響の証拠はみられなかった。
Gliner <i>et al.</i> (1979)	19～27歳 人数：15人（男性8人、女性7人） ・実験 I 15人 ・実験 II 14人 ・実験 III 5人 疾患等：記載なし 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露群：室内空気、3種類（実験 III のみ1種類）の濃度の O ₃ を1週間以上の間隔を空けて無作為順、単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.25 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm（実験 III は 0.75 ppm のみ） 運動：運動なし 換気量：記載なし	影響：神経系 エンドポイント、観察： ・視覚又は聴覚信号検出試験正答率、誤検出率：曝露中、曝露開始56分後から3分間のアラート試験（信号：非信号の比率1：5）及び曝露開始1時間後から1時間の注意力試験（信号：非信号の比率1：30）。 -実験 I：視覚信号検出試験 -実験 II：聴覚信号検出試験 -実験 III：信号/非信号比を1:6に上げた視覚注意力試験（アラート試験なし） ・症状（身体的、精神的）：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露が視覚、聴覚注意力（vigilance performance）に与える影響について、信号検出試験による調査を行った。 信号：非信号の比率が1：30の注意力試験（実験 I、II）では視覚、聴覚ともに O₃ 曝露の影響がみられなかったが、信号比を1：6と高く設定した試験（実験 III）では、0.75 ppm O₃ 曝露で室内空気曝露と比べ信号検出率が低下したが、誤検出率は O₃ 曝露と空気曝露間で差はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
			・呼吸機能：Horvath <i>et al.</i> (1979) で報告	
Gliner <i>et al.</i> (1980)	<p>実験Ⅰ： 20～27歳 人数：5人（男性4人、女性1人）</p> <p>実験Ⅱ： 18～25歳 人数：男性5人</p> <p>疾患等：記載なし 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃</p> <p>実験Ⅰ 曝露：室内空気、O₃を1週間以上の間隔を空けて無作為順に曝露。 曝露時間：2時間 パターン：単回曝露 濃度：0.75 ppm 運動：運動なし 換気量：記載なし</p> <p>実験Ⅱ 曝露：室内空気、2種類の濃度のO₃を1週間以上の間隔を空けて無作為順に曝露。 曝露時間：135分 濃度：0.3 ppm、0.75 ppm 運動：運動なし 換気量：記載なし</p>	<p>影響：神経系 エンドポイント、観察： ・EEGスペクトル： -実験Ⅰ：対照として曝露開始後45～60分の安静時の測定及び60～120分の注意力試験中測定。 -実験Ⅱ：曝露開始後30～135分を7期間に分割し、1～3、5～6期間に視覚のみ又は視覚と聴覚を組み合わせた注意力試験中測定。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露による精神運動機能（Psychomotor Performance）試験中の脳波（EEG）への影響をスペクトルを用いた判別分析（Discriminant Function Analysis）によって調査した。 ・実験Ⅰでは、室内空気曝露とO₃曝露、注意力試験前半と後半の間での判別について、個々の被験者ではある程度可能であったが、被験者全体としてはできなかったため、より複雑な注意力試験に対するO₃曝露中のEEG変化の感受性が上昇するか否かを実験Ⅱによって調べた。 ・実験Ⅱでは室内空気と0.3 ppm O₃、0.75 ppm O₃の間の判別率が共に72%となったのが最高であり、O₃曝露は安静時、注意力試験中ともにEEGに整合的な影響を与えていないようであった。試験有無の比較での判別率は室内空気下で79%、0.75 ppm O₃曝露下で65%であり、O₃濃度が高いほど判別率は悪化した。
Arab <i>et al.</i> (2002)	<p>18～35歳 人数：23人（男性21人、女性2人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Samet <i>et al.</i> (2001)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)と同じ研究</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：野菜や果物の摂取量を少なく制限した食生活を全体として3週間続け、1週間経過時点での過空気曝露を実施。被験者を野菜ジュース摂取群11人とプラセボ群12人に分け、残り2週間毎日抗酸化物質（ビタミンCとE及び野菜ジュース）又はプラセボを摂取した後、O₃を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：20 L/min/m²（Samet <i>et al.</i> (2001)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)より）</p>	<p>影響：呼吸器系、遺伝子障害性 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV₁）：曝露前、曝露後 ・末梢血リンパ球のDNA傷害：曝露前、曝露後 ・肺上皮細胞のDNA傷害：曝露後 ・肺泡マクロファージのカロチノイド類：曝露後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・抗酸化物質がO₃による酸化ストレスを軽減するか、又、肺傷害の保護作用を有するかを調査するため、カロチノイドを添加した野菜ジュース又はプラセボを摂取後、O₃を曝露した。 ・呼吸機能及びBALFの炎症マーカーの結果はSamet <i>et al.</i> (2001)にて報告した。 ・末梢血リンパ球のDNA傷害については、O₃曝露、抗酸化物質摂取の影響はいずれもみられなかった。 ・肺上皮細胞のDNA傷害については、プラセボ群においてO₃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。 ・野菜ジュースに含まれるカロチノイドは主にリコピンであり、野菜ジュース摂取後の肺泡マクロファージに含まれるカロチノイドの55%はリコピンであった。また、野菜ジュース摂取後、肺泡マクロファージの含有リコピン濃度はベースライン時から12%増加した。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Tank <i>et al.</i> (2011)	22~47 歳 人数：14 人（男性 11 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：FEV ₁ >80%。3 時間 0.250 ppm O ₃ 曝露試験で曝露開始から 6 時間後に痰中好中球が 10%以上増加する人。	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を 2 週間の間隔を空け、二重盲検クロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.250 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動中に 20 L/min/m ² まで上昇	影響：呼吸器系、循環器系、神経系 エンドポイント・観察： ・痰中好中球：曝露終了 3 時間後 ・血中好中球数、血漿中カテコラミンレベル：曝露前、曝露終了 2、4、21 時間後 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露終了時、曝露終了 3、21 時間後 ・循環器・微小神経電図的検査（心電図、血圧（指・上腕）、呼吸量、心拍出量、筋交感神経活動）：曝露終了 19~22 時間後	・ O ₃ 曝露により、痰中好中球数の増加（16%）がみられ、好中球による気道炎症が示された。 ・ FEV ₁ 及び FVC は、実験チャンバー退出直後の測定値では低下したが、曝露開始 24 時間後には影響はみられなかった。 ・ 全身性炎症の兆候についても同様に、O ₃ 曝露開始 5 時間後の血中好中球数の増加がみられた。 ・ 循環器系の測定値については影響はみられなかった。筋交換神経活動についても O ₃ 曝露による影響はみられなかった。
Finkenwirth <i>et al.</i> (2014)	25 歳（対照群中央値）、23.5 歳（O ₃ 群中央値） 人数：男性 37 人（対照群 19 人、O ₃ 曝露群 18 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：対照群、O ₃ 曝露群に分け、ろ過空気又は O ₃ を曝露した。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.21 ppm 運動：一時的な運動（運動 15 分間を 2 回） 換気量：記載なし（エルゴメーター 100W）	影響：遺伝子障害性 エンドポイント、観察： ・末梢血リンパ球の DNA 一本鎖切断：曝露直前、曝露終了 30 分後、4.5 時間後	・ 急性 O ₃ 曝露が人のリンパ球の DNA 鎖切断を増加させるか調べた。 ・ 対照群と O ₃ 曝露群の strand scission factor 値に差はみられなかった。これらの結果は、曝露後のいずれの時点でも DNA 損傷の増加がみられなかったことを示した。
Holland <i>et al.</i> (2015)	18~50 歳 人数：22 人（男性 10 人、女性 12 人） 疾患等：健康者（軽症喘息患者 10 人含む） 喫煙：非喫煙者（過去 6 ヶ月の喫煙無し、生涯 0.5 箱・年未満）	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.100 ppm、0.200 ppm O ₃ の 3 種類の曝露をそれぞれ 3 週間以上の間隔を空けて無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.100 ppm、0.200 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：20 L/min/m ²	影響：呼吸器系、遺伝子障害性 エンドポイント、観察： ・細胞質分裂阻害小核 Cytome アッセイ（小核、核質架橋の頻度、複製指数、核芽、アポトーシス細胞、壊死細胞）：曝露直前、曝露終了 20 時間後 ・血圧、HR、心電図：曝露前、曝露直後、曝露終了 20 時間後 ・BALF 採取、気管支鏡検査：曝露終了 20±1 時間後 ・呼吸回数：運動期間開始 10、20 分後	・ O ₃ 曝露により末梢血リンパ球の細胞遺伝学的傷害が生じるか否かを検討した。 ・ O ₃ 曝露により小核、ないし小核 2 以上の細胞の割合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。BALF 中の好中球数はろ過空気曝露と比較し 0.100 ppm O ₃ 曝露により増加し、0.200 ppm O ₃ 曝露では更に増加した。好中球数の増加と O ₃ 曝露の相乗的影響の有無を調べるため一般化ロジスティック回帰モデルを用いた結果、それぞれ小核頻度増加と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。

文献	対象者	曝露条件	影響、エンドポイント	結果の概要
Miller <i>et al.</i> (2016)	22~30 歳 人数：24 人（男性 20 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Devlin <i>et al.</i> (2012) と同じ被験者。	物質：O ₃ 曝露ろ過空気、O ₃ 曝露を盲検クロスオーバーで無作為順に 2 週間以上空け曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	影響：代謝系 エンドポイント、観察： ・血清中代謝物のメタボローム解析：曝露終了 1 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による濃度依存性の細胞遺伝学的傷害が示された。 ・ メタボローム解析により人における O₃ 誘導の代謝異常を調査し、ラットで報告されている影響との整合性を立証すると共にタンパク質以外の新規バイオマーカーを特定することを目的とした。 ・ 曝露直後の血圧、心拍数はろ過空気曝露と O₃ 曝露で顕著な差はみられなかった。なお、心機能、呼吸機能、炎症マーカー等については Devlin <i>et al.</i> (2012) にて報告した。 ・ 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 O₃ 曝露後、ろ過空気と比較して増加した。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 O₃ 曝露で差はみられなかった。 ・ O₃ の急性曝露は人においても、げっ歯類と同様にストレスホルモンの上昇と末梢における脂質代謝の全体的変化を生じさせた。この影響は、神経ホルモンを介したストレス反応経路の活性化による可能性が示唆された。O₃ 曝露による代謝への影響について、げっ歯類で報告された影響と人への影響との整合性が立証された。また、メタボローム解析から O₃ 曝露の新たなバイオマーカー（コルチゾール、遊離脂肪酸、モノアシルグリセロール、リゾ脂質）が示された。

4. 参考文献

- Arab, L., Steck-Scott, S. & Fleishauer, A.T. (2002) Lycopene and the lung. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 227, 894-899.
- Arjomandi, M., Wong, H., Donde, A., Frelinger, J., Dalton, S., Ching, W., Power, K. & Balmes, J.R. (2015) Exposure to medium and high ambient levels of ozone causes adverse systemic inflammatory and cardiac autonomic effects. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 308, H1499-1509.
- Barath, S., Langrish, J.P., Lundback, M., Bosson, J.A., Goudie, C., Newby, D.E., Sandstrom, T., Mills, N.L. & Blomberg, A. (2013a) Short-term exposure to ozone does not impair vascular function or affect heart rate variability in healthy young men. *Toxicological Sciences*, 135, 292-299.

- Brook, R.D., Brook, J.R., Urch, B., Vincent, R., Rajagopalan, S. & Silverman, F. (2002) Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation*, 105, 1534-1536.
- Brook, R.D., Urch, B., Dvonch, J.T., Bard, R.L., Speck, M., Keeler, G., Morishita, M., Marsik, F.J., Kamal, A.S., Kaciroti, N., Harkema, J., Corey, P., Silverman, F., Gold, D.R., Wellenius, G., Mittleman, M.A., Rajagopalan, S. & Brook, J.R. (2009) Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension*, 54, 659-667.
- Buckley, R.D., Hackney, J.D., Clark, K. & Posin, C. (1975) Ozone and human blood. *Archives of Environmental Health*, 30, 40-43.
- Devlin, R.B., Duncan, K.E., Jardim, M., Schmitt, M.T., Rappold, A.G. & Diaz-Sanchez, D. (2012) Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects. *Circulation*, 126, 104-111.
- Drechsler-Parks, D.M. (1995a) Cardiac output effects of O₃ and NO₂ exposure in healthy older adults. *Toxicology and Industrial Health*, 11, 99-109.
- Fakhri, A.A., Ilic, L.M., Wellenius, G.A., Urch, B., Silverman, F., Gold, D.R. & Mittleman, M.A. (2009) Autonomic effects of controlled fine particulate exposure in young healthy adults: Effect modification by ozone. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1287-1292.
- Finkenwirth, C., Rossbach, B., Schroeder, H.C. & Muttray, A. (2014) *In vivo* ozone exposure does not increase DNA single-strand breaks in human peripheral lymphocytes. *Human and Experimental Toxicology*, 33, 517-521.
- Frampton, M.W., Balmes, J.R., Bromberg, P.A., Stark, P., Arjomandi, M., Hazucha, M.J., Rich, D.Q., Hollenbeck-Pringle, D., Dagincourt, N., Alexis, N., Ganz, P., Zareba, W. & Costantini, M.G. (2017) Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES: Part 1. Effects of exposure to low concentrations of ozone on respiratory and cardiovascular outcomes). Health Effects Institute. Boston, MA. ISSN 1041-5505
- Frampton, M.W., Pietropaoli, A., Dentler, M., Chalupa, D., Little, E.L., Stewart, J., Frasier, L., Oakes, D., Wiltshire, J., Vora, R. & Utell, M.J. (2015) Cardiovascular effects of ozone in healthy subjects with and without deletion of glutathione-S-transferase M1. *Inhalation Toxicology*, 27, 113-119.
- Gliner, J.A., Horvath, S.M., Sorich, R.A. & Hanley, J. (1980) Psychomotor performance during ozone exposure: spectral and discriminant function analysis of EEG. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 51, 344-351.
- Gliner, J.A., Matsen-Twisdale, J.A. & Horvath, S.M. (1979) Auditory and visual sustained attention during ozone exposure. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 50, 906-910.
- Gong, H., Jr., Wong, R., Sarma, R.J., Linn, W.S., Sullivan, E.D., Shamoo, D.A., Anderson, K.R. & Prasad, S.B. (1998b) Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 538-546.
- Holland, N., Dave, V., Venkat, S., Wong, H., Donde, A., Balmes, J.R. & Arjomandi, M. (2015) Ozone inhalation leads to a dose-dependent increase of cytogenetic damage in human lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56, 378-387.
- Kahle, J.J., Neas, L.M., Devlin, R.B., Case, M.W., Schmitt, M.T., Madden, M.C. & Diaz-Sanchez, D. (2015) Interaction effects of temperature and ozone on lung function and markers of systemic inflammation, coagulation, and fibrinolysis: a crossover study of healthy young volunteers. *Environmental Health Perspectives*, 123, 310-316.
- Kusha, M., Masse, S., Farid, T., Urch, B., Silverman, F., Brook, R.D., Gold, D.R., Mangat, I., Speck, M., Nair, K., Poku, K., Meyer, C., Mittleman, M.A., Wellenius, G.A. & Nanthakumar, K. (2012) Controlled exposure study of air pollution and T-wave alternans in volunteers without cardiovascular disease. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1157-1161.
- Langrish, J.P., Watts, S.J., Hunter, A.J., Shah, A.S., Bosson, J.A., Unosson, J., Barath, S., Lundback, M., Cassee, F.R., Donaldson, K., Sandstrom, T., Blomberg, A., Newby,

- D.E. & Mills, N.L. (2014) Controlled exposures to air pollutants and risk of cardiac arrhythmia. *Environmental Health Perspectives*, 122, 747-753.
- McKenzie, W.H., Knelson, J.H., Rummo, N.J. & House, D.E. (1977) Cytogenetic effects of inhaled ozone in man. *Mutation Research*, 48, 95-102.
- Merz, T., Bender, M.A., Kerr, H.D. & Kulle, T.J. (1975) Observations of aberrations in chromosomes of lymphocytes from human subjects exposed to ozone at a concentration of 0.5 ppm for 6 and 10 hours. *Mutation Research*, 31, 299-302.
- Miller, D.B., Ghio, A.J., Karoly, E.D., Bell, L.N., Snow, S.J., Madden, M.C., Soukup, J., Cascio, W.E., Gilmour, M.I. & Kodavanti, U.P. (2016) Ozone exposure increases circulating stress hormones and lipid metabolites in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193, 1382-1391.
- Posin, C.I., Clark, K.W., Jones, M.P., Buckley, R.D. & Hackney, J.D. (1979) Human biochemical response to ozone and vitamin E. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 5, 1049-1058.
- Power, K., Balmes, J. & Solomon, C. (2008) Controlled exposure to combined particles and ozone decreases heart rate variability. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 1253-1260.
- Ramanathan, G., Yin, F., Speck, M., Tseng, C.H., Brook, J.R., Silverman, F., Urch, B., Brook, R.D. & Araujo, J.A. (2016) Effects of urban fine particulate matter and ozone on HDL functionality. *Particle and Fibre Toxicology*, 13, 26.
- Rich, D.Q., Balmes, J.R., Frampton, M.W., Zareba, W., Stark, P., Arjomandi, M., Hazucha, M.J., Costantini, M.G., Ganz, P., Hollenbeck-Pringle, D., Dagincourt, N. & Bromberg, P.A. (2018) Cardiovascular function and ozone exposure: The Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES). *Environment International*, 119, 193-202.
- Sivagangabalan, G., Spears, D., Masse, S., Urch, B., Brook, R.D., Silverman, F., Gold, D.R., Lukic, K.Z., Speck, M., Kusha, M., Farid, T., Poku, K., Shi, E., Floras, J. & Nanthakumar, K. (2011) The effect of air pollution on spatial dispersion of myocardial repolarization in healthy human volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, 198-206.
- Stiegel, M.A., Pleil, J.D., Sobus, J.R., Stevens, T. & Madden, M.C. (2017) Linking physiological parameters to perturbations in the human exposome: Environmental exposures modify blood pressure and lung function via inflammatory cytokine pathway. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 80, 485-501.
- Superko, H.R., Adams, W.C. & Daly, P.W. (1984) Effects of ozone inhalation during exercise in selected patients with heart disease. *American Journal of Medicine*, 77, 463-470.
- Tank, J., Biller, H., Heusser, K., Holz, O., Diedrich, A., Framke, T., Koch, A., Grosshennig, A., Koch, W., Krug, N., Jordan, J. & Hohlfeld, J.M. (2011) Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. *PloS One*, 6, e18737.
- Urch, B., Silverman, F., Corey, P., Brook, J.R., Lukic, K.Z., Rajagopalan, S. & Brook, R.D. (2005) Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1052-1055.
- Vender, R.L., Horstman, D.H. & Mangione, S. (1994) Red blood cell antioxidants in human volunteers exposed to ozone. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 53-58.