

光化学オキシダント健康影響評価検討会
第6回

(令和5年7月13日開催)

環境省水・大気環境局

光化学オキシダント健康影響評価検討会 第6回 会議録

1. 日 時 令和5年7月13日(木) 10:02~12:00

2. 場 所 Web会議(ハイブリッド形式)

3. 出席者

(座 長) 新田 裕史

(委 員) 上田 佳代 金谷久美子 大森 崇

荻田 香苗 佐藤 俊哉 島 正之

高野 裕久 武林 亨 丸山 良子

道川 武紘 山野 優子

(事務局) 筒井環境省水・大気環境局環境管理課課長

鈴木環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室長

松浦環境省水・大気環境局環境管理課課長補佐

福井環境省水・大気環境局環境管理課係員

築山環境省水・大気環境局環境管理課環境専門調査員

4. 議 題

(1) 第5回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応等

(2) 循環器系への影響に関する疫学研究知見、人志願者実験知見の整理結果について

(3) 代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響等に関する疫学研究知見、人志願者実験知見の整理結果について

5. 配付資料一覧

光化学オキシダント健康影響評価検討会 委員名簿資料

資料 1 第5回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応

資料 2-1 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器系への影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果(案)

- 資料 2-2 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）
- 資料 3 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）
- 参考資料 1 光化学オキシダント健康影響評価検討会（第5回）議事録
- 参考資料 2-1-1 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器系への影響に関する疫学研究知見の概要一覧（案）
- 参考資料 2-1-2 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器系への影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集（案）
- 参考資料 2-2-1 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）
- 参考資料 2-2-2 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抄録集（案）
- 参考資料 3-1 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する疫学研究知見の概要一覧（案）
- 参考資料 3-2 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集（案）
- 参考資料 4 略語集（第3回検討会資料）
- 参考資料 5 光化学オキシダントの健康影響に係る科学的知見の収集・整理方法について（第2回検討会資料）
- 参考資料 6 光化学オキシダントの健康影響に係る科学的知見の収集・整理結果の概要について（第2回検討会資料）
- 参考資料 7 光化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について（案）（第2回検討会資料）

6. 議 事

【松浦課長補佐】 定刻となりましたので、ただいまより第6回光化学オキシダント健康

影響評価検討会を開催いたします。

事務局を務めさせていただきます環境省水・大気環境局の松浦でございます。7月1日に水・大気環境局の組織再編がございまして、私どもの所属も総務課から環境管理課に変わっております。引き続き、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、対面とオンラインのハイブリッド会議での開催とさせていただきます。オンライン参加でご参加の先生方におかれましては、会議中、音声聞き取りにくい等、不具合がございましたら、事務局までお電話またはウェブ会議のチャット機能にてお知らせいただければと思います。

なお、本日の会議につきましては、公開で実施させていただきます。光化学オキシダント健康・植物影響評価検討会ライブ配信チャンネルにてライブ配信を行っております。

また、議事中、マイク機能は座長及び発言者以外はミュートに設定させていただきますので、ご承知おきいただければと存じます。ご発言の際は、挙手ボタン等は特に使用せず、直接お話をいただきますようお願いいたします。また、議事録の作成の関係上、まずはお名前を言っていただき、座長からお名前をお呼びした方からご発言をお願いしたいと思います。

なお、本日は全員の委員にご出席いただいております。

そうしましたら、会議に先立ちまして、7月1日付で環境省水・大気環境局環境管理課長に筒井が、環境管理課環境汚染対策室長に鈴木が着任しておりますので、代表して筒井よりご挨拶を差し上げたいと思います。筒井課長、よろしくお願いいたします。

【筒井課長】 ただいまご紹介にあずかりました筒井と申します。環境省水・大気環境局の組織再編に伴いまして、本年7月1日付で、環境省水・大気環境局環境管理課長を拝命いたしました。

委員の先生の皆様方におかれましては、ご多用の中、本検討会にご出席をいただきまして誠にありがとうございます。昨年の3月3日に第1回検討会を開催して以来、これまで5回にわたる検討会の中で、光化学オキシダントによる健康への影響に関する、非常に多くの科学的知見の整理や評価につきまして、ご検討いただいております。

本日も、循環器系への影響に関する疫学研究や、人志願者実験に係る知見を中心にご検討、ご議論をいただきたいと思います。

本日は、どうぞよろしくお願いいたします。

【松浦課長補佐】 筒井課長、ありがとうございます。なお、課長におかれましては、所用のため、検討会冒頭のみ参加となりますことを、あらかじめご承知おきいただければと存じます。

続きまして、本日の資料の確認をさせていただきます。事前にメールでご案内しておりますとおり、本日の検討会資料につきましては、議事次第のほか、資料1、資料2-1、資

料 2-2 資料 3、それから各種参考資料をご用意させていただいております。資料 1、資料 2-1、2-2、3 につきましては、お送りしたもののからの若干の修正がございますけれども、本日、修正後のものを投影させていただきますので、基本的にはそちらをご覧くださいければというふうに考えております。

なお、本日事務局が画面上に資料を掲載して進行させていただきますので、ご案内の資料は必要に応じてお手元でご参照いただきますようお願いいたします。

続きまして、本日の議題について簡単にご説明させていただきたいと思っております。

その前に、前回と同様になりますけれども、これまでの簡単な振り返りを行いたいと思っております。

ちょっと画面切り替わりますのでお待ちください。

こちらの資料は配付、あるいはホームページでアップしたものではありませんけれども、第 2 回の検討会でお示した図を改編したものになります。この図は、収集整理した文献を、研究分野、曝露期間、評価している健康影響ごとに分類したものになっております。これまでの検討会でご検討いただいた健康影響につきましては、赤枠で囲っている部分になります。具体的には、第 3 回の検討会では、短期曝露による呼吸器影響に関する疫学研究及び人志願者実験知見につきまして、第 4 回の検討会では、長期曝露による呼吸器影響に関する疫学知見につきまして、前回の第 5 回検討会では、短期曝露及び長期曝露、それぞれに関する死亡エンドポイントとした疫学研究知見につきまして、ご検討いただきました。

それを踏まえまして、本日の議題になりますけれども、まず本日の議題 1 としては、前回の第 5 回検討会における主な指摘事項と対応等ということで、前回のご検討の中でいただいた、指摘事項と対応等についてご紹介をさせていただきます。その後、議題 2 及び議題 3 では、青枠で囲った青とグレー模様の部分になりますけれども、具体的には短期曝露や長期曝露による循環器系への影響に関する疫学研究知見や人志願者実験知見、それから、その他、代謝系や神経系への影響等に関する疫学研究知見や人志願者実験知見の整理結果について、ご検討いただければと思っております。

残りの妊娠期、周産期に係る疫学研究知見であったり、動物実験に関する知見等につきましては、今後の検討会で、順次ご検討いただく予定にしております。

本日の資料及び議題の確認は、以上となります。

そうしましたら、本日の議題に移りたいと思っております。ここからの議事進行につきましては、新田座長にお願いさせていただきます。

新田座長、よろしくお願いいたします。

【新田座長】 皆様、おはようございます。新田でございます。

引き続き、座長を務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

それでは、早速ですが議事に入らせていただきます。

まず、議事の1でございます。第5回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応等について、説明を事務局よりお願いいたします。

【松浦課長補佐】 そうしましたら、資料1につきまして、ご説明させていただきたいと思えます。

前回、第5回検討会における主な指摘事項と対応ということで、ここに記載している以外にも、ほかにも様々な議論がございましたけれども、具体的な修正対応や、あるいは照会を伴うような指摘事項を、ここではまとめさせていただいております。

実際の資料の修正につきましては、現在も進めているところでございまして、今回は検討や修正の方向性のみをお示しできればというふうに考えております。

まず、上の部分です。第5回検討会における資料1、第4回光化学オキシダント健康影響評価検討会における主な指摘事項と対応についてですけれども、佐藤委員より、野原らの2001年の研究につきまして、調整因子として記載している因子については、個別に喘息の有病率との関連性を検討しているようである旨、ご指摘をいただきました。再度確認したところ、ご指摘のとおりでしたので、その部分、適切に修正いたします。

続きまして、資料2、短期曝露による健康影響のうち死亡エンドポイントとした知見の取りまとめ結果についてですけれども、上田委員より、院外心停止に関する知見を、死亡をエンドポイントとする知見として整理することの適切性についてご指摘がございました。その後、複数の委員による議論がございましたけれども、それらの議論を受けまして、この点につきましては、その他の影響に関する知見として整理する方向で修正をいたします。

続きまして、Baeらの2015年の論文について、オゾン1ppb上昇当たりのExcess mortalityが示されているけれども、疑義があるので、著者らに確認を取ったほうがよい旨、佐藤委員よりご指摘をいただきました。著者らに確認をしたところ、本文中のオゾン1ppb上昇当たりのExcess mortalityは、人口寄与割合であって、そこに提示している式によって算出しているという回答が得られました。そのため、今後10ppb当たりの相対リスクを計算しまして、過剰死亡リスクの図、前は過剰死亡リスクの図になっておったんですけれども、それを相対リスクの図に差し替える方向で考えております。

続いて、3番のものになりますけれども、大森委員より、濃度範囲が不明となっているものについてご指摘がございました。濃度範囲が不明というふうにしていたのは、基本的にメタ解析研究についての文献でありますけれども、これらについても可能な範囲で情報収集を進め、濃度情報を記載していきたいというふうに考えております。

簡単ではございますけれども、資料1につきましては、以上となります。

【新田座長】 ただいま資料1につきまして、説明いただきましたけれども、委員の先生方から、ご意見、ご質問があれば、よろしくをお願いいたします。

いかがでしょうか。直接ご発言いただければと思いますが、特に、ご指摘いただいた委員の先生、対応方針について、もし何か追加がございましたら、お願いいたします。いか

がでしょうか。よろしいでしょうか。

佐藤委員、どうぞ。

【佐藤委員】 確認していただいたとおりで結構ですので、修正をお願いいたします。

【松浦課長補佐】 はい、承知いたしました。修正いたします。ありがとうございました。

【新田座長】 そのほか、いかがでしょうか。

特にないようでしたら、ただいま事務局から説明があった方針で、資料の修正を進めていただければというふうに思います。よろしくをお願いいたします。

それでは、続きまして、今日の議題の中では少し資料、大部になっておりますが、議題2、循環器系への影響に関する疫学研究知見、人志願者実験知見の整理結果について、説明を事務局よりお願いいたします。

【松浦課長補佐】

そうしましたら、議題2としまして、ここでは資料2-1、それから資料2の一部についてまとめてご説明させていただければと思います。

まず、資料2-1、光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器系への影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）について、ご説明させていただきたいと思います。

まず、1ページ目の6行目をご覧くださいければと思います。

まずは、本資料の位置づけ、あるいは概要を述べたいと思います。第2回検討会においてお示しした手順に基づいて、科学的知見の収集整理を行い、疫学研究に係る知見のうち、短期及び長期の光化学オキシダント、またはオゾン曝露による循環器系への影響に関する知見を、これまで取りまとめてまいりました。具体的には血圧、心拍数、心拍変動、不整脈、循環器疾患による入院及び受診、炎症や酸化ストレス、血液凝固線溶に関する血中成分等への影響に関する知見を、循環器系への影響に関する知見として取りまとめてまいりました。

2ページ目の表1、それから3ページ目の表2をご覧くださいければと思いますけれども、得られた知見において評価している影響ごとに、曝露指標、それから影響評価指標、知見数を、短期曝露影響と長期曝露影響に分けて示しております。ここで言う短期曝露影響というのは、影響評価の実施前または影響の発生前の数時間から数日間の、汚染物質濃度の平均値等を用いて解析を行ったものを言っております。長期曝露影響というのは、日平均値等をベースとした1か月よりも長い期間の、汚染物質濃度の平均値等を用いて解析を行ったものを指しております。

まず、表1についてご説明をさせていただきたいと思います。短期曝露に係る知見として収集したものについては、循環器疾患による入院や受診数を評価指標とするような知見が最も多く165報、心拍数や心拍変動関連指標、心電図波形に基づく不整脈関連指標などを指標とした知見が42報、その他全身性炎症や酸化ストレス、血液凝固等に関わる血液

中成分濃度を指標としたような知見、あるいは収縮期血圧、拡張期血圧等を指標とした血圧に関する知見が、それぞれ 25 報前後得られております。

続きまして、3 ページの表 2 をご覧いただければと思います。こちらは長期曝露による循環器系への影響に係る疫学知見について整理したものになっておりますけれども、短期曝露に係る知見よりは数が少なくなっております。血圧に関する知見、それから循環器系疾患による入院や受診に関する知見、心拍数に関する知見、その他として、血液中の成分等に関する知見が合計で約 40 報程度得られております。

このように収集した知見につきましては、その概要を参考資料 2-1-1 にまとめておりますので、適宜ご参照いただければと思います。

3 ページの 56 行目以降をご覧いただければと思います。表 1、あるいは表 2 のように、収集した知見を対象に、こちら第 2 回検討会において議論いただいた考え方に基きまして抽出した信頼できる科学的知見のうち、本資料では、国内研究については全ての研究、それから、海外研究については、短期曝露研究については、入院及び受診に関する研究は同一の研究デザインで実施されたような、大規模複数都市研究やシステマチックレビューに基づくメタ解析による知見、長期曝露研究については、コホート研究及び長期追跡研究を優先して、取りまとめております。

その他、64 行目以降は、従前の検討会でも繰り返しご説明している点なので、ここでは割愛させていただきたいと思っております。

それでは、ここからはまずは 4 ページ目、短期曝露による循環器系への影響について、順次、健康影響ごとに整理結果の概要を説明させていただきたいと思っております。

まずは 4 ページ目、冒頭になりますけれども、血圧についてご説明させていただきます。血圧とオゾンの短期曝露の関連性について検討した研究としましては、収縮期血圧及び拡張期血圧を指標とした研究が多いですけれども、血流依存性血管拡張反応であったり、動脈弾性指数などの血管内皮機能の指標について解析が行われているものもございました。血圧に係る知見の報数としては、12 報となっております。

さらに、具体的な説明を行う前に、以降の資料構成であったり、多数出てくる表や図の意味合いについても、この血圧を例に簡単にご説明させていただきたいと思っております。例えば、表 3 をご覧いただければと思いますけれども、表 3 には、血圧に関する海外研究のうち全年齢及び成人を対象とした研究をまとめておりますけれども、このように影響ごとに、それから研究対象者ごとに知見をまとめた表を作成し、ここに示す表 3 のように、研究の概要を地域や対象者、健康影響の測定方法、平均化時間等の曝露濃度の表し方、濃度範囲、調整因子、結果等の観点で整理をしております。

その上で、単位濃度当たりの推定値と 95%信頼区間が示された知見について、続いて 9 ページ目の表の 4 のように、結果の概要を表形式で整理し、さらに 10 ページの図 1 のようにグラフ化しております。グラフ化に際しては、特に言及のない場合、図における影響

推定値をオキシダント、またはオゾンの 10ppb 上昇当たりの値として換算してお示ししております。

また、グラフのすぐ左側の列になりますけれども、以前の検討会でのご指摘を踏まえ、濃度範囲の情報もそこに記載をしております。以降、基本的にはこのような構成で表や図が作成されておりますので、ご承知おきいただければと思います。

ちょっと前置きが長くなってしまいましたけれども、改めて 6 ページの表 3 に戻っていただければと思います。こちらの表では、血圧に関する海外研究が 12 報あったうちの、全年齢及び成人を対象に評価した研究 6 報をお示ししております。そのうち、血圧変化量を解析した研究の結果を、表の 4 と図の 1 に、それから、血圧変化の割合を解析した研究の結果を、表 5 と図の 2 にお示ししております。

まず、10 ページ目の図の 1 をご覧いただければと思いますけれども、上に示す、三つの研究では、数時間や数日間のオゾン濃度と収縮期血圧や拡張期血圧に正の関連性が見られたというふうにしております。下から 2 番目の Chen らの 2012 年の研究では、収縮期血圧及び脈圧に負の関連性が見られたけれども、拡張期血圧については正の関連性が見られたというふうにしております。一番下に示している研究では、関連性は見られなかったというふうにしております。

続いて、11 ページ目の表の 5 及びその結果を図示した図の 2 をご覧いただければと思いますけれども、成人を対象に血圧変化の割合を解析した研究の結果を示してありまして、検査前の 24 時間平均及び 2 週間平均の個人曝露オゾン濃度と、収縮期血圧及び拡張期血圧に正の関連性が見られているというふうにしております。

まとめますと、全年齢及び成人を対象とした血圧に関する研究では、数時間や数日間のオゾン濃度と収縮期血圧や拡張期血圧に正の関連性が見られたとする研究が 5 報、負の関連性を報告した研究も 1 報あったということになります。

続きまして、12 ページの表 6 には、血圧に関する研究 12 報のうち、今度は未成年を対象に評価した研究を 1 報、示しております。血圧上昇の有無を解析した結果を、表 7 並びに図の 3 に示しております。こちらでも、当日の 8 時間平均オゾン濃度と血圧の上昇に、正の関連性が見られたというふうにしております。

続きまして、14 ページの表 8 には、血圧に関する研究 12 報のうち、循環器疾患、それから呼吸器疾患患者を対象に評価した研究 5 報の概要を示してありまして、16 ページの表の 9 及び図の 4 に示す、血圧変化割合を解析した研究結果のうち、上側にお示ししている研究では、オゾン濃度と休息時の拡張期血圧に正の関連性が見られましたけれども、2 型糖尿病患者を対象とした下段の研究では、オゾン濃度と収縮期血圧等に特に関連性は見られなかったというふうになっております。

続きまして、表の 10、図の 5 になりますけれども、冠動脈疾患患者を対象とした研究の結果を示しておりますけれども、こちらは関連性は見られなかったとなっております。

それから、19 から 21 ページにかけてお示ししている表の 11、図の 6 の研究につきましては、COPD 患者を対象としたものになっておりますけれども、こちらも関連性は見られなかったとしております。収縮期血圧や拡張期血圧といった指標以外の、その他の血圧関連指標を解析した研究を、以降示しておりますけれども、22 ページの表の 12 に、それから図の 7 の研究につきましては、2 型糖尿病患者を対象に、オゾン濃度と今度は血流依存性血管拡張反応に負の関連性が見られております。

それから、23 ページの表の 13、それから続く図の 8 では、冠動脈疾患患者を対象に、オゾン濃度と大動脈の弾性指標に負の関連性が見られたというふうにされております。

以上が、血圧に関する知見のご紹介となります。

続きまして、25 ページに移っていただきまして、心拍数についてご紹介をさせていただきたいと思っております。オゾンの短期曝露と心拍数の関連性について検討した研究につきましては、海外における研究が 7 報ございました。7 報のうち、全年齢及び成人を対象とした研究は 5 報でありまして、それらは 26 ページにお示ししている、表の 14 にまとめております。そのうち心拍数変化量を解析した研究の結果を、28 ページの表の 15、図の 9 にお示ししております、1 報では関連性は見られずという報告になっておりまして、もう 1 報では、オゾン濃度と安静時心拍数に正の関連性が見られたというふうにされております。

それから、29、30 ページの表の 16、図の 10 に示します、全年齢及び成人を対象に、心拍数変化を解析した研究では、オゾン濃度と安静時心拍数に関連性は見られなかったというふうにしております。同様に、31、32 ページの表の 17、図の 11 に示すような、心拍数変化率を解析した研究、それから 33 ページに示す表の 18、図の 12 に示す、心拍数変化を解析した研究においても、オゾン濃度と心拍数変化に関連性は見られなかったというふうにしております。

まとめますと、全年齢及び成人を対象とした研究では、オゾン濃度と心拍数に関連性は見られなかったとする研究が 4 報、正の関連性を報告した研究が 1 報ございました。心拍数の関連性について検討した研究 7 報のうちの、循環器疾患や代謝疾患患者を対象とした研究 2 報を、34 ページの表の 19 にお示ししております。そのうち、35 ページの表の 20、37 ページの図の 13 にその結果をまとめた研究におきましては、ラグ 0 から 4 時間の 1 時間平均オゾン濃度と心拍数の間に正の関連性が見られ、通年での解析と比較して、下記の屋外に限定すると、より顕著な正の関連性が見られたというふうにされております。

また、論文中に図しか掲載されていなかったために、本資料図上で図式化はしてございませんけれども、代謝疾患患者では、より強い関連性が見られたというふうにされております。

また、38 ページの表の 21、それから、続く図の 14 に示します循環器疾患患者を対象とした研究におきましても、オゾン濃度と心拍数に正の関連性が見られたというふうにされ

ております。

以上が、心拍数に関する知見のご紹介となります。

続きまして、39 ページの心拍変動についてご説明させていただきたいと思います。オゾンの短期曝露と心拍変動の関連性について検討した研究につきましては、自律神経活動の評価指標とオゾン濃度との関連性の解析が行われております。文献数としては、海外における研究が 14 報ございました。ここでは様々な指標が出てまいりますけれども、基本的には、いずれも自律神経活動の評価指標の一つなので、個々の指標についての詳細な説明は省略させていただきたいと思います。14 報のうち、全年齢及び成人を対象に心拍変動について評価した海外研究 5 報を 41、42 ページの表の 22 にまとめております。そのうちの心拍変動指標の変化率を解析した研究の結果を、43 ページからの表の 23、それから図の 15 にお示ししております。続いて、変化率ではなく変化量を解析した研究の結果を 47 ページの表の 24、図の 16 に示しております。

この図の 15、図の 16 にございますように、いずれの研究におきましても、オゾン濃度と自律神経活動の評価指標に負の関連性が見られたというふうにされております。心拍変動に係る 14 報の海外研究のうち、続いては、高齢者を対象に評価した海外研究 3 報を、こちらは 48 ページの表の 25 にまとめております。そのうち、心拍変動指標の変化率を解析した研究を、49 から 52 ページの表の 26、図の 17 にまとめております。図の 17 の研究のうち、一番上にお示ししている 1 報に関しては、関連性なしというふうになっております。続くページにございます、その他続く 2 報については、オゾン濃度と心拍変動指標に負の関連性が見られたことが報告をされております。Park らの 2008 年、今、示している真ん中のところがございます研究では、膝蓋骨やあるいは脛骨における鉛の蓄積量が多いほど、強い負の関連性が見られたというふうにしております。

続きまして、53 ページの表の 27 になりますけれども、循環器疾患患者を対象に心拍変動について評価した研究 6 報をまとめております。結果を 55 ページから 64 ページにかけて、表の 28 から 31、図の 18 から 22 にお示ししております。ここでは口頭だけの説明とさせていただきますけれども、循環器疾患患者を対象にした 6 報の研究のうち、3 報ではオゾン濃度と心拍変動の指標に関連性は見られなかったとしておりますけれども、例えば 60 ページ、図の 19 に示す研究では、虚血性心疾患患者について、4 時間移動平均オゾン濃度と心拍変動の指標に、負の関連性が見られております。また、62 ページの図の 20 に示す非喫煙の高齢冠動脈疾患患者を対象にした研究では、5 時間移動平均オゾン濃度と心拍変動の指標に、負の関連性が見られたというふうにされております。

以上、心拍変動に係る知見についてご紹介させていただきました。

続きまして、65 ページに移っていただきまして、心電図波形に基づく不整脈の指標についてご説明させていただきます。

オゾンの短期曝露と心電図波形に基づく不整脈の指標との関連性について検討した研究

につきましては、海外研究が 4 報ございまして、うち全年齢及び成人を対象とした研究 2 報を、66 ページの表の 32 にまとめております。ここでは、様々な指標が出てまいりますけれども、基本的には、いずれも心電図波形に基づく不整脈の評価指標の一つになっておりますので、個々の指標に関する詳細な説明は、割愛させていただきたいと思っております。

この表の 32 にお示しする研究につきましては、データは図示されていなかったもので、解析結果を表や図にまとめることはできておりませんが、心電図波形に基づく不整脈の指標とオゾン濃度に正の関連性が見られたとする研究と、それから、見られなかったとする研究がございました。

続いて、循環器疾患患者を対象とした研究も 2 報ございまして、そちらは 67 ページの表の 33 にまとめております。これらの結果につきましては、68 から 71 ページにかけて、表の 34 及び図の 23、それから表の 35 及び図の 24 にお示ししておりますけれども、図の 23 あるいは図の 24 を見ていただくと、いずれの研究におきましても、オゾン濃度と不整脈の評価指標に関連性が見られたというふうにされております。

以上、心電図波形に基づく不整脈の指標に関するご説明とさせていただきます。

続きまして、72 ページ、不整脈の発生につきましてご説明させていただきます。オゾンの短期曝露と除細動器の作動記録または心電図に基づく不整脈発生の関連性について検討した研究につきましては、海外研究が 15 報ございました。そのうち、高齢者を対象とした研究 2 報を 74 ページの表の 36 にまとめております。その解析結果を、75 ページからの表の 37、図の 25 に示しております。この Sarnat らの 2006 年の研究では、オゾン濃度と上室性及び心室性期外収縮発生に関連性は見られなかったとされている一方、Bartell らの 2013 年の研究では、図の 25 にお示しするように、測定中 1 時間オゾン濃度と日中の心室性の頻拍発生、それから、24 時間平均オゾン濃度と夜間の心室性頻拍発生、それから 4 時間平均オゾン濃度と上室性頻拍発生に正の関連性が見られたとする一方、5 日間平均オゾン濃度と、日中の心室性頻拍発生には、負の関連性が見られたというふうにされております。また、図の 26 にお示しするように、24 時間平均オゾン濃度と 1 日当たりの心室性頻拍発生回数に、正の関連性が見られたというふうにされております。

不整脈の発生に関する 15 報の研究のうち、循環器疾患患者を対象とした研究は 13 報ございまして、それらは 79 ページの表の 38 にまとめており、また、それらの解析結果は、83 から 92 ページにかけてまとめております。83 ページの表の 39、86 ページの図の 27 には、12 報の植込み型除細動器使用患者を対象とした研究をまとめておりますけれども、そのうちの 10 報では、オゾン濃度と除細動器の記録に基づく不整脈の発生に関連性は見られなかったと報告されている一方、2 報の研究においては、正の関連性が見られたというふうにしております。

具体的には、86 ページの図の 27 の真ん中辺りにある、Rich らの 2005 年の研究では、オゾン濃度と心室性不整脈発生に、単一汚染物質モデル及び NO₂、SO₂ に汚染物質モデル

で正の関連性が見られたけれども、PM2.5 に汚染物質モデルでは関連性は見られなかったなっております。また、その二つ下にある Rich らの 2006 年の研究では、通年とそれから温暖期では、発生前の 1 時間の平均オゾン濃度と、発作性の心房細動発生に正の関連性が見られたというふうにされております。

また、88 ページの表の 41、それから図の 29 に示す、文献レビューによるメタ解析を行った研究では、短期保存曝露と心房細動発生との間に正の関連性が見られたとされております。循環器疾患患者を対象とした不整脈の発生に関する研究 13 報のうち、1 報は、ホルター心電図検査を受けた外来患者を対象としたものとなっております、89 ページから 92 ページにかけてお示ししている、表の 42、それから図の 30 にその結果をお示ししております。細かい点はちょっと割愛させていただきますけれども、ラグ 0 日の日最高 3 時間平均オゾン濃度と、心ブロック等の発生に正の関連性が見られたというふうにされております。

以上が、不整脈の発生に係るご説明となります。

続きまして、93 ページの循環器疾患による入院及び受診についてご説明させていただきますと思います。

オゾンの短期曝露と循環器疾患による入院及び受診の関連性について検討した研究につきましては、医療機関等の記録に基づいて、特定の地域における日々の受診及び入院数とオゾン濃度との関連性が解析されております。文献数としては、国内における研究が 1 報、海外における大規模複数都市研究または文献レビューによるメタ解析研究が 5 報ございました。国内研究は、全年齢及び成人を対象としたものになっておりまして、その概要は 94 ページの表の 43 にお示ししております。その解析結果については、95、96 ページの表の 44 及び図の 31 に示しております。こちらの研究では、日平均のオキシダント濃度と、急性心筋梗塞あるいは脳卒中の発症に、関連性は見られなかったというふうにされております。こちらは国内研究に関するご紹介になりますけれども、続いて海外研究 5 報ございましたけれども、そのうち、3 報は全年齢及び成人を対象とした文献レビューによるメタ解析を行った研究になっておりまして、そちらを 97 ページの表の 45 にまとめております。この 3 報については、順に紹介させていただきたいと思っております。

まず、98 ページの表の 46、図の 32 に示すメタ解析研究の結果では、オゾン濃度と全脳卒中による入院数に関連性は見られなかったとされております。

続いて、99 ページの表の 47、図の 33 に示すメタ解析研究では、オゾン濃度と脳卒中による入院数に正の関連性が見られたというふうにされております。それから、100 ページの図の 34 のメタ解析研究では、オゾン濃度と不整脈による入院数に関連性は見られなかったというふうにされております。海外研究 5 報のうち、1 報は全年齢及び成人を対象に、今度は大規模複数都市を対象とした研究となっております、その概要は、100 ページの表の 48 にお示ししております。その解析結果は、101 ページの表の 49、図の 35 に示して

おりまして、こちらもオゾン濃度と虚血性脳卒中による入院数に関連性は見られなかったというふうにされております。

それから。海外研究 5 報のうち、最後の 1 報になりますけれども、こちらは高齢者を対象とした大規模複数都市研究でありまして、その概要、それから解析結果を、102 から 104 ページにかけて、表の 50、51、図の 36 にお示ししておりますけれども、こちらでは、いずれの地域においても、通年でのラグ 1 日の日最高 1 時間、オゾン濃度と心血管疾患による入院数に正の関連性が見られたけれども、4 月から 9 月では関連性は見られなかったというふうにされております。

以上が、循環器疾患による入院及び受診に関する説明となります。

続きまして、105 ページのその他の指標についてご紹介をさせていただきたいと思えます。ここではオゾンの短期曝露と全身性の炎症や血液凝固と線溶に関する血液中成分との関連性を解析した研究であったり、血液凝固や動脈硬化の指標について解析を行った研究について、その他の指標を用いた研究として整理をしております。知見数としては、海外の研究が 15 報ございました。そのうち、全年齢及び成人を対象に評価をした研究が 13 報ございまして、それらを 107 ページの表の 52 にまとめております。

大部分が、まとめている研究の大部分が、全身性炎症、血液凝固及び線溶に関わる血液中の成分濃度について報告をしております、第Ⅷ因子凝固活性であったり、動脈硬化度を示すような、心臓足首血管指数について報告している研究も 1 報ずつございました。これらの研究の説明につきましては、割愛させていただきますけれども、表の 52 のまとめの表の右端の結果の項の部分をごと見いただければと思えます。オゾン濃度との関連性が見られなかったとする研究、正の関連性が見られたとする研究、負の関連性が見られたとする研究等、様々ございました。

続きまして、125 ページにお示ししている表の 57 には、高齢者を対象として、酸化ストレスを評価した海外研究 2 報をお示ししております。こちらも右端の結果欄を見ただけであればと思えますけれども、いずれもオゾン濃度と、酸化ストレスマーカーである尿中の 8-OHdG に正の関連性が見られたというふうにしております。

128 ページの、続いて表の 59 になりますけれども、循環器疾患患者を対象に評価した研究 2 報をまとめております。上側の研究が心筋梗塞患者を、下側が冠動脈疾患患者を対象にしたものになっておりまして、こちらも表の右欄の結果の部分を見ただけであればと思えますけれども、オゾン濃度と血漿中のホスホリパーゼであったり、プラスミノゲン活性化阻害因子、あるいは好中球等に正の関連性が見られたというふうにされております。

以上が、その他の指標に関する説明となりますので、ここまでが短期曝露による循環器系への影響に関する知見の整理結果についてのご説明となります。

続きまして、134 ページをご覧くださいと思えますけれども、短期曝露による循環器系への影響につきまして、長期曝露による循環器系への影響に関する知見の整理結果に

ついてご説明させていただきたいと思います。ここでは、血圧、循環器疾患による入院及び受診、その他の指標という項目ごとに整理をしておりますので、順次ご紹介させていただきます。

まず血圧になりますけれども、オゾンの長期曝露と血圧の関連性について検討した研究としましては、海外における年単位での解析を、全年齢及び成人を対象に行ったコホート研究が 1 報ございまして、そちらを表の 62 にお示ししております。結果は、135 ページ以降の、表の 63、それから図の 49 に示しておりますけれども、単一物質モデル、単一汚染物質モデルでは、オゾン濃度の 2 年間平均値と医師による診断または抗高血圧薬使用として定義した高血圧罹患の間に正の関連性が見られたとする一方で、この関連性は NO₂ や PM2.5 について調整した複数汚染物質モデルでは、失われたというふうにされております。

続きまして、137 ページの循環器疾患による入院及び受診についてのご説明になりますけれども、オゾンの長期曝露と循環器疾患による入院及び受診の関連性について検討したコホート研究及び長期追跡研究につきましては、医療機関等の記録に基づいて、高血圧や不整脈の新規発症数であったり、循環器疾患による新規の入院数とオゾン濃度の関連性を数年から 10 年以上にわたり解析した研究が 3 報ございました。そのうち、全年齢及び成人を対象とする 2 報を、138 ページの表の 64 にまとめております。

次のページの表の 65 及び図の 50 に解析結果をまとめております研究の場合には、追跡期間中の平均オゾン濃度と急性心筋梗塞であったり、うっ血性心不全等による入院数に負の関連性が見られたとする一方で、その次のページにお示ししております表の 66、図の 51 にまとめた研究の場合には、年平均オゾン濃度と非弁膜症性心房細動の新規発症に関連性は見られなかったとされております。循環器疾患による入院及び受診の関連性について検討したコホート研究 3 報のうち、今度は高齢者を対象とした研究というものが 1 報ありまして、それは 141 ページの表の 67 にお示ししております。

解析結果は表の 68、それからその次のページの図の 52 にお示ししておりますけれども、対象期間中の年平均オゾン濃度と脳卒中、心筋梗塞、心不全による入院数に正の関連性が見られたというふうにしております。

続いて 143 ページ。このその他の指標のところにおきましては、オゾンの長期曝露と血圧や循環器疾患による入院及び受診の関連性について検討した研究以外に、血液中の成分濃度であったり、虚血性心疾患の関連指標とオゾン濃度の関連性について検討したコホート研究、あるいは長期追跡研究をまとめております。報数としては 4 報ございました。

144 ページの表の 69 には、年単位で解析を行った研究の概要をまとめております。ここでは詳細なご説明は割愛させていただきまして、まとめの表の右側の欄の結果の部分に沿ってざっとご説明させていただきたいと思います。上からです。オゾン濃度と第七因子に正の関連が見られたとする研究であったり、フィブリノゲン及び白血球数に正の関連が見られたとする研究。虚血性心疾患の発症に関わる指標と、オゾン濃度に関連性は見られ

なかったとする研究と、それから正の関連が見られたとするような研究がございました。

また、全年齢及び成人を対象とした、今度は数か月単位での解析を行った研究も 1 報ございまして、154 それから 155 ページに示す表や図にまとめております。これらにつきましては、図の 58 に示しておりますように、日最高 8 時間オゾン濃度の 6 か月平均値と、血液中の炎症性マーカーである高感度 C 反応性タンパク質濃度に正の関連性が見られたとされております。

長期曝露による循環器系への影響に関する知見の整理結果についての説明は、以上となります。以上のとおり、資料 2-1 を用いて、短期曝露及び長期曝露による循環器系への影響に関する知見の整理結果についてご説明をさせていただきました。

引き続き、資料 2-2 の一部についてご説明をさせていただきたいと思っております。

資料 2-2、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、云々とありまして、人志願者実験のとりまとめ結果（案）となっておりますけれども、この議題 2 の中では、循環器系への影響についてのみ、ご説明をさせていただきまして、残りの部分は議題 3 において、改めてご説明させていただきたいと思っております。

まず 1 ポツとして、人志願者実験の概要をご説明させていただければと思っております。以前の検討会でも同様のご説明をさせていただいておりますので、ここではかいつまんでのご説明としたいと思いますけれども、1 段落目からは、まずはちょっと読み上げさせていただきまして、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、曝露チャンパー等の器具により、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り、オゾンの吸入曝露による影響の大きさが、オゾンの曝露濃度、曝露時の分時換気量、曝露時間で表されるオゾン吸入量に依存することなどについて、ここでは述べております。

表 1 をご覧いただければと思っておりますけれども、第 2 回の検討会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、血圧心拍変動、凝固線溶系マーカー等の変化量等を影響指標とする研究を、循環器系への影響を調査した研究として整理したところ、知見の数としては 25 報ございまして、いずれも短期のオゾン曝露による影響を調査した研究となっております。41 行目になりますけれども、本資料はこれらの収集した知見をベースに、こちら第 2 回検討会において「光化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について（案）」に示した考え方に基づき抽出した信頼できる科学的知見の内容を、影響指標ごとに取りまとめたものとなっております。

そうしましたら、48 行目の循環器系への影響に関する知見の整理結果についてご説明させていただきたいと思っておりますけれども、本資料では、人志願者を対象に、オゾンによる血圧や心拍変動、心電図波形等への影響を調査した研究、あるいは血液中の凝固線溶系マーカーであったり、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査した研究として整理をしております。ここでは、血圧や心拍変動、心電図波形等への

影響、それから血液中の凝固線溶系マーカーへの影響、それから、その他の血液生化学的な影響という三つの項目に分けて整理しておりますので、順次、概要をご説明させていただきたいと思っております。

まず、53 行目の血圧や心拍変動等への影響についてですけれども、血圧は血管機能への影響を評価する指標でありまして、主に用いられる指標としては、収縮期血圧、拡張期血圧であり、血流依存性血管拡張反応等の指標を調査した研究もございました。56 行目の最後からになりますけれども、心拍変動は自律神経機能への影響を評価する指標でありまして、SDNN、rMSSD 等々の様々な方法に基づいて解析が行われております。その他、心電図波形に基づいて不整脈であったり、再分極への影響として QT 間隔、QRS 波の形状であったり、T 波交互脈等の指標が調査されております。このような指標などを用いている血圧や心拍変動、心電図波形等への影響を調査した研究と、その概要というものを、次のページの表の 2 にまとめております。

こちらの表は、研究の対象者の観点から、健康者及び循環器疾患以外の患者と、それから循環器系疾患患者に分けて整理しております。まず、健康者及び循環器系疾患以外の患者という項についてご説明させていただきたいと思っております。

血圧についての研究では、Frampton らの 2015 年の研究では、そちらの表に示す条件で調査をしたところ、0.2ppm オゾン曝露では、曝露終了直前に行った運動による、曝露終了直後の収縮期血圧の上昇が抑えられたというふうに報告しておりますけれども、その他の多くの研究、具体的には 9 報の研究では、曝露終了後の血圧の測定時間とか条件は研究によって異なるものの、オゾンによる収縮期血圧であったり、拡張期血圧等への影響は見られなかったというふうにされております。

心拍変動への影響につきましては、4 ページの一番下の部分に記載した、Arjomandi らの 2015 年の研究であったり、6 ページまで飛んでいただいて、その真ん中辺りに記載の Devlin の 2012 年の研究であったりにおいて、オゾンへの曝露が心拍数に影響を及ぼしたと報告しておりますけれども、心拍変動や再分極への影響は見られなかったとしている報告も多く、具体的には 8 報の研究において影響は見られなかったというふうにされております。

それから、心電図波形等への影響に関しては、3 報の報告がございますけれども、いずれも影響は見られてないというふうにされております。

それから、循環器系疾患患者を対象に、オゾンへの曝露が、心拍であったり、血圧に及ぼす影響を調査した研究も 2 報ございました。6 ページの一番下に示す研究では、影響は見られなかったというふうにしておりますけれども、7 ページに記載しております研究のほうでは、本態性高血圧患者を対象としたものですが、心拍数と二重積に関して、オゾン曝露直後に増加が見られたけれども、高血圧群と対照群での差は特に見られなかったというような結果になっております。

続きまして、96 行目の血液中の凝固線溶系マーカーへの影響についてになりますけれども、この 98 行目から記載しておりますとおり、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、マイクロパーティクル関連指標、血小板関連指標であったり、プラスミノゲン活性化抑制因子-1 等々、様々なものが調査されております。9 ページの表 3 には、オゾンへの曝露が、そうした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とその概要をまとめております。この表の上、三つの研究と、それから一つ飛んで Barath らの 2013 年の研究では、表に示した条件において、オゾンへの曝露では、各種凝固線溶系マーカーへの影響は見られなかったというふうに報告しております。

下から三つ目の Devlin らの 2012 年の研究では、0.3ppm のオゾンに 3 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、血中のプラスミノゲン活性化抑制因子であったり、プラスミノゲンの減少、それから組織プラスミノゲン活性化因子の増加が見られたというふうな報告もございます。

一番下の Kahle らの 2015 年の研究では、0.3ppm のオゾンへの 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、線溶マーカーに及ぼす影響は、曝露時の室温によって異なったというふうな報告もございました。

続きまして、10 ページ冒頭のその他の血液生化学的な影響についてになりますけれども、オゾン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、赤血球の抗酸化能の指標であるグルタチオン濃度であったり、赤血球カタラーゼ活性を検討した研究、血漿中の高密度リポプロテインの抗酸化／抗炎症能、それから血漿中の高密度リポプロテインと関連する酵素であるパラオキシナーゼの活性を検討したような研究が 2 報ございましたが、いずれもオゾンの影響は見られなかったというふうにしております。

続いて、126 行目の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についてでありますけれども、これまでに紹介した研究以外に、オゾンとその他の大気汚染物質、具体的には NO₂ であったり、CAPs、炭素と硝酸アンモニウムの粒子、ディーゼル排ガス、そういったものとの複合曝露が、循環器系に与える影響について調査した研究がありましたので、その概要を表の 4 にお示ししております。上から、Drechsler-Parks らの 1995 年の研究では、オゾンと NO₂ の複合曝露影響を調査してございまして、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が、ろ過空気曝露であったり、オゾン曝露と比較して低かったというふうな報告がなされています。

続いて、オゾンと CAPs と記載されている部分では、オゾンと CAPs の複合曝露による影響を調査した一連の研究を示してございまして、0.12ppm オゾンと 150 μg/m³ の PM2.5 の CAPs との複合曝露によって、上腕動脈血管系の縮小であったり、拡張期血圧の上昇が見られたというふうにされておりますけれども、オゾン単独曝露を合わせて実施した研究では、拡張期血圧の上昇は PM2.5 によるものであって、オゾンは PM2.5 によって誘発された影響を増大はさせなかった、あるいはオゾンによる増強効果というのは小さいものであ

たというような報告もございました。

14 ページに移動していただいて、オゾンと、炭素と硝酸アンモニウムによる粒子への複合曝露による影響を調査した Power らの 2008 年の研究については、オゾンの単独曝露が未実施ではあるものの、ろ過空気、粒子の単独曝露では見られなかったような心拍変動への影響が、オゾンと粒子との複合曝露では見られたというふうに報告されております。

その下のオゾン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 らの 2017 年の研究では、オゾンとディーゼル排ガス、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見られなかったけれども、複合曝露の場合には、収縮期血圧の低下が見られたというような報告もございました。

資料 2-2 における循環器系への影響に関する説明は、以上となります。以上、光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器系への影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の取りまとめ結果、それから短期曝露による循環器系への影響に関する信頼できる人志願者実験知見の取りまとめ結果について、整理の仕方に問題がないか、あるいは、その他整理しておくべき観点がないか、あるいは抜けている視点がないか等々、ご検討、ご議論をいただけましたらと存じます。

よろしく願いいたします。

【新田座長】 ありがとうございます。資料の 2-1、それから資料の 2-2 について、事務局より説明をいただきました。

ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問があれば、よろしく願いいたします。委員の先生からご発言いただければと思いますが、いかがでしょうか。

高野委員、どうぞ。

【高野委員】 全体を通して、ちょっとだけ言葉の使い方に、少し皆さんのご意見を伺いたいと思うんですが、全身性炎症という言葉が使われているんですけども、ちょっと強いイメージを与え過ぎるかなというのが一つと。

もう一つは、本当に全身性炎症、CRP のことを基本的には言っておられる場面が多いと思うんですけども、全身性炎症だけじゃなくて、局所的な炎症でも上がってくるわけで、それが本当に全身性の炎症の結果かどうか分からないので、逆に、括弧で書いてあった血液中の炎症マーカーみたいな言い方でありましたよね。その程度でいいのかなという印象が若干ありました。これが全体的に関して感じた印象と。

あと資料 2-1 の 34 ページで、代謝疾患というときに、代謝疾患って、例えば糖代謝、脂質代謝、薬物代謝とか、いろんな代謝があると思うんですけど、恐らくこれは糖代謝のことを言っておられて、そのときにグルコース不耐症という言い方とか、あと解毒経路に遺伝的病因を持つ健常者と、この辺がちょっと分かりにくかったので、ここはすみません、すごく細かいことなので、原著を送っていただいたらいいと思うんですけども、その 2 点だけ、まず気になったので、お伝えしておきます。

【新田座長】 ありがとうございます。事務局、いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 1点目につきましては、全身性炎症という言葉を確認に使用しておりますので、使用している部分、改めて確認をさせていただきまして、表現を再度、精査させていただきますと思います。

2点目が原著……。

【高野委員】 34ページの表19の上のほうですね。これは、ですから原著を送ってもらったら確認いたしますので。

【松浦課長補佐】 分かりました。すみません、失礼いたしました。

【高野委員】 ただ、代謝というと、例えば脂質代謝とか、要するにコレステロール高い人に対してどうなのとかという研究もあるのかなというイメージを、結構与えちゃうと思いますので、どういう代謝に関わる場所ですよというのは、まず書かれたほうがきっと分かりやすいということです。

【松浦課長補佐】 承知いたしました。ご相談させていただきながら、そこも適切に修正をさせていただきますと思います。失礼いたしました。

【高野委員】 お願いいたします。

【新田座長】 今のところは、恐らく原著の英語をそのまま訳している状況なので、趣旨に合わせて、少し整理をさせていただきたいと思いますので、その際にはちょっとアドバイスいただければと思います。よろしくお願いいたします。

【高野委員】 よろしくお願いいたします。

【新田座長】 ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

【道川委員】 すみません、東邦大学の道川ですが、よろしいでしょうか。

【新田座長】 道川委員、どうぞ。

【道川委員】 お世話になっております。ご説明ありがとうございました。

今の高野先生のご発言に関連して、ちょっと私も思っておりましたのが、資料の2-1の表の53ですか。血中成分の変化と書いてあるんですけども、このちょっと成分という言葉が気になるかなと思ひまして、今、高野先生がおっしゃっていたように、炎症性のマーカーとか、資料の2-2のほうで、線溶系マーカーという使い方もされておりますので、そちらに置き換えられてはいかがかと思ひました。

ということが1点と、もう1点ございまして、今回資料、表の中に調整因子として情報を出していただいている、非常に参考になるなと思ひて拝見しておりました。この中で、個人の性質というか、例えば年齢だとか、性別、あるいはBMIが調整因子として記載されているものといないものがあります。これは統計手法を使う際のモデルの選択とか、そもそも疫学のデザインの関係で、個人の要因を考えなくてもいい場合と考えざるを得ない場合と二つあるから、やむを得ないと思うのですけれども、気になりましたのが、循環器疾患による入院及び受診のところに関しては、タイムシリーズの解析とか、ケースクロス

オーバーの解析で、そもそも年齢等は、ケースクロスオーバーでしたら、年齢等、モデル上で考慮されていたりしますので、冒頭に、この中でケースクロスオーバーとかタイムシリーズの解析を行っているとか、何か一言、文章の中に加えておくといいのかなと思いました。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 1 点目の血中成分という言葉につきましては、こちらも改めて精査をして、今ご提案いただいたような形で修正したいと思います。

2 点目につきましても、ケースクロスオーバーやタイムシリーズ等といった種のご説明を追記するような方向で考えたいと思います。ご示唆いただきまして、ありがとうございます。

【道川委員】 よろしく願いいたします。

【新田座長】 2 点目、確かにご指摘のとおり、明示的に調整因子ということで、原典の論文に書かれていなくても、解析上、もうそれを調整しているという状況の、多分、解析方法もあるので、そこを誤解のないように整理をしたいと思います。ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

【島委員】 島ですけれども、よろしいでしょうか。

【新田座長】 島委員、どうぞ。

【島委員】 今、ちょうど出している表で、24 時間移動平均値という曝露濃度についての記載がございます。同じように、移動平均という言葉が度々出てくるんですが、その中には 1 時間移動平均、5 分間及び 15 分間の移動平均ということも出されているんですけれど、5 分間の移動平均というと、どういうふうに評価しているのか疑問に思いましたので、その辺りについて、もしお分かりでしたら教えていただければと思います。

【新田座長】 いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 少しだけ確認させていただければと思います。ちょっとお時間をいただければと思います。すみません。

【新田座長】 場所、分かりますかね。

【島委員】 いや、今でなくても構わないんですけども、5 分間移動平均というのは、私が見ているところだと、資料 2-1 の 39 ページ、282 行目などに出てきます。その 282 行目に 5 分間及び 15 分間の移動平均というのが出てきます。そこだけではなくて、幾つかの箇所が出てくるんですけれども、恐らく、アウトカムの循環器系の腫瘍との関係で、その直前の 5 分間の濃度のことではないかなと思うんですけども。

【松浦課長補佐】 ご指摘いただきまして、ありがとうございます。ちょっと今の時点で、即答するのが難しいので、改めて確認をさせていただいて、また次回、ご回答させていた

だければと思います。

【島委員】 はい、すみません。よろしくをお願いします。

【松浦課長補佐】 申し訳ございません。ありがとうございます。

【新田座長】 よろしいでしょうか。ほかのそれらの委員の先生方、何かご質問、ご意見があれば、お願いいたします。

【上田委員】 上田ですけれども、よろしいでしょうか。

【新田座長】 上田委員、どうぞ。

【上田委員】 細かいんですけれども、65 ページの 2-4 ですかね。心電図波形に基づく不整脈の指標とあります。けれども、これ不整脈ではなくて、心電図波形なのかなと思って、不整脈は脈の不整になるので、それは別の章にもう既にあるんですけれども、心電図波形は、ここで言われてるのは QT 間隔とか、心電図のその波形自体の異常になるので、ですから、細かいですけれど、不整脈というのは必要ないと思うんですけれども。

【新田座長】 どうぞ。

【松浦課長補佐】 ご指摘ありがとうございます。そうしますと、この……。

【上田委員】 心電図波形の変化の指標とか。

【松浦課長補佐】 そういったようなタイトル、項目名にするのが適切ではないかということですかね。

【上田委員】 はい。

【松浦課長補佐】 なるほど。はい、分かりました。こちらも検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

【新田座長】 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。

かなり資料が膨大なので、全体細かく、この会議の場で説明に基づいて、ご意見、ご指摘いただくのも、難しいところもあるかなというふうに思っておりますけれども、この場で何かお気づきの点、お伺いして、この会議後に資料を、もしお時間あれば精査していただいて、事務局にご意見、ご指摘をまたいただければと思っておりますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。この場でご意見、特になければ、次の議題に移らせていただきますが、よろしいでしょうか。何かございませんか。

それでは、次の議題に移らせていただきます。

続きまして、議題 3 でございます。代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響等に関する疫学研究知見、人志願者実験知見の整理結果について、説明を事務局より、お願いいたします。

【松浦課長補佐】 環境省、松浦でございます。

続きまして、議題 3 として資料 3、それから、先ほども一部ご説明させていただきましたけれども、資料 2-2 の残りの部分を用いまして、ご説明させていただきたいと思います。

まず、資料の 3、光化学オキシダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝障害性及び発がん影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）につきまして、ご説明させていただきたいと思ひます。

まず、1 ポツにおきまして、本資料の位置づけであったり、概要を述べたいと思ひます。循環器系への影響に関する知見の場合と同様になりますけれども、第 2 回検討会において示した手順に基づいて、科学的知見の収集整理を行い、疫学研究に係る知見のうち、短期及び長期の光化学オキシダントまたは保存曝露による糖代謝や脂質代謝等の代謝系に与える影響、抑うつ症状や認知機能等の神経系に与える影響、DNA 損傷等の遺伝子障害性及び発がんに与える影響を調査した知見をこれまでに整理して来てまいりました。

2 ページ目の表の 1 及び表の 2 をご覧いただければと思ひますけれども、循環器系への影響に係る知見の場合と同様に、得られた知見において評価している影響ごとに、曝露指標、影響評価指標、知見数というものを、短期曝露影響と長期曝露影響に分けてお示ししております。表の 1 と 2 の知見数の数字に修正が、先日本送りしたものからは修正がございますので、本日投影しているものをご覧いただければというふうに思ひます。

表 1 は、短期曝露に係る知見に関する表ですけれども、収集した知見としては、糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝に関する血中成分の濃度等を指標とするような、代謝系への影響に関する知見が 9 報、評価スコアに基づく抑うつ症状の有無等を指標とする、神経系の影響に関する知見が 6 報、DNA 切断を評価するアッセイに基づく DNA 損傷等を指標とする遺伝子障害性に関する知見が 7 報得られております。

表 2 は、長期曝露に関するものでして、収集した知見としては体重の変化量や、糖尿病発症等を指標とする代謝系への影響に関する知見が 19 報、認知症やアルツハイマー病、パーキンソン病の発症であったり、認知機能の低下等を指標とするような神経系への影響に関する知見が 14 報、肺がんを含む呼吸器系のがん発症、乳がん発症等を指標とする発がんに関する知見というものが 16 報得られております。

収集した知見につきましては、その概要を参考資料 3-1 にまとめておりますので、適宜ご参照いただければと思ひます。

3 ページの 56 行目以降になりますけれども、このように収集した国内外の知見を対象に、第 2 回検討会においてご議論いただきました考え方にに基づき、抽出した信頼できる科学的知見を抽出し、整理をしております。その結果、国内研究については、該当する文献がなかったんですけれども、海外研究については、コホート研究及び長期追跡研究を優先して、その概要を取りまとめております。

それでは、まずは短期曝露による代謝系への影響について、神経系への影響、遺伝子障害性の順に、具体的な整理結果をご説明させていただきたいと思ひます。

4 ページ目をご覧いただければと思ひますけれども、短期のオゾン曝露による代謝系への影響について検討した研究におきましては、糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝に関する、

血中の成分濃度とオゾン濃度との関連性について解析が行われております。文献数としては海外の研究が 5 報ございました。そのうち、全年齢及び成人を対象に、代謝関連の血中成分について評価した研究が 3 報で、5 ページの表の 3 にまとめております。そのうちの一つの解析結果を示したのが、7 から 9 ページの表の 4、並びに図の 1 になりますけれども、当該研究では、オゾン濃度と血中のヘモグロビン A1c 濃度に正の関連性が見られたけれども、その他の血中成分では、関連性は見られなかったというふうにしております。

5 ページの表の 3 に戻っていただいて、これは 6 ページに記載の研究になりますけれども、論文において図示のみされていたので、本資料においてはグラフ化しておりませんけれども、オゾン濃度と空腹時の血糖値等のバイオマーカーとの関連性は見られなかったというふうにされております。代謝系への影響を評価した研究 5 報のうち、今度は高齢者を対象とした研究が 1 報ございまして、そちらは表の 5 にまとめております。

その解析結果は 11 ページ以降の表の 6、それから図の 2 から 4 にお示ししておりますけれども、まずは図の 2 をご覧いただければと思います。日平均のオゾン濃度と血中のインスリン濃度に正の関連性が見られたけれども、PM₁₀ や、NO₂ について調整すると、その関連性は失われたというふうにされております。図の 3 のほうでは、オゾン濃度と血糖値に正の関連性が見られまして、PM₁₀ であつたり NO₂ について調整しても維持されたというふうにされております。それから、図の 4 になりますけれども、オゾン濃度とインスリン抵抗性指数に正の関連性が見られましたけれども、NO₂ について調整すると、関連性は失われたというふうにされております。

代謝系への影響評価した研究 5 報のうち、循環器疾患患者あるいは特定の遺伝子型の保有者を対象とした研究が 2 報ございまして、その概要を 14 ページの表の 7 にまとめております。いずれについても、オゾン濃度と、血中のアミノ酸濃度、あるいはインスリン濃度、血糖値に正の関連性が見られたというふうにしております。

具体的には、15 から 17 ページの表 8、図の 5 にございますように、糖尿病歴のある対象者におきまして、また、それから酸化ストレスに関連するような解毒酵素の遺伝子多系における GSTM1 の null 型、GSTP1 の AG 型または GG 型、あるいは 2 から 3 個のリスク遺伝子型を保有するような対象者においては、オゾン濃度と血中のインスリン濃度に正の関連性が見られたけれども、糖尿病歴のない対象者では、関連性は見られなかったというふうな報告がなされております。

それから、18 ページの図の 6 に示す解析結果では、糖尿病歴の有無にかかわらず、また、GSTM1 null 型、GSTP1 AG 型または GG 型、2 から 3 のリスク遺伝子型、それから GSTT1 null 型を保有するような対象者については、オゾン濃度と血糖値に正の関連性が見られたというふうにされております。

19 ページの図の 7 のほうは、HOMA 指数と呼ばれるインスリン抵抗性指数に関する解析結果になりますけれども、先に説明した血中インスリン濃度の解析結果と同様の結果なの

で、ここでの説明は割愛させていただきたいと思います。

それから、循環器疾患患者や特定の遺伝子型の保有者を対象とした研究の、もう 1 報の解析結果は、20、21 ページの表の 9、図の 8 に示しております。こちらでは、心臓カテーテル検査を受けた患者を対象として、アミノ酸代謝産物について解析を行っておりまして、オゾン濃度と血中アスパラギン、アスパラギン酸濃度、オルニチン濃度とは、ラグ 0 日で正の関連性が見られ、アルギニン濃度とはラグ 1 日で負の関連性が見られたと。また、脂肪酸 β 酸化に関連するアシルカルニチン等についても、ラグ 1 日のオゾン濃度との正の関連性が見られたというふうにされております。

以上が、短期曝露による代謝系への影響に関する知見の説明となります。

続いて、22 ページの神経系への影響に関する知見の整理結果になりますけれども、短期のオゾン曝露による神経系への影響について検討した研究については、各種の評価スコアに基づいて評価される抑うつ症状と、オゾン濃度との関連性について解析が行われておりまして、文献数としては、海外における研究が 2 報ございました。うち 1 報は、23 ページの表の 10 に示す、未成年を対象としたものでありまして、24 ページの表の 11、それから図の 9 にございますように、15 歳時点での抑うつ症状の有無について、ドイツの Wesel というところでは、ラグ 0 日の日最高 8 時間オゾン濃度と、抑うつ症状の有無に負の関連性が見られた。また、抑うつ症状のカウント日を解析した解析でも、25 ページの表の 12、図の 10 に示すように、同様の結果であったというふうにされております。

一方で、26 ページの表の 13 に示している、高齢者を対象とした研究の場合には、27 から 29 ページに示します、表の 14、図の 11、それから表の 15、図の 12 に示すように、オゾン濃度と抑うつ症状の有無に、正の関連性が見られたという報告がございました。

続きまして、30 ページの遺伝子障害性に関する知見の整理結果になりますけれども、短期のオゾン曝露と遺伝障害性の関係性について検討した研究については、全年齢及び成人を対象とした 3 報の研究が海外でございまして、DNA 切断を評価するアッセイに基づく DNA 損傷とオゾン濃度との関連性について解析が行われております。そちらは、31 ページの表の 16 にまとめております。こちら表の 16 の右端の結果の欄を見ていただければと思いますけれども、これらの研究では、いずれもオゾン濃度の上昇に伴い、粘膜であったり、血液をサンプルとしたコメットアッセイに基づく DNA 損傷の増加が見られたというふうに報告されております。

以上が、短期曝露影響に関する知見の整理となります。

続きまして、33 ページの 240 行目からは、短期曝露に続きまして、長期曝露の影響についてご説明しております。ここでは長期曝露による代謝系への影響、それから神経系への影響、発がんへの影響について順にご説明させていただければと思います。

まず、代謝系への影響に関する知見の整理結果についてご説明いたします。243 行目からになりますけれども、長期のオゾン曝露による代謝系への影響について検討したコホー

ト研究及び長期追跡研究については、海外における成人の黒人女性を対象として、年単位での解析を行った研究が 2 報ございまして、次のページの表の 17 にまとめております。2 報の解析結果を順に見ていきたいと思いますが、まず 36 ページの表の 18、それから図の 13 に示す研究の場合には、対象者全体では年平均オゾン濃度と、体重変化量に関連性は見られなかったものの、BMI が 25 未満の対象者では、正の関連性が見られたというふうにされております。

また、37 ページの表の 19、図の 14 に示す研究では、年平均オゾン濃度と 2 型糖尿病発症に正の関連性が見られたと。そして PM2.5 で調整しても関連性は維持されたんですが、NO₂ について調整すると、関連性は見られなくなったというふうにされております。

続いて、38 ページの神経系への影響に関する知見の整理結果になりますけれども、長期のオゾン曝露による神経系への影響については、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病等の発症であったり、認知機能の低下とオゾン濃度との関連性について解析したコホート研究及び長期追跡研究として、海外における、こちらは年単位での解析を行った研究が 7 報、数か月単位での解析を行った研究が 2 報ございまして。研究対象者ごとに分類して、順にご紹介させていただきたいと思います。

まず、40 ページの表の 20 になりますけれども、全年齢及び成人を対象として神経系への影響を評価した研究 4 報をまとめております。オゾン濃度と認知症またはアルツハイマー病発症に、負の関連性が見られたとする報告が 2 報ございまして。また、パーキンソン病については、正の関連性が見られたとする報告が 2 報ございましてけれども、解析条件により、負の関連性が見られたとする報告であったり、関連性は見られなかったとするような報告もございまして。

具体的に見ていきたいと思いますが、まず、42 ページから 44 ページの表の 21 及び図の 15 に示しております全年齢を対象に、パーキンソン病診断について解析した結果になりますけれども、温暖期に限定した解析で、ノースカロライナ州の農薬使用者において、2002 年から 2005 年平均オゾン濃度とパーキンソン病診断に正の関連性が見られたとされております。

それから、46、47 ページの表の 22、図の 16 に示す成人を対象とした認知症発症に関する解析の結果では、ちょっと解像度が悪くて申し訳ないんですけども、平均オゾン濃度と認知症、それからアルツハイマー病の診断に、負の関連性が見られたというふうにされております。

それから 48、49 ページの表の 23、図の 17 に示す研究では、発症 2 年前までの 5 年間平均オゾン濃度とパーキンソン病発症に生の関連性が見られたけれども、PM2.5、NO₂ を含めたモデルでは、関連性は失われたとされております。また、発症 10 年前までの 5 年間平均オゾン濃度とパーキンソン病発症には、負の関連性が見られたというふうにされております。

50 ページの表の 24 のほうには、海外における年単位での解析を行った研究 7 報のうち、今度は未成年を対象とした研究 1 報をまとめております。こちらの結果、表の 25 及び次のページの図の 18 にまとめておりますけれども、診断前の 1 年間平均オゾン濃度と小児自閉スペクトラム症の新規診断に正の関連性が見られ、CO であったり、NO₂、SO₂ について調整しても、その関連性は維持されたとされております。

それから、52 ページの表の 26 には、高齢者を対象とした神経系への影響を評価した研究 2 報をまとめておまして、その解析結果は 53、54 ページの表の 27、図の 19 にお示ししております。図の 19 のとおり、ベースライン時の日最高 8 時間値の年間第 4 位のオゾン濃度とアルツハイマー病の新規診断に、正の関連が見られたとされておまして、また、追跡期間中についての解析では、オゾン濃度の変化と新規診断に、より強い正の関連性が見られ、CO、NO₂、PM₁₀、SO₂ について調整を行っても、関連性は維持されたとというふうにされております。

ここまでは年単位で神経系への影響を評価した研究を紹介させていただきましたけれども、55 ページの表の 28 では、数か月単位で解析した研究 2 報をお示ししております。そのうち、次のページの表の 29、それから図の 20 に示す研究においては、5 月から 9 月の月平均オゾン濃度と、医師による最初のうつ病診断、または抗うつ剤使用で定義されるようなうつ病発症というものに、正の関連が見られまして、PM2.5 の調整濃度について調整しても関連性は維持されたとというふうにされております。

それから 59、60 ページに示す表の 30、それから図の 21 に示す研究においては、50 歳以上を対象とした解析において、平均オゾン濃度の、こちらは 5 月から 9 月の月平均とパーキンソン病発症との間に正の関連性が見られたというふうにされております。

最後になりますが、61 ページの発がん影響に関する知見の整理結果について。長期のオゾン曝露と発がん影響を調べた研究としては、肺がんを含む呼吸器系のがん発症であったり、乳がんの発症とオゾン濃度との関連性について、年単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡研究が 4 報ございまして、それらは、62 から 64 ページの表の 31 にまとめております。これらの研究では、オゾン濃度と呼吸器系のがん発症に関連性は見られなかったとする報告が 1 報、それから、肺がん発症に正の関連性が見られたとする報告、負の関連性が見られたとする報告、関連性は見られなかったとする報告が、それぞれ 1 報ずつございました。それから、乳がん発症に関連性が見られなかったとする報告が 1 報ございました。

こちら、具体的な結果の紹介については、簡単なものとさせていただければと思いますけれども、66 ページの図の 22 に示す研究では、年平均オゾン濃度と肺がん発症の関連性は見られず、また図の 23 に示す研究でも、肺がん発症及び肺がんによる死亡とオゾン濃度の関連性は見られなかったとされております。

一方で、69 ページの図の 24 に示す研究の場合には、発症 4 年前及び 10 年前までの 3

年間の 5 月から 10 月の月平均オゾン濃度と肺がん発症に負の関連性が見られたというふうにされています。それから、35 歳から 85 歳を対象とした解析では、光化学オキシダントについても、発症 4 年前までの 3 年間平均の 5 から 10 月期の平均濃度と肺がん発症に、負の関連性が見られたと。そして、35 から 44 歳を対象とした解析では、正の関連性が見られたというふうにされております。

それから、72 ページの図の 25 に示す研究については、オゾンや光化学オキシダント曝露と乳がん発症との関連性は見られなかったということをお示ししております。

以上が、資料 3 における短期それから長期曝露による代謝系、神経系、それから遺伝子障害性等への影響に関する疫学研究知見の取りまとめ結果の説明となります。

続きまして、いま一度、資料 2-2 を用いて、短期曝露による、今度は代謝系や神経系などへの影響に係る人志願者実験知見の取りまとめ結果について、簡単にではありますが、ご説明させていただければと思います。

議題の 2 のほうでは、資料 2-2 を用いて、循環器系への影響に関する人志願者実験の取りまとめ結果について説明しましたが、ここでは代謝系、神経系、遺伝子障害性についてご説明させていただきます。

知見の収集整理プロセスは、先ほど同様なので割愛をさせていただいて、表の 1 を見ていただければと思います。ちょっと前に戻っていただきますけれども、表の 1 になります。代謝系への影響、それから神経系への影響、遺伝障害性に関する知見は 9 報ございました。そこから信頼できる知見等を抽出し、本資料において、影響指標ごとに取りまとめを行いました。

少し飛びまして 15 ページの 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の部分をご覧くださいと思います。すぐ飛びますけれども、16 ページの表 5 をご覧いただきたいんですけども、そちらにオゾン曝露による、まず遺伝子障害性を調査した研究をまとめております。全ての知見をここでは紹介しませんが、例えば、上から二つ目の Finkenwirth らの 2014 年の研究、あるいは三つ目の Arab らの 2002 年の研究では、オゾン曝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いますが、一番下の Merz らの、1975 年とちょっと古い研究になりますけれども、そちらでは、オゾン曝露により末梢血リンパ系の一本鎖切断型の染色分体異常と、染色分体欠失が見られたというふうにされております。

18 ページの表の 6 になりますけれども、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研究、それから、筋交感神経活動への影響を調査した研究、代謝系の影響として、代謝物質を網羅的に解析した研究をまとめております。

一番上の Gliner らの 1979 年の論文では、0.75ppm のオゾン 2 時間曝露すると、視覚、聴覚注意力試験の結果に影響したと報告されております。

同じ Gliner らの 1980 年の論文では、視覚、聴覚注意力試験時の脳波スペクトルを調べ

ていますけれども、オゾン曝露と室内空気曝露で差はなかったというふうにされています。

それから、Tank らの 2011 年の研究では、オゾン曝露により痰中の好中球が増加した被験者について、オゾン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ていますけれども、筋交感神経活動への影響は見られなかったという報告がなされています。その他、19 ページに示すようなメタボローム解析を行っているようなものもございました。

資料 2-2 における代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性に関する説明は、以上となりますので、以上議題 3 に関わる資料説明とさせていただきます。

【新田座長】 ありがとうございます。

資料の 3、それから資料の 2-2 の一部について説明をいただきました。ただいまの説明につきまして、ご意見、ご質問があれば、お願いいたします。

高野委員、どうぞ。

【高野委員】 高野です。

事前レクのときにもちょっとお話しして、座長のほうからも同じようなご意見があったというふうにお伺いしているんですけども、短期曝露の疫学の結果に、ヘモグロビン A1c という月単位のいわゆるコントロール状況を表す指標を挙げているということで、それを入れてしまうことによって、信頼性がある論文を選びましたというところに、疑義をちょっと与えかねる可能性もあるのかなと思ひまして、何かその辺、一言コメントしたほうがいいのかどうかということで、皆さんにご意見をお伺いしたいのが一つと。

あと、すみません、アミノ酸代謝に関わる論文というのが、どれを指しているのかというのがちょっと分かりにくかったので、この 2 点についてお願いいたします。

【新田座長】 いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 まず 1 点目ですけれども、事前レクの際にもご意見いただきました。ありがとうございます。

ご指摘のとおり、糖代謝、脂質代謝に関する複数の指標のうちの一つとして、ヘモグロビン A1c を測定していますけれども、この指標を短期影響の指標とするかどうかにつきましては、ぜひほかの委員の先生方のご意見も伺った上で、検討をさせていただきたいと思ひますけれども、いかがでございましょうか。

【新田座長】 まず、ちょっと確認ですが、原論文では短期の影響という取扱いをしているという、そういう考察をしているという理解でよろしいでしょうか。

【松浦課長補佐】 原論文では、この指標、短期の指標とするといったような具体的な記載は特にございませぬ。なので、事務局のほうでそういう整理をしたと。

【新田座長】 一方で、オゾンの濃度としては、短期の濃度との関連を見ているという論文であるということですね。

【松浦課長補佐】 はい、そういうことで我々としては、このような整理を一旦させてい

ただいているという状況でございます。

【新田座長】 今、高野委員からヘモグロビン A1c の取扱いですね。短期影響とすることについて少し疑問が指摘されましたけれども、他の委員の先生方、この件に関して、ご意見ございましたらお願いいたします。

【山野委員】 山野です。

【新田座長】 山野委員、どうぞ。

【山野委員】 私も全く同じことを疑問に感じておりまして、短期曝露とか長期曝露というのを一応定義づけしているのですけれども、例えば動物実験の場合とか、人ボラとかの場合は、例えばどれだけ負荷を与えて、長い間与えれば長期曝露とか、短い期間であれば短期曝露というふうな意味合いで言えるのですけれども、そのときに、たまたまその測定当日とか、その過去に遡って何週間前とかの濃度が出ているから、それを短期曝露というふうな意味合いに示すというのが、非常に違和感を感じております。循環器系の何らかのイベントというか、その発症があったときと、そのラグをちょっと 1 日、2 日で短期曝露との意味合いだったらまだ納得できるのですが、特にこのヘモグロビン A1c とか、アミノ酸の代謝系などの短期曝露の影響とするのは非常に苦しいのかなと思いました。このまとめというのは、淡々とこの論文の事実を書き連ねるのか、または、どういう意味があるのかというような、健康影響への意味というか、その考察的なコメントをちょっと入れるのか、ちょっと根本的によく分からなくなってしまっております。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。もし関連の、今の件について、ほかの委員の先生のご意見、もしあれば、全体を伺ってから少し議論をさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

【島委員】 島ですけども、よろしいでしょうか。

【新田座長】 島委員、どうぞ。

【島委員】 今の資料の 5 ページの表 3 を拝見しますと、これは Chuang という方の論文ですかね。ヘモグロビン A1c との関係について、期間中に 1 回採血したということで、それとオゾンの 1 日平均値との関係性を評価している。だから、ちょっとこれまで循環器系などで説明していただいたような、短期影響の評価というデザインではないんじゃないかなという気がするんです。その下の Ward-Caviness ですか。これもコホートベースの研究のようなんですけれども、対象者について 1 回だけサンプルを採取して評価したということですので、短期影響の評価というデザインに、ふさわしいのかどうかについて原著を確認する必要があるのではないかというふうに思いました。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。

【山野委員】 すみません、山野です。

【新田座長】 山野委員、どうぞ。

【山野委員】 今のにちょっとプラスすることなのですからけれども、遺伝子障害性に関しても、その短期曝露でこういう遺伝子障害性があったというのはちょっと苦しいかと思いません。こちらの定義づけで短期とか長期とかというふうに分けているのかもしれないのですが、島委員がおっしゃったように、デザインをちょっと原著に戻って、確認する必要があるのかなと私も思っております。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。そうしましたら、最初に高野委員からのご指摘と、他の委員の先生もご指摘、ちょっと疑問点は共通するところがあるのかなと思います。論文の質も含めて、ちょっと事務局と私自身も少し原著を読み込んで、今のご指摘を踏まえて、整理の仕方を次回までにご報告するというので、引き取らせていただければと思います。影響が本当に見られるような話し、見られないというような話も含めて整理しますと、曝露のほうを短期間の濃度を使っているということだけで、短期曝露影響というのでも少し不適切だろうというふうに思いますので、そのことも含めて、研究デザインを、全体を俯瞰して整理の仕方を考えた上で、次の検討会でご報告をさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

そうしてよろしいでしょうか。

【松浦課長補佐】 今、新田座長がまとめてくださったように、事務局と新田座長並びにその他先生にお力添えをいただきながら検討したいと思います。

あと、先ほど高野先生からご質問いただいた2点目になりますけども、アミノ酸の代謝に関する血中成分濃度について調べている研究については、資料3の102行目に記載のあるBreitnerらの2016年の研究が該当するものと思います。

【新田座長】 ちょっとここも原著をちょっと確認して、少しご指摘いただいた点を精査したいと思います。場合によっては、ちょっと高野委員にも原著を見ていただいた上で、事務局のほうで整理をお願いしたいと思いますので。

そういうことでよろしいでしょうか。

それでは、そのほかのところ、何か委員の先生から、ご質問、ご指摘、ご意見いただければと思いますが。

【道川委員】 東邦大の道川ですが、よろしいでしょうか。

【新田座長】 道川委員、どうぞ。

【道川委員】 1点だけ。資料の3に関しまして、表3の31ですが、今回この資料の中では、がんの発症をテーマに取り上げられているのだと理解しております。死亡は前回議論した死亡の中に入っていました。

その中で、上から三つ目のYang、2016年のこの論文はメタ解析で、しかも発症と死亡が一緒になったアウトカムで評価しているように見受けました。今資料がないかと思うん

ですが、前回の 5 回目の資料の死亡のほうにもこの Yang の研究が入っておりますので、メタ解析でちょっと異質ですし、死亡のほうに入れる形、こちらの表 3 からは取り除く形、でもいいのかなと思いました。

以上です。

【新田座長】 ありがとうございます。いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 ご指摘ありがとうございます。ご指摘のとおりですけれども、もしほかの先生方に特にご異論等ないようでしたら、今ご指摘いただいたように、この Yang らの 2016 年の研究については、最終的な取りまとめに向けて、死亡のほうに移して、こちらからは削除するような形で整理を進めたいと思いますが、いかがでございましょうか。

【新田座長】 いかがでしょうか、他の委員の先生。特になければ、今のご指摘、資料の 3 の 66 ページの図 22 のところにも、Yang の 2016 年の影響評価指標を、肺がん発症または死亡と、ここにも書かれているところですので、ちょっと死亡のところでの記載と、整理の仕方を考えて、今、道川委員からご指摘いただいた点を踏まえて、再整理したいと思います。

事務局、よろしく願いいたします。

【道川委員】 よろしく願いいたします。

【松浦課長補佐】 はい、ありがとうございました。

【新田座長】 そのほか、委員の先生、いかがでしょうか。資料 3 と資料 2-2 の一部ですが。

【山野委員】 山野です。

【新田座長】 山野委員、どうぞ。

【山野委員】 すごく細かいことで申し訳ないのですが、例えば資料 3 の表には、全ての表に海外の研究という文言が入っているのですが、あえてなのか。ほかは、例えば先ほどの資料の 2-2 でしょうか、それには入っておりません。例えば、遺伝子多型みたいに人種間の違いがあるから、あえて分けてるとかということでもない気がするのですが、資料 3 のほうは多分、何か全部海外の研究のような、ぱっと見てそんな気もしたので、これはただ統一をされればよいのではないかと思います。それか、この表がばらけたときに、海外なのか国内なのかが分からなくなるという意味で、あえて表に全部海外をこちらは入れたのでしょうかということです。

以上です。

【新田座長】 いかがでしょうか。

【松浦課長補佐】 ご指摘ありがとうございます。基本的に、疫学知見については、国内研究については、全て拾って記載しようという方針で、これまでまとめてきております。そういった意味で、国内研究と海外研究で取扱いを変えている部分がありますので、全体を通じて、あえて国内研究とか、海外研究とかという形で記載してきている経緯がござい

ます。全体まとめるに際して、今ご指摘いただいた点も含めて、少し全体見渡ししながら調整は、最後していきたいなというふうに思います。

ご指摘ありがとうございます。

【山野委員】 ありがとうございます。

【新田座長】 よろしいでしょうか。

ほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そろそろ予定の時間、迫っておりますので、特になければこの議題3はここまでということで。何か全体を通してご意見、ご指摘がありましたら、ここでお伺いしたいと思いますが、特にございませんでしょうか。

なければ、本日の議題、ここまでということで、進行を事務局にお返ししたいと思えます。

【松浦課長補佐】 本日は、活発なご議論をいただきまして、誠にありがとうございます。いつもと同様ですけれども、議事録につきましては、事務局のほうで今後、案を作成をして、委員の皆様にご確認いただいた後にホームページで公表する予定としておりますので、ご協力のほどよろしくお願いいたします。

次回の第7回になりますかね。第7回の検討会では、光化学オキシダントによる妊娠期・周産期曝露の影響であったり、PANによる健康影響等に関する議事を予定しております。

具体的な日程につきましては、また改めて事務局のほうから調整をさせていただければと思っておりますので、こちらにつきましても、合わせてご協力のほどをよろしくお願いいたします。

そうしましたら、以上をもちまして本日の検討会を終了させていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。