

光化学オキシダントの健康影響に関する動物実験知見の概要一覧（案）

<目次>

1. O ₃ の影響に関する知見.....	2	1.1.10. 他の物質との複合曝露による呼吸器系への影響.....	144
1.1. 呼吸器系への影響.....	2	1.2. 循環器系への影響.....	152
1.1.1. 上皮傷害及び形態学的変化.....	2	1.3. 内分泌系及び代謝系への影響.....	162
1.1.2. 呼吸器発達.....	14	1.4. 神経系への影響.....	166
1.1.3. 炎症.....	20	1.5. 変異原性及び発がん性.....	177
1.1.4. 酸化ストレス.....	68	1.6. 生殖及び成長発達への影響.....	181
1.1.5. 呼吸機能.....	81	1.7. その他の影響.....	185
1.1.6. 気道反応性.....	87	2. PANの影響に関する知見.....	192
1.1.7. 宿主防御及びアレルギー反応.....	111	3. 文献リスト.....	195
1.1.8. その他の呼吸器系への影響.....	124		
1.1.9. 呼吸器系への影響に関する感受性要因.....	126		

1. O₃の影響に関する知見

1.1. 呼吸器系への影響

1.1.1. 上皮傷害及び形態学的変化

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Fanucchi <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344/N Hsd ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気+生理食塩水 ろ過空気+エンドトキシン O₃曝露+生理食塩水 O₃曝露+エンドトキシン n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日間 観察：O ₃ 曝露翌日からエンドトキシン(100 µg)を1日1回×2日間鼻腔内注入し、6時間後および3日後に解析	<ul style="list-style-type: none"> 粘液細胞化生は空気/エンドトキシン群では検出されず、O₃/生理食塩水群で観察され、O₃/エンドトキシン群では最も重篤であった。 エンドトキシン投与6時間後、対照群と比較して、O₃/エンドトキシン群のNTEでは上皮内粘液物質(IM)の量が4倍高く、これらのIM量はO₃/生理食塩水群と類似していた。ムチン特異的mRNA(rMuc-5AC)量は、この時点ですべての処置群で上昇した。 エンドトキシン投与3日後、O₃/エンドトキシン群におけるIMの量は、対照群よりも10倍大きく、O₃/生理食塩水群よりも5倍大きかった。 rMuc-5AC mRNA量は、O₃/エンドトキシン群において上昇したままであった。
Ishii <i>et al.</i> (1998)	Brown Norway ラット、雄、年齢不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.2 ppm 時間：6 時間 観察：O ₃ 曝露前、曝露直後、曝露20時間後に評価を実施	<ul style="list-style-type: none"> エオタキシンのリコンビナントタンパク質は、化学走性チャンバーを用いた <i>in vitro</i> 解析において、好酸球に対する走化性活性を示した。 O₃を曝露したマウスにおいて、エオタキシン mRNA の発現は曝露直後に約1.6倍増加し、20時間後には4倍に増加した。BALF中の好酸球数は、対照群と比較して、それぞれ3倍および15倍に増加した。 免疫染色では、肺胞マクロファージおよび気管支上皮細胞がエオタキシン陽性であることを明らかにした。
Laskin <i>et al.</i> (1998a)	SD ラット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露から24時間後に肺胞マクロファージおよびII型上皮細胞を単離し解析	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露により、肺胞マクロファージおよびII型上皮細胞によるNO産生が増加した。 LPS および IFN-γ に応答して、肺胞マクロファージおよびII型上皮細胞によるNO産生がさらに増加した。 O₃曝露は肺胞マクロファージおよびII型上皮細胞における誘導性NOシンターゼ(iNOS)タンパク質およびmRNAの発現を増加させるとともに、核転写因子NF-κB活性を亢進させた。 O₃曝露による肺胞マクロファージとII型上皮細胞のNO産生およびiNOSタンパク質の発現増加は、NF-κB活性を抑制するピロリジンジチオカルバメー

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				ト (PDTC) によって阻害されたが、O ₃ 曝露群から単離したラットの細胞では、対照群と比較して PDTC に対する感受性が低かった。
Pinkerton <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344/N ラット、雄、4-5 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露 ・0.12 ppm O₃ 曝露 ・1 ppm O₃ 曝露 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12/1.01 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×3 ヶ月間 観察：曝露終了時	<ul style="list-style-type: none"> ・1 ppmO₃ の 3 ヶ月曝露により、CuZnSOD の発現は終末気管支および中心小葉で低下し、MnSOD は中心小葉、特に II 型肺胞上皮細胞で増加した。 ・形態的には、1 ppmO₃ 曝露で、気管、気管後部、近位気管支、終末気管支における非繊毛上皮細胞が増加し、中心小葉前部での肺リモデリングが顕著であった。 ・1 ppmO₃ 曝露でみられたこれらの影響は 0.12 ppmO₃ 曝露ではみられなかった。
Tesfaigzi <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344/N ラット、雄、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃1 ヶ月曝露群 ・O₃3 ヶ月曝露群 ・O₃6 ヶ月曝露群 ・O₃3 ヶ月曝露+13 週間回復群 n≧3 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×1/3/6 ヶ月間 観察：各曝露期間後、3 ヶ月曝露+13 週間の回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ラット鼻腔上皮において、O₃ 曝露により粘液細胞における Bcl-2 の発現が増加した。 ・Western Blot による分析では、1 ヶ月間の O₃ 曝露によりラットの鼻腔上皮において Bcl-2 が検出されたが、ろ過空気に曝露された対照ラットでは検出されなかった。 ・ラット鼻腔上皮における粘液細胞数は、1 ヶ月以上の O₃ 曝露により、鼻中隔を除いて増加がみられ、Bcl-2 の発現も増加した。 ・回復期間を経て粘液細胞数は減少したが、Bcl-2 の発現も減少した。
Bhalla <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・O₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1±0.03 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/4/8/12/16/20/24 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・BALF 中の総タンパク質の濃度は O₃ 曝露 12 時間後にピークを示したが、24 時間後も対照群よりも高かった。同様に、BALF 中のアルカリフォスファターゼとフィブロネクチンの活性も時間依存的に上昇した。 ・アルカリフォスファターゼは肺の II 型上皮細胞と BALF 中の PMN で発現が検出されたが、マクロファージでは検出されなかった。 ・O₃ 曝露後の傷害プロセスにおいて、PMN はアルカリフォスファターゼ濃度に寄与し、マクロファージはフィブロネクチンの産生に重要な役割を果たしていることが示唆された。
Cho <i>et al.</i> (1999b)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 1/2/3 日間曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間 (6 時-14 時) / 日×連続 1/2/3 日間	<ul style="list-style-type: none"> ・上皮細胞および粘液細胞数、粘液物質の蓄積は 1-3 日間の O₃ 曝露期間中、大きな変化は無かったが、O₃ 曝露後 1-4 日間の清浄空気曝露において増加がみられた。 ・鼻腔移行上皮における好中球数は、O₃ 曝露 3 日目までは顕著に増加したが、その後の 1-4 日間の清浄空気曝露において減少した。 ・BrdU を取り込んだ増殖性上皮細胞は好中球数と同様の変化を示した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露中及び O ₃ 曝露後 2 時間/4 日	・気道のムチン特異的遺伝子である rMuc-5AC mRNA の発現は O ₃ 曝露によって速やかに増加し、曝露後においても発現の増加を維持していた。
Colin-Barenque <i>et al.</i> (1999)	WIS ラット、雄、齢数不明、250g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1-1.5 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 5 時間後	・ O ₃ 曝露群において、嗅球組織の顆粒細胞の形態学的変化として、神経突起上の spine 数の減少、神経細胞内の空胞形成、ゴルジ体およびミトコンドリアの腫大、粗面小胞体の拡張などがみられた。
Dormans <i>et al.</i> (1999)	①Wistar RIV:TOX ラット、雄、7 週齢 ②NIH マウス、雄、7 週齢 ③Hartley CrI:(HA)BR モルモット、雄、7 週齢	各動物種について ・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 匹数不明	方法：吸入 パターン：連続 濃度：400/800 µg/m ³ (0.2/0.4 ppm) 時間：3/7/28/56 日間連続曝露 観察：曝露終了直後、28 日間曝露終了後 3/7/28 日	・ ラット、マウス、モルモットにおいて、O ₃ 濃度と関連する小葉中心性の炎症が起り、3 日間の曝露後で最大であった。肺泡マクロファージ数および小葉中心部の肺細胞密度は曝露 56 日目まで進行的に増加し、もっとも感受性が高い種はモルモットであった。 ・ マウスのみにおいて、濃度および曝露時間依存的に細気管支上皮の肥厚が示された。 ・ ラットおよびモルモットでは、800 µg/m ³ の O ₃ への 56 日間曝露後にタイプ II 細胞中で巨大な層状体がみられた。 ・ 400 µg/m ³ の O ₃ で 3、7 日間曝露させたところ、マウスでは肺酵素活性が増加し、3 種すべてにおいて組織学および形態計測的变化がみられた。ラットおよびモルモットでは、56 日間の曝露後に肺胞管の線維形成がみられた。 ・ マウスでは生化学反応が最も高く、O ₃ 曝露からの回復が最も遅かった。組織学検査、形態計測および生化学検査から、ラットは 28 日間の曝露から 28 日後には完全に回復したが、モルモットでは管隔膜は肥厚したままであり、マウスではすべての酵素活性が対照群と比較して上昇したままであった。
Harkema <i>et al.</i> (1999)	Fischer 344/N ラット、雄、10-14 週齢	・ 対照群(清浄空気曝露) ・ O ₃ 曝露群 n=23 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 ① 濃度：0/0.25/0.5 ppm 時間：8 時間/日×連続 13 週間	・ 0.5 ppm O ₃ 曝露ラットでは、鼻腔の近位および遠位の上顎甲介部位において、曝露 8 時間後に上皮過形成および粘液物質の蓄積が顕著に増加し、4、13 週後には徐々に減少していったものの、清浄空気曝露群よりも高い値であった。 ・ O ₃ の反復曝露後の急性曝露により、増殖細胞数は清浄空気および 0.25 ppm の反復曝露群でのみ増加し、近位上顎甲介及び遠位上顎甲介部位における粘液物質の蓄積は、0.5 ppm O ₃ を慢性的に曝露したラットでのみ増加した

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露終了 8 時間/4 週間 /13 週間後 ② ① の反復曝露の後、13 週間 の回復期間において 0.5 ppmO ₃ 曝露を 8 時間曝露 観察：曝露 18 時間後	
Longphre <i>et al.</i> (1999)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週 齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ 血小板活性化因子のアンタゴニスト(antPAF)投与 (曝露 30 分前) + 過空気曝露群 ・ antPAF 投与(曝露 10 分後) + 過空気曝露群 ・ antPAF 投与 (曝露 30 分前) + O₃ 曝露群 ・ antPAF 投与(曝露 10 分後) + O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=5-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 6/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、BALF 中の多形核白血球やタンパク質、肺上皮細胞の増殖、ICAM-1 発現量が対照群と比較し増大した。 ・ antPAF の O₃ 曝露前投与により、O₃ 曝露の影響が抑制され、炎症が軽減した。O₃ 曝露後投与でもほとんど同様の反応がみられた。
Matsumoto <i>et al.</i> (1999)	Hartley モルモット、雄、年齢不明、500±550 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露+ONO-5046 群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：2 時間 O ₃ 曝露 30 分前に ONO-5046(好中球エラスターゼ阻害剤、200 mg/kg) を腹腔内投与。O ₃ 曝露後にアセチルコリン(ACh)エアロゾルを気管内投与し気道性を評価した。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は、ACh の吸入に対する気道反応性を減少させ、BALF における NE-PI (NE-α-1-protease inhibitor complex) 濃度、好中球数、気道上皮細胞の数を増加させた。 ・ ONO-5046 による前処置は、曝露から 3-5 時間後の BALF の好中球および上皮細胞の数を減少させるとともに、吸入 ACh に対する気道性を阻害した。 ・ 対照的に、ONO-5046 は ACh の静脈内投与に対する気道性に対して影響は示さなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露前、曝露直後、曝露 3/5 時間後	
Vesely <i>et al.</i> (1999a)	WIS ラット、雄、43 日齢、抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与により好中球を減少させたラット	<ul style="list-style-type: none"> ・正常ウサギ血清投与(曝露 12 時間前)+ろ過空気曝露群 ・正常ウサギ血清投与+O₃ 曝露群 ・抗ラット好中球ウサギ血清投与+ろ過空気曝露群 ・抗ラット好中球ウサギ血清投与+O₃ 曝露群 n=9-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：8 時間 観察：O ₃ 曝露後 8 時間の回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露 8 時間後をピークに一回換気量が減少し、呼吸回数が増加した。 ・抗ラット好中球ウサギ血清を投与した好中球減少ラットでは、呼吸回数の回復が顕著に遅かった。 ・好中球減少ラットでは鼻腔、気管支、細気管支で O₃ 曝露による上皮細胞の壊死が多かった。この時、上皮細胞への BrdU の取り込みは好中球減少ラットで顕著に少なかった。
Cho <i>et al.</i> (2000)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・抗体(ウサギ抗血清)処理+清浄空気曝露群 ・O₃ 曝露群(1/3 日) ・抗体処理+O₃ 曝露(1/3 日)群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間 (6 時-14 時) / 日×1 日/連続 3 日間 観察：曝露中及び O ₃ 曝露後 2 時間-4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・NTE における好中球数は、3 日間の O₃ 曝露の 2 時間後において著明に増加したが、好中球に対する抗体処置により顕著に低下した。 ・NTE における粘液細胞数および粘液物質の蓄積は、O₃ 曝露 4 日後において増加したが、好中球に対する抗好中球抗血清処置により低下した。 ・ムチン特異的遺伝子である rMuc-5AC mRNA の発現は 1 日の O₃ 曝露により増加し、好中球に対する抗体処置の効果はみられなかった。
Sterner-Kock <i>et al.</i> (2000)	①フェレット、雄、約 18 月齢 ②アカゲザル、雄、約 4 歳 ③SD ラット、性別不明、約 10 週齢	各動物種について <ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・O₃ 曝露群 フェレット：n=8 匹/群 アカゲザル：n=4 匹/群 SD ラット：n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8 時間 観察：曝露終了 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により、検討した全ての動物種で BALF 中の好中球数が増加した。 ・肺病理組織においても、サルとフェレットで、ネクロシスを起こした上皮細胞に一致して好中球の浸潤がみられた。
van Bree <i>et al.</i> (2001)	Wistar RIV:Tox ラット、雄、齢数不明、-200g	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・O₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.4 ppm 時間：1/3/7/28/56 日間連続 観察：7 日から最大 136 日 (3 日間曝露は 7/14/28 日後)	<ul style="list-style-type: none"> ・BALF 中の多形核白血球及び血漿タンパク質は実験第 1 日目に最大になり、曝露中 6 日以内に回復した。 ・肺泡マクロファージは曝露 56 日まで増加を続け、曝露終了後はゆっくり回復した。 ・O₃ 曝露中、肺小葉部の炎症がみられ、曝露 7 日目には肺小葉部中核部分の肥厚がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			に、7日間曝露は14/28/56日後に、28日間曝露は35/56日後に、56日間曝露は136日後に観察)	<ul style="list-style-type: none"> ・細気管支の分岐部中隔の肥厚やコラーゲンの増加は曝露期間中に進行した。 ・O₃曝露中は、細気管支炎が進行し、曝露終了後の回復期にも継続していた。
Wagner <i>et al.</i> (2001a)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	<p>好中球減少 (抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与) ラット、正常ラットそれぞれについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露+生理食塩水投与群 ・清浄空気曝露+エンドトキシン投与群 ・O₃曝露+生理食塩水投与群 ・O₃曝露+エンドトキシン投与群 <p>n=6 匹/群</p>	<p>方法：O₃ 吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日 観察：エンドトキシン投与 6 時間後又は 3 日後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症性反応は単独曝露よりも複合曝露で影響が強くなった。 ・炎症性反応では、好中球が関与する経路と関与しない経路があることが示された。
Wagner <i>et al.</i> (2001b)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	<p>好中球減少 (抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与) ラット、正常ラットそれぞれについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露+生理食塩水投与群 ・清浄空気曝露+エンドトキシン投与群 ・O₃曝露+生理食塩水投与群 ・O₃曝露+エンドトキシン投与群 <p>n=4-6 匹/群</p>	<p>方法：O₃ 吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日 観察：エンドトキシン投与 6 時間後又は 3 日後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症性反応は単独曝露よりも複合曝露で影響が強くなった。 ・炎症性反応では、好中球が関与する経路と関与しない経路があることが示された。
Bhalla <i>et al.</i> (2002)	New Zealand 白ウサギ、雌、齢数不明、体重不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照(清浄空気)群 ・O₃曝露群 ・O₃曝露+抗 TNF-α 抗体 	<p>方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群は対照群と比較し、BALF 中のアルブミン、フィブロネクチン、PMN は増加した。抗 TNF-α 抗体の投与により、BALF 中のアルブミンと PMN は減少したが、フィブロネクチンの変化はみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		匹数不明	時間：3時間 観察：曝露終了の12時間後	・肺組織における遺伝子配列解析では、IL-1 α 、IL-6、IL-10がO ₃ 曝露により活性化されたが、抗TNF- α 抗体投与群ではその活性は抑制された。
Jang <i>et al.</i> (2002)	BALB/c マウス、雌、5-6週齢	・対照(清浄空気曝露)群 ・各濃度O ₃ 曝露群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.12/0.5/1/2 ppm 時間：3時間 観察：曝露直後、24/48/72時間後	・対照群と比較すると、O ₃ 曝露群では肺胞上皮細胞内のPCNA発現量が増加し、2 ppmのO ₃ 曝露後のPCNA指標が最も高かった。 ・PenhはO ₃ の用量依存的に増加した。 ・肺胞中のPCNA指標とPenhの間には相関がみられた(r=0.63、p<0.01)。
van Bree <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雄、7週齢、170-190 g	・ろ過空気(5日間)曝露群 ・ろ過空気(4日間)+O ₃ 単回曝露群 ・O ₃ 反復曝露(5日間)群 ・ろ過空気(10/15/20/25日間) ・ろ過空気(9/14/19/24日間曝露)+O ₃ 単回曝露 ・O ₃ 反復曝露(5日間)+ろ過空気回復(4/9/14/19日)+O ₃ (12時間) n=5匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0/0.4 ppm 時間：12時間(夜間)/日×1/5日 観察：12時間	・O ₃ 単回曝露ではBALF中の総タンパク、アルブミン、フィブロネクチン、IL-6、好中球数が増加した ・5日間反復曝露では、これらの炎症反応は消失した。 ・回復実験では、5日反復曝露後、同程度の炎症感受性に回復するのに15-20日要した。 ・上皮細胞の増殖は5日反復曝露の後5-10日回復させた群で単回曝露と同程度の増殖を示した。
Wagner <i>et al.</i> (2002)	Brown Norway ラット、雄、10-12週齢、	・ろ過空気1/3日曝露+生理食塩水投与群 ・ろ過空気1/3日曝露+OVA投与群 ・O ₃ 1/3日曝露+生理食塩水投与群 ・O ₃ 1/3日曝露+1%OVA投与群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.536±0.008 ppm 時間：8時間/日×1/3日 観察：曝露、投与終了24時間後	・1回のOVA感作によって、好中球および好酸球がすべての鼻組織の粘膜下組織へと浸潤した。 ・O ₃ 曝露によりOVA感作マウスの顎骨鼻甲介における好酸球が増加したが、他の鼻部組織の炎症は亢進しなかった。 ・O ₃ およびOVAの同時曝露から3日後には、通常分泌細胞を含まない領域において粘液含有細胞が出現し、上顎洞に並ぶ鼻の移行上皮の上皮細胞数が増加した。 ・O ₃ およびOVAの両方への複数回曝露により、上皮細胞間の粘液物質がOVA単独曝露よりも大きく増加した。
Gohil <i>et al.</i> (2003)	C57BL/6 マウス、性別不明、年齢不明、20-25g	・O ₃ 曝露群 ・対照群 匹数不明	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm	・解析した4000遺伝子のうち260がO ₃ 曝露の影響を受け、そのうち80%はO ₃ 曝露により対照群より抑制され、20%は誘導された。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：8時間(午前 0-8時)/日 ×連続 3日 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> 炎症性サイトカインであるNF-κBの活性化を示唆する血清アミロイドA3 mRNA誘導が20倍、DNA合成や細胞増殖に関わる12遺伝子が最大14倍まで上昇した。 CD44 mRNAの約7倍の増加は、O₃による過形成及び肺のリモデリングを示唆している。 異物代謝系や免疫系の遺伝子発現は抑制された。
Schelegle <i>et al.</i> (2003b)	Harlan SD ラット、雄、成獣 (試験機関到着時70日齢、馴化期間1週間以上)、	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 全63匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8時間/日×5日間のO ₃ 曝露と9日間のろ過空気曝露を最大4サイクル実施 観察：各サイクルの第1/5日目および第1/2/4サイクルの第14日目	<ul style="list-style-type: none"> O₃の反復曝露により、第1、2、4サイクル目の曝露1、2日目に、浅い呼吸、上皮傷害、間質および管腔内の炎症が示された。 好中球成分、気管のサブスタンスP放出、および細胞増殖については、曝露エピソードの反復に伴い影響が弱くなり、第4サイクル目では影響はみられなかったが、気道における細胞過多および過形成、終末細気管支におけるリモデリングについては、サイクルごとに影響の増加がみられた。
Wagner <i>et al.</i> (2003)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12週齢。	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水投与+ろ過空気曝露群 エンドトキシン2/20μg投与+ろ過空気曝露 生理食塩水投与+O₃曝露群 エンドトキシン2/20μg投与+O₃曝露群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1.0±0.11 ppm 時間：8時間/日×2日 観察：O ₃ 曝露終了72時間後	<ul style="list-style-type: none"> エンドトキシン投与によってBALF中の好中球数が用量依存的に増加し、O₃曝露によりさらに増加した。 エンドトキシン投与により、ラットのBALF中に含まれるムチン糖タンパク質が増加した。 O₃への曝露のみでは粘液過分泌は起こらなかったが、20 μgまたは2 μgのエンドトキシンを投与したO₃曝露ラットの粘液分泌を促進した。
Savov <i>et al.</i> (2004)	C57BL/6J マウス、129/SvIm マウス、BTBR マウス、BALB/cJ マウス、DBA/2J マウス、A/J マウス、FVB/NJ マウス、CAST/Ei マウス、C3H/HeJ マウス、雄、6-8週齢	各系統マウスについて(全24匹) <ul style="list-style-type: none"> O₃曝露群 対照群(ろ過空気曝露) n=12匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.0 ppm 時間：3時間 観察：曝露前/6時間後/24時間後	<ul style="list-style-type: none"> BALF中の多形核白血球数の経時的な変動に系統による差がみられ、129/SvIm、BTBR、DBA/2J、FVB/NJ各マウスでは曝露6時間後、C57BL/6J、CAST/Ei各マウスでは曝露24時間後で最大となった。A/J、C3H/HeJ各マウスは、多形核白血球の増加が少なかった。 BALB/cJマウスは、リンパ球の流入が顕著であった。 IL-6濃度は多形核白血球の流入と関連した。 C57BL/6J、BALB/cJ、129/SvIm、BTBR各マウスはO₃に対する感度が高く、メサコリン刺激に対してPenhが増加した。一方、DBA/2J、A/J、

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<p>FVB/NJ、CAST/Ei、C3H/HeJ 各マウスは曝露後 6 時間でメサコリンに対する感度が上昇したが、24 時間後には反応がベースライン値に近いレベルに戻った。</p> <ul style="list-style-type: none"> • C57BL/6J、A/J 各マウスの PCNA 陽性細胞は 4%であったが、129/SvIm、DBA/2J、FVB/NJ 各マウスは 1~3%、TBR、BALB/cJ、CAST/Ei、C3H/HeJ 各マウスは 1%未満であった。
Colin-Barenque <i>et al.</i> (2005)	WIS ラット、雄、年齢不明、250-300g	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 <p>n=5 匹/群 (O₃ 曝露群で) 全 30 匹</p>	<p>方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 2 時間-15 日後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により、嗅球顆粒細胞の樹状突起数が減少し、曝露後 10 日後まで減少が持続した。15 日後には回復がみられたが、対照群よりも低かった。 • 電子顕微鏡像では、ミトコンドリアの変性所見が O₃ 曝露後初期に増加し、リポスチンは O₃ 曝露により増加し、曝露 10 日後に増加が最大となった。 • 顆粒細胞の空胞化は、O₃ 曝露により曝露 2 時間後を最大として増加し、内皮細胞の空胞化は、曝露 10 日後を最大として増加した。
Johnston <i>et al.</i> (2005b)	BALB/cJ マウス (CXCR2 欠損、野生型)、雄、8-13 週齢	<p>各遺伝子型について、</p> <ul style="list-style-type: none"> • 清浄空気曝露群 • O₃ 曝露群 <p>n=4-10 匹/群</p>	<p>方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：1 ppm 観察：3/24 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型、CXCR2 欠損マウスともに O₃ 曝露により 24 時間後の BALF 中の好中球が増加したが、CXCR2 欠損マウスでより少なかった。 • BALF 中の CXCR2 リガンドは両マウスで 3 時間後に増加し 24 時間後に減少したが、IP-10 と MCP-1 は 24 時間後も増加した。 • 24 時間後の BALF 中の総タンパク量は両マウスで増加していたが、上皮細胞数の増加は野生型のみでみられた。 • MCh による気道性亢進は曝露 3 時間後には両マウスでみられたが、CXCR2 マウスでは 24 時間後には低下していた。
Oyarzun <i>et al.</i> (2005)	SD ラット、性別不明、30 日齢、ブレオマイシンによる肺線維症誘発モデル	<ul style="list-style-type: none"> • ブレオマイシン投与+O₃ 曝露群 • 生理食塩水投与+O₃ 曝露群 • ブレオマイシン投与+空気曝露群 • 生理食塩水投与+空気曝露群 <p>n=5-7 匹/群</p>	<p>方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日×5 日/週×5/60 日間 観察：曝露終了から 20 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ブレオマイシン気管内投与と O₃ 曝露は両者ともに肺の炎症と線維化を引き起こす。ブレオマイシン誘発の肺の炎症及び線維化は、60 日間の O₃ 曝露では変化しなかったが、5 日間の O₃ 曝露により悪化した。
Muramatsu <i>et al.</i> (2006)	Dunkin-Hartley モルモット、雄、年齢不明、370-400 g	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 	<p>方法：吸入 パターン：単回</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群および O₃ 曝露群におけるヒスタミン吸入前の肺抵抗値は、それぞれ 0.26±0.11 および 0.45±0.34cmH₂O/s であった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ヒスタミン曝露群 ・O₃+ヒスタミン曝露群 ・抗ヒスタミン+ヒスタミン曝露群 ・抗ヒスタミン+O₃+ヒスタミン曝露群 n=8-10 匹/群	濃度：3 ppm 時間：2 時間 観察：気道過敏性：曝露直後、その他：気道過敏性測定後	<ul style="list-style-type: none"> ・肺抵抗は対照群と O₃ 曝露群の両方でヒスタミン吸入後に増加した。 ・O₃ 曝露群のヒスタミンの閾値は、対照群のそれより低かった。 ・ヒスタミン吸入後の上皮細胞の著しい腫脹は、対照群および O₃ 曝露群の両方で観察され、対照群と比較して O₃ 曝露群の方がより多く増加したが、ヒスタミン/抗ヒスタミン剤群または O₃/ヒスタミン/抗ヒスタミン群では厚みの変化は観察されなかった。
Plopper <i>et al.</i> (2006)	129 マウス (CCSP 欠損 (クララ細胞分泌タンパク質欠損) (雄、51-56 日齢、25-30g)、野生型 (雄、47-71 日齢、20-32g))、	<ul style="list-style-type: none"> ・野生型にろ過空気を曝露 ・CCSP-/-にろ過空気を曝露 ・野生型に 0.2 ppm O₃ 曝露 ・CCSP-/-に 0.2 ppm O₃ 曝露 ・野生型に 1.0 ppm O₃ 曝露 ・CCSP-/-に 1.0 ppm O₃ 曝露 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.2/1.0 ppm 時間：8 時間 観察：15 分以内	<ul style="list-style-type: none"> ・1.0 ppm O₃ 曝露で野生型マウスと比較して CCSP-/-マウスにおいてみられた変化は以下のとおり ・BALF や肺組織中の O₃ 残存量の減少 ・近位気道移動中幹部、終末気管支における組織傷害が増悪し、ネクロシス細胞数の増加、鞭毛細胞、非鞭毛細胞の減少 ・CCSP は O₃ 曝露による気道・気管支傷害に保護的に働いていることが示唆された。
Oslund <i>et al.</i> (2008)	WIS ラット、雄、年齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露+NK-1 受容体拮抗薬投与群 ・O₃ 曝露+生理食塩水投与群 ・ろ過空気曝露+NK-1 受容体拮抗薬投与群 ・ろ過空気曝露+生理食塩水投与群 n=8 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8 時間 観察：曝露終了 8 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により、NK-1 受容体拮抗薬の投与群では、対照群に比べて上皮傷害と上皮増殖が減少していたが、終末気管支の切片では、気道の好中球の数に差はみられなかった。 ・O₃ 曝露により、気管支上皮細胞に細胞死が生じていたが、O₃ 曝露肺切片を活性型カスパーゼ 3 で染色したところ、アポトーシス細胞はみられなかった。しかし、エチジウム陽性細胞は、NK-1 受容体を介した非アポトーシス、プログラム細胞死のマーカーであるオーファン核内受容体、Nur77 と共局在していた。
Oslund <i>et al.</i> (2009)	WIS ラット、雄、年齢不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露+CGRP8-37 投与群 ・O₃ 曝露+生理食塩水投与群 ・O₃ 曝露+CGRP8-37 投与群 (CGRP8-37：CGRP 受容体アンタゴニスト) n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により気道上皮の傷害が生じるが、この傷害と、その修復過程で生じる細胞増殖の両者に CGRP 受容体が関与することが示唆された。 ・O₃ 曝露により生じる BALF や終末気管支切片の好中球数の変動には CGRP 受容体が関与しないことが示唆された。 ・CGRP 受容体は気道上皮の傷害と細胞増殖の促進に貢献しているが、好中球の遊走には関わらないことが分かった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Wagner <i>et al.</i> (2009)	Brown Norway ラット、雄、10-12 週齢	OVA 感作動物、非感作動物 それぞれについて ・ 清浄空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 ・ γ -トコフェロール投与群 ・ γ -トコフェロール投与+O ₃ 曝露群 n=7 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×2 日 観察：曝露終了 1 日後	・ 鼻腔粘膜への軽度から中程度の好酸球浸潤が OVA 感作ラットでみられた。 ・ アレルギーモデル動物（OVA 感作ラット）への O ₃ 曝露により、鼻中隔、上顎洞での上皮内粘液物質の増加もみられた。 ・ γ トコフェロール投与は、O ₃ とアレルギーの相乗効果による鼻腔における粘液物質や好酸球の増加を抑制するとともに、ムチン遺伝子 rMuc5AC 発現増加も抑制した。
Katre <i>et al.</i> (2011)	C57BL/6 マウス、雄、6-8 週齢	・ 生理食塩水投与+ろ過空気曝露 ・ 生理食塩水投与+O ₃ 曝露 ・ IN-1233 投与+ろ過空気曝露 ・ IN-1233 投与+O ₃ 曝露 (IN-1233：TGF- β タイプ I レセプター阻害剤、20 mg/kg、腹腔内投与) n=6-10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：ろ過空気曝露 2 日間+O ₃ 曝露 8 時間/日×5 日間×5/10 サイクル 観察：記載なし	・ O ₃ 曝露により ELF 中 TGF- β は増加し、線維症の発達に関わる PAI-1 発現も関連して増加していた。 ・ コラーゲンおよび α -SMA の気道壁への蓄積も起こり、線維化は 10 サイクルの O ₃ 曝露群で顕著であった。 ・ TGF- β シグナル経路を IN-1233 でブロックしたところ線維化が阻害された。O ₃ 曝露は TGF- β シグナル経路を活性化して TGF- β 発現量を増加させ、肺の線維化を促進した。
Bao <i>et al.</i> (2013)	BALB/c マウス、雌、6-8 週齢	・ 室内空気群 ・ O ₃ 曝露群 n=20 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：エンハンスドポーズ (Penh)、全細胞数、百分率細胞数、可溶性メディエーター濃度、病理組織学的観察、そして Muc5ac mRNA の発現を観察	・ O ₃ は、非感作マウスにおける気道過敏性(AHR)を誘導し、OVA 感作喘息モデルマウスにおいても AHR をさらに増強した。 ・ O ₃ の曝露により、喘息群は、対照群よりも気管支肺胞洗浄において好中球、TNF- α 、IL-13、およびヒアルロン酸をより発現した。 ・ O ₃ の曝露により、喘息群と対照群は、いずれも近位気道および遠位気道における上皮細胞密度の低下を示した。 ・ O ₃ は、喘息を有するマウスにおける粘液産生およびムチン遺伝子発現の増加を悪化させた。
Sunil <i>et al.</i> (2013)	WIS ラット、雌、週齢不明、200-225 g	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 組織化学的観察：n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	・ ラットを O ₃ (2 ppm、3 時間) に曝露すると、細気管支上皮において急速 (3 時間以内) および持続的 (最大 72 時間) に、細胞過多、繊毛の喪失、細気管支炎の壊死などを含む組織学的変化が生じた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		メサコリンテスト：n=6 匹/群、または n=3-4 匹/群	時間：3 時間 観察：曝露から 3/6/24/48/72 時間後に、肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> 血管周囲の浮腫および血管のうっ血も明らかであり、加えて気管支肺胞洗浄液中ではクララ細胞分泌タンパク質の減少がみられ、これは曝露後 24 時間で最大になった。 O₃ はまた、細気管支上皮において 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン、Ym1 およびヘムオキシゲナーゼ-1 の発現を誘導した。これは切断されたカスパーゼ-9 とベクリン-1 の発現増加に付随しており、アポトーシスとオートファジーの開始を示す。 上皮細胞アポトーシスの調節因子であるガレクチン-3 の急速かつ持続的な増加もみられた。 O₃ 曝露後 (3~24 時間)、COX-2、iNOS およびアルギナーゼ-1 の発現の増加が細気管支上皮にみられた。 細気管支上皮における O₃ 誘発性損傷および酸化ストレスは、呼吸力学におけるメサコリン誘発性変化に関連していた。 それゆえに、高用量のメサコリンでは、肺コンプライアンスおよび一回換気量の減少とともに、肺抵抗およびエラスタンスの増加がみられた。 これは誘導気道の変化の結果として、O₃ が肺の有効剛性の増加を引き起こすことを示している。
Kumagai <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6 マウス (Rag2 欠損、Rag2 欠損/IL-2R γ 欠損、野生型)、雄、6-8 週齢を 1 週間馴致後曝露 Rag2 欠損/IL-2R γ 欠損 (T 細胞、B 細胞、自然リンパ系細胞 (ILC) を持たない)	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.8 ppm 時間：4 時間/日×9 日 (平日) 観察：曝露 24 時間後、培養に供し、鼻腔組織の採取と遺伝子発現の解析を行った。	<ul style="list-style-type: none"> O₃ に曝露した自然リンパ球 (ILC) を有する C57BL/6 および Rag2^{-/-} マウスでは、顕著な好酸球性鼻炎および上皮リモデリング (例えば、上皮性過形成および粘液性細胞転移) がみられた。 キチナーゼ様タンパク質およびアラミン (IL-33、IL-25、および胸腺間質性リンパ球新生因子) も、O₃ 曝露 C57BL/6 および Rag2^{-/-} マウスの鼻腔上皮において形態的に増加した。 O₃ 曝露により、C57BL/6 および Rag2^{-/-} マウスにおいて、Il4、Il5、Il13、St2、エオタキシン、MCP-2、Gob5、Arg1、Fizz1、および Ym2 mRNA の発現が増加した。 他方、O₃ に曝露された ILC 欠損 Rag2^{-/-}/Il2rg^{-/-} マウスにおいては、鼻腔病変や Th2 あるいは ILC2 関連転写物の過剰発現がみられなかった。
Harkema <i>et al.</i> (2017)	C57BL/6NTac マウス、BALB/cNTac、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm	<ul style="list-style-type: none"> C57BL/6NTac および BALB/cNTac の両方のマウスの系統で、O₃ は鼻と肺の気道に好酸球性炎症と粘液細胞化生を誘発したが、O₃ に曝露された C57BL/6NTac マウスの肺は、同様に曝露された BALB/cNTac マウスと比較

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：4時間/日×連続9日間 観察：曝露24時間後、鼻上皮および肺組織を採取。	して、好酸球性炎症、粘膜細胞化生、および2型免疫と気道粘液分泌過多に関連する遺伝子の発現量が大きかった。 ・O ₃ に曝露により誘発される好酸球増多性鼻炎についても、C57BL/6NTacマウスでより顕著であったが、鼻粘膜上皮における粘膜細胞化生は両マウスで同程度であった。
Michaudel <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6マウス (ST2欠損、IL-33欠損、IL-33シトリンレポーター、野生型)、雌、8-10週齢	・対照群 ・O ₃ 曝露群 n=4-6匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1ppm 時間：1時間 観察：曝露48時間後、肺組織を採取。	・野生型マウスにおいて一回のO ₃ 曝露により、1時間以内に上皮バリアが急速に破壊され、その後第2段階として、好中球動員、活性酸素種産生、AHR、および上皮および骨髄細胞におけるIL-33発現の増加を伴う呼吸バリア損傷が起きた。 ・IL-33またはIL-33受容体/ST2非存在下においては、タンパク質の漏出を伴う上皮細胞の損傷、骨髄細胞の補充および炎症がさらに増加するが、密着結合タンパク質であるE-カドヘリンとタイトジャンクションタンパク質-1、および好中球における活性酸素種の発現とAHRは減少した。 ・ST2中和は増強されたO ₃ 誘発性好中球性炎症を再現したが、GR-1抗体を用いた骨髄細胞の欠乏は、O ₃ 誘発性の肺の炎症、上皮細胞の損傷、およびタンパク質の漏出を減少させたが、組換えマウスIL-33の投与はIL33欠損マウスにおいて好中球の動員を減少させた。

1.1.2. 呼吸器発達

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Evans <i>et al.</i> (2003)	アカゲザル、性別不明、30日齢	・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気曝露+HDMA感作群 ・O ₃ 曝露群 ・O ₃ 曝露+HDMA感作群 ※生後14, 28日時点でHDMAに感作 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5ppm 時間：8時間/日×5日間曝露+9日間の回復時間×11サイクル 観察：曝露終了時	・HDMA+O ₃ 曝露群では基底膜領域におけるコラーゲン層の薄化がみられ、またO ₃ 曝露群及びHDMA+O ₃ 曝露群ではパーレカンおよびFGF-2の減少、基底細胞と線維芽細胞のFGF-2発現増加、基底細胞におけるsyndecan-4発現増加とFGFR-1発現減少、がみられた。
Schelegle <i>et al.</i> (2003a)	アカゲザル、性別不明、6月齢	・ろ過空気曝露群	方法：吸入 パターン：反復	・O ₃ 単独曝露、HDMA感作単独では、BALF中の好酸球が増加し、また好酸球の上気道、終末気管支への浸潤がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×5 日間/2 週間×11 サイクル 観察：曝露終了から 9 日間回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> HDMA 感作 +O₃ 曝露では血清 IgE、血清ヒスタミン量、気道への好酸球の浸潤など、アレルギー症状の指標が増加した HDMA 感作 +O₃ 曝露では、気道抵抗性や反応性が増加し、胚における粘液細胞が増加した。
Evans <i>et al.</i> (2004)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 ※生後 14, 28 日時点で HDMA に感作 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間 O ₃ ：8 時間/日×5 日間/2 週間×11 サイクル 抗原エアロゾル：2 時間/日×3 日間/2 週間×11 サイクル 観察：曝露終了の直後、6 ヶ月後	<ul style="list-style-type: none"> HDMA 群では、基底膜が肥厚し、6 ヶ月の回復期においても持続した。 HDMA+O₃ 曝露群では、6 ヶ月の回復期において、基底膜の非典型的なコラーゲン I の増多、およびパールカンの減少が回復した。
Johnston <i>et al.</i> (2004)	C57BL/6 マウス、性別不明、2/4/7/10/14/28/56 日齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 LPS 群 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：2.5 ppm、LPS：26 EU （※O ₃ 、LPS に別々に曝露した実験） 時間：O ₃ ：4 時間、LPS：10 分間 観察：O ₃ または LPS の曝露 2 時間後に肺組織を採取し評価を実施	<ul style="list-style-type: none"> 2、4、7 日齢のマウスでは O₃ 曝露後の肺組織から IL-6 mRNA は検出されなかったが、10、14、28、および 56 日齢のマウスでは 18～20 倍の増加がみられた。 マクロファージ抑制タンパク質 MIP-2 とサイトカイン誘発好中球走化性誘引物質 (KC) の mRNA はわずかに上昇したが、2 日齢と 56 日齢で違いはなかった。 LPS 曝露後、IL-6 mRNA は 2 日および 4 日齢のマウスでは検出されなかったが、7、14、および 28 日齢のマウスで 8～10 倍の増加が測定され、56 日齢のマウスでは約 20 倍であった。 IL-1β mRNA は、生後 2～4 日齢では約 4 倍に上昇したが、7、14、28 および 56 日齢のマウスでは 25～30 倍に上昇した。 MIP-2 と KC の mRNA の存在量は、25 から 30 倍に上昇したが、2 日齢と 56 日齢のマウスで違いはなかった。 LPS 曝露後の肺の免疫染色結果より、4 日齢と 7 日齢ともに好中球の分布が肺全体にみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 一方マクロファージは4日齢の肺には少なく、7日齢の肺では著しく増加していた。
Larson <i>et al.</i> (2004)	アカゲザル、性別不明、30日齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 ろ過空気曝露+HDMA感作群 O₃曝露群 O₃曝露+HDMA感作群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8時間/日×5日間/2週間×11サイクル 観察：全サイクル終了後	<ul style="list-style-type: none"> 第6-7肺内気道部位の上皮中の神経密度は、O₃、HDMA、O₃+HDMA曝露より低下した。 O₃単独、HDMA+O₃曝露によって、上皮単位あたりのPGP9.5陽性/CGRP陰性細胞の数が増加した。
Johnston <i>et al.</i> (2005a)	C57BL/6マウス、性別不明、4/10/56日齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃曝露群 LPS投与群 O₃曝露後LPS投与群 LPS投与後O₃曝露群 n=3匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.5/1/2.5 ppm、LPS：26 EU (100µg/all) 時間：O ₃ ：4時間、LPS：10分 観察：①O ₃ 単体曝露0,2時間後、②LPS単体曝露後2,4時間後、③LPS曝露後にO ₃ 曝露した直後、④O ₃ 曝露直後にLPSを曝露した2時間後、において肺における各種サイトカイン発現を測定	<ul style="list-style-type: none"> LPS曝露後のO₃曝露により、4日齢のマウスに炎症反応が誘発されたが、これはLPSまたはO₃への単体曝露では検出されなかった。 LPS曝露後のO₃曝露はIL-6 mRNA発現量の相乗的増加を10日齢と56日齢のマウスで生じさせたが、4日齢のマウスでは生じなかった。 2.5 ppmのO₃曝露では、LPS単体曝露と比較してO₃曝露後のLPS曝露では、4、10、および56日齢マウスにおいてIL-1αおよびIL-1β応答を減少させた。 0.5および1.0 ppmのO₃を曝露させた場合でも10日齢のマウスにおいて同様の減少がみられた。
Fanucchi <i>et al.</i> (2006)	アカゲザル、雄、1月齢、	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃曝露群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8時間/日×5日/2週間×11サイクル 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露群では対照群と比較し、終末細気管支、呼吸細気管支において、肺胞化されていない気道の形成の減少、気道上皮の過形成、平滑筋束の方向変化などがみられた。
Joad <i>et al.</i> (2006)	アカゲザル、性別不明、1月齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 HDMAエアロゾル曝露群 O₃曝露群 	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> メサコリンに対する反応性については、気管支ではHDMA曝露により、呼吸細気管支ではO₃+HDMA曝露により充進した。 好酸球については、気管支ではHDMA単独及びO₃+HDMAの複合曝露により、呼吸細気管支ではHDMA曝露により増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・O₃+HDMA エアロゾル曝露群 全 23 匹	時間：6 時間/日×連続 5 日間 /2 週間×11 観察：最終曝露の 3-5 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支では気道性の亢進と、好酸球、肺神経内分泌細胞数との相関がみられたが、呼吸細気管支ではみられなかった。
Carey <i>et al.</i> (2007)	アカゲザル、雄、90、180 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・急性曝露群 ・エピソード曝露群 ・対照群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間： <ul style="list-style-type: none"> ・急性：8 時間/日×連続 5 日間 ・エピソード：8 時間/日×連続 5 日間/2 週間×5 サイクル 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃の急性曝露、エピソード曝露によって好中球浸潤を伴う壊死性鼻炎、鼻上皮の萎縮がみられ、この反応は中鼻道で強かった。
Kajekar <i>et al.</i> (2007)	アカゲザル、雄、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気曝露+HDMA 感作群 ・O₃ 曝露群 ・O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×5 日/2 週間×11 サイクル 観察：曝露終了から 6 ヶ月間の回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群と比較し、HDMA 群は 2.5 倍、O₃ 群は 3 倍、HDMA+O₃ 群は 4 倍、神経密度が上昇した。 ・HDMA 群、O₃ 群、HDMA+O₃ 群の神経密度の間に差はなかったが、HDMA+O₃ 群における神経密度の上昇が最も著明であった。 ・神経分布において対照群と最も顕著な差があったのは、HDMA+O₃ 群で、続いて O₃ 群、HDMA 群であった。
Plopper <i>et al.</i> (2007)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気曝露+HDMA 感作群 ・O₃ 曝露群 ・O₃ 曝露+HDMA 感作群 匹数不明	方法：吸入 パターン：反復 時間：8 時間/日×5 日間 O ₃ 曝露+9 日間フィルター空気曝露×11 サイクル 濃度：0.05 ppm 観察：生後 180 日/1 年	<ul style="list-style-type: none"> ・生後から発達期のアカゲザルに O₃ の繰返し曝露によるアレルギー性喘息発症への影響を検討したところ、気道過敏性の亢進や、好酸球数の増加、気道壁の肥厚や内腔の狭小化がみられ (EMTU) (気道のリモデリング)、アレルギー反応を増長させた。 ・肺の発達期間に有害物質への曝露によって気道の成長や発達に障害を生じると、その後曝露を止めても障害が残り、もしくは成長とともに悪化していく。
Miller <i>et al.</i> (2009)	アカゲザル、雄、1 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・HDMA 曝露群 ・O₃ 曝露群 ・O₃+HDMA 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×5 日/2 週間×11 サイクル	<ul style="list-style-type: none"> ・HDMA+O₃ 曝露群において、生後 3 ヶ月時点で末梢血中の CD4+/CD25+リンパ球の増加、生後 6 ヶ月時点で末梢血及び BALF 中の CD4+/CD25+、CD8+/CD25+リンパ球の増加がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：各サイクル5日目血液採取、最終曝露3-5日後BALF,血液採取	・HDMA曝露による気道粘膜中のCD25+細胞の総体積の増加がみられた。O ₃ はこの反応に影響しなかったが、CD25+細胞の分布を末梢から主気道側に移行させた。
Carey <i>et al.</i> (2011)	アカゲザル、雄、曝露開始時：1月齢、曝露終了時：180±5日齢	・ろ過空気群 n=4匹 ・O ₃ 群1サイクル n=5匹 ・O ₃ 群11サイクル n=5匹 n=4-5匹/群 全14匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8時間/日×5日間連続 ろ過空気曝露9日間×1/11サイクル 観察：曝露直後	・O ₃ の長期曝露により持続性の鼻炎、扁平上皮化生、上皮肥大が引き起こされた。 ・上皮細胞密度は39%増加、GSH濃度は65%上昇し、両者に正の相関がみられた。 ・若年期からO ₃ の長期曝露を受けるとアカゲザルに永続的な鼻上皮変化をもたらし、大気汚染がもたらす子供の呼吸器疾患への感受性を高めるであろうと言える。
Hunter <i>et al.</i> (2011)	系統不明ラット、性別不明、6-28日齢	・対照群（ろ過空気） ・O ₃ 曝露群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3時間 観察：曝露後24時間後に観察	・ろ過空気と比較し、O ₃ への急性曝露は、PD10およびPD15における気管支肺胞洗浄液のNGF量およびPD6における上皮細胞のNGFmRNA発現量を増加させた。 ・O ₃ -PD6/O ₃ -PD28群におけるNGFタンパク質量およびmRNA発現量は、O ₃ -PD21/O ₃ -PD28およびO ₃ -PD6/ろ過空気-PD28群よりも高かった。 ・NGF-PD6/O ₃ -PD28は、気道平滑筋およびSPポジティブ感覚ニューロンのSP神経支配を増加させた。
Lee <i>et al.</i> (2011)	SDラット、雄、7日齢	・対照群（ろ過空気：FA） ・PFP群 ・O ₃ 曝露週5日（Ozone52）群 ・O ₃ 曝露週2日（Ozone25）群 ・O ₃ 曝露週5日+PFP（Ozone5252）群 ・O ₃ 曝露週2日+PFP（Ozone5225）群 FA：n=31匹/群 PFP：n=10匹/群 Ozone52：n=7匹/群 Ozone25：n=9匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 ppm 時間：O ₃ ：6時間/日×2/5日/週×3週間 PFP：6時間/日×5日/週×3週間 観察：25日齢まで曝露後、回復期間を経て、80-81日齢で肺気道キャストからのCT画像を取得し分析した	・FA対照群と比較して、Ozone52群は右横隔膜葉において特に10を超える世代で気道直径の減少を、遠位世代で気道長の減少を示したが、Ozone25曝露による気道構造の明らかな変化はみられなかった。 ・O ₃ と超微粒子曝露の相互作用の影響はなかった。 ・出生後のO ₃ 曝露による気道の変化が遠位領域に限定されず、中部から遠位の誘導気道に広範囲に発生することが示唆された。 ・初期のO ₃ 曝露による変化は、曝露後2ヶ月近く回復せず、若年期におけるO ₃ 曝露後の持続的な気道の構造変化が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		OPFP5252 : n=8 匹/群 OPFP5225 : n=10 匹/群		
Zellner <i>et al.</i> (2011)	F344 ラット、性別不明、生後 5 日 (O ₃ 曝露対象)	・ろ過空気群 ・O ₃ 曝露群 実験 1 : n=6 匹/群 実験 2 : n=6-14 匹/群	方法 : 吸入 パターン : 単回 濃度 : 2 ppm 時間 : 3 時間 観察 : 生後 5 日目に曝露後、生後 10/15/21/28 日目に結節および頸神経節の気道ニューロンを観察。	<ul style="list-style-type: none"> 研究 1 では、ニューロンの計数は生後 (PD) 6、10、15、21、および 28 日に行われた。 総ニューロン数と気道ニューロン数は PD6 と PD10 の間で大幅に増加し、その後ほぼ安定した。 研究 2 では、動物は PD5 において O₃ (2 ppm) またはろ過空気に曝露され、ニューロンは PD10、15、21、および 28 で計数された。 O₃ に曝露された動物は PD21 においてろ過空気群に比べて少ない総ニューロン数を示した。
Avdalovic <i>et al.</i> (2012)	アカゲザル、性別不明、1 月齢	・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気曝露+HDMA 感作群 ・O ₃ 曝露群 ・O ₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	方法 : 吸入 パターン : 反復 時間 : 8 時間/日×5 日曝露+9 日ろ過空気曝露×5/11 サイクル 濃度 : 0.5 ppm 観察 : 曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露または O₃+HDMA 曝露により、O₃ 曝露による影響を検討したところ、肺胞容積の増大、肺胞数の減少および肺胞の毛細血管表面密度の減少がみられた。 生後 6 ヶ月時点での観察では、3 ヶ月のアカゲザルよりも肺胞数が増加していたが、この結果と関連遺伝子の発現変化の間には関連性がみられなかった。 幼少期に O₃ を吸入曝露させることによって肺胞発達・成熟の時期と外観が変わった。
Murphy <i>et al.</i> (2012)	アカゲザル、雄、6 月齢	・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気曝露+HDMA 感作群 ・O ₃ 曝露群 ・O ₃ 曝露+HDMA 感作群 n=4-6 匹/群	方法 : 吸入 パターン : 反復 濃度・時間 : 6 月齢でろ過空気、HDMA (2 時間/日×3 日曝露+11 日非曝露)、O ₃ (0.5 ppm、8 時間/日×5 日曝露+9 日非曝露) もしくは HDMA+O ₃ (アレルギー曝露は O ₃ 曝露の最後 3 日間) の 11 サイクル曝露に供した。 観察 : 12 月齢で、最後の HDMA/HDMA+O ₃ 曝露から 3-5 日後、解剖し、観察した	<ul style="list-style-type: none"> いずれの曝露群においても NK-1R の発現レベルに差はみられなかった。 オゾニドによる処理は O₃ 曝露群における気道組織の NK-1R mRNA を増加させた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Murphy <i>et al.</i> (2014)	アカゲザル、雄、1月齢 (2 または 6 月齢まで飼育)	<ul style="list-style-type: none"> FA 群(ろ過空気) AO 群(曝露後にちょうど 2 月齢もしくは 6 月齢となるように O₃ を急性曝露(0.5 ppm×8h/日×2 日)) EAO 群(O₃ 曝露(0.5 ppm×8h/日×5 日) +9 日 FA) の 14 日周期を 2 月齢もしくは 6 月齢に達するまで繰り返した。 n=2-4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間： FA 群：ろ過空気 AO 群：曝露後にちょうど 2 月齢もしくは 6 月齢となるように O ₃ を急性曝露(8 時間/日×2 日) EAO 群：(8 時間/日×5 日+9 日 FA) の 14 日周期を 2 月齢(×1 回) もしくは 6 月齢(×11 回) +最後の 2 日(14 日目と 15 日目)(8 時間/日×2 日) 観察：曝露後、TAC1、NK-1R、Nur77 (NR4A1) mRNA を q RT-PCT で測定。	<ul style="list-style-type: none"> O₃ は、誘導気管支の SP/NK-1R/Nur77 パスウェイ発現を増加させた。 0.5 ppm での 2 日間の O₃ 曝露に対して、2 ヶ月齢時点では気道における高い感受性を示した。 5 日間の O₃ 曝露と 9 日間のろ過空気曝露を 11 サイクル繰り返すと、6 ヶ月齢時点では気道における感受性の低下がみられた。
Herring <i>et al.</i> (2015)	アカゲザル、雄、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間×5 日間連続+9 日間(ろ過空気)×5 ヶ月間 観察：曝露直後または曝露から 30 ヶ月後に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> 30 ヶ月の回復後、HDMA に曝露されたサルでは、ろ過空気曝露と O₃ 曝露のどちらの群でも、ろ過空気曝露群(非 HDMA 曝露群)よりも肺胞が多かった。 これらの肺胞はろ過空気対照群と比較してより高い毛細血管密度を有していた。

1.1.3. 炎症

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Bouthillier <i>et al.</i> (1998)	F344 ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ EHC-93 粒子群 ・ O₃ 曝露群 ・ EHC-93 粒子+O₃ 群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：4 時間/日×1、3 日 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、EHC-93 粒子：40 mg/m ³ 観察：曝露 20 時間後に解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ EHC-93 粒子への曝露後に清浄空気に 20 時間曝露しても、急性肺損傷は生じなかったが、EHC-93 粒子曝露により、肺胞マクロファージからの NO 産生が減少し、肺胞洗浄液中の細胞からの MIP-2 の分泌が増加した。
Chang <i>et al.</i> (1998)	アカゲザル、性別不明、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3 匹/群 	アカゲザル 方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.96 ppm 時間：8 時間 観察：曝露後 1/24 時間 初代サル気管支上皮細 方法： パターン：単回 濃度：ろ過空気/0.2/0.5/1.0 ppm 時間：60 分 観察：曝露後 0-4 時間/16-20 時間の培養上清の IL-8 量 BEAS-2B 細胞 方法： パターン：単回 濃度：ろ過空気/0.5 ppm 時間：30/60/90 分 観察：曝露後 2 時間の培養上清の IL-8 量を ELISA で確認	<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>in situ</i> ハイブリダイゼーションおよび免疫組織染色により、O₃ の吸入後 1 時間では、上皮細胞において IL-8 mRNA およびタンパク質量の上昇がみられたが、24 時間では上昇がみられなかった。 ・ 気道上皮細胞における IL-8 の出現は、気道上皮および内腔への好中球の流入とよく相関していた。 ・ 気管支上皮細胞を培養し、<i>in vitro</i> で O₃ に曝露したところ、O₃ 曝露直後の培地中の IL-8 分泌の一時的な増加および IL-8 分泌および mRNA 産生の O₃ 曝露量依存的な増加がみられた。 ・ <i>in vitro</i> 系での好中球走化性は、IL-8 の分泌と相関性がみられた。 ・ 抗 IL-8 抗体処理は、<i>in vitro</i> での好中球走化性を 80% 以上抑制した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			<p>初代ヒトおよびサル気管支上皮細胞</p> <p>方法： パターン：単回 濃度：ろ過空気/1.0 ppm 時間：60分 観察：IL-8 mRNA</p> <p>初代サル気管支上皮細胞/サル好中球</p> <p>方法： パターン：単回 濃度：ろ過空気/0.2/0.5/1.0 ppm 時間：60分 観察：サル好中球の遊走をカウント、IL-8 中和抗体による、サル好中球の遊走が抑制を検討。</p>	
Dong <i>et al.</i> (1998)	F344 ラット、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 自由摂食＋ろ過空気曝露群 自由摂食＋O₃ 曝露群 カロリー制限＋ろ過空気曝露群 カロリー制限＋O₃ 曝露群 <p>n=4-10/群</p>	<p>方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：細菌曝露直後/6/24/48 時間 (O₃ 曝露後については不明)</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露は、自由摂食ラットにおいては肺胞マクロファージ(AM)の貪食作用を抑制したが、カロリー制限ラットでは抑制されなかった。 カロリー制限は、O₃ 曝露群および対照群の両方において AM の貪食作用を増強した。 O₃ に曝露しレンサ球菌を投与した自由摂食ラットでは、多形核白血球 (PMN) の流入と長期感染を引き起こしたが、カロリー制限ラットでは炎症反応がなく細菌は 24 時間で除去された。 カロリー制限ラットから単離した AM への <i>in vitro</i> でのエンドトキシン処理は、NO および TNF-α の産生、TNF-α および IL-6 mRNA の発現が、自由摂食ラットと比較していずれも低下した。
Gupta <i>et al.</i> (1998)	SD ラット、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> PBS 投与＋ろ過空気曝露群 PBS 投与＋O₃ 曝露群 	<p>方法：吸入 パターン：単回</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後の BALF および肺組織中のフィブロネクチンタンパク質量の増加は、気管支内へのウサギ血清投与によって増強された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> 血清投与+ろ過空気曝露群 血清投与+O₃曝露群 n=5 匹/群	濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 O ₃ 曝露 3 時間前にウサギ血清または PBS を気管内投与 観察：曝露終了後 8~12 時間後に BALF、肺組織、血漿をサンプリング	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露後のフィブロネクチン mRNA の増加はウサギ血清投与によって増強されたが、血清投与+ろ過空気曝露は肺フィブロネクチン mRNA 発現には影響を及ぼさなかった。 血漿フィブロネクチン量は、PBS 投与+ろ過空気曝露群と PBS 投与+O₃曝露群 O₃では同程度であったが、血清投与+O₃曝露群 O₃では増加した。
Ishii <i>et al.</i> (1998)	Brown Norway ラット、雄、齢数不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.2 ppm 時間：6 時間 観察：O ₃ 曝露前、曝露直後、曝露 20 時間後に評価を実施	<ul style="list-style-type: none"> エオタキシンのリコンビナントタンパク質は、化学走性チャンバーを用いた <i>in vitro</i> 解析において、好酸球に対する走化性活性を示した。 O₃を曝露すると、エオタキシ mRNA の発現は曝露直後に約 1.6 倍増加し、20 時間後には 4 倍に増加した。BALF 中の好酸球数は、対照群と比較して、それぞれ 3 倍および 15 倍に増加した。 免疫染色では、肺マクロファージおよび気管支上皮細胞がエオタキシ陽性であることを明らかにした。
Koike <i>et al.</i> (1998)	WIS ラット、雄、8-12 週齢、特定病原体未感染	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：連続 濃度：1.0 ppm 時間：連続 3 日間 観察：曝露直後 BALF を採取し、空気曝露ラット由来マクロファージ、リンパ節細胞と共に培養後、観察	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露ラットから採取した BALF の作用で、肺マクロファージによるリンパ節細胞増殖反応の抑制作用及び NO 産生は阻害された。
Laskin <i>et al.</i> (1998a)	SD ラット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露から 24 時間後に肺マクロファージおよび II 型上皮細胞を単離し解析	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露により、肺マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生が増加した。 LPS および IFN-γ に応答して、肺マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生がさらに増加した。 O₃曝露は肺マクロファージおよび II 型上皮細胞における iNOS タンパク質および mRNA の発現を増加させるとともに、核転写因子 NF-κB 活性を亢進させた。 O₃曝露による肺マクロファージと II 型上皮細胞の NO 産生および iNOS タンパク質の発現増加は、NF-κB 活性を抑制するピロリジンジチオカルバメー

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				ト (PDTC) によって阻害されたが、O ₃ 曝露群から単離したラットの細胞では、対照群と比較して PDTC に対する感受性が低かった。
Laskin <i>et al.</i> (1998b)	SD ラット、雌、齢数不明、200-225g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃曝露群 n=4-6 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露終了 3-48 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃曝露によって肺胞マクロファージからの NO 産生は増加し、LPS 及び IFN-γ の存在下ではより増加が誘導されたが、iNOS 阻害剤を加えると抑制された。 ・ TNF-α 産生については肺胞マクロファージの培養時間に依存的な増強がみられた。 ・ O₃曝露後に肝細胞を培養して NO 産生を測定したところ、肝臓においても増加がみられた。
Lavnikova <i>et al.</i> (1998)	SD ラット、雌、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃曝露群 ・ エンドトキシン投与群 n=4-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：2 時間 観察：曝露後 2/12/48 時間後に評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃曝露群では、肺における付着性血管好中球の数が一時的に 2 倍に増加した。曝露後 2 時間で最大となり、12 時間で対照レベルに戻った。 ・ エンドトキシン投与群では、10 倍の数の付着性好中球が肺から回収された。細胞数は 48 時間まで 3 倍に上昇したままであった。 ・ エンドトキシン処理から 2~12 時間後に非 O₃曝露群から単離された好中球は、O₃曝露群の細胞よりも 3 倍多くのスーパーオキシドアニオンを産生した。 ・ エンドトキシン投与の 12~48 時間後に単離された細胞もまた、O₃曝露群の細胞よりも多くの NO を産生し、NOS タンパク質を発現した。
McKinney <i>et al.</i> (1998)	WIS ラット、雄、60-90 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃曝露群 n=5-15 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.5 ppm 時間：4 時間/日 (昼(12-4PM)、または夜(7-11PM)) × 単回または 2 日間 O ₃ 曝露前に IL-6 または抗 IL-6 抗体を腹腔内または気管支内投与 観察：単回曝露後 0/5/10/12.5/15/24/36 時間。1 回目曝露の 16 時間後、2 回目曝露の 25 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 昼間と比較して、夜間に 0.5 ppm の O₃に曝露されたラットにおいて、気管支肺胞洗浄液の IL-6 量が 29 倍に増加した。 ・ 夜間に O₃曝露を受けたラットでは、昼間に曝露を受けたラットと比較して、その後の O₃曝露後の炎症の程度が低かった。 ・ 気管内および腹腔内投与によって IL-6 で事前処置されたラットは、その後の O₃曝露により、対照と比較して、細胞性炎症の度合いが低かった。 ・ 夜間 O₃曝露群に対する抗 IL-6 レセプター抗体での事前処置は、1 回目の夜間 O₃曝露による炎症応答には影響は及ぼさず、O₃誘発性の細胞適応応答を完全に消失させた。 ・ 抗 IL-6 抗体処置は、2 回目の O₃曝露後の好中球流入を増大させた。 ・ 抗 IL-6 抗体処置は肺水腫適応応答を変化させなかったことから、O₃誘発性の細胞性応答とは異なる機構によって調節されていることを示唆している。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Nishiyama <i>et al.</i> (1998)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、410-580 g	① ろ過空気および O ₃ 0.5/3 ppm で 30 分：n=10 匹/群 ② カプサイシン前処理あり/なし+ろ過空気/O ₃ 3 ppm で 30 分：n=6-7 匹/群 ③ プロプラノロール、アトロピン、生理食塩水処理後+ろ過空気/O ₃ 3 ppm で 30 分：n=7-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.5/3.0 ppm 時間：30 分間 グループ①：O ₃ 曝露のみ グループ②：O ₃ 曝露 10 分前にアドレナリン受容体遮断薬プロプラノロール、アセチルコリン受容体遮断薬アトロピン、生理食塩水を静脈投与 グループ③：O ₃ 曝露 10 日前に迷走神経遮断薬カプサイシンを 2 回皮下投与 いずれのグループについても O ₃ 曝露後に気管にカニューレを設置して HRP (西洋ワサビペルオキシダーゼ) 溶液を投与した。 観察：曝露または投与直後	<ul style="list-style-type: none"> • 3 ppm O₃ に 30 分曝露されたモルモットでは、ろ過空気曝露群と比較して、血漿中 HRP 濃度が高かった。 • 3 ppm の O₃ 曝露による血漿 HRP 値の上昇は、プロプラノロールおよびアトロピンの事前投与では影響を受けなかったが、カプサイシンの事前投与では完全に阻害された。
Zhao <i>et al.</i> (1998)	① C57BL/6 マウス、性別不明、6-8 週齢 ② WIS ラット、性別不明、14-16 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気 • O₃ 曝露群 n=4-6/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0-2.0 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/24/48/72 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • C57BL/6 マウスでは、肺における MCP-1 の mRNA 量は、0.6 ppm の O₃ 曝露で増加し、2.0 ppm O₃ で最大であった。 • 2.0 ppm の O₃ に曝露した後、MIP-2 mRNA 量は、曝露後 4 時間でピークに達したが、MCP-1 mRNA 量は、曝露後 24 時間でピークに達した。 • 気管支肺胞洗浄液中に回収された好中球および単球は、それぞれ 24 時間および 72 時間でピークに達した。 • したがって、単球の蓄積は、対応するケモカインの逐次発現と一致しており、好中球の蓄積に比べて遅れていた。 • 単球の蓄積における MCP-1 の役割を、ラットにおいてより詳細に評価したところ、O₃ は気管支肺胞液中の単球走化性活性の増加を引き起こし、これは MCP-1 に対する抗体によって阻害された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • O₃誘導 MCP-1 mRNA 量は、肺細胞全体よりも洗浄細胞の方が高く、洗浄細胞は MCP-1 の重要な供給源であることが示された。 • これらの細胞では、MCP-1 遺伝子調節に関与する核転写因子である NF-κB もまた、O₃曝露の 20～24 時間後に活性化された。
Bhalla <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 清浄空気曝露群 • O₃曝露群 n=5 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1±0.03 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/4/8/12/16/20/24 時間	<ul style="list-style-type: none"> • BALF 中の総タンパク質の濃度は O₃曝露 12 時間後にピークを示したが、24 時間後も対照群よりも高かった。同様に、BALF 中のアルカリフォスファターゼとフィブロネクチンの活性も時間依存的に上昇した。 • アルカリフォスファターゼは肺のII型上皮細胞と BALF 中の PMN で発現が検出されたが、マクロファージでは検出されなかった。 • O₃曝露後の傷害プロセスにおいて、PMN はアルカリフォスファターゼ濃度に寄与し、マクロファージはフィブロネクチンの産生に重要な役割を果たしていることが示唆された。
Cho <i>et al.</i> (1999a)	F344/N ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • O₃+エンドトキシン群 • O₃+生理食塩水群 • ろ過空気+エンドトキシン群 • ろ過空気+生理食塩水群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日間 観察：生理食塩水またはエンドトキシン(100 μg/日)を毎日曝露 6 時間前に鼻腔内に点滴注入、O ₃ またはろ過空気への曝露の 2 時間後または 4 日後に安楽死させ解析。	<ul style="list-style-type: none"> • 曝露後 2 時間で屠殺したエンドトキシン/O₃曝露ラットでは、生理食塩水/ろ過空気曝露および生理食塩水/O₃曝露ラットと比べて、鼻腔移行上皮 (NTE) における好中球が 48 倍および 3 倍高かった。 • O₃曝露ラットでは、エンドトキシン曝露とは無関係に、生理食塩水/ろ過空気曝露ラットよりも NTE 細胞が 35%多く、ムチン mRNA が 2 倍多かった。 • 曝露後 4 日目屠殺したエンドトキシン/O₃曝露ラットは、生理食塩水/ろ過空気曝露、生理食塩水/O₃曝露ラットと比較して、それぞれ 5 倍および 2 倍の上皮内粘液物質(IM)および粘液細胞がみられた。
Dormans <i>et al.</i> (1999)	①WIS RIV:TOX ラット、雄、7 週齢 ②NIH マウス、雄、7 週齢 ③Hartley Cri:(HA)BR モルモット、雄、7 週齢	各動物種について <ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃曝露群 匹数不明	方法：吸入 パターン：連続 濃度：400/800 μg/m ³ (0.2/0.4 ppm) 時間：3/7/28/56 日間連続曝露 観察：曝露終了直後、28 日間曝露終了後 3/7/28 日	<ul style="list-style-type: none"> • ラット、マウス、モルモットにおいて、O₃濃度と関連する小葉中心性の炎症が起り、3 日間の曝露後で最大であった。肺泡マクロファージ数および小葉中心部の肺細胞密度は曝露 56 日目まで進行的に増加し、もっとも感受性が高い種はモルモットであった。 • マウスのみにおいて、濃度および曝露時間依存的に細気管支上皮の肥厚が示された。 • ラットおよびモルモットでは、800 μg/m³の O₃への 56 日間曝露後にタイプII細胞中で巨大な層状体がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の O_3 で 3、7 日間曝露させたところ、マウスでは肺酵素活性が増加し、3 種すべてにおいて組織学および形態計測的变化がみられた。ラットおよびモルモットでは、56 日間の曝露後に肺胞管の線維形成がみられた。 • マウスでは生化学反応が最も高く、O_3 曝露からの回復が最も遅かった。組織学検査、形態計測および生化学検査から、ラットは 28 日間の曝露から 28 日後には完全に回復したが、モルモットでは管隔膜は肥厚したままであり、マウスではすべての酵素活性が対照群と比較して上昇したままであった。
Frampton <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、90 日齢、300–330g	<ul style="list-style-type: none"> • O_3 曝露群 • CO_2(5%)曝露群 • O_3+CO_2(5%)曝露群 • 対照群 n=3-14 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間、観察： ① O_3 : 0.5/1.2/2.5/5.0/10 ppm、0/60/90/120 分、曝露終了直後 ② O_3 : 2.5 ppm、60 分、曝露終了 0/5/18/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O_3 曝露により BALF 中のアルデヒド量が増加した。
Freed <i>et al.</i> (1999)	イヌ（雑種）、雄、齢数不明	両群とも 1 週間おいて空気と O_3 の両方を曝露 <ul style="list-style-type: none"> • 投与群：空気/O_3 曝露前にプロベネシドを投与 • 対照群：プロベネシド投与なし n=6 匹/群	方法：気管内挿管 パターン：単回 濃度：0.2 ppm 時間：6 時間 観察：気道上皮間電位差：実験中 30 分毎 気道抵抗、反応性、BALF： 曝露前・終了 0/18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 抗酸化物質の輸送を阻害するためにプロベネシドを投与し O_3 曝露すると、末梢気道の抵抗(Raw)と反応性が部位依存的に増加した。 • プロベネシド投与により O_3 誘発性好中球性炎症が抑制された。
Hoffer <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雌、年齢不明 (体重 170-210g)、	<ul style="list-style-type: none"> • 清浄空気曝露群 • O_3 曝露群 n=8-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：2/4 時間 観察：曝露終了 0/18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ppmO_3 の 2、4 時間曝露により、曝露 18 時間後の BALF 中の多形核白血球は上昇した。 • 肺胞マクロファージでの接着分子 (CD18) の発現は O_3 曝露により減少した。 • 血液中の多形核白血球での接着分子の発現は、CD62L には O_3 曝露による変化はみられなかったが、CD11b の発現は減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • O₃ を曝露していないラットの血液より分離した多形核白血球を O₃ 曝露したラットの血漿と共に培養すると CD11b の発現が減少することがみられた。
Hyde <i>et al.</i> (1999)	アカゲザル、雄、3歳 8-10ヶ月、体重 5.1-7.6kg、	<ul style="list-style-type: none"> • CD18 モノクローナル抗体投与+ろ過空気曝露 • CD18 モノクローナル抗体投与+O₃ 曝露 • イソタイプ対照免疫グロブリン投与+O₃ 曝露 • イソタイプ対照免疫グロブリン投与+ろ過空気曝露 n=2-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：8 時間 観察：①CD18 モノクローナル抗体投与を O ₃ 曝露 16 時間前とその後 24 時間毎に実施、O ₃ 曝露 24/48 時間後にサンプリング。②CD18 モノクローナル抗体投与を O ₃ 曝露 8 時間前に実施、O ₃ 曝露終了時に C5a(好中球遊走因子)を右肺に注入。O ₃ 曝露 4 時間後にサンプリング。	<ul style="list-style-type: none"> • CD18 モノクローナル抗体投与+O₃ 曝露群では、好中球移動が抑制され、壊死した気道上皮細胞の蓄積がみられた。 • CD18 モノクローナル抗体投与+O₃ 曝露の後、C5a を右肺葉に注入すると、BALF 中の好中球が、左肺葉と比較し、右肺葉で上昇し、右肺の気道には壊死細胞が少ない一方、左肺では壊死細胞の大きな凝集がみられた。
Johnston <i>et al.</i> (1999a)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/連続 濃度×時間： 0.3 ppm×24/96 時間 1.0 ppm×1/2/4 時間 2.5 ppm×2/4/24 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • 0.3 ppm O₃ の 24 時間曝露ではエオタキシン、MIP-1β、MIP-2 mRNA が増加し、96 時間曝露でも増加した。 • 1.0 ppm O₃ の 4 時間曝露ではエオタキシン、MIP-1β、MIP-2、IL-6、メタロチオネイン mRNA が増加した。 • 2.5 ppm O₃ の 2 時間曝露曝露ではエオタキシン、MIP-1β、MIP-2、IL-6、メタロチオネイン mRNA が増加した。 • IL-12, IL-10, IL-1α, IL-1β, IL-1Ra には変化はなかった。O₃O₃
Johnston <i>et al.</i> (1999b)	129 マウス (CCSP 欠損、野生型)、雄、2-3 月齢	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • エンドトキシン(LPS)曝露群 • 酸素曝露群 • O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ : 1.0 ppm、酸素 : 99%、LPS : 0.0575 μg/マウス 時間：O ₃ : 1/2/4/12/24 時間、酸素 : 48/68 時間、LPS : 10 分間	<ul style="list-style-type: none"> • CCSP-/-マウスでは、4 時間の O₃ 曝露後にエオタキシン、マクロファージ炎症性タンパク質 MIP-1α、および MIP-2 をコードする mRNA の量が増加し、O₃ に対する感受性の増加が示されたが、WT マウスでは空気曝露群と差はなかった。 • 高濃度酸素曝露群では、エオタキシン、MIP-1α、MIP-1β、MIP-2、IFN-γ 誘導性 IP-10 mRNA 量が 68 時間後に増加したことにより、高濃度酸素に対する感受性の増加が示されたが、WT マウスでは空気曝露群と差はなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=3 匹/群 (曝露は7匹との記載あり)	観察：O ₃ 、酸素曝露については曝露直後、LPS は曝露6時間後に評価	・LPS 吸入群における影響は、WT 及び CCSP ^{-/-} と同様であった。
King <i>et al.</i> (1999)	C57BL/6 マウス (TCR δ 欠損、野生型)、雌、8-12 週齢 TCR δ 欠損マウス ($\gamma\delta$ T 細胞欠損)	・ろ過空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：8 時間 濃度：0.0/1.5 ppm 観察：曝露後8時間でマウスを屠殺し肺胞洗浄を実施	・ノカルジア・アステロイデスの接種に対して、対照マウスでは致死的ではなかった菌量で、 $\gamma\delta$ リンパ球欠損マウスは全匹数が14日以内に死亡した。 ・肺切片において、対照マウスの好中球性病変および微生物クリアランス能と比較して、 $\gamma\delta$ リンパ球欠損マウスでは重度の組織損傷と顕著な細菌増殖像を示した。 ・同様の肺領域を標的とする O ₃ 曝露は、 $\gamma\delta$ リンパ球欠損マウスにおいて PMNs やマクロファージの動員を抑制するとともに、びまん性の上皮壊死をもたらした。
Kleeberger <i>et al.</i> (1999)	正常マウス(WBB6F1(-)/+), 肥満細胞欠損マウス (WBB6F1-KitW/KitW-v)、肥満細胞欠損マウスに骨髄移植を行い肥満細胞を回復させたマウス(KitW/KitW-v-BMT)、雄、6-8 週齢、20-25 g	各系統について ・ろ過空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.26 ppm 時間：8 時間/日×5 日/週×1/3/14/30/90 日間【急性～慢性】 ※「8時間の曝露の間に、マウスを0.06 ppmのO ₃ に連続的に曝露した」とも記載あり 観察：曝露中及び曝露終了後35日後間	・O ₃ 曝露は、肥満細胞欠損マウスよりも正常および骨髄移植マウスにおいて、肺マクロファージ、上皮細胞および多形核白血球 (PMN) の増加を引き起こした。 ・O ₃ 曝露は、肺リンパ球および総タンパク質の増加も誘発したが、マウスの種類で差はなかった。 ・BALF 中の細胞および全タンパク質応答は、35 日間の回復期間の後、3 群全てのマウスにおいて対照レベル (空気曝露) に戻った。 ・肺の中心腺領域では、正常および骨髄移植マウスでは DNA 合成が増加したが、肥満細胞欠損マウスでは増加しなかった。 ・上皮細胞の増殖は、正常および骨髄移植マウスで上昇した。 ・35 日の回復期間後、正常および骨髄移植マウスにおける上皮細胞増殖度合いは、肥満細胞欠損マウスよりも大きかった。
Koike <i>et al.</i> (1999)	WIS ラット、雄、8-12 週齢、特定病原体未感染	・O ₃ 曝露群 ・空気曝露群 n=3-4/群	方法：全身吸入 パターン：連続 濃度：1.0 ppm 時間：連続3日間 観察：曝露直後 BALF を採取し、空気曝露ラット由来マクロファージ、リンパ節細胞と共に培養後、観察	・O ₃ 曝露したラットから採取した BALF は ConA 刺激リンパ節細胞からの IFN- γ 産生、マクロファージからの NO 産生、IL-2 誘導によるリンパ節細胞の増殖を抑制した。 ・BALF を分子量 10 kDa 以下の成分と 10 kDa 超の成分に分けると、肺マクロファージの関与する免疫抑制には、O ₃ 10 kDa より大きなタンパク質が関与する可能性が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Matsumoto <i>et al.</i> (1999)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、500±550 g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 ・O₃曝露+ONO-5046 (好中球エラストアーゼ阻害剤) 群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：2 時間 O ₃ 曝露 30 分前に ONO-5046 (200 mg/kg) を腹腔内投与。O ₃ 曝露後に ACh エアロゾルを気管内投与し気道性を評価した。 観察：曝露前、曝露直後、曝露 3/5 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露は、ACh の吸入に対する気道反応性を減少させ、BALF における NE-PI (NE-α-1-protease inhibitor complex) 濃度、好中球数、気道上皮細胞の数を増加させた。 ・ONO-5046 による前処置は、曝露から 3-5 時間後の BALF の好中球および上皮細胞の数を減少させるとともに、吸入 ACh に対する気道性を阻害した。 ・対照的に、ONO-5046 は ACh の静脈内投与に対する気道性に対しては影響を示さなかった。
Noviski <i>et al.</i> (1999)	WBB6F1-KitW/KitW-v (肥満細胞欠損) マウス、WBB6F1(+/+)対照マウス、雄、12 週齢	対照マウス、肥満細胞欠損マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・O₃曝露群 n=3-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1/3 ppm 時間：4 時間 観察：曝露の 4/24/48/72 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・対照マウス気管支では O₃曝露による肥満細胞の脱顆粒の増加はなかったが、3 ppmO₃曝露 1 日後に細胞数が減少したことは脱顆粒により肥満細胞として認識されなくなったためであると考えられた。 ・対照マウスでは O₃曝露によって背中と耳の皮膚の肥満細胞の脱顆粒の増加がみられた。 ・肺組織への多形核白血球浸潤は O₃曝露により増加したが、肥満細胞欠損マウスでは変化は少なかった。 ・O₃曝露により両マウスとも気道性は上昇した。O₃
Reinhart <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、齢数不明、250-275g	<ul style="list-style-type: none"> ・IL-10 投与 (曝露 1 時間前) +ろ過空気曝露群 ・IL-10 投与+O₃曝露群 ・溶媒投与+O₃曝露群 ・溶媒投与+ろ過空気 n=9 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：10-12 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露は、BALF 中のアルブミン、タンパク質、フィブロネクチンの量を顕著に増加させた。 ・抗炎症サイトカイン IL-10 の気管内投与はこれらの増加を抑制した。
Vesely <i>et al.</i> (1999a)	WIS ラット、雄、43 日齢、抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与により好中球を減少させたラット	<ul style="list-style-type: none"> ・正常ウサギ血清投与(曝露 12 時間前)+ろ過空気曝露群 ・正常ウサギ血清投与+O₃曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：8 時間 観察：O ₃ 曝露後 8 時間の回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露 8 時間後をピークに一回換気量が減少し、呼吸回数が増加した。 ・抗ラット好中球ウサギ血清を投与した好中球減少ラットでは、呼吸回数の回復が顕著に遅かった。 ・好中球減少ラットでは鼻腔、気管支、細気管支で O₃曝露による上皮細胞の壊死が多かった。この時、上皮細胞への BrdU の取り込みは好中球減少ラットで顕著に少なかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> 抗ラット好中球ウサギ血清投与+ろ過空気曝露群 抗ラット好中球ウサギ血清投与+O₃曝露群 n=9-10 匹/群		
Vesely <i>et al.</i> (1999b)	WIS ラット、雄、6-9 週齢 (2 日齢でカプサイシン処理)	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 1) オリーブオイル投与+ろ過空気曝露 16 時間 2) オリーブオイル投与+O₃ 曝露 8 時間+ろ過空気曝露 8 時間 3) カプサイシン投与+ろ過空気曝露 16 時間 4) カプサイシン投与+O₃ 曝露 8 時間+ろ過空気曝露 8 時間 n=9-10 匹/群 全 39 匹	方法：吸入 パターン：単回 時間：O ₃ ：8 時間、ろ過空気 8-16 時間 濃度：1 ppm 観察：雄の新生児ラットにカプサイシン+オリーブオイル、あるいはオリーブオイルのみを投与した後、21-28 日齢で離乳させ、6-9 週齢で実験に使用した。	<ul style="list-style-type: none"> カプサイシン投与と O₃ 曝露によって、気管のサブスタンス P(SP)が減少した。 カプサイシン投与により、O₃ によって誘発される急速な浅い呼吸は生じなかった。 また、カプサイシンで処理されたラットでは、対照ラットよりも、鼻腔におけるより重度の壊死と気道全体にわたる炎症を示したが、炎症と壊死の関連性については、鼻腔、気管どちらにおいても、カプサイシン処理の有無で差はなかった。 終末細気管支上皮細胞への BrdU の取り込みは、O₃ に曝露されたラットにおいてカプサイシン処置の影響をあまり受けなかったが、各ラットに存在する上皮壊死の程度で平準化すると、カプサイシン処理したラットの末端細気管支では、BrdU の取り込みが少なかった。
Bhalla and Gupta (2000)	SD ラット、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃ 曝露群 匹数不明	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1±0.03 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/4/8/12/16/20 時間	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の PMN、MIP-2、ICAM-1 は経時的に上昇を示し、アルブミンも同様の増加を示したが、β2 インテグリン及び LTB4 には明らかな変化はなかった。この結果は、肺における上皮の浸透性及び炎症活性及び肺における PMN 集積の原因となる刺激の変化との時間的な関連性を確立した。MIP-2 及び ICAM-1 量の上昇は、それらの傷害及び炎症における作用と一貫していた。 BALF 細胞中の MIP-2 mRNA が O₃ 曝露直後に発現し、4 時間後にピークとなったことは、曝露終了の 4、12 時間後に MIP-2 が PMN 集積において遊走作用を持つことを裏付けている。MIP-2 及び ICAM-1 量の急激な低下は、炎症細胞の集積が終結し、回復が開始することを示すシグナルであると考えられる。
Johnston <i>et al.</i> (2000b)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 1.0/ 2.5 ppm; 4/24 時間曝露群/対照群 	方法：全身吸入 パターン：単回	<ul style="list-style-type: none"> O₃、NO₂ の 4 時間及び 24 時間の曝露の後、メタロチオネイン、HO-1、iNOS の上昇がみられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ NO₂ 15/30 ppm; 4/24 時間曝露群/対照群 n=3 匹/群	濃度： 1.0/2.5 ppm 時間： 4/24 時間 観察： 曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃、NO₂の曝露により、MIP-1α、MIP-2、IL-6 の mRNA の増加がみられ、これらの増加と曝露時間や曝露濃度との関連がみられた。
Kleeberger <i>et al.</i> (2000)	C57BL/6J マウス(O ₃ 高感受性) (BXH 組み換え系統)、C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性) (BXH 組み換え系統)、雄、6-8 週齢で購入 C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性)、C3H/HeOuJ マウス、雄、6-8 週齢で購入	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 n=5-16 匹/群	方法： 吸入 パターン： 連続 濃度： 0.3 ppm 時間： 24/48/72 時間(BXH 組替近交系マウスは 72 時間のみ) 観察： 曝露 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 4 染色体上に量的形質座位が同定され、TLR4 がその原因遺伝子と考えられた。 ・ TLR の発現型の異なるマウスへの O₃ 曝露では、BALF 中のタンパク質濃度は C3H/HeOuJ マウスで高く、TLR4 mRNA 発現の減少は O₃ 曝露後 C3H/HeJ マウスのみでみられた。
Nogami <i>et al.</i> (2000)	Hartley モルモット、性別不明、年齢不明、400-600 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照+生理食塩水処理群 ・ 対照+ONO-5046 投与群 ・ O₃ 曝露+生理食塩水処理群 ・ O₃ 曝露+ONO-5046 投与群 n=5 匹/群	方法： 吸入 パターン： 単回 濃度： 3.0 ppm 時間： 2 時間 観察： O ₃ 曝露 30 分前に好中球エラスターゼ阻害剤 ONO-5046 腹腔内投与 (200 mg/kg)、O ₃ 曝露直後または 5 時間後に評価を実施。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって杯細胞の粘液分泌過多が誘発され、曝露後最大 5 時間持続した。 ・ 好中球エラスターゼ阻害剤である ONO-5046 の前処置 (200 mg/kg、腹腔内) は、O₃ 曝露直後と 5 時間後の両方で杯細胞分泌過多を阻害したが、曝露 5 時間後での阻害効果は完全ではなかった。 ・ O₃ 曝露は曝露直後および 5 時間後の気管支肺泡洗浄液における好中球数を増加させたが、ONO-5046 投与は好中球増加を阻害した。
Bassett <i>et al.</i> (2001)	SD ラット、雄、年齢不明、200-225g	<ul style="list-style-type: none"> ・ シクロフォスファミド(CP) 投与+O₃ (1, 2 ppm)急性曝露群 ・ CP 投与+O₃ 連続曝露 (24, 48 時間) 群 ・ CP 投与+空気曝露群 ・ 抗ラット好中球ウサギ抗血清(AS)/通常ウサギ血清(NS)投与+O₃ (1, 2 ppm)急性曝露群 	方法： 吸入 パターン： 単回/連続 濃度、時間、曝露終了から観察まで： 急性曝露： 1/2 ppm、3 時間 (+30 分曝露チャンパー安定の時間)、20 時間後 連続曝露： 0.8/1 ppm、24/48 時間、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ラットのシクロフォスファミド(CP)処理により、血液中の好中球は不検出となったが、肺組織上皮、間質性の好中球は空気、O₃ 曝露開始時点で減少はみられなかった。抗血清(AS)処理では血液、肺組織中の好中球は空気、O₃ 曝露開始時点で 90%以上減少した。 ・ CP 投与により、空気に曝露させたラットの肺には透過性の障害はみられなかったが、O₃ の 3 時間曝露、24 時間曝露後にみられた BALF 中の好中球とアルブミンの増加は改善された。 ・ AS 処理したラットでは、O₃ の 3 時間曝露、24 時間曝露が誘発した洗浄可能な肺組織空間での好中球の集積は解消されたが、BALF 中のアルブミンに変化が無いことから示されるように O₃ と関連する透過性の肺障害には影響を与えなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> AS/NS 投与+O₃ 連続曝露 (24, 48 時間)群 AS/NS 投与+空気曝露群 n=3-8 匹/群		
Cho <i>et al.</i> (2001)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週齢	野生型、p55 TNF 受容体 (TNFR)欠損、p75 TNFR 欠損、p55+p75 両 TNFR 欠損 マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 亜急性 O₃ 曝露群 急性 O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間、観察： 0.3 ppm、24/48 時間、曝露直後 2 ppm、3 時間、曝露 6/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 肺の p55、p75 TNFR の mRNA 発現は、野生型マウスにおいて O₃ 曝露により対照群よりも増加した。O₃ 曝露により p55 TNFR 欠損マウスでは p75 TNFR mRNA の発現減少が、p75 TNFR 欠損マウスでは p55 TNFR mRNA 発現減少がみられた。 O₃ 急性曝露による肺炎症と透過性は、TNFR 欠損マウスでは野生型マウスと比較して高かったが、気道性は低下した。 O₃ 亜急性曝露による炎症と上皮の傷害は、いずれの TNFR 欠損マウスでも野生型よりも低減したが、肺の高透過性については影響はみられなかった。
Graham <i>et al.</i> (2001)	C57BL/6 マウス (CCSP-NGF トランスジェニック、NGFR 欠損、野生型)、性別不明、齢数不明	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 n=4-17 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.5 ppm 時間：3 時間 O ₃ 曝露 30 分前に NK1、NK2、NK3 受容体アンタゴニストまたはその混合、対象溶媒のいずれかを腹腔内投与 (野生型、CCSP-NGF) 観察：曝露 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 吸入 18 時間後、野生型マウスと比較して、CCSP-NGF トランスジェニックマウスでは BALF 中の好中球数が 2 倍に増加したが、NGFR ノックアウトマウスでは約 50%減少していた。 野生型および CCSP-NGF マウスについて、O₃ 曝露前にニューロキニン受容体アンタゴニストで処理することでいずれも好中球炎症のレベルが低下した。 O₃ 曝露から 4 時間後、CCSP-NGF マウスでは、O₃ に曝露された野生型マウスよりも高い量の肺胞洗浄液中ケモカインがみられた。
Johnston <i>et al.</i> (2001)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> NO₂(15 ppm)曝露群/対照群 O₂(>99%)曝露群/対照群 O₃(1.0 ppm)曝露群/対照群 n=3 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：24 時間 観察：曝露直後,4/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> BALF 中の好中球は O₃、NO₂、O₂ 曝露により増加し、曝露後も高い値を継続した。肺胞マクロファージは曝露によって減少し、曝露後も低い状態を維持した。 遺伝子レベルでは、メタロチオネイン、MIP-2、MCP-1 は曝露終了 4 時間後には発現が上昇していたが、24 時間後には MCP-1 を除いて回復した。
Kleeberger <i>et al.</i> (2001a)	WBB6F1-KitW/KitW-v (肥満細胞欠損) マウス、肥満細胞を移植した WBB6F1-KitW/KitW-v (肥満細胞欠	① 各マウス、曝露期間について <ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 0.26 ppm O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.26 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスや肥満細胞を移植した肥満細胞欠損マウスでは、肥満細胞欠損マウスと比較して O₃ 曝露による BALF 中のマクロファージ数、白血球数、上皮細胞数がより増加していたが、タンパク質量の変化には差はなく、いずれも曝露 35 日後には清浄空気曝露群と同程度に低下した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	損) マウス、WBB6F1(+/+)対照マウス、雄、25 週齢	② 各マウスに BrdU 投与後、各曝露期間について ・ 清浄空気曝露群 ・ 0.26 ppm O ₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	時間：8 時間/日×5 日/週 ×1/3/14/30/90 日 観察：曝露終了直後。90 日曝露のみ、更に終了から 35 日後	・ 野生型マウスや肥満細胞を移植した肥満細胞欠損マウスでは肥満細胞欠損マウスと比較して O ₃ 曝露による BrdU 標識細胞の増加がより顕著であり、曝露 35 日後でも増加傾向にあった。肺小葉において炎症や上皮細胞の傷害はみられなかった。鼻腔では肺より弱いが増殖反応がみられた。 ・ 気管・主気管支中の肥満細胞は、肥満細胞を移植した肥満細胞欠損マウスと野生型マウスで同程度に存在した。
Long <i>et al.</i> (2001)	Syrian Golden ハムスター、雄、4-18 月齢、114-190g	・ ろ過空気群 ・ ろ過空気群+回し車あり ・ O ₃ 曝露群 ・ O ₃ 曝露群+回し車あり n=6-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度×時間： ①0.12/1.0/3.0 ppm×6 時間 ②1.0 ppm×運動中の 1 時間 観察：曝露終了時	・ 1.0 または 3.0 ppm O ₃ で 6 時間曝露すると、急性炎症の指標である BALF 好中球数の増加、ならびに BALF F2-イソプロスタンの上昇がもたらされた。 ・ O ₃ の高用量曝露は BALF の尿酸塩量の上昇および血漿のアスコルビン酸量の低下を引き起こしたが、1.0 ppm O ₃ は BALF または血漿抗酸化剤レベルに影響を及ぼさなかった。 ・ 0.12 ppm の O ₃ への曝露は、BALF の好中球または F2-イソプロスタン、BALF および血漿の抗酸化物質に影響を与えなかった。 ・ 運動中のハムスターへの O ₃ 曝露が F2-イソプロスタンおよび抗酸化物質に及ぼす影響を調べたところ、ラダーミルでの 1 時間の運動中に 1.0 ppm O ₃ に曝露すると、BALF レベルの F2-イソプロスタンの増加するが、BALF 好中球または BALF および血漿抗酸化物質には効果がないことを見出した。
Miller <i>et al.</i> (2001)	アカゲザル、雄、3 歳 8 ヶ月-3 歳 10 ヶ月、5.1-7.6kg	・ CD18 抗体投与+ろ過空気曝露群 ・ 対照免疫グロブリン投与+ろ過空気曝露群 ・ CD18 抗体投与+O ₃ 曝露群 ・ 対照免疫グロブリン投与+O ₃ 曝露群 n=2-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：8 時間 観察：曝露終了後、C5a を気管内投与し 4 時間ろ過空気に曝露させた後	・ 対照免疫グロブリン処理後 O ₃ 曝露したサル気管上皮ではインテグリン β6 が発現していたが、CD18 抗体処理後 O ₃ 曝露したサル気管上皮ではインテグリン β6 の発現量は非常に低下していた。 ・ 右肺中葉と後葉への C5a の投与と好中球浸潤と関連して、ろ過空気曝露群および O ₃ 曝露群の細気管支上皮でインテグリン β6 発現がみられた。
van Bree <i>et al.</i> (2001)	Wistar RIV:Tox ラット、雄、齢数不明、-200g	・ ろ過空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.4 ppm 時間：1/3/7/28/56 日間連続 観察：7 日から最大 136 日 (3 日間曝露は 7/14/28 日後)	・ BALF 中の多形核白血球及び血漿タンパク質は実験第 1 日目に最大になり、曝露中 6 日以内に回復した。 ・ 肺胞マクロファージは曝露 56 日まで増加を続け、曝露終了後はゆっくり回復した。 ・ O ₃ 曝露中、肺小葉部の炎症がみられ、曝露 7 日目には肺小葉部中核部分の肥厚がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			に、7日間曝露は14/28/56日後に、28日間曝露は35/56日後に、56日間曝露は136日後に観察)	<ul style="list-style-type: none"> ・細気管支の分岐部中隔の肥厚やコラーゲンの増加は曝露期間中に進行した。 ・O₃曝露中は、細気管支炎が進行し、曝露終了後の回復期にも継続していた。
Bhalla <i>et al.</i> (2002)	New Zealand 白ウサギ、雌、齢数不明、体重不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照(清浄空気)群 ・O₃曝露群 ・O₃曝露+抗TNF-α抗体匹数不明 	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3時間 観察：曝露終了の12時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群は対照群と比較し、BALF中のアルブミン、フィブロンネクチン、PMNは増加した。抗TNF-α抗体の投与により、BALF中のアルブミンとPMNは減少したが、フィブロンネクチンの変化はみられなかった。 ・肺組織における遺伝子配列解析では、IL-1α、IL-6、IL-10がO₃曝露により活性化されたが、抗TNF-α抗体投与群ではその活性は抑制された。
DeLorme <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雄、齢数不明、200-225 g	<ul style="list-style-type: none"> ・空気曝露群 ・O₃曝露群 n=3-6匹/群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：4時間 観察：曝露終了後0/3/24時間	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露の直後に、肺組織の好中球含有量は増加し、露出後3時間までに空気曝露対照より4倍高い値に達した。 ・24時間後、BAL中の好中球は上昇したが、肺組織の好中球数は対照値に戻った。 ・この一時的な好中球の一過性の上昇は、気道過敏性の上昇およびその後の減少と直接関連した。 ・曝露前にウサギ抗ラット好中球血清で好中球減少を生じさせると、O₃誘導過敏性気道から保護され、肺への好中球浸潤と気道生理の変化との関連を示した。 ・BALに回収されたマクロファージは壊死性であるだけでなく、酸化代謝の変化を示した。
Kirschvink <i>et al.</i> (2002)	Holstein Friesian ウシ、性別不明、4月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 n=6匹/群 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.75 ppm 時間：12時間/日×7日間連続曝露 観察：肺機能検査、気管支肺胞洗浄(BAL)採取を、曝露前(D0)、1日目(D1)、3日目(D3)、7日目(D7)の曝露終了2時間後に実施	<ul style="list-style-type: none"> ・D1において動的肺コンプライアンスおよび動脈血酸素分圧は低下し、肺水腫が肺機能を損なわせた。 ・BAL好中球割合はD1で増加し、D3およびD7で徐々に減少したが、D0より上昇していた。 ・BAL総タンパク質はD1で増加し、徐々に減少した。 ・8-Epi-PGF2αはD1で増加し、D7まで徐々に減少した。 ・グルタチオンはD3で増加し、D3およびD7でベースラインに戻った。 ・尿酸はD1で10倍に増加し、D3では6倍、D7でも上昇を維持していたが、D7でベースラインに戻った。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			※O ₃ 曝露群のみであり対照群（空気曝露群）がない	
Laskin <i>et al.</i> (2002)	C57BL6x129 マウス (iNOS 欠損、NF-κB p50 欠損)、C57BL6xCBA/J マウス (CU、Zn SOD 過剰発現)、系統不明 (野生型)、雌、8-16 週齢	各マウスについて ・ O ₃ 曝露群 ・ 純粋空気曝露群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：曝露終了 0/3/6/24/48 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により肺胞マクロファージの iNOS、NO、ペルオキシ亜硝酸産生は増加するが、iNOS 欠損マウス及び CU、Zn SOD 過剰発現マウスではこの影響はみられなかった。 ・ iNOS 欠損マウス及び CU、Zn SOD 過剰発現マウスでは BALF 中のタンパク質量を指標とした O₃ の毒性もみられなかった。 ・ iNOS 遺伝子の promoter/enhancer 部位に NF-κB と STAT-1 の結合部位があり、O₃ 曝露によって、この NF-κB の急速かつ持続的な活性化がみられた。PI3K、PKB は NF-κB の活性を調節しているが、これらについても O₃ に曝露したマウスから採取した肺胞マクロファージにおける増加がみられた。O₃ 曝露した NF-κB p50 欠損マウスから採取した肺胞マクロファージでは、このような反応性中間体の産生がみられず、O₃ 毒性から防御されていたことから、肺傷害における NF-κB シグナル情報伝達経路が重要であることが示された。 ・ O₃ 曝露により肺胞マクロファージにおける STAT-1 活性や発現が上昇していることが示された。
Michalec <i>et al.</i> (2002)	BALB/c マウス、性別不明、6-8 週齢	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0/0.2/0.8 ppm 時間：6 時間 観察：①0/18/42/138 時間後に肺胞洗浄を実施、②抗ケモカイン IgG 抗体を投与した 1 時間後に O ₃ に曝露し、その 18 時間後に肺胞洗浄を実施、③O ₃ 曝露後 0 時間と 18 時間後に肺組織を採取し各種解析を実施	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露と比較して、0.8 ppm の O₃ 曝露では顕著な好中性球性気道炎症が誘発され、曝露後 18 時間でピークに達した。 ・ 0.8 ppm の O₃ は、CXCL1、2、3 (mouse growth-related oncogene-α and macrophage-inflammatory protein-2)、CXCL10 (IFN-gamma-inducible protein-10)、CCL3 (macrophage-inflammatory protein-1α)、CCL7 (monocyte chemoattractant protein-3) および CCL11 (eotaxin) の肺における mRNA を曝露後 0 時間時点で上方制御し、CXCL10、CCL3 および CCL7 mRNA の発現は曝露 18 時間後まで持続した。 ・ また、O₃ 曝露は CXCL10、CCL7 および CCR3 (CCL7R) の肺におけるタンパク質量を増加させた。 ・ 免疫染色より、CCL7 の由来としては気道上皮が特定された。 ・ 上方制御されたケモカインの役割について、0.8 ppm での O₃ 曝露前に 6 種のマウスケモカインに対する IgG 抗体を投与することにより解析したところ、事前に想定した通り、抗 CXCL1、2、3(KC)抗体は肺における好中性球の動員

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				を抑制したが、想定とは反して、CCL7とCXCL10に対する抗体も好中球の動員をそれぞれ63と72%減少した。
Toward and Broadley (2002)	Dunkin-Hartley モルモット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 ・ヒスタミン群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.15 ± 0.05 ppm 時間：90分間 観察：O ₃ 曝露の24時間前、0.5/2/24/48/72時間後に各種評価を実施。また、O ₃ 曝露の24時間前/0.5/24時間後にデキサメタゾンまたはロリプラムを投与し、O ₃ 曝露による影響への効果を調べた。	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露は、全身プレチスモグラフィで測定された気道コンダクタンス (sGaw) の低下として、初期相の気管支収縮 (EPB) を引き起こし、5時間後には後期の気管支収縮 (LPB) と呼吸数の増加が生じた。 ・ロリプラムはこの変化に影響を与えなかったが、デキサメタゾン投与はEPBを阻害した。 ・ヒスタミン吸入に対する気道過敏性は、O₃吸入後0.5、2、12、24、48時間で発生し、2時間後での変化はロリプラムとデキサメタゾンによって抑制された。 ・気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のマクロファージ、好酸球、好中球は、O₃曝露後12、24、48時間で上昇し (P<0.05)、48時間での上昇はロリプラムとデキサメタゾンによって大幅に減衰した (P<0.05)。 ・BALF中のNO代謝物は、O₃曝露後0.5時間で52%減少し、2時間で回復した後、12 (101%) と24時間 (127%) で増加した。 ・NOの上昇はロリプラムまたはデキサメタゾンの影響を受けなかった。 ・湿潤/乾燥重量差から測定された肺浮腫はO₃曝露の12、24、48時間後に生じたが、ロリプラムとデキサメタゾンによって減衰した (P<0.05)。
Yu <i>et al.</i> (2002a)	C57BL/6J マウス (IL-6 欠損、野生型)、雄、10週齢 (購入)	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気群 ・タバコ煙 (ADSS) 群 ・O₃曝露群 ・ADSS曝露後翌日にO₃曝露 (ADSS/O₃) 群 n=4-5匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：ADSS：6時間/日×3日、O ₃ ：24時間 濃度：ADSS：10 mg/m ³ 、O ₃ ：0.5 ppm 観察：O ₃ 曝露2時間以内にBALFを採取し、BALF中細胞数および総タンパク質量を観察した。O ₃ 曝露22時間後にBrdUを腹腔内投与し、24時間後にマウスを肺を固定して解析した。	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃単独またはADSS/O₃曝露後、IL-6 KOとWTマウスにおいて、気管支肺胞洗浄 (BAL) で回収された単球と好中球の割合、BALF中の総タンパク質が増加したが、IL-6 KOマウスでは、O₃またはADSS/O₃曝露後の末端細気管支上皮および近位肺胞領域内のBrdU標識の増加は、WTマウスと比較して小さかった。 ・抗IL-6抗体で処置されたWTマウスにおいても、O₃、またはADSS/O₃曝露後のIL-6 KOマウスと同様に、BrdUの細胞標識が抑制された。 ・ADSS、O₃、ADSS/O₃に曝露したWTマウスの終末細気管支上皮において、クララ細胞の成熟および機能マーカーであるクララ細胞分泌タンパク質 (CCSP) の存在量が減少した一方で、IL-6 KOマウスではCCSPの存在量は変化しなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Schelegle <i>et al.</i> (2003b)	Harlan SD ラット、雄、成獣 (試験機関到着時 70 日齢、馴化期間 1 週間以上)、	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 全 63 匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×5 日間の O ₃ 曝露と 9 日間のろ過空気曝露を最大 4 サイクル実施 観察：各サイクルの第 1/5 日目および第 1/2/4 サイクルの第 14 日目	<ul style="list-style-type: none"> O₃ の反復曝露により、第 1、2、4 サイクル目の曝露 1、2 日目に、浅い呼吸、上皮傷害、間質および管腔内の炎症が示された。 好中球成分、気管のサブスタンス P 放出、および細胞増殖については、曝露エピソードの反復に伴い影響が弱くなり、第 4 サイクル目では影響はみられなかったが、気道における細胞過多および過形成、終末細気管支におけるリモデリングについては、サイクルごとに影響の増加がみられた。
Wagner <i>et al.</i> (2003)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢。	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水投与+ろ過空気曝露群 エンドトキシン 2/20 μg 投与+ろ過空気曝露 生理食塩水投与+O₃ 曝露群 エンドトキシン 2/20 μg 投与+O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1.0±0.11 ppm 時間：8 時間/日×2 日 観察：O ₃ 曝露終了 72 時間後	<ul style="list-style-type: none"> エンドトキシン投与によって BALF 中の好中球数が用量依存的に増加し、O₃ 曝露によりさらに増加した。 エンドトキシン投与により、ラットの BALF 中に含まれるムチン糖タンパク質が増加した。 O₃ への曝露のみでは粘液過分泌は起こらなかったが、20 μg または 2 μg のエンドトキシンを投与した O₃ 曝露ラットの粘液分泌を促進した。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2004a)	C57/Sv129 マウス (NF-κB p50 欠損)、B6J129SVF2 マウス (野生型)、雌、齢数不明	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：肺胞マクロファージ：曝露 0-48 時間後、その他：曝露 48 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露により、WT マウスでは以下の現象がみられた。 肺胞マクロファージにおける NF-κB 結合活性が急速に増加し、6-12 時間でピークに達した。 肺胞マクロファージにおいて C/EBP、NO、TNF-α の産生が増加した。 肺胞マクロファージにおいて IL-10 の発現が減少した。 組織損傷のマーカーである気管支肺胞洗浄液中タンパク質量が増加した。 これらの結果はいずれも NF-κB p50 KO マウスではみられなかった。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2004b)	C57BL/6×CBAJ マウス (Cu/Zn-SOD 過剰発現マウス)、C57BL/6 マウス (野生型)、雌、8-16 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=6-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後最大 72 時間まで肺胞洗浄液中成分、肺損傷、肺胞マクロファージにお	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスを O₃ に曝露させると、ろ過空気群と比較して気管支肺胞洗浄液中のタンパク質が増加し、24~48 時間後に最大となった。 また、4-ヒドロキシアルケナールの増加、肺マクロファージ数の増加がみられた。 対照的に、気管支肺胞洗浄液のタンパク質、マクロファージ数および 4-ヒドロキシアルケナールは、O₃ 処理 SOD+/+マウスにおいて、ろ過空気処理 SOD+/+マウスと同程度であった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			ける NOSII ホスホリパーゼ A2、TNF- α 発現、NF- κ B 発現について評価	<ul style="list-style-type: none"> • SOD+/+マウスではペルオキシ亜硝酸媒介性の肺損傷はみられず、O₃ 毒性への耐性を示していた。 • 野生型マウスの肺胞マクロファージは、O₃ 曝露後に NO の量を増加させ (データなし)、ろ過空気処理野生型マウスと比較して、iNOS、ホスホリパーゼ A2 を増加させ、TNF-α の発現を増加させた。 • これは SOD+/+マウスではみられなかった。 • また、SOD+/+マウスでは、野生型マウスでみられた O₃ による IL-10 の減少はみられなかった。 • 野生型マウスでは、O₃ の吸入により、炎症性遺伝子活性を調節する NF-κB が活性化されたが、この応答は SOD+/+マウスでは大幅に減少した。
Deaton <i>et al.</i> (2005)	ウマ 対照群：サラブレッド(5)、 ウェルシュ・マウンテン・ポニー(2)：去勢馬(2)、雌馬(4) 気道閉塞寛解群：サラブレッド(3)、雑種(4)：去勢馬(6)、雌馬(1)	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ n=7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：2 時間 濃度：0.8 ppm 観察：曝露後 6, 72 時間に BALF 及び血液の採取	<ul style="list-style-type: none"> • ベースラインでは、気管支肺胞洗浄液 (BALF) のアスコルビン酸濃度は、RAO に罹患した馬の方が対照群よりも低かった。 • O₃ 曝露は、曝露 6 時間後時点ではアスコルビン酸よりもグルタチオンを優先的に酸化していた。 • 健康な馬および RAO に罹患した馬ともに、O₃ 曝露後に BALF グルタチオンの酸化がみられた。 • 全体として、RAO に罹患した馬は、健康な馬と比較して、O₃ 曝露後の酸化ストレスの増強を示さず、O₃ はどちらのグループにおいても気道炎症は誘発しなかった。
Johnston <i>et al.</i> (2005b)	BALB/cJ マウス (CXCR2 欠損、野生型)、雄、8-13 週齢	各遺伝子型について、 <ul style="list-style-type: none"> • 清浄空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=4-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：1 ppm 観察：3/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型、CXCR2 欠損マウスともに O₃ 曝露により 24 時間後の BALF 中の好中球が増加したが、CXCR2 欠損マウスでより少なかった。 • BALF 中の CXCR2 リガンドは両マウスで 3 時間後に増加し 24 時間後に減少したが、IP-10 と MCP-1 は 24 時間後も増加した。 • 24 時間後の BALF 中の総タンパク量は両マウスで増加していたが、上皮細胞数の増加は野生型のみでみられた。 • MCh による気道性亢進は曝露 3 時間後には両マウスでみられたが、CXCR2 マウスでは 24 時間後には低下していた。
Johnston <i>et al.</i> (2005c)	C57BL/6 マウス (IL-6 欠損、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、8 週齢以上	野生型マウス、IL-6欠損マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> • O₃(0.3 ppm)急性曝露群 • O₃(2 ppm)急性曝露群 	方法：全身吸入 パターン：単回/連続 濃度：時間：観察： 急性：0.3/2 ppm：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> • 0.3 ppm の急性、亜急性の O₃ 曝露により、野生型マウスの肺における IL-6 mRNA 発現が空気曝露と比較し増加した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 亜急性曝露群 ・ 対照群 n=5-11 匹/群	亜急性：0.3 ppm：72 時間 観察： 気道性：曝露前日、急性曝露終了3時間後、亜急性曝露終了直後 BALF、肺組織：気道反応性評価直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF については、0.3 ppm の急性、亜急性の O₃ 曝露により、野生型、IL-6 欠損の両マウスの総タンパク質、sTNFR1、sTNFR2 が空気曝露と比較して増加した。 ・ 野生型マウスと IL-6 欠損マウスを比較すると、空気、0.3 ppm の O₃ 急性曝露後の総タンパク質量は同程度であったが、空気、0.3 ppm の O₃ 急性曝露後の sTNFR2 量、空気曝露後の sTNFR1 量は IL-6 欠損マウスにおいて野生型マウスよりも低かった。O₃ 亜急性曝露後の総タンパク質、sTNFR1、sTNFR2 量、好中球比率は、IL-6 欠損マウスにおいて野生型マウスよりも低かった。 ・ 2 ppm の O₃ 急性曝露により、野生型マウスでは全ての BALF 炎症パラメータが空気曝露と比較して上昇した。IL-6 欠損マウスでは、タンパク質、エオタキシン、KC、sTNFR1 は空気曝露と比較し、上昇したが、sTNFR2、MIP-2 の上昇はみられなかった。タンパク質、エオタキシン、KC、sTNFR1 の上昇の程度は、野生型マウスと IL-6 欠損マウスで相違はなかった。 ・ 野生型マウス、IL-6 欠損マウスとも 2 ppm の O₃ 急性曝露は、BALF 中総細胞数に顕著な差をもたらさなかったが、好中球、上皮細胞、好酸球の割合は野生型のマウスで対照群よりも増加した。 ・ O₃ 曝露に伴って、BALF 中の好中球数は野生型マウスと比較し IL-6 欠損マウスで低下がみられたが、上皮細胞と好中球における増加の程度は、野生型マウスと IL-6 欠損マウスの間で差がみられなかった。 ・ 0.3 ppm の O₃ 急性曝露により野生型、IL-6 欠損の両マウスとも気道過敏性が生じたが、その重症度は両マウス間で差がなかった。また、亜急性曝露では両マウスとも変化は生じなかった。 ・ Penh のベースライン値は、野生型、IL-6 欠損の両マウスとも 2 ppm の O₃ 曝露により増加したが、0.3 ppm では、このような変化はみられなかった。
Kumarathasan <i>et al.</i> (2005)	系統不明 (SP-C/TNF- α 遺伝子組換えヘミ、同世代野生型)、雄雌、12-19 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露野生型マウス：雄 n=6 匹、雌 n=3 匹 ・ O₃+EHC-93 曝露野生型マウス：雄 n=5 匹、雌 n=2 匹 	方法：鼻部吸入 パターン：反復 濃度：0.4 ppmO ₃ +4.8 mg/m ³ EHC-93 時間：4 時間/日×1 日/週×12 週間以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子組換えマウスは、肺胞中隔肥厚、肺胞腫大、BALF 中のタンパク質及び細胞数の増加を含む慢性炎症を示していた。 ・ 汚染物質の反復曝露により、野生型マウスには炎症反応はみられず、組換えマウスの炎症を増悪させることもなかった。 ・ BALF 中の肺胞マクロファージは野生型マウス、組換えマウス共に O₃+EHC-93 曝露によって減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露組換えマウス：雄 n=6 匹、雌 n=3 匹 ・ O₃+EHC-93 曝露組換えマウス：雄 n=7 匹、雌 n=6 匹 	観察：曝露終了 20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大気汚染物質を曝露した組換えマウスにおいて、肺のタンパク質のニトロ化反応は亢進し、酸化ストレス状態にあることを示唆していた。 ・ 大気汚染物質を曝露した組換えマウスにおいて血清クレアチンキナーゼ MM (M:筋型) が上昇し、肺の炎症性メディエーターによって筋や心血管系に悪影響を与えることを示唆した。
Nadadur <i>et al.</i> (2005)	F344 ラット、雄、90 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：2 時間 濃度：2/5 ppm 観察：曝露 2 時間後の RNA 発現および肺胞洗浄液を解析した	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子アレイ分析は、2つの曝露グループでほぼ等しい数の遺伝子発現変化を示した (2 ppm で 62 個、5 ppm で 57 個)。 ・ これらの遺伝子のほとんどは両方の曝露グループに共通しており、O₃ 曝露によって上昇した遺伝子が 17 個、減少した遺伝子が 25 個みられた。 ・ これは初期毒性反応における共通の役割を示唆している。 ・ ただし、2 ppm (thyroid hormone-β receptor c-erb-A-β, glutathione reductase) または 5 ppm (c-jun, induced nitric oxide synthase, macrophage inflammatory protein-2, heat shock protein 27) の曝露グループにおいて、両者に特化した 9 つの遺伝子の誘導が特定された。 ・ 同じように、2 ppm では 11 個、5 ppm では 6 個、両者で異なる遺伝子の発現が抑制された。 ・ 気管支肺胞洗浄液 (BALF) の損傷マーカーを使用して、同様に曝露されたラットの急性毒性と炎症を評価したところ、2 ppm では、BALF 総タンパク質、N-アセチルグルコサミンダーゼおよび洗浄により回収される繊毛細胞の増加によって損傷が示された。 ・ 好中球の浸潤はより高い 5 ppm 濃度でのみみられたことから、5 ppm 曝露群における特徴的な遺伝子発現変化は、炎症を潜在的に増幅する役割を担っていることを示唆した。
Johnston <i>et al.</i> (2006b)	C57BL/6 マウス (Cpefat (肥満モデル)、野生型)、雄雌、14 週齢以上	各系統について <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈内メサコリン投与に対する気道は、空気曝露後では野生型マウスに対して Cpe 変異 (肥満) マウスでより大きかった。 ・ Cpe 変異 (肥満) マウスでは O₃ 曝露 (3 時間、2 ppm) の 24 時間後で、空気曝露と比較して、気道反応性が増加したが、野生型マウスでは増加しなかった。 ・ 空気曝露対照群と比較して、O₃ 曝露群では、BALF 中の好中球、IL-6、KC、MIP-2、MCP-1、sTNFR1s、sTNFR2 が増加した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • sTNFR1 および sTNFR2 を除いて、これらのアウトカム指標は Cpe 変異（肥満）マウスでより大きかった。 • O₃ 非曝露下においても、野生型マウスと比較して Cpe 変異（肥満）マウスでは血清中の sTNFR1、sTNFR2、MCP-1、レプチン、血液白血球が上昇していた。
Cho <i>et al.</i> (2007)	B6;129 マウス (TNFR 欠損、NF-κB 欠損、JNK1 欠損、TNFR1 欠損、野生型)、雄、6-8 週齢	各遺伝型マウスについて <ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 n=3-5 匹/群	方法：全身吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間：6/24/48 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • TNFR 欠損マウスでは野生型マウスと比較し、O₃ 曝露による TRAF-2 等の下流シグナル分子の活性化、肺における炎症性変化が抑制された。 • O₃ 曝露による NF-κB 経路、MAPK/AP-1 経路の活性化、及びこれらの経路の下流にある TNF-α, LT-β, MIP-2, IL-1β, ICAM-1 の遺伝子の肺における発現は TNFR 欠損マウスで野生型マウスより抑制された。 • NF-κB 欠損マウス、jnk 欠損マウスでは、O₃ による肺の炎症性傷害は、各々の野生型マウスと比較して弱かった。
Dahl <i>et al.</i> (2007)	C3H/OuJ マウス(O ₃ 高感受性)、C3H/HeJ マウス(O ₃ 耐性)、性別不明 (性別を合わせて使用)、8-12 週齢 C57BL/6 マウス (Macrophage receptor with collagenous structure(MARCO)欠損、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、8-12 週齢 C57BL/6 マウス (SR-AI/II 欠損、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、8-12 週齢 SR-AI/II (macrophage scavenger receptor 1; Msrl)	① MARCO 又は SR-AI/II 欠損、野生型マウス <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 • residual oil fly ash(ROFA)曝露群(鼻部吸入 1 時間, 18 時間後観察) • 脂質酸化物曝露群(気管内投与, 7 時間後観察) ② C3H/OuJ, C3H/ HeJ マウス <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 • 対照群 n=4-22 匹/群	方法：全身吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間： ① 48 時間 ② 6/24/48 時間 観察： ① 曝露後 1 時間以内 ② 曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 高感受性マウス系統に比べ耐性系統において、O₃ 曝露による MARCO 発現が亢進した。 • MARCO 野生型マウスに比べて、MARCO 欠損マウスで O₃ 曝露による炎症性細胞の集積や傷害、あるいは脂質酸化物の気管内投与による好中球の集積が顕著にみられた。 • SR-AI/II 欠損マウスは MARCO 欠損マウスとはやや異なる結果を示したが、互いの機能的な役割の違いと解釈された。
Haque <i>et al.</i> (2007)	C57BL/6 マウス (SP-A 欠損、野生型)、雄、5-6 週齢	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間又は 6 時間 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ を 3 時間曝露すると、KO マウスでは、BALF 中の総タンパク質が増加し、WT マウスでは酸化されたタンパク質量が増加した。 • WT マウスでは酸化された SP-A が増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露直後、4/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • KO マウスでは、BALF 中の乳酸脱水素酵素の活性や、リン脂質の含有率の増加がみられ、気道内皮がダメージを受けていることが示唆された。 • 野生型では、BALF 中の多形核白血球数が増加し、MIP-2、及び MCP-1 が増加した。 • WT マウスと KO マウスでは、MIP-2 と MCP-1 の遺伝子の発現に差がみられ、WT マウスのみで、O₃ 曝露によって MIP-2 の mRNA 量が増加した。 • WT と KO では炎症反応に差異がみられる。
Hollingsworth <i>et al.</i> (2007)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 • ろ過空気+LPS 群 • O₃+LPS 群 n=3-10 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 1/2/3/7 日後	<ul style="list-style-type: none"> • 気道性、及び炎症性タンパク質や血清中 IL-6 量は O₃ 曝露で亢進し LPS の投与はそれをさらに増悪し、曝露 7 日後まで継続した。 • LPS 投与マウスの曝露 1、2 日後の炎症性細胞の変化をみると、O₃ 曝露群でろ過空気曝露群と比較して細胞数の低下がみられた。 • O₃ 曝露により、マクロファージや単球はアポトーシスを起こし減少し、また、マクロファージ上の TLR4 の発現に変化がみられた。
Johnston <i>et al.</i> (2007a)	C57BL/6J マウス (IL-1RI 欠損、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、7 週齢	野生型マウス、IL-1RI 欠損マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> • 急性 O₃ 曝露群 • 亜急性 O₃ 曝露群 • 対照群 n=5-26 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回/反復 濃度、時間： 急性：2 ppm、3 時間 亜急性：0.3 ppm、72 時間 観察： 呼吸回数、終末呼吸気休止：曝露前後 BALF、肺組織：急性曝露 3/6/24 時間後、亜急性曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ の亜急性曝露により、BALF 中のタンパク量、IP-10、sTNFR1、好中球が増加したが、これらの影響は、IP-10 を除き、IL-1RI 欠損マウスでは減弱した。 • O₃ の亜急性曝露により、野生型マウスでは IL-6 mRNA が増加したが、IL-1RI 欠損マウスでは影響はみられなかった。 • O₃ の急性曝露により、BALF 中の IL-6、エオタキシン、KC、MIP-2、IP-10、MCP-1、sTNFR1、好中球の増加が野生型および IL-1RI 欠損マウスの両方でみられたが、その作用は曝露の 3、6 時間後においては IL-1RI 欠損マウスで弱く、24 時間後においては両マウス間の差はなかった。
Plopper <i>et al.</i> (2007)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • ろ過空気曝露+HDMA 感作群 • O₃ 曝露群 • O₃ 曝露+HDMA 感作群 匹数不明	方法：吸入 パターン：反復 時間：8 時間/日×5 日間 O ₃ 曝露+9 日間フィルター空気曝露×11 サイクル 濃度：0.05 ppm 観察：生後 180 日/1 年	<ul style="list-style-type: none"> • 生後から発達期のアカゲザルに O₃ の繰返し曝露によるアレルギー性喘息発症への影響を検討したところ、気道過敏性の亢進や、好酸球数の増加、気道壁の肥厚や内腔の狭小化がみられ (EMTU) (気道のリモデリング)、アレルギー反応を増長させた。 • 肺の発達期間に有害物質への曝露によって気道の成長と発達に障害を生じると、その後曝露を止めても障害が残り、もしくは成長とともに悪化していく。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Wagner <i>et al.</i> (2007)	Brown Norway ラット、雄、10-12 週齢、	OVA 感作動物、非感作動物それぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ γ-トコフェロール投与群 ・ O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露+γ-トコフェロール投与群 n=7 匹/群	方法：吸入全身 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×連続 2 日 観察：日目 1/14/15 に OVA を感作、日目 15/16/17/18 にトコフェロール投与、日目 17/18 に O ₃ を曝露、日目 19 に組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ ラットの OVA 感作は BALF 中の総細胞数と好酸球数を増加させたが、O₃ 曝露は影響を及ぼさなかった。 ・ 肺組織では上皮内の粘液物質の増加と、上皮下の好酸球の増加を示した。 ・ O₃ 曝露はアレルギーラットの粘液物質の増加と BALF 中での CysLTs、MCP-1、IL-6 の産生や IL-5、IL-13 の mRNA の発現増加を誘導した。 ・ γ-トコフェロールは O₃ 曝露による粘液物質の増加を抑制した。更に抗原あるいは O₃ による好酸球の増加、BALF 中での CysLTs、MCP-1、IL-6 の産生や IL-5、IL-13 の mRNA の発現増加を抑制した。
Williams <i>et al.</i> (2007a)	BALB/c マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露+溶媒投与群 ・ O₃ 曝露群+溶媒投与群 ・ 清浄空気曝露+SP600125 (JNK 阻害剤) 腹腔内投与群 ・ O₃ 曝露群+SP600125 (JNK 阻害剤) 腹腔内投与群 n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：マイクロアレイ：曝露 3 時間後、その他：曝露 20-24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ JNK 特異的阻害剤は、O₃ 曝露による BALF 中総細胞数、好中球数の増加を抑制し、アセチルコリン誘導の肺抵抗増加を阻害した。O₃ 曝露は JNK の活性化を誘導したが、阻害剤投与はその影響を阻止した。 ・ O₃ 曝露によりマイクロアレイ解析で 2 倍以上増加した遺伝子は、IL-6、CXCL1 (KC)、CCL2 (MCP-1) 等、400 種類以上あり、SP600125 は O₃ 誘導遺伝子のうち 29 遺伝子の発現を変化させ、IL-6 や CCL2 などはより発現を上昇し、metallothionein 1、hemopexin、mitogen-activa ・ ted 3 kinase 6 は抑制した。 ・ O₃ 曝露で抑制された遺伝子は細胞シグナル、転写に関わるものを主として 500 以上あり、angiopoietin-1 は最も抑制がみられた。 ・ 阻害剤 SP600125 でそのうち 15 種類の発現を変化させ、7 種類を増大 (HIF1α、2HLA-B 等)、8 種類をより低減させた。 ・ O₃ 曝露により IL-6、CCL-2、CXCL1、TNF-α の発現は増大した。SP600125 投与によって TNF-α 発現は低減、IL-6、CCL2 は更に増大したが、CXCL1 は影響を受けなかった。
Williams <i>et al.</i> (2007b)	C57BL/6 マウス (TLR2 欠損、TLR4 欠損、MyD88 欠損、野生型)、雄、齢数不明、20-25 g	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：曝露後 20-24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型 C57BL/6 では O₃ 曝露により気道性が亢進した。欠損型の TLR2-/-、TLR4-/-、MyD88-/- では O₃ 曝露による気道性亢進はみられなかった。 ・ O₃ 曝露による BALF 中好中球数の増加は TLR2-/-、TLR4-/- 型で O₃ 曝露 3 時間後では野生型よりも少なかったが 24 時間後には差はなかった。一方、O₃ 曝露による MyD88-/- 型の好中球数は 24 時間後も野生型よりも少なかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 肺組織における IL-6、KC、TLR2、TLR4、MyD88 mRNA 発現は、野生型では O₃ 曝露により時間依存的に増大した。TLR2^{-/-}、TLR4^{-/-}、MyD88^{-/-}型では、IL-6、KC の mRNA は抑制された。 TLR2 と TLR4 は O₃ 曝露による気道性の亢進に関わっているが、MyD88 は O₃ 曝露による好中球増多に関与する。TLR2 と TLR4 も好中球反応の速度の調節では重要な働きを担っている。
Yoon <i>et al.</i> (2007)	B6.129 マウス (Mmp7 欠損)、C57BL/6J (野生型)、FNV.Cg (Mmp9 欠損)、FVB/NJ (野生型)、雄、6-8 週齢	<p>野生型マウス、Mmp7 欠損マウス、Mmp9 欠損マウスそれぞれについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ : 6/24 /48/72 時間曝露群 <p>Fig.1 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 24/48hr : n=8-10 匹/群</p> <p>Table.1 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 48hr : n=5-8 匹/群</p> <p>Fig.2 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 6/24/48hr : n=3 匹/群</p> <p>Fig.4 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 24/48/72hr : n=3 匹/群</p> <p>Fig.7 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 24/48 : n=7-8 匹/群</p> <p>Fig.8 ろ過空気および O₃, 0.3 ppm, 6/24/48hr : n=3 匹/群</p>	<p>方法：全身吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.3 ppm</p> <p>時間：0/6/24/48/72 時間</p> <p>観察：曝露後</p>	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスに O₃ 曝露すると BALF 中の MMP-9 活性が増加した。 Mmp-9 欠損マウスに O₃ 曝露すると BALF へのタンパク漏出、炎症細胞の浸潤が野生型に比してより増加した。 Mmp9 欠損マウスに O₃ 曝露すると BALF 中のケラチノサイト由来ケモカインや MIP-2 の濃度が増加した。 Mmp7 欠損マウスでは O₃ 曝露による炎症指標は野生型と同等であった。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2008)	C57BL/6 マウス (TNF- α 欠損、野生型)、雌、8-12 週齢	<p>TNF-α 欠損マウス、野生型マウス各々について</p> <ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 	<p>方法：全身吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.8 ppm</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ を曝露した野生型マウスでは、採取した肺胞マクロファージにおける p44/42MAPK、PI3K/PKB の発現の一時的、急速な増大がみられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 n=3-6 匹/群	時間：3 時間 観察： 肺組織：曝露終了後 0/3 時間 肺胞マクロファージ：曝露終了後 0-48 時間 BALF：曝露終了後 48 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ p44/42MAPK, PI3K/PKB の発現をネガティブに調節する膜内外タンパク質である Cav-1 の肺胞マクロファージにおける発現は、野生型マウスでは O₃ 曝露により下方制御されたが、TNF-α 欠損マウスでは O₃ 曝露による変化はみられなかった。
Oslund <i>et al.</i> (2008)	WIS ラット、雄、年齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露+NK-1 受容体拮抗薬投与群 ・ O₃ 曝露+生理食塩水投与群 ・ ろ過空気曝露+NK-1 受容体拮抗薬投与群 ・ ろ過空気曝露+生理食塩水投与群 n=8 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8 時間 観察：曝露終了 8 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、NK-1 受容体拮抗薬の投与群では、対照群に比べて上皮傷害と上皮増殖が減少していたが、終末気管支の切片では、気道の好中球の数に差はみられなかった。 ・ O₃ 曝露により、気管支上皮細胞に細胞死が生じていたが、O₃ 曝露肺切片を活性型カスパーゼ 3 で染色したところ、アポトーシス細胞はみられなかった。しかし、エチジウム陽性細胞は、NK-1 受容体を介した非アポトーシス、プログラム細胞死のマーカーであるオーファン核内受容体、Nur77 と共局在していた。
Williams <i>et al.</i> (2008a)	BALB/c マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露+対照群 ・ O₃ 曝露+対照群 ・ 空気曝露+SD-282 低用量投与群 ・ O₃ 曝露+SD-282 低用量投与群 ・ 空気曝露+SD-282 高用量投与群 ・ O₃ 曝露+SD-282 高用量投与群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：RL・BAL：曝露 24 時間後、肺タンパク質発現・BAL：3 時間後。SD-282 投与は、O ₃ 曝露の 1 時間前、8 時間後、気道性測定 1 時間前の 3 回(曝露 3 時間後観察のマウスは 1 回のみ)、SD-282 (低用量：30、高用量：90 mg/kg) 強制経口投与。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 溶媒投与群では O₃ 曝露後の気道性は空気曝露と比べ亢進した。 ・ SD-282 投与は O₃ による気道性亢進を抑制し、その影響は高用量の方が大きかった。 ・ O₃ 曝露後、BALF 中総細胞数、好中球数は時間経過に伴い増加した。 ・ SD-282 は O₃ による総細胞数、好中球増加を抑制し、曝露 20-24 時間後の高用量 SD-282 投与群で最大の影響がみられた。 ・ O₃ 曝露後の COX-2、IL-6、IL-1β、MIP-1α の発現は増大した。 ・ COX-2、IL-6 は O₃ による発現増大が SD-282 によって抑制されたが、IL-1β については高用量の SD-282 のみが抑制した。 ・ p38MAPK リン酸化活性は O₃ 曝露によって増大し、SD-282 投与により用量依存的に抑制した。
Williams <i>et al.</i> (2008b)	BALB/c マウス (IL-13 欠損、IL-4 欠損/13 欠損、野生型)、性別不明、年齢不明	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって AHR がみられるが、IL-13^{-/-}、IL-4/13^{-/-} は、野生型と比較すると軽微であった。IL-13Tg は、野生型あるいは IL-13Wt と比較して AHR の程度が増した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	系統不明マウス (IL-13 過剰発現型マウス、野生型)、性別不明、年齢不明	n=6-8 匹/群	濃度：3 ppm 観察： BAL+mRNA：O ₃ 曝露 3 時間後、 BAL+RL、アセチルコリンに対する気道の反応性：O ₃ 曝露 20-24 時間後 ・その他 ・3 時間後に BALF を採取し、肺組織を採取し mRNA を抽出した。一部の別のマウスについて 20~24 時間後に BALF を採取し、RL とアセチルコリンに対する気道性を測定した	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露は、野生型マウスの BALF 中の総細胞数、好中球数、マクロファージ数を継続的に増加させ、20~24 時間後には最大になった。IL-13^{-/-}、IL-4/13^{-/-}では、これら細胞の増加は緩和された。IL-13Tg では、IL-13Wt と比較して BALF 中の好中球は O₃ 曝露によってより増加した。 • O₃ 曝露は、IL-13^{-/-}、IL-4/13^{-/-}では IL-6 やケラチノサイトケモカインの mRNA の発現量を増加させ、IL-13Tg では抑制的に作用した。 • マクロファージ炎症タンパク質 (MIP-3α) /CCL20 遺伝子の発現は、O₃ 曝露後、野生型マウスでは増加した。野生型と比較すると、IL-13^{-/-}、IL-4/13^{-/-}における MIP-3α/CCL20 遺伝子の発現は抑制された。なお、IL-13Tg ではその発現は増加した。 • 同様の発現パターンは、LPS の刺激で誘導されるサイトカイン (LIX/CXCL5/ENA-78) でもみられた。
Oslund <i>et al.</i> (2009)	WIS ラット、雄、年齢不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露+CGRP8-37 投与群 • O₃ 曝露+生理食塩水投与群 • O₃ 曝露+CGRP8-37 投与群 (CGRP8-37：CGRP 受容体アンタゴニスト) n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により気道上皮の傷害が生じるが、この傷害と、その修復過程で生じる細胞増殖の両者に CGRP 受容体が関与することが示唆された。 • O₃ 曝露により生じる BALF や終末気管支切片の好中球数の変動には CGRP 受容体が関与しないことが示唆された。 • CGRP 受容体は気道上皮の傷害と細胞増殖の促進に貢献しているが、好中球の遊走には関わらないことが分かった。
Williams <i>et al.</i> (2009)	BALB/c マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 空気曝露+溶媒 • O₃ 曝露+溶媒 • 空気曝露+Compound A (カテプシン S 阻害剤) • O₃ 曝露+Compound A n=5-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：肺抵抗：O ₃ 曝露 20-24 時間後、その他：O ₃ 曝露 3/20-24/48 時間後。 Compound A または溶媒のみを O ₃ 曝露前 2 日/1 日/1 時	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露は気道反応性、BALF 中のカテプシン S、炎症性細胞数を増加させた。 • カテプシン S 阻害剤の Compound A を投与したマウスでは O₃ 曝露による気道性の亢進や好中球の増加が抑制された。 • 溶媒投与マウスでは O₃ 曝露により曝露後 3 時間、20-24 時間の IL-6、IFN-γ、20-24 時間の TNF-α が空気曝露と比較し増大した。 • O₃ による曝露後 3 時間、20-24 時間の IL-6、20-24 時間の TNF-α の増大は Compound A 投与により抑制されたが、IFN-γ については Compound A による影響はなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			間、曝露後 6 時間/16-18 時間に強制経口投与。	
Backus <i>et al.</i> (2010)	B6.129P2 マウス (IL-10 欠損)、C57BL/6 マウス (野生型)、雄、6-8 週齢	各系統のマウスについて ・ろ過空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 時間：24/48/72 時間(23.5 時間/日) 濃度：0.3 ppm 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露後の IL-10 欠損マウスの BALF 中 PMN 数はすべての時点において野生型よりも著しく高かった。 ・NF-κB の DNA 結合活性を示す転移も欠損型マウスの方が高くなっていた。 ・遺伝子発現解析からマクロファージ炎症タンパク 2 (MIP-2)、カテプシン E、血清アミロイド A3 などの IL-10 依存性、O₃ 依存性メディエーターがあることが示された。
Chhabra <i>et al.</i> (2010)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、250-400 g	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作群 ・OVA 感作+O₃ 曝露群 ・OVA 感作+O₃ 曝露+ビタミン C・E 投与群 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12 ppm 時間：2 時間/日×7 日/週×4 週 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作のみの群に比べ、OVA 感作+O₃ 曝露群で AHR・EAR・LAR・スーパーオキシドアニオン産生が増加し、細胞質 MDA 量も上昇、赤血球 SOD 活性は低下した。 ・ビタミン C・E を食事補給したところ、O₃ 曝露による OVA の気道抵抗性は改善した。
Damera <i>et al.</i> (2010)	BALB/c マウス、雄雌、6-7 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露+PBS 投与群 ・O₃ 曝露+PBS 投与群 ・清浄空気曝露群+MANS 投与群 ・O₃ 曝露群+MANS 投与群 ・清浄空気曝露群+BIO-11000 投与群 ・O₃ 曝露群+BIO-11000 投与群 ・清浄空気曝露群+BIO-11006 投与群 ・O₃ 曝露群+BIO-11006 投与群 n=4-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：100 ppb 時間：4 時間 曝露前に MANS、BIO-11000、BIO-11006、または対照ペプチド(RNS：ミリスチン酸)を 1 mM、対照として溶媒 (PBS) のみ 25 μL を気管内投与 観察：曝露 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により BALF 中のキラー細胞 (清浄空気の 6±0.9 倍)、IL-6 (12.7±1.9 倍)、TNF (2.1±0.5 倍)、好中球 (PBS 投与：清浄空気曝露群より 20.5±1% 増加、RNS 投与：21±2% 増加) が増加したが、IFN-γ には差はみられなかった。 ・O₃ によるキラー細胞増加、IL-6 分泌誘導は、MANS (RNS 投与と比較し、キラー細胞 66±14%、IL-6:69±12%)、BIO-11000 (47±15%、40±7%)、BIO-11006 (71.1±14%、86.1±11%) を気管内投与すると抑制された。 ・O₃ による TNF 増加は MANS、BIO-11006 投与により抑制されたが (33±10%、60±4%)、BIO-11000 では抑制されなかった。 ・好中球も同様だった (MANS：86±7%、BIO-11006：84±3%)。 ・O₃ 曝露は白血球の気管支周囲浸潤を誘導し肺組織炎症スコアが高くなるが、MANS、BIO-11006 投与マウスではスコアは上らず、MANS、BIO-11006 により O₃ 誘導の気管支周囲炎症が阻害されている。
Garantziotis <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6J (TLR4 欠損マウス、野生型)、雄、6-8 週齢	C57BL/6J マウス、TLR4 欠損マウス各々について ・O ₃ 曝露+ヒアルロン酸投与群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ を曝露させた TLR4 欠損マウスと C57BL/6J マウスの細胞炎症、肺の傷害、可溶性ヒアルロン酸濃度は同程度であったが、O₃ あるいはヒアルロン酸を曝露させた TLR4 欠損マウスは気道過敏性の惹起が抑制された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露+溶媒投与群 ・ ろ過空気曝露+ヒアルロン酸投与群 ・ 対照群 n=5-6 匹/群	観察：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ あるいはヒアルロン酸を曝露した後の BALF 中の炎症性サイトカインは TLR4 依存の類似のパターンを示していた。 ・ O₃ 曝露は肺のマクロファージの TLR4 の発現を増加させた。 ・ <i>in vitro</i> で骨髄由来のマクロファージにヒアルロン酸を曝露すると TLR4 に依存的に NF-κB や炎症性のサイトカイン類の産生が誘導された。
Johnston <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (Cp ^{fat} (肥満モデル)、野生型)、雄雌、7 週齢/10 週齢	各系統と週齢のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=6-16 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：BAL：曝露終了後 4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7 および 10 週齢の対照と比較して、同週齢の肥満マウスはそれぞれ約 25% および 61% 体重が大きかった。 ・ O₃ 非曝露の肥満マウスおよび野生型マウスで、静脈内メサコリン投与に対する気道性を評価したところ、10 週齢の肥満マウスでのみ先天性の AHR がみられた。 ・ O₃ 曝露 (3 時間、2 ppm) は、すべてのマウスの気管支肺胞洗浄液中の肺炎症および損傷のマーカーを増加させた。しかし、ほとんどのマーカーは、年齢に関係なく肥満マウスで、より大きかった。 ・ いずれの年齢群の肥満マウスにおいても、レプチンの血清レベルが上昇したが、他の炎症マーカーの血清レベルは、10 週齢の肥満マウスにおいてのみ、野生型よりも大きかった。
Wang <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (mPGES-1 欠損 (気道過敏性モデル)、野生型)、雌、齢数不明	BALF 成分解析：n=10 匹/群 肺抵抗性・狭窄測定：n=5/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：6 ppm 時間：2 時間 観察：曝露 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ mPGES-1 の欠損は、O₃ 曝露群、対照群いずれにおいても、全肺抵抗にほとんど影響を及ぼさなかった。 ・ O₃ 曝露マウスから調整した肺切片を用いた試験では、mPGES-1 欠損は肺内気道 (intrapulmonary airways) におけるカルバコール誘発狭窄には影響を与えなかった。 ・ BALF 中の PGE2 濃度は mPGES-1 欠損マウスにおいて低下がみられたが、6-ケト-PGF (1α)、PGD2 および PGF (2α) については mPGES-1 欠損マウスで増加した (※O₃ の影響ではなく、野生型と KO の比較)。 ・ mPGES-1 の欠損は O₃ 曝露群、対照群いずれにおいても BALF 中の細胞数、細胞構成に影響を与えなかった。
Bauer <i>et al.</i> (2011)	C3H/HeOuJ (OuJ: Tlr-4 正常) マウス、C3H/HeJ (HeJ: Tlr-4 変異) マウス、C57BL/6 マウス (Hsp-70 欠損、野生型)、雄、6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/連続 時間：6/24/48/72 時間 (23.5 時間/日) 濃度：0.3 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゲノム規模での転写解析から O₃ 曝露した HeJ、対照群 HeJ および OuJ に比べ、O₃ 曝露した OuJ マウスにおいて、反応が亢進していた HSP70 などを含む遺伝子の一団を特定した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • HSP70 欠損マウスと HSP70 正常マウスで HSP70 の関与を調べると、HSP70-/-マウスでは O₃ 誘導性炎症、Myd88 亢進反応、ERK1/2、AP-1 活性、KC タンパクで HSP70+/+マウスよりも著しく減少していた。 • HSP70 は TLR4 の下流に存在し、O₃ 誘導性肺炎の制御に関わるエフェクター分子であることが考えられた。
Chou <i>et al.</i> (2011)	アカゲザル、雄、30 日齢 (90 日齢まで飼育)	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • HDM エアロゾル曝露群 • O₃ 曝露群 • O₃+HDM エアロゾル曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 ppm、ダニエ アロゾル：300 ug/m ³ 時間：30 日齢から、O ₃ 8 時 間/日×5 日間+ろ過空気 8 時 間/日×9 日間×5 サイクル。 HDM エアロゾル曝露(2 時間/ 日)は各サイクルの O ₃ 曝露 3- 5 日目。 観察：90 日齢で気管支肺胞 洗浄液および組織標本を採取	<ul style="list-style-type: none"> • 気管支洗浄液では、O₃、HDM および O₃、HDM の両方に曝露された群において好酸球数が増加した。 • O₃+ HDM 群は、洗浄液中の CCL24 および CCL26 タンパク質の増加を示したが、CCL11、CCL24、および CCL26 の濃度は、すべての曝露群の好酸球数とは無関係であった。 • 気道粘膜では、HDM 単独の曝露群で好酸球が増加し、O₃ 曝露群および O₃+ HDM 曝露群では好酸球は減少していた。 • CCL26 の mRNA および蛍光免疫染色は、HDM 単独曝露群の気道粘膜において増加し、好酸球数と相関していた。 • O₃+ HDM 曝露群では、CCL24 の mRNA と蛍光免疫染色は CCR3 mRNA とともに増加したが、気道粘膜の好酸球数との相関はなかった。
Hulo <i>et al.</i> (2011)	C57BL/6 マウス (AMPK α 欠損、野生型)、雄、20-24 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 空気群 • O₃ 曝露群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.0 ppm 時間：3 時間 観察：曝露から 24 時間後 に、肺組織および気管支肺胞 洗浄液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> • 対照マウスにおいて、O₃ 曝露は BAL 中の白血球数とタンパク質濃度の増加および LH におけるミエロペルオキシダーゼ活性と炎症誘発性サイトカイン濃度の増加を証拠とする肺の炎症を誘発した。 • O₃ 曝露対照マウスから得られた LH において、過酸化亜硝酸濃度の増加 (3 vs 4.4 nM, p = 0.02) およびマロンジアルデヒド濃度の増加 (110 vs 230 umole / g 湿組織) が検出された。 • 対照マウスにおいて、O₃ 曝露はリン酸化 AMPK-Thr172 の総 AMPK 比を一貫して 80% 増加させた。 • O₃ 曝露は、対照マウスにおいて、AFC および側底膜 Na(+)-K(+)-ATPase 量の増加を引き起こしたが、AMPKα1 欠損マウスでは起こらなかった。
Tighe <i>et al.</i> (2011)	C57BL/6 マウス (CX3CR1 欠損、CX3CR1 GFP/GFP、CX3CR1 +/GFP、CCR2 欠損、野生型)、雌、6-10 週齢	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> • 清浄空気群 • O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露によって肺に Gr-1 が高発現のマクロファージ (Gr-1 Macs) が増加し、Gr-1 Macs は O₃ 曝露により CX3CR1 と MARCO の発現が増加 • Gr-1 Macs は O₃ 曝露により NQO1 mRNA 発現の増大と HO-1、SOD-1 mRNA 発現の低減がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露終了 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・肺胞マクロファージを蛍光ラベルしたところ、Gr-1 Macs もラベルされたことから、O₃ 曝露後の Gr-1 Macs は肺胞マクロファージ由来である ・Gr-1 Macs の割合は O₃ 曝露により C57BL/6 マウスに比べて CX3CR1GFP/GFP で低く、CX3CR1 が Gr-1 Macs 成熟に重要である。 ・BALF 中の CX3CL1 発現は CX3CR1+/GFP では O₃ 曝露による増大がみられ、CX3CR1GFP/GFP 型では空気曝露、O₃ 曝露ともに多かった。 ・O₃ 曝露により CX3CR1 欠損マウスは野生型より気道性が亢進した。 ・O₃ 曝露により CX3CR1 欠損マウスは野生型より肺胞洗浄液中の総細胞数や好中球、サイトカインの増加、8-イソプロスタニンやカルボニル化タンパク量の増加がみられた。 ・O₃ 曝露によりマクロファージに発現する CX3CR1 が O₃ 曝露による炎症や気道性を抑制することを示すものである。
Connor <i>et al.</i> (2012)	C3H/HeJ マウス、C3H/HeO _u J マウス、性別不明、11-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 n=3-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露後に気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・C3H / HeO_uJ マウスでは O₃ 曝露によって気管支肺胞洗浄液中のリポカリン 24p3 および 4-ヒドロキシノネナール修飾タンパク質、酸化ストレスおよび脂質過酸化のマーカが増加した。 ・この増加は気管支肺胞洗浄タンパク質の増加および肺胞マクロファージの数と相関していた。 ・サーファクタントプロテイン D の量も、O₃ 吸入後の気管支肺胞洗浄液中で増加した。 ・NF-κB 結合活性の増加と TNF-α mRNA の発現から、O₃ 吸入はマクロファージの活性化と関連していた。 ・これらの O₃ に対する応答は、TLR4 変異体である C3H / HeJ マウスではみられなかった。
Kasahara <i>et al.</i> (2012)	C57BL/6J マウス (アディポネクチン欠損、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、11-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・室内空気群 ・O₃ 曝露群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.3 ppm 時間：48-72 時間 観察：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・野生型マウスでは、O₃ 曝露により総気管支肺胞洗浄(BAL)アディポネクチンが増加した。 ・野生型マウスと比較し、ipo-/-マウスにおいて、O₃ は、BAL 好中球、タンパク質(肺損傷の指標)、IL-6、KC、LIX および G-CSF を増加し、含む肺炎症を誘発した。 ・O₃ 曝露により、野生型マウスと比較し、Adipo-/-マウスにおいて IL-17A mRNA の発現誘導がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・対照の抗体と比較して、抗 IL-17A 抗体は、Adipo^{-/-}マウスで O₃ 誘発により増加する BAL 好中球および G-CSF を減少させたが、野生型マウスでは減少しなかった。 ・肺細胞のフローサイトメトリー分析法により、O₃ 曝露後、IL-17A を発現する CD45⁺/F4/80⁺IL-17A⁺マクロファージおよび $\gamma\delta$T 細胞の数は、野生型マウスにおいて増加し、Adipo^{-/-}マウスではさらに増加した。 ・IL-17+マクロファージは CD11c⁻(間質性マクロファージ)であったのに対し、CD11c⁺マクロファージ(肺胞性マクロファージ)は IL-17A を発現しなかった。
Sunil <i>et al.</i> (2012)	WIS ラット、雌、週齢不明、200-225 g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 BAL タンパク量および BAL 細胞数は n=9-11 匹/群、その他の測定および観察は n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露から 24-72 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットを O₃ (2 ppm、3 時間) に曝露すると、AM において 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) およびヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現が増加した。 ・8-OHdG は 24 時間で最大になったが、HO-1 の発現は 3 時間後と 48~72 時間後に二相性の増加を示した。 ・アポトーシスとオートファジーのマーカである切断されたカスパーゼ-9 とベクリン-1 は O₃ 曝露 24 時間後の AM において誘導された。 ・これは、気管支肺胞洗浄タンパク質および細胞の増加、ならびに MMP-2 および MMP-9 と関連しており、肺胞上皮損傷を示している。 ・O₃ 中毒は、転写因子 NF-κB について二相性の活性化をもたらした。 ・これは炎症誘発性マクロファージのマーカである MCP-1、iNOS および COX-2 の発現と相関があった。 ・アルギナーゼ-1、Ym1 およびガレクチン-3 陽性の抗炎症/創傷治癒マクロファージの増加も、O₃ 吸入後 24 時間で始まり (アルギナーゼ-1、Ym1)、72 時間持続する (ガレクチン-3) かたちで肺でみられた。 ・これは創傷修復の重要なステップである、II 型細胞の増殖と活性化のマーカであるプロサーファクタントプロテイン C の発現増加と関連していた。
Xiang <i>et al.</i> (2012)	①BALB/c マウス、性別不明、週齢不明 ②ヒト気管支上皮細胞 (16HBE14O-細胞)	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 (0/1/2/4/8 日目) n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：マウス：2 ppm、16HBE14O-細胞：1.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・AP-2α および LEF-1 部位の両方の変異体においてヒト CTNNAL1 プロモーター活性の低下がみられた。 ・LEF-1 および AP-2α を標的とする ASO による前処理は、O₃ ストレスによって誘導される CTNNAL1 の発現を減少させた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			<p>時間：マウス：30分/日を0/1/2/4/8日間、16HBE14O-細胞：30分</p> <p>観察：曝露後にマウスから肺組織を採取、また細胞を回収した。</p>	<ul style="list-style-type: none"> AP-2α および LEF-1 の活性化とそれに続く CTNNAL1 発現は、16 時間の時間経過中に相関を示した。
Barreno <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6 マウス (オステオポンチン(OPN)欠損、野生型)、雌、8 週齢以上	<p>各系統のマウスについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 <p>n=6-10 匹/群</p>	<p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：2 ppm</p> <p>時間：3 時間</p> <p>観察： オステオポンチン(OPN)濃度：曝露 6/24 時間後 その他：曝露 24 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスの BALF 中 OPN は O₃ 曝露によって増加したが免疫組織学的観察の結果では OPN 陽性の肺胞マクロファージ数は対照群と変化がなかった。 BALF 中の上皮細胞数、タンパク量、好中球数は野生型と欠損型それぞれ対照群に比べ増加していたが、好中球数は欠損型が野生型に比べ著しく少なかった。 メサコリン吸入後の反応性亢進は野生型の気道と肺実質でみられたが欠損型ではみられなかった。
Bhoopalan <i>et al.</i> (2013)	SD ラット、雄、8-9 週齢、175-200 g	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 O₃+タバコ群 <p>n=6 匹/群</p>	<p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：記載なし</p> <p>時間：3 時間</p> <p>観察：曝露後に気管支肺胞洗浄 (BAL) 細胞と気管支肺胞洗浄液を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> データは O₃ 群における多形核白血球 (PMN)、総タンパク質およびアルブミン濃度の増加を明らかにした、これらは炎症および毒性反応を反映している。 続いて行われた TS 曝露は、気腔への PMN の浸潤と BAL におけるそれらの回収率を減弱させた。 O₃/TS 群の BAL タンパク質とアルブミンについても同様の減少がみられた。 BAL において O₃ 曝露後の総抗酸化能力の増加もみられ、O₃ による酸化ストレス損傷に対する保護メカニズムの発達が示唆された。 TS 曝露は、総抗酸化能力の量を減弱させた。 肺組織のタンパク質分析は、O₃ 群または O₃/TS 群の細胞外スーパーオキシドジスムターゼ (EC-SOD) および O₃/TS 群のカタラーゼの減少を示した。 さらに TS は O₃ 誘発性の EC-SOD およびカタラーゼタンパク質の発現を変化させたが、その減少に差はみられなかった。 中枢神経系 (CNS) への影響を知るために、電気化学的検出を備えた HPLC によって線条体ドーパミン量を測定した。 O₃ 曝露は線条体ドーパミン量について減少をもたらした。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • O₃/TS グループにおいてその効果は一部逆転した。
Cho <i>et al.</i> (2013)	ICR マウス (Nrf2 欠損マウス、野生型マウス)、性別不明、週齢不明	各系統について <ul style="list-style-type: none"> • 空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=3-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/連続 濃度および時間： ①0.3 ppm の O ₃ を 6/24/48/72 時間曝露 ② 2 ppm の O ₃ を 3 時間曝露後、室内空気で 3/6/24 時間回復 観察：曝露終了後 3/6/24/48/72 時間	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型マウスでは、急性および亜急性で O₃ を曝露させた際、肺ホモジネート中の Nrf2 mRNA の発現が増加した。 • また急性および亜急性で O₃ を曝露させた際、Nrf2 (-/-) マウスでは Nrf2 (+/+) マウスよりも、①BALF 中の乳酸脱水素酵素レベル、好中球数、リンパ球数、上皮細胞数、総タンパク質数が増加した。②BALF 中の Muc5AC タンパク質をより増加させた。③肺ホモジネート中の脂質過酸化とタンパク質の酸化を増加させたが、BALF 中の GSH の増加が抑制された。④肺ホモジネート中の GPx2 mRNA、HO-1 mRNA、NQO1 mRNA の増加が抑制された。
Kasahara <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6 マウス (アディポネクチン欠損マウス、Tカドヘリン欠損マウス、アディポネクチン欠損/Tカドヘリン欠損マウス、野生型)、性別不明 (性別を合わせて使用)、年齢不明 (年齢を合わせて使用)	<ul style="list-style-type: none"> • 空気群 • O₃ 曝露群 n=4-7 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間：72 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型マウスと比較して、肺 IL-17A mRNA 発現における O₃ 誘発増加は、T-cad-/- および Adipo-/- マウスでより増加した。 • T-cad-/- マウスと比較して、Adipo-/-/T-cad-/- マウスの IL-17A にこれ以上の増加はなかった。 • すなわち、T-カドヘリンへのアディポネクチン結合は、O₃ 誘発 IL-17A 発現の抑制に必要であることが示される。 • 同様の結果が、IL-17A 発現を誘発する急性期タンパク質である saa3 の肺 mRNA 発現に関しても得られた。 • また、遺伝子型間の肺組織学的切片の比較により、気管支枝ポイントにおける O₃ 誘発性炎症性病変のアディポネクチン減衰が T-カドヘリンを必要とすることが示された。 • BAL 好中球および G-CSF は T-cad-/- マウスで増加し、Adipo-/-/T-cad-/- マウスでさらに増えた。
Verhein <i>et al.</i> (2013)	Hartley モルモット、雌、週齢不明 (300-470 g)	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気群 • O₃ 曝露群 n=3-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 1 日後、気道性を観察。	<ul style="list-style-type: none"> • 曝露 1 日後、O₃ は気道過敏症を引き起こし、p38 および JNK MAPK の遮断は O₃ 誘発気道化反応性を完全に防止した。 • p38 および JNK MAPK の遮断はまた、空気曝露動物における副交感神経活性を抑制した。 • よって、p38 と JNK MAPK が気道副交感神経によるアセチルコリン放出に寄与することが示唆された。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • O₃は神経細胞 M2 ムスカリン受容体を阻害し、p38 と JNK の両方を遮断することにより M2 受容体機能障害が予防された。 • 気管支肺胞洗浄への好中球の流入は、MAPK 阻害物質の影響を受けなかった。
Ghio <i>et al.</i> (2014)	<p>①ヒト気管支上皮 (NHBE) 細胞</p> <p>②CD-1 マウス、雌、4 週齢</p> <p>③ヒト、性別不明、18-35 歳</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 • FAC 群 <p>NHBE 細胞 (3 人の健康人から入手) : n=3×2 回以上</p> <p>マウス : n=12 匹/群</p> <p>ヒト (非喫煙者) : n=19 人/群</p>	<p>①NHBE 細胞</p> <p>方法 : パターン : 単回</p> <p>濃度 : O₃ : 0.4 ppm、FAC : 200 μM</p> <p>時間 : O₃ : 5 時間、FAC : 4 時間 (O₃ 曝露前)</p> <p>観察 : NHBE 細胞 : 曝露後に細胞を回収</p> <p>②マウス</p> <p>方法 : O₃ : 吸入、FAC : 咽頭吸引</p> <p>パターン : 単回</p> <p>濃度 : O₃ : 2 ppm、FAC : 500 μM/50 μl</p> <p>時間 : O₃ : 3 時間 (3 日目)、FAC : 3 時間 (1-3 日目)</p> <p>観察 : 曝露 24 時間後に肺および気道の観察、気管支肺胞洗浄液を採取</p> <p>③ヒト</p> <p>方法 : 吸入</p> <p>パターン : 単回</p> <p>濃度 : O₃ : 0.3 ppm</p> <p>時間 : O₃ : 2 時間</p> <p>観察 : 曝露前に採血し、リカレントにより運動中に O₃ 曝</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 正常なヒト気管支上皮 (NHBE) 細胞を 0.4 ppm の O₃ に 5 時間曝露すると、スーパーオキシドジスムターゼ-1 (SOD1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX2) の mRNA 量が増加した。 • NHBE 細胞を 200 μM クエン酸鉄アンモニウム (FAC) で 4 時間前処理すると、O₃ 曝露後の SOD1 と COX2 の両方の変化は減少した。 • 炎症促進性のメディエーターである IL-6 および IL-8 の mRNA 発現量および関連するタンパク質放出は、NHBE 細胞の O₃ 曝露によって増加したが、これらの O₃ 曝露による変化は、FAC 前処理によって減少した。 • CD-1 マウスを 2 ppm の O₃ に 3 時間曝露すると、肺洗浄液中の TNF-α、IL-1β、好中球数などの炎症指数及び Penh が増加したが、これらの影響についても FAC 前処理により抑制された。 • 19 人の健康なボランティアへの 0.3 ppm O₃ の 2 時間曝露による肺機能低下は、曝露前の血漿フェリチンまたは鉄の濃度と相関関係を示した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			露し、曝露後に肺機能検査を実施	
Kasahara <i>et al.</i> (2014)	C57BL/6J マウス (Adipo 欠損マウス、Adipo 欠損/IL-6 欠損マウス、野生型)、雄雌、11-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 (空気) ・O₃ 曝露群 n=3-9 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：O ₃ ：0.3 ppm 時間：O ₃ ：24/48/72 時間 観察：曝露直後、ELISA による BAL(IL-6, CCL20, G-CSF, SAA3)測定、RT-PCR による Il17a, Il23, Saa3, Ccl20 の測定を実施。	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露マウスにおける気管支肺胞洗浄(BAL)好中球、IL-6、G-CSF、および肺 Il17a mRNA 発現は、Adipo^{-/-}マウスにおいて野生型マウスよりも多かったが、Adipo^{-/-}と比較すると Adipo^{-/-}/IL-6^{-/-}マウスでは減少していた。 ・また、O₃ 曝露後の Adipo^{-/-}/IL-6^{-/-}マウスでは、Adipo^{-/-} マウスよりも IL-17A+ F4/80+ 細胞および IL-17A+ $\gamma$$\delta$T 細胞についても減少していた。 ・野生型マウスに対して IL-6^{-/-}マウスで減少したのは BAL 好中球のみであった。 ・野生型マウスでは、IL-6 が Gr-1+F4/80-CD11c-細胞で発現したのに対し、Adipo^{-/-}マウスでは F4/80+CD11c+細胞においても IL-6 が発現した。 ・すなわち、IL-6 がこれらの肺胞マクロファージにおけるアディポネクチンによって制御されることを示唆している。 ・トランスクリプトーム解析により、野生型と比較して Adipo^{-/-}マウスにおける O₃によって最も差欠的に増強された遺伝子として IL-17A 発現を促進する血清アミロイド A3(Saa3)を同定した。 ・O₃ 曝露後、Saa3 mRNA 発現は野生型より Adipo^{-/-}マウスで著しく大きかったが、Adipo^{-/-}マウスよりも Adipo^{-/-}/IL-6^{-/-}マウスでは減少していた。
Barker <i>et al.</i> (2015)	ICR マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露から 24 時間後、マウス気管支肺胞洗浄液 (BALF) の IL-1 β 、神経成長因子 (NGF)、サブスタンス P (SP) を観察。	<ul style="list-style-type: none"> ・本研究結果、<i>in vivo</i> O₃ 曝露により BALF 中タンパク質の 3 つ全てについて増加が誘導されたことが示された。 ・また、NGF および SP の両方における O₃ の誘発による増加は、炎症性サイトカイン IL-1β によって媒介されることが示された。 ・さらに、NGF の阻害は、肺 BALF および肺組織の両方における SP の O₃ 誘発増加を減少させ、NGF が SP に対する IL-1β 作用のメディーターとして働くことが示された。
Gabehart <i>et al.</i> (2015)	BALB/c マウス (TLR4 欠損、野生型)、雌、1-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・空気群 ・O₃ 曝露群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・メタロチオネイン-1、カルシトニン遺伝子関連産物、およびケモカイン C-X-C リガンド (CXCL) 5 は、発達の期間中ずっと O₃ によって発現が誘導された一貫したマーカーだった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露から6時間または24時間後、肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> 成体と比較して、新生児は肺のTLR4発現量が低く、粘液産生の増加に反応し、アルブミン漏出と好中球の気道への流入の減少、CXCL1ケモカインおよびCXCL2ケモカインの発現低下を特徴とするO₃に対する反応の減弱を示した。 tlr4欠損マウスにおける応答試験は、アルブミン漏出または粘液産生ではなく、O₃を介した気道好中球増加症がTLR4に依存していることを示した。
Mathews <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6J マウス (TCRδ 欠損、野生型)、雄、10-13 週齢 TCRδ 欠損マウス (γδ T 細胞欠損)	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 O₃ 曝露群 n=4-14 匹/群 	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間：24/48/72 時間 観察：曝露直後、1/3/5 日後に観察	<ul style="list-style-type: none"> WT マウスでは、M2 マクロファージは O₃ 曝露の過程で肺に蓄積した。 Arg1、Retnla、および Clec10a などの M2 遺伝子の肺 mRNA 存在量も O₃ 曝露後に増加したが、TCRδ^{-/-} マウスでは M2 分極化はみられなかった。 TCRδ^{-/-} ではなく WT マウスにおいてのみ O₃ 曝露後に M2c 分極化サイトカイン IL-17A が発現した。 IL-17A 中和抗体で処置した WT マウスでは、O₃ 誘発 M2 遺伝子発現が減弱した。 WT マウスでは、気管支肺胞洗浄液中の好中球およびマクロファージの O₃ 誘発による増加は、O₃ 曝露停止後に迅速に回復し、3 日以内に空気曝露レベルに戻ったが、TCRδ^{-/-} マウスにおける M2 マクロファージの欠如は、O₃ 曝露停止後の炎症細胞のクリアランスの遅れと、肺におけるアポトーシスマクロファージの蓄積の増加と関連していた。 TCRδ^{-/-} マウスでは正常な肺の構造の回復遅延もみられた。
Ramot <i>et al.</i> (2015)	WKY ラット、WIS ラット、SD ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH) ラット、fawn-hooded hypertensive (FHH) ラット、stroke-prone SH (SHSP) ラット、obese SH heart-failure (SHHF) ラット、JCR:LA-cp (JCR) ラット、雄、12-14 週齢	O ₃ (4hr) 曝露：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 0hr および 20hr サンプルング n=8 匹/群 SHHF のみ n=4-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 曝露群構成：対照、O ₃ 濃度：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後および曝露 20 時間後に肺組織、心臓、腎臓を採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露はいずれの系統のラットにおいても肺胞及び細気管支における炎症を引き起こし、fawn-hooded hypertensiv ラットにおいて血中フィブリノゲンの低下がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Razvi <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6J マウス (レジスチン欠損、野生型)、雄雌、8-21 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気群 ・ O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ： 2 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露 24 時間後に麻酔を実施し、血液、BALF、肺組織を解析した	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウスでは、O₃ 曝露で BALF レジスチンが増加した。 ・ O₃ は野生型ならびにレジスチン欠損マウスにおける肺組織または BALF IL-1α、IL-6、KC、TNF、マクロファージ、好中球、そして上皮細胞を増加させた。 ・ 野生型と比較してレジスチン欠損マウスにおいて多かった KC を除き、他の指標では遺伝型の差による O₃ 曝露による影響の違いはみられなかった。 ・ O₃ は、野生型ならびにレジスチン欠損マウスにおけるアセチル-β-メチルコリン (メサコリン) に対する AHR を引き起こしたが、O₃ 曝露によるメサコリンへの気道性への遺伝子欠損による違いはみられなかった。
Sunil <i>et al.</i> (2015)	B6.Cg マウス (Gal-3 欠損)、C57BL6/J マウス (野生型)、雌、週齢不明(8-11 週齢以降)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=4-14 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：曝露から 24-72 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ WT マウスにおいて、O₃ 吸入は肺における炎症誘発性 (Gal-3 +, iNOS +) マクロファージ数および抗炎症性 (MR-1 +) マクロファージ数の増加をもたらした。 ・ iNOS + マクロファージの蓄積は Gal-3 -/- マウスで減弱したが、増大した MR-1 + マクロファージの増加がみられた。 ・ これは、BAL 中のマクロファージの増加と関連していた。 ・ フローサイトメトリー解析は、これらの細胞が CD11b + であり、主に (> 97%) 成熟 (F4/80+CD11c+) 炎症誘発性 (Ly6G-Ly6Chi) マクロファージおよび抗炎症性 (Ly6G-Ly6Clo) マクロファージからなることを示した。 ・ O₃ 吸入後、両方のマクロファージ亜集団の増加がみられた。 ・ Gal-3 の喪失は、Ly6Clo マクロファージに影響を与えることなく、Ly6Chi マクロファージの減少をもたらした。 ・ CD11b+Ly6G+Ly6C+顆粒球 (G) および単球 (M) 骨髄由来サブプレッサー細胞 (MDSC) も、O₃ 曝露後の肺でみられた。 ・ Gal-3 -/- マウスでは、O₃ に対する G-MDSC の応答は弱められ、一方で M-MDSC の応答は高められた。 ・ O₃ 処理された Gal-3 -/- マウスの肺における炎症性細胞集団の変化は、シトクロム b5 発現によって測定された組織損傷の減少と相関があった。
Verhein <i>et al.</i> (2015)	B6;129S1 マウス (Notch3 欠損、Notch4 欠損)、B6129SF1/J マウス (野生型)、雄、7-3 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気群 ・ O₃ 曝露群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.3 ppm 時間：6/24/48/72 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により全ての遺伝子型マウスで肺透過性マーカーである気管支肺胞洗浄液(BALF)タンパク質が増加した。とりわけ、Notch4 -/- マウスにおいて、WT や Notch3 -/- よりも濃度が高かった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露後、気管支肺胞洗浄液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> • O₃曝露後、全肺 TNF の発現は、Notch3^{-/-}および Notch4^{-/-}マウスで増加し、特に WT に対して Notch3^{-/-}で高かった。 • トランスクリプトームの統計解析では、O₃曝露後、WT とノックアウトマウス間で遺伝子ネットワークの違いが同定され、インフラマソームパスウェイのメンバーである Trim³0 とインフラマソームシグナル伝達メンバーである Traf6 が含まれた。
Wang <i>et al.</i> (2015)	WIS ラット、雄、齢数不明、150-180 g	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ + PM_{2.5} 曝露群 • O₃ + 生理食塩水群 • ろ過空気 + PM_{2.5} 曝露群 • ろ過空気 + 生理食塩水群 n=6 匹/群	パターン：反復 時間：2 回/1 週間×3 週間（計 6 回） 観察：曝露 24 時間後 <O ₃ > 方法：吸入 濃度：0.8 ppm 時間：4 時間 <PM _{2.5} > 方法：滅菌生理食塩水による気管内点滴投与 濃度：0/0.2/0.8/3.2 mg（累積投与量 1.2/4.8/19.2 mg）	<ul style="list-style-type: none"> • PM_{2.5} 曝露群の BALF における総細胞数は対照群よりも高かった（p<0.05）。 • PM_{2.5} 注入は、腫瘍壊死因子 α（TNF-α）、IL-6、乳酸デヒドロゲナーゼおよび BALF の総タンパク質の用量依存増加傾向を引き起こした。 • O₃ 単独での曝露は、上記の肺傷害指標のうち TNF-α のみ変化を引き起こした。 • O₃ 曝露は、ラット肺における PM_{2.5} 誘発性の炎症性変化および病理学的変化を増強した。 • O₃ 曝露の有無にかかわらず、PM_{2.5} 曝露ラットでは、対照群と比較して肺における SOD および GSH-Px 活性が減少した。
Ward <i>et al.</i> (2015)	WKY ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 肺損傷・炎症の観察：n=8 匹/群 網羅的遺伝子発現解析：n=3-4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：肺損傷・炎症の観察：0.25/0.5/1.0 ppm、網羅的遺伝子発現解析：1.0 ppm 時間：4 時間 観察：肺損傷・炎症の観察：曝露直後および曝露 20 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取、網羅的遺伝子発現解析：曝露直後に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ppm の O₃ 曝露により、20 時間の気管支肺胞洗浄中において流動性のあるタンパク質と好中球が増加した。 • 細胞の接着と移動、ステロイド代謝、アポトーシス、細胞周期制御および細胞増殖に関する遺伝子の変化に加えて、急性炎症反応に関与する多数の遺伝子は増加した。 • O₃ 曝露後、多くの NRF2 標的遺伝子も誘導された。 • 発現量の変化から、Rela、SP1 および TP3 を介したシグナル伝達が下流の変化を仲介していることが明らかにされた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Brand <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6 マウス (IL-23 欠損、Flt3l 欠損、野生型)、性別不明、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気群 ・ O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：72 時間 濃度：0.3 ppm 観察：曝露直後に BAL を実施し、肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、WT マウス肺における Il23a mRNA および Il17a mRNA の発現が増加した。 ・ IL-23 KO マウスでは、WT と比較して、肺 Il17a mRNA 量及び IL-17A (+) F4/80 (+) 細胞が大幅に減少したが、アナキンラ投与は肺における Il23a や Il17a mRNA 量、または好中球生存因子 G-CSF の BALF 中濃度に影響を与えなかったが、BALF 中の好中球数を減少させた。 ・ これはおそらくアナキンラが BALF 中の IL-6 を減少させたためであると考えられた。 ・ WT マウスでは、O₃ 曝露により DC 数が大幅に増加したが、Flt3 KO マウスでは増加がみられなかった。 ・ また Flt3 KO マウスでは、WT と比較して、O₃ 曝露後の Il23a や Il17a mRNA の量、または BAL の好中球数に差はみられなかった。
Che <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6 マウス (IL-1 受容体 1 欠損、IL-17 α 欠損、野生型)、雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ 対照 + Ac-YVAD-cmk 群 ・ O₃ + Ac-YVAD-cmk 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、Ac-YVAD-cmk：腹腔内投与 パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.7 ppm、Ac-YVAD-cmk：10 mg/kg 時間：O ₃ ：72 時間、Ac-YVAD-cmk：O ₃ 曝露開始 30 分前 観察：曝露 4 時間後に肺組織及び気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 誘発性の好中球性気道炎症は肺において IL-1β、IL-18、IL-17A、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、IFN-γ 誘導タンパク質 10 (IP-10)、および BALF タンパク質の産生増加を伴った。 ・ O₃ 誘発性 IL-17A 産生は主に $\gamma\delta$-T 細胞で起こり、Il17α ノックアウトマウスは気道炎症の減少を示した。 ・ O₃ 曝露マウスの肺マクロファージは、高レベルのミトコンドリア ROS、細胞質ブル mtDNA の増強、カスパーゼ 1 活性の上昇、IL-1β 産生の増加を示した。 ・ Il1r1-ノックアウトマウスまたは Ac-YVAD-cmk による処理は、IL-17A 産生とそれに続く気道炎症を減少させた。
Cienciewicki <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6J.129S4/SvJaeJ マウス (Mbl1 欠損/Mbl2 欠損)、C57BL/6J マウス(野生型)、雄、6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=6-12 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間：24/48/72 時間 観察：曝露直後に、気管支肺胞洗浄液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 好酸球および好中球の数、そして好中球誘引物質 C-X-C モチーフケモカイン 2[Cxcl2(主要内在性タンパク質 2)] (データ記載なし) および 5[Cxcl5(四肢発現、LIX)]の平均は、O₃ 曝露を受けた Mbl+/+マウスよりも Mbl-/-マウスで低かった。 ・ ゲノム全体の mRNA マイクロアレイ分析を用いて、転写応答プロファイルとネットワークについて、ベースライン(例えば、核因子エリスロイド関連因子 2(NRF2)媒介酸化ストレス応答)と曝露後(例えば、液体免疫応答)における Mbl+/+および Mbl-/-マウス間の差がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・マイクロアレイデータをさらに解析し、抗菌反応および炎症反応を含むいくつかの有益な差異応答パターンとそれに続く遺伝子セットを発見した。 ・また、遺伝子転写のリストを使用して LINCS L1000CDS2 データセットを検索し、遺伝子転写および炎症における O₃ 誘発変化を乱すと推測される薬剤を同定した。
Elkhdid <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6J マウス (PAI-1 欠損、野生型)、雌、週齢不明 (週齢を合わせて使用)	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 n=6-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 4 時間後と 24 時間後に気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・野生型および PAI-1 欠損マウスにおいて、O₃ は肺損傷、肺炎症、および気道性の指標を増加させた。 ・O₃ 曝露の 24 時間後に野生型マウスと比較して PAI-1 欠損で低かった MIP-2 を除いて、遺伝子型による差はみられなかった。
Ong <i>et al.</i> (2016)	①C57BL/6 マウス、雄、6-8 週齢 ②C57BL/6 マウス (Rag2 欠損/IL-2 受容体 γ 鎖欠損、野生型)、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 Study 1 (n=12 匹/群) Study 2 (n=12 匹/群)	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.5 ppm 時間：4 時間/日 × (1/2/4/9 日 (平日)) 観察：曝露 2 時間あるいは 24 時間後に経鼻組織を採取、形態計測、遺伝子発現解析を行った。 Study 1: O ₃ 誘発鼻炎発現 Study 2: O ₃ 誘発鼻腔損傷のリンパ球依存	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ に 1 日曝露された C57BL/6 マウスには、気道上皮壊死および粘膜 Ccl2(MCP-1)、Ccl11(エオタキシン)、Cxcl1(KC)、Cxcl2(MIP-2)、Hmox1、Il1b、Il5、Il6、Ilf13、および Tnf の mRNA について、過剰発現を有する急性好中性球性鼻炎がみられた。 ・それとは対照的に、9 日間 O₃ に曝露された C57BL/6 マウスでは、Arg1、Ccl8(MCP-2)、Ccl11、Chil4(Ym2)、Clca1(Gob5)、Il5、Il10、および Il13 の粘膜 mRNA の過剰発現を有する 2 型免疫応答の発現、粘膜好酸球の密度の増加、鼻粘膜上皮リモデリング(例えば、過形成または肥大、粘液細胞の転移、ヒアリン症、および YM1/YM2 タンパク質の増加)がみられたが、9 日間 O₃ に曝露された Rag-/-/Il2rg-/- マウスでは、2 型免疫に関連した鼻腔病理観察や転写物の過剰発現はみられなかった。
Page <i>et al.</i> (2016)	BALB/c マウス、雄雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気群 ・O₃ 曝露群 n=10/群、全 40 匹	方法：吸入 パターン：反復 時間：3 時間/日 × 連続 7 日間 濃度：0/0.25/0.5/1.0 ppm 観察：曝露後 20-24 時間で肺胞洗浄液を解析し、肺組織を	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ の曝露は、用量依存的な肺炎症を誘発した。 ・0.5 ppm または 1.0 ppm O₃ 曝露群の BALF における ROS、TGF-α、および総タンパク質の各濃度と細胞数は、ろ過空気群に比べて上昇した。 ・O₃ への曝露は気道上皮における EGFR のリン酸化 (Y1068) を誘発した。 ・PD153035 の投与により、EGFR のリン酸化と O₃ 誘発性肺炎症を減少させた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Speen <i>et al.</i> (2016)	<p>①C57BL/6J マウス (LXRα 欠損、野生型)、雌、8-12 週齢</p> <p>②ヒト気管支上皮 16HBE 細胞</p> <p>③ヒトボランティア</p>	<p>・空気曝露群</p> <p>・O₃ 曝露群</p> <p>マウス：n=5 匹/群</p> <p>細胞：n=3</p> <p>ヒトボランティア BALF：n=9-11/群</p>	<p>病理的評価のために採取した。</p> <p><細胞></p> <p>方法：曝露チャンバー</p> <p>パターン：単回</p> <p>時間：4 時間</p> <p>濃度：0.4 ppm</p> <p>観察：曝露 1/24 時間後に細胞を回収</p> <p><マウス></p> <p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>時間：3 時間</p> <p>濃度：2 ppm</p> <p>観察：曝露直後に BALF 中タンパク質及び肝臓中 mRNA 発現を解析</p> <p><ヒトボランティア></p> <p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>時間：運動しながら 2 時間</p> <p>濃度：0.3 ppm</p> <p>観察：曝露 1/24 時間後に気管支鏡検査を行い、BALF を収集</p>	<ul style="list-style-type: none"> 16HBE 細胞への O₃ 曝露により、細胞の溶解物ライセートおよび上清において、オキシステロール、エポキシコレステロール-α と-β、セコステロール A と B (Seco A と Seco B) が形成された。 同様に、O₃ に曝露されたヒトのボランティアから得られた気管支肺胞洗浄液でも、これらのオキシステロール種の増加がみられた。 O₃ 由来のオキシステロールには炎症誘発作用があり、16HBE 細胞における NF-κB 活性を向上させた。 LXR の活性化により制御されている ABCA1 の発現は、O₃ に曝露された 16HBE 上皮細胞において抑制された。 LXR KO マウスを O₃ に曝露すると、WT と比較して肺において炎症誘発性サイトカインである IL-6 の産生が増強されることから、LXR が O₃ 誘発性炎症を阻害することが示唆された。 16HBE 細胞にアルキニル基を付加した Seco A を添加することで、Seco A による LXR への付加が示された。 同様に、16HBE 細胞にアルキニル化コレステロールを添加した後で O₃ に曝露すると、脂質コレステロール-LXR 付加体の形成が引き起こされた。 LXR 作動薬である T09 単独での刺激と比較して、Seco A と T09 での共刺激では、ABCA1 の発現が低下していたことから、Seco A-LXR 複合体の形成は、作動薬により活性化された LXR の活性化を阻害すると考えられた。
Zhu <i>et al.</i> (2016)	BALB/c マウス、雄、5-6 週齢	<p>・対照群</p> <p>・O₃ 曝露群</p> <p>・VE 群</p> <p>・VE+O₃ 群</p> <p>n=5 匹/群</p>	<p>方法：O₃：吸入、VE：腹腔内注射</p> <p>パターン：反復</p> <p>濃度：O₃：0.1/0.5/1.0 ppm、VE：100 mg/kg</p> <p>時間：3 時間/日×7 日</p>	<ul style="list-style-type: none"> 免疫学的バイオマーカーおよび炎症性バイオマーカー (総免疫グロブリン (Ig)E および Th サイトカイン)、組織病理学的検査および AHR 評価の結果、高濃度 O₃(>0.5 ppm)がマウスの炎症および肺損傷、AHR の亢進を誘導し、さらにこの誘導は VE の同時投与によって相殺される可能性を示唆した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：7日間曝露し、8日目に4時間または24時間後に肺組織および血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> • Nrf2 の発現を増強させ抗酸化遺伝子 HO-1 および NQO1 を増加させる抗酸化剤である VE が、酸化ストレスのレベルを低下させ、O₃ 誘発性肺損傷を軽減できることも示された。
Francis <i>et al.</i> (2017a)	B6.129S4 マウス (CCR2 欠損)、C57BL/6J マウス (野生型)、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 n=10 匹/群 <p>O₃ 曝露 WT の CCR2 細胞数と血・骨髄・肺における CCR2 発現、iNOS 発現 n=3-4 匹/群</p> <p>O₃ 曝露群の ADAM17、チトクロム b5、4-HNE、HO-1 発現は n=3 匹/群</p>	<p>方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間</p> <p>観察：曝露から 24 時間後および 48 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> • マウスを O₃ (0.8 ppm、3 時間) で処理すると、24 時間で肺の炎症促進性 CCR2+マクロファージが増加し、24 時間および 48 時間で炎症促進性 CD11b+ Ly6Chi および iNOS+マクロファージが増加した。 • マンノース受容体+抗炎症マクロファージは、O₃ の 24 時間後と 48 時間後にも肺でみられた。 • CCR2 の喪失は、肺における炎症促進性マクロファージの数の減少と、炎症促進性サイトカインである IL-1b および TNF-a の発現の減少に関連していた。 • 抗炎症性 CD11b+ Ly6C^{Lo} マクロファージの減少は、O₃ 処理 CCR2^{-/-}マウスの肺でもみられたが、マンノース受容体+マクロファージの蓄積は遅れ、反対に、CX3CL1 と CX3CR1 は増加した。 • CCR2^{-/-}マウスにおける肺マクロファージ亜集団および炎症性遺伝子発現の変化は、気管支肺胞洗浄タンパク質含有量の減少およびヘムオキシゲナーゼ -1、4-ヒドロキシノネナール、チトクロム b5 の肺発現の減少によって測定されるように、O₃ 毒性および酸化ストレスの減少と相関していた。
Francis <i>et al.</i> (2017b)	C57BL/6J マウス、雌、8-11 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群(CTL) • 脾臓摘出群 (SPX) • 偽手術群 <p>に対して過空気または O₃ を曝露</p> <p>曝露群の脾臓細胞と骨髄細胞は n=3-4 匹/群</p> <p>肺細胞は n=10 匹/群</p> <p>組織の観察と遺伝子発現は n=3 匹/群</p> <p>BAL 細胞/タンパク質量は n=8 匹/群</p>	<p>方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間</p> <p>観察：曝露から 24, 48, 72 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露後、対照群 (CTL) のマウスの脾臓において、炎症促進性 CD11b + Ly6Chi 単球数および抗炎症性 CD11b + Ly6C^{Lo} 単球数の増加がみられた。 • CD11b + Ly6Chi および MMP-9+炎症促進性マクロファージは、CD11b + Ly6C^{Lo} およびマンノース受容体 (MR) +抗炎症性マクロファージとともに、O₃ 後の CTL マウスの肺でもみられた。 • これは、CCL3、CCL4、CCR1、AT1R を含む単球/マクロファージ輸送に関与するタンパク質の肺発現の増加を伴った。 • 脾臓摘出術は、肺の炎症促進性マクロファージの減少と CCR2、CCL2、および CCL4 の減少をもたらしたが、CD11b + Ly6C^{Lo} 抗炎症性マクロファージの増加をもたらした。 • CD11b + Ly6G + Ly6C +顆粒球 (G) -および単球 (M) -骨髄由来サプレッサー細胞 (MDSC) も、CTL マウスの肺および脾臓で検出され、これらは O₃ 曝露後に増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓摘出術は、肺における G-MDSC の減少と関連しており、M-MDSC には影響しなかった。 ・ SPX マウスにおける肺マクロファージ亜集団および MDSC の変化は、気管支肺胞洗浄タンパク質含有量の減少および肺における 4-ヒドロキシノネナル発現の減少によって測定されたように、O₃ 毒性の減少と関連していた。
Fryer <i>et al.</i> (2017)	Dunkin-Hartley モルモット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=3-9 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：4 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露 1/3 日後に観察	<ul style="list-style-type: none"> ・ アレルギーのモルモットと非感作モルモットでは、O₃ 曝露後の気管支収縮の時間経過と好酸球や白血球の細胞型の変化が異なっていた。 ・ 非感作モルモットでは 1 日目に気管支収縮が大幅に増加したが、O₃ 曝露後 3 日目までに減少した。 ・ 対してアレルギーモルモットでは、気管支収縮は 3 日目も高いままであった。 ・ アレルギーモルモットだけでなく非感作モルモットの骨髄と肺においても、新生 BrdU2 陽性好酸球の割合が O₃ 曝露によって増加した。 ・ TNF-α 遮断薬のエタネルセプトによる事前処理は、非感作モルモットとアレルギーのモルモット間で異なる複雑な影響をもたらした。 ・ 非感作モルモットでは、エタネルセプトが骨髄における O₃ 誘発性の好酸球新生を減少させ、好酸球の肺への移動を阻害した。 ・ また、エタネルセプトなしの 1 日目と比較して 3 日目に気管支収縮を増加させた。 ・ O₃ 曝露後のアレルギーの動物においては、エタネルセプト処置がない場合と比較して、エタネルセプト処置は骨髄または肺におけるどの細胞型にも影響を与えず、気管支収縮を変化させなかった。 ・ ろ過空気および O₃ に曝露してから 3 日目では、エタネルセプトが非感作およびアレルギーモルモットにおける血中の単球とリンパ球の数を増加させる傾向があったが、この時点では血中の好酸球に影響はなかった。 ・ これは研究において、曝露されたモルモットの血中でみられた数少ない所見の 1 つだった。 ・ 抗 IL-5 抗体は、O₃ 曝露から 3 日後のアレルギーのモルモットにおける気管支収縮を減少させた。 ・ 対して抗 IL-5 抗体で処置された非感作モルモットでは、気管支収縮が大幅に増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Harkema <i>et al.</i> (2017)	C57BL/6NTac マウス、BALB/cNTac、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気群 ・ O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：4 時間/日×連続 9 日間 観察：曝露 24 時間後、鼻上皮および肺組織を採取。	<ul style="list-style-type: none"> ・ C57BL/6NTac および BALB/cNTac の両方のマウスの系統で、O₃ は鼻と肺の気道に好酸球性炎症と粘液細胞化生を誘発したが、O₃ に曝露された C57BL/6NTac マウスの肺は、同様に曝露された BALB/cNTac マウスと比較して、好酸球性炎症、粘膜細胞化生、および 2 型免疫と気道粘液分泌過多に関連する遺伝子の発現量が大きかった。 ・ O₃ に曝露により誘発される好酸球増多性鼻炎についても、C57BL/6NTac マウスでより顕著であったが、鼻粘膜上皮における粘膜細胞化生は両マウスで同程度であった。
Henriquez <i>et al.</i> (2017)	WKY ラット、雄、12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 それぞれに PROP、MIFE、PROP+MIFE を投与 n=8 匹/群	方法：O ₃ ：吸入曝露、PROP：腹腔内投与、MIFE：皮下注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、PROP：10 mg/kg、MIFE：30 mg/kg 時間：O ₃ ：4 時間/日×1 日または 2 日間連続、PROP および MIFE：O ₃ 曝露の 7 日前から毎日曝露を継続 観察：曝露後に呼吸パラメータを計測、気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露群では最大呼気流量が増加し、Penh が強化された、これは 2 日目に最も増加した。 ・ O₃ 単独曝露は、肺血管漏出、マクロファージ活性化、好中球性炎症およびリンパ球減少症の著しい増加と関連していた。 ・ 特に、PROP、MIFE、および PROP+MIFE の前処理は O₃ による肺血管漏出を減少させた。 ・ 一方、PROP または PROP+MIFE は好中球の炎症を軽減させた。 ・ PROP はまた、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IL-6 および TNF-α タンパク質や肺 Il6 および Tnfα mRNA について O₃ 誘発性の増加を減少させた。 ・ MIFE および PROP+MIFE の前処理は O₃ 誘発性の BALF における N-アセチルグルコサミニダーゼ活性の増加とリンパ球減少といった変化が消失したが、PROP の前処理では O₃ による影響が残存した。
Henriquez <i>et al.</i> (2017)	WKY ラット、雄、12-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=3-4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：1 ppm 時間：4 時間/日×1/2 日 観察：曝露後 1 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> ・ 偽手術を受けたラットの肺では、O₃ 曝露により 2300 以上の遺伝子の発現が変化したが、DEMED および ADREX ラットではこれらの変化が顕著に抑制された。偽手術では、グルココルチコイド、急性期反応、NRF2、PI3K-AKT を含む複数の O₃ 応答経路の活性化がみられたが、DEMED および ADREX ラットではこれらの変化はみられなかった。シーケンスデータから予測された標的としては、偽手術ラットでは、O₃ によって誘発される転写変化と、アドレナリンおよびステロイドによる効果の調節との間に類似性がみられたが、ADREX ラットではみられなかった。 ・ 偽手術ラットにおける O₃ による肺 IL-6 の増加は、好中球性の炎症と一致していたが、DEMED および ADREX ラットでは減少していた。偽手術ラット

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				の O ₃ 曝露は、Ifn γ と Il-4 の mRNA 発現を変化させなかったが、IL-4 タンパク質と IL-4 と IFN γ の比 (IL-4/IFN γ) が増加したことから、Th2 反応の傾向が示唆された。これは ADREX と DEMED のラットでは起こらなかった。
Kumagai <i>et al.</i> (2017)	C57BL/6 マウス (Rag2 欠損マウス、Rag2 欠損/IL-2 受容体 γ 鎖欠損マウス、野生 Rag2 欠損/IL-2 受容体 γ 鎖欠損マウス(T 細胞、B 細胞、NK 細胞欠失)	・ 空気群 ・ O ₃ 曝露群 n=12 匹/群 (1 日または 9 日型) 曝露群)、n=6 匹/群 (2 週間回復群)	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：4 時間/日×1 日または連続 9 日間 観察：曝露後、肺組織を採取。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 回の O₃ 曝露は、ILC の有無に関係なく、すべての系統のマウスにおいて好中球性炎症、気道上皮損傷、および修復 DNA の合成を引き起こした。 ・ 対照的に、9 日間の曝露は ILC が十分なマウスの肺でのみ好酸球性炎症と粘液細胞の化生を誘導した。 ・ 繰り返された O₃ 曝露は ILC が十分なマウスにおいて 2 型免疫と気道粘液産生に関連する転写産物の mRNA 発現の増加も誘発した。 ・ O₃ に繰り返し曝露された ILC 欠損マウスでは、肺病変や 2 型免疫に関連する遺伝子発現の増加はみられなかった。
Malik <i>et al.</i> (2017)	C57BL/6 マウス (Ccr121 欠損、野生型)、雄雌、8 週齢以上	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 4 時間または 24 時間後に肺組織および血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ccr12 欠損マウスでは BALF 中のケメリン量が野生型マウスよりも多かった。 ・ O₃ は両方の遺伝子型のマウスで BALF ケメリンを増加させたが、O₃ 曝露後、BALF 中のケメリンは野生型マウスと比較して Ccr12 欠損でより増加した。 ・ O₃ は、肺損傷、肺炎症、および気道性の指標を増加させたが、O₃ 曝露後の遺伝子型間で指標に差はみられなかった。
Henriquez <i>et al.</i> (2018)	WKY ラット、雄、11-12 週齢	偽手術(SH)、副腎摘出(AD)それぞれについて ・ ろ過空気曝露+対照群 ・ ろ過空気曝露+CLEN + DEX 処理群 ・ O ₃ +対照群 ・ O ₃ +CLEN + DEX 処理群 n=8 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、CLEN：腹腔内注射、DEX：皮下注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、CLEN：0.2 mg/kg、DEX：2 mg/kg 時間：O ₃ ：4 時間/日、CLEN：O ₃ 曝露 1 日前と直前、DEX：O ₃ 曝露 1 日前と直前 観察：O ₃ 曝露後にプレチスモグラフィ、採血、臓器採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ に誘導された PenH と最大呼気流量の増加量は、CLEN + DEX 処理した SH 群および AD 群で悪化した。 ・ CLEN + DEX 処理は、すべての群の呼吸波形に影響を及ぼした。 ・ 溶媒処理された SH 群への O₃ 曝露は、気管支肺胞洗浄液 (BALF) タンパク質、N-アセチルグルコサミニダーゼ活性 (マクロファージ活性化)、好中球、および肺サイトカイン発現を増加させつつ、循環リンパ球亜群を減少させた。一方、AD は溶媒処理群におけるこれらの O₃ 効果を減少させた。 ・ 使用した用量の CLEN + DEX 処理は、AD による保護を逆転させ、循環リンパ球の減少を伴う、O₃ による肺の影響の大部分を悪化させた。 ・ 空気に曝露された CLEN + DEX 処理 SH 群でも、顕著なタンパク質漏出が誘導され、循環リンパ球は減少していたが、BALF 好中球は増加しなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Holze <i>et al.</i> (2018)	①C57BL/6N マウス (Pgam5 欠損)、SV129 マウス (Casp1/11 欠損)、C57BL/6J (Asc 欠損、Nlrp3 欠損、野生型)、性別不明、齢数不明 ②マウス胚線維芽細胞 (13.5 日胚由来)、Hela 細胞	・ O ₃ 曝露群 n=5-42 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：1 時間 観察：曝露から 4 時間または 24 時間後、気管支肺胞洗浄液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> ROS 誘発細胞死シグナル伝達は、細胞 ROS センサーと抗酸化因子 KEAP1、ホスファターゼ PGAM5 およびプロアポトーシス因子 AIFM1 との相互作用を伴う。 Pgam5^{-/-}マウスにおいて、O₃ 曝露モデルにおいて肺の炎症および炎症性サイトカインの悪化がみられた。 同様に、インフルエンザ A ウイルスの攻撃は、ウイルス浸潤の増加、リンパ球性気管支炎、Pgam5^{-/-}マウスの生存率の低下につながる。
Michaudel <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス (ST2 欠損、IL-33 欠損、IL-33 シトリンレポーター、野生型)、雌、8-10 週齢	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：1 時間 観察：曝露 48 時間後、肺組織を採取。	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスにおいて一回の O₃ 曝露により、1 時間以内に上皮バリアが急速に破壊され、その後第 2 段階として、好中球動員、活性酸素種産生、AHR、および上皮および骨髄細胞における IL-33 発現の増加を伴う呼吸バリア損傷が起きた。 IL-33 または IL-33 受容体/ST2 非存在下においては、タンパク質の漏出を伴う上皮細胞の損傷、骨髄細胞の補充および炎症がさらに増加するが、密着結合タンパク質である E-カドヘリンとタイトジャンクションタンパク質-1、および好中球における活性酸素種の発現と AHR は減少した。 ST2 中和は増強された O₃ 誘発性好中球性炎症を再現したが、GR-1 抗体を用いた骨髄細胞の欠乏は、O₃ 誘発性の肺の炎症、上皮細胞の損傷、およびタンパク質の漏出を減少させたが、組換えマウス IL-33 の投与は IL33 欠損マウスにおいて好中球の動員を減少させた。
Tighe <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露+ケタミン/キシラジン群 ろ過空気曝露+イソフルラン群 ろ過空気曝露+二酸化炭素群 O₃ 曝露+ケタミン/キシラジン群 O₃ 曝露+イソフルラン群 O₃ 曝露+二酸化炭素群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 24 時間後、観察 (BAL) を行った。	<ul style="list-style-type: none"> 無傷マウスでは、使用した洗浄法と安楽死法による炎症および損傷評価の差異がみられた。 無傷マウスと O₃ 曝露軽度肺損傷マウスでは、洗浄法により総細胞数と総タンパク質/アルブミンが増加し、800μl 注入法が最も高い値であった。 無傷マウスでは、イソフルランにより総 BAL 細胞は増加したが、CO₂ 安楽死は総タンパク質/アルブミン濃度を増加させた。

1.1.4. 酸化ストレス

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Bouthillier <i>et al.</i> (1998)	F344 ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気群 ・ EHC-93 粒子群 ・ O₃ 曝露群 ・ EHC-93 粒子+O₃ 群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：4 時間/日×1、3 日 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、EHC-93 粒子：40 mg/m ³ 観察：曝露 20 時間後に解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ EHC-93 粒子への曝露後に清浄空気に 20 時間曝露しても、急性肺損傷は生じなかったが、EHC-93 粒子曝露により、肺泡マクロファージからの NO の産生が減少し、肺泡洗浄液中の細胞からの macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) の分泌が増加した。
Laskin <i>et al.</i> (1998a)	SD ラット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露から 24 時間後に肺泡マクロファージおよび II 型上皮細胞を単離し解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、肺泡マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生が増加した。 ・ LPS および IFN-γ に応答して、肺泡マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生がさらに増加した。 ・ O₃ 曝露は肺泡マクロファージおよび II 型上皮細胞における iNOS タンパク質および mRNA の発現を増加させるとともに、核転写因子 NF-κB 活性を亢進させた。 ・ O₃ 曝露による肺泡マクロファージと II 型上皮細胞の NO 産生および iNOS タンパク質の発現増加は、NF-κB 活性を抑制するピロリジンジチオカルバメート (PDTC) によって阻害されたが、O₃ 曝露群から単離したラットの細胞では、対照群と比較して PDTC に対する感受性が低かった。
Lavnikova <i>et al.</i> (1998)	SD ラット、雌、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ エンドトキシン投与群 n=4-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：2 時間 観察：曝露後 2/12/48 時間後に評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群では、肺における付着性血管好中球の数が一時的に 2 倍に増加した。曝露後 2 時間で最大となり、12 時間で対照レベルに戻った。 ・ エンドトキシン投与群では、10 倍の数の付着好中球が肺から回収された。細胞数は 48 時間まで 3 倍に上昇したままであった。 ・ エンドトキシン処理から 2~12 時間後に非 O₃ 曝露群から単離された好中球は、O₃ 曝露群の細胞よりも 3 倍多くのスーパーオキシドアニオンを産生した。 ・ エンドトキシン投与の 12~48 時間後に単離された細胞もまた、O₃ 曝露群の細胞よりも多くの NO を産生し、NOS タンパク質を発現した。
Mango <i>et al.</i> (1998)	129 マウス (CCSP 欠損、野生型)、雄、2-5 月齢	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群 (実験①は n 数の記載はなし) 	方法：吸入 パターン：単回 ①濃度反応関係 濃度：0.5/1.0/2.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 ppm O₃ の 2 時間曝露による IL-6 および MT (メタロチオネイン) mRNA 量の増加は、クララ細胞 CYP2F2 mRNA 発現の減少に先行して検出された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：4時間 ②時間依存性 濃度：1.0 ppm 時間：2/4/8時間 観察：記載なし	・IL-6およびMT mRNA発現の増加は、野生型マウスと比較してCCSP-/-マウスで増強された。また、ストレス応答の指標である間葉周囲、血管内皮、気道上皮に局在するMT mRNA発現の増加がみられた。
Pinkerton <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344/N ラット、雄、4-5週齢	・清浄空気曝露 ・0.12 ppm O ₃ 曝露 ・1 ppm O ₃ 曝露 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12/1.01 ppm 時間：6時間/日×5日/週×3ヶ月間 観察：曝露終了時	・1 ppmO ₃ の3ヶ月曝露により、CuZnSODの発現は終末気管支および中心小葉で低下し、MnSODは中心小葉、特にII型肺胞上皮細胞で増加した。 ・形態的には、1 ppmO ₃ 曝露で、気管、気管後部、近位気管支、終末気管支における非繊毛上皮細胞が増加し、中心小葉前部での肺リモデリングが顕著であった。 ・1 ppmO ₃ 曝露でみられたこれらの影響は0.12 ppmO ₃ 曝露ではみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、90日齢、300-330g	・O ₃ 曝露群 ・CO ₂ (5%)曝露群 ・O ₃ +CO ₂ (5%)曝露群 ・対照群 n=3-14 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間、観察： ① O ₃ ：0.5/1.2/2.5/5.0/10 ppm、0/60/90/120分、曝露終了直後 ② O ₃ ：2.5 ppm、60分、曝露終了0/5/18/24時間後	・O ₃ 曝露によりBALF中のアルデヒド量が増加した。
Inoue <i>et al.</i> (2000)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、450-550g	・対照群 ・NOS阻害剤投与群 ・O ₃ 曝露群 ・NOS阻害剤投与+O ₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3.0 ppm 時間：2時間 観察：曝露終了0/5時間後	・曝露終了少なくとも5時間後まで、気道性、BALF中の好中球数、硝酸+亜硝酸量、肺組織のIL-8 mRNA発現量の増加がみられた。 ・NOS阻害剤が、O ₃ 曝露5時間後の気道過敏性と好中球蓄積を抑制することから、O ₃ 誘発性の気道の炎症、過敏性はNOS阻害剤によって持続的に抑制できることが示唆された。
Ishii <i>et al.</i> (2000a)	SD ラット、雄、齢数不明、225-250g	・エブセレン投与+清浄空気曝露群 ・エブセレン投与+O ₃ 曝露群 ・溶媒投与+清浄空気曝露群 ・溶媒投与+O ₃ 曝露群 n=4 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：4時間 観察：曝露終了18時間後	・エブセレン投与群ではO ₃ 曝露終了18時間後にBALF中のアルブミン濃度と好中球数の減少が示され、肺の炎症が低減された。 ・エブセレンによるマクロファージでのiNOSの発現の変化はみられなかったが、ニトロチロシンの肺での発現は明らかに抑制され、エブセレンがO ₃ 誘発した肺炎症期にペルオキシ亜硝酸を除去する可能性が示唆された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・エブセレンの投与により Cu,Zn SOD と Mn SOD の mRNA の肺組織での発現が増加した。これらの酵素も低濃度のスーパーオキシドによるペルオキシ亜硝酸の形成を減少させることに寄与するかもしれない。 ・エブセレンはオキシダントと関連する炎症プロセス調節により、O₃による急性肺傷害を防御すると考えられる。
Johnston <i>et al.</i> (2000b)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ NO₂ 15/30 ppm; 4/24 時間曝露群/対照群 ・ O₃ 1.0/ 2.5 ppm; 4/24 時間曝露群/対照群 n=3 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1.0/2.5 ppm 時間：4/24 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃、NO₂ の 4 時間及び 24 時間の曝露の後、メタロチオネイン、HO-1、iNOS の上昇がみられた。 ・ O₃、NO₂ の曝露により、MIP-1α、MIP-2、IL-6 の mRNA の増加がみられ、これらの増加と曝露時間や曝露濃度との関連がみられた。
Wiester <i>et al.</i> (2000)	CD-1 マウス、雄、12-14 週齢	① <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ 空気+O₃ 曝露群 ・ O₃+O₃ 曝露群 n=10 匹/群 ② <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 試験①：0.0/0.25 ppm、6 時間/日×10 日間曝露後に 10 日間回復（※12 時間後に 1.0 ppm の O ₃ で 6 時間曝露し、適応について評価） 試験②：0.0/0.5/1.0 ppm×5 日間曝露 観察：曝露開始から最大 20 日目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 実験 1 では、毎日の O₃ 曝露により、BALF 中の AA（アスコルビン酸）は 3 日目までに増加し、回復期間においても十分に上昇したままであった。 ・ また、O₃ で曝露したマウスでは、非曝露群と比較して O₃ 曝露への適応性がみられた。 ・ 実験 2 では、1.0 ppm の O₃ 曝露は、体重減少および BALF の変化引き起こしたが、適応や AA の増加はみられなかった。
Cohen <i>et al.</i> (2001)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×5 日/週×1/3 週間 観察：曝露終了 1 日後 Listeria 菌投与または曝露終了(菌非投与)の 1/48/72/96 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 菌感染後の体調不良指標（息遣い、体のふるえ、目脂、下痢、鼻水）の悪化、菌クリアランス能低下は、O₃ の 1 週間曝露で濃度依存的にみられたが、3 週間曝露では観察されなかった。 ・ O₃ の 1 週間曝露では 0.1 ppm で、3 週間曝露では 0.3 ppm で BALF 中の IL-1α、TNF-α、IFN-γ 産生量の上昇がみられた。 ・ IFN-γ 存在下での H₂O₂ 産生は、O₃ 曝露による抑制がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Kleeberger <i>et al.</i> (2001b)	C57BL/6J マウス (NOS 欠損、野生型)、C3H/HeJ マウス、C3H/HeOuJ マウス、雄、6-8 週齢、20-25g	<p>① C57BL/6J マウス(72 時間 曝露のみ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露+L-NMMA 処理群 ・ O₃ 曝露+溶媒処理群 ・ ろ過空気曝露+L-NMMA 処理群 ・ ろ過空気曝露+溶媒処理群 <p>② C57BL/6J 野生型、NOS 欠損マウス各々について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 <p>③ C3H/HeJ マウス、C3H/HeOuJ マウス各々について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 <p>n=4-8 匹/群</p>	<p>方法：吸入</p> <p>パターン：連続</p> <p>濃度：0.3 ppm</p> <p>時間： C57BL/6J マウス：48/72 時間 C3H/HeJ マウス,C3H/HeOuJ マウス：1.5/3/6/24/48/72 時間</p> <p>観察：曝露終了直後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ によって誘導される BALF 中の平均タンパク質量（肺透過性のマーカー）が溶媒対照マウスと比較して低下した。 ・ O₃ 72 時間曝露後の BALF 中タンパク質は、NOS 欠損マウスでは野性型マウスと比較して 50%少なかったが、多形核白血球数は両マウス間に差はなかった。 ・ C3H/HeJ マウス(O₃ 低感受性)において、O₃ 曝露により NOS2 及び TLR4 の mRNA 量は C3H/HeOuJ マウス(O₃ 高感受性)と比較して減少したが、両系統のマウスにおける O₃ 曝露後の mRNA 量は相関していた。
Long <i>et al.</i> (2001)	Syrian Golden ハムスター、雄、4-18 月齢、114-190g	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気群 ・ ろ過空気群+回し車あり ・ O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露群+回し車あり <p>n=6-10 匹/群</p>	<p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度×時間： ①0.12/1.0/3.0 ppm×6 時間 ②1.0 ppm×運動中の 1 時間</p> <p>観察：曝露終了時</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1.0 または 3.0 ppm O₃ で 6 時間曝露すると、急性炎症の指標である BALF 好中球数の増加、ならびに BALF F2-イソプロスタンの上昇がもたらされた。 ・ O₃ の高用量曝露は BALF の尿酸塩量の上昇および血漿のアスコルビン酸量の低下を引き起こしたが、1.0 ppm O₃ は BALF または血漿抗酸化剤レベルに影響を及ぼさなかった。 ・ 0.12 ppm の O₃ への曝露は、BALF の好中球または F2-イソプロスタタン、BALF および血漿の抗酸化物質に影響を与えなかった。 ・ 運動中のハムスターへの O₃ 曝露が F2-イソプロスタタンおよび抗酸化物質に及ぼす影響を調べたところ、ラダーミルでの 1 時間の運動中に 1.0 ppm O₃ に曝露すると、BALF レベルの F2-イソプロスタタンが増加するが、BALF 好中球または BALF および血漿抗酸化物質には効果がないことを見出した。
Cohen <i>et al.</i> (2002)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 <p>匹数不明</p>	<p>方法：全身吸入</p> <p>パターン：反復</p> <p>濃度：0.1/ 0.3 ppm</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.1 ppmO₃ の 1 週間曝露は、自然免疫の <i>Listeria</i> 菌感染抵抗性に影響し、0.3 ppmO₃ の 1 週間曝露は自然免疫、獲得免疫での <i>Listeria</i> 感染抵抗性に影響し、3 週間曝露でも影響がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：4時間/日×5日/週×1/3週間 観察： ・クリアランス：曝露終了1日後 Listeria 菌投与し 48/96時間後 ・リンパ球：曝露終了の24時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・自然免疫と獲得免疫では、O₃曝露の期間、濃度でそれぞれ異なる反応パターンを示した。 ・リンパ球増殖反応は、0.1 ppm O₃の1週間曝露で ConA 刺激に対する反応増加が顕著であった。 ・細胞表面マーカーについては、0.1 ppm の3週間曝露で CD25 陽性細胞(IL-2受容体)が上昇した。 ・Zymosan 刺激実験で、O₃の1週間曝露によって肺胞マクロファージからの・O₂-産生は増加し、H₂O₂産生は抑制されたが、3週間曝露では影響がみられなかった。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2002)	C57BL6X129 マウス (iNOS 欠損)、B6J129SV F2 (野生型)、雌、8-16 週齢、	iNOS 欠損マウス、野生型マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 ・対照群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3時間 観察：曝露終了後 24/48/72 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・野生型マウスにおいて、BALF 中のタンパク質と細胞は O₃曝露 24-48 時間後をピークに時間依存的に上昇した。一方、iNOS 欠損マウスは O₃による炎症と組織傷害から防御された。 ・O₃曝露した野生型マウス由来の肺胞マクロファージでは、NO、ペルオキシ亜硝酸の産生が曝露 24-48 時間後をピークに時間依存的に上昇し、72 時間後までには対照レベルに向けて減少を始めた。また、スーパーオキシドアニオンと PGE2 の産生も上昇した。一方、iNOS 欠損マウス由来の肺胞マクロファージは O₃曝露によっても反応性中間体であるペルオキシ亜硝酸の産生はみられなかった。
Kenyon <i>et al.</i> (2002)	C57BL/6Ai マウス (iNOS 欠損)、C57BL/6J マウス (野生型)、性別不明、週齢不明	野生型マウス、iNOS 欠損マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・O₃曝露群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1.0 ppm 時間：夜間 8 時間/日×3 日間 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露により BALF 中のタンパク質、MIP-2、MMP-9、好中球数が野生型、iNOS 欠損の両マウスで増加したが、iNOS 欠損マウスでは野生型マウスよりも増加した。 ・肺組織中の 3-ニトロクロシン量は、O₃曝露で野生型、iNOS 欠損の両マウスとも増加傾向にあった。 ・iNOS 欠損マウスでは BALF 中の亜硝酸塩や硝酸塩の濃度は、対照群と O₃曝露群で差がなかった。
Kirschvink <i>et al.</i> (2002)	Holstein Friesian ウシ、性別不明、4 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.75 ppm 時間：12 時間/日×7 日間連続曝露	<ul style="list-style-type: none"> ・D1 において動的肺コンプライアンスおよび動脈血酸素分圧は低下し、肺水腫が肺機能を損なわせた。 ・BAL 好中球割合は D1 で増加し、D3 および D7 で徐々に減少したが、D0 より上昇していた。 ・BAL 総タンパク質は D1 で増加し、徐々に減少した。 ・8-Epi-PGF2α は D1 で増加し、D7 まで徐々に減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			<p>観察：肺機能検査、気管支肺胞洗浄（BAL）採取を、曝露前（D0）、1日目(D1)、3日目(D3)、7日目(D7)の曝露終了2時間後に実施</p> <p>※O₃曝露群のみであり対照群（空気曝露群）がない</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・グルタチオンはD3で増加し、D3およびD7でベースラインに戻った。 ・尿酸はD1で10倍に増加し、D3では6倍、D7でも上昇を維持していたが、D7でベースラインに戻った。
Laskin <i>et al.</i> (2002)	C57BL6x129 マウス (iNOS 欠損、NF-κB p50 欠損)、C57BL6xCBA/J マウス (CU、Zn SOD 過剰発現)、系統不明 (野生型)、雌、8-16 週齢	各マウスについて ・ O ₃ 曝露群 ・ 純粋空気曝露群 匹数不明	<p>方法：全身吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.8 ppm</p> <p>時間：3 時間</p> <p>観察：曝露終了 0/3/6/24/48 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により肺胞マクロファージの iNOS、NO、ペルオキシ亜硝酸産生は増加するが、iNOS 欠損マウス及び CU, Zn SOD 過剰発現マウスではこの影響はみられなかった。 ・ iNOS 欠損マウス及び CU, Zn SOD 過剰発現マウスでは BALF 中のタンパク質量を指標とした O₃ の毒性もみられなかった。 ・ iNOS 遺伝子の promoter/enhancer 部位に NF-κB と STAT-1 の結合部位があり、O₃ 曝露によって、この NF-κB の急速かつ持続的な活性化がみられた。PI3K、PKB は NF-κB の活性を調節しているが、これらについても O₃ に曝露したマウスから採取した肺胞マクロファージにおける増加がみられた。O₃ 曝露した NF-κB p50 欠損マウスから採取した肺胞マクロファージでは、このような反応性中間体の産生がみられず、O₃ 毒性から防御されていたことから、肺傷害における NF-κB シグナル情報伝達経路が重要であることが示された。 ・ O₃ 曝露により肺胞マクロファージにおける STAT-1 活性や発現が上昇していることが示された。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2004a)	C57/Sv129 マウス (NF-κB p50 欠損)、B6J129SVF2 マウス (野生型)、雌、齢数不明	各系統マウスについて ・ 空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	<p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.8 ppm</p> <p>時間：3 時間</p> <p>観察：肺胞マクロファージ：曝露 0-48 時間後、その他：曝露 48 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、WT マウスでは以下の現象がみられた。 ・ 肺胞マクロファージにおける NF-κB 結合活性が急速に増加し、6-12 時間でピークに達した。 ・ 肺胞マクロファージにおいて C/EBP、NO、TNF-α の産生が増加した。 ・ 肺胞マクロファージにおいて IL-10 の発現が減少した。 ・ 組織損傷のマーカである気管支肺胞洗浄中タンパク質量が増加した。 ・ これらの結果はいずれも NF-κB p50 KO マウスではみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2004b)	C57BL/6×CBAJ マウス (Cu/Zn-SOD 過剰発現マウス)、C57BL/6 マウス (野生型)、雌、8-16 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=6-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後最大 72 時間まで肺胞洗浄液中成分、肺損傷、肺胞マクロファージにおける NOSII ホスホリパーゼ A2、TNF- α 発現、NF- κ B 発現について評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウスを O₃ に曝露させると、ろ過空気群と比較して気管支肺胞洗浄液中のタンパク質が増加し、24～48 時間後に最大となった。 ・ また、4-ヒドロキシアルケナールの増加、肺マクロファージ数の増加がみられた。 ・ 対照的に、気管支肺胞洗浄液のタンパク質、マクロファージ数および 4-ヒドロキシアルケナールは、O₃ 処理 SOD+/+マウスにおいて、ろ過空気処理 SOD+/+マウスと同程度であった。 ・ SOD+/+マウスではペルオキシ亜硝酸媒介性の肺損傷はみられず、O₃ 毒性への耐性を示していた。 ・ 野生型マウスの肺胞マクロファージは、O₃ 曝露後に NO の量を増加させ (データなし)、ろ過空気処理野生型マウスと比較して、iNOS、ホスホリパーゼ A2 を増加させ、TNF-α の発現を増加させた。 ・ これは SOD+/+マウスではみられなかった。 ・ また、SOD+/+マウスでは、野生型マウスでみられた O₃ による IL-10 の減少はみられなかった。 ・ 野生型マウスでは、O₃ の吸入により、炎症性遺伝子活性を調節する NF-κB が活性化されたが、この応答は SOD+/+マウスでは大幅に減少した。
Valacchi <i>et al.</i> (2004)	SKH-1 ヘアレスマウス、性別不明、7-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 環境大気曝露群 ・ 0.8 ppm O₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：6 時間/日×連続 6 日間 観察：曝露 6 日後、体重のみ毎日、	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群では体重減少、肺や血漿中の α-トコフェノールの減少、皮膚と肺の HO-1、COX-2、PCNA の誘発がみられた。肺と皮膚の COX-2 と PCNA は同程度の上方制御を示したが、HO-1 は肺で 2 倍の誘発、皮膚では 7 倍の誘発であった。NF-κB の活性も誘導された。 ・ 環境大気曝露群と比較して O₃ 曝露群では皮膚の K10 が増加した。
Deaton <i>et al.</i> (2005)	ウマ 対照群：サラブレッド(5)、ウェルシュ・マウンテン・ポニー(2)：去勢馬(2)、雌馬(4) 気道閉塞寛解群：サラブレッド(3)、雑種(4)：去勢馬(6)、雌馬(1)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ n=7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：2 時間 濃度：0.8 ppm 観察：曝露後 6, 72 時間に BALF 及び血液の採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインでは、気管支肺胞洗浄液 (BALF) のアスコルビン酸濃度は、RAO に罹患した馬の方が対照群よりも低かった。 ・ O₃ 曝露は、曝露 6 時間後時点ではアスコルビン酸よりもグルタチオンを優先的に酸化していた。 ・ 健康な馬および RAO に罹患した馬ともに、O₃ 曝露後に BALF グルタチオンの酸化がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 全体として、RAOに罹患した馬は、健康な馬と比較して、O₃曝露後の酸化ストレスの増強を示さず、O₃はどちらのグループにおいても気道炎症は誘発しなかった。
Jang <i>et al.</i> (2005)	BALB/c マウス、雄、5-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：0.12/0.5/1/2 ppm 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> 肺ホモジネートの MDA 量は 2 ppm O₃曝露により上昇した。BALF 中の尿酸と γ-トコフェロールも O₃曝露により上昇した。 Penh も O₃濃度依存的に増加した。 BALF 中の好中球の割合は、ろ過空気群および 0.12 ppm 曝露群と比較して、2 ppm 曝露群において増加し、アスコルビン酸量は γ-トコフェロール量と相関性があった。
Kenyon <i>et al.</i> (2006)	C57BL/6 マウス (NOS2 欠損ホモ、NOS2 ヘテロ、野生型)、性別不明、6 週齢、16-20g、相互の骨髄移植モデル	NOS2+/+, NOS2-/-, NOS2+/-, NOS2-/+の各々について <ul style="list-style-type: none"> O₃曝露群 対照群 n=4-19 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：1.00 ppm 時間：8 時間 (0:00-8:00) /日 ×連続 3 日 観察：曝露終了 1-3 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露により、iNOS 欠損マウスでは非欠損マウスと比較して BALF 中総細胞数増加と血漿中のスルフヒドリル基を持つタンパク質の減少がより顕著だった。
Kooter <i>et al.</i> (2007)	C57BL/6J (Csb 欠損、Csb ヘテロ)、雄雌、10-14 週齢、20-30g	<ul style="list-style-type: none"> Csb ヘテロ欠損清浄空気曝露群 Csb ヘテロ欠損 O₃曝露群 Csb ホモ欠損清浄空気曝露群 Csb ホモ欠損 O₃曝露群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：8 時間 観察：曝露 4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> BALF の分析では O₃曝露後の TNF-α が、Csb ホモ欠損マウスにおいてヘテロ欠損マウスよりも多かった。 O₃による病理学的変化は両マウスでみられた。 遺伝子については、Csb ホモ欠損マウスではヘテロ欠損マウスよりも影響を受けた遺伝子が少なく、発現比も小さい傾向がみられたが、O₃への反応の感受性に差はなかった。
Stagos <i>et al.</i> (2007)	肺胞蛋白症患者 (6 名) 由来 surfactant protein-A (SP-A)	<ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃曝露群 O₃+植物ポリフェノール群 実験：トリプリケイト×3 回	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露による SP-A の酸化は、植物ポリフェノール (epicatechin、catechin、rutin、gallic acid、protocatechuic acid、caffeine、coumaric acid) の存在化で軽度抑制された。
Wang <i>et al.</i> (2007)	ICR マウス、雄、3 月齢、O ₃ 曝露による肺傷害モデルマウス	<ul style="list-style-type: none"> 正常マウス対照群 肺傷害モデルマウスフェルラ酸 0/25/50/100 mg/kg 投与群 	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：1.9 mg/m ³ 時間：7 日	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露により肺上皮細胞の膜質脂肪微小粘度は増加し、クロマチンのゆがみ、ミトコンドリアの破壊、溶解等、超微細構造が変化した。 フェルラ酸投与群では微小粘度は対照群に近づき、肺傷害は O₃曝露群よりも軽度で、上皮の形態学的構造も正常だった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=20 匹/群	観察：フェルラ酸投与の1時間後 (O ₃ 曝露は肺傷害モデルを作成するために曝露)	・フェルラ酸 Na は、O ₃ によって低下した SOD、グルタチオンペルオキシダーゼの活性を上昇させた。また、フェルラ酸 Na は高濃度では低濃度よりも SOD、グルタチオンペルオキシダーゼの上昇を促進し、O ₃ による肺上皮細胞への傷害を抑制した。
Inoue <i>et al.</i> (2008)	C57BL/6 マウス (メタロチオネイン(MT)欠損、野生型)、性別不明、年齢不明	野生型、MT 欠損マウス各々について ・清浄空気群 ・O ₃ 曝露群 n=8-27 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.3 ppm 時間：65 時間 観察：曝露終了直後	・MT 欠損により、肺における炎症や血管透過性の亢進が増悪した。 ・MT 欠損マウスにおいて、O ₃ 曝露による BALF 中の IL-6 遺伝子の発現が、野生型と比較し増加したが、IL-1 β 、KC、エオタキシンについては野生型と MT 欠損マウスで同程度であった。 ・肺組織において酸化ストレスの指標となる HO-1、iNOS、8-oxo-dG、ニトロチロシンは O ₃ 曝露した MT 欠損マウスで野生型よりも高かった。
Voynow <i>et al.</i> (2009)	C57BL/6J マウス (NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ1(NQO1)欠損、野生型)、雄、6-8 週齢、	野生型マウス、NQO1 欠損マウスそれぞれについて ・O ₃ 非曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=5-6 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/6/12/24/48 時間	・野生型マウスと比較し、NQO1 欠損マウスは O ₃ 曝露時に誘導される気道抵抗性、好中球性炎症、F2 イソプロスタナンや KC の増加が抑制され、O ₃ に対して耐性を示した。
Chhabra <i>et al.</i> (2010)	Hartley モルモット、雄、年齢不明、250-400 g	・OVA 感作群 ・OVA 感作+O ₃ 曝露群 ・OVA 感作+O ₃ 曝露+ビタミン C・E 投与群 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12 ppm 時間：2 時間/日×7 日/週×4 週 観察：曝露 24 時間後	・OVA 感作のみの群に比べ、OVA 感作+O ₃ 曝露群で AHR・EAR・LAR・スーパーオキシドアニオン産生が増加し、細胞質 MDA 量も上昇、赤血球 SOD 活性は低下した。 ・ビタミン C・E を食事補給したところ、O ₃ 曝露による OVA の気道抵抗性は改善した。
Johansson <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6J マウス (Gclm 欠損、野生型)、性別不明、3 月齢	各系統のマウスについて ・清浄空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=4-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：48 時間 濃度：0.3 ppm 観察：曝露直後	・O ₃ 曝露により BALF 中総タンパク濃度と好中球数は著しく増加したが、野生型よりも Gclm ^{-/-} で変化が少なく、肺の透過性亢進は進んでいなかった。 ・肺組織および BALF 中酸化物量は O ₃ 曝露により増加した。 ・O ₃ 曝露による抗酸化酵素 mRNA 量は野生型よりも Gclm ^{-/-} でより増加していた。 ・Gclm ^{-/-} マウスでは抗酸化防御が代償的に増強され O ₃ 誘導性肺傷害への抵抗力が向上したものと考えられた。
Vasu <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (α トコフェロール転写タンパク (ATTP) 欠損、野生型)、雄、4 週齢	各系統のマウスについて ・清浄空気曝露群 ・O ₃ 曝露群	方法：吸入 パターン：反復 時間：6 時間/日×連続 3 日間	・ATTP ^{+/+} と ATTP ^{-/-} マウスの血漿、肝臓、肺組織の AT を比較すると、ATTP ^{-/-} は 10-20 倍低い。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	のマウスを 35 IU/kg 酢酸トコフェロールを添加した標準食によって 8-12 週間飼育し、12-14 週齢で O ₃ を曝露	n=4-6 匹/群	濃度：0.5 ppm 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露によって ATTP+/+ の血漿、肝臓、肺の AT は激減し、ATTP-/- は肝臓の AT だけが低下。 • O₃ 曝露で BALF 中の総タンパクと細胞数は増加したが、ATTP-/- の細胞数増加が著しかった。 • O₃ 曝露により肺での発現が変化した遺伝子は、ATTP+/+ で 99 遺伝子、ATTP-/- マウスで 52 遺伝子、うち 22 遺伝子が共通していた。 • O₃ 曝露によって細胞増殖や DNA 修復、炎症-免疫反応に関する遺伝子のアップレギュレーションがみられた。 • O₃ 曝露に敏感に反応する Timp1、Areg、Birc5、Tnc mRNA 発現は AT 量に依存して影響がみられた。
Kadiiska <i>et al.</i> (2011)	F344 ラット、雄、齢数不明、260-280 g	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.0/5.0 ppm 時間：2 時間 観察：曝露 2/7/16 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により肺胞のクララ細胞の変性や上皮組織における細胞の剥離がみられた。 • 細胞質アスコルビン酸濃度は 5 ppm の O₃ 曝露から 2 時間後の結果のみ低下したが、16 時間後には回復した。 • BALF 中のアスコルビン酸濃度は 5 ppm の O₃ 曝露後 2、7 時間で低下し、16 時間には回復していた。2 ppm の O₃ 曝露群では全ての時点においてアスコルビン酸濃度に変動はなかった。 • トコフェロール、トコール、GSH/GSSG、Cys/CySS に変動はみられなかった。 • 尿酸は 2 ppm 曝露後 2 時間と 5 ppm 曝露後 7 時間に増加していたが、これは O₃ により肺胞毛細血管の透過性が増し、血漿が集積したためと考えられた。 • 血清中の抗酸化物質の測定は O₃ 曝露による酸化ダメージ指標としては精度が低く、<i>in vivo</i> での O₃ による酸化ダメージの評価には有用ではないと結論付けた。
Martinez-Campos <i>et al.</i> (2012)	WIS ラット、雄、10 週齢、230-250 g	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露+静止群 • O₃ 曝露+静止群 • ろ過空気曝露+運動群 • O₃ 曝露+運動群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：4 時間/日×2 週間 観察：曝露 1 時間後、90 分泳がせ、その後観察	<ul style="list-style-type: none"> • カルボニルはいずれの群でも変化しなかった。O₃ による酸化ストレスは、NO_x と SOD 活性の低下、8-イソプロスタンとマロンジアルデヒドの増加によって示された。 • 運動は O₃ による影響を抑制したが、SOD については運動による低下もみられた。ただし静止+O₃ 曝露群ではより大きな低下がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Yanagisawa <i>et al.</i> (2012)	C57BL/6J マウス (Prx1 欠損、野生型)、雄、18 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=4-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：6 時間 観察：曝露から 18 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取した。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 吸入は、0 時間と 4 時間後にそれぞれ、両方の肺で同程度に転写因子である核因子-赤血球 2 関連因子 2 (Nrf2) を活性化させ、酸化ストレスの典型的なマーカーであるヘムオキシゲナーゼ-1 mRNA を増加させた。 ・ O₃ 曝露による肺への好中球の浸潤の減少と、気管支肺胞洗浄液における IL-6 やケラチノサイト化学誘引物質などの炎症誘発性メディエーターの産生の抑制の程度から判断すると、WT マウスと比較して Prx1^{-/-} マウスにおいて誘発された肺炎症は軽度であった。
Cho <i>et al.</i> (2013)	ICR マウス (Nrf2 欠損マウス、野生型マウス)、性別不明、週齢不明	各系統について <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/連続 濃度および時間： ①0.3 ppm の O ₃ を 6/24/48/72 時間曝露 ② 2 ppm の O ₃ を 3 時間曝露後、室内空気で 3/6/24 時間回復 観察：曝露終了後 3/6/24/48/72 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウスでは、急性および亜急性で O₃ を曝露させた際、肺ホモジネート中の Nrf2 mRNA の発現が増加した。 ・ また急性および亜急性で O₃ を曝露させた際、Nrf2 (-/-) マウスでは Nrf2 (+/+) マウスよりも、①BALF 中の乳酸脱水素酵素レベル、好中球数、リンパ球数、上皮細胞数、総タンパク質数が増加した。②BALF 中の Muc5AC タンパク質をより増加させた。③肺ホモジネート中の脂質過酸化とタンパク質の酸化を増加させたが、BALF 中の GSH の増加が抑制された。④肺ホモジネート中の GPx2 mRNA、HO-1 mRNA、NQO1 mRNA の増加が抑制された。
Kummarapuru <i>et al.</i> (2013)	①C57BL/6J マウス (NQO1 欠損、野生型)、雄、6-8 週齢 ②ヒト気管支上皮細胞 (NHBE 細胞)、初代培養	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 マウス：n=13-14 匹/群	方法：吸入 (マウス) パターン：単回 濃度：マウス：1 ppm、細胞：0.4 ppm 時間：マウス：3 時間、細胞：0.5-5 時間 観察：マウス：曝露から 24 時間後に肺組織を採取。細胞：曝露直後に total RNA・細胞溶解タンパク質を抽出、培地を回収した。	<ul style="list-style-type: none"> ・ NQO1-null マウスではコンジェニック野生型マウスと比較して、ベースラインと O₃ 曝露後の両方で、J2-イソプロスタノールおよび A2-イソプロスタノールの前駆体である D2-イソプロスタノールおよび E2-イソプロスタノールの肺組織レベルが高かった。 ・ 正常なヒト気管支上皮細胞の初代培養において、A2-イソプロスタノールは O₃ により誘導される NF-κB 活性化と IL-8 調節を阻害した。また、A2-イソプロスタノールは O₃ の存在下で IKK の活性ドメイン Cy179 を共有結合的に修飾していた。
Theis <i>et al.</i> (2014)	SD ラット、雄、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中の肝臓由来酵素の測定は、5 日間の O₃ 曝露が肝細胞死を引き起こさないことを示した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			<p>時間：8時間/日×5日間 観察：曝露終了後1時間以内</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓におけるプロテオーム解析および質量分析では、O₃曝露後に顕著に増減した10種の肝臓由来タンパク質が同定され、これらにはいくつかのストレス応答性タンパク質が含まれていた。 ・O₃吸入により、Glucose-regulated protein78 および protein disulfide isomerase は増加したが、glutathione S-transferase mu1 は減少した。 ・対照的に、肝臓におけるストレス応答タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ-1 またはシトクロム P450 2E1 および 2B については変化は検出されなかった。
Wang <i>et al.</i> (2015)	WIS ラット、雄、齢数不明、150-180 g	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ + PM_{2.5} 曝露群 ・O₃ + 生理食塩水群 ・ろ過空気 + PM_{2.5} 曝露群 ・ろ過空気 + 生理食塩水群 n=6 匹/群	<p>パターン：反復 時間：2回/1週間×3週間 (計6回) 観察：曝露24時間後 <O₃> 方法：吸入 濃度：0.8 ppm 時間：4時間 <PM_{2.5}> 方法：滅菌生理食塩水による気管内点滴投与 濃度：0/0.2/0.8/3.2 mg (累積投与量 1.2/4.8/19.2 mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・PM_{2.5} 曝露群の BALF における総細胞数は対照群よりも高かった (p<0.05)。 ・PM_{2.5} 注入は、腫瘍壊死因子 α (TNF-α)、IL-6、乳酸デヒドロゲナーゼおよび BALF の総タンパク質の用量依存増加傾向を引き起こした。 ・O₃ 単独での曝露は、上記の肺傷害指標のうち TNF-α のみ変化を引き起こした。 ・O₃ 曝露は、ラット肺における PM_{2.5} 誘発性の炎症性変化および病理学的変化を増強した。 ・O₃ 曝露の有無にかかわらず、PM_{2.5} 曝露ラットでは、対照群と比較して肺における SOD および GSH-Px 活性が減少した。
Miller <i>et al.</i> (2016a)	WKY ラット、雄、12-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・両側副腎摘出術 (DEMED) 群 ・両側副腎全摘出術 (ADREX) 群 ・偽手術 (SHAM) 群 に対してそれぞれ対照または O ₃ を曝露 n=4-6 匹/群	<p>方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：4時間/日×1日または2日 観察：曝露直後に血液、肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・循環アドレナリン量は、SHAM と比較して DEMED および ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 ・コルチコステロンは、DEMED ラットでは低くなる傾向があり、ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 ・空気曝露した副腎摘出術ラットは、代謝物と肺毒性パラメータに中程度の変化を引き起こした。 ・O₃ 誘発性高血糖および耐糖能異常は、DEMED ラットで著しく弱められ、ADREX ラットではほぼ完全に逆転した。 ・O₃ は SHAM において循環エピネフリンおよび循環コルチコステロンを増加させたが、DEMED または ADREX ラットでは増加させなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 遊離脂肪酸 (P = .15) と分岐鎖アミノ酸は、SHAM では O₃ 曝露後に増加したが、DEMED または ADREX ラットでは増加しなかった。 肺の毎分呼吸量は手術や O₃ の影響を受けなかったが、O₃ に誘導された努力呼吸は ADREX ラットにおいて明白ではなかった。 O₃ 曝露による Penh の増加は、ADREX マウスにおいて SHAM と比較して抑制された。 O₃ による肺タンパク質漏出および好中球性炎症の増加は、DEMED および ADREX ラットで著しく減少した (ADREX > DEMED)。 SHAM における循環白血球の O₃ を介した減少は、DEMED および ADREX ラットではみられなかった。
Zhu <i>et al.</i> (2016)	BALB/c マウス、雄、5-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 VE 群 VE+O₃ 群 n=5 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、VE：腹腔内注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.1/0.5/1.0 ppm、VE：100 mg/kg 時間：3 時間/日×7 日 観察：7 日間曝露し、8 日目に 4 時間または 24 時間後に肺組織および血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> 免疫学的バイオマーカーおよび炎症性バイオマーカー (総免疫グロブリン (Ig)E および Th サイトカイン)、組織病理学的検査および AHR 評価の結果、高濃度 O₃(>0.5 ppm)がマウスの炎症および肺損傷、AHR の亢進を誘導し、さらにこの誘導は VE の同時投与によって相殺される可能性を示唆した。 Nrf2 の発現を増強させ抗酸化遺伝子 HO-1 および NQO1 を増加させる抗酸化剤である VE が、酸化ストレスのレベルを低下させ、O₃ 誘発性肺損傷を軽減できることも示された。
Dye <i>et al.</i> (2017)	F344 ラット、SD ラット、WIS ラット、雄雌、生後 14/21/28 日	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=7-16 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：2 時間 観察：曝露直後に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> PND14-28 の空気曝露群では、特に離乳後の群において、尿酸値などの一部のパラメータは変化せず、スーパーオキシドジスムターゼなどの一部は減少し、その他グルタチオンリサイクル酵素などは増加した。 肺の総グルタチオン量は F344 および SD では減少したが、WIS では比較的变化しなかった。 O₃ 曝露後のデータは、以下のことを示唆していた。最も若いラット (PND14) が最も悪影響を受けた。SD および WIS の新生児、特に雌は、同じ日齢の雄よりも O₃ の影響を受けやすい。F344 の新生児 (雌と雄) は、F344 の成熟個体とは異なり、酸化性肺傷害の影響を受けにくい。
Yonchuk <i>et al.</i> (2017)	①ヒト気管支上皮細胞 ②C57BL/6J マウス、性別不明、齢数不明、25-30 g	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 O₃+PSTC 曝露群 	マウス 方法：鼻部吸入 パターン：反復	<ul style="list-style-type: none"> ヒト気管支上皮細胞において、Nrf2 活性化剤である 3-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (PSTC)は、Nrf2 依存的に、Nrf2 核移行、Nrf2 調節遺伝子発現、および NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	③Han Wistar (WIS)ラット、性別不明、齢数不明、290-370 g	マウス：n=7-9 匹/群 ラット：n=5-9 匹/群	濃度：4%タバコ煙 時間：2 時間/日×3 日間 観察：マウス：曝露後に肺組織を採取 ラット 方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露の 24 時間前に化合物を単回経口投与。暴露 15 分後に BALF を回収	1(NQO1)酵素活性、ヘムオキシゲナーゼ-1 タンパク質発現の誘導を含む下流シグナルを誘導した。 ・ PSTC は酸化剤(<i>tert-butyl hydroperoxide</i>)によって誘発されたグルタチオンの欠乏を回復した。 ・ <i>in vivo</i> において、PSTC を投与したネズミの肺では、Nrf2 標的遺伝子の発現、NQO1 酵素活性の誘導、および酸化剤 (O ₃) により誘導されるグルタチオン減少の回復が誘導された。 ・ 疾患条件下、慢性閉塞性肺疾患の患者に由来するヒト気管支上皮細胞およびタバコの煙にさらされたマウスの肺において、PSTC は Nrf2 標的遺伝子の発現を誘導した。また、タバコ煙によって誘発された肺の炎症については用量依存的な抑制がみられた。 ・ バルドキソロンメチルおよびスルフォラファンとは対照的に、PSTC は、ヒト細胞において IL-1β 誘導 NF-κB 核移行またはインスリン誘導 S6 リン酸化を阻害せず、この化合物の標的活性を明確にした。
Holze <i>et al.</i> (2018)	①C57BL/6N マウス (Pgam5 欠損)、SV129 マウス (Casp1/11 欠損)、C57BL/6J (Asc 欠損、Nlrp3 欠損、野生型)、性別不明、齢数不明 ②マウス胚線維芽細胞 (13.5 日胚由来)、Hela 細胞	・ O ₃ 曝露群 n=5-42 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：1 時間 観察：曝露から 4 時間または 24 時間後、気管支肺胞洗浄液を採取。	・ ROS 誘発細胞死シグナル伝達は、細胞 ROS センサーと抗酸化因子 KEAP1、ホスファターゼ PGAM5 およびプロアポトーシス因子 AIFM1 との相互作用を伴う。 ・ Pgam5 ^{-/-} マウスにおいて、O ₃ 曝露モデルにおいて肺の炎症および炎症性サイトカインの悪化がみられた。 ・ 同様に、インフルエンザ A ウィルスの攻撃は、ウィルス浸潤の増加、リンパ球性気管支炎、Pgam5 ^{-/-} マウスの生存率の低下につながる。

1.1.5. 呼吸機能

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Currie <i>et al.</i> (1998a)	BALB/c マウス、雄、7 週齢	・ 対照曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=4 匹/群 (全 96 匹)	方法：吸入 パターン：単回 時間：2/4/6/8 時間 濃度：1 ppm 観察：曝露から 24 時間後にプレチスモグラフィによる呼	・ 2 時間の O ₃ 曝露後、呼吸数は 297 +/- 6 から 386 +/- 11 呼吸× min ⁻¹ に増加した (p<0.0001)。 ・ 一呼吸あたりの圧力振幅は減少し (p<0.001)、吸気/呼気時間比が減少した。 ・ BALF 中のリン脂質が増加したものの、CS では肺サーファクタントの機能障害がみられた (p<0.0001)。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			吸機能解析および気管支肺胞洗浄 (BAL) を実施した。	<ul style="list-style-type: none"> 一方、タンパク質も増加しており ($p < 0.0001$)、肺サーファクタントの洗浄処理により、開存性を維持する肺サーファクタントの通常的能力が回復したことから、タンパク質または他の水溶性阻害物質が肺サーファクタントの機能障害を引き起こしていた可能性がある。
Currie <i>et al.</i> (1998b)	BALB/c マウス、雄、7 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群(n=4/群) ・ O₃ 曝露群(2/4/6/8hr)(n=21/群) 全 100 匹	方法：吸入 パターン：単回 時間：0/2/4/6/8 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露直後に全身プレチスモグラフ及び毛細管サーファクトメーターを使用して解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ に曝露しなかった対照マウスの呼吸数は 358 +/- 16 (平均 +/- SE) 呼吸/分であったが、6 時間の曝露後では 202 +/- 10 に減少した。 ・ また呼吸によって引き起こされる平均圧力変化が大幅に減少し、一回換気量が減少したことが示された。 ・ 対照群から得た BALF は試験時間(120 秒)の 88 +/- 2% 気道開存を維持し良好な界面活性剤機能を示したが、O₃ 曝露群から得た BALF は気道開存を維持する能力を失った ($P < 0.0001$)。 ・ BALF の界面活性剤機能の減衰は、対照群 (0.44 +/- 0.04 mg / ml) と比較して、曝露群の BALF 中のタンパク質濃度の増加 (8 時間グループでは 1.46 +/- 0.14 mg / ml) と一致した ($P < 0.0001$)。 ・ 4 時間以上の O₃ 曝露では、曝露が長引くにつれて BALF 中のサーファクタント阻害因子が増加したことが示された。 ・ 肺サーファクタント成分であるリン脂質の BALF 中濃度は、2 または 4 時間の O₃ 曝露により減少した。 ・ BALF 中の細胞の比率に目立った変化はなかったが、好中球数については 6 時間の O₃ 曝露から徐々に増加し、8 時間で差がついた。
Ho and Lee. (1998)	SD ラット、雄、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 全 27 匹から C 線維を摘出し解析 一本の C 繊維で、暴露前、暴露後、回復期などのデータをとっている	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：30 分間 O ₃ 曝露後にカプサイシン刺激、乳酸の投与、肺膨張を実施し、肺迷走神経 C 繊維の応答活性を測定した 観察：曝露終了後 5-70 分間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ への曝露後、動脈血圧、気管圧、C 線維のベースライン活性には変化は生じなかった。 ・ C 繊維にカプサイシンで刺激を与えたところ、O₃ 曝露なしでは変化は生じなかったが、O₃ 曝露後では応答が顕著に増強・延長された。 ・ 増強・延長は、54±6 分後には対照レベルまで戻った。 ・ 低用量の乳酸による肺 C 線維の応答についても、O₃ 曝露により増強された。 ・ O₃ 曝露は、定圧肺膨張に対する C 線維応答を増強した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Kleinman <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、齢数不明、250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露群(低/高濃度) ・ O₃+H₂SO₄ 被覆炭素粒子曝露群(低/高濃度) ・ 対照群 匹数不明	方法：鼻部吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.2/0.4 ppm 時間：4時間/日×1/5日 観察：呼吸パターンは曝露中、その他は曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露、硫酸被覆炭素粒子状物質との複合曝露いずれにおいても、一回換気量の低下、肺炎症、肺胞マクロファージの Fc 受容体結合能の低下がみられた。
Nielsen <i>et al.</i> (1999)	BALB/c マウス、雄、28g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ ホルムアルデヒド曝露群 n=32-96 匹	方法：吸入 パターン：単回 O ₃ 濃度：0.3-4 ppm O ₃ 時間：30分 ホルムアルデヒド濃度：0.2-13 ppm ホルムアルデヒド時間：30分 観察：曝露中 0-10, 11-20, 21-30分	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4 ppm までの濃度では、ホルムアルデヒドは主に上気道の感覚刺激効果を示し、三叉反射からの呼吸数を減少させた。 ・ ホルムアルデヒドの NOEL は約 0.3 ppm であった。 ・ O₃ は BALB/c マウスにおいて急速で浅い呼吸を引き起こし、その後、呼吸数は減少した。 ・ O₃ の NOEL は、30 分間の O₃ 曝露で約 1 ppm であった。
Inoue <i>et al.</i> (2000)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、450-550g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ NOS 阻害剤投与群 ・ O₃ 曝露群 ・ NOS 阻害剤投与+O₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3.0 ppm 時間：2時間 観察：曝露終了 0/5 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露終了少なくとも 5 時間後まで、気道性、BALF 中の好中球数、硝酸+亜硝酸量、肺組織の IL-8 mRNA 発現量の増加がみられた。 ・ NOS 阻害剤が、O₃ 曝露 5 時間後の気道過敏性と好中球蓄積を抑制することから、O₃ 誘発性の気道の炎症、過敏性は NOS 阻害剤によって持続的に抑制できることが示唆された。
Schelegle <i>et al.</i> (2001)	WIS ラット、性別不明、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群(溶媒投与+ろ過空気曝露) ・ 溶媒投与+O₃ 曝露群 ・ カプサイシン処理+ろ過空気曝露群 ・ カプサイシン処理+O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：8時間 観察： <ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸機能：曝露 8 時間+回復期 4 時間観察 ・ 細胞増殖：回復期 16 時間終了後 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 溶媒投与+O₃ 曝露により浅速呼吸がみられた ・ カプサイシン処理+O₃ 曝露では呼吸数が変化しなかった。 ・ 浅速呼吸がみられた溶媒投与+O₃ 曝露では、BrdU 標識密度が左の幹気管支(中間気道)の分岐部から短・長気道までの間に累進的な増加がみられた。 ・ 溶媒投与+O₃ 曝露では、短・長気道が接続する終末細気管支の BrdU 標識密度が同程度であり、近位気道における BrdU 標識密度よりも大きかった。 ・ カプサイシン処理+O₃ 曝露で、長い気道経路から供給される終末気管支に比べ、短い気道経路から供給される終末気管支の BrdU 標識密度を減少させた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Wilkins <i>et al.</i> (2001)	BALB/c マウス、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・イソプレレン群 ・イソプレレン+O₃群 ・イソプレレン+O₃+NO₂の混合物群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：4 ppm、イソプレレン：500 ppm、NO ₂ ：4 ppm 時間：30 分間 観察：被験物質なし 15 分+被験物質あり 30 分+回復期間 15 分における呼吸数測定	<ul style="list-style-type: none"> ・イソプレレンと O₃、またはイソプレレンと O₃ と NO₂ の混合物にマウスを 30 分以上曝露することにより、感覚刺激（平均呼吸数の約 50% の低下）がみられた。 ・曝露開始時点での濃度は、O₃ 約 4 ppm とイソプレレン約 500 ppm および NO₂ 約 4 ppm であった。 ・約 30 秒後の反応混合物中の O₃ 濃度は <0.2 ppm であった。 ・ホルムアルデヒド、ギ酸、酢酸、メタクロレインおよびメチルビニルケトンなどの残留反応物および比較的安定な刺激性生成物では、みられた感覚刺激を部分的にしか説明できないことから、これら以外に 1 つ以上の強い気道刺激物が形成されたことが示唆される。
Schlesinger <i>et al.</i> (2002a)	Hartley モルモット、雄雌、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作なし+清浄空気曝露群 ・OVA 感作なし+O₃曝露群 ・OVA 感作あり+清浄空気曝露群 ・OVA 感作あり+O₃曝露群 ・O₃曝露+同時感作群 雌雄各 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×4 日/週×24 週間 観察：曝露終了翌週/9 週後	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作を行ったモルモットでは O₃ 長期曝露による気道過敏性が増強された。その影響は、曝露開始 4 週後からみられた。 ・気道過敏性の亢進と気道での好酸球性炎症や抗原特異的抗体価等との相関はみられなかった。
Shore <i>et al.</i> (2002)	A/J マウス、雄雌、2/4/8/12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・各濃度 O₃ 曝露群 n=3-42 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：0.3/0.5/1.0/2.0/3.0 ppm 時間：3 時間 観察： <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能：O₃ 曝露前 20 分間測定(ベースライン)、曝露中 20 分間隔で 10 分間測定 ・気道性：曝露前日、曝露終了から 15 分毎に 3 時間 ・BALF：曝露終了 4/24 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> ・2、4、8、12 週齢の A/J マウスに O₃ 曝露すると、体重 1g 当たりの分時換気量は週齢とともに減少した。 ・2 週齢の未成熟マウスでは O₃ による体重あたり分時換気量の減少率が低く、体重で標準化した O₃ の吸入量は成体マウスよりも 3~4 倍多くなった。 ・8 週齢、12 週齢のマウスでは O₃ 曝露量に相関して気道が増加したが、2 週齢と 4 週齢のマウスでは気道過敏性は亢進しなかった。 ・8 週齢マウスでは O₃ 曝露によって、BALF 中の IL-6 と MIP-2 が増加した。 ・気道過敏性の誘導や一部のサイトカインの遊離促進について、成体マウスと比較して若齢マウスの O₃ に対する感受性は小さい。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Schelegle <i>et al.</i> (2003b)	Harlan SD ラット、雄、成獣 (試験機関到着時 70 日齢、馴化期間 1 週間以上)、	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 全 63 匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×5 日間の O ₃ 曝露と 9 日間のろ過空気曝露を最大 4 サイクル実施 観察：各サイクルの第 1/5 日目および第 1/2/4 サイクルの第 14 日目	<ul style="list-style-type: none"> O₃ の反復曝露により、第 1、2、4 サイクル目の曝露 1、2 日目に、浅い呼吸、上皮傷害、間質および管腔内の炎症が示された。 好中球成分、気管のサブスタンス P 放出、および細胞増殖については、曝露エピソードの反復に伴い影響が弱くなり、第 4 サイクル目では影響はみられなかったが、気道における細胞過多および過形成、終末細気管支におけるリモデリングについては、サイクルごとに影響の増加がみられた。
Cremillieux <i>et al.</i> (2008)	SD ラット、雄、5 月齢、 250-300g	<ul style="list-style-type: none"> 対照群(n=5 匹) O₃ 2 日間間欠曝露群(n=3 匹) O₃ 2 日間連続曝露群(n=4 匹) O₃ 6 日間間欠曝露群(n=7 匹) O₃ 6 日間連続曝露群(n=5 匹) n=3-7 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復/連続 濃度：0.5 ppm 時間：12(夜間)/24(連続)時間/日×2/6 日間 観察：曝露終了後 3He を気道に送り込み、肺分布を MRI で調べる	<ul style="list-style-type: none"> 吸気時肺分布像、拡散係数については、O₃ 曝露群と対照群の差はみられなかった。 動的換気像については、3He の肺充填の遅延や不均一な充填として表れる換気欠損がみられ、その発生率は対照群に比較し、O₃ 曝露群で高く、特に 6 日間間欠曝露群で 85% と高率であった。
Groves <i>et al.</i> (2012)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照 (ろ過空気) 群 O₃ 曝露群 n=4-9 匹/群 (本文未記載。グラフ注)	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：0.8 ppm 観察：曝露後 72 時間後に組織学的、疫学組織学的観察を実施。繰り返し回数=3.	<ul style="list-style-type: none"> Sftpd^{-/-} マウスでは O₃ 吸入後に BAL タンパク質および窒素酸化物の増加がみられたが、Sftpd^{+/+} マウスでは観察されなかった。 マクロファージの増加は、Sftpd^{-/-} マウスの BAL 液および組織切片でみられ、これらの細胞は肥大し泡沫状であり活性化されていると考えられ、走化性活性の増加と肺マクロファージにおける iNOS の発現の増加により裏付けられた。 Sftpd^{+/+} および Sftpd^{-/-} マウスの両方で、O₃ 吸入による肺機能低下がみられた。 これらの変化は Sftpd^{+/+} マウスの中枢気道の機構に限定されているが、Sftpd^{-/-} マウスにおける中枢気道および柔細胞の機構についても O₃ 曝露により変容がみられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 最も顕著な変化は、耐性および弾性スペクトルと肺機能のベースライン、そして陽圧ならびに呼吸器圧の変化に対する肺の応答性であった。
Schelegle and Walby (2012)	Brown-Norway ラット、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露+生理食塩水投与群 O₃ 曝露+生理食塩水投与群 ろ過空気曝露+コナヒョウヒダニ抗原感作群 O₃ 曝露+コナヒョウヒダニ抗原感作群 全 113 匹	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：8 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露によって肺抵抗性とアレルギー感受性を著しく高めたが、迷走神経周辺をカプサイシン処理（迷走神経求心路遮断）したラットでは、O₃ 誘導性の肺抵抗性への影響が消失し、さらに O₃ 曝露後にアレルギーを負荷した際の肺抵抗性の増加度も減少していた。 迷走神経を切除したマウスでは、O₃ 誘導性気管支収縮および O₃ 曝露後のアレルギー負荷による気管支収縮が著しく強まった。 本実験で用いた O₃ によるぜん息悪化モデルでは、肺の知覚線維からの入力 が気管支の収縮と弛緩の両方を起こすことが分かった。 C 線維が気管支収縮を惹起し、有髄神経が起こす反射性気管支弛緩と釣り合っており、気道に放出されたメディエーターは気管支収縮を起こす。迷走神経が無傷ならば気管支弛緩反応は優性だが、アレルギー誘導性の気管支弛緩を打ち消すことはできない。
Groves <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6 マウス (Sftpd 欠損、野生型)、雄、8/27/80 週齢	各遺伝子型及び週齢につき <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 肺病変評価：n=5-6 匹/群 肺胞上皮防護機能評価：n=3 匹/群 iNOS 陽性マクロファージ、活性化マクロファージ評価：n=3 匹/群、実験 3 回	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：72 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による影響として、8 週齢 WT マウスでは、O₃ 曝露により活性化されたマクロファージの増加がみられたが、Sftpd^{-/-} マウスでは観察されなかった(WT のデータなし)。 また、WT では O₃ 曝露により、8 週齢と 27 週齢で肺粘性抵抗の増加がみられたが、80 週齢では変化はなかった。 弾性抵抗については、27 週齢でのみ O₃ 曝露群において増加がみられたが、8 週齢と 80 週齢では差はみられなかった。
Miller <i>et al.</i> (2016a)	WKY ラット、雄、12-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 両側副腎摘出術 (DEMED) 群 両側副腎全摘出術 (ADREX) 群 偽手術 (SHAM) 群 に対してそれぞれ対照または O ₃ を曝露 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：4 時間/日×1 日または 2 日 観察：曝露直後に血液、肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> 循環アドレナリン量は、SHAM と比較して DEMED および ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 コルチコステロンは、DEMED ラットでは低くなる傾向があり、ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 空気曝露した副腎摘出術ラットは、代謝物と肺毒性パラメータに中程度の変化を引き起こした。 O₃ 誘発性高血糖および耐糖能異常は、DEMED ラットで著しく弱められ、ADREX ラットではほぼ完全に逆転した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • O₃は SHAM において循環エピネフリンおよび循環コルチコステロンを増加させたが、DEMED または ADREX ラットでは増加させなかった。 • 遊離脂肪酸 (P = .15) と分岐鎖アミノ酸は、SHAM では O₃ 曝露後に増加したが、DEMED または ADREX ラットでは増加しなかった。 • 肺の毎分呼吸量は手術や O₃ の影響を受けなかったが、O₃ に誘導された努力呼吸は ADREX ラットにおいて明白ではなかった。 • O₃ 曝露による Penh の増加は、ADREX マウスにおいて SHAM と比較して抑制された。 • O₃ による肺タンパク質漏出および好中球性炎症の増加は、DEMED および ADREX ラットで著しく減少した (ADREX > DEMED)。 • SHAM における循環白血球の O₃ を介した減少は、DEMED および ADREX ラットではみられなかった。
Henriquez <i>et al.</i> (2017)	WKY ラット、雄、12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 それぞれに PROP、MIFE、PROP+MIFE を投与 n=8 匹/群	方法：PROP：腹腔内投与、MIFE：皮下注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、PROP：10 mg/kg、MIFE：30 mg/kg 時間：O ₃ ：4 時間/日×1 日または 2 日間連続、PROP および MIFE：O ₃ 曝露の 7 日前から毎日曝露を継続 観察：曝露後に呼吸パラメータを計測、気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 単独曝露群では最大呼気流量が増加し、Penh が強化された、これは 2 日目に最も増加した。 • O₃ 単独曝露は、肺血管漏出、マクロファージ活性化、好中球性炎症およびリンパ球減少症の著しい増加と関連していた。 • 特に、PROP、MIFE、および PROP+MIFE の前処理は O₃ による肺血管漏出を減少させた。 • 一方、PROP または PROP+MIFE は好中球の炎症を軽減させた。 • PROP はまた、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IL-6 および TNF-α タンパク質や肺 Il6 および TnfαmRNA について O₃ 誘発性の増加を減少させた。 • MIFE および PROP+MIFE の前処理は O₃ 誘発性の BALF における N-アセチルグルコサミニダーゼ活性の増加とリンパ球減少といった変化が消失したが、PROP の前処理では O₃ による影響が残存した。

1.1.6. 気道反応性

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Igarashi <i>et al.</i> (1998)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、400-600 g	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 ※O ₃ 曝露前を対照とした n=6-10/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • メサコリンに対する気道反応 (AHR) は O₃ 曝露から 2 時間後にピークを迎え、BALF 中の PMN は 6 時間後まで増加した。 • O₃ 曝露前に投与されたタンザノラストは O₃ 誘発性の AHR を抑制した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：2 時間 O ₃ 曝露前または後に選択的肥満細胞安定剤アンザノラストを 30、100、300 mg/kg の用量で投与し、O ₃ 誘発性の気道過敏症に対する抑制効果を調べた。 観察：曝露前、曝露後 1/2/4/6 時間	
Joad <i>et al.</i> (1998)	Hartley モルモット、雄、5 週齢	サブスタンス P 反応性評価：O ₃ 曝露群 n=14 匹/群、ろ過空気曝露群 n=16 匹/群 メサコリン反応性評価：O ₃ 曝露 n=4 匹/群、ろ過空気曝露 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×7 日間 観察：曝露 16 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 反復曝露は、サブスタンス P、メサコリン、過膨張に対する頸部求心性迷走神経 RARs の応答を増強させた。 • RARs のベースライン応答には変化はみられなかった。 • サブスタンス P およびメサコリン誘発性の C_{dyn} (動的コンプライアンス) および肺抵抗には変化はみられなかった。 • アゴニストにより誘発される RAR 活性の変化は、C_{dyn} の変化に先行していた。
Takebayashi <i>et al.</i> (1998)	①SD ラット、雄、週齢未記載 ②SD ラット (カプサイシン処理)、性別未記載、成獣	① タキキニン受容体拮抗薬の処理の影響：n=4-6 匹/群 ・溶媒処理+室内ろ過空気曝露群 ・溶媒処理+O ₃ 曝露群 ・拮抗薬+室内ろ過空気曝露群 ・拮抗薬+O ₃ 曝露群 拮抗薬：CP-99994 及び SR-48968(それぞれ 0.75 mg/kg ip)を O ₃ 曝露の 15 分前及び曝露直後で投与 ② C 線維不足の影響：n=4-11 匹/群	① 方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察： BALF 採取：曝露終了 4 時間後 吸入メサコリンに対する気道性測定：曝露終了 2 時間後 ②-1 方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> • 溶媒処理とタキキニン受容体拮抗薬処理ラットでは、BALF 好中球の数が O₃ によって増加し、拮抗薬処理ラットで約 2 倍多かった。拮抗薬は、ベースラインの肺力学または気道性に影響を与えなかった。 • O₃ 曝露後、カプサイシン (Cap) 処理群は、溶媒 (Veh) 処理群より BALF 好中球の数が多かった。 • Veh 及び Cap 処理ラットにおいて、O₃ によって換気量が減少した。Cap 処理ラットにおいて、その減少がより大きく、早く発生した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・溶媒処理+室内ろ過空気曝露群 ・溶媒処理+O₃曝露群 ・カプサイシン+室内ろ過空気曝露群 ・カプサイシン+O₃曝露群 C線維不足：生後2-3日にカプサイシン(50 mg/kg)を投与	観察：BALF採取：曝露終了4時間後 ②-2 方法：吸入 パターン：反復 濃度：2 ppm 時間：90分間（45-90分間回復期間を挟んで反復） 観察：呼吸機能検査：曝露45分間前から開始	
Vargas <i>et al.</i> (1998)	Hartley モルモット、雄、週齢不明、500-600 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・各濃度 O₃ 曝露群 n=6-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.3 ppm 時間：4時間/日 ×1/3/6/12/24/48 日間 観察：曝露 16-18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃は、1、3、6、12、および24日間の曝露後に物質Pに対する <i>in vivo</i> 気道過敏性（AHR）の増加を引き起こしました。しかし、48日間の曝露後ではAHRを引き起こさなかった。 ・BALの総細胞数、マクロファージ数、好中球数、および好酸球数は、ほとんどのO₃曝露群で増加した。 ・気道性の程度と総細胞、マクロファージ、好中球、および好酸球との間に相関がみられた。 ・BAL液中のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）量は、O₃曝露の1、3、6、および12日後に増加し、24および48日の曝露後に基礎量に戻った。 ・O₃は、気管支リングの物質Pに対する過敏反応を誘発できず、ホスホラミドンは、空気およびO₃に曝露されたグループの物質Pに対する反応を増加させた。
Depuydt <i>et al.</i> (1999)	Long-Evans ラット、SD ラット、F344 ラット、Brown-Norway ラット、BDII ラット、BDE ラット、DA ラット、Lewis ラット、WIS ラット、雄、6-8 週齢、200-300g	各系統ラットについて <ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 ・対照群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.05 ppm 時間：4時間 観察：曝露 4/8/12/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・大気レベルのO₃曝露によって惹起される気道性の系統差を検討した結果、Lewis、BDII、Long-Evansの系統ラットで気道性の亢進がみられた。 ・いずれの系統のラットにおいても明らかな気道炎症はみられなかった。 ・Long-Evans ラットにおいては、明らかな気道炎症や細胞傷害はみられず、12時間以上の気道性亢進の持続がみられた。
Dye <i>et al.</i> (1999)	①F344 ラット、雄、14 月齢 ②SD ラット、WIS ラット、F344 ラット、雄、90 日齢	各系統について <ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間：	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢ラットへの2 ppmのO₃曝露後、明らかな気道性亢進がみられた。 ・0.5 ppmのO₃曝露後、WISラットでは、SDラット及びF344ラットと比較し、肺傷害、好中球性炎症の進展、BALF中のIL-6濃度の上昇がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	③WIS ラット気管支上皮	n=6-8 匹/群	① 2 ppm、2 時間 ② 0.5 ppm、8 時間 観察：曝露 2 時間後 ③ 方法：in vitro 濃度：0.1-1.0 ppm 時間：1 時間	SD ラットにおいて、BALF 中の PGE2 がより高く、F344 ラットでは一貫して影響が最も小さかった。 ・気管支上皮への in vitro による O ₃ 曝露により、多種の炎症性メディエーターを介する経路が O ₃ の影響を受けることがみられた。
Freed et al. (1999)	イヌ(雑種)、雄、齢数不明	両群とも 1 週間おいて空気と O ₃ の両方を曝露 ・投与群：空気/O ₃ 曝露前にプロベネシドを投与 ・対照群：プロベネシド投与なし n=6 匹/群	方法：気管内挿管 パターン：単回 濃度：0.2 ppm 時間：6 時間 観察：気道上皮間電位差：実験中 30 分毎 気道抵抗、反応性、BALF：曝露前・終了 0/18 時間後	・抗酸化物質の輸送を阻害するためにプロベネシドを投与し、O ₃ 曝露すると、末梢気道の抵抗(Raw)と反応性が部位依存的に増加した。 ・プロベネシド投与により O ₃ 誘発性好中球性炎症が抑制された。
Matsumoto et al. (1999)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、500±550 g	・対照群 ・O ₃ 曝露群 ・O ₃ 曝露+ONO-5046 群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：2 時間 O ₃ 曝露 30 分前に ONO-5046(好中球エラスターゼ阻害剤、200 mg/kg) を腹腔内投与。O ₃ 曝露後にアセチルコリン(ACh)エアロゾルを気管内投与し気道性を評価した。 観察：曝露前、曝露直後、曝露 3/5 時間後	・O ₃ 曝露は、ACh の吸入に対する気道反応性を減少させ、BALF における NE-PI (NE- α -1-protease inhibitor complex) 濃度、好中球数、気道上皮細胞の数を増加させた。 ・ONO-5046 による前処置は、曝露から 3-5 時間後の BALF の好中球および上皮細胞の数を減少させるとともに、吸入 ACh に対する気道性を阻害した。 ・対照的に、ONO-5046 は ACh の静脈内投与に対する気道性に対しては影響は示さなかった。
Yost et al. (1999)	モルモット、系統不明、雌、週齢不明、350-400 g	・対照群 ・O ₃ 曝露群 ・O ₃ 曝露+AbIL5 投与群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	・O ₃ 曝露後 24 時間において、ムスカリン作動薬のピロカルピンは O ₃ 曝露モルモットに誘発された迷走神経性気管支収縮を阻害せず、M (2) 機能障害が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露 + AbMBP 投与群 ・ O₃ 曝露 + ヘパリン投与群 n=5-10 匹/群	時間：4 時間 観察：O ₃ 曝露から 24 時間後にモルモットを麻酔し、胸腔内圧 (Ppi)、迷走神経性気管支収縮、神経性 M② ムスカリン受容体および気道平滑筋 M③ ムスカリン受容体の機能を解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ に曝露されたモルモットの M (2) 受容体機能は、抗 IL-5 抗体による好酸球の減少と、抗 MBP 抗体による前処置によって保護された。 ・ また、M (2) 機能は、ヘパリンを用いた MBP の除去により急性的に回復した。 ・ O₃ 誘発性の気道内圧の上昇は、抗 MBP 抗体によっても抑制されるとともに、ヘパリンによって逆転した。 ・ 迷走神経除去術を施されたモルモットにおけるメサコリン誘導性気管支収縮に対して抗 MBP 抗体投与およびヘパリン前処理はどちらも効果がなかったことから、M (3) ムスカリン受容体は関与しないと考えられた。
Fedan <i>et al.</i> (2000)	English short-hair モルモット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=5-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：1 時間 観察：曝露後 0-24 時間における気道過敏性、上皮細胞の剥離、サブスタンス P 繊維密度、粘膜繊毛と粘膜物質の損失について評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群はろ過空気曝露群と比較して、曝露後 0 時間では、灌流気管の MCh に対する過敏反応、および経上皮電位差の減少を引き起こした。 ・ 曝露 2-6 時間後では、EpDRF により誘発される弛緩反応の抑制が生じた。 ・ これらの変化はいずれも曝露 12~18 時間で正常に戻った。 ・ O₃ 曝露は神経原性収縮反応に影響を与えなかった。 ・ ニトロチロシンに対する免疫蛍光染色では O₃ 曝露群で、剥離した上皮細胞であるゴースト細胞が曝露後 0 時間で気管において発生し、曝露後 6 時間まで出現していた。 ・ サブスタンス P 繊維密度は曝露 0 時間および 18 時間で平滑筋において上昇したが、肺内および肺外気管支の上皮または粘膜固有層では上昇しなかった。 ・ O₃ 曝露による、粘膜繊毛と粘膜物質の損失は曝露 0 時間で発生した。 ・ また、上皮は 12~24 時間で著しく損傷された。
Inoue <i>et al.</i> (2000)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、450-550g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ NOS 阻害剤投与群 ・ O₃ 曝露群 ・ NOS 阻害剤投与 + O₃ 曝露群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3.0 ppm 時間：2 時間 観察：曝露終了 0/5 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露終了少なくとも 5 時間後まで、気道性、BALF 中の好中球数、硝酸 + 亜硝酸量、肺組織の IL-8 mRNA 発現量の増加がみられた。 ・ NOS 阻害剤が、O₃ 曝露 5 時間後の気道過敏性と好中球蓄積を抑制することから、O₃ 誘発性の気道の炎症、過敏性は NOS 阻害剤によって持続的に抑制できることが示唆された。
McGraw <i>et al.</i> (2000)	FVB/N マウス (CCSP-β2-AR ヘテロ (ヒト β2-アドレナリン作動性受容体を気道上皮細胞に発現させたヘテロ第 2-4	野生型マウス、β2-AR 発現マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.75 ppm 時間：4 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ β2-AR 発現マウスは組織学的には野生型マウスと変化なく、気道上皮細胞に約 2 倍の β2-AR が発現し、メサコリン誘導の気道性は 1/2 であった。 ・ 野生型マウスと β2-AR 発現マウスで BALF 中の PGE2 と NO 量に違いはなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	世代)、野生型)、雄雌不明、10-14 週齢	n=10 匹/群	観察： Penh：曝露終了の 5/10/15/30/45/60/90/120 分後 ED200：曝露 6/24 時間後 発現、BALF：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> β2-AR 発現マウスは O₃ 曝露による気道抵抗の上昇が野生型マウスより少なく、曝露 6 時間後に両マウスとも気道性は上昇したが、β2-AR 発現マウスのメサコリン反応性は野生型マウスのベースライン値と同程度であった。
Nakano <i>et al.</i> (2000)	Hartley モルモット、雄、週齢不明、体重 500-600 g	O ₃ 曝露前、3 時間後、5 時間後それぞれにつき、 <ul style="list-style-type: none"> インドメタシン（非選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤）投与群 JTE-522（選択的シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤）投与群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：3 ppm、インドメタシン：10 mg/kg、JTE-522：10 mg/kg 時間：2 時間 観察：インドメタシンまたは JTE-522 で処理した後 O ₃ に曝露した。ヒスタミンに対する気道性および気管支肺胞洗浄は、O ₃ 曝露の前、直後、3 時間後および 5 時間後に評価	<ul style="list-style-type: none"> O₃ は曝露直後に気道過敏性を引き起こし、5 時間後においても持続していた。 JTE-522 およびインドメタシン投与は、O₃ 曝露直後の気道過敏性には影響しなかったが、曝露 5 時間後の気道過敏性を減少させた。 これは、シクロオキシゲナーゼ-2 が気道過敏性の後期において関与し、初期には関与していないことを示唆している。 気管支肺胞洗浄液中の好中球および上皮細胞は O₃ 曝露後に増加し、5 時間後までにさらに増加したが、インドメタシンあるいは JTE-522 の投与は好中球および上皮細胞数に影響しなかった。 気管支肺胞洗浄液中のプロスタグランジン E (2) とトロンボキサン B (2) 濃度は O₃ 曝露直後に増加し、曝露後 5 時間で通常レベルまで低下した。 このプロスタグランジン E (2) とトロンボキサン B (2) の増加は、JTE-522 およびインドメタシン投与によって大幅に抑制された。 シクロオキシゲナーゼ-2 の発現は、O₃ 曝露後だけでなく曝露前にも検出されており、またどの時点でもシクロオキシゲナーゼ-2 陽性細胞の数に差はなかった。 トロンボキサン A (2) 模倣薬である U-46619 (10⁻⁵M) の投与は、吸入後 5 時間後に気道過敏性を誘発したが、吸入直後及び吸入後 3 時間では誘発しなかった。
Neuhaus-Steinmetz <i>et al.</i> (2000)	BALB/c マウス、C57BL/6 マウス、雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 室内空気曝露群 O₃ 曝露群 OVA エアロゾル曝露群 OVA エアロゾル+O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度： 180/250/500 μg/m ³ 時間：4 時間/日×3 日/週×4 週間+4 時間	<ul style="list-style-type: none"> IgE 高応答性を示す BALB/c マウスでは、O₃ 曝露による濃度依存的な血清中 IgE 産生、サイトカイン産生、好酸球、リンパ球の気道への集積による Th2 タイプの反応の増加がみられた。 BALB/c マウスの O₃ 曝露+OVA 感作群では、それらの反応は増強し、気道抵抗の上昇、皮膚反応の陽性率増加もみられた。 IgE 低応答性の C57BL/6 マウスでは、OVA 感作+O₃ 曝露群でのみ Th2 タイプの反応増加がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：OVA エアロゾル最終曝露の 24 時間後	
Cho <i>et al.</i> (2001)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週齢	野生型、p55 TNF 受容体 (TNFR)欠損、p75 TNFR 欠損、p55+p75 両 TNFR 欠損 マウス各々について ・ 清浄空気曝露群 ・ 亜急性 O ₃ 曝露群 ・ 急性 O ₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間、観察： 0.3 ppm、24/48 時間、曝露直後 2 ppm、3 時間、曝露 6/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺の p55,p75TNFR の mRNA 発現は、野生型マウスにおいて O₃ 曝露により対照群よりも増加した。それぞれの TNFR 欠損マウスでは O₃ 曝露により mRNA 発現が低減した。 ・ O₃ の急性曝露による肺炎症と透過性は、TNFR 欠損マウスでは野生型マウスに比較して高かったが、気道性は低減した。 ・ O₃ 亜急性曝露による炎症と上皮の傷害は、いずれの TNFR 欠損マウスでも野生型よりも低減したが、肺の高透過性については影響はみられなかった。
Shore <i>et al.</i> (2001)	C57BL/6 マウス (p55 TNFR 欠損、p75 TNFR 欠損、p55/p75 TNFR 欠損、野生型)、性別不明、7-9 週齢	各系統のマウスについて ・ ろ過空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.5-2.0 ppm 時間：3 時間 観察：気道性：曝露 1 日前及び曝露終了後 3 時間後、分時換気量：曝露中、その他：曝露終了後 21 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウスでは、O₃ 曝露 (0.5 ppm、3 時間) は、気道反応性の増加を引き起こした。 ・ p55/p75 TNFR^{-/-}マウスでは、O₃ はわずかだが気道反応性の増加を引き起こし (野生型と比較して p < 0.05)、p75 TNFR^{-/-}マウスでも同様の結果が得られた。 ・ WT および p55 TNFR^{-/-}マウスでは差異がなかった。 ・ 1 ppm、3 時間の O₃ 曝露により、野生型では分時換気量 (VE) は 64 ± 4% 減少したが、p55/p75 TNFR^{-/-}マウスでは 24 ± 5% の減少であった。 ・ これは O₃ 誘導性 AHR の減少にもかかわらず、TNFR 欠損マウスは実際にはより大量の O₃ を吸入することを示している。 ・ p75^{-/-}マウスでも同様の結果が得られたが、野生型マウスおよび p55^{-/-}マウスでは O₃ によって誘発された VE の変化は同じであった。 ・ 2 ppm、3 時間の O₃ 曝露群では、曝露後 21 時間に回収された気管支肺胞洗浄液における PMN 数は空気曝露後と比較して増加したが、野生型および p55/p75 TNFR^{-/-}マウスで差はなかった。
DeLorme <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雄、齢数不明、200-225 g	・ 空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：4 時間 観察：曝露終了後 0/3/24 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露の直後に、肺組織の好中球含有量は増加し、露出後 3 時間までに空気曝露対照より 4 倍高い値に達した。 ・ 24 時間後、BAL 中の好中球は上昇したが、肺組織の好中球数は対照値に戻った。 ・ この一時的な好中球の一過性の上昇は、気道過敏性の上昇およびその後の減少と直接関連した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 曝露前にウサギ抗ラット好中球血清で好中球減少を生じさせると、O₃誘導過敏性気道から保護され、肺への好中球浸潤と気道生理の変化との関連を示した。 BALに回収されたマクロファージは壊死性であるだけでなく、酸化代謝の変化を示した。
Goldsmith <i>et al.</i> (2002)	BALB/c マウス (オボアルブミン感作 (ぜん息モデル) 正常)、性別不明、21 日齢	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水+ろ過空気 生理食塩水+O₃ 生理食塩水+CAP 生理食塩水+O₃+CAP OVA+ろ過空気 OVA+O₃ OVA+CAP OVA+O₃+CAP n=5-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 O ₃ 濃度：0.3 ppm CAP(濃縮環境粒子)濃度：記載なし OVA(オブアルブミン)：3%エアロゾル 時間：5 時間×3 日間 観察：呼吸機能検査：曝露終了後 18-24 時間後、病理学的分析：曝露終了後 18-24/40-48 時間後	<ul style="list-style-type: none"> CAP 単独、または CAP と O₃ の複合曝露は、ぜん息モデルマウスと正常マウスの両方で気道性を一時的に上昇させた。 またこの反応は CAP 濃度 100µg/m³ 増加につき約 0.9%増加した。 CAP の成分分析により、O₃および CAP に曝露された喘息マウスにおける気道性の増加は、AISI 粒子画分と相関性があることがみられた。
Schlesinger <i>et al.</i> (2002a)	Hartley モルモット、雄雌、年齢不明	<ul style="list-style-type: none"> OVA 感作なし+清浄空気曝露群 OVA 感作なし+O₃曝露群 OVA 感作あり+清浄空気曝露群 OVA 感作あり+O₃曝露群 O₃曝露+同時感作群 雌雄各 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×4 日/週×24 週間 観察：曝露終了翌週/9 週後	<ul style="list-style-type: none"> OVA 感作を行ったモルモットでは O₃ 長期曝露による気道過敏性が増強された。その影響は、曝露開始 4 週後からみられた。 気道過敏性の亢進と気道での好酸球性炎症や抗原特異的抗体価等との相関はみられなかった。
Schlesinger <i>et al.</i> (2002b)	Hartley モルモット、雄雌、感作時または曝露時 3-4 週齢、OVA 感作によるアトピー動物、正常動物	<ul style="list-style-type: none"> 正常動物清浄空気曝露群 正常動物 O₃ 曝露群 アトピー動物清浄空気曝露群 アトピー動物 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+同時感作群 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×4 日/週×24 週間	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露は正常動物に気道過敏性を誘発しなかった。 O₃ 曝露はアトピー動物の気道過敏性を増悪させ、この影響は曝露終了後少なくとも 4 週間は持続した。 O₃ による気道過敏性への増悪影響と気道炎症の程度には相関はみられなかったが、抗原特異的抗体価とは相関がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		雌雄各 n=5 匹/群	観察：曝露開始から 0/4/8/12/16/20/24/28/32 週間	
Shore <i>et al.</i> (2002)	A/J マウス、雄雌、2/4/8/12 週齢	・対照群 ・各濃度 O ₃ 曝露群 n=3-42 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：0.3/0.5/1.0/2.0/3.0 ppm 時間：3 時間 観察： ・呼吸機能：O ₃ 曝露前 20 分間測定(ベースライン)、曝露中 20 分間隔で 10 分間測定 ・気道性：曝露前日、曝露終了から 15 分毎に 3 時間 ・BALF：曝露終了 4/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・2、4、8、12 週齢の A/J マウスに O₃ 曝露すると、体重 1g 当たりの分時換気量は週齢とともに減少した。 ・2 週齢の未成熟マウスでは O₃ による体重あたり分時換気量の減少率が低く、体重で標準化した O₃ の吸入量は成体マウスよりも 3~4 倍多くなった。 ・8 週齢、12 週齢のマウスでは O₃ 曝露量に相関して気道が増加したが、2 週齢と 4 週齢のマウスでは気道過敏性は亢進しなかった。 ・8 週齢マウスでは O₃ 曝露によって、BALF 中の IL-6 と MIP-2 が増加した。 ・気道過敏性の誘導や一部のサイトカインの遊離促進について、成体マウスと比較して若齢マウスの O₃ に対する感受性は小さい。
Toward and Broadley (2002)	Dunkin-Hartley モルモット、雄、週齢不明	・対照群 ・O ₃ 曝露群 ・ヒスタミン群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.15 ± 0.05 ppm 時間：90 分間 観察：O ₃ 曝露の 24 時間前、0.5/2/24/48/72 時間後に各種評価を実施。また、O ₃ 曝露の 24 時間前/0.5/24 時間後にデキサメタゾンまたはロリプラムを投与し、O ₃ 曝露による影響への効果を調べた。	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露は、全身プレチスモグラフィで測定された気道コンダクタンス (sGaw) の低下として、初期相の気管支収縮 (EPB) を引き起こし、5 時間後には後期の気管支収縮 (LPB) と呼吸数の増加が生じた。 ・ロリプラムはこの変化に影響を与えなかったが、デキサメタゾン投与は EPB を阻害した。 ・ヒスタミン吸入に対する気道過敏性は、O₃ 吸入後 0.5、2、12、24、48 時間で発生し、2 時間後での変化はロリプラムとデキサメタゾンによって抑制された。 ・気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のマクロファージ、好酸球、好中球は、O₃ 曝露後 12、24、48 時間で上昇し (P<0.05)、48 時間での上昇はロリプラムとデキサメタゾンによって大幅に減衰した (P<0.05)。 ・BALF 中の NO 代謝物は、O₃ 曝露後 0.5 時間で 52%減少し、2 時間で回復した後、12 (101%) と 24 時間 (127%) で増加した。 ・NO の上昇はロリプラムまたはデキサメタゾンの影響を受けなかった。 ・湿潤/乾燥重量差から測定された肺浮腫は O₃ 曝露の 12、24、48 時間後に生じたが、ロリプラムとデキサメタゾンによって減衰した (P<0.05)。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Schelegle <i>et al.</i> (2003a)	アカゲザル、性別不明、6月齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×5 日間/2 週間×11 サイクル 観察：曝露終了から 9 日間回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 単独曝露、HDMA 感作単独では、BALF 中の好酸球が増加し、また好酸球の上気道、終末気管支への浸潤がみられた。 HDMA 感作 +O₃ 曝露では血清 IgE、血清ヒスタミン量、気道への好酸球の浸潤など、アレルギー症状の指標が増加した HDMA 感作 +O₃ 曝露では、気道抵抗性や反応性が増加し、胚における粘液細胞が増加した。
Wu <i>et al.</i> (2003)	フェレット（非アルビノ、雌）から採取した気管組織	<ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法： <i>ex vivo</i> (摘出した気管支に O ₃ を通気) パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：1 時間 ※知覚神経支配の影響を除去するために、フェレット気管を摘出し、培養条件下で 24 時間維持した後、 <i>in vitro</i> で 2 ppm の O ₃ に曝露させた。 観察：曝露終了後 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 電場刺激(EFS)による気管平滑筋の反応は O₃ 曝露により増大したが、対照群、O₃ 曝露群どちらもアセチルコリン受容体遮断薬アトロピン処理によって反応が完全に消失した。 この変化は、感覚神経遮断薬（サブスタンス P を枯渇させる）カプサイシンを添加して培養した気管においても変わらずみられた。 電界刺激に対する器官培養気管平滑筋の反応の O₃ 曝露による増大効果は、サブスタンス P 受容体であるニューロキニン 1 拮抗剤 CP-99994 前処理によって阻害された。 O₃ 曝露により、縦幹神経(longitudinal trunk neuron)におけるサブスタンス P(SP)発現ニューロンの割合、表在筋神経叢(superficial muscular plexus)ニューロンの SP 神経支配割合、気管平滑筋における SP 免疫反応性神経線維密度は上昇した。
Fakhrzadeh <i>et al.</i> (2004b)	C57BL/6×CBAJ マウス (Cu/Zn-SOD 過剰発現マウス)、C57BL/6 マウス (野生型)、雌、8-16 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=6-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後最大 72 時間まで肺胞洗浄液中成分、肺損傷、肺胞マクロファージにおける NOSII ホスホリパーゼ A2、TNF- α 発現、NF- κ B 発現について評価	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスを O₃ に曝露させると、ろ過空気群と比較して気管支肺胞洗浄液中のタンパク質が増加し、24~48 時間後に最大となった。 また、4-ヒドロキシアルケナールの増加、肺マクロファージ数の増加がみられた。 対照的に、気管支肺胞洗浄液のタンパク質、マクロファージ数および 4-ヒドロキシアルケナールは、O₃ 処理 SOD+/+マウスにおいて、ろ過空気処理 SOD+/+マウスと同程度であった。 SOD+/+マウスではペルオキシ亜硝酸媒介性の肺損傷はみられず、O₃ 毒性への耐性を示していた。 野生型マウスの肺胞マクロファージは、O₃ 曝露後に NO の量を増加させ (データなし)、ろ過空気処理野生型マウスと比較して、iNOS、ホスホリパーゼ A2 を増加させ、TNF-α の発現を増加させた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> これは SOD+/+マウスではみられなかった。 また、SOD+/+マウスでは、野性型マウスでみられた O₃ による IL-10 の減少はみられなかった。 野性型マウスでは、O₃ の吸入により、炎症性遺伝子活性を調節する NF-κB が活性化されたが、この応答は SOD+/+マウスでは大幅に減少した。
Park <i>et al.</i> (2004)	C57/BL6 マウス、雌、8-12 週齢以上	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2.0 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 16 時間後 IL-1 を阻害するために、曝露 30 分前、曝露直後及び曝露 8 時間後に、10 mg/kg IL-1Ra を 3 回腹腔内注射 コルチコステロイドの効果を調べるために、曝露 1 時間前及び曝露 30 分後に、4 mg デキサメタゾンを 2 回噴霧	<ul style="list-style-type: none"> 曝露後 8 時間および 16 時間で吸入メサコリン (MCh) に対する気道性が増加し、BAL 中の好中球が増加した。 遺伝子マイクロアレイにより、肺中 IL-1β 発現は O₃ 曝露の 4 時間後に 2 倍に増加し、24 時間までにベースラインレベルに戻った。ELISA により、肺中の IL-1β 量も、O₃ 曝露の 8 時間後に増加した。 O₃ 曝露の前後に (ヒト) IL-1Ra を投与すると、AHR の発症が抑制され、BALF の好中球増多症が減少した。 O₃ 曝露後、肺におけるケモカインレベルの増加 (腫瘍壊死因子-α、MIP-2、ケラチノサイト走化性物質 (KC)) は、IL-1Ra によって防止された。 IL-1 産生の阻害剤であるデキサメタゾンの吸入は、AHR、BALF の好中球増多症の発症を阻止し、O₃ 曝露後の IL-1 レベルを低下させた。
Johnston <i>et al.</i> (2005b)	BALB/cJ マウス (CXCR2 欠損、野生型)、雄、8-13 週齢	各遺伝子型について、 <ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃ 曝露群 n=4-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：1 ppm 観察：3/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 野生型、CXCR2 欠損マウスともに O₃ 曝露により 24 時間後の BALF 中の好中球が増加したが、CXCR2 欠損マウスでより少なかった。 BALF 中の CXCR2 リガンドは両マウスで 3 時間後に増加し 24 時間後に減少したが、IP-10 と MCP-1 は 24 時間後も増加した。 24 時間後の BALF 中の総タンパク量は両マウスで増加していたが、上皮細胞数の増加は野生型のみでみられた。 MCh による気道性亢進は曝露 3 時間後には両マウスでみられたが、CXCR2 マウスでは 24 時間後には低下していた。
Yost <i>et al.</i> (2005)	モルモット、雌、齢数不明、350-400 g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 [添加した抗体および薬剤] 曝露前：IL-5 抗体(AbIL-5)	方法：吸入 パターン：単回 時間：4 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露 1/2/3 日後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露 1 日後の気道性亢進は好酸球によるものであったが、この時点で AbVLA-4 は肺や気道神経周囲の好酸球の蓄積を阻害せず、反応性亢進を抑制することもなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		曝露後：VLA-4 抗体 (AbVLA-4)、好酸球メイジャー塩基性タンパク抗体 (AbMBP)、シクロフォスファミド n=5-8 匹/群		<ul style="list-style-type: none"> ・2 日後には BALF 好酸球数、気管神経周囲や肺の好酸球数は減少しており、ニューロンの M2 受容体の機能は正常であったが、迷走性の気道性亢進がみられた。 ・AbIL-5 を用いて好酸球を減少させたところ、反応性の亢進は阻害されたことから、好酸球は M2 阻害のメカニズムとは別の経路で迷走性の反応性亢進に関わっていることが分かった。 ・3 日後も迷走性の反応性亢進は持続しており、BALF や肺・気道神経周囲の好酸球数は増加し、M2 受容体の機能も再び低下した。 ・この時、気道平滑筋はメサコリンに対する反応性の亢進も起こしていた。 ・AbIL-5、AbVLA-4、シクロフォスファミドを添加して好酸球を減少させると M2 受容体の機能は回復し、気道平滑筋の反応性亢進も抑制されたが、迷走性の反応性亢進は増強された。 ・筋肉や神経で反応性亢進の起こった部位は O₃ への単回曝露から 3 日間で変化した ・好酸球の役割は複雑で、急性影響で反応性亢進に関わっているが、慢性影響では修復に関わっているものと思われた。
Jang <i>et al.</i> (2006)	BALB/c マウス、雌、5-6 週齢、OVA の腹腔内投与、エアロゾル曝露によるアレルギー性気道疾患モデル	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気モデル動物曝露群 ・O₃ 曝露モデル動物群 ・溶媒対照群(生理食塩水エアロゾル曝露) n=6 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：2 ppm 時間：8 時間/日×4/8/12 週間 観察： penh：曝露直前、直後 肺組織、BALF：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・Penh は、4、8、12 週間の O₃ 曝露より低下がみられた。気管支、肺胞における粘液分泌細胞、筋線維芽細胞、平滑筋細胞などは時間依存性の増加を示した。 ・IL-4/IFN-γ の比は、O₃ 曝露群では、ろ過空気曝露群と比較して増加した。
Joad <i>et al.</i> (2006)	アカゲザル、性別不明、1 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・HDMA エアロゾル曝露群 ・O₃ 曝露群 ・O₃+HDMA エアロゾル曝露群 全 23 匹	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：6 時間/日×連続 5 日間/2 週間×11 観察：最終曝露の 3-5 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・メサコリンに対する反応性については、気管支では HDMA 曝露により、呼吸細気管支では O₃+HDMA 曝露により亢進した。 ・好酸球については、気管支では HDMA 単独及び O₃+HDMA の複合曝露により、呼吸細気管支では HDMA 曝露により増加した。 ・気管支では気道性の亢進と、好酸球、肺神経内分泌細胞数との相関がみられたが、呼吸細気管支ではみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Johnston <i>et al.</i> (2006b)	C57BL/6 マウス (Cpefat (肥満モデル)、野生型)、雄雌、14 週齢以上	各系統について ・ 空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈内メサコリン投与に対する気道は、空気曝露後では野生型マウスに対して Cpe 変異 (肥満) マウスでより大きかった。 ・ Cpe 変異 (肥満) マウスでは O₃ 曝露 (3 時間、2 ppm) の 24 時間後で、空気曝露と比較して、気道反応性が増加したが、野生型マウスでは増加しなかった。 ・ 空気曝露対照群と比較して、O₃ 曝露群では、BALF 中の好中球、IL-6、KC、MIP-2、MCP-1、sTNFR1s、sTNFR2 が増加した。 ・ sTNFR1 および sTNFR2 を除いて、これらのアウトカム指標は Cpe 変異 (肥満) マウスでより大きかった。 ・ O₃ 非曝露下においても、野生型マウスと比較して Cpe 変異 (肥満) マウスでは血清中の sTNFR1、sTNFR2、MCP-1、レプチン、血液白血球が上昇していた。
Johnston <i>et al.</i> (2007b)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢以下、摂食あり/絶食、レプチン投与あり/なし	摂食あり/絶食、レプチン投与あり/なし、それぞれの状態のマウスについて、 ・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=5-12 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一晚絶食させたマウスでは、血中レプチンが摂食ありのマウスと比較して 1/6 に減少した。 ・ O₃ 曝露により、絶食マウスでは肺抵抗が約 40% 増加し、気道性も増加したが、摂食マウスやレプチン投与を行った絶食マウスでは、これらの増加はみられなかった。 ・ O₃ 曝露は BALF 中の細胞数、タンパク質、sTNFR1 および sTNFR1 などの増加を引き起こしたが、絶食状態やレプチン投与はこれらの影響には変化を与えなかった。
Lotriet <i>et al.</i> (2007)	雄雌 Duncan Hartley モルモットから単離した気管組織を O ₃ 溶存リン酸溶液で処理。実験は 6 回以上実施。	・ O ₃ 曝露前 ・ O ₃ 曝露後 n=5 匹/群	方法：O ₃ 溶液 パターン：単回 濃度：Figure 3 ; 10 ⁻⁴ ~ 2.4 × 10 ⁻² mg O ₃ /L、 Figure 4,5 ; 12.439 mg O ₃ /L 時間：10 分 観察：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露直後の単離気管の明確な収縮、およびメサコリンなどの刺激物質に対する単離気管の反応過敏性がみられた。 ・ O₃ は気管に負の影響を与えるが、ムスカリンレセプターには有害な影響を及ぼさなかった。 ・ 交感神経 β 受容体作用薬 (イソプロテレノール) の薬理的反応に対する O₃ の脱感作用がみられたが、イソプロテレノール自体も単離気管の O₃ 誘発性の収縮に対して緩和作用を有していた。 ・ 気管に対する O₃ の見かけの EC50 値は、2 つの異なる方法により、5.71 × 10⁻³ M および 9.78 × 10⁻³ M であると算出された。
Plopper <i>et al.</i> (2007)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	・ ろ過空気曝露群	方法：吸入 パターン：反復	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生後から発達期のアカゲザルに O₃ の繰返し曝露によるアレルギー性喘息発症への影響を検討したところ、気道過敏性の亢進や、好酸球数の増加、気道

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 匹数不明	時間：8 時間/日×5 日間 O ₃ 曝露+9 日間フィルター空気曝露×11 サイクル 濃度：0.05 ppm 観察：生後 180 日/1 年	壁の肥厚や内腔の狭小化がみられ (EMTU) (気道のリモデリング)、アレルギー反応を増長させた。 ・肺の発達期間に有害物質への曝露によって気道の成長や発達に障害を生じると、その後曝露を止めても障害が残り、もしくは成長とともに悪化していく。
Williams <i>et al.</i> (2007b)	C57BL/6 マウス (TLR2 欠損、TLR4 欠損、MyD88 欠損、野生型)、雄、年齢不明、20-25 g	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：曝露後 20-24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 野生型 C57BL/6 では O₃ 曝露により気道性が亢進した。欠損型の TLR2^{-/-}、TLR4^{-/-}、MyD88^{-/-}では O₃ 曝露による気道性亢進はみられなかった。 O₃ 曝露による BALF 中好中球数の増加は TLR2^{-/-}、TLR4^{-/-}型で O₃ 曝露 3 時間後では野生型よりも少なかったが 24 時間後には差はなかった。一方、O₃ 曝露による MyD88^{-/-}型の好中球数は 24 時間後も野生型よりも少なかった。 肺組織における IL-6、KC、TLR2、TLR4、MyD88 mRNA 発現は、野生型では O₃ 曝露により時間依存的に増大した。TLR2^{-/-}、TLR4^{-/-}、MyD88^{-/-}型では、IL-6、KC の mRNA は抑制された。 TLR2 と TLR4 は O₃ 曝露による気道性の亢進に関わっているが、MyD88 は O₃ 曝露による好中球増多に参与する。TLR2 と TLR4 も好中球反応の速度の調節では重要な働きを担っている。
Pichavant <i>et al.</i> (2008)	BALB/cByJ マウス、C57BL/6N マウス BALB/c マウス (CD-1d 欠損、Jα18 欠損、IL-13 欠損、IL-4 欠損/IL-13 欠損) 系統不明マウス (IL-4 欠損、MHC classII 欠損) C57BL/6 マウス (IL-17 欠損) 雌、8 週齢	マウス種類それぞれについて <ul style="list-style-type: none"> 室内空気曝露群 O₃ 曝露群 野生型マウスについて <ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露+CD1 b 抗体処理群 室内空気曝露+CD1 b 抗体処理群 n=5 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：3 時間/日×1 回/2 日×3 回 (5 日間) 観察：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスへの O₃ 反復曝露によって、気道過敏性誘発、気道における NKT 細胞、好中球、マクロファージの増加がみられた。 NKT 細胞欠損 CD-1 マウスでは O₃ による気道過敏性は誘発されなかった。 O₃ 誘発気道過敏性は、抗体による NKT 細胞活性化阻害、NKT 細胞産生 IL17 欠損、抗 IL17 mAb 処理などで発現しなくなった。
Williams <i>et al.</i> (2008b)	BALB/c マウス (IL-13 欠損、IL-4 欠損/13 欠損、野生型)、性別不明、年齢不明	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露によって AHR がみられるが、IL-13^{-/-}、IL-4/13^{-/-}は、野生型と比較すると軽微であった。IL-13Tg は、野生型あるいは IL-13Wt と比較して AHR の程度が増した。 O₃ 曝露は、野生型マウスの BALF 中の総細胞数、好中球数、マクロファージ数を継続的に増加させ、20~24 時間後には最大になった。IL-13^{-/-}、IL-

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	系統不明マウス (IL-13 過剰発現型マウス、野生型)、性別不明、年齢不明		BAL+mRNA : O ₃ 曝露 3 時間後、 BAL+RL、アセチルコリンに対する気道の反応性 : O ₃ 曝露 20-24 時間後 ・その他 ・3 時間後に BALF を採取し、肺組織を採取し mRNA を抽出した。一部の別のマウスについて 20~24 時間後に BALF を採取し、RL とアセチルコリンに対する気道性を測定した	4/13-/-では、これら細胞の増加は緩和された。IL-13Tg では、IL-13Wt と比較して BALF 中の好中球は O ₃ 曝露によってより増加した。 ・O ₃ 曝露は、IL-13-/-、IL-4/13-/-では IL-6 やケラチノサイトケモカインの mRNA の発現量を増加させ、IL-13Tg では抑制的に作用した。 ・マクロファージ炎症タンパク質 (MIP-3α) /CCL20 遺伝子の発現は、O ₃ 曝露後、野生型マウスでは増加した。野生型と比較すると、IL-13-/-、IL-4/13-/-における MIP-3α/CCL20 遺伝子の発現は抑制された。なお、IL-13Tg ではその発現は増加した。 ・同様の発現パターンは、LPS の刺激で誘導されるサイトカイン (LIX/CXCL5/ENA-78) でもみられた。
Wu <i>et al.</i> (2008)	フェレット、雌、年齢不明、250-500 g	・ろ過空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 ・ろ過空気曝露+IL-Ra 投与群 ・O ₃ 曝露+IL-Ra 投与群 n=5 匹/群 (IL-Ra : IL-1 受容体アンタゴニスト)	方法 : 吸入 パターン : 単回 時間 : 3 時間 濃度 : 2 ppm 観察 : 曝露 3 時間後	・O ₃ 曝露によって気道の炎症が起き、IL-1 が放出され、同時に気道ニューロンの SP 量の上昇と EFS に対する気道平滑筋の反応性亢進が起こることが分かった。 ・IL-1 受容体アンタゴニストで O ₃ 曝露前に処理を行ったところ、これらの影響は弱まった。 ・これらの結果は、O ₃ 曝露中に放出される IL-1 が気道神経細胞の SP 発現を調節し、気道反応性を亢進させることを示唆した。
Garantziotis <i>et al.</i> (2009)	C576/J マウス (CD44 欠損、Ia1 欠損、野生型)、雄、6-8 週齢 C576/J マウス (CC10-HAS2 トランスジェニック (HAS2 過剰発現)、野生型 (同腹))、雄、6-8 週齢	各系統のマウスについて ・空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=10 匹/群	方法 : O ₃ : 吸入、ヒアルロナン : 気管内投与 パターン : O ₃ : 単回 濃度 : 2 ppm 時間 : 3 時間 観察 : 曝露 24 時間後、 AHR : 高分子量ヒアルロナン、低分子量ヒアルロナンを 50 μg を気管内投与した 2-4 時間後、	・O ₃ 曝露後 BALF 中のヒアルロナン濃度の上昇と AHR の亢進に関連性がみられた。 ・ヒアルロナン受容体である CD44 や inter-α-トリプシンの阻害剤を投与すると、ヒアルロナン濃度の上昇はみられるものの AHR の亢進からは保護された。 ・ヒアルロナン結合性ペプチドで前処理されたマウスも O ₃ 曝露による AHR 亢進から保護された。 ・低分子量のヒアルロナンを気管内投与すると CD44 に依存して O ₃ 曝露による AHR を引き起こしたが、高分子量のヒアルロナンの投与は、O ₃ 曝露による AHR 亢進から保護する作用を示した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Matsubara <i>et al.</i> (2009)	C57BL/6 マウス(野生型)、 B6;129P2- Tcrbtm1Mom/J マウス (TCR-β 鎖欠損)、 B6.129P2- Tcrdtm1Mom /J マウス(TCR-δ 鎖欠損) 、 B6;129S- Tnftm1Gkl1/J マウス(TNF-α 欠損)、性別不明、 8-12 週齢	各マウスについて ・ O ₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 n=8 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2.0 ppm 時間：3 時間 観察：曝露終了 6/8 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ TCR-δ 鎖欠損マウスでは野生型マウスと比べて O₃ 曝露後の気道過敏性の亢進はみられなかったが、BALF 中や気道肺組織への好中球浸潤や上皮傷害はみられた。 ・ O₃ 曝露 3 日前に抗 TCR-δ 抗体を投与された野生型マウスでは、気道過敏性の亢進はみられなかったが、好中球浸潤はみられた。 ・ γδT 細胞サブセットに対する抗 Vγ1 細胞抗体を O₃ 曝露 3 日前に野生型マウスに投与すると、O₃ による気道過敏性が消失した。 ・ O₃ 曝露の 16-20 時間前、TCR-δ 鎖欠損マウスに γδT 細胞または Vγ1+γδT 細胞を移入すると、O₃ 曝露後の気道過敏性が回復した。Vγ1+γδT 細胞を移入しても抗 TNF-α 抗体を投与すると気道過敏性の亢進は消失した。 ・ TNF-α^{-/-}マウスからの γδT 細胞を TCR-δ 鎖欠損マウスに移入しても気道過敏性の回復がみられたことから O₃ による気道過敏性に必要な TNF-α の由来は γδT 細胞ではないと考えられた。
Voynow <i>et al.</i> (2009)	C57BL/6J マウス (NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ 1(NQO1)欠損、野生型)、 雄、6-8 週齢、	野生型マウス,NQO1 欠損マウスそれぞれについて ・ O ₃ 非曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=5-6 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 0/6/12/24/48 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウスに比較し、NQO1 欠損マウスは O₃ 曝露時に誘導される気道抵抗性、好中球性炎症、F2 イソプロスタニンや KC の増加が抑制され、O₃ に対して耐性を示した。
Williams <i>et al.</i> (2009)	BALB/c マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露+溶媒 ・ O₃ 曝露+溶媒 ・ 空気曝露+Compound A (カテプシン S 阻害剤) ・ O₃ 曝露+Compound A n=5-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：3 ppm 観察：肺抵抗：O ₃ 曝露 20-24 時間後、その他：O ₃ 曝露 3/20-24/48 時間後。 Compound A または溶媒のみを O ₃ 曝露前 2 日/1 日/1 時間、曝露後 6 時間/16-18 時間に強制経口投与。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は気道反応性、BALF 中のカテプシン S、炎症性細胞数を増加させた。 ・ Compound A 投与マウスは O₃ 曝露による気道性の亢進や好中球の増加が抑制された。 ・ 溶媒投与マウスでは O₃ 曝露により曝露後 3 時間、20-24 時間の IL-6、IFN-γ、20-24 時間の TNF-α が空気曝露と比較し増大した。 ・ O₃ による曝露後 3 時間、20-24 時間の IL-6、20-24 時間の TNF-α の増大は Compound A 投与により抑制されたが、IFN-γ については Compound A による影響はなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Chhabra <i>et al.</i> (2010)	Hartley モルモット、雄、齢数不明、250-400 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ OVA 感作群 ・ OVA 感作+O₃ 曝露群 ・ OVA 感作+O₃ 曝露+ビタミン C・E 投与群 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12 ppm 時間：2 時間/日×7 日/週×4 週 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ OVA 感作のみの群に比べ、OVA 感作+O₃ 曝露群で AHR・EAR・LAR・スーパーオキシドアニオン産生が増加し、細胞質 MDA 量も上昇、赤血球 SOD 活性は低下した。 ・ ビタミン C・E を食事補給したところ、O₃ 曝露による OVA の気道抵抗性は改善した。
Farraj <i>et al.</i> (2010)	BALB/c マウス、雄、6 週齢、OVA 感作によるアレルギーモデル	OVA 感作マウス、非感作マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群(ろ過空気曝露) ・ O₃ 曝露群 ・ DEP 曝露群 ・ O₃+ DEP 複合曝露群 n=10 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：反復 濃度： <ul style="list-style-type: none"> DEP：2.0 mg/m³ O₃：0.5 ppm 時間：5 時間/日×1 回/週×4 回 観察：最終曝露 4 日後に抗原吸入し 1 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露の OVA 感作マウスは肺抵抗・エラスタンス、肺の炎症細胞浸潤、肺の傷害指標のうち LDH、アルブミン、総タンパク質、サイトカインの IL-4、IL-5、MCP-1、血清中 OVA 特異的 IgE、NGF が非感作マウスと比較して増加した。 ・ OVA 感作マウスでは、OVA が誘導した炎症細胞の浸潤が O₃ 曝露によって亢進し、NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)、MCP-1 が増加したが、肺抵抗・エラスタンスには影響がなかった。 ・ DEP 曝露は OVA 誘導の反応に影響しなかった。OVA 感作マウスにおける O₃、DEP の複合曝露は、ろ過空気曝露と比較し、肺エラスタンスへの影響はなかったが、肺抵抗を増加させた。 ・ 感作マウスにおける O₃ 曝露による MCP-1 増加は、O₃、DEP の複合曝露により抑制された。 ・ 感作マウスにおける血清中 IgE は O₃ 曝露及び O₃、DEP の複合曝露により、DEP 曝露と比較して増加した。
Garantziotis <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6J (TLR4 欠損マウス、野生型)、雄、6-8 週齢	C57BL6J マウス、TLR4 欠損マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露+ヒアルロン酸投与群 ・ O₃ 曝露+溶媒投与群 ・ ろ過空気曝露+ヒアルロン酸投与群 ・ 対照群 n=5-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ を曝露させた TLR4 欠損マウスと C57BL/6J マウスの細胞炎症、肺の傷害、可溶性ヒアルロン酸濃度は同程度であったが、O₃ あるいはヒアルロン酸を曝露させた TLR4 欠損マウスは気道過敏性の惹起が抑制された。 ・ O₃ あるいはヒアルロン酸を曝露した後の BALF 中の炎症性サイトカインは TLR4 依存の類似のパターンを示していた。 ・ O₃ 曝露は肺のマクロファージの TLR4 の発現を増加させた。 ・ <i>in vitro</i> で骨髄由来のマクロファージにヒアルロン酸を曝露すると TLR4 に依存的に NF-κB や炎症性のサイトカイン類の産生が誘導された。
Johnston <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (Cpafat (肥満モデル)、野生型)、雄雌、7 週齢/10 週齢	各系統と週齢のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7 および 10 週齢の対照と比較して、同週齢の肥満マウスはそれぞれ約 25% および 61% 体重が大きかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 n=6-16 匹/群 	時間：3 時間 観察：BAL：曝露終了後 4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 非曝露の肥満マウスおよび野生型マウスで、静脈内メサコリン投与に対する気道性を評価したところ、10 週齢の肥満マウスでのみ先天性の AHR がみられた。 • O₃ 曝露（3 時間、2 ppm）は、すべてのマウスの気管支肺胞洗浄液中の肺炎症および損傷のマーカーを増加させた。しかし、ほとんどのマーカーは、年齢に関係なく肥満マウスで、より大きかった。 • いずれの年齢群の肥満マウスにおいても、レプチンの血清レベルが上昇したが、他の炎症マーカーの血清レベルは、10 週齢の肥満マウスにおいてのみ、野生型よりも大きかった。
Larsen <i>et al.</i> (2010)	BALB/c マウス、雌、8-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • Saline（対照）10 日間+清浄空気曝露群 • Saline 10 日間+O₃ 曝露群 • OVA 1%w/v 20 分/日を 10 日間+清浄空気曝露群 • OVA 1%w/v 20 分/日を 10 日間+O₃ 曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：100/250/500ppb 時間：3 時間 観察：気道性：曝露終了 6/24 時間後、BAL：気道性測定後、肺組織：未記載	<ul style="list-style-type: none"> • 10 日間の OVA 曝露のみではメサコリン投与による気道過敏性の亢進は起こらず、3 時間の O₃ 曝露においても気道過敏性の亢進はわずかであったが、OVA 曝露後 O₃ に曝露したマウスは気道過敏性が亢進した。 • OVA 曝露後 O₃ に曝露した場合には、マクロファージ数に変化はみられなかったが、OVA 曝露後 500 ppb O₃ 曝露した 24 時間後には上皮の脱落がみられた。 • MIP-2 と KC は 500 ppb O₃ 曝露後 6 時間で増加したが、OVA 曝露後 500 ppb O₃ 曝露群では増加が抑制された。 • OVA 曝露後 100 または 250 ppb O₃ を曝露した群では 24 時間後に粘液細胞が増加した。 • 気道過敏性の亢進と粘液細胞異形成の間に関連がみられた。
Liu <i>et al.</i> (2010)	①SD ラット、雄、成獣、450-500 g ②インテグリン β4 を欠損させたヒト気道上皮細胞 (16HBE14o-)	① <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 1/2/4 日間曝露群 • O₃ 4 日間曝露+回復期間 2/4 日群 • 清浄空気曝露群 n=6 匹/群	① 方法：吸入 パターン：反復 濃度：2 ppm 時間：30 分/日×1/2/4 日間 観察：曝露、回復期間終了の 2 時間後 ② 方法： <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により、ストレスに依存してインテグリン β4 は 発現が低下し、気道過敏性亢進と負の相関がみられた。 • <i>in vitro</i> において、インテグリン β4 欠損気道上皮細胞では活性酸素種の産生が増大し、アポトーシスを誘導することがみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Wang <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (mPGES-1 欠損 (気道過敏性モデル)、野生型)、雌、齢数不明	BALF 成分解析: n=10 匹/群 肺抵抗性・狭窄測定: n=5/群	方法: 吸入 パターン: 単回 濃度: 6 ppm 時間: 2 時間 観察: 曝露 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • mPGES-1 の欠損は、O₃ 曝露群、対照群いずれにおいても、全肺抵抗にほとんど影響を及ぼさなかった。 • O₃ 曝露マウスから調整した肺切片を用いた試験では、mPGES-1 欠損は肺内気道 (intrapulmonary airways) におけるカルバコール誘発狭窄には影響を与えなかった。 • BALF 中の PGE2 濃度は mPGES-1 欠損マウスにおいて低下がみられたが、6-ケト-PGF (1α)、PGD2 および PGF (2α) については mPGES-1 欠損マウスで増加した (※O₃ の影響ではなく、野生型と KO の比較)。 • mPGES-1 の欠損は O₃ 曝露群、対照群いずれにおいても BALF 中の細胞数、細胞構成に影響を与えなかった。
Li <i>et al.</i> (2011b)	C57BL/6J マウス (TLR4 欠損、MyD88 欠損、TIRAP 欠損、野生型)、雄 (性別を揃えて実験の記述あり)、6-8 週齢で購入	各系統のマウスについて ・清浄空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	方法: 吸入 パターン: 単回 濃度: 1 ppm 時間: 3 時間 ガス状物質を曝露した後、麻酔をかけた動物に咽頭を介して 0.5 mg/ml の HA を 50 μ l 肺に注入した。 観察: 曝露開始 20-24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型のマウスでは O₃ 曝露によって炎症細胞、肺傷害、炎症性サイトカイン、メサコリン投与に対する気道性が増加した。 • ノックアウトマウスでは、気道性や炎症性サイトカイン量 (TNF-α、MCP-1、IL-1β、IL-6、KC) に差異はみられなかった。 • HA は、野生型マウス及び 3 種類のノックアウトマウスで O₃ 曝露により増加した。 • HA の直接投与により野生型マウスで気道性亢進が誘導されたが、3 種のノックアウトマウスでは誘導されなかった。 • HA 投与により野生型でみられたサイトカイン産生は、ノックアウトマウスでは抑制されていた。
Verhein <i>et al.</i> (2011)	モルモット、雄雌、齢数不明、300-450 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・O₃ 曝露群 [NGF 実験系] 曝露 1 時間前に AbNGF (NGF 抗体) またはヤギ IgG (対照) を投与、48 時間前に AbNGF を投与 [NKR 実験系] 生理学的測定の 30 分前に NK1R 拮抗薬または NK2R 拮抗薬を投与	方法: 吸入 パターン: 単回 時間: 4 時間 濃度: 2.0 ppm 観察: NGF 実験系: 曝露 1/3 日後、NKR 実験系: 曝露 1/2/3 日後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露から 24 時間後の、迷走神経を介した気道性の亢進は増強され、効果は 3 日後も持続していた。 • NGF 抗体で前処理したものは 1 日後では気道性亢進の増強に対する効果がみられなかったが、3 日後では完全に阻害しており、神経束の substance P も減少していた。 • NK1R 拮抗薬及び NK2R 拮抗薬は 3 日後の気道性の亢進を阻害した。 • NK2 受容体の阻害は O₃ による影響とは関係のないものであったが、NK1R 拮抗薬は O₃ による迷走神経の反応性亢進を阻害した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=4-12 匹/群		
Moore <i>et al.</i> (2012)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 ろ過空気曝露+HDMA 感作群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 + 0.004 ppm、HDMA：6.46 + 0.04 mg/m ³ 時間：O ₃ ：週 5 日×11 回、HDMA：週 3 日×11 回 (O ₃ 曝露の後半 3 日) 観察：1 ヶ月齢時に実験を開始し、6 ヶ月齢で肺組織(気道リング)を採取した。	<ul style="list-style-type: none"> 5-HT は、すべての曝露群において EFS 応答を悪化させたが、ろ過空気群では効果はみられなかった。 5-HT₂、5-HT₃ および 5-HT₄ 受容体アゴニストは反応を悪化させた。 特定の受容体拮抗薬とのインキュベーション後に実施された 5-HT 濃度-応答曲線により、5-HT₂、5-HT₃、および 5-HT₄ 受容体の関与がみられた。 反対に、5-HT₁ 受容体アゴニストはすべての群において EFS 中の緊張を弱め、ASM では外因性アセチルコリンを介して収縮した。
Bao <i>et al.</i> (2013)	BALB/c マウス、雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 室内空気群 O₃ 曝露群 n=20 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：エンハンスドポーズ (Penh)、全細胞数、百分率細胞数、可溶性メディアエーター濃度、病理組織学的観察、そして Muc5ac mRNA の発現を観察	<ul style="list-style-type: none"> O₃ は、非感作マウスにおける気道過敏性(AHR)を誘導し、OVA 感作喘息モデルマウスにおいても AHR をさらに増強した。 O₃ の曝露により、喘息群は、対照群よりも気管支肺胞洗浄において好中球、TNF-α、IL-13、およびヒアルロン酸をより発現した。 O₃ の曝露により、喘息群と対照群は、いずれも近位気道および遠位気道における上皮細胞密度の低下を示した。 O₃ は、喘息を有するマウスにおける粘液産生およびムチン遺伝子発現の増加を悪化させた。
Barreno <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6 マウス (オステオポニン(OPN)欠損、野生型)、雌、8 週齢以上	各系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察： オステオポニン(OPN)濃度：曝露 6/24 時間後 その他：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスの BALF 中 OPN は O₃ 曝露によって増加したが免疫組織学的観察の結果では OPN 陽性の肺胞マクロファージ数は対照群と変化がなかった。 BALF 中の上皮細胞数、タンパク量、好中球数は野生型と欠損型それぞれ対照群に比べ増加していたが、好中球数は欠損型が野生型に比べ著しく少なかった。 メサコリン吸入後の反応性亢進は野生型の気道と肺実質でみられたが欠損型ではみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Murphy <i>et al.</i> (2013)	アカゲザル、雄、1月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 n=3-4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：急性：8時間、亜慢性：8時間/日×5日+9日間 ×1 サイクル(2ヶ月齢)、×11 サイクル(6ヶ月齢) 観察：曝露後に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・気道上皮セロトニン免疫陽性の染色はすべての曝露群で増加し、2ヶ月の中位気道および6ヶ月の遠位気道で最も顕著だった。 ・5-HTT、5-HT2AR、および5-HT4Rの mRNA は年齢依存的に増加した。 ・全体的な発現量は中位気道と比較して遠位気道で大きかった。 ・O₃曝露は気道における5-HT2AR および5-HT4R タンパク質発現を妨害し、平滑筋において5-HT2AR (2ヶ月齢) および5-HT4R (6ヶ月齢) の免疫陽性の染色を強めた。 ・O₃曝露は、気道レベル、年齢、および曝露履歴に関係なく気道上皮のセロトニンを増加させ、区画、年齢、および曝露履歴に依存してセロトニン受容体タンパク質 (5-HT2A および5-HT4) および5-HTT mRNA の空間分布を変化させている。
Sunil <i>et al.</i> (2013)	WIS ラット、雌、週齢不明、200–225 g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 組織化学的観察：n=3 匹/群 メサコリンテスト：n=6 匹/群、または n=3-4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3時間 観察：曝露から3/6/24/48/72時間後に、肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットをO₃ (2 ppm、3時間) に曝露すると、細気管支上皮において急速 (3時間以内) および持続的 (最大72時間) に、細胞過多、繊毛の喪失、細気管支炎の壊死などを含む組織学的変化が生じた。 ・血管周囲の浮腫および血管のうっ血も明らかであり、加えて気管支肺胞洗浄液中ではクララ細胞分泌タンパク質の減少がみられ、これは曝露後24時間で最大になった。 ・O₃はまた、細気管支上皮において8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン、Yml およびヘムオキシゲナーゼ-1の発現を誘導した。これは切断されたカスパーゼ-9とベクリン-1の発現増加に付随しており、アポトーシスとオートファジーの開始を示す。 ・上皮細胞アポトーシスの調節因子であるガレクチン-3の急速かつ持続的な増加もみられた。 ・O₃曝露後 (3~24時間)、COX-2、iNOS およびアルギナーゼ-1の発現の増加が細気管支上皮にみられた。 ・細気管支上皮におけるO₃誘発性損傷および酸化ストレスは、呼吸力学におけるメサコリン誘発性変化に関連していた。 ・それゆえに、高用量のメサコリンでは、肺コンプライアンスおよび一回換気量の減少とともに、肺抵抗およびエラスタンスの増加がみられた。 ・これは誘導気道の変化の結果として、O₃が肺の有効剛性の増加を引き起こすことを示している。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Verhein <i>et al.</i> (2013)	Hartley モルモット、雌、週齢不明 (300-470 g)	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気群 O₃ 曝露群 n=3-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 1 日後、気道性を観察。	<ul style="list-style-type: none"> 曝露 1 日後、O₃ は気道過敏症を引き起こし、p38 および JNK MAPK の遮断は O₃ 誘発気道化反応性を完全に防止した。 p38 および JNK MAPK の遮断はまた、空気曝露動物における副交感神経活性を抑制した。 よって、p38 と JNK MAPK が気道副交感神経によるアセチルコリン放出に寄与することが示唆された。 O₃ は神経細胞 M2 ムスカリン受容体を阻害し、p38 と JNK の両方を遮断することにより M2 受容体機能障害が予防された。 気管支肺胞洗浄への好中球の流入は、MAPK 阻害物質の影響を受けなかった。
Barker <i>et al.</i> (2015)	ICR マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露から 24 時間後、マウス気管支肺胞洗浄液 (BALF) の IL-1 β 、神経成長因子 (NGF)、サブスタンス P (SP) を観察。	<ul style="list-style-type: none"> <i>in vivo</i> O₃ 曝露により BALF 中タンパク質の 3 つ全てについて増加が誘導されたことが示された。 また、NGF および SP の両方における O₃ の誘発による増加は、炎症性サイトカイン IL-1β によって媒介されることが示された。 さらに、NGF の阻害は、肺 BALF および肺組織の両方における SP の O₃ 誘発増加を減少させ、NGF が SP に対する IL-1β 作用のメディーターとして働くことが示された。
Kasahara <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6J マウス (ROCK1 ヘテロ、野生型 (同腹))、系統不明 (ROCK2 ヘテロ、野生型 (同腹))、雄、20-25 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照 (空気) 群 O₃ 曝露群 n=5-12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ : 2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 24 時間後に観察	<ul style="list-style-type: none"> ROCK1 または ROCK2 のハプロ不全は、空気曝露マウスの気道性には影響を与えなかったが、気管支肺胞洗浄(BAL)炎症細胞の増加にもかかわらず、O₃ 誘発 AHR を減少させ、とりわけ ROCK2\pm-マウスで大きな減少を示した。 野生型マウスと比較して、O₃ 誘発 AHR に関与するマトリックスタンパク質である BAL 中ヒアルロنانの O₃ 誘発性増加は野生型マウスよりも ROCK1\pm-でのみ小さかった。 O₃ 誘導 AHR に寄与すると報告されている他の炎症性分子(IL-17A、オステオポンチン、TNF-α)の O₃ 誘発性の増加は、野生型と ROCK1\pm-あるいは ROCK2\pm-マウスとで差異がみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> また、炎症の誘導後に ROCK1/ROCK2 阻害剤であるファスジルを投与することで、ファスジルによる治療後の O₃ 誘発 AHR の用量依存的な減少がみられた。 O₃ は ROCK2 の肺における発現を増加させたが、ROCK1 または RhoA は増加しなかった。 ROCK2 阻害剤である SR3677 は、ヒトの気道平滑筋細胞における収縮力を低下させたことから、気道平滑筋収縮における ROCK2 の役割がみられた。
Razvi <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6J マウス (レジスチン欠損、野生型)、雄雌、8-21 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ： 2 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ 曝露 24 時間後に麻酔を実施し、血液、BALF、肺組織を解析した	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスでは、O₃ 曝露で BALF レジスチンが増加した。 O₃ は野生型ならびにレジスチン欠損マウスにおける肺組織または BALF IL-1α、IL-6、KC、TNF、マクロファージ、好中球、そして上皮細胞を増加させた。 野生型と比較してレジスチン欠損マウスにおいて多かった KC を除き、他の指標では遺伝型の差による O₃ 曝露による影響の違いはみられなかった。 O₃ は、野生型ならびにレジスチン欠損マウスにおけるアセチル-β-メチルコリン (メサコリン) に対する AHR を引き起こしたが、O₃ 曝露によるメサコリンへの気道性への遺伝子欠損による違いはみられなかった。
Elkhdid <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6J マウス (PAI-1 欠損、野生型)、雌、週齢不明 (週齢を合わせて使用)	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=6-10 匹/群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 4 時間後と 24 時間後に気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> 野生型および PAI-1 欠損マウスにおいて、O₃ は肺損傷、肺炎症、および気道性の指標を増加させた。 O₃ 曝露の 24 時間後に野生型マウスと比較して PAI-1 欠損で低かった MIP-2 を除いて、遺伝子型による差はみられなかった。
Zhu <i>et al.</i> (2016)	BALB/c マウス、雄、5-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 VE 群 VE+O₃ 群 n=5 匹/群 	方法：O ₃ ：吸入、VE：腹腔内注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.1/0.5/1.0 ppm、VE：100 mg/kg 時間：3 時間/日×7 日	<ul style="list-style-type: none"> 免疫学的バイオマーカーおよび炎症性バイオマーカー (総免疫グロブリン (Ig)E および Th サイトカイン)、組織病理学的検査および AHR 評価の結果、高濃度 O₃(>0.5 ppm)がマウスの炎症および肺損傷、AHR の亢進を誘導し、さらにこの誘導は VE の同時投与によって相殺される可能性を示唆した。 Nrf2 の発現を増強させ抗酸化遺伝子 HO-1 および NQO1 を増加させる抗酸化剤である VE が、酸化ストレスのレベルを低下させ、O₃ 誘発性肺損傷を軽減できることも示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：7日間曝露し、8日目に4時間または24時間後に肺組織および血液を採取	
Malik <i>et al.</i> (2017)	C57BL/6 マウス (Ccr121 欠損、野生型)、雄雌、8週齢以上	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3時間 観察：曝露後4時間または24時間後に肺組織および血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・Ccr12 欠損マウスでは BALF 中のケメリン量が野生型マウスよりも多かった。 ・O₃ は両方の遺伝子型のマウスで BALF ケメリンを増加させたが、O₃ 曝露後、BALF 中のケメリンは野生型マウスと比較して Ccr12 欠損でより増加した。 ・O₃ は、肺損傷、肺炎症、および気道性の指標を増加させたが、O₃ 曝露後の遺伝子型間で指標に差はみられなかった。
Stober <i>et al.</i> (2017)	BALB/cByJ マウス (TSG-6 欠損、野生型)、性別不明、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 (<i>in vivo</i>) ・sHA 群 (<i>in vivo</i> および <i>in vitro</i>) n=4-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3時間 観察：曝露24時間後に、flexiVent を用いて気道過敏性のテストを行った。また肺組織を採取し、炎症細胞をカウントするために、採取した肺組織から洗浄液を得た。右肺は急速冷凍して遺伝子発現解析に、左肺は免疫化学組織染色のために固定・包埋した。	<ul style="list-style-type: none"> ・TSG-6 の欠乏は、O₃ (<i>in vivo</i>) または sHA (<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i>) 曝露後の AHR を抑制した。 ・TSG-6-/-気管リングの sHA に対する非応答性は外因性 TSG-6 の添加によって逆転した。 ・sHA は気道平滑筋細胞において、TSG-6 の存在下でのみ RhoA、ERK、および Akt を急速に活性化した。 ・ROCK、ERK、または PI3K/Akt の阻害は、sHA/TSG-6 を介した AHR を阻害した。
Wicher <i>et al.</i> (2017)	Dunkin-Hartley モルモット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・空気群 ・O₃曝露群 n=4-9 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：O ₃ ：4時間 濃度：O ₃ ：2 ppm 観察：曝露後1日または3日で迷走神経を介して誘発された気管支収縮を測定し、骨	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露は非感作モルモットにおいて好酸球の産生を誘発した。 ・O₃曝露1日後の非感作モルモットでは、成熟した好酸球が優勢であり、迷走神経を介して誘発される気管支収縮が増強された。 ・非感作モルモットにおいて、抗 IL-5 抗体またはエタネルセプト (TNF-α アンタゴニスト) 処理により新たに分裂した好酸球を枯渇させると曝露3日後の気管支収縮が悪化したことから、O₃曝露により新たに分裂した好酸球が肺に到達することで O₃誘発性の気道過敏性を抑制すると考えられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			髄、血液および気管支肺胞洗浄液における炎症細胞を計測	<ul style="list-style-type: none"> 感作モルモットでは、O₃ 誘発性の好酸球産生と、新たに分裂した好酸球の肺への動員の両方が起こらなかったことから、感作モルモットでは成熟した好酸球が O₃ 誘発性の炎症反応を支配していると考えられた。 抗 IL-5 抗体またはエタネルセプト処理により成熟した好酸球を枯渇させると、感作モルモットにおける O₃ 誘発性の気道過敏症が抑制された。
Michaudel <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス (ST2 欠損、IL-33 欠損、IL-33 シトリンレポーター、野生型)、雌、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：1 時間 観察：曝露 48 時間後、肺組織を採取。	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスにおいて一回の O₃ 曝露により、1 時間以内に上皮バリアが急速に破壊され、その後第 2 段階として、好中球動員、活性酸素種産生、AHR、および上皮および骨髄細胞における IL-33 発現の増加を伴う呼吸バリア損傷が起きた。 IL-33 または IL-33 受容体/ST2 非存在下においては、タンパク質の漏出を伴う上皮細胞の損傷、骨髄細胞の補充および炎症がさらに増加するが、密着結合タンパク質である E-カドヘリンとタイトジャンクションタンパク質-1、および好中球における活性酸素種の発現と AHR は減少した。 ST2 中和は増強された O₃ 誘発性好中球性炎症を再現したが、GR-1 抗体を用いた骨髄細胞の欠乏は、O₃ 誘発性の肺の炎症、上皮細胞の損傷、およびタンパク質の漏出を減少させたが、組換えマウス IL-33 の投与は IL33 欠損マウスにおいて好中球の動員を減少させた。

1.1.7. 宿主防御及びアレルギー反応

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Bouthillier <i>et al.</i> (1998)	F344 ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 EHC-93 粒子群 O₃ 曝露群 EHC-93 粒子+O₃ 群 n=4-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：4 時間/日×1、3 日 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、EHC-93 粒子：40 mg/m ³ 観察：曝露 20 時間後に解析	<ul style="list-style-type: none"> EHC-93 粒子への曝露後に清浄空気に 20 時間曝露しても、急性肺損傷は生じなかったが、EHC-93 粒子曝露により、肺胞マクロファージからの NO の産生が減少し、肺胞洗浄液中の細胞からの macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) の分泌が増加した。
Laskin <i>et al.</i> (1998a)	SD ラット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露により、肺胞マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生が増加した。 LPS および IFN-γ に応答して、肺胞マクロファージおよび II 型上皮細胞による NO 産生がさらに増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露から 24 時間後に肺胞マクロファージおよびII型上皮細胞を単離し解析	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露は肺胞マクロファージおよび II 型上皮細胞における誘導性 NO シンターゼ (iNOS) タンパク質および mRNA の発現を増加させるとともに、核転写因子 NF-κB 活性を亢進させた。 • O₃ 曝露による肺胞マクロファージと II 型上皮細胞の NO 産生および iNOS タンパク質の発現増加は、NF-κB 活性を抑制するピロリジンジチオカルバメート (PDTC) によって阻害されたが、O₃ 曝露群から単離したラットの細胞では、対照群と比較して PDTC に対する感受性が低かった。
Foster and Freed (1999)	イヌ(雑種)、雄、1-3 年齢、体重 18.1± 0.8 (SE) kg	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：肺葉下への局所曝露 パターン：単回 濃度：400 ppb 時間：6 時間 観察：O ₃ 曝露終了の 1/7/14 日後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露終了の 1 日後に DTPA の取り込みが上昇したが、7、14 日後には差がみられなかった。
Kleeberger <i>et al.</i> (2000)	C57BL/6J マウス(O ₃ 高感受性) (BXH 組み換え系統)、C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性) (BXH 組み換え系統)、雄、6-8 週齢で購入 C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性)、C3H/HeOuJ マウス、雄、6-8 週齢で購入	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 • ろ過空気曝露群 n=5-16 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.3 ppm 時間：24/48/72 時間(BXH 組替近交系マウスは 72 時間のみ) 観察：曝露 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 第 4 染色体上に量的形質座位が同定され、TLR4 がその原因遺伝子と考えられた。 • TLR の発現型の異なるマウスへの O₃ 曝露では、BALF 中のタンパク質濃度は C3H/HeOuJ マウスで高く、TLR4 mRNA 発現の減少は O₃ 曝露後 C3H/HeJ マウスのみでみられた。
Neuhaus-Steinmetz <i>et al.</i> (2000)	BALB/c マウス、C57BL/6 マウス、雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 室内空気曝露群 • O₃ 曝露群 • OVA エアロゾル曝露群 • OVA エアロゾル+O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：180/250/500 μg/m ³ 時間：4 時間/日×3 日/週×4 週間+4 時間 観察：OVA エアロゾル最終曝露の 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • IgE 高応答性を示す BALB/c マウスでは、O₃ 曝露による濃度依存的な血清中 IgE 産生、サイトカイン産生、好酸球、リンパ球の気道への集積による Th2 タイプの反応の増加がみられた。 • BALB/c マウスの O₃ 曝露+OVA 感作群では、それらの反応は増強し、気道抵抗の上昇、皮膚反応の陽性率増加もみられた。 • IgE 低応答性の C57BL/6 マウスでは、OVA 感作+O₃ 曝露群でのみ Th2 タイプの反応増加がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Cohen <i>et al.</i> (2001)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×5 日/週×1/3 週間 観察：曝露終了 1 日後 Listeria 菌投与または曝露終了(菌非投与)の 1/48/72/96 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 菌感染後の体調不良指標（息遣い、体のふるえ、目脂、下痢、鼻水）の悪化、菌クリアランス能低下は、O₃ の 1 週間曝露で濃度依存的にみられたが、3 週間曝露では観察されなかった。 ・ O₃ の 1 週間曝露では 0.1 ppm で、3 週間曝露では 0.3 ppm で BALF 中の IL-1α、TNF-α、IFN-γ 産生量の上昇がみられた。 ・ IFN-γ 存在下での H₂O₂ 産生は、O₃ 曝露による抑制がみられた。
Iijima <i>et al.</i> (2001)	Hartley モルモット、雄、5 週齢、体重 350-450g	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露+OVA 投与：n=8 匹 ・ ろ過空気曝露+生理食塩水投与：n=7 匹 ・ O₃ 曝露+OVA 投与：n=8 匹 ・ O₃ 曝露+生理食塩水投与：n=7 匹 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.4 ppm 時間：24 時間/日×6.5 日/週×5 週間 観察： くしゃみ、鼻汁分泌量：週 1 回 OVA 投与後 20 分間 好酸球、免疫グロブリン (Ig)G, IgE：最終 OVA 投与 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は OVA 誘発のくしゃみと鼻汁分泌を増加させ、鼻過敏症を惹起した。 ・ O₃ 曝露は鼻上皮下への好酸球浸潤を増大させた。 ・ 抗 OVA-IgG 産生は O₃ 曝露による増加傾向を示した。
Koike <i>et al.</i> (2001)	WIS ラット、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：1.0 ppm 時間：24 時間/日×3 日 観察：記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は、BALF 細胞上の Ia、B7.1、B7.2、CD11b/c の発現を増加させた。 ・ 末梢血単球では、Ia、B7.1、B7.2、CD11b/c を発現しており、O₃ 曝露ラットから得た BALF で処理することで Ia の発現がさらに増加した。 ・ 常在性肺胞マクロファージでは、Ia 抗原はほとんど発現されておらず、O₃-BALF 処理をおこなっても増加しなかった。 ・ O₃ 曝露にตอบสนองして浸潤した好中球は、Ia、B7.1 および B7.2 を発現しなかった。 ・ BAL 細胞の混合リンパ球反応(MLR)における補助活性も、O₃ 曝露によって増強された。
Wagner <i>et al.</i> (2001a)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	好中球減少（抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与）	方法：O ₃ 吸入 パターン：反復	<ul style="list-style-type: none"> ・ 炎症性反応は単独曝露よりも複合曝露で影響が強くなった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		ラット、正常ラットそれぞれについて ・清浄空気曝露+生理食塩水投与群 ・清浄空気曝露+エンドトキシン投与群 ・O ₃ 曝露+生理食塩水投与群 ・O ₃ 曝露+エンドトキシン投与群 n=6 匹/群	濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日 観察：エンドトキシン投与 6 時間後又は 3 日後	・炎症性反応では、好中球が関与する経路と関与しない経路があることが示された。
Wagner <i>et al.</i> (2001b)	Fischer 344/N ラット、雄、10-12 週齢	好中球減少（抗ラット好中球ウサギ血清の腹腔内投与） ラット、正常ラットそれぞれについて ・清浄空気曝露+生理食塩水投与群 ・清浄空気曝露+エンドトキシン投与群 ・O ₃ 曝露+生理食塩水投与群 ・O ₃ 曝露+エンドトキシン投与群 n=4-6 匹/群	方法：O ₃ 吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×3 日 観察：エンドトキシン投与 6 時間後又は 3 日後	・炎症性反応は単独曝露よりも複合曝露で影響が強くなった。 ・炎症性反応では、好中球が関与する経路と関与しない経路があることが示された。
Cohen <i>et al.</i> (2002)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250g	・O ₃ 曝露群 ・対照群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×5 日/週×1/3 週間 観察： ・クリアランス：曝露終了 1 日後 <i>Listeria</i> 菌投与し 48/96 時間後	・0.1 ppm O ₃ の 1 週間曝露は、自然免疫の <i>Listeria</i> 菌感染抵抗性に影響し、0.3 ppm O ₃ の 1 週間曝露は自然免疫、獲得免疫での <i>Listeria</i> 感染抵抗性に影響し、3 週間曝露でも影響がみられた。 ・自然免疫と獲得免疫では、O ₃ 曝露の期間、濃度でそれぞれ異なる反応パターンを示した。 ・リンパ球増殖反応は、0.1 ppm O ₃ の 1 週間曝露で ConA 刺激に対する反応増加が顕著であった。 ・細胞表面マーカーについては、0.1 ppm の 3 週間曝露で CD25 陽性細胞(IL-2 受容体)が上昇した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			・リンパ球：曝露終了の24時間後	・Zymosan 刺激実験で、O ₃ の1週間曝露によって肺胞マクロファージからの・O ₂ -産生は増加し、H ₂ O ₂ 産生は抑制されたが、3週間曝露では影響がみられなかった。
Depuydt <i>et al.</i> (2002)	C57BL/6 マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃/空気曝露(2日前-2日目)+OVA 刺激樹状細胞(DC) 106/105/104 個気管内投与(0日目)+OVA エアロゾル(14-20日目) ・DC105 個気管内投与(0日目)+[OVA エアロゾル+O₃/空気曝露](14-20日目) ・DC105 個気管内投与(0日目)+O₃曝露(14-20日目) 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.1 ppm 時間：4時間/日×4/7日 観察：O ₃ 曝露21日目に観察	<ul style="list-style-type: none"> ・抗原感作中にO₃曝露を行っても気道炎症には影響を与えなかった。 ・既に感作されているマウスに対し、抗原誘発時にO₃を曝露することにより、好酸球やリンパ球の増加がみられた。
Johnston <i>et al.</i> (2002)	C57BL/6J マウス、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・Sham 群 ・LPS 曝露(10分)群 ・O₃曝露(24時間)群 ・O₃+LPS 群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：24時間 観察：曝露4/24時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃及びLPSに曝露した群では、24時間の回復期間の後、MIP-1α、MIP-1β、MIP-2、MCP-1、IL-1α、IL-1β、IL-1Ra、IL-6、MIFをコードするmRNAが、O₃又はLPSの単独曝露群と比較して増加した。
Laskin <i>et al.</i> (2002)	C57BL6x129 マウス (iNOS 欠損、NF- κ B p50 欠損)、C57BL6xCBA/J マウス (CU、Zn SOD 過剰発現)、系統不明 (野生型)、雌、8-16 週齢	各マウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 ・純粋空気曝露群 匹数不明	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3時間 観察：曝露終了0/3/6/24/48時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露により肺胞マクロファージのiNOS、NO、ペルオキシ亜硝酸産生は増加するが、iNOS 欠損マウス及びCU、Zn SOD 過剰発現マウスではこの影響はみられなかった。 ・iNOS 欠損マウス及びCU、Zn SOD 過剰発現マウスではBALF中のタンパク質量を指標としたO₃の毒性もみられなかった。 ・iNOS 遺伝子の promoter/enhancer 部位にNF-κB と STAT-1 の結合部位があり、O₃曝露によって、このNF-κB の急速かつ持続的な活性化がみられた。PI3K、PKB はNF-κB の活性を調節しているが、これらについてもO₃に曝露したマウスから採取した肺胞マクロファージにおける増加がみられた。O₃曝露したNF-κB p50 欠損マウスから採取した肺胞マクロファージでは、このような反応性中間体の産生がみられず、O₃毒性から防御されていたことか

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				ら、肺傷害における NF-κB シグナル情報伝達経路が重要であることが示された。 <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により肺胞マクロファージにおける STAT-1 活性や発現が上昇していることが示された。
Schlesinger <i>et al.</i> (2002a)	Hartley モルモット、雄雌、年齢不明	<ul style="list-style-type: none"> • OVA 感作なし+清浄空気曝露群 • OVA 感作なし+O₃ 曝露群 • OVA 感作あり+清浄空気曝露群 • OVA 感作あり+O₃ 曝露群 • O₃ 曝露+同時感作群 雌雄各 n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×4 日/週×24 週間 観察：曝露終了翌週/9 週後	<ul style="list-style-type: none"> • OVA 感作を行ったモルモットでは O₃ 長期曝露による気道過敏性が増強された。その影響は、曝露開始 4 週後からみられた。 • 気道過敏性の亢進と気道での好酸球性炎症や抗原特異的抗体価等との相関はみられなかった。
Wagner <i>et al.</i> (2002)	Brown Norway ラット、雄、10-12 週齢、	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気 1/3 日曝露+生理食塩水投与群 • ろ過空気 1/3 日曝露+OVA 投与群 • O₃1/3 日曝露+生理食塩水投与群 • O₃1/3 日曝露+1%OVA 投与群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.536±0.008 ppm 時間：8 時間/日×1/3 日 観察：曝露、投与終了 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • 1 回の OVA 感作によって、好中球および好酸球がすべての鼻組織の粘膜下組織へと浸潤した。 • O₃ 曝露により OVA 感作マウスの顎骨鼻甲介における好酸球が増加したが、他の鼻部組織の炎症は亢進しなかった。 • O₃ および OVA の同時曝露から 3 日後には、通常分泌細胞を含まない領域において粘液含有細胞が出現し、上顎洞に並ぶ鼻の移行上皮の上皮細胞数が増加した。 • O₃ および OVA の両方への複数回曝露により、上皮細胞間の粘液物質が OVA 単独曝露よりも大きく増加した。
Yamauchi <i>et al.</i> (2002)	C57BL/6 マウス、雄、6 週齢	感作マウスと非感作マウスそれぞれについて <ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 n=10-31 匹/群 OVA + Al (OH) 3 を腹腔内投与し感作	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察：抗原 (OVA) (OVA)、最終投与終了後に O ₃ 曝露、その直後に解剖	<ul style="list-style-type: none"> • アレルギー性気道炎症を起こしたマウスに O₃ を急性曝露すると、清浄空気曝露と比較して、肺コンプライアンスの低下や呼吸回数の減少、動脈血酸素分圧低下といった肺機能障害が顕著にみられた。
Schelegle <i>et al.</i> (2003a)	アカゲザル、性別不明、6 月齢	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • ろ過空気曝露+HDMA 感作群 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 単独曝露、HDMA 感作単独では、BALF 中の好酸球が増加し、また好酸球の上気道、終末気管支への浸潤がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露+HDMA 感作群 n=6 匹/群	時間：8 時間/日×5 日間/2 週間×11 サイクル 観察：曝露終了から 9 日間回復期間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ HDMA 感作 +O₃ 曝露では血清 IgE、血清ヒスタミン量、気道への好酸球の浸潤など、アレルギー症状の指標が増加した ・ HDMA 感作 +O₃ 曝露では、気道抵抗性や反応性が増加し、胚における粘液細胞が増加した。
Funabashi <i>et al.</i> (2004)	C57BL/6 マウス、雄、6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群(非感作,清浄空気曝露) ・ OVA 非感作+O₃ 曝露群 ・ OVA 感作群 ・ OVA 感作+O₃ 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1.0 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×5 週間+1 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 反復曝露、OVA 感作による肺機能のベースライン値への影響はなかった。 ・ 1 時間の O₃ 曝露中の肺機能については、対照マウスではベースライン値からの変化はみられず、OVA 感作群でも他群との差はみられなかった。OVA 感作+O₃ 反復曝露群では O₃ 曝露中、肺抵抗は増加、動的コンプライアンスは低下し、O₃ 曝露群との差がみられた。 ・ O₃ の反復曝露によって肺胞上皮の増生がみられた。
Koike and Kobayashi (2004)	WIS ラット、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：24 時間/日×3 日間 観察：曝露終了後、全肺細胞、樹状細胞をラットから採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は肺全細胞と肺樹状細胞の抗原提示活性、抗原提示関連分子の発現 (B7.2 単独発現、Ia と B7.2 の共発現、Ia と CD11b/c の共発現)、および肺における抗原提示細胞数を増加させた。
Koike <i>et al.</i> (2004)	WIS ラット、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生理塩水+空気曝露群 ・ 生理塩水+O₃ 曝露群 ・ OVA+空気曝露群 ・ OVA+O₃ 曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.3/0.56/1 ppm 時間：24 時間/日×3 日/2 週間×3 サイクル ※アレルギー性喘息様症状 (Penh で評価)を調べるラットについては、初回曝露の 2 週間前に OVA 腹腔内投与、各 3 日間曝露終了 10 分後に OVA エアロゾル吸入、最終 OVA エアロゾル吸入 5 分後に Penh 測定	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ は、BAL 細胞の抗原提示活性および細胞表面分子(Ia, B7.1, B7.2, CD11b/c) の発現、共刺激分子(Ia と B7.1, Ia と B7.2, Ia と CD11b/c)の発現を濃度依存的に上昇させた。 ・ また、O₃ 曝露は肺抵抗を増加させた。 ・ 肺抵抗の増加は OVA 吸入群で生理食塩水吸入群よりも高かった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：各3日間曝露後	
Last <i>et al.</i> (2004)	BALB/c マウス、性別不明、6週齢、12-20g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 ・O₃曝露+OVA曝露群 対照群：n=20匹/群 O ₃ 曝露群：n=3-6匹/群 O ₃ 曝露+OVA曝露群：n=3-6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.2/0.5 ppm 時間： 実験①O ₃ を8時間/日×2週間曝露させてから4週間後にOVA曝露 実験②O ₃ を8時間/日×2週間曝露させる4週間前にOVA曝露 実験③O ₃ とOVAを6週間同時並行で曝露 実験④6週間のOVA曝露と並行してO ₃ を3-6週の3週間または1週間おきに合計3週間曝露 観察：曝露終了後1時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・4週間のO₃曝露と並行してOVAエアロゾルに曝露したマウスでは、非O₃曝露群と比べて肺洗浄液中の総細胞数が減少しており、OVA単独曝露マウスの肺洗浄液とは異なっていた。 ・OVA曝露の前にO₃を2週間曝露させたマウスの肺洗浄液では(実験1)、マクロファージの割合が高く、リンパ球および好酸球の割合が低かった。 ・OVA曝露後に2週間O₃を曝露させたマウスの肺洗浄液では(実験2)、マクロファージの割合は中程度で、好酸球の割合が低く、リンパ球の割合が高かった。 ・O₃、OVA同時曝露マウスの肺洗浄液では(実験3,4)、マクロファージの割合がO₃0.2 ppmで高く、好酸球の割合が高かった(Table 1では差はなし)。 ・OVAと0.2 ppm O₃の同時曝露群は、OVA単独曝露群と比較して、気道における杯細胞の増加が生じた(OVA+O₃6週間曝露では総細胞の43%、OVA単独曝露では25%) ・試験したO₃濃度では気道線維化に変化はみられなかったが、OVAと0.2 ppm O₃同時曝露マウスでは、杯細胞過形成が増加した。
Steerenberg <i>et al.</i> (2004)	WIS ラット、雄、6-8週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水群 ・O₃曝露群 ・DEP群 ・EHC-93群 匹数不明	方法：吸入 パターン：連続 濃度：O ₃ ：2 mg/m ³ 、DEP または EHC-93：50 µg 時間：7日間 観察：曝露24時間後にLモノサイトゲネス細菌を気管内に投与した(1 x 10 ⁶)	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃に曝露されたラットにおいてL. monocytogenes 数の増加が、肺と脾臓において3回の測定すべてでみられたが、DEPまたはEHC-93に曝露したラットで見つかった細菌数については、いずれの測定においても生理食塩水処理グループと比較して差はなかった。
Feng <i>et al.</i> (2006)	BALB/c マウス、①雄、5週齢、②雌、10週齢、	① <ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露 ・O₃曝露+カテキン経口投与 	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.6 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露はCon A 刺激による脾臓T細胞増殖を抑制したが、抗酸化物質であるカテキンや紅茶抽出物の投与で回復した。 ・O₃により脾臓細胞中のCD4+あるいはCD28+細胞の割合が減少し、Con A 刺激による脾臓細胞からのIL-2産生は減少してIFN-γ産生は増加した。IL-2の減少のため、IL-2が活性化するナチュラルキラー細胞活性も減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露 + 紅茶抽出物経口投与 ② OVA 感作有 ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=4 匹/群	時間：10 時間（午後 11:00-午前 9:00）/日×①15 日間、×②27 日間 観察：① 曝露終了後に脾臓を取り出し実験に使用、② 曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により胸腺の未熟な T 細胞の IL-7 刺激による増殖は亢進した。 ・ OVA で感作したマウスに O₃ を曝露した場合に抗原特異的 T 細胞の増殖は減少した
Jang <i>et al.</i> (2006)	BALB/c マウス、雌、5-6 週齢、OVA の腹腔内投与、エアロゾル曝露によるアレルギー性気道疾患モデル	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気モデル動物曝露群 ・ O₃ 曝露モデル動物群 ・ 溶媒対照群(生理食塩水エアロゾル曝露) n=6 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：2 ppm 時間：8 時間/日×4/8/12 週間 観察： penh：曝露直前、直後 肺組織、BALF：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ Penh は、4、8、12 週間の O₃ 曝露より低下がみられた。気管支、肺胞における粘液分泌細胞、筋線維芽細胞、平滑筋細胞などは時間依存性の増加を示した。 ・ IL-4/IFN-γ の比は、O₃ 曝露群では、ろ過空気曝露群と比較して増加した。
Joad <i>et al.</i> (2006)	アカゲザル、性別不明、1 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ HDMA エアロゾル曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ O₃+HDMA エアロゾル曝露群 全 23 匹	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：6 時間/日×連続 5 日間 / 2 週間×11 観察：最終曝露の 3-5 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ メサコリンに対する反応性については、気管支では HDMA 曝露により、呼吸細気管支では O₃+HDMA 曝露により亢進した。 ・ 好酸球については、気管支では HDMA 単独及び O₃+HDMA の複合曝露により、呼吸細気管支では HDMA 曝露により増加した。 ・ 気管支では気道性の亢進と、好酸球、肺神経内分泌細胞数との相関がみられたが、呼吸細気管支ではみられなかった。
Johnston <i>et al.</i> (2006a)	C57BL/6 マウス、性別不明、4/10/56 日齢	各日齢マウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ 1.0/2.5 ppm O₃ 曝露群 ・ LPS 曝露群 ・ LPS+O₃ 連続曝露群 n=3 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：1.0/2.5 ppm 時間：4 時間 観察：O ₃ 、LPS+O ₃ 群：曝露直後 LPS 曝露群：曝露 0.5/1/4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、いずれの日齢のマウスにおいても c-fos、c-jun mRNA 発現が濃度に依存して増加したが、TLR4 mRNA 発現は 10、56 日齢のマウスでのみ増加した。 ・ LPS 曝露による c-fos、c-jun、TLR4 mRNA 発現の増加は曝露 0.5、1 時間後の 10、56 日齢マウスでのみみられた。 ・ LPS と O₃ の連続曝露では、10、56 日齢マウスで IL-1β、TNF-α、TLR2、TLR4、c-jun、c-fos mRNA が増加し、4 日齢マウスでは TNF-α、c-jun、c-fos mRNA のみが増加した。
Hollingsworth <i>et al.</i> (2007)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気+LPS 群 	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 気道性、及び炎症性タンパク質や血清中 IL-6 量は O₃ 曝露で亢進し LPS の投与はそれをさらに増悪し、曝露 7 日後まで継続した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃+LPS 群 n=3-10 匹/群	時間：3 時間 観察：曝露 1/2/3/7 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ LPS 投与マウスの曝露 1、2 日後の炎症性細胞の変化をみると、O₃ 曝露群でる過空気曝露群と比較して細胞数の低下がみられた。 ・ O₃ 曝露により、マクロファージや単球はアポトーシスを起こし減少し、また、マクロファージ上の TLR4 の発現に変化がみられた。
Kierstein <i>et al.</i> (2008)	BALB/c マウス、雌、8-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 室内空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ 真菌(Aspergillus fumigatusf)+室内空気曝露群 ・ 真菌+O₃ 曝露群 n=6-12 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：2 時間 観察：12 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は、好中球、および好酸球の増加を伴ってアレルギー感作による気道過敏性を増悪させた。 ・ O₃ とアレルギーの曝露により、Fas-Fas リガンド系が抑制され、好酸球のアポトーシス誘導が阻害された。IL-5、GM-CSF などのサイトカイン産生は増加した。
Mikarov <i>et al.</i> (2008a)	C57BL/6 マウス、雄雌、8-12 週齢	各性別のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 曝露後に肺炎桿菌 (K. pneumoniae) を気管内投与した。 n=3-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：肺炎桿菌投与 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎桿菌感染後生存率は O₃ 曝露群が清浄空気曝露群よりも低かった。 ・ 性差をみると、雌は肺炎桿菌に感染しにくい、雌は雄よりも O₃ 曝露後の肺炎桿菌感染に対して感受性が高く、死亡リスクが高かった。 ・ 清浄空気曝露群では肺胞マクロファージの貪食指数 (バクテリア陽性マクロファージの%×陽性マクロファージ中の平均バクテリア数) に性差はなかったが、O₃ 曝露群では雌で貪食指数の低下がより大きかった。
Mikarov <i>et al.</i> (2008b)	C57BL/6 マウス (SP-A 欠損、野生型)、雄雌、8-12 週齢	各性別及び系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 曝露後に肺炎桿菌 (K. pneumoniae) を気管内投与し、生存試験あるいは貪食能試験に供した。 野生型については清浄空気/O ₃ 曝露後に肺炎桿菌を投与しない (PBS 投与群) 群を作り、BALF の成分分析に供した。	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：肺炎桿菌投与 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後肺炎桿菌に感染させた SP-A (Surfactant protein A) -/-マウスは、清浄空気曝露群と比べて、生存率及び肺胞マクロファージの貪食能が低下した。 ・ SP-A-/-マウスは、WT マウスよりも肺炎桿菌(K.pneumoniae)の感受性が高かった。清浄空気曝露 SP-A-/-マウスの肺胞マクロファージの貪食能は、O₃ 曝露 WT マウスと同等であった。 ・ O₃ 曝露は WT マウスの PMNs 浸潤、総タンパク質、SP-A の酸化を増加させる傾向が見られ、PMNs 浸潤、総タンパク質酸化については雌において、より顕著であった。 ・ WT マウスの O₃ 曝露による SP-A の酸化は、雄よりも雌が多かった。 ・ SP-A の欠損あるいは SP-A 機能の抑制 (SP-A の酸化) は、O₃ 曝露後の肺炎桿菌感染の感受性を高め、この傾向は雄よりも雌において強くみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=3-5 匹/群		
Wagner <i>et al.</i> (2009)	Brown Norway ラット、雄、10-12 週齢	OVA 感作動物、非感作動物それぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ γ-トコフェロール投与群 ・ γ-トコフェロール投与+O₃ 曝露群 n=7 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×2 日 観察：曝露終了 1 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼻腔粘膜への軽度から中程度の好酸球浸潤が OVA 感作ラットでみられた。 ・ アレルギーモデル動物（OVA 感作ラット）への O₃ 曝露により、鼻中隔、上顎洞での上皮内粘液物質の増加もみられた。 ・ γ-トコフェロール投与は、O₃ とアレルゲンの相乗効果による鼻腔における粘液物質や好酸球の増加を抑制するとともに、ムチン遺伝子 rMuc5AC 発現増加も抑制した。
Farraj <i>et al.</i> (2010)	BALB/c マウス、雄、6 週齢、OVA 感作によるアレルギーモデル	OVA 感作マウス、非感作マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群(ろ過空気曝露) ・ O₃ 曝露群 ・ DEP 曝露群 ・ O₃+ DEP 複合曝露群 n=10 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：反復 濃度： DEP：2.0 mg/m ³ O ₃ ：0.5 ppm 時間：5 時間/日×1 回/週×4 回 観察：最終曝露 4 日後に抗原吸入し 1 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露の OVA 感作マウスは肺抵抗・エラスタンス、肺の炎症細胞浸潤、肺の傷害指標のうち LDH、アルブミン、総タンパク質、サイトカインの IL-4、IL-5、MCP-1、血清中 OVA 特異的 IgE、NGF が非感作マウスと比較して増加した。 ・ OVA 感作マウスでは、OVA が誘導した炎症細胞の浸潤が O₃ 曝露によって亢進し、NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)、MCP-1 が増加したが、肺抵抗・エラスタンスには影響がなかった。 ・ DEP 曝露は OVA 誘導の反応に影響しなかった。OVA 感作マウスにおける O₃、DEP の複合曝露は、ろ過空気曝露と比較し、肺エラスタンスへの影響はなかったが、肺抵抗を増加させた。 ・ 感作マウスにおける O₃ 曝露による MCP-1 増加は、O₃、DEP の複合曝露により抑制された。 ・ 感作マウスにおける血清中 IgE は O₃ 曝露及び O₃、DEP の複合曝露により、DEP 曝露と比較して増加した。
Li <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6J マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ ろ過空気曝露+LPS 曝露群 ・ O₃ 曝露+LPS 曝露群 n=3-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 LPS(4.3-4.8 mg/m ³ 、2.5 時間、エアロゾル吸入)曝露後に O ₃ 曝露実施	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露されたマウスは、BALF 中の細胞数、マクロファージ数、好中球数、タンパク質量、AHR の増加がみられた。O₃+LPS に曝露したマウスは、LPS 単独曝露よりも BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球数、タンパク質量が増加し、AHR が亢進した。 ・ 前炎症性サイトカインの増加がみられたことから、O₃ は低濃度 LPS 曝露に対してより強い生体反応を引き起こすことが示唆された。 ・ O₃ 曝露の直前に HAPB を投与したところ、BALF 中の細胞数、AHR、炎症を示すサイトカインが減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：LPS 曝露開始から 4-7 時間	<ul style="list-style-type: none"> HA を気管内投与し LPS に曝露すると O₃ 曝露時と同様の反応がみられた。 骨髄由来マクロファージを用いた <i>in vitro</i> 試験では、HA が LPS への反応を強化することが TNF-α の測定で示唆され、肺マクロファージの試験では、HA 増加により誘発された肺マクロファージの TLR4 の細胞膜表面への集積により、LPS の低用量曝露へのマクロファージの反応を強化する。
Maniar-Hew <i>et al.</i> (2011)	アカゲザル、雄、30 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 n=4-9 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：8 時間/日×5 日間曝露 + 9 日間ろ過空気曝露×11 サイクル(曝露期間は約 6 ヶ月) 観察：曝露 2.5 時間/6 ヶ月後、曝露 6 ヶ月後に LPS 負荷の 6~24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 曝露によりアカゲザルの末梢血中の白血球数、多形核白血球 (PMN) 数の減少、好酸球数の増加がみられた。 BALF 中総細胞数は変化がなかったが、好酸球が増え、リンパ球が著しく減少していた。 6 ヶ月間ろ過空気を曝露したものは、単球数のみが増加した。 PMN および BALF 中の細胞数は、LPS 負荷により対照群では減少したが、O₃ 曝露群ではその影響がみられなかった。 <i>in vitro</i> での PBMC の刺激実験では IL-6、IL-8 の分泌量が減少した。
Brand <i>et al.</i> (2012)	C57BL/6 マウス、雄、8-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 匹数不明	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.8 ppm 時間：1 日 8 時間 O ₃ 曝露 + 16 時間ろ過空気曝露×1/3/5 日間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> 3 日間の O₃ 曝露後に気管と縦隔リンパ節のみで樹状細胞数が増加した。 気管では CD103+ と CD11b+ 表現型の DC が、MLN では CD103+ 表現型の DC が最も増加していた。 MLN では DC の CD80、CD40、CCR7 の発現が O₃ 曝露後に著しく減少し、MLN の総 T 細胞数は増加していた。 O₃ によって MLN の DC 上共刺激分子が減少したのは、耐性メカニズムの誘発によるものと考えられた。 O₃ 曝露による気管の DC 数の増加は免疫感作や喘息を悪化させる可能性がある。
Durrani <i>et al.</i> (2012)	C57BL/6 マウス、雄雌、10 週齢、生殖腺除去	雄雌それぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露 + 対照群 ろ過空気曝露 + 性ホルモン投与群 O₃ + 対照群 O₃ + 性ホルモン投与群 n=25 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、5 α -ジヒドロテストステロン (DHT)：ペレット埋め込み、17 β -エストラジオール (E2)：ペレット埋め込み パターン：単回	<ul style="list-style-type: none"> 性腺を除去した雌 (GxF) の生存率はろ過空気曝露後と O₃ 曝露後で同じだった。 性腺を除去した雄 (GxM) の O₃ 曝露群では、ろ過空気曝露群と比較して生存率が低下した。 O₃ 曝露では、無処置雌群または GxM + E2 群と比較して、GxF において生存率が増加した。 同様の効果が GxF + DHT でみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			濃度：O ₃ ：2 ppm、細菌： ~450 CFU、E2: 0.006 mg/pellet (60 日目 release)、 DHT: 5 mg/pellet (60 日目 release) 時間：O ₃ ：3 時間、細菌感 染：O ₃ 曝露後 観察：曝露後に行った細菌播 種から 14 日間観察	・生存率に対する酸化ストレスとホルモンの複合的な負の効果は、E2の方が高かった。
Bao <i>et al.</i> (2013)	BALB/c マウス、雌、6-8 週 齢	・室内空気群 ・O ₃ 曝露群 n=20 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：エンハンスドポーズ (Penh)、全細胞数、百分率細 胞数、可溶性メディエーター 濃度、病理組織学的観察、そ して Muc5ac mRNA の発現を 観察	・O ₃ は、非感作マウスにおける気道過敏性(AHR)を誘導し、OVA 感作喘息モデルマウスにおいても AHR をさらに増強した。 ・O ₃ の曝露により、喘息群は、対照群よりも気管支肺胞洗浄において好中球、TNF- α 、IL-13、およびヒアルロン酸をより発現した。 ・O ₃ の曝露により、喘息群と対照群は、いずれも近位気道および遠位気道における上皮細胞密度の低下を示した。 ・O ₃ は、喘息を有するマウスにおける粘液産生およびムチン遺伝子発現の増加を悪化させた。
Clay <i>et al.</i> (2014)	アカゲザル、雄、1 月齢	・【複合曝露】 O ₃ 、LPS n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 ppm、LPS： 25,000 エンドトキシンユニッ ト 時間：8 時間/日×5 日間 (O ₃) + 9 日間 (空気) ×11 サイクル 観察：O ₃ 曝露後、サルが 12 ヶ月週齢の時に LPS に曝 露、24 時間後に炎症性サイ トカイン IL-6、IL-8 の発現、	・生後の O ₃ 曝露は、幼若動物からの初代培養における IL-6 mRNA およびタンパク質の発現を低下させ、また IL-8 mRNA も減少した。 ・初代培養が二次 <i>in vitro</i> LPS 処置によってサイトカイン発現が増えたため、先行の O ₃ 曝露の影響は、 <i>in vivo</i> LPS チャレンジによって調節された。 ・初代培養における潜在的な IL-6 標的 microRNA miR-149、miR-202 および miR-410 は、動物の曝露履歴に応じて発現差異を示した。 ・機能アッセイにより、miR-149 が IL-6 3' UTR に結合し、気道上皮細胞株における IL-6 タンパク質合成を減少させることが明らかとなった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			microRNA (miR-149、miR-202、miR-410)を測定。	
Crowley <i>et al.</i> (2017)	アカゲザル、雄、4週齢 (25週齢まで曝露)	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 HDMエアロゾル群 O₃曝露群 O₃+HDMエアロゾル曝露群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：O ₃ ：8時間/日×5日間/週+9日間(ろ過空気)×11サイクル、HDMエアロゾル：各サイクルのO ₃ 曝露の後半3日間 濃度：O ₃ ：0.5 ppm 観察：25週齢で気管支肺胞洗浄液および末梢血を採取。	<ul style="list-style-type: none"> O₃単独またはHDMAとの複合曝露は、末梢血中の単球数を増加させ、CCR3、FoxP3、IL-12のmRNA量を増加させた。 気管支肺胞洗浄では、HDMAとO₃の複合曝露によりリンパ球と好酸球が増加したが、抹消血中ではリンパ球に変化はなく、好酸球は減少した。

1.1.8. その他の呼吸器系への影響

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Watt <i>et al.</i> (1998)	SDラット、雄、週齢不明、350-600g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 n=6-12匹/群 各濃度O₃曝露群 n=3-6匹/群 	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：0.1/0.5/1.0 ppm 時間：8時間×1/10/75/90日間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> CYP2E1活性は、遠位細気管支とminor daughter airwayで最も高かったが、葉気管支/major daughter airwayと気管でははるかに低かった。 短期間のO₃曝露 (8時間、1 ppm) の直後、CYP2E1活性は、葉気管支/major daughter airwayでのみ上昇した。これらの変化は、1日目で対照群を上回ったままでしたが、2日目までに対照群のレベルに戻った。 CYP2E1タンパク質の免疫組織化学的評価の結果は、活性測定と一致した。 O₃への長期曝露 (90日、1 ppm) 後、CYP2E1活性は、majorおよびminor daughter airwayで減少した。
Hoffer <i>et al.</i> (1999)	SDラット、雌、年齢不明 (体重170-210g)、	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃曝露群 n=8-12匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：2/4時間 観察：曝露終了0/18時間後	<ul style="list-style-type: none"> 1 ppm O₃の2、4時間曝露により、曝露18時間後のBALF中の多形核白血球は上昇した。 肺胞マクロファージでの接着分子 (CD18) の発現はO₃曝露により減少した。 血液中の多形核白血球での接着分子の発現は、CD62LにはO₃曝露による変化はみられなかったが、CD11bの発現は減少した。 O₃を曝露していないラットの血液より分離した多形核白血球をO₃曝露したラットの血漿と共に培養するとCD11bの発現が減少することがみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Paige <i>et al.</i> (2000a)	SD ラット、雄、齢数不明、 275-300 g	・ろ過空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 匹数不明	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：8 時間/日×90 日 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群はろ過空気曝露群に比べ、末梢肺におけるグルタチオン共役体の生成速度が2倍となり、1-NNの代謝を担うと考えられているイソ酵素であるCYP 2B活性が3倍となった。 ・気管や肺内における1-NNの代謝速度やCYP 2Bの活性は、O₃曝露群とろ過空気曝露群の間で差がみられなかった。
Clay <i>et al.</i> (2016)	New Zealand 白ウサギ、雄、 週齢不明 Dunkin-Hartley モルモット、 雄、週齢不明	・対照群 ・O ₃ 曝露群 ウサギ：n=8-16 匹/群 モルモット：n=16-32 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：ウサギ：1 時間、モルモット：30 分間 観察：① 曝露後にクエン酸に対する感受性を測定。1 日目（最初の測定）、7 日目（無作為に分け測定）、14 日目（クロスオーバーさせ測定）、ウサギに関しては21 日目にもう一度クロスオーバーで測定、最後の測定から7 日後、O ₃ 曝露を行い4 時間後に肺機能実験を実施。ウサギに関しては2 回目の肺機能実験を3 日後に実施。最後の肺機能実験を行った後、気管支肺胞洗浄液の回収を実施。② ①における喘息治療薬（サルブタモール、ロフルミラスト、コデイン、レボドロプロピジン、クロルフェニラミン）の効果を検討。③ 気管支拡張薬チオトロピウム投与	<ul style="list-style-type: none"> ・モルモットとウサギの両方において、O₃曝露は咳の頻度を増加させ、クエン酸を吸入させてから最初に咳をするまでの時間を短縮した。 ・この反応は、鎮咳薬であるコデインおよびレボドロプロピジンによって阻害された。 ・モルモットとは対照的に、ウサギの咳反応は気管支拡張薬チオトロピウムおよびサルブタモール（ムスカリン受容体拮抗薬およびβ₂作動薬）では阻害されず、ウサギの咳反応は気管支収縮に由来するものではないことが示唆された。 ・ウサギでのO₃誘発性の咳反応は、カプサイシンによる長期間の前処理によって抑制され、気道感覚神経の関与が示唆された。 ・ただし、この反応におけるTRPA1の関与を示す結果は見つけることはできなかった。 ・O₃誘発性の咳反応は、気道への好中球動員を伴っていたが、咳反応は、抗炎症活性を明確に示す用量の抗炎症性ホスホジエステラーゼ4阻害剤ロフルミラストを投与しても阻害されなかった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			2 時間後に O ₃ を曝露し、全肺抵抗と動肺コンプライアンスの測定を実施。①におけるカプサイシンおよび TRPA1 拮抗薬投与の咳反応について計測。	
Miller <i>et al.</i> (2018)	Long-Evans ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気群 O₃ 曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：4 時間 濃度：1.0 ppm 観察：曝露 30 分以内に換気機能を測定、曝露約 1 時間後に BALF を解析	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露は、BALF 中のタンパク質を増加させるとともにエンハンスドポーズ (Penh) を増加させ、肺における DNA シトシン-5-メチルトランスフェラーゼ (DNMT) 活性と Dnmt3a/b mRNA を減少させた。 また、O₃ 曝露は DNA の損傷、修復、メチル化の維持を示す、Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) の上方制御を誘発し、アペリンプロモーターにおけるメチル化の増加およびヒドロキシメチル化の減少を引き起こした。 これらのエピジェネティックな変化は、O₃ による肺におけるアペリン発現の低下を伴っていた。

1.1.9. 呼吸器系への影響に関する感受性要因

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Depuydt <i>et al.</i> (1999)	Long-Evans ラット、Sprague-Dawley (SD) ラット、Fischer 344 (F344) ラット、Brown-Norway ラット、BDII ラット、BDE ラット、DA ラット、Lewis ラット、Wistar (WIS) ラット、雄、6-8 週齢、200-300g	各系統ラットについて <ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 対照群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.05 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 4/8/12/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 大気レベルの O₃ 曝露によって惹起される気道性の系統差を検討した結果、Lewis、BDII、Long-Evans の系統ラットで気道性の亢進がみられた。 いずれの系統のラットにおいても明らかな気道炎症はみられなかった。 Long-Evans ラットにおいては、明らかな気道炎症や細胞傷害はみられずに、12 時間以上の気道性亢進の持続がみられた。
Dormans <i>et al.</i> (1999)	①Wistar RIV:TOX ラット、雄、7 週齢 ②NIH マウス、雄、7 週齢 ③Hartley CrI:(HA)BR モルモット、雄、7 週齢	各動物種について <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 匹数不明	方法：吸入曝露 パターン：連続 濃度：400/800µg/m ³ (0.2/0.4 ppm) 時間：3/7/28/56 日間連続曝露	<ul style="list-style-type: none"> ラット、マウス、モルモットにおいて、O₃ 濃度と関連する小葉中心性の炎症が起こり、3 日間の曝露後で最大であった。肺胞マクロファージ数および小葉中心部の肺細胞密度は曝露 56 日目まで進行的に増加し、もっとも感受性が高い種はモルモットであった。 マウスのみにおいて、濃度および曝露時間依存的に細気管支上皮の肥厚が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：曝露終了直後、28 日間曝露終了後 3/7/28 日	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットおよびモルモットでは、800$\mu\text{g}/\text{m}^3$ の O_3 への 56 日間曝露後にタイプII 細胞中で巨大な層状体がみられた。 ・400$\mu\text{g}/\text{m}^3$ の O_3 で 3、7 日間曝露させたところ、マウスでは肺酵素活性が増加し、3 種すべてにおいて組織学および形態計測的变化がみられた。ラットおよびモルモットでは、56 日間の曝露後に肺胞管の線維形成がみられた。 ・マウスでは生化学反応が最も高く、O_3 曝露からの回復が最も遅かった。組織学検査、形態計測および生化学検査から、ラットは 28 日間の曝露から 28 日後には完全に回復したが、モルモットでは管隔膜は肥厚したままであり、マウスではすべての酵素活性が対照群と比較して上昇したままであった。
Dye <i>et al.</i> (1999)	<ul style="list-style-type: none"> ①Fischer 344 (F344)ラット、雄、14 月齢 ②Sprague-Dawley (SD)ラット、Wistar (WIS)ラット、Fischer 344 (F344)ラット、雄、90 日齢 ③Wistar ラット気管支上皮 	各系統について <ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O_3 曝露群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度、時間： <ul style="list-style-type: none"> ① 2 ppm、2 時間 ② 0.5 ppm、8 時間 観察：曝露 2 時間後 ③ 方法：in vitro 濃度：0.1-1.0ppm 時間：1 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢ラットへの 2 ppm の O_3 曝露後、明らかな気道性亢進がみられた。 ・0.5 ppm の O_3 曝露後、Wistar ラットでは、Sprague-Dawley ラット及び F344 ラットと比較し、肺傷害、好中球性炎症の進展、BALF 中の IL-6 濃度の上昇がみられた。Sprague-Dawley ラットにおいて、BALF 中の PGE2 がより高く、F344 ラットでは一貫して影響が最も小さかった。 ・気管支上皮への in vitro による O_3 曝露により、多種の炎症性メディエーターを介する経路が O_3 の影響を受けることが確認された。
Gunnison and Hatch (1999)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雌、妊娠中 (-12 週齢)、授乳中 (13-14 週齢)、妊娠歴なし (10-14 週齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O_3 曝露群 各妊娠授乳状況毎に n=5-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.5/0.8/1.1ppm 時間：1-4 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・$\text{O}_3(16\text{O}_3)$曝露 20 時間後に採取した BALF における炎症細胞中 PMN 比率は、同一 O_3 濃度において授乳ラット>妊娠ラット>バージンラットの順で優位な差がみられた。 ・O_3 曝露後の BALF 中タンパク質量は、授乳ラットで妊娠ラット、バージンラットよりも高かった。 ・肺サーファクタント画分および細胞ペレットにおける 18O の存在量は、18O_3 の曝露時間増加に伴い直線的に増加した。 ・また、肺サーファクタント画分でのみ、18O の存在量が、18O_3 の曝露濃度増加に伴い直線的に増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠、授乳、バージンラットにおける O₃ 曝露後の BALF 中 PMN 細胞割合およびタンパク質量は、肺サーファクタント中の O₃ 度合いに対して正の直線性を示した。 ・ろ過空気を曝露させた場合、BALF 中アスコルビン酸濃度はバージンラットよりも妊娠中、授乳中のラットで低かった。 ・また妊娠、授乳、バージンラットいずれにおいても、0.8ppmO₃ 曝露直後に、BALF 中のアスコルビン酸濃度が減少していた。
Johnston <i>et al.</i> (2000a)	C57BL/6J マウス、性別不明、生後 36 時間/生後 8 週齢	新生マウス、成体マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・各濃度 O₃ 4/20/24 時間曝露群 ・ろ過空気 4/20/24 時間曝露群 ・LPS エアロゾル 10 分間曝露群 ・ろ過空気 10 分間曝露群 n=3 匹/群	方法：全身吸入曝露 パターン：単回 濃度：1.0/2.5ppm 時間：4/20/24 時間 観察： LPS/ろ過空気曝露群：曝露終了 2/6/24 時間後 O ₃ /ろ過空気曝露群：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・成体マウスではエオタキシン、MIP-1α、MIP-2、IL-6 およびメタロチオネインをコードしている mRNA 存在量が増加したことから、O₃ に対する感受性が増加した。新生マウスでは、メタロチオネインのみが曝露 4 時間後に増加した。 ・新生マウスおよび成体マウスではエンドトキシン曝露後 2 時間で同様に反応し、TNF-α、エオタキシン、MIP-1α、MIP-1β、MIP-2、IP-10 および MCP-1 をコードする mRNA が誘導された。さらに成体マウスでは IL-6 が増加したが、新生マウスでは増加しなかった。
Kleeberger <i>et al.</i> (2000)	C57BL/6J マウス(O ₃ 高感受性) (BXH 組み換え系統)、C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性) (BXH 組み換え系統)、雄、6-8 週齢で購入 C3H/HeJ マウス(O ₃ 低感受性)、C3H/HeOuJ マウス、雄、6-8 週齢で購入	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群 ・ろ過空気曝露群 n=5-16 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：連続 濃度：0.3ppm 時間：24/48/72 時間(BXH 組替近交系マウスは 72 時間のみ) 観察：曝露 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・第 4 染色体上に量的形質座位が同定され、TLR4 がその原因遺伝子と考えられた。 ・TLR の発現型の異なるマウスへの O₃ 曝露では、BALF 中のタンパク質濃度は C3H/HeOuJ マウスで高く、TLR4 mRNA 発現の減少は O₃ 曝露後 C3H/HeJ マウスのみでみられた。
Neuhaus-Steinmetz <i>et al.</i> (2000)	BALB/c マウス、C57BL/6 マウス、雌、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・室内空気曝露群 ・O₃ 曝露群 ・OVA エアロゾル曝露群 ・OVA エアロゾル+O₃ 曝露群 n=4-12 匹/群	方法：全身吸入曝露 パターン：反復 濃度： 180/250/500 μ g/m ³ 時間：4 時間/日×3 日/週×4 週間+4 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・IgE 高応答性を示す BALB/c マウスでは、O₃ 曝露による濃度依存的な血清中 IgE 産生、サイトカイン産生、好酸球、リンパ球の気道への集積による Th2 タイプの反応の増加がみられた。 ・BALB/c マウスの O₃ 曝露+OVA 感作群では、それらの反応は増強し、気道抵抗の上昇、皮膚反応の陽性率増加もみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：OVA エアロゾル最終曝露の24時間後	・IgE 低応答性の C57BL/6 マウスでは、OVA 感作+O ₃ 曝露群でのみ Th2 タイプの反応増加がみられた。
Shore <i>et al.</i> (2000)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄雌、2/4/6/8/12 週齢	各週齢ラットについて ・O ₃ 曝露群 ・ろ過空気曝露群 n=4-13 匹/群	方法：鼻部吸入曝露 パターン：単回 濃度：2ppm 時間：3 時間 観察： 呼吸機能：O ₃ 曝露前 20 分間測定(ベースライン)、曝露中 20 分間隔で 5 分間測定 O ₃ 影響：曝露直後、4 時間後	・O ₃ 曝露により、分時換気量は、8、12 週齢で減少したが、6 週齢では減少量が少なく、2、4 週齢ではほとんど変化がなかった。 ・一回換気量、呼吸回数、吸気時間、呼気時間、呼気終末休止期などの呼吸機能は、8、12 週齢で変化が大きかった。 ・BALF 中のタンパク質濃度や PGE2 濃度は 2 週齢でより増加した。BALF 中の好中球数は 12 週齢で増加したが、2 週齢では変化がなかった。
Sterner-Kock <i>et al.</i> (2000)	①フェレット、雄、約 18 月齢 ②アカゲザル、雄、約 4 歳 ③Sprague-Dawley ラット、性別不明、約 10 週齢	各動物種について ・清浄空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 フェレット：n=8 匹/群 アカゲザル：n=4 匹/群 Sprague-Dawley ラット：n=6 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：1ppm 時間：8 時間 観察：曝露終了 1 時間後	・O ₃ 曝露により、検討した全ての動物種で BALF 中の好中球数が増加した。 ・肺病理組織においても、サルとフェレットで、ネクロシスを起こした上皮細胞に一致して好中球の浸潤が観察された。
Huffman <i>et al.</i> (2001)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、37-40 日齢(180-210g)	① 甲状腺ホルモン(チロキシン)処理の影響等 ・チロキシン処理+ろ過空気曝露 ・チロキシン処理+各濃度 O ₃ 曝露 ・溶媒処理+ろ過空気曝露 ・溶媒処理+各濃度 O ₃ 曝露 n=6 匹/群 ② チロキシン投与量の影響 ・チロキシン処理 0-1.00mg/kg+2.0ppmO ₃ 曝露	方法：全身吸入曝露 パターン：単回 濃度：0.5/1.0/1.5/2.0/2.5/3.0ppm 時間：3 時間 観察： 呼吸機能：曝露直前・直後—BALF、血液、湿乾肺重量：曝露終了 18 時間後	・甲状腺機能亢進ラットでは、O ₃ 曝露によって BALF 中の LDH 活性およびアルブミン濃度が 3-6 倍増加し、多形核白血球数が増加した。 ・各種の肺傷害指標は O ₃ 濃度に依存して増加し、また、チロキシン処理濃度の上昇により増加する傾向があった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Huffman <i>et al.</i> (2002)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、37-40日齢、180-210g	<ul style="list-style-type: none"> ・正常+FA 曝露群 ・正常+O₃ 曝露群 ・甲状腺機能亢進状態+FA 曝露群 ・甲状腺機能亢進状態+O₃ 曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：甲状腺機能亢進状態は7日間のチロキシン (0.5 mg/kg 体重) の投与によって誘発された。曝露から18時間後に解析を行った。	<ul style="list-style-type: none"> ・MIP-2 と MCP-1 の気管支肺胞洗浄液レベルは、コントロールラットと甲状腺機能亢進症ラットの両方で O₃ 曝露により増加した。 ・ただし、甲状腺機能亢進症ラットにおける増加は、コントロールのレベルと比較して MIP-2 が 1.5 倍、MCP-1 が 11 倍大きかった。 ・インターロイキン (IL) -6、IL-4、および IL-10 の気管支肺胞洗浄液レベルは、曝露後 18 時間時点で、すべてのグループで検出されないか著しく低かった。 ・また、甲状腺機能亢進症ラットの気管支肺胞洗浄細胞抽出物における NF-κB 結合活性は、コントロール群と比較して、O₃ 曝露後 4 時間と 18 時間の両方で増加していた。
Schlesinger <i>et al.</i> (2002a)	Hartley モルモット、雄雌、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作なし+清浄空気 曝露群 ・OVA 感作なし+O₃ 曝露群 ・OVA 感作あり+清浄空気 曝露群 ・OVA 感作あり+O₃ 曝露群 ・O₃ 曝露+同時感作群 雌雄各 n=10 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.1/0.3 ppm 時間：4 時間/日×4 日/週×24 週間 観察：曝露終了翌週/9 週後	<ul style="list-style-type: none"> ・OVA 感作を行ったモルモットでは O₃ 長期曝露による気道過敏性が増強された。その影響は、曝露開始 4 週後からみられた。 ・気道過敏性の亢進と気道での好酸球性炎症や抗原特異的抗体価等との相関は認めなかった。
Shore <i>et al.</i> (2002)	A/J マウス、雄雌、2/4/8/12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・各濃度 O₃ 曝露群 n=3-42 匹/群	方法：鼻部吸入曝露 パターン：単回 濃度：0.3/0.5/1.0/2.0/3.0ppm 時間：3 時間 観察： <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能：O₃ 曝露前 20 分間測定(ベースライン)、曝露中 20 分間隔で 10 分間測定 ・気道性：曝露前日、曝露終了から 15 分毎に 3 時間 ・BALF：曝露終了 4/24 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> ・2、4、8、12 週齢の A/J マウスに O₃ 曝露すると、体重 1g 当たりの分時換気量は週齢とともに減少した。 ・2 週齢の未成熟マウスでは O₃ による体重あたり分時換気量の減少率が低く、体重で標準化した O₃ の吸入量は成体マウスよりも 3~4 倍多くなった。 ・8 週齢、12 週齢のマウスでは O₃ 曝露量に相関して気道が増加したが、2 週齢と 4 週齢のマウスでは気道過敏性は亢進しなかった。 ・8 週齢マウスでは O₃ 曝露によって、BALF 中の IL-6 と MIP-2 が増加した。 ・気道過敏性の誘導や一部のサイトカインの遊離促進について、成体マウスと比較して若齢マウスの O₃ に対する感受性は小さい。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Broeckaert <i>et al.</i> (2003)	C3H/HeJ マウス、AKR/J マウス、SJL/J マウス、CBA/ca マウス、C57BL/6J マウス、雌、6-8 週齢	各系統マウスについて ・ 清浄空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=5-8 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度、時間、観察： 1.8ppm、3 時間、0/6 時間後（全系統） 0.11ppm、24/48/72 時間、0/24 時間後（C3H/HeJ、C57BL/6J 系統のみ）	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後、血清中 CC16 は曝露直後をピークとして一時的に上昇し、BALF のマーカーにより評価した肺傷害の程度と関連した。 ・ 血清中の CC16 或いは BALF マーカーに基づいて解析した上皮細胞傷害は、曝露前の BALF 中 CC16 の量と負の関連があることが示された。 ・ 曝露前の CC16 の mRNA の量は系統間で同じであり、肺上皮の傷害は曝露前の BALF 中のアルブミンと負の関連があることから、基底の肺上皮の透過性は O₃ に対する感受性の決定因子であることが確認された。
Shore <i>et al.</i> (2003)	C57BL/6J マウス (ob/ob (肥満モデル)、野生型)、雄雌、8-12 週齢	<ol style="list-style-type: none"> ① 肥満影響 <ul style="list-style-type: none"> ・ 野生型マウス ・ 肥満型マウス ② O₃ の影響 <ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ③ レプチン腹腔内投与の影響 <ul style="list-style-type: none"> ・ レプチン投与群 ・ 生理食塩水投与群 n=6-11 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2ppm 時間：3 時間 観察： ② BALF 採取：曝露 4/24 時間後、肺抵抗性：曝露 24 時間後 ③ BALF：曝露終了 4 時間後 ・ 換気量影響：曝露中 ・ 組織：曝露 1 週間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって、野生型マウスと肥満マウスで気道過敏性と気道炎症が発症した。 ・ 肥満マウスは O₃ に対する反応が増加した。
Savov <i>et al.</i> (2004)	C57BL/6J マウス、129/SvIm マウス、BTBR マウス、BALB/cJ マウス、DBA/2J マウス、A/J マウス、FVB/NJ マウス、CAST/Ei マウス、C3H/HeJ マウス、雄、6-8 週齢	各系統マウスについて (全 24 匹) ・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群(ろ過空気曝露) n=12 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2.0ppm 時間：3 時間 観察：曝露前/6 時間後/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF 中の多形核白血球数の経時的な変動に系統による差がみられ、129/SvIm、BTBR、DBA/2J、FVB/NJ 各マウスでは曝露 6 時間後、C57BL/6J、CAST/Ei 各マウスでは曝露 24 時間後で最大となった。A/J、C3H/HeJ 各マウスは、多形核白血球の増加が少なかった。 ・ BALB/cJ マウスは、リンパ球の流入が顕著であった。 ・ IL-6 濃度は多形核白血球の流入と相関した。 ・ C57BL/6J、BALB/cJ、129/SvIm、BTBR 各マウスは O₃ に対する感度が高く、メサコリン刺激に対して Penh が増加した。一方、DBA/2J、A/J、FVB/NJ、CAST/Ei、C3H/HeJ 各マウスは曝露後 6 時間でメサコリンに対する

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<p>感度が上昇したが、24 時間後には反応がベースライン値に近いレベルに戻った。</p> <ul style="list-style-type: none"> • C57BL/6J、A/J 各マウスの PCNA 陽性細胞は 4%であったが、129/SvIm、DBA/2J、FVB/NJ 各マウスは 1~3%、TBR、BALB/cJ、CAST/Ei、C3H/HeJ 各マウスは 1%未満であった。
Servais <i>et al.</i> (2005)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、3 週齢(若齢)/6 か月齢(成獣)/20 か月齢(高齢)	<p>各週・月齢動物について</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 <p>n=9 匹/群 (3 週齢のみ 36 匹/群)</p>	<p>方法： 全身吸入曝露</p> <p>パターン： 反復</p> <p>濃度： 500 ± 50 ppb</p> <p>時間： 12 時間/日 (夜間) × 7 日間</p> <p>観察： 呼吸機能： 6 日曝露の 1-2 時間後</p> <p>生化学的解析： 7 日曝露直後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 成獣ラットでは、抗酸化状態に O₃ 曝露による変化がなかった。 • 若齢ラットでは換気機能が高く抗酸化酵素の誘導が起こらないため O₃ の影響を受けやすかった。 • 高齢ラットは、スーパーオキシドオキシダーゼとグルタチオンペルオキシダーゼ活性増加が不十分でミトコンドリアの機能障害や DNA の酸化的損傷が起きやすかった。
Huffman <i>et al.</i> (2006)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、齢数不明	<p>正常ラット、甲状腺機能亢進症モデルラット各々について</p> <p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生理食塩水投与群 • SiO₂ 気管内投与群 <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃ 曝露群 <p>n=4-6 匹/群</p>	<p>②</p> <p>方法： 全身吸入曝露</p> <p>パターン： 単回</p> <p>濃度： 1 ppm</p> <p>時間： 4 時間</p> <p>観察： 曝露 24 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SiO₂ の気管内投与により BALF 中にアルブミンの漏出や好中球の浸潤など用量依存性の炎症作用がみられたが、甲状腺機能亢進モデルラットと正常ラットの間に差はみられなかった。 • O₃ 曝露による肺炎の誘導では、甲状腺機能亢進症モデルラットにおいて正常ラットよりも炎症マーカーが増加した。
Johnston <i>et al.</i> (2006a)	C57BL/6 マウス、性別不明、4/10/56 日齢	<p>各日齢マウスについて</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • 1.0 /2.5 ppm O₃ 曝露群 • LPS 曝露群 • LPS+O₃ 連続曝露群 <p>n=3 匹/群</p>	<p>方法： 全身吸入曝露</p> <p>パターン： 単回</p> <p>濃度： 1.0/2.5ppm</p> <p>時間： 4 時間</p> <p>観察： O₃、LPS+O₃ 群： 曝露直後</p> <p>LPS 曝露群： 曝露 0.5/1/4 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露により、いずれの日齢のマウスにおいても c-fos、c-jun mRNA 発現が濃度に依存して増加したが、TLR4 mRNA 発現は 10、56 日齢のマウスでのみ増加した。 • LPS 曝露による c-fos、c-jun、TLR4 mRNA 発現の増加は曝露 0.5、1 時間後の 10、56 日齢マウスでのみみられた。 • LPS と O₃ の連続曝露では、10、56 日齢マウスで IL-1β、TNF-α、TLR2、TLR4、c-jun、c-fos mRNA が増加し、4 日齢マウスでは TNF-α、c-jun、c-fos mRNA のみが増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Valacchi <i>et al.</i> (2007)	SKH-1 ヘアレスマウス、雌、8 週齢又は 18 月齢	各週齢のマウスについて ・清浄空気曝露群 ・O ₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 時間：6 時間/日×4 日 濃度：O ₃ ：0.25ppm、たばこ煙(エイジングした副流煙と主流煙)：60 mg/m ³ 観察：記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ・老齢マウスの血漿中 α トコフェロールは若齢マウスよりも高く、肺 ATTP、SRB1、ABCA3 発現は低く、CD36 と ABCA1 の発現は高い。 ・老齢マウスの SRB1 発現はタバコ煙や O₃ で低下したが、若齢マウスはタバコ煙の影響を受けなかった。 ・タバコ煙や O₃ 曝露によって、老齢マウスでのみ CD36 発現の中程度の低下がみられた。 ・老齢マウスの ABCA1 発現はタバコ煙曝露により増加した。ACA3 発現は若齢マウスでのみ O₃ 曝露によって低下した。 ・肺 SRB1 タンパクは O₃ 曝露によって低下。 ・肺 ATTP タンパクはタバコ煙や O₃ への曝露によって低下したことから、肺への AT 輸送が年齢や汚染物質曝露による影響を受けることが判明
Dormans <i>et al.</i> (2008)	Wistar RIV:TOX ラット、雄雌、1/3/9/18 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・O₃ 曝露群 n=6 匹/群 ・ろ過空気曝露+Listeria 投与群 ・O₃ 曝露+Listeria 投与群 n=8 匹/群 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 mg/m ³ 時間：12 時間/日×1/7 日 観察： 生化学的/組織学的検査：ろ過空気または O ₃ に 1 日または 7 日曝露させ、各種解析を行った 宿主防御：ろ過空気または O ₃ に 7 日間曝露させた後、Listeria を気管内投与し、投与 5 日後に解析を行った。	<ul style="list-style-type: none"> ・形態学的評価の結果、O₃ 曝露の 1 日および 7 日後の肺病変の程度に年齢に関連した差異が認められ、3 ヶ月齢以降のラットでは O₃ の影響を受けにくくなった。 ・対照ラットでは、肺抗酸化酵素活性は 3 ヶ月齢以降、年齢と関連した低下を示した一方、O₃ 曝露ラットでは、9 および 18 ヶ月齢において酵素活性が上昇した。 ・O₃ 曝露に対する年齢と関連した反応には、性別間で異なるパターンがみられた。 ・急性 O₃ 曝露後の BALF 中のタンパク質およびアルブミン濃度の上昇率は、1 ヶ月齢でピークに達し、9、18 カ月齢では上昇率は低下した。 ・曝露後の雄ラットの BALF 中の多形核白血球 (PMN) 比率は加齢に伴い漸減しており、加齢による感受性低下が示唆された。 ・O₃ 曝露は肺におけるリステリア菌のクリアランスを低減させたが、O₃ 曝露後のリステリア菌感染抵抗性に各月齢群間の有意差はなかった。
Johnston <i>et al.</i> (2008)	C57BL/6 マウス、雄雌、21-28 日齢で離乳後カロリーの 10%または 60%がラード脂肪由来である食餌で飼育し	<ul style="list-style-type: none"> ・10%脂肪食投与+空気曝露群 ・10%脂肪食投与+O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2ppm 時間：3 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・体重は、60%脂肪食を与えたマウスでは 10%脂肪食マウスよりも約 40%大きく、静脈内メタコリン投与に対するベースライン気道性は、60%脂肪食を与えたマウスでより大きかった。 ・室内空気または O₃ (2ppm、3 時間) に曝露した後の肺透過性および炎症について調べたところ、曝露終了 4 時間後において、O₃ 曝露させた 60%脂肪

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	20-22 週齢または 30 週齢以上で観察	<ul style="list-style-type: none"> ・ 60%脂肪食投与+空気曝露群 ・ 60%脂肪食投与+O₃曝露群 n=5-14 匹/群	20-22 週齢または 30 週齢以上の時点で O ₃ に曝露 観察：曝露終了後 4 時間後	食マウスでは 10%脂肪食マウスよりも、BALF 中の IL-6、KC、MIP-2、インターフェロン- γ 誘導性タンパク質-10、およびエオタキシンが増加した。 ・ 離乳から 30 週齢まで 60%脂肪食で育成したマウスで観察された、上記の生後 AHR および O ₃ 曝露による炎症応答の増強は、離乳から 20 または 22 週まで 60%脂肪食で飼育されたマウスでは観察されなかった。
Mikero <i>et al.</i> (2008a)	C57BL/6 マウス、雄雌、8-12 週齢	各性別のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 曝露後に肺炎桿菌 (<i>K. pneumoniae</i>) を気管内投与した。 n=3-5 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2ppm 時間：3 時間 観察：肺炎桿菌投与 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎桿菌感染後生存率は O₃ 曝露群が清浄空気曝露群よりも低かった。 ・ 性差をみると、雌は肺炎桿菌に感染しにくい、メスはオスよりも O₃ 曝露後の肺炎桿菌感染に対して感受性が高く、死亡リスクが高かった。 ・ 清浄空気曝露群では肺胞マクロファージの食食指数（バクテリア陽性マクロファージの%×陽性マクロファージ中の平均バクテリア数）に性差はなかったが、O₃ 曝露群では雌で食食指数の低下がより大きかった。
Mikero <i>et al.</i> (2008b)	C57BL/6 マウス（SP-A 欠損、野生型）、雄雌、8-12 週齢	各性別及び系統のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 曝露後に肺炎桿菌 (<i>K. pneumoniae</i>) を気管内投与し、生存試験あるいは食食能試験に供した。 野生型については清浄空気/O ₃ 曝露後に肺炎桿菌を投与しない（PBS 投与群）群を作り、BALF の成分分析に供した。 n=3-5 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2ppm 時間：3 時間 観察：肺炎桿菌投与 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後肺炎桿菌に感染させた SP-A（Surfactant protein A）^{-/-}マウスは、清浄空気曝露群と比べて、生存率及び肺胞マクロファージの食食能が低下した。 ・ SP-A^{-/-}マウスは、WT マウスよりも肺炎桿菌(<i>K.pneumoniae</i>)の感受性が高かった。清浄空気曝露 SP-A^{-/-}マウスの肺胞マクロファージの食食能は、O₃ 曝露 WT マウスと同等であった。 ・ O₃ 曝露は WT マウスの PMNs 浸潤、総タンパク質、SP-A の酸化を増加させる傾向が見られ、PMNs 浸潤、総タンパク質酸化についてはメスにおいて、より顕著であった。 ・ WT マウスの O₃ 曝露による SP-A の酸化は、オスよりもメスが多かった。 ・ SP-A の欠損あるいは SP-A 機能の抑制（SP-A の酸化）は、O₃ 曝露後の肺炎桿菌感染の感受性を高め、この傾向はオスよりもメスにおいて強くみられた。
Shore <i>et al.</i> (2009)	C57BL/6 マウス（db/db（肥満モデル）、Cp ^{fat} （肥満モデル）、IL-6 欠損、野生型）、雌、10-13 週齢	正常マウス、肥満マウス、IL-6 ^{-/-} マウスそれぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ・ 室内空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=4-14 匹/群	方法：全身吸入曝露 パターン：単回 濃度：0.3 ppm 時間：72 時間 観察：30 分以内	<ul style="list-style-type: none"> ・ 正常マウスでは O₃ 曝露によって肺障害、炎症誘導、気道コンプライアンスの低下がみられた。肥満マウスでは、浸潤した好中球数が少なく、気道コンプライアンスには変化がみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	C57BL/6 マウス (IL-6 欠損、野生型) 離乳時より高脂肪食群 (60%カロリーラード食)、通常食群 (10%脂肪食) に分けられ、37 週齢まで飼育			<ul style="list-style-type: none"> 脂肪食によって肥満させた正常マウスと IL-6^{-/-}マウスでは、O₃ 曝露による好中球の集積が減少した。肥満することによって血清中 IL-6 量が変化した。 肥満マウスでは IL-6 産生低下によって、好中球浸潤が抑制され、O₃ 曝露による好中球性炎症は抑制された。
Vancza <i>et al.</i> (2009)	A/J マウス、AKR/J マウス、C3H/HeJ マウス、BALB/cJ マウス、C57BL/6J マウス、DBA/J マウス、SJL/J マウス、129x1/SvJ マウス、雄雌、15 週齢および 15-16 日齢	各系統の新生、成獣マウスそれぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 清浄空気曝露群 n=4-46 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：0.8 ppm (新生 SJL マウスは 0.2/0.4/0.6/0.8ppm) 時間：5 時間 観察：曝露後 24 時間(新生 SJL マウスは曝露後 0/24/48/72 時間)	<ul style="list-style-type: none"> 新生マウスでは O₃ に対する感受性の系統差が見られ、BALB/c マウスと SJL/J マウスは感受性が高く、A/J と 129 x1/SvJ マウスは感受性が低かった。 多形核白血球の O₃ に対する反応は、成獣マウスと比較し、新生マウスのほうが強かった。 成獣マウスでは O₃ 曝露に対する反応に若干の性差がみられた。
Mikarov <i>et al.</i> (2011)	C57BL/6J マウス、雄雌、8-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露 + 対照群 ・ ろ過空気曝露 + 細菌感染群 ・ O₃ + 対照群 ・ O₃ + 細菌感染群 n=11-14 匹/群	方法：O ₃ ：吸入曝露 パターン：単回 濃度：O ₃ ：2 ppm、細菌：~450 CFU 時間：O ₃ ：3 時間、細菌感染：O ₃ 曝露後 観察：曝露後に行った細菌播種から 48 時間後に肺、脾臓、肝臓を採取	<ul style="list-style-type: none"> 感染後、1) FA 曝露マウスの雌雄と比較して、O₃ 曝露マウスの雌雄では炎症の重症度が高く、かつ肺の患部が大きく、脾臓の赤脾髄造血は低下した。 2) FA 曝露メスと比較して、FA 曝露オスでは、より明確な肺外 (肝臓および脾臓) 病変がみられた。 3) O₃ 曝露オスと比較して、O₃ 曝露メスにおいて過剰な肺の炎症反応が検出された。
Shore <i>et al.</i> (2011)	C57BL/6 マウス (TNFR1 欠損、野生型)、性別不明、7 週齢または 39 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露 4 時間後に気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃ に誘導された BAL 好中球および好中球走化性因子の増加量は、野生型では 7 週齢と比較して 39 週齢のマウスで小さかったが、TNFR1^{-/-}マウスではそうではなかった。 7 週齢のマウスでは TNFR1 遺伝子型の影響はみられなかったが、39 週齢のマウスでは、O₃ 曝露後の TNFR1^{-/-}において、野生型マウスと比べて BAL 好中球と BAL 中の MCP-1、KC、MIP-2、IL-6、IP-10 の濃度が高かった。 可溶性 TNFR1 受容体 (sTNFR1) の BAL 濃度は、曝露に関係なく、39 週齢のマウスにおいて 7 週齢のマウスと比べ大幅に増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Martinez-Campos <i>et al.</i> (2012)	Wistar (WIS)ラット、雄、10週齢、230-250 g	<ul style="list-style-type: none"> FA 曝露+静止群 O₃ 曝露+静止群 FA 曝露+運動群 O₃ 曝露+運動群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：4 時間/日×2 週間 観察：曝露 1 時間後、90 分泳がせ、その後観察	<ul style="list-style-type: none"> カルボニルはいずれの群でも変化しなかった。O₃ による酸化ストレスは、NOx と SOD 活性の低下、8-イソプロスタニンとマロンジアルデヒドの増加によって示された。 運動は O₃ による影響を抑制したが、SOD については運動による低下もみられた。ただし静止+O₃ 曝露群ではより大きな低下がみられた。
Cabello <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6J マウス、雄雌、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照(ろ過空気) 群 O₃ 曝露群 mRNA アッセイ：雌雄ともに n=6 匹/群 リアルタイム PCR：n=10 匹/群 肺組織観察：n=4 匹/群 BAL 解析：雌雄ともに n=6 匹/群 mRNA アッセイ、リアルタイム PCR、肺組織観察、BAL 解析	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：PCR アレイにより、曝露 4 時間後に肺より採取した 84 の炎症性遺伝子の mRNA を測定。曝露 24 時間後及び 72 時間後の肺組織学的検査、BALF 細胞数、タンパク質量を測定。	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露によって引き起こされる肺炎の性差、急性相および炎症反応に関する遺伝子発現における性差が明らかとされた。 好中球誘導ケモカイン(Ccl20、Cxcl5、Cxcl12)、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6、および酸化ストレス関連酵素(Ptgs2、Nos2)の発現に大きな性差がみられた。 IL-6 関連免疫応答を媒介することが知られている STAT3 のリン酸化は、O₃ 曝露マウスにおいて高かった。
Dye <i>et al.</i> (2015)	Wistar-Kyoto (WKY)ラット、Wistar (WIS)ラット、Sprague-Dawley (SD)ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH)ラット、fawn-hooded hypertensive (FHH)ラット、stroke-prone SH (SHSP)ラット、obese SH heart-failure (SHHF)ラット、JCR:LA-cp (JCR)ラット 雄、12-14 週齢	各系統について <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=8 匹/群 (SHHF 系統のみ n=4-5 匹/群)	方法：吸入(経鼻) パターン：単回 濃度：0.25/0.5/1.0ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> SH ラットは全身プレチスモグラフィ室に順応するのが遅かった。 空気曝露後 0 時間では、SHSP および SHHF ラットにおいて心肺機能不全を示す過剰な呼吸がみられた。 O₃ 曝露後 0 時間では、1 つの系統(SHHF)を除いて全てのラットで分換気量(MV)の濃度依存的な減少を示した。 空気曝露への MV 応答と比較すると 1.0ppmO₃ 曝露により健康なラットで 20~27%、高血圧ラットで 21~42%、JCR ラットで 33%減少したが、SHHF ラットでは変化しなかった。 O₃ 曝露後、Penh は全系統で増加したが、WKY ラットおよび FHH ラットにおいては不均衡な増加がみられた。 O₃ 曝露 20 時間後では大部分の変化は解消していたが、WKY、SH、および SHSP における Penh は上昇したままであった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 有効用量推定値 (O_3 ppm x h x MV) に基づくと、CV 関連 (SHSP および SHHF) 系統では、O_3 の肺沈着量の増加 (それぞれ 25% および 40%) がみられた。
Gabehart <i>et al.</i> (2015)	BALB/c マウス (TLR4 欠損、野生型)、雌、1-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 O_3 曝露群 n=3-10 匹/群 	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：3 時間 観察：曝露から 6 時間または 24 時間後、肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> メタロチオネイン-1、カルシトニン遺伝子関連産物、およびケモカイン C-X-C リガンド (CXCL) 5 は、発達の期間中ずっと O_3 によって発現が誘導された一貫したマーカーだった。 成体と比較して、新生児は肺の TLR4 発現量が低く、粘液産生の増加に反応し、アルブミン漏出と好中球の気道への流入の減少、CXCL1 ケモカインおよび CXCL2 ケモカインの発現低下を特徴とする O_3 に対する反応の減弱を示した。 tlr4 欠損マウスにおける応答試験は、アルブミン漏出または粘液産生ではなく、O_3 を介した気道好中球増加症が TLR4 に依存していることを示した。
Hatch <i>et al.</i> (2015)	Sprague-Dawley (SD) ラット、Wistar (WIS) ラット、Wistar Kyoto (WKY) ラット、fawn-hooded hypertensive (FHH) ラット、JCR:LA-cp (JCR) ラット、obese SH heart-failure (SHHF) ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH) ラット、stroke-prone SH (SHSP) ラット、性別不明、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O_3 曝露群 SHHF のみ n=4-5 匹/群、他系統は n=8 匹/群 	方法：吸入曝露 (鼻部局所的曝露) パターン：単回 濃度：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後および曝露 20 時間後に、肺組織、心臓、気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> 組織中の抗酸化物質の基準値および O_3 誘導値は系統間で大きく異なった。 Wistar ラットでは肺において GSx と AH2 が O_3 によって強く増加した。 JCR と SHHF の 2 つの CVD 系統間では、BALF 中の AH2 と GSx の基準値が高く、肺における UA の基準値が高かった。 すべての系統で、BALF 中に AH2 が多量に存在する場合にのみ、BALF 中に多量の GSx がみられた。 CVD ラットは通常の系統よりも O_3 に反応しにくい傾向を示した。 BALF 中における AH2 の基準値が高いことは、O_3 毒性の低下と関連していた。 要約すると、正常ラット系統と CVD ラット系統の両方の系統間において、肺、BALF、心臓組織の低分量抗酸化物質濃度に大きな違いがみられた。 Wistar (正常) および JCR および SHHF (CVD) ラットは、基礎的な、または O_3 誘発性の変化の点から独特で目立っているように見えた。
Kodavanti <i>et al.</i> (2015)	Wistar Kyoto (WKY) ラット、Wistar (WIS) ラット、Sprague-Dawley (SD) ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH) ラット、	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O_3 曝露群 SHHF のみ n=4-5 匹/群、他の系統は n=8 匹/群、遺伝子 	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間	<ul style="list-style-type: none"> 気管支肺胞洗浄液 (BALF) タンパク質の基準値は、健康な系統と比較すると FHH を除いて CVD 系統で高かった。 O_3 によるタンパク質と炎症の増加は、各系統で濃度依存性を示したが、反応の程度は系統ごとに、また時間とともに異なっていた。 健康なラットの中で、SD が最も影響を受けなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	fawn-hooded hypertensive (FHH)ラット、stroke-prone SH (SHSP)ラット、obese SH heart-failure (SHHF)ラット、JCR:LA-cp (JCR)ラット、雄、12-14 週齢	発現解析は全系統で n=3-4 匹/群	観察：曝露直後および曝露 20 時間後に肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> • CVD 系統の中では、痩せたラットは肥満のラットよりも O₃ によるタンパク質漏出が起こりやすかった。 • O₃ は SH と SHHF において好中球性炎症を最も引き起こさなかったが、SHSP と FHH は最も影響を受けた。 • データセット全体を考慮すると、BALF 中の好中球とタンパク質の相関性は乏しかった (r=0.55)。 • サイトカイン mRNA の基準値および O₃ 誘発性の増加は、系統間で著しく異なり、炎症との相関はみられなかった。
Williams <i>et al.</i> (2015)	C57BL/6 マウス (TNF α 欠損、Cpofat (肥満モデル)、Cpofat/TNF α 欠損)、雌、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対象群 (曝露なし) • O₃ 曝露群 n=7-8 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：O ₃ ：2 ppm 時間：O ₃ ：3 時間 観察：曝露 24 時間後、気道性、BAL 検査を実施。	<ul style="list-style-type: none"> • 野生型と比較して、Cpofat マウスは血清中 IL-17A、G-CSF、KC、MCP-1、IL-9、MIG、およびレプチンが増加し、全身性炎症を示した。 • TNF-α 欠損 Cpofat マウスでは TNF-α を欠損していない Cpofat マウスと比較して、これらの影響の大部分が減少していたにもかかわらず、いずれのマウスにおいても気道性の向上がみられた。 • TNF-α 欠損 Cpofat マウスでは Cpofat マウスと比較して、O₃ 誘発性気管支肺胞洗浄(BAL)好中球およびマクロファージの増加は低かったが、O₃ 誘導 AHR および BAL 中のヒアルロン、オステオポンチン、IL-13、および酸化ストレスのマーカであるタンパク質カルボニルは増加していた。
Gordon <i>et al.</i> (2016a)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雌、60 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 n=10 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 時間：5 時間/日×1 日/週×6 週間 濃度：0/0.25/0.5/1.0ppm 観察：12 週間の運動訓練後に曝露を実施。O ₃ 曝露前と 5 回目の曝露後 24 時間経過時に、全身プレチスモグラフィを使用して、運動訓練群と安静群とで換気パラメーター (一回換気量、分時換気量、呼吸頻度および気道収縮指標 (Penh: enhanced pause)) を評	<ul style="list-style-type: none"> • 12 週間の運動訓練により約 2%の体脂肪が失われた。 • ホイールアクティビティのピークは、O₃ への曝露後に 40%減少した。 • 5 週間の O₃ 曝露後、運動訓練群において体重と体脂肪率が減少した(有意差なし)。 • 気道収縮指標 (Penh) は、O₃ への曝露の翌日に、運動訓練群と比較して、回し車のないケージで飼育したラットで上昇したが、5 週間の曝露後に測定された BALF 中の細胞数および炎症バイオマーカーについては、運動訓練による一貫した影響はみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			価。最終曝露の翌日に血液と気管支肺胞洗浄液を回収。	
Gordon <i>et al.</i> (2016b)	Brown Norway ラット、雄雌、27 日齢から通常の餌/高フルクトース餌/高脂肪餌を16 週間継続後 O ₃ 曝露	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 n=9-10 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回/反復 濃度：0.8 ppm 時間：5 時間(急性)、5 時間/日×1 日/週×4 週間(亜急性) 観察：急性曝露では O ₃ 曝露から 18 時間後に、亜急性曝露では 4 週間の O ₃ 曝露を終えてから 18 時間後に、気管支肺胞洗浄液(BALF)および血液を採取した	<ul style="list-style-type: none"> ・食事制限はメスではなくオスのラットの体脂肪の増加をもたらした。 ・O₃ に誘発された呼吸機能の変化は、フルクトース餌と脂肪餌によって影響を受けない、または改善された。 ・O₃ 誘発性の探索行動の低下は、フルクトース餌と脂肪餌のオスおよび一部のメスにおいて減弱された。 ・O₃ はフルクトース餌や脂肪餌ではなく、対照餌を与えたオスにおいて体脂肪を減少させた。 ・O₃ は BALF 中の好酸球の増加、アルブミンの増加、およびマクロファージの減少をもたらした。 ・メスは食餌に関係なくオスよりも O₃ の影響が現れた。
Miller <i>et al.</i> (2016a)	Wistar Kyoto ラット、雄、12-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・両側副腎摘出術 (DEMED) 群 ・両側副腎全摘出術 (ADREX) 群 ・偽手術 (SHAM) 群 に対してそれぞれ対照または O ₃ を曝露 n=4-6 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：4 時間/日×1 日または 2 日 観察：曝露直後に血液、肺組織および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・循環アドレナリン量は、SHAM と比較して DEMED および ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 ・コルチコステロンは、DEMED ラットでは低くなる傾向があり、ADREX ラットではほぼゼロまで低下した。 ・空気曝露した副腎摘出術ラットは、代謝物と肺毒性パラメーターに中程度の変化を引き起こした。 ・O₃ 誘発性高血糖および耐糖能異常は、DEMED ラットで著しく弱められ、ADREX ラットではほぼ完全に逆転した。 ・O₃ は SHAM において循環エピネフリンおよび循環コルチコステロンを増加させたが、DEMED または ADREX ラットでは増加させなかった。 ・遊離脂肪酸 (P=.15) と分岐鎖アミノ酸は、SHAM では O₃ 曝露後に増加したが、DEMED または ADREX ラットでは増加しなかった。 ・肺の毎分呼吸量は手術や O₃ の影響を受けなかったが、O₃ に誘導された努力呼吸は ADREX ラットにおいて明白ではなかった。 ・オゾン曝露による Penh の増加は、ADREX マウスにおいて SHAM と比較して抑制された。 ・O₃ による肺タンパク質漏出および好中球性炎症の増加は、DEMED および ADREX ラットで著しく減少した (ADREX> DEMED)。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> SHAM における循環白血球の O₃ を介した減少は、DEMED および ADREX ラットではみられなかった。
Mishra <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6 マウス、雄と発情周期の異なる雌、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=22 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後 4 時間後に肺組織および血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群は FA 群に対し、メスでは IL-6 と IL-6R、オスでは IL-6 の発現量の増加がみられた。 O₃ 曝露は、メスとオスの両方で STAT3-Y705 リン酸化の増加を誘導した。 O₃ に曝露されたオスは JAK2 の量が低下したが、JAK2 (Y1007 + Y1008) のリン酸化が増加し、O₃ に曝露されたメスは両方のタンパク質について発現量の増加を示した。 NF-κB (p105/p50) と AKT1 タンパク量は、O₃ に曝露されたメスでのみ増加した。 さらに、発情前の期間に O₃ に曝露されたメスは、他の発情周期段階で O₃ に曝露されたメスと比較すると、特定の遺伝子の発現量が増加していた。
Snow <i>et al.</i> (2016)	Brown Norway ラット、雄、1 月齢 (adolescent)、4 月齢 (young adult)、12 月齢 (adult) および 24 月齢 (senescent)	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気群 O₃ 曝露群 n=8-10 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 時間：6 時間/日×2 日/週×1 週間 (急性)、6 時間/日×2 日/週×13 週間 (亜慢性) 濃度：0.25/1.00ppm 観察：急性曝露群では最終曝露の 18 時間後に、亜慢性曝露群については毎週の O ₃ 曝露の 1 日と 5 日後に換気機能の評価を実施。また各群の最終曝露の 18 時間後に気管支肺胞洗浄液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> 亜慢性 O₃ 曝露において、曝露 1 日後の測定では、すべての月齢で緩和時間 (Relaxation time) が減少した。 この効果は、5 日間の回復後では 24 ヶ月齢のラットでのみ持続しており、O₃ の反復曝露で一般的に見られる順応を誘導できていないことを示していた。 亜慢性 O₃ 曝露ではすべてのグループで PenH が増加したが、4 ヶ月齢のラットでは漸進的な反応増加がみられた。 また亜慢性 O₃ 曝露は 1 ヶ月齢および 4 ヶ月齢ラットにおいて、呼吸頻度および 1 分当たりの呼吸量の増加を誘導した(1 ヶ月例のデータはなし)。 急性 O₃ 曝露後の BALF 中の γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性および肺炎症の増加は、1 ヶ月齢と 4 ヶ月齢のラットでのみ認められ、呼吸量の増加により O₃ の効果用量が増加したものと考えられた。
Zychowski <i>et al.</i> (2016)	C57BL/6 マウス、雄、6-8 週齢 (2 週間馴致)	<ul style="list-style-type: none"> 正常酸素+対照 正常酸素+O₃ 低酸素処理+対照 低酸素処理+O₃ それぞれにファスジル投与群 (O ₃ 曝露前または後)	方法：O ₃ および低酸素：吸入曝露、ファスジル：腹腔内投与 パターン：単回	<ul style="list-style-type: none"> 予想通り、低酸素症は右心室圧と肥大を増加させた。 正常酸素状態のマウスへの O₃ 曝露は、肺の細胞充実性の増加と浮腫に示されるように、肺の炎症を引き起こしたが肺の損傷は引き起こさなかったが、低酸素マウスにおいて、O₃ 曝露はメタコリンに対する気道過敏性の大幅な増加に加えて、炎症と浮腫の増加を誘導した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=4-12 匹/群	濃度：低酸素 (O ₂ : 10.0 %)、O ₃ : 1 ppm、ファスジル : 20 mg/kg 時間：低酸素 : 3 週間、O ₃ : 低酸素曝露後に 4 時間、ファスジル : O ₃ 曝露の前後 観察：曝露後に右心室圧を測定、気管支肺胞洗浄液、肺組織、心臓を採取	・ファスジル投与は、肺内皮バリアの完全性の増強を介して、O ₃ 誘発性肺損傷の縮小をもたらした。
Gordon <i>et al.</i> (2017a)	Long-Evans ラット (30 日齢から高カロリー餌/対照餌を与え回し車の有/無ケージ育成した母親から得た子)、雄雌、妊娠 1/7/14/21 日齢、生後 6/13/21/26/37/133 日齢	・対照群 ・O ₃ 曝露群 n=4-8 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：4 時間/日×連続 2 日間 観察：曝露後に耐糖試験とプレチスモグラフィを行い、気管支肺胞洗浄液を採取。また出生児の体組成は妊娠 7 日目および 21 日齢、37 日齢に核磁気共鳴(NMR)を用いて測定	・運動と食事は、出生児の体重と体脂肪率を変化させた。 ・GTT、呼吸パラメーターおよび BALF 中の細胞数は O ₃ によって悪化し、特にオスの応答性は著しく悪化した。 ・HF 餌と O ₃ はいくつかの BALF パラメーターの悪化を誘導した：総細胞数、好中球およびリンパ球は、CD-SED のオスと比較して HF-SED のオスで増加した。 ・オスは O ₃ 曝露後に高血糖になり、GTT 応答性が悪化していた。 ・オスでは呼吸機能障害も悪化した。 ・母体の運動は O ₃ 応答性にわずかなの影響を及ぼした。
Gordon <i>et al.</i> (2017b)	Long-Evans ラット、雌、22 日齢から 10 週間ランニングホイールのある/ないケージで飼育	・ろ過空気群 ・O ₃ 曝露群 n=10 匹/群 全 80 匹	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.25/0.5/1.0 ppm 時間：5 時間/日×2 日 観察：ランニングホイールがある/ないケージで 10 週間飼育したラットに O ₃ を曝露させ、曝露 1 日目終了後、GTT (グルコース負荷試験) を行った。曝露 2 日目終了後、	・ACT ラットでは、体脂肪が少なく、グルコース GTT の結果が改善した。 ・SED および ACT 群の換気機能(プレチスモグラフィ)は、いずれも O ₃ 曝露によって同様に損なわれた。 ・気管支肺胞洗浄液(BALF)は 2 回目の O ₃ 曝露後に採取した。 ・SED および ACT ラットは、1.0 ppm O ₃ 曝露後、高血糖を示し、GTT の結果は両方のグループで O ₃ によって悪化したが、1.0 ppm O ₃ 曝露において、SED ラットは ACT ラットよりも血中グルコース濃度の回復が遅かった。 ・BALF 細胞好中球および全細胞は、1.0 ppm O ₃ に曝露された ACT および SED 群において同様に増加した。 ・SED ラットでは、O ₃ により誘導される好酸球の増加は悪化した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			BALF を採取、観察を行った。	・離乳後から成人期までの習慣的な運動は、O ₃ に対する代謝および肺応答の一部(GTT および好酸球)を改善したが、他のいくつかのパラメータは影響を受けなかった。
Mathews <i>et al.</i> (2017a)	C57BL/6J マウス (db/db (肥満モデル)、野生型)、雌、10 週齢	・対照群 ・O ₃ 曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：曝露後に肺組織を採取し、メタボローム解析を行った。	・肥満と O ₃ の両方が肺のメタボロームに変化を引き起こした。 ・同定された 321 個の化合物のうち、101 個は空気曝露されたマウスにおいて肥満による影響を受けた。 ・これらには、炭水化物と脂質の代謝に関連する生化学物質が含まれ、痩せたマウスと比較して肥満マウスの肺で増加した。 ・O ₃ は、肥満マウスと痩せ型マウスの肺メタボロームに異なる影響を及ぼし、ほとんどすべてのホスホコリン含有リゾ脂質が痩せたマウスで減少したが、この影響は肥満マウスでは弱められた。 ・肥満マウスと痩せたマウスにおいてグルタチオン代謝は異なる O ₃ の影響を受けた。
Mathews <i>et al.</i> (2017b)	C57BL/6J マウス (db/db (肥満モデル)、野生型)、雌、曝露時 34 週齢 (食事療法開始 10 週齢)	・O ₃ 曝露群 n=4-8 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：IL-33 受容体をブロックする ST2 抗体で処置後、曝露を行い、曝露 24 時間後、気道性、BAL 実施、フローサイトメトリーのために肺組織細胞を採取、また、 $\gamma\delta$ T 細胞について観察した。	・O ₃ 曝露により、痩せたマウスよりも肥満マウスにおいて BAL 中の IL-33、好中球、気道性が大きく増加した。 ・抗 ST2 は、肥満マウスにおける O ₃ 誘発気道過敏性および炎症を減少させたが、lean マウスには影響がみられなかった。 ・肥満により、さらに BAL 中の CXCL1 および IL-6 および BAL II 型サイトカインにおける O ₃ 誘発増加が増したが、抗 ST2 処置はこれらのサイトカインを減少させた。 ・肥満マウスでは、O ₃ は肺 IL-13+2 型自然リンパ球 (ILC2) および IL-13+ $\gamma\delta$ T 細胞を増加させた。 ・O ₃ は ST2+ γ T 細胞を増加させた。
Fuentes <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス、雄雌、8 週齢	・ろ過空気群 ・O ₃ 曝露群 n=3-9 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 時間：3 時間 濃度：2ppm 観察：曝露後 4 時間で肺組織を採取し、miRNA 解析と	・対照マウスでの肺組織において miRNA の発現における性差が確認され、雌に比較して雄において miR-222-3p のアップレギュレーションと miR-466k のダウンレギュレーションがみられた。 ・in silico での解析では、これらの miRNA と、転写因子やがん原遺伝子 (FOS、JUN、FOXO ₃ 、FOXP3、E2F1、CDKN2B、CCND1、ARID3B、TP53、KIT)、翻訳制御因子 (AGO2)、輸送体 (小胞介在性輸送体 CLVS2、

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			IPA(Ingenuity Pathway Analysis)解析	<p>チャンネル/小孔クラス輸送体 BCL2)、核受容体 (ESR1、RORB)、キナーゼ (BRAF、SBK1)、成長因子 (BDNF)、ホスファターゼ (PTEN)、細胞外マトリックスのタンパク (TIMP3) といった主要な遺伝子ファミリーとの関連性が示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> • O₃に曝露された雌マウスでは、雌マウスと比較して9つの miRNA の発現が減少していた。 • O₃に曝露された雌雄両方において同様に発現変化がみられた8つの miRNA の内、6つの miRNA について雄でアップレギュレーションがみられた。: 細胞周期や細胞死、細胞の生存、細胞の運動に関連のある miR-338-5p、miR-222-3p、miR-130b-3p、let-7i-5p、miR-195a-5p、miR-144-3p。 • これらの miRNA の上位相互作用ネットワークは消化器系の発達や機能、消化器疾患、肝臓の発達や機能、炎症性障害や反応に関連がある。 • 雌では O₃曝露により免疫系の調節因子を標的とする miR-301b-3p、miR-694、miR-669 h-3p、miR-384-5p (log fold change = 0.455)、miR-9-5p が発現し、miR-30d-5p の発現にダウンレギュレーションがみられた。 • これらの上位相互作用ネットワークはがん、臓器の障害や異常、生殖器疾患に関連していた。 • 上位の分子機能は細胞の発達や成長、増殖、細胞周期に影響した。 • 肺の炎症に不可欠な遺伝子を標的とする miR-712-5p は O₃に曝露された雌雄両方でアップレギュレーションが認められ、miR-106a-5p は雄ではアップレギュレーションが、雌ではダウンレギュレーションがみられた。 • miR-338-5p、miR-106a-5p、let-7a-5p といった雄のみで O₃の影響を受けた miRNA では IL-6 ファミリーを標的とすることが予測された。 • 発情前期に O₃に曝露された雌では miR-694、miR-9-5p、miR-712-5p、miR-181d-5p、miR-98-5p、miR-200c-3p、miR-221-3p、miR-126a-5p、miR-106a-5p の発現に違いがみられた。 • 対照的に発情後期、発情期、発情休止期 O₃に曝露された雌では影響を受けたのは miR-23b-3p と miR-30c-5p のみであった。
Mathews <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス (db/db (肥満モデル)、野生型)、雌、10週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃曝露群 n=5-9 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 時間：3時間	<ul style="list-style-type: none"> • 正常マウスと比較して、O₃曝露された肥満マウスは BAL IL-17A の濃度が高く、肺 IL-17A1 細胞数も多かった。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			濃度：2 ppm 観察：O ₃ 曝露から24時間後に気道性の検査を実施、気管支肺胞洗浄液と血液を採取。	<ul style="list-style-type: none"> IL-17A1 細胞動員および活性化に重要なサイトカインである BAL 中の IL-23 および CCL20 の O₃ の誘発による増加は、肥満マウスにおいてもより大きかった。 抗 IL-17A 処置により、O₃ 誘発気道過敏性は、正常マウスで観察されたレベルに低下した。 抗 IL-17A 処置は、正常マウスと肥満マウスの両方で BAL 好中球を減少させた。 マイクロアレイ解析により、O₃ 曝露後に肥満マウスの肺で上昇し、抗 IL-17 処置後に減少する遺伝子のうち、ガストリン放出ペプチド(GRP)受容体 (Grpr)を同定した。 O₃ 曝露は、正常マウスよりも肥満マウスにおいて BAL 中の GRP を大きく増加させ、GRP 中和抗体措置は O₃ 誘発気道過敏性および好中球動員における肥満関連の増加を減少させた。
Wong <i>et al.</i> (2018)	Wistar Kyoto (WKY)ラット (CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH)ラット、野生型)、雄、44-50 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 UFPM 曝露群 O₃ 曝露群 O₃+UFPM 曝露群 n=8-12 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：O ₃ ：1.0 ppm、UFPM：-250µg/m ³ 時間：6 時間 観察：曝露から 8 時間後に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> NW ラットと SH ラットは、複合した汚染物質への曝露によって同様に影響を受け、大気道と小気道の両方で深刻な損傷を示した。 SH ラットは特に O₃ 曝露に感受性があり、終末細気管支の損傷スコアの増加と大きな気道の上皮変性を示した。 UFPM 曝露群の組織学的変化は最小限だった。 UFPM の化学組成は O₃ の添加によって変化した、これは O₃ 分解が化合物の分解を促進したことを示している。

1.1.10. 他の物質との複合曝露による呼吸器系への影響

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Bouthillier <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344 (F344)ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> 空気群 EHC-93 粒子群 O₃ 曝露群 EHC-93 粒子+O₃ 群 n=4-6 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 時間：4 時間/日×1、3 日 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、EHC-93 粒子：40 mg/m ³ 観察：曝露 20 時間後に解析	<ul style="list-style-type: none"> EHC-93 粒子への曝露後に清浄空気に 20 時間曝露しても、急性肺損傷は生じなかったが、EHC-93 粒子曝露により、肺胞マクロファージからの一酸化窒素の産生が減少し、肺胞洗浄液中の細胞からの macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) の分泌が増加した。
Cohen <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344 (F344)ラット、雄、年齢不明、200-250g	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 K₂CrO₄ 曝露群 	方法：鼻部吸入曝露 パターン：反復	<ul style="list-style-type: none"> K₂CrO₄+O₃ 群では、他の群に比べ BALF 中の総細胞数は増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ BaCrO₄ 曝露群 ・ K₂CrO₄+O₃ 曝露群 ・ BaCrO₄+O₃ 曝露群 ・ 対照群 匹数不明	濃度： Cr：360μg Cr 粒子/m ³ 、O ₃ ： 0.3 ppm 時間：5 時間/日×5 日/週×2-4 週間 観察：最終曝露の 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ BaCrO₄ 群では、2 週間曝露では対照群よりも総細胞数は増加したが、4 週間曝露では差はみられなかった。 ・ K₂CrO₄ 群では、BaCrO₄ 群に比べ IL-1 産生の抑制が強かったが、NO、O₂⁻、H₂O₂ 産生については BaCrO₄ 群での影響がより顕著であった。 ・ いずれの指標でも O₃ との複合曝露では、Cr⁶⁺化合物単独曝露でみられたような影響はみられなかった。
Sindhu <i>et al.</i> (1998)	Fischer 344/N ラット、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ HNO₃ 曝露群 ・ O₃+HNO₃ 複合曝露群 n=4-5 匹/群	方法：鼻部吸入曝露 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.15 ppm、 HNO ₃ ：50μg/m ³ 時間：4 時間/日×3 日/週×40 週間 観察：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露と O₃+HNO₃ 複合曝露により肺ポリアミン含量 (putrescine) が増加した。 ・ spermidine, spermine はいずれの曝露群でも変化なかった。
Adamson <i>et al.</i> (1999)	Fischer 344 (F344)ラット、雄、齢数不明、200-250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露群 ・ EHC-93 単独曝露群 ・ O₃+EHC-93 複合曝露群 ・ 清浄空気曝露群 匹数不明	方法：鼻部吸入曝露 パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.8ppm、EHC- 93：50mg/m ³ 時間：4 時間 観察：曝露 33 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ と EHC-93 の複合曝露によって、O₃ 単独曝露と比較し、肺組織や気道での標識細胞の割合増加や、多形核白血球・マクロファージ数の増加がみられた。
Farman <i>et al.</i> (1999)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ NO₂ 曝露群 ・ O₃+NO₂ 複合曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、NO ₂ ： 14.4 ppm 時間：6 時間/日×7/78/ 90 日 間 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ と NO₂ の複合曝露で惹起される肺の好中球性炎症や線維化増悪に伴い、小葉中心部での I 型および III 型プロコラーゲン mRNA 発現の増加が観察された。
Kleinman <i>et al.</i> (1999)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、齢数不明、250g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露群(低/高濃度) ・ O₃+H₂SO₄ 被覆炭素粒子曝露群(低/高濃度) ・ 対照群 匹数不明	方法：鼻部吸入曝露 パターン：単回/反復 濃度：0.2/0.4ppm 時間：4 時間/日×1/5 日	<ul style="list-style-type: none"> ・ オゾン単独曝露、硫酸被覆炭素粒子状物質との複合曝露いずれにおいても、一回換気量の低下、肺炎症、肺泡マクロファージの Fc 受容体結合能の低下がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：呼吸パターンは曝露中、その他は曝露直後	
Elder <i>et al.</i> (2000a)	Fischer 344 (F344)ラット、雄、10週齢/20月齢	若齢、高齢各ラットについて <ul style="list-style-type: none"> ・LPS 処理有/無+UFP(炭素粒子 100$\mu\text{g}/\text{m}^3$)曝露群 ・LPS 処理有/無+O₃ 曝露群 ・LPS 処理有/無+O₃+UFP 曝露群 ・LPS 処理+空気曝露群 ・対照群 n=3 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度 O ₃ ：1.0ppm 時間：6 時間 観察：LSP 曝露 30 分後に O ₃ /UFP 曝露。LSP 曝露の 24 時間後に観察	<ul style="list-style-type: none"> ・若齢ラットでは炭素粒子 P、O₃、LPS による肺の炎症作用が認められ、O₃ と LPS の混合曝露では炎症の抑制がみられた。 ・高齢ラットでは、LPS と O₃ の複合曝露でのみ炎症作用が認められ、炭素粒子+O₃ の複合曝露ではそれぞれの単独曝露以上の肺の炎症がみられたが有意ではなかった。 ・BAL 細胞からの酸化物質の放出は PMN の反応と一致していたが、若いラットでは LPS プライミングと炭素粒子および O₃ の曝露を組み合わせることで酸化物質の放出が減少した。老齢ラットではこの組み合わせにより酸化物質の放出が増加した。
Ishii <i>et al.</i> (2000b)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、齢数不明、200-225g	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃+NO₂ 複合曝露群 ・ろ過空気曝露群 匹数不明	方法：吸入 パターン：連続 濃度： O ₃ ：0.4 ppm NO ₂ ：7 ppm 時間：1/3/8/15/30/45/60/75/90 日間連続 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ と NO₂ の混合曝露により、曝露開始 1-3 日後に肺炎症や浮腫が惹起され、90 日後に肺の線維化がみられた。 ・肺における MIP-2 は 1 日の O₃ 曝露後に発現が増加し、線維化関連サイトカインである TGF-β の発現は曝露 60-90 日後に上方制御された。
Kleinman <i>et al.</i> (2000)	Fischer 344N-NIA ラット、性別不明、22-24 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・炭素粒子曝露群(50$\mu\text{g}/\text{m}^3$) ・ABS 粒子曝露群(70$\mu\text{g}/\text{m}^3$) ・O₃ 曝露群 ・ABS+炭素粒子曝露群 ・ABS+炭素粒子+O₃ 曝露群 匹数不明	方法：鼻部吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.2ppm 時間：4 時間/日×連続 3 日/週×4 週間 観察：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれの群でも、O₃ 曝露によって上皮、間質細胞における BrdU 標識細胞の増加がみられた。 ・吸入した粒子状物質によって最初に影響を受けるのは上皮細胞である可能性が高いが、最大の反応がみられたのは間質細胞だった。 ・ABS+炭素粒子+O₃ 群では肺におけるコラーゲン消失、マクロファージのスーパーオキシド産生、食食能の増加がみられた。
Madden <i>et al.</i> (2000)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、60 日齢	各 O ₃ 濃度、曝露時間について <ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露 DEP 投与群 ・O₃ 曝露 CB 投与群 ・ろ過空気曝露 DEP 投与群 	方法：O ₃ 曝露をした DEP/CB の気管内投与 観察：DEP/CB 投与 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露した DEP は、O₃ 曝露しない DEP に比べ好中球、総タンパク質および LDH 活性を増加させた。 ・O₃ 曝露による DEP 活性の上昇は、空気による変質ではなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露 CB 投与群 対照群(生理食塩水投与) n=3-13 匹/群	【DEP/CB への O₃ 曝露条件】 方法：in vitro 濃度：0.1/1.0ppm 時間：0.25-48 時間	<ul style="list-style-type: none"> 高濃度 O₃(1ppm)への曝露により、DEP の生物活性は低下した。これに対し、DEP に比べ有機物成分の低い CB では、0.1 ppm の O₃ 曝露後に測定したいかなる生物活性も増加しなかった。 18O でラベルした O₃ で調べると、DEP と取り込まれる O₃ の量は、線形関係にあった。
Paige <i>et al.</i> (2000b)	Sprague-Dawley (SD)ラット、性別不明、週齢不明、対照群：632±49g、曝露群：550±50g	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 清浄空気曝露+1-NN (50/100mg/kg)投与群 O₃ 曝露群 O₃ 曝露+1-NN 投与 (50/100mg/kg)群 n=8-21 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：8 時間/日×90 日間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後、100 mg/kg の 1-NN を投与したラットは 21 匹中 9 匹が 24 時間後に死亡し、終末気管支の傷害が顕著で、上皮の剥離による基底膜の露出や上皮の壊死がみられた。 肺内気管支や気管では O₃ 曝露による影響が見られなかった。
Weller <i>et al.</i> (2000)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> O₃ と二酸化窒素の混合気体 n=4 匹/群	方法：吸入曝露 パターン：反復 時間：毎晩 6 時間×1/5/8 週間 濃度：O ₃ ：0.8ppm、二酸化窒素：14.4ppm 観察：曝露期間終了後に肺切片を作成して TNF α と MnSOD の誘導を評価	<ul style="list-style-type: none"> 8 週間の O₃ 曝露後に肺胞管の近位部と遠位部の間質細胞および肺胞マクロファージにおいて、MnSOD の増加がみられた。 1 週間と 8 週間の曝露後では、肺胞管近位部の TNF-α が肺胞マクロファージ中で増加しており、近位部における間質細胞の TNF-α はすべての時点で増加していた。
Kobzik <i>et al.</i> (2001)	①BALB/c マウス、性別不明、21 日齢 ②LPS と IFN- γ で前刺激した肺胞マクロファージ	① in vivo OVA 誘発によるぜん息モデルマウスと非ぜん息マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 高濃度(63-1,569 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)CAPs 曝露群 低濃度(1.6-133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)CAPs 曝露群 高濃度 CAPs+O₃ 曝露群 	① 方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.3ppm 時間：5 時間/日×連続 3 日間 観察：曝露直後、24 時間後 ※7/14 日齢で OVA 感作	<ul style="list-style-type: none"> CAPs 単独曝露により、メサコリン誘導肺気流抵抗の濃度依存的な上昇がみられた。また、300~500$\mu\text{g}/\text{m}^3$ CAPs と O₃ の複合曝露により、メサコリン誘導肺気流抵抗の上昇がみられた。これらは CAPs 曝露直後のみ認められ、曝露 24 時間後では認めなかった。 CAPs 中の元素組成と Penh との相関を検討した結果、CAPs 中の Al-Si 含有率に相関してメサコリン刺激の無いベースライン Penh の上昇がみられた。 CAPs 単独曝露又は CAPs+O₃ 複合曝露の 48 時間後、BALF 中の全細胞数及びマクロファージ数の減少がみられた。 肺胞マクロファージへの in vitro 曝露では、CAPs の元素組成と TNF-α、MIF の産生量の変化との間に相関は認めなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・低濃度 CAPs+O₃ 曝露群 ・清浄空気曝露群 n=35-72 匹/群		
Mautz <i>et al.</i> (2001)	Fischer 344N ラット、雄、11 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・低濃度複合曝露群 ・中濃度(低濃度×2)複合曝露群 ・高濃度(低濃度×4)複合曝露群 n=6-12 匹/群	方法：鼻部吸入曝露 パターン：反復 濃度： O ₃ ：0.15ppm NO ₂ ：0.1ppm ABS：0.05 mg/m ³ 炭素粒子：0.03 mg/m ³ HNO ₃ ：0.025mg/m ³ 時間：4 時間/日×3 日/週×4 週間 観察：呼吸機能：曝露中、 他：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・中濃度曝露群、高濃度曝露群では最初の 4 時間の曝露の間、呼吸が浅く、速くなる反応がみられた。曝露を続けることで、中濃度曝露群では反応が低減し、高濃度曝露群では反応が増悪した。 ・4 週間の曝露終了後、高濃度曝露群では肺の傷害がみられた。 ・BALF 中のマクロファージにおいて、FcR 結合及び食能の用量依存性の抑制がみられた。 ・肺組織中のマクロファージにおいては、酸性ホスファターゼ染色密度及び炭素粒子の用量依存性の増加がみられた。 ・トレーサー粒子の気道クリアランスについては、曝露による影響はみられなかった。 ・高濃度曝露群では、気管支肺胞上皮の透過性は増加した。 ・上皮細胞増殖標識は全ての気道レベルで用量依存性の増加を示した。 ・高濃度曝露群においてみられた呼吸パターンの進行的増悪は、肺の傷害、鼻移行上皮及び終末気管支における高い細胞増殖標識と関連していた。
Yu <i>et al.</i> (2002b)	B6C3F1 マウス、雄、10 週齢で購入、約 25g	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露群 ・ろ過空気+希釈副流煙曝露群 ・ろ過空気 +O₃ 曝露群 ・希釈副流煙+O₃ 曝露群 BrdU を皮下埋め込み投与全 44 匹	方法：吸入曝露 パターン：単回 濃度：1.0ppm 時間：24 時間 観察時間：曝露終了 2 時間後 肺組織：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・BALF 中総細胞数、タンパク量、白血球の割合、上皮細胞の細胞増殖は希釈伏流煙曝露では大きな変化はなかったが、O₃ 曝露により増加した。 ・複合曝露により LPS 刺激による肺胞マクロファージからの IL-6 放出は減少、TNF-α 放出は減少した。
Mautz (2003)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、6 週齢	運動中、安静中の動物各々について <ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群 ・HCHO 曝露群 ・O₃+HCHO 曝露群 ・対照群 n=8-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.6 ppm、 HCHO：10ppm 時間：3 時間 観察： 呼吸機能：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・運動を行った動物では O₃ と HCHO の複合曝露により、気道の様々な部位での上皮傷害が顕著にみられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			その他：曝露終了 48 時間後	
Thomson <i>et al.</i> (2004)	Fischer 344 (F344)ラット、年齢不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ + PM同時曝露群 n=3-20 匹/群	方法：吸入（鼻腔のみ） パターン：単回 濃度：O ₃ 0.8 ppm + PM 49 mg/m ³ (EHC-93) 時間：4 時間 観察：曝露終了の 2 時間後および 1/2/3/7/14 日後にエンドセリン関連 mRNA を測定した。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 汚染物質は、肺内皮細胞における ET-1 ペプチド合成および変換の増加と一致して、2 時間後に PreproET-1 および ECE-1 を誘導した (P<0.05)。 ・ PreproET-3 mRNA は曝露 2 時間後にダウンレギュレートされ (P<0.05)、24 時間までに対照レベルに戻った。 ・ これは、肺における ET-3 の誘導が、汚染物質の吸入後に報告される血漿中の ET-3 の持続的な上昇に関与しないことを示す。
Kleinman and Phalen (2006)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露 (0, 0.3, 0.6ppm) ・ 硫酸エアロゾル (0, 0.5, 1.0mg/m³、質量中央径 0.3μm) 上記の組み合わせ全 9 群について n=20 匹/群（組織学的観察 n=15 匹、マクロファージ機能評価 n=5 匹）	方法：吸入 パターン：単回 O ₃ 濃度：0.3/0.6ppm 硫酸濃度：0.5/1.0mg/m ³ （質量中央値 0.3μm） 時間：4 時間 観察：曝露終了後 42 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ と硫酸の複合曝露は、O₃ 誘発性炎症反応の硫酸濃度依存的な減少をもたらした。 ・ ろ過空気と比較して、O₃ 単独曝露により傷害または上皮細胞の死滅の指標である鼻腔、肺組織における DNA 合成の増加がみられたが、硫酸単独曝露ではみられなかった。 ・ O₃ による鼻腔における DNA 合成への影響は硫酸との複合曝露によって減少した（※abstract では硫酸との複合曝露で減少と記載されているが、Fig の説明では”複合曝露では減少せず”と記載）。 ・ 肺胞マクロファージによるヒツジ赤血球の抗体指向 Fc 受容体 (FcR) 結合能には変化は観察されなかったが、マクロファージの貪食活性は汚染物質の曝露によって減少した。
Schmelzer <i>et al.</i> (2006)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、8-10 週齢、281-318 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ FA 曝露+溶媒投与群 ・ O₃ 曝露+溶媒投与群 ・ FA 曝露+12.5 mg/kg 1-NN 投与群 ・ O₃ 曝露+12.5 mg/kg 1-NN 投与群 ・ FA 曝露+50 mg/kg 1-NN 投与群 ・ O₃ 曝露+50 mg/kg 1-NN 投与群 	方法：吸入曝露（1-NN：腹腔内投与） パターン：反復 時間：8 時間/日×90 日 濃度：0.8ppm 観察：曝露終了翌日に 1-NN を腹腔内投与した 2/6/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により BALF 中の PGE₂、12HETE は、FA 曝露群よりも高かった ・ O₃ 曝露群と FA 曝露群でサイトカイン産生に有意差はなかった。 ・ O₃ 曝露+1-NN 低用量投与群はオキシピリン 13 種について、FA 曝露 +1-NN 低用量投与群との有意差がみられた。 ・ O₃ 曝露群では DiHOME 濃度は低下しなかった。 ・ O₃ 曝露群の 15-HETE、PGD₂ は 1-NN 投与 2 時間後には FA 曝露群よりも高濃度であったが、24 時間後には 15-HETE は低く、PGD₂ は有意差がなくなった。 ・ 空気曝露+1-NN 低用量では TNF-α、IL-1α は投与後 2 時間のみ、IL-6、IL-10 は 6、24 時間に認められ、高用量では TNF-α、IL-1β、CINC-2、GM-CSF、

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=4 匹/群		<p>MIP-3α、IL-6、レプチン、MCP-1、CNTF (毛様体神経栄養因子)、INF-γ、IL-10 がみられた。O₃曝露+1-NN 低用量群ではサイトカイン 11 種について FA 曝露群との有意差がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-NGF、TNF-α、IL-1α、CINC-3、IL-4、GM-CSF がみられ、免疫制御サイトカイン・ケモカインはみられなかった。 • TH1 サイトカインである INF-γ は空気曝露+1-NN 高用量ではみられたが、O₃曝露+1-NN では見られなかった。
Han <i>et al.</i> (2008)	C57BL マウス、雌、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群(PBS+空気) • PBS+O₃群 • カーボンナノチューブ+空気群 • カーボンナノチューブ+O₃群 <p>匹数不明</p>	<p>方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：0.5ppm 時間：3 時間 観察：曝露 5/24 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • カーボンナノチューブ曝露群において、BALF 中の炎症性細胞の増大、および炎症マーカーの発現増加がみられたが、O₃単独曝露ではごくわずかな変化しかみられなかった。 • カーボンナノチューブ+O₃曝露群では、対照群に比較し炎症マーカーなどの発現は増大したが、相乗作用はみられなかった。 • カーボンナノチューブによる細胞毒性/炎症反応は低濃度の O₃曝露により減弱された。
Lee <i>et al.</i> (2008)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、68-71 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • 12.5/ 50 mg/kg 1-NN 投与群 • O₃曝露群 • O₃曝露+12.5/ 50 mg/kg 1-NN 投与群 <p>n=3-5 匹/群</p>	<p>方法：全身吸入曝露 パターン：反復 濃度：0.8ppm 時間：8 時間/日×90 日間 観察： ① 曝露終了翌日に 1-NN を腹腔内投与し 6/24 時間後 ② 50mg/kg 1-NN 投与群、O₃曝露+50mg/kg 1-NN 投与群について 1-NN(14C 標識)投与 2 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 前鼻部では 1-NN の曝露によって鼻部移行上皮に激しい炎症、傷害が生じ、細胞内あるいは細胞間に空胞が生じていた。 • O₃単独曝露では杯細胞の異形成が観察された。 • O₃の長期曝露後に 1-NN を投与すると、1-NN 単独曝露でみられた炎症や傷害が軽減された。 • 後鼻部では、O₃曝露による組織学的な変化はみられなかったが、1-NN 単独あるいは 1-NN と O₃の曝露により、粘膜や上皮の細胞に傷害がみられた。 • 上顎甲介の移行上皮、嗅覚系中隔上皮、非嗅覚系中隔上皮において 1-NN の代謝物に結合するタンパク質は、O₃の曝露により量・種類に変化が見られることが示された。
Farraj <i>et al.</i> (2010)	BALB/c マウス、雄、6 週齢、OVA 感作によるアレルギーモデル	<p>OVA 感作マウス、非感作マウス各々について</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対照群(ろ過空気曝露) • O₃曝露群 • DEP 曝露群 	<p>方法：鼻部吸入 パターン：反復 濃度： DEP：2.0mg/m³ O₃：0.5ppm</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露の OVA 感作マウスは肺抵抗・エラスタンス、肺の炎症細胞浸潤、肺の傷害指標のうち LDH、アルブミン、総タンパク質、サイトカインの IL-4、IL-5、MCP-1、血清中 OVA 特異的 IgE、NGF が非感作マウスと比較して増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> • O₃+ DEP 複合曝露群 n=10 匹/群 	時間：5 時間/日×1 回/週×4 回 観察：最終曝露 4 日後に抗原吸入し 1 日後	<ul style="list-style-type: none"> • OVA 感作マウスでは、OVA が誘導した炎症細胞の浸潤が O₃ 曝露によって亢進し、NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase)、MCP-1 が増加したが、肺抵抗・エラスタンスには影響がなかった。 • DEP 曝露は OVA 誘導の反応に影響しなかった。OVA 感作マウスにおける O₃、DEP の複合曝露は、ろ過空気曝露と比較し、肺エラスタンスへの影響はなかったが、肺抵抗を増加させた。 • 感作マウスにおける O₃ 曝露による MCP-1 増加は、O₃、DEP の複合曝露により抑制された。 • 感作マウスにおける血清中 IgE は O₃ 曝露及び O₃、DEP の複合曝露により、DEP 曝露と比較して増加した。
Han <i>et al.</i> (2011)	Sprague-Dawley (SD)ラット、妊娠雌ラットおよび雄雌の出生子、胎仔期-13 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • Air/Air 群(胎仔期：空気、生後：空気) • Air/O₃ 群(胎仔期：空気、生後：O₃) • TS/Air 群(胎仔期：タバコ煙、生後：空気) • TS/O₃ 群(胎仔期：タバコ煙、生後：O₃) n=3-6 匹/群	方法：吸入曝露(鼻腔からのみ) パターン：O ₃ ：単回、タバコ煙：胎仔期 15 日間連続 濃度：O ₃ ：0.61±0.01 ppm、タバコ煙：112±18 mg/m ³ 時間：3 時間 観察：曝露 10 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • BALF 中の PMN 数と総タンパク量から O₃ による炎症と細胞毒性が確認された。 • 子宮内 TS 曝露は TS/O₃ 曝露群の BAL 成分の回復に関わる PMN の湿潤を弱めた。 • TS/O₃ でのみ MPO 活性が著しく上昇していたことから、TS は PMN を肺組織中に捕捉させ、O₃ 誘導性 PMN 流入を阻害するということが考えられた。 • Air/O₃ 組織中の Mn-SOD、EC-SOD 量の変化から O₃ による酸化ストレスの影響がみられた。 • しかし TS/O₃ ではこの影響は抑制されていた。
Lee <i>et al.</i> (2011)	Sprague-Dawley (SD)ラット、雄、7 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 (ろ過空気：FA) • PFP 群 • O₃ 曝露週 5 日 (Ozone52) 群 • O₃ 曝露週 2 日 (Ozone25) 群 • O₃ 曝露週 5 日 + PFP (Ozone5252) 群 • O₃ 曝露週 2 日 + PFP (Ozone5225) 群 	方法：吸入曝露 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 ppm 時間：O ₃ ：6 時間/日×2/5 日/週×3 週間 PFP：6 時間/日×5 日/週×3 週間 観察：25 日齢まで曝露後、回復期間を経て、80-81 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • FA 対照群と比較して、Ozone52 群は右横隔膜葉において特に 10 を超える世代で気道直径の減少を、遠位世代で気道長の減少を示したが、Ozone25 曝露による気道構造の明らかな変化はみられなかった。 • O₃ と超微粒子曝露の相互作用の影響は有意ではなかった。 • 出生後の O₃ 曝露による気道の変化が遠位領域に限定されず、中部から遠位の誘導気道に広範囲に発生することが示唆された。 • 初期の O₃ 曝露による変化は、曝露後 2 か月近く回復せず、若年期における O₃ 曝露後の持続的な気道の構造変化が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		FA : n=31 匹/群 PFP : n=10 匹/群 Ozone52 : n=7 匹/群 Ozone25 : n=9 匹/群 OPFP5252 : n=8 匹/群 OPFP5225 : n=10 匹/群	で肺気道キャストからの CT 画像を取得し分析した	

1.2. 循環器系への影響

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Iwasaki <i>et al.</i> (1998)	WIS ラット、雄、10 週齢	・ 対照群 ・ 各濃度 O ₃ 曝露群 n=9 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.1/0.3/0.5 ppm 時間：8 時間/日(10:00-18:00)×連続 4 日間 観察：曝露中	・ O ₃ は曝露 1 日目と 2 日目には曝露量に依存して体温と心拍数の低下がみられ、それらの日内変動に影響を及ぼした。 ・ 曝露 3 日目で降は曝露に順応することにより、対照群と同程度以上に回復した。
Watkinson <i>et al.</i> (2001)	F344 ラット、雄、約 60 日齢 C57BL/6J マウス、雄、約 60 日齢	・ ろ過空気曝露群 ・ O ₃ 曝露群 n=4-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25-2.0 ppm 時間：6/23 時間/日×5 日間 【急性～亜急性】 観察：曝露 1-2 日前から曝露終了日まで	・ Fischer-344 ラットへの O ₃ 曝露により、室温 22°C 条件下では 23 時間/日曝露の 1 日目でのみ心拍数および深部体温が低下した。室温 10°C 条件下では、6 時間/日曝露または 23 時間/日曝露いずれにおいても、1 日目と 2 日目に心拍数と深部体温が低下したが、低下の度合いは 23 時間/日曝露でより大きかった。 ・ 雄の C3H/HeJ マウスへの室温 22°C 条件下での O ₃ 曝露においても、空気曝露群と比較して深部体温の低下がみられた。
Ulrich <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雄、齢数不明、200-250 g	・ 対照群 ・ PM 単独 (5 mg) 群 ・ O ₃ 単独群 ・ O ₃ +PM (0.5/1.5/5 mg) 群 n=5 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、 PM(EHC93)：気管内投与 パターン：単回 O ₃ 濃度：0.8 ppm PM 濃度：0.5/1.5/5 mg 時間：O ₃ ：8 時間、PM：O ₃ 曝露終了 16 時間後	・ O ₃ 曝露により肺の炎症が誘導されたラットへの PM 曝露の 2 日後に、5 mg/m ³ の PM 投与群では、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の腫瘍壊死因子 (TNF) - α 量が対照群と比較して約 4 倍に上昇した。 ・ IL-6 レベルは影響を受けなかったが、BALF 中の MIP-2 タンパク質量は全研究期間中、約 3 倍に上昇した。 ・ MIP-2 mRNA 量も同様の誘導パターンを示した。 ・ O ₃ 曝露後の PM 曝露 2 日後では、血漿中のエンドセリン (ET) -1 量は 2 倍に上昇傾向を示し、7 日後のアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 活性は 20% 低下した(※O ₃ 単独では差なし)。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：1日前にO ₃ 曝露、0日目にPM投与、2/4/7日目で観察	<ul style="list-style-type: none"> • O₃曝露後のPM曝露では肺血管におけるACEおよびET-1 mRNA量は60%減少したが、O₃単独では変化はみられなかった。 • iNOS mRNAがPM投与2日後に3.5倍に増加することが見出されたことから、内皮傷害は多量のフリーラジカルNOによって引き起こされた可能性が考えられた。 • 血漿中のフィブリノゲン量が上昇した(※O₃単独では差なし)ことから、それによって血液粘度が上昇し、組織血流が低下したことが考えられた。
Watkinson <i>et al.</i> (2003)	<p>①F344 ラット、雄、100-120日齢、223-321 g</p> <p>②F344 ラット、雄、100-115日齢、234-277 g</p> <p>③SD ラット、雄、77-90日齢、315-415 g</p>	<p>① 温度の影響について n=4-6匹/群</p> <ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃曝露群 <p>温度:10°C、22°C、34°C</p> <p>② 運動強度の影響について n=8匹/群</p> <ul style="list-style-type: none"> • ろ過空気曝露群 • O₃曝露群 <p>運動強度:休息、適度な運動、激しい運動、およびCO₂刺激による換気</p> <p>③ 大気汚染粉塵(residual oil fly ash,ROFA)の影響について n=4匹/群</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象群 • ROFA曝露群 <p>曝露前に、心拍数を増加させ、血管炎、肺炎及び肺高血圧症を起こすために、10°C飼育、0.5 ppm O₃事前曝露、60 mg/kg モノクロタリン投与</p>	<p>①</p> <p>方法：吸入</p> <p>パターン：反復</p> <p>濃度：0.5 ppm</p> <p>時間：6時間/日×5日間、23時間/日×5日間</p> <p>観察：心拍数及び深部体温の監視：曝露1日前から曝露終了7日目まで</p> <p>②</p> <p>方法：吸入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.5 ppm</p> <p>時間：2時間</p> <p>観察：心拍数及び深部体温の監視：曝露中</p> <p>BALF採取：曝露22時間後</p> <p>③</p> <p>方法：気管内注入</p> <p>パターン：単回</p> <p>濃度：0.0/0.25/1.0/2.5 mg</p> <p>時間：なし</p> <p>観察：</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 室温において、O₃への断続的および継続的な曝露により、心拍数が急激に低下した。深部体温は継続曝露によって2°C近く低下し、3回目の曝露まで完全に回復しなかった。 • 10°Cの環境においては心拍数、体温ともにO₃の影響がより強く、34°CではO₃の影響がより弱かった。 • 運動中のラットへの曝露では、O₃によって心拍数が11 bpm、深部体温が1°C下がった。 • 大気汚染粉塵(residual oil fly ash,ROFA)の曝露により、心拍数及び深部体温が低下した。10°Cの環境においては、変化はより深刻であった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			心拍数及び深部体温の監視： 投与1日前から投与4日後まで BALF採取：投与4日後	
Thomson <i>et al.</i> (2005)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ EHC-93 曝露群 ・ O₃+EHC-93 複合曝露群 n=4-12 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ 群 0.4/0.8 ppm、EHC-93 群 5/50 mg/m ³ 、複合曝露群 (O ₃ 0.8 ppm、EHC-93 50 mg/m ³) 時間：4 時間 観察：曝露直後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃、EHC-93 それぞれ曝露直後の肺でのプレプロ ET-1、ECE-1、内皮型 NOS の mRNA 量が増加した。同時に血中 ET-1 量も増加した。 ・ EHC-93 曝露群では 24 時間後もプレプロ ET-1 mRNA 量は高かったが、O₃ 曝露群では低下した。 ・ O₃、EHC-93 の両曝露群とも ETB 受容体 mRNA 量を増加させたが ETA 受容体 mRNA 量は減少した。 ・ 複合曝露群では肺のプレプロ ET-1 mRNA 量は増加したが血中 ET-1 量に変化はなかった。このとき肺の MMP-2 量は増加した。
Thomson <i>et al.</i> (2006)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清浄空気群 ・ O₃ 曝露群 ・ EHC-93 曝露群 ・ O₃+EHC-93 複合曝露群 n=4-12 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ : 0.8 ppm、EHC-93 : 0.50 mg/m ³ 時間：4 時間 観察：直後/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中 ET-1、ET-3 は O₃、EHC-93 の曝露直後に上昇した。 ・ 肺のプレプロ ET-1 の mRNA 発現量は上昇したが、プレプロ ET-3 は減少した。プレプロ ET-2 は肺で発現していなかった。 ・ O₃ と EHC-93 の複合曝露では血中の ET-1、ET-3 は変化しなかった。 ・ 肺における新規の ET-3 合成は、O₃ や EHC-93 吸入後の血中 ET-3 増加には関与しておらず、これはプレプロエンドセリン-3 の制御が遠隔部位で行われ、O₃ や EHC-93 の影響が全身的なものであることを暗示している。
Hamade <i>et al.</i> (2008)	C57BL/6J マウス、C3H/HeJ マウス、C3H/HeOuj マウス、雄、齢数不明、体重不明	各系統マウスについて <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃(午前)+CB(午後) 曝露群 ・ CB 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 n=3-11 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ : 0.5 ppm、CB : 536±24 µg/m ³ 時間：O ₃ : 2 時間、CB : 3 時間 観察：曝露当日及び翌日の朝・午後の曝露の直前、曝露中、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ すべての系統のマウスにおいて O₃+CB 曝露によって心拍数及び心拍変動が変化したが、CB のみの曝露では変化しなかった。 ・ C3H/HeJ マウスと C3H/HeOuj マウスにおいては O₃+CB 曝露中、徐脈に関連した心拍変動パラメータが増加する等の急性影響がみられた一方、C57BL/6J マウスでは心拍変動は観察されず、心拍数は減少した。 ・ C3H/HeJ マウスには TLR4 遺伝子変異があるが、これは心拍数や心拍変動には関与していなかった。
Chuang <i>et al.</i> (2009)	①C57BL/6 マウス (野生型)、系統不明 (ApoE 欠損)	各動物について <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 	方法：全身吸入 パターン：反復(C57BL/6 マウスのみ単回+反復)	<ul style="list-style-type: none"> ・ C57BL/6 マウスへの O₃ 曝露により、心拍数と血圧の上昇、ACh に対する血管収縮の減弱、血管組織内の NOx、eNOS の減少、SOD2 活性、SOD2 タンパク質量の低下がみられた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	(動脈硬化症モデルマウス)、雄、6週齢 ②アカゲザル、雄、180日齢	マウス：n=5匹以上/群 アカゲザル：対照 n=4匹、 O ₃ 曝露 n=3匹	濃度：0.5 ppm 時間： ・8時間/日×5日間 ・8時間 (C57Bl/6マウスのみ) 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・C57Bl/6マウスへのO₃曝露により、肺、血管組織における酸化ストレスの上昇がみられた。 ・C57Bl/6マウスの肺、血管組織、アカゲザルの血管組織において、O₃曝露によるミトコンドリアDNA傷害がみられた。 ・ApoE^{-/-}マウスにおいて、アテローム性動脈硬化病変の増加がみられた。
Hamade and Tankersley (2009)	C57Bl/6Jマウス、C3H/HeJマウス、C3H/HeOuJマウス、雄、週齢体重不明	各系統マウスについて ・O ₃ (午前)+CB(午後)曝露群 ・CB曝露群 ・ろ過空気曝露群 n=4-8匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：576ppb、CB：556µg/m ³ 時間： O ₃ /ろ過空気：2時間(午前) CB/ろ過空気：3時間(午後) 3日間連続 観察：朝・午後曝露前+曝露中+曝露後を3日間 気道は午後、酸素消費量は朝のみ	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれの系統のマウスにおいても、O₃+CB曝露により、心拍数が減少し、SDNNおよびrMSSDが低下したが、Interim RRについては、C3H/HeJとC3H/HeOuJでのみ増加がみられた。CB単独曝露ではこれらの影響はみられなかった。 ・O₃+CBへの3日間の反復曝露への順応については、C57Bl/6Jが最も早く、C3H/HeOuJが最も遅かった。 ・心拍数および心拍変動への影響と、呼吸数および換気量への影響には相関がみられ、その関連には系統差があった。
Hamade et al. (2010)	C57Bl/6Jマウス、C3H/HeJマウス、雄、5月齢(若齢)及び12月齢(老齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・FA/FA群：FA(ろ過空気)2時間+FA3時間 ・FA/CB群：FA2時間+CB3時間 ・O₃/CB群：O₃2時間+CB3時間 n=5-8匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：600ppb、カーボンブラック(CB)：550µg/m ³ 時間：2時間曝露(9:15-11:15)+3時間曝露(13:00-16:00)/日×3日間連続 (FA)+(FA) (FA)+(CB) (O ₃)+(O ₃ +CB) 観察：曝露前、曝露中、2回目曝露後のデータを3日間観察	<ul style="list-style-type: none"> ・若齢マウスではO₃及びCB曝露によるHR減少が顕著であったが、B6とHeJでは適応が早いのに対してOuJでは遅かった ・O₃及びCB曝露による顕著なHRV増加もHeJおよびOuJでは適応がみられたがB6マウスではみられなかった ・老齢マウスの反応は若齢マウスよりも弱かった。また心臓と呼吸の相互作用は年齢や曝露パターンにより違いはあったがCBおよびO₃及びCB曝露の影響を受けていた ・O₃およびO₃CB曝露に対する反応は加齢により弱くなり、加齢による酸化ストレスの増加などの生理学的変化によるものではないかと考えられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Perepu <i>et al.</i> (2010)	SD ラット、性別不明、齢数不明、50-75 g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気 56 日間曝露群 O₃ 28 日間曝露群 O₃ 56 日間曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：8 時間/日×28/56 日 濃度：0.8 ppm 観察：曝露終了 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群の LVDP、+dP/d、-dP/dt 値、LVEDP は虚血灌流後にそれぞれコントロールよりも著しく減少・増加した。 虚血灌流で受けた心筋傷害への感受性が O₃ 曝露で亢進するという現象は、TNF-α 量上昇と脂質過酸化の増加、心筋 SOD の活性低下および IL-10 量の低下と関係があった。 O₃ によって酸化ストレスが増幅され、炎症メディエーターが増加することで、虚血灌流で生じた心筋傷害への感受性が高まるものと考えられた。
Tankersley <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (Nppa 遺伝子変異ヘテロ接合体、Nppa : ANP 心房性ナトリウム利尿ペプチド-precursor gene、野生型)、129S1/SvImj マウス (Npr1 遺伝子変異ヘテロ接合体、Npr1 : ANP-receptor gene、野生型)、雄雌、4-5/17-19/27 ヶ月齢	<ul style="list-style-type: none"> O₃ : 2 時間 O₃ + 3 時間 FA (ろ過空気) CB : 2 時間 FA + 3 時間 CB FA : 2 時間 FA + 3 時間 FA O₃CB : 2 時間 O₃ + 3 時間 CB n=4-15 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：5 時間/日(9:15-11:15、13:00-16:00)×2 日連続/週×4 週 (週ごとに違う物質を曝露) 濃度：O ₃ : 576±32 ppb、CB : 556±34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 観察：曝露 6-12 時間後	<ul style="list-style-type: none"> エコー検査で、129 マウスの基線後壁厚は B6 マウスよりも厚いことが分かった。 CB 曝露後、5 ヶ月齢の B6 マウスと 18 ヶ月齢の 129 マウスの FS は著しく減少していた。 O₃ 曝露後では、5 ヶ月齢 129 マウスの FS が減少し、LVESD が増加していた。 O₃ と CB 両方に曝露した後では、5 ヶ月齢 129 マウスの HR と PWTES が減少したが、系統による違いはみられなかった。 PM と O₃ への曝露は単独でも混合した状態でも、年齢特異的で、Nppa および Npr1 遺伝子依存的な心機能の変化を引き起こした。
Kodavanti <i>et al.</i> (2011)	WKY ラット、雄、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 DEP 曝露群 O₃ 曝露群 DEP + O₃ 曝露群 n=20 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度： [亜急性モデル] O ₃ : 0.5 ppm、DEP : 2.0 mg/m ³ [急性モデル] O ₃ : 0.5 または 1.0 ppm、DEP : 2.0 mg/m ³ 時間： [亜急性モデル] 5 時間/日×1 日/週×16 週 [急性モデル] 5 時間/日×2 日連続 観察：	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露により大動脈における HO-1、tPA、PAI-1、vWF、Thbd、ET-1、ETR-A、eNOS、MMP-2、MMP-3、TIMP-2 の遺伝子発現が増加した。 TNF-α、MIP-2、ETR-B、TF、MMP-9 については変化がみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			[亜急性モデル] 曝露終了から2日後 [急性モデル] 曝露終了から1日後	
Farraj <i>et al.</i> (2012)	CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH)ラット、雄、12週齢で購入	・O ₃ 曝露群 ・対照群 n=5-6匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.2/0.8 ppm 時間：4時間 観察：曝露後（心機能）、曝露24時間後（アコニチン誘発不整脈など、心臓電気生理学的観察）	・0.8 ppm O ₃ への曝露は、徐脈、PR延長、ST低下、および心房性早発、中房ブロック、房室ブロックの大幅な増加を引き起こした。 ・同時に副交感神経緊張の増加を示唆するいくつかのHR変動パラメータが増加した。低濃度O ₃ 曝露では、自律神経系の緊張、心調律、または心電図に明らかな変化はみられなかった。 ・0.2および0.8 ppm O ₃ は、アコニチンによる不整脈形成に対する感受性を増加させたことから、O ₃ による心筋の興奮性の変化が潜在していることが示唆された。
Perepu <i>et al.</i> (2012)	SDラット、雄、週齢不明	・O ₃ 曝露群 ・対照群 n=6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：8時間/日×28/56日間 観察：曝露終了24時間後	・ろ過空気に曝露されたラットと比較して、O ₃ 曝露ラットではLVDP、+dP/dt、-dP/dtが低下し、LVEDPは上昇した。 ・心機能の低下は、心筋のTNF- α 量や脂質過酸化の増加、心筋のスーパーオキシダーゼ・ディスムターゼ活性やIL-10量の低下と関連していた。
Sethi <i>et al.</i> (2012)	SDラット、雄、成体（齢数不明）	・ろ過空気 56日間曝露群 ・O ₃ 28日間曝露群 ・O ₃ 56日間曝露群 n=4-6匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：8時間/日×28/56日間 濃度：0.8 ppm 観察：曝露終了24時間後	・O ₃ 曝露群ではLVDPが減少した。 ・また、心筋においてTNF- α 量の増加、SOD活性の低下、カベオリン-1の減少、カベオリン-3の増加がみられた。
Gordon <i>et al.</i> (2013)	Brown Norwayラット、雄、4月齢/20月齢	・成体マウス+空気曝露群 ・成体マウス+O ₃ 曝露群 ・老齢マウス+空気曝露群 ・老齢マウス+O ₃ 曝露群 n=6-10匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.8 ppm 時間：6時間/日×1日/週×17週間 観察：換気機能は各曝露の1/7日後、心拍数、血圧、運動量は隔週、BALFは最後の曝露の24時間後	・O ₃ は心拍数や収縮期および拡張期血圧には影響を及ぼさなかった。 ・老化ラットでは、O ₃ により血中のリポカリン、インスリンが増加したが、レプチン、アディポネクチンについては変化しなかった。 ・また、成体、老齢ラットいずれにおいても大動脈のtPA、vWf、Thbd、LOX-1、カベオリン-1、RAGE、ET-1、エンドセリン受容体A、eNOSのmRNAレベルには影響を及ぼさなかった。 ・TFについては成体ラットではO ₃ により減少した一方、老齢ラットでは増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Robertson <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6 マウス (CD36 欠損、野生型)、雌、8-10 週齢 上記マウスから単離した大動脈を使用	n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスでは、O₃ 曝露により BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、総タンパク質数の増加がみられたが、CD36 欠損マウスではみられなかった。 野生型マウスから単離した大動脈では、O₃ 曝露によって ACh 誘発性の弛緩が低減したが、CD36^{-/-}マウスでは低減はみられなかったが、野生型マウスから単離した大動脈を、O₃ 曝露させた CD36^{-/-}マウスの血清で処理したところ、ACh による弛緩の低減がみられた。 対照的に、CD36^{-/-}マウスから単離した大動脈を、O₃ 処理した野生型マウスの血清で処理しても、ACh による弛緩の低減はみられなかった。
Sun <i>et al.</i> (2013)	SD ラット、雄、8 週齢から正常食餌 (ND) または高フルクトース食 (HFr) を 8 週間与えて飼育	<ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 CAP 曝露群 O₃ 曝露群 CAP+O₃ 曝露群 n=7-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 O ₃ 濃度：0.5 ppm(O ₃ 群平均 0.485 ppm、O ₃ +CAPs 群平均 0.497 ppm) CAPs 濃度：CAPs 群平均 356µg/m ³ 、O ₃ +CAPs 群平均 441µg/m ³ 時間：8 時間/日×9 日間(5 日連続曝露+2 日曝露休止+4 日連続曝露) 観察：24 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> CAP と O₃ の単独及び複合曝露は、高フルクトース食 (HFr) 群において、EAT および PAT の両方におけるマクロファージ浸潤の増加をもたらした。 Tnf-α、Mcp-1 およびレプチンなどの炎症促進性遺伝子はアップレギュレーションされたが、抗炎症遺伝子として知られる IL-10 およびアディポネクチンは減少した。 CAP と O₃ の単独及び複合曝露はまた、誘導性酸化窒素シンターゼ (iNOS) タンパク質発現の増加、および EAT および PAT におけるミトコンドリア面積の減少を誘導し、HFr ラットに対する O₃ 曝露は BALF 中のマクロファージを増加させた。
Tankersley <i>et al.</i> (2013)	C57BL/6J マウス (Nppa 欠損、野生型)、雄、11 週齢 (野生型雄)、約 7 日間馴化	<ul style="list-style-type: none"> FA+FA 曝露群 O₃+FA 曝露群 FA+CB 曝露群 O₃+CB 曝露群 n=10-16 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.5 ppm、CB：Regal 660：density of 1.95 g/cm ³ ：specific surface area of 112 m ² /g 時間：3 時間/日×3 日間 観察：曝露 8-10 時間後	<ul style="list-style-type: none"> FAFA と比較して、各曝露群では、一回拍出量と心拍出量が 33%低下した。 O₃FA の曝露では収縮末期と拡張末期の左心室容積が減少したが、FACB の曝露では拡張末期の左心室容積が増加したことから、これらの心機能の低下は異なるメカニズムによって生じたものと考えられた。 Nppa KO マウスでは、O₃FA や FACB の曝露によるこれらの心機能変化はほとんどみられなかった。
Wang <i>et al.</i> (2013)	WIS ラット、雄、週齢不明、150-180 g	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 PM_{2.5} 曝露群 	方法：O ₃ ：吸入、PM _{2.5} ：気管内投与	<ul style="list-style-type: none"> PM_{2.5} 単独曝露は、血漿中の CRP、MDA、CK、ET-1、SBP の増加と、心拍変動 (HRV) の減少を引き起こすことがわかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ PM_{2.5}+O₃ 曝露群 n=6 匹/群	パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.81 ppm、 PM _{2.5} ：0.2/0.8/3.2 mg 時間：4 時間(O ₃)+3 時間(非曝露)+ (PM _{2.5}) ×2 回/週×3 週間 観察：3 回目と 6 回目の曝露の約 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ラットにおける O₃ 単独曝露では、いずれの指標にも変化はみられなかった。 ・ しかし、O₃ と PM_{2.5} の複合曝露では、CRP, IL-6, CK, LDH, MDA の増加, SOD および HRV の減少が用量反的にみられた。 ・ 一方、PM_{2.5} と O₃ の複合曝露および PM_{2.5} 単独曝露軍では、心電図の異常が観察され、明らかな心筋の超微細構造の変化がみられた。
Gordon <i>et al.</i> (2014)	Brown Norway ラット、雄、9 月齢/21 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成体マウス+空気曝露群 ・ 成体マウス+O₃ 曝露群 ・ 老齢マウス+空気曝露群 ・ 老齢マウス+O₃ 曝露群 n=5-12 匹/群	方法：記載なし パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：6 時間/日×2 日/週×13 週間 観察：曝露期間中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性 O₃ 曝露は、HR と Tc の著しい低下をもたらした。曝露を毎週行うにつれて、O₃ による低体温および徐脈は減少した。老齢ラットでは、成体よりも影響が少なかった。急性反応は O₃ 曝露の 2 日目に悪化し、成体の方が感受性が高かった。 ・ 2 日間の O₃ 曝露後の回復期には、成体および老齢ラットは、夜間ではなく日中に Tc および HR の上昇を示し、この効果は O₃ 曝露後少なくとも 48 時間持続した。MA は O₃ からの回復期に成人ラットで上昇したが、老齢ラットでは上昇しなかった。
Kurhanewicz <i>et al.</i> (2014)	C57BL/6 マウス、雌、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ FCAPs ・ UFCAPs ・ O₃ ・ FCAPs+O₃ ・ UFCAPs+O₃ ・ ろ過空気(FA) n=6 匹/群 (別途、ランゲンドルフ心臓灌流実験のため 5-8 匹/群)	方法：吸入 曝露群構成：FCAPs (濃縮した大気中微粒子物質)、UFCAPs、O ₃ 、FCAPs+O ₃ 、UFCAPs+O ₃ 、FA 濃度：O ₃ ：0.3 ppm、FCAP：190 µg/m ³ 、UFCAP：140 µg/m ³ 時間：1/2/3/4 時間 観察：心拍数 (HR) と心電図 (ECG) は、曝露前、曝露中、曝露後に継続的に記録、心機能は曝露 24 時間後に評価した。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ と FCAPs の複合曝露は FA と比較して心拍変動の減少がみられた。 ・ O₃ と UFCAPs の複合曝露は FA および UFCAPs 単独と比較して QRS 間隔、QTs、非電導 P 波不整脈の増加、FA と比較して LVDP、収縮率、弛緩の減少がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Wagner <i>et al.</i> (2014)	SD ラット、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気群 O₃ 曝露群 濃縮 PM_{2.5} 曝露群 O₃ + PM_{2.5} 曝露群 代謝解析：n=7-8 匹/群 心血管機能解析：n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 O ₃ 濃度：0.5 ppm PM _{2.5} 濃度：356±87 µg/m ³ (PM _{2.5} 単独曝露)、441±65 µg/m ³ (O ₃ + PM _{2.5} 複合曝露) 時間：8 時間/日×9 日間(5 日連続+2 日ろ過空気+4 日連続) 観察：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> 血清中のグルコース、トリグリセリド、インスリン抵抗性(HOMA-IR)は、高フルクトース食(HFrD)摂取により通常食(ND)摂取と比較して上昇した。 平均動脈圧は、ND 摂取ラットでは O₃+ PM_{2.5} 曝露でのみ低下がみられたが、HFrD 摂取ラットでは O₃、PM_{2.5} 単独曝露においても低下がみられた。 また、O₃、PM_{2.5}、O₃+ PM_{2.5} 曝露による収縮期血圧、心拍数の低下についても、HFrD 摂取ラットでは ND 摂取ラットより大きかった。 心拍数間隔の指標である SDNN (RRI の標準偏差)、RMSSD (隣接 RRI の差の根平均二乗) については、O₃ 曝露により上昇がみられたが、上昇の程度については ND と HFrD で日数によって異なっていた。 SDNN と RMSSD は O₃+ PM_{2.5} 曝露では低下したが、その変化は ND 摂取ラットより HFr 摂取ラットの方が小さかった。 全体を通して、O₃ および PM_{2.5} 曝露ラットにおける各種心血管機能の低下は、HFrD 誘発 MetS を有するラットにおいて増強および延長されていた。
Kumarathasan <i>et al.</i> (2015)	F344 ラット、性別不明、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気群 O₃ 曝露群 EHC93 粒子曝露群 O₃×EHC93 粒子曝露群 (3×3 濃度マトリックス) 曝露群 (n=8 匹/群)、対照群 (n=17 匹/群)	方法：吸入 パターン：単回 時間：4 時間 濃度：O ₃ ：0/0.4/0.8 ppm、EHC93 粒子：0/5/50 mg/m ³ 観察：曝露直後と 24 時間後に BALF、BAL 細胞、血液、血漿を分析	<ul style="list-style-type: none"> O₃ の吸入により、曝露直後の BAL 細胞の酸化脂質生成の増加と、曝露 24 時間後の BALF での全蛋白・好中球数・成熟マクロファージ数に増加がみられた。 O₃ は、BALF 中の m-、p-、o-チロシンによって評価される活性酸素種 (ROS) の形成を増加させたが、一方で、3-ニトロチロシンで示される活性酸素種 (RNS) の形成は、EHC-93 の用量と相関していた。 曝露 24 時間後の血中の一酸化炭素ヘモグロビン濃度は EHC-93 曝露と連動して増加した。 EHC-93 吸入後、血漿中 3-ニトロチロシンと o-ニトロチロシンが増加したが、3-ニトロチロシンの増加は EHC-93 と O₃ の複合曝露では抑制された。 血漿中のエンドセリン-1 前駆体(BET-1)と ET-1 は EHC-93 粒子もしくは O₃ の単独の吸入では増加したが、EHC-93 と O₃ の複合曝露には影響は弱まった。 血漿中 ET 濃度は BALF m-及び o-チロシンと正の相関を示した (図表なし)。
Paffett <i>et al.</i> (2015)	SD ラット、雄、8-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 n=3-6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露は BALF 中の総細胞数、好中球数、タンパク質を増加させるとともに、血中の好中球、マクロファージを増加させた。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：24 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 曝露 24 時間後に単離された冠状血管において、セロトニン刺激による収縮の増強と、ACh による血管拡張の減弱がみられ、NO₂/NO₃ の血清レベルが低下した。 また、スーパーオキシドジスムターゼおよびカタラーゼ処理と NADPH オキシダーゼ阻害を組み合わせるにより、ACh による結血管拡張が回復した。
Ramot <i>et al.</i> (2015)	WKY ラット、WIS ラット、SD ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH)ラット、fawn-hooded hypertensive (FHH)ラット、stroke-prone SH (SHSP)ラット、obese SH heart-failure (SHHF)ラット、JCR:LA-cp (JCR)ラット、雄、12-14 週齢	O ₃ (4hr)暴露：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 0hr および 20 hr サンプリング n=8 匹/群 SHHF のみ n=4-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 曝露群構成：対照、O ₃ 濃度：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後および曝露 20 時間後に肺組織、心臓、腎臓を採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露はいずれの系統のラットにおいても肺胞及び細気管支における炎症を引き起こし、fawn-hooded hypertensiv ラットにおいて血中フィブリノゲンの低下がみられた。
Ward and Kodavanti 2015a)	WKY ラット、高血圧モデル (SH) ラット、高血圧心不全肥満モデル (SHHF) ラット、高血圧脳卒中モデル (SHSP) ラット、アテローム性動脈硬化症肥満モデル (JCR) ラット、雄、10-12 週齢から馴化期間 2 週間以上	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=3-4 匹/群	方法：吸入(経鼻) パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインにおいては、WKY ラットと比較して最も発現に差異がある遺伝子数が多かったのは JCR ラットだった。 ベースラインにおいて WKY ラットとの発現変化が多かった系統ほど、O₃ 曝露による発現変化が少なかった。 O₃ 曝露により、細胞接着、抗酸化応答、炎症、アポトーシスに関与する NFκB 標的遺伝子の誘導が、異なるレベル (JCR <WKY <SHHF <SH <SHSP) ではあるもののすべての系統でみられた。 また、肺におけるメタボリックシンドローム関連遺伝子については、SHHF ラットと JCR ラットでは反対方向の発現変化を示していた。 アドレナリン受容体およびイオンチャネル遺伝子の発現の差異は、O₃ が心血管疾患(CVD)モデル、特に SHHF ラットおよび JCR ラットにおいてタンパク質漏出を誘発する機構が存在することを示唆した。
Farraj <i>et al.</i> (2016)	CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH)ラット、雄、12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> FA+FA 対照群 NO₂+FA 曝露群 FA+O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：単回	<ul style="list-style-type: none"> NO₂/O₃ 曝露ラットのみで、電気生理学的、機械的、自律神経パラメータに変化がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・ NO₂+O₃ 曝露群 n=6 匹/群 	濃度：O ₃ ：0.3 ppm、NO ₂ ：0.5 ppm 時間：NO ₂ (3 時間)+ 空気(2 時間)+O ₃ (3 時間) 観察：曝露 3 日前～曝露 24 時間後 (心電図など)、曝露 24 時間後屠殺	<ul style="list-style-type: none"> ・ これらには、心拍数の減少、PR および QTc 間隔の増加、心拍数の変動性の増加が含まれ、副交感神経の緊張の増加が示唆された。 ・ NO₂/O₃ 曝露群のみで収縮期血圧と拡張期血圧が低下し、脈圧と QA 間隔を増加させたことから、心臓の収縮が低下していることが示唆された。

1.3. 内分泌系及び代謝系への影響

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Last <i>et al.</i> (2005)	C57BL マウス、雄雌、5-6 週齢で購入 (1 週間馴化後に使用)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n 数不明 	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：8 時間/日×3 日間 観察：曝露終了後 1-2 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露マウスは総摂食量がろ過空気曝露マウスと比較し 42% 低く、体重が曝露前から最大 14% 減少した。 ・ O₃ 曝露マウスの肝臓では、脂質および脂肪酸の代謝、および炭水化物代謝に関連する mRNA の発現のダウンレギュレーションがみられた。 ・ 肝臓においていくつかの IFN 依存性遺伝子がダウンレギュレーションされ、IFN が肺と肝臓との間のシグナル伝達分子として働いている可能性が示唆された。 ・ O₃ 曝露マウスの肝臓における生体異物代謝酵素をコードするいくつかの mRNA の転写が減少し、シトクロム P450 発現のサイトカイン媒介による抑制が示唆された。
Shore <i>et al.</i> (2008)	C57BL/6J マウス (db/db、ob/ob、野生型)、性別/齢数が一致したマウスを使用	各系統について <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露+水投与群 ・ O₃ 曝露+メトホルミン投与 n=5-8 匹/群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 ※マウスに水または抗高血糖薬メトホルミン(300μg/g)を 1 日 1 回 2 週間強制経口投与 観察：不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水と比較して、メトホルミンによる処置は、肥満モデルマウスにおける空腹時血糖の低下を引き起こした。 ・ 気道性は、野生型マウスと比較して肥満モデルマウスで増加したが、いずれの群においてもメトホルミンへの応答性には影響しなかった。 ・ O₃ に曝露してから 4 時間後、両方の遺伝子型のマウスにおいても BALF 中の好中球およびケモカインが増加したが、これらの変化の大きさは野生型マウスよりも肥満モデルマウスにおいて大きかった。 ・ いずれの遺伝子型のマウスにおいても、メトホルミンは O₃ 誘導炎症に影響を与えなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Martrette <i>et al.</i> (2011)	WIS ラット、雌、6 週齢から 馴化期間 1 週間	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.12 ppm 時間：6 時間/日×15 日間 観察：行動：曝露中、その他：曝露終了 15 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は、飲水、身づくろい、休息の増加、後肢立ち、飛び上がり、自発運動の減少を伴う顕著な行動障害を生じさせ、血漿中のコルチコステロンおよび遊離トリヨードサイロニン (FT3) の濃度を上昇させた。 ・ ミオシン重鎖 (MHC) の発現は、研究対象とした 5 つの筋肉のうち 3 つにおいて影響を受けた。 ・ O₃ 曝露により、横隔膜において MHC 2B が対照と比較して減少した。 ・ MHC 2X は前二腹筋において増加し、浅咬筋において減少した。
Bass <i>et al.</i> (2013)	Brown Norway ラット、雄、 1/4/12/24 月齢 (急性)、 1/9/21 月齢 (亜慢性)、4 月齢 (時間経過)	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=6-12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25/1.0 ppm 時間：6 時間/日×2 日間、6 時間/日×2 日/週×13 週間、6 時間/日×1/2 日間 観察：曝露直後、最終曝露 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 加齢に伴う耐糖能の低下と代謝バイオマーカーの増加は、ベースライン時点で既にみられた。いずれの年齢のラットにおいても、O₃ の急性投与は高血糖と耐糖能異常を引き起こした。 ・ 13 週間曝露ラットでは、O₃ による耐糖能低下が抑制された。α2-マクログロブリン、アディポネクチン、オステオポンチンは、急性期の O₃ では増加したが、亜慢性期の O₃ では増加しなかった。 ・ 時間経過解析では、1 日目と 2 日目に耐糖能異常がみられ (2 日目>1 日目)、O₃ 曝露後 18 時間で回復した。レプチンは 1 日目に増加し、エピネフリンは O₃ 後のすべての時間に増加した。 ・ O₃ は肝臓と脂肪組織でリン酸化されたインスリン受容体基質-1 を減少させる傾向があった。小胞体ストレスの転写マーカーは O₃ 曝露 2 日後にのみ増加したことから、小胞体ストレスは O₃ による急性代謝障害の結果であると考えられた。
Thomson <i>et al.</i> (2013)	F344 ラット、雄、週齢不明、200–250 g	・ O ₃ (0、0.4、0.8 ppm) と EHC-93 (0、5、50 mg/m ³) の組み合わせ n=4-6 匹/群	方法：吸入(経鼻) パターン：単回 O ₃ 濃度：0/0.4/0.8 ppm 粒子状物質濃度：0/5/50 mg/m ³ (EHC-93 都市粒子) 時間：4 時間 観察：曝露直後または 24 時間後に肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、大脳半球、下垂体の遺伝子プロファイルを解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.8 ppm の O₃ 単独曝露は、肺、心臓、肝臓、腎臓などの臓器において TNF、CCL-2、IL-1β の mRNA 発現を低下させた一方で、肺においては IL-6、MT-2 の mRNA 増加がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Vella <i>et al.</i> (2014)	WIS ラット、性別不明、週齢不明、400-450 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=4-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：16 時間 観察：記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.8 ppm の O₃ 曝露により、ラットの全身インスリン抵抗性と酸化ストレスが誘発され、それに伴って小胞体 (ER) ストレス、c-Jun N-terminal kinase (JNK) の活性化、骨格筋におけるインスリンシグナル伝達の障害が生じた。C2C12 筋芽細胞に O₃ を曝露したラットの気管支肺胞洗浄液を処置することでこの効果を再現したことから、この表現型には肺の毒性物質が関与していることが示唆された。 ・ 化学的シャペロンである 4-フェニル酪酸、JNK 阻害剤である SP600125、抗酸化剤である N-アセチルシステインを前処理すると、インスリン抵抗性が緩和されたことから、O₃ が酸化ストレス、小胞体ストレス、JNK 活性化を順次引き起こし、筋肉におけるインスリンシグナルを障害することが示唆された。
Miller <i>et al.</i> (2015)	WKY ラット、雄、10 週齢	血中成分測定：n=6-8 匹/群 血清メタボローム解析：n=6-7 匹/群 肝臓トランスクリプトーム解析：n=5-6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1.0 ppm 時間：6 時間/日×2 日間 観察：曝露終了/18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は、1 日目の曝露直後時点で、血清グルコースとレプチン量を増加させた。 ・ 1 日目と 2 日目の O₃ 曝露後に血中にグルコースを投与した糖代謝テストでは、O₃ 曝露によって血糖の代謝が抑制された。 ・ 血清メタボローム解析では、O₃ 曝露は、解糖系、長鎖遊離脂肪酸、分岐鎖アミノ酸およびコレステロールの代謝産物を増加させたが、1,5-アンヒドログルシトール、胆汁酸および TCA サイクルの代謝産物は減少し、血糖コントロール、タンパク質分解および脂肪分解の障害が示された。 ・ 肝臓における遺伝子発現の変化については、O₃ 曝露により、解糖系、TCA サイクルおよび糖新生のマーカーが増加し、ステロイドおよび脂肪合成のマーカーが減少した。
Miller <i>et al.</i> (2016b)	WKY ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=4-10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25/1.00 ppm 時間：5 時間/日×3 日間連続/週 ×13 週間 観察：曝露直後/一週間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 間欠的な O₃ 曝露により、肺の損傷や炎症、空腹時高血糖、耐糖能異常が持続し、曝露終了直後にはアドレナリンやコレステロールの上昇がみられたが、これらの反応は曝露終了 1 週間後の回復でほぼ元に戻ることがわかった。 ・ 以前の研究でみられた O₃ 急性曝露による非エステル化脂肪酸と分岐鎖アミノ酸の増加は、亜慢性的な曝露である本研究ではみられなかった。 ・ 末梢や組織に特異的なインスリン抵抗性や肝臓の糖新生の増加も見られず、むしろ亜慢性的な曝露は循環インスリンを低下させ、グルコース刺激による β 細胞のインスリン分泌を著しく阻害した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Thomson <i>et al.</i> (2016)	F344 ラット、雄、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 ・メチラボン群 ・O₃+メチラボン群 n=5 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、メチラボン：50/150 mg/kg 体重 時間：O ₃ ：4 時間 観察：曝露後に肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓血液および気管支肺胞洗浄液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃吸入は血漿コルチコステロンの2倍の増加を引き起こし、メチラボンはその効果を阻止したが、エピネフリン量は変化しなかった。 ・コルチコステロン産生の阻害は、O₃に応答した肺および血漿の炎症性シグナル伝達の増加と関連しており、局所および全身の炎症反応を制限する糖質コルチコイドの役割と一致している。 ・O₃がグレリンやプラスミノゲン活性化因子阻害因子-1ではなく、インスリンとグルカゴンに及ぼす影響は、メチラボンによって修飾され、循環代謝および止血因子に対する糖質コルチコイド依存性および非依存性の効果が明らかになった。 ・肺、心臓、肝臓、腎臓、および脾臓におけるいくつかの免疫抑制および代謝へのO₃の影響は、メチラボンによって阻害され、コルチコステロン（10 mg/kg 体重）の外因性投与によって再現された。 ・これは、標的組織における糖質コルチコイド依存性作用を示している。
Ying <i>et al.</i> (2016)	KKAy (2型糖尿病モデル) マウス、雄、4-5週齢で購入後、2週間馴致後実験に使用	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 時間：4時間/日×13日間（第一週および第2週は5日間曝露し、週末は曝露なし。第三週は3日間曝露） 濃度：0.5 ppm 観察：曝露直後に肺組織、脂肪組織、血液を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露は肺組織と脂肪組織の両方において、血漿TNF-αの増加、およびVCAM-1、iNOS、IL-6の発現を引き起こした。 ・炎症促進性のCD11b+Gr-1lo7/4hiマクロファージは脂肪組織において200%増加したが、血液では変化しなかった。 ・インスリン負荷試験において空気曝露マウスとO₃曝露マウス間でグルコース量に差はみられなかったが、O₃曝露されたマウスにおいて空腹時インスリン量とHOMA-IRは減少した。 ・これらの変化は、骨格筋と肝臓においてインスリンシグナル伝達の増加を伴ったが、脂肪組織ではみられなかった。 ・O₃は体重と血漿レプチンの減少も引き起こした。
Zhong <i>et al.</i> (2016)	日本KK (2型糖尿病モデル) マウス、雄、成獣 (週齢不明)	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露群 ・ろ過空気対照群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：4時間/日×5日/週×連続平日13日間 観察：曝露2時間後（インスリン耐性試験 (ITT)）、曝露22時間後屠殺	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露マウスはインスリン反応障害を示した。 ・血漿インスリンとレプチンの量は、O₃曝露マウスで減少した。 ・O₃への3週間の曝露は、肺の炎症を誘発し、血液および内臓脂肪組織の両方で単球/マクロファージを増加させた。 ・炎症性単球/マクロファージは全身的にも局所的にも増加した。 ・CD4+T細胞の活性化はO₃の曝露によっても増強されたが、CD4+T細胞の相対的なパーセンテージは血液と脂肪組織で減少した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> • CXCL-11、IFN-γ、TNF-α、IL-12、iNOS などの複数の炎症性遺伝子が内臓脂肪組織でアップレギュレートされた。 • Cox4、Cox5a、Scd1、Nrf1、Nrf2 などの酸化ストレス関連遺伝子の発現は、O₃ 曝露マウスの内臓脂肪組織で増加した。
Thomson <i>et al.</i> (2018)	F344 ラット、雄、週齢不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 • 対照群 n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：4 時間 観察：曝露前、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露による耐糖能の低下は、血漿トリグリセリドの増加を伴っていたが、インスリン分泌の低下はみられなかった。O₃ はグルカゴン、GLP-1、グレリンのグルコースに対する反応を低下させたが、炎症性/内皮性の分析値には影響を与えなかった。 • メチラポンはコルチコステロンを減少させたが、グルコースとトリグリセリドを増加させたため、グルココルチコイド抑制の影響を評価するのは複雑であった。しかし、コルチコステロンを投与すると、O₃ 効果のプロファイルが再現されたことから、視床下部-下垂体-副腎軸の役割が示唆された。

1.4. 神経系への影響

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Rivas-Arancibia <i>et al.</i> (1998)	WIS ラット、雄、47-50 日齢	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • 各濃度 O₃ 曝露群 n=5-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.1/0.2/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 0.5/1/24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露による短期記憶への影響はなかった。 • O₃ 曝露により長期記憶は、2 mA、4 mA の刺激ともに減少し、4 mA の刺激では全ての O₃ 濃度で減少した。 • SOD 濃度は肺、脳ともに、0.1、0.2、0.5 ppm の O₃ 曝露により増加し、1.0 ppm 曝露群では低下した。
Avila-Costa <i>et al.</i> (1999)	WIS ラット、雄、年齢不明	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 • O₃ 曝露群 全 24 匹	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群では対照群と比較して、受動的回避学習試験における長期記憶が低下した。 • また、海馬 CA1 領域錐体細胞における樹状突起スパイン数が減少した。
Guerrero <i>et al.</i> (1999)	WIS ラット、雄、47-50 日齢、	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露群 • ビタミン E 処置群 • O₃ 曝露+曝露後ビタミン E 処置群 • O₃ 曝露前ビタミン E 処置+O₃ 曝露群 	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.7 ppm 時間：4 時間 観察： 運動能力：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> • 運動能力にはどの群にも違いはみられなかった。 • O₃ 曝露群では他の群に比べ短期、長期の記憶機能の減退がみられた • O₃ 曝露群における過酸化脂質量の増加がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 運動能力、受動回避テスト n=10 匹/群 過酸化脂質量 n=6 匹/群	受動回避テスト：曝露 1/24 時間後 過酸化脂質量：曝露 1 時間後	
Rivas-Arancibia <i>et al.</i> (2000)	WIS ラット、雄、日齢 47(若齢)、540(成熟)、900(高齢)	各日齢ラットについて <ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・タウリン投与群 ・O₃ 曝露群 ・タウリン投与後 O₃ 曝露群 ・O₃ 曝露後タウリン投与群 n=6-10 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.7-0.8 ppm/1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 70 分後-1 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・若齢および高齢ラットにおいて、O₃ 曝露は、短期・長期の学習記憶力を低下させた。 ・O₃ 曝露後のタウリン投与により、記憶力の低下が回復したが、曝露前の投与では記憶力の回復はみられなかった。 ・O₃ 曝露によって前頭皮質と海馬で脂質過酸化は亢進したが、O₃ 曝露後のタウリン投与により脂質過酸化の亢進が抑制された。 ・高齢ラットにおいて、線条体の O₃ 曝露による脂質過酸化は、O₃ 曝露前のタウリン投与によって抑制された。
Dorado-Martinez <i>et al.</i> (2001)	WIS ラット、雄、齢数不明、300-350g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 各濃度曝露群 ろ過空気および O ₃ 0.1/0.4/0.7/1.1/1.5 ppm: n=10 匹/群 ろ過空気および O ₃ 0.4/0.7/1.1 ppm: n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.1/0.4/0.7/1.1/1.5 ppm(実験 3 は 0.1, 1.5 ppm 無し) 時間：4 時間 観察：曝露 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・0.7 ppm 以上の O₃ 曝露で記憶障害が生じた。 ・1.1 ppm 以上の O₃ 曝露で運動能力が低下した。 ・0.4 ppm 以上の O₃ 曝露で脂質の過酸化量が増加した。
Nino-Cabrera <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雄、26 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群：n=4 匹 ・清浄空気曝露群：n=3 匹 	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.7 ppm 時間：4 時間 観察：曝露 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群の海馬において、髄鞘変性および神経突起の変性・壊死、星状細胞の突起の異常がみられた。
Romero-Velazquez <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雌、齢数不明、妊娠中	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 母ラット n=4 匹/群、各群から生まれた仔 2 匹/腹を解剖	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：12 時間/日 (20:00-08:00 h)、妊娠中を通して曝露	<ul style="list-style-type: none"> ・母ラットが妊娠期間中に O₃ 曝露を受けた仔ラットでは、小脳におけるプルキンエ細胞の総面積減少(曝露群:4.8±0.3 mm²、対照群:10.6±0.3 mm²)、およびプルキンエ細胞数の減少(曝露群:712±34、対照群:832±31)がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：生後 90 日齢の仔ラットを解析	
Chen <i>et al.</i> (2003)	アカゲザル、性別不明、30 日齢	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間 8 時間/日×連続 5 日間/2 週間×11 サイクル 観察：最終曝露の 3-5 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、膜電位は脱分極し、膜抵抗が増加、脱分極通電に対するニューロンのスパイク反応は増加したが、迷走神経知覚線維活性の興奮性は低下した。これは知覚伝達の反応性低下を示す。 ・ P 物質は、肺や孤束核シグナル伝達に関連し、通電に対する反応性を高めるが、知覚伝達の低下には関連しない。 ・ O₃ の反復曝露による孤束核ニューロンの可塑性は呼吸運動の順応を説明するのに役立つかもしれない。
González-Piña <i>et al.</i> (2003)	WIS ラット、雄、90 日齢、280-300 g	・ O ₃ 曝露群 n=5-7 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：最大 0.5 ppm (鐘型の日周パターン) 時間：12 時間 観察：曝露前 1 日から曝露終了後 12 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露中では、細胞外の 5-HIAA レベルが DR で 28% 増加し、レム睡眠 (PS) が 56% 減少した。 ・ また、O₃ 曝露終了後の暗期では、MPO で 5-HIAA 濃度が 32% 減少し、徐波睡眠 (SWS) が 22% 減少、覚醒が 21% 増加した。
Rubio and Paz (2003)	WIS ラット、雄、齢数不明、成獣、280-300 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照+ろ過空気曝露群 ・ 対照+O₃ 曝露群 ・ インドメタシン+ろ過空気曝露群 ・ インドメタシン+O₃ 曝露群 全 10 匹をそれぞれの条件で測定	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0 ppm 時間：24 時間 ※O ₃ 曝露 1 時間前にインドメタシン(IM)を筋肉内注射、10 mg/kg 対照、IM、O ₃ 、IM+O ₃ の 4 条件を 1 週間毎に評価。 観察：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は緩徐波睡眠 (SWS) を増加させ、迅速眼球運動睡眠 (REM) を減少させるが、IM 前処置により、これらの O₃ 誘発性睡眠影響が軽減したが、IM 単独では睡眠に影響しなかった。
Wu <i>et al.</i> (2003)	フェレット (非アルビノ、雌) から採取した気管組織	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：ex vivo(摘出した気管支に O ₃ を通気) パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：1 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 電場刺激(EFS)による気管平滑筋の反応は O₃ 曝露により増大したが、対照群、O₃ 曝露群どちらもアセチルコリン受容体遮断薬アトロピン処理によって反応が完全に消失した。 ・ この変化は、感覚神経遮断薬 (サブスタンス P を枯渇させる) カプサイシンを添加して培養した気管においても変わらずみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			※知覚神経支配の影響を除去するために、フェレット気管を摘出し、培養条件下で24時間維持した後、 <i>in vitro</i> で2ppmのO ₃ に曝露させた。 観察：曝露終了後1時間後	<ul style="list-style-type: none"> 電界刺激に対する器官培養気管平滑筋の反応のO₃曝露による増大効果は、サブスタンスP受容体であるニューロキニン1拮抗剤CP-99994前処理によって阻害された。 O₃曝露により、縦幹神経(longitudinal trunk neuron)におけるサブスタンスP(SP)発現ニューロンの割合、表在筋神経叢(superficial muscular plexus)ニューロンのSP神経支配割合、気管平滑筋におけるSP免疫反応性神経線維密度は上昇した。
Soulage <i>et al.</i> (2004)	SDラット、雄、7週齢	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 n=40匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.7±0.004ppm 時間：5時間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露によって上頸神経節と脳幹青斑核の後部A2のノルアドレナリン細胞集団でtyrosine hydroxylase活性が増加し、カテコールアミンの生合成が増加した。 カテコールアミンの代謝は心臓で亢進した。 肺と脳基底核線条体では代謝は抑制された。
Alfaro-Rodriguez and Gonzalez-Pina (2005)	WISラット、雄、齢数不明、292±12g	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露群 清浄空気曝露群 n=5匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.5ppm 時間：24時間 観察：曝露直後から48時間	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露によってレム睡眠時間が65%減少、ノンレム睡眠時間が75%増加し、総睡眠時間は35%減少した。 O₃曝露によってアセチルコリン濃度が58%減少した。
Calderon Guzman <i>et al.</i> (2005)	WISラット(正常飼育、栄養失調)、雄、21日齢	<ul style="list-style-type: none"> 栄養豊富+空気曝露群 栄養豊富+O₃曝露群 栄養失調+空気曝露群 栄養失調+O₃曝露群 n=8匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.75ppm 時間：4時間/日×15日間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ATPアーゼの活性は、O₃に曝露された栄養の良いラットの小脳において増加した。 栄養失調ラットでは全ての脳領域において総ATPaseおよびチオバルビツール酸反応性物質が減少した。
Yost <i>et al.</i> (2005)	モルモット、雌、齢数不明、350-400g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃曝露群 [添加した抗体および薬剤] 曝露前：IL-5抗体(AbIL-5) 曝露後：VLA-4抗体(AbVLA-4)、好酸球メイジャー塩基性タンパク抗体(AbMBP)、シクロフォスファミド	方法：吸入 パターン：単回 時間：4時間 濃度：2ppm 観察：曝露1/2/3日後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露1日後の気道性亢進は好酸球によるものであったが、この時点でAbVLA-4は肺や気道神経周囲の好酸球の蓄積を阻害せず、反応性亢進を抑制することもなかった。 2日後にはBALF好酸球数、気管神経周囲や肺の好酸球数は減少しており、ニューロンのM2受容体の機能は正常であったが、迷走性の気道性亢進がみられた。 AbIL-5を用いて好酸球を減少させたところ、反応性の亢進は阻害されたことから、好酸球はM2阻害のメカニズムとは別の経路で迷走性の反応性亢進に関わっていることが分かった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=5-8 匹/群		<ul style="list-style-type: none"> ・3日後も迷走性の反応性亢進は持続しており、BALF や肺・気道神経周囲の好酸球数は増加し、M2 受容体の機能も再び低下した。 ・この時、気道平滑筋はメサコリンに対する反応性の亢進も起こしていた。 ・AbIL-5、AbVLA-4、シクロフォスファミドを添加して好酸球を減少させると M2 受容体の機能は回復し、気道平滑筋の反応性亢進も抑制されたが、迷走性の反応性亢進は増強された。 ・筋肉や神経で反応性亢進の起こった部位は O₃ への単回曝露から 3 日間で変化した ・好酸球の役割は複雑で、急性影響で反応性亢進に関わっているが、慢性影響では修復に関わっているものと思われた。
Calderon Guzman <i>et al.</i> (2006)	WIS ラット、雄、21 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・低栄養群 ・低栄養+O₃ 曝露群 ・正常栄養群 ・正常栄養+ O₃ 曝露群 n=8 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.75 ppm 時間：4 時間/日×15 日間連続 曝露 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露の有無に関わらず、低栄養群では小脳における ATPase 活性が正常栄養群と比較して低下した。 ・脳における GSH 量は低栄養群では O₃ 曝露により低下したが、正常栄養群では小脳のみにおいて GSH 量が増加した。
Pereyra- Munoz <i>et al.</i> (2006)	WIS ラット、雄、齢数不明、250-300 g	<ul style="list-style-type: none"> ・空気曝露群 ・O₃ 15 日曝露群 ・O₃ 30 日曝露群 n=10 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日×15/30 日間 観察：曝露終了 2 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により、運動活動性の減少、線条体の脂質過酸化、黒質脳細胞の傷害（空胞化）とニューロン数の減少、チロシン水酸化酵素、ドーパミン作動性ニューロン数の減少、線条体における DARPP-32 陽性細胞の増加、iNOS 及び SOD 発現の増加がみられた。 ・O₃ による、これらの影響は、15 日間曝露と比較し、30 日間曝露で増強する傾向がみられた。
Thomson <i>et al.</i> (2007)	F344 ラット、雄、齢数不明、200-250 g	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・O₃ 曝露群 ・EHC-93 曝露群 ・O₃+EHC-93 複合曝露群 n=4-12 匹/群	方法：鼻部吸入 パターン：単回 濃度：O ₃ 群 0.4/0.8 ppm、 EHC-93 群 5/50 mg/m ³ 、複合 曝露群 (O ₃ 0.8 ppm、EHC-93 50 mg/m ³) 時間：4 時間 観察：直後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群では大脳でプレプロ ET-1 mRNA 発現量が増加したがプレプロ ET-3 mRNA 発現量は減少した。iNOS は O₃ 吸入直後に減少したが、24 時間後に上昇した。 ・O₃ 曝露群では下垂体においてはプレプロ ET-1、プレプロ ET-3、ECE-1 発現量が増加し、TNF-αmRNA 発現量が減少した。 ・EHC-93 曝露群では大脳において TNF-αmRNA 発現量が減少した。 ・下垂体では TNF-αmRNA 発現量が減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Araneda <i>et al.</i> (2008)	SD ラット、雄、齢数不明、280-320g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露、回復期間なし ・ O₃ 曝露、回復期間 3 時間 ・ 対照群 n=5 匹/群	方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0.5 ppm 時間：3 時間 観察：曝露直後および 3 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、孤束核において、細胞傷害修復因子の一つである VEGF 陽性細胞数が増加した。 ・ 孤束核、腹側外側髄質、中心管領域のアストログリア細胞において、VEGF 陽性、細胞密度の増加、突起長の延長がみられた。 ・ O₃ の影響は、曝露終了 3 時間経過後もみられた。 ・ VEGF 発現細胞では、TNF-α、IL-6 の発現もみられた
Martinez-Canabal <i>et al.</i> (2008)	WIS ラット、雄、齢数不明、300g	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ O₃ 曝露 + 成長ホルモン投与群 n=10 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：O ₃ 時間：4 時間/日 ×7/15 /30 日間 観察：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての O₃ 曝露群で、海馬における脂質過酸化レベル及び COX-2 陽性細胞数が対照群と比較して増大していた。 ・ O₃ 及び成長ホルモンに 7、15 日間曝露させた群では、O₃ 単独曝露群と比較し、COX-2 陽性細胞数が減少した。
Guevara-Guzman <i>et al.</i> (2009)	WIS ラット、雌、交尾前成獣（齢数不明）および若齢（20-22 日齢）	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露 30/60 日群 ・ O₃+17β-エストラジオール 30/60 日群 ・ 17β-エストラジオール 30 日群 ・ 対照群(空気 30 日) n=30 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日×30/60 日間 観察： 記憶試験, 嗅覚試験：曝露後 2 日間の訓練後 嗅球：試験後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ の 30、60 日曝露で社会的認知能に関する記憶が低下し、O₃ の 60 日曝露により嗅覚認知力が低下したが、17β-エストラジオールを同時投与することによりいずれも回復傾向がみられた。 ・ O₃ の 30、60 日曝露により嗅球において過酸化脂質量の顕著な増加、α、β エストロゲン受容体陽性細胞数、α、β エストロゲン受容体発現量、ドーパミン β ヒドロキシラーゼ陽性繊維の減少がみられたが、いずれも 17β-エストラジオール同時投与により回復した。
Mokoena <i>et al.</i> (2010)	SD ラット、雄、8-9 週齢、270-310 g	急性曝露試験 n=4 匹 慢性曝露試験 n=7 匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.25/0.7(急性曝露のみ)ppm 時間：4 時間/日×1/30 日 ※イミプラミン (10 mg/kg) または生理食塩水を腹腔内投与、投与直後に O ₃ 曝露を開始、O ₃ 曝露開始 19、23 時間後にイミプラミンまたは生理	<ul style="list-style-type: none"> ・ イミプラミンは、急性または慢性の O₃ 曝露とは無関係に、抗うつ薬様の効果を誘発した。 ・ 0.7 ppm の急性ばく露および 0.25 ppm の慢性曝露は、イミプラミンの抗うつ薬様作用を減弱させた。 ・ O₃ 曝露はまた、海馬のスーパーオキシド蓄積および脂質過酸化を上昇させたが、イミプラミン処理は慢性 O₃ 曝露による海馬における脂質過酸化を抑制した。

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			食塩水を腹腔内反復投与（強制泳動試験の1, 5, 24時間前に投与）、30日の場合は、29日目に上記の投与を実施 観察：強制泳動試験：曝露24時間後、その他：強制泳動試験終了後	
Rivas-Arancibia <i>et al.</i> (2010)	WIS ラット、雄、年齢不明、250-300 g	短期・長期記憶試験：n=10 匹/群 過酸化脂質量測定：n=6 匹/群 免疫組織染色：n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4時間/日×15/30/60/90 日間 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ラット海馬歯状回において、15日以上のO₃曝露は脂質過酸化を引き起こし、p53陽性細胞を増加させ、活性化ミクログリアを増加させた。 30日以上のO₃曝露では、アストロサイトが増加した。 90日間のO₃曝露は、海馬歯状回におけるNeu-N（成熟ニューロンマーカー）陽性細胞とダブルコルチン（未成熟ニューロンマーカー）陽性細胞を減少させた。 受動的回避試験では、15日以上のO₃曝露で、短期記憶、長期記憶ともに低下がみられた。
Santiago-Lopez <i>et al.</i> (2010)	WIS ラット、雄、年齢不明、250-300 g	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4時間/日×15/30/60 日間【亜慢性～慢性】 観察：曝露終了後2時間後	<ul style="list-style-type: none"> 低O₃用量への慢性曝露は、ドーパミン作動性ニューロンの数を減少させ、p53免疫反応性細胞が30日までO₃曝露量依存的に増加した。 O₃曝露は血漿中脂質過酸化物質との相関が高い（r = 0.962）ドーパミンキノン類（DAQ）の量を増加させた。
Taylor-Clark and Underm (2010)	①C57BL/6J マウス（TRPA1欠損、野生型）の肺気道から摘出したC線維および迷走神経 ②HEK293細胞、hTRPA1チャンネル導入HEK293細胞、hTRPV1チャンネル導入HEK293細胞	①全30匹 ②各系統の細胞について <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃曝露群 n=188-447 細胞/群	方法：摘出した気管支肺C線維にO ₃ 溶存リン酸溶液を曝露 パターン：単回 濃度・時間：3 μM60秒(ヒトTRPA1移入HEK293細胞等のCa ²⁺ 反応の経時変化)、300 nM-30 μM60秒(ヒトTRPA1移入HEK293細胞等のCa ²⁺ 反応の濃度反応関	<ul style="list-style-type: none"> 気管支肺C線維を <i>ex vivo</i> でO₃溶液処理したところ、TRPAアゴニストであるシナナムアルデヒド感受性繊維は活性化されたが、シナナムアルデヒド非感受性繊維には影響はみられなかった(n=2~12)。 O₃処理に対するC線維の応答は、TRP阻害剤であるルテニウムレッドによって消滅した(n=5)。 O₃処理はTRPA1チャンネル導入HEK293細胞は活性化したが、TRPV1チャンネル導入HEK293または通常のHEK293を活性化することはできなかった(n=188~447)。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			係)、10 μ M60 秒(TRPA1 欠損の影響) 観察：曝露直後	・ O ₃ 処理は野生型マウスから単離した迷走神経ニューロンは刺激したが、TRPA1KO マウスから単離されたニューロンは活性化しなかった (n=107~130)。
Gackiere <i>et al.</i> (2011)	WIS ラット、雄、5-6 週齢、150-220g	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=1-10 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度：0.5/2.0 ppm 時間：1.5-120hr 観察：曝露終了時	・ 肺胞洗浄液中の白血球数は最長 120 時間の O ₃ 曝露により増加しており、増加の度合いは 0.5 ppm 曝露群よりも 2.0 ppm 曝露群のほうが大きかった。 ・ O ₃ 曝露により、孤束核(NTS)、特に肺から走る求心性迷走神経の終末領域と重なる背側領域(dorsolateral regions)において、c-Fos および Fos-B の発現量が増加した。 ・ また、増加の度合いは 0.5 ppm 曝露群よりも 2.0 ppm 曝露群のほうが大きかった。 ・ 脊髄においては c-Fos 陽性細胞は検出されず、胸部脊髄経路は O ₃ 曝露の影響の伝達に関与していないことが示された。 ・ 孤束核におけるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) と c-Fos の共免疫標識では、TH 陽性神経細胞のうち 19 \pm 4%以上が c-Fos 陽性であり、NTS カテコールアミン作動性ニューロンの一定割合が O ₃ 曝露によって活性化されたことが示唆された。
Rodríguez-Martínez <i>et al.</i> (2013)	WIS ラット、性別不明、週齢不明、250-300 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=6-18 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 \times 7/15/30/60 日間 観察：曝露 2 時間後	・ O ₃ 曝露 30 日目では、カルボニルタンパク質と Mn-SOD 活性が増加し、GPx 活性が低下した。SDH 活性は曝露 7 日目から 60 日目まで減少した。酸素消費量は 60 日目に減少した。ウェスタンブロッティングにより、O ₃ 曝露 60 日目にチトクローム c が増加し、O ₃ 曝露 60 日目までは iNOS が増加していた。 ・ PGC-1 α の発現は、15 日、30 日、60 日後にそれ以前と比べて減少した。Bcl-2 は、60 日後に、それ以前と比べて増加し、Bax は、30 日、60 日後に、それ以前と比べて増加した。また、60 日後の曝露では、細胞の損傷、ミトコンドリアのクリスタの消失を伴うミトコンドリアの膨潤がみられた。
Win-Shwe <i>et al.</i> (2013)	BALB/c マウス、雄、8 週齢	・ 対照群 ・ DEP ・ DEP+O ₃ (SOA) n=8 匹/群	方法：鼻腔内投与 パターン：単回 濃度：50 μ g/50 μ l /マウス 曝露群構成：DEP/SOA(DEP +O ₃) 時間：	・ SOA に曝露されたマウスの肺では炎症誘発性サイトカイン、それらの転写因子とニューロトロフィン mRNA が著しく増加したが、脳では増加しなかった。 ・ 嗅球、海馬、肺の病理組織学的検査の結果、SOA に曝露されたマウスの脳、肺で変化はみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：24 時間後	・マイクロアレイのデータでは、炎症反応と代謝酵素遺伝子クラスターの変化が脳と肺でみられたことを示された。
Gómez-Crisóstomo <i>et al.</i> (2014)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露 2 時間後	・ O ₃ 曝露により、30 日目と 60 日目に FoxO 3a の活性化が増加し、すべての処理時間で Mn SOD の発現が増加した。さらに、曝露 7 日目から 90 日目までのサイクリン D2、15 日目、30 日目、60 日目の FoxO 1a、曝露 30 日目から 60 日目までの活性化カスパーゼ 3 の増加がみられた。
Gonzalez-Guevara <i>et al.</i> (2014)	WIS ラット、雄、週齢不明 (250–300 g)	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=9 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 時間：1/3/6 時間、1 時間/日 ×5 日間連続、3 時間/日×5 日間連続 濃度：1.0 ppm 観察：曝露後に肺組織および脳を採取	・ 1 ppm の O ₃ に 1、3、6 時間曝露したラット、同様に 5 日間にわたり毎日 1 時間または 3 時間曝露したラットは、肺において TNF- α および IL-6 量の増加を示し、同様に大脳皮質における TNF- α 、IL-6、NF- κ Bp50 および GFAP 量も増加した。
Akhter <i>et al.</i> (2015)	APP/PS1 マウス(アルツハイマー病モデルマウス)、雄雌、6 週齢	・ 雄マウス+空気曝露群 ・ 雄マウス+O ₃ 曝露群 ・ 雌マウス+空気曝露群 ・ 雌マウス+O ₃ 曝露群 n=3-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.8 ppm 時間：7 時間/日×5 日間曝露 +9 日間ろ過空気×8 サイクル 観察：曝露後	・ 雄の APP/PS1 マウスでは学習・記憶機能の低下が加速するが、雌の APP/PS1 マウスや非遺伝子組換えマウスでは加速しないことを明らかにした。雌の APP/PS1 マウスは、雄の APP/PS1 マウスと比較して、脳内のアミロイド β ペプチド (A β 42) および A β 40 の濃度が高かったが、O ₃ 曝露は雄雌ともに脳内の A β 負荷には影響を及ぼさなかった。 ・ 雄の APP/PS1 マウスは、雌の APP/PS1 マウスに比べて、抗酸化物質 (グルタチオンおよびアスコルビン酸) の量が低く、O ₃ 曝露により NADPH オキシダーゼの誘導、脂質過酸化、神経細胞のアポトーシスが増大した。 ・ 非遺伝子組換えマウスでは、これらのパラメータに対する O ₃ の影響はみられなかった。さらに <i>in vitro</i> の研究では、O ₃ に曝露された雄 APP/PS1 マウスの血漿および大脳皮質/海馬で増加した脂質過酸化産物である 4-ヒドロキシノネナールが、神経芽細胞のアポトーシスを誘導した。
Chounlamountry <i>et al.</i> (2015)	WIS ラット、雄、6-7 週齢	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 対照群：n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm	・ O ₃ 曝露により孤束核のグルタミン酸作動性シナプスのアストログリア被覆率は 19%増加したが、アストログリア体積率と膜密度は変化しなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		O ₃ 曝露群：n=4 匹/群	時間：24/72 時間 観察：曝露直後	・また、孤束核において、反応性アストログリアにおいて増加することが知られているグリア線維性酸性タンパク質および S100β の発現は変化しなかった。
Hernandez-Zimbron <i>et al.</i> (2015)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露直後	・ O ₃ 曝露 60 日目と 90 日目に、ミトコンドリア画分に βA42 ペプチドが蓄積するとともに、β アミロイド 1-40 の蓄積量が減少し、Pres2 が過剰発現し、ADAM10 の発現量が減少した。 ・ β アミロイドの免疫検査では、細胞内に bA42 の沈着が見られ、βA42 とミトコンドリアマーカである OPA1 および COX1 が共在していた。
Mokoena <i>et al.</i> (2015)	Flinders Sensitive Line ラット、Flinders Resistant Line ラット、雄、週齢不明、230-250 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=8-12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.3 ppm 時間：4 時間/日×15 日間 観察：	・ O ₃ を慢性的に吸入することにより、記憶障害、不安や抑うつ様症状が誘発され、皮質や海馬のスーパーオキシドディスムターゼやカタラーゼの活性が低下し、うつ病で指摘されるような中枢性モノアミン量の低下がみられた。 ・ メラトニン、デシプラミン、エスシタロプラムの行動および神経化学的作用は、O ₃ の存在下でほとんど減弱した。
Rivas-Arancibia <i>et al.</i> (2015)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露 2 時間後	・ O ₃ は黒質におけるタンパク質酸化量の上昇、活性化したアストロサイトやミクログリアの変化、細胞死を誘導した。 NF-κB とチトクローム c は曝露 30 日まで、シクロオキシゲナーゼ 2 は曝露 7 日から 90 日までの間、黒質で増加した。
Hernandez-Zimbron <i>et al.</i> (2016)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露 2 時間後	・ 曝露 60 日目および 90 日目のラットの海馬細胞の小胞体画分において A42 ペプチド増加がみられた。また、投与 60 日目および 90 日目では、シャペロンであるシンタリン 5 の過剰発現がみられた。
Mumaw <i>et al.</i> (2016)	①SD ラット、雄、8 週齢 ②F344 ラット、雌、妊娠 12 日目 ③C57BL/6 マウス、雄、8 週齢 or 18 ヶ月齢	・ O ₃ 曝露群 ・ mixed vehicle exhaust (MVE) 群 SD ラット：n=3-6 匹/群	・ O ₃ 方法：吸入 パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間	・ O ₃ 曝露ラットではミクログリアの活性化がみられ、曝露 24 時間後においても形態学的な変化が持続していた。 ・ 初代培養ミクログリアを用いた解析では、O ₃ 曝露ラットの血清処理により、LPS 処理による TNF-α 産生、H ₂ O ₂ 産生、細胞増殖活性の増加が増強された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
	④C57BL/6 (CD36+/+およびCD36-/-) マウス、雌、10 週齢	ラット：Fisher 344 ラット： n=3 匹/群 C57BL/6 マウス：n=3 匹/群 C57BL/6 マウス (CD36+/+およびCD36-/-)：n=3 匹/群	観察：ラット、マウスに O ₃ を曝露させた 24 時間後 ・ MVE 方法：吸入 パターン：反復 濃度：MVE：300 mg/m ³ 時間：MVE：6 時間/日×50 日 観察：マウスに MVE を曝露させ最後の曝露 24 時間後に脳組織と全血を採取して解析	<ul style="list-style-type: none"> ・ベータアミロイド 42 処理による H₂O₂ の産生の増加、細胞増殖活性の低下についても、O₃ 曝露ラットの血清処理により影響が大きくなった。 ・LPS 処理および O₃ 曝露ラット血清処理によるミクログリアの TNF-α 産生増加は、抗 MAC1 抗体処理により減少した。 ・MVE 曝露は 8 週齢の若齢マウスでは BALF 中の総細胞数や好中球数、肺における lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) を増加させたが、18 ヶ月齢の高齢マウスではこれらの増加はみられなかった。 ・脳においては、若齢マウスと比較して、高齢マウスにおいて O₃ 曝露による TNF-α mRNA の発現増加と、ミクログリアの形態変化がみられた。 ・また、海馬から調整した混合培養グリア細胞の LPS に対する TNF-α 産生は、O₃ 曝露ラットの血清処理により増加したが、増加度合いは老齢ラットでより大きかった。 ・CD36(-/-)マウスでは O₃ 曝露により脳組織における TNF-α および IL-1β mRNA が増加し、ミクログリアの形態学的変化がみられたが、CD36(+/-)マウスでは変化はみられなかった。
Rodríguez-Martínez <i>et al.</i> (2016)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=18 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露 2 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ に 60 日および 90 日曝露したラットの海馬では、ATF6、GRP78、カスパーゼ 12 が増加し、ER の超微細構造の変化や TUNEL 陽性細胞の増加がみられた。
Rivas-Arancibia <i>et al.</i> (2017)	WIS ラット、雄、週齢不明、250-300 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=12 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.25 ppm 時間：4 時間/日 ×7/15/30/60/90 日間 観察：曝露 2 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・アミド I バンドのデコンボリューション画像処理の結果から、O₃ に曝露されると、α-helix 二次構造の存在率が徐々に低下し、β シート二次構造はその存在率が増加した。 ・ O₃ 曝露 60 日後には、Aβ1-42 ペプチド標準品と同様の波数の β シートバンドがみられた。免疫組織化学検査では、Aβ1-42 の免疫反応が増加し、60 日および 90 日後の Aβ1-42 のラマンスペクトルでみられたコンフォメーション変化と一致した。 ・酸化ストレスは、歯状回におけるアミロイド β ペプチド構造の折り畳み過程に変化をもたらし、最終的な β シート構造へのコンフォメーション変化をも

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				たらし、アルツハイマー病患者と同様の A β 1-42 発現の増加に関連していると考えられた。
Tyler <i>et al.</i> (2018)	C57BL/6 マウス、雄、8-10 週齢または 12-18 月齢	<ul style="list-style-type: none"> 成体マウス+空気曝露群 成体マウス+O₃曝露群 老齢マウス+空気曝露群 老齢マウス+O₃曝露群 n=3 匹/群	方法：記載なし パターン：単回 濃度：1 ppm 時間：4 時間 観察：曝露後 20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> フローサイトメトリー分析では、成体マウスに比べて高齢マウスにおいて、ミクログリアの活性化と CD11b、F4/80、MHCII の提示が増加しており、これらの加齢による違いは急性 O₃ 曝露によって増強された。老齢マウスの脳皮質および辺縁系領域では、O₃ 曝露後に反応性ミクログリアが増加し、β-アミロイドタンパク質の発現が増加した。 老齢マウスの小脳では、O₃ 曝露後に浸潤性好中球、末梢性マクロファージ/単球、Ly6C+炎症性単球が増加したが、成体マウスの小脳では増加はみられなかった。O₃ 曝露は、BBB を越えた FSCN の浸透、末梢免疫細胞の浸潤、ミクログリアの反応性グリオシスを増加させた。

1.5. 変異原性及び発がん性

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Bermudez <i>et al.</i> (1999)	SD ラット、雄、3 月齢、体重 390-410g	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 NO₂ 曝露群 O₃+NO₂ 曝露群 対照群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.3 ppm、NO ₂ ：1.2 ppm 時間：3 日間連続 観察：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> DNA 鎖切断、BALF 中の細胞数、タンパク質、LDH 活性等は、NO₂ 単独では対照群と変化しないが、O₃ と NO₂ の複合曝露では増加した。
Witschi <i>et al.</i> (1999)	A/J マウス、雌、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 5 ヶ月曝露群 O₃ 9 ヶ月曝露群 O₃ 5 ヶ月曝露後 4 ヶ月回復群 n=3-35 匹/群	方法：吸入 パターン：反復曝露 濃度：0.12/0.5/1.0 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×5 ヶ月 観察：曝露期間/回復期間終了後	<ul style="list-style-type: none"> 肺腫瘍発生率、平均腫瘍数ともに O₃ 曝露の影響はなかった。
Bermudez (2001)	SD ラット、雄、3 月齢、体重 390-410g	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 NO₂ 曝露群 O₃+NO₂ 曝露群 	方法：吸入 パターン：反復	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露でポリ ADP リボース合成酵素活性は対照群と比較し 25%増加し、NO₂ との複合曝露では 53%増加した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		・ 対照群 n=4 匹/群	濃度：O ₃ ：0.3 ppm、NO ₂ ： 1.2 ppm 時間：3 日間連続 観察：曝露終了後	
Kim <i>et al.</i> (2001)	B6C3F1 マウス、雄雌、4-5 週齢	・ O ₃ 曝露群 ・ 対照群 雌雄各 n=20 匹/群 全 40 匹	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×12 週 観察：曝露終了後	・ 体重については、雌雄の曝露群で減少した。 ・ 肝臓、心臓（雌のみ）、腎臓、脾臓、卵巣、精巣の絶対重量、相対重量は、O ₃ 曝露群が対照群よりも低かった。 ・ 大部分の臓器で O ₃ 曝露による腫瘍発生増加はみられなかったが、雌の曝露群の 10 匹中 3 匹に卵管腫瘍がみられた。
Bornholdt <i>et al.</i> (2002)	BALB/c マウス（野生型）、 雌、20.6±1.6g、Muta TM マ ウス（BALB/c バックグラウ ンド）、雌、26.0±3.4g、齢数 不明	・ BALB/c マウス O ₃ 単回曝 露群 ・ Muta TM マウス O ₃ 反復曝 露群 ・ BALB/c マウス対照群 ・ Muta TM マウス対照群 n=3-21 匹/群	方法：吸入 パターン：①単回、②反復 時間：①Balb/c：90 分単回、 ②MutaTM：90 分/日×5 日 濃度：1/2 ppm 観察：①曝露後 24 時間ま で、②曝露後 14 日	・ コメットアッセイの結果、O ₃ 曝露後 200 分以内は DNA 鎖切断の指標となる BALF 細胞の tail moment が対照群よりも増加したが、200 分以上では影響はみられなかった。 ・ O ₃ 曝露による 8-oxo-dG、ERCC-1 mRNA への影響はみられなかったが、IL-6 mRNA の誘導はみられた。 ・ MutaTM マウスへの O ₃ 曝露の結果、変異原性はみられなかった。
Jorge <i>et al.</i> (2002)	293-KMT11 細胞	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 匹数不明	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：20 ppm 時間：10/30/60 分 観察：曝露直後	・ ヒト細胞における突然変異スペクトルから、O ₃ が強力な変異原であることがみられた。 ・ O ₃ による二本鎖 DNA の切断は、部分的にヒドロキシルラジカルによって媒介され、G：Cs に位置する塩基置換を引き起こす。
Cheng <i>et al.</i> (2003)	A549 細胞（II 型肺胞上皮様 細胞株）	・ 対照群 ・ O ₃ 曝露群 n=3 匹/群	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：0/60/80/120 ppb 時間：1 時間 観察：曝露直後	・ O ₃ 曝露濃度の上昇に伴い、細胞生存率は低下した。 ・ コメットアッセイでは、Fpg 酵素なしでは、80 ppb 以上の濃度でテールモーメントが増加した。 ・ Fpg 酵素添加では、60 ppb 以上でテールモーメントの増強、80 ppb 以上でテール強度の増強、120 ppb 以上でテール長の増加がみられた。 ・ フローサイトメトリーによる測定では、8-oxoguanine 量が 80 ppb 以上の O ₃ 曝露によって上昇し、この上昇は、ビタミン C および E による前処理により低下した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Hoogervorst <i>et al.</i> (2003)	C57BL/6 マウス (Xpa (A 型色素性乾皮症原因遺伝子) 欠損、Xpa 欠損 p53 ヘテロ (Xpa 欠損型より高感受性)、野生型)、性別不明、6-9 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 ・ ベンゾ[a]ピレン曝露群 ・ ベンゾ[a]ピレン+O₃ 曝露群 発がん試験：同遺伝子型ごとに雄雌各 n=10 匹/群、対照群は雄雌各 n=5 匹 lacZ 変異及び DNA 付加体測定：雄雌各 n=3 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：ベンゾ[a]ピレン：75 ppm、O ₃ ：0.8 ppm 時間：8 時間/日×1 回/週×13 週間または 6 ヶ月 観察：13 週間の曝露後 lacZ 変異頻度、BPDE-DNA 付加体形成のを測定、また曝露後 6 ヶ月間ろ過空気および通常飼料で飼育し各種腫瘍の発生を評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ 事前の予想通り、B [a] P の経口曝露は、Xpa^{-/-}および Xpa^{-/-} p53^{+/+}マウスに対しては発がん性が高く、WT マウスに対しては発がん性が低かった。 ・ また、前胃腫瘍と食道のいくつかの腫瘍で高い発生率がみられた。 ・ 肺においては、BPDE-DNA 付加物の存在によって示されるように、B [a] P の明確な遺伝毒性効果がみられた。 ・ ただし、これらの DNA 付加体は、O₃ 曝露による細胞増殖の誘導と組み合わせても、高感受性 Xpa^{-/-}および Xpa^{-/-} p53^{+/+}マウスにおける lacZ 変異や肺腫瘍の形成増加を引き起こさなかった。
Kim <i>et al.</i> (2004)	B6C3F1 マウス、雄雌、4-5 週齢 (約 7 日間馴化後に使用)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 群 ・ NNK 群 ・ DBP 群 ・ O₃+NNK 群 ・ O₃+DBP 群 ・ O₃+NNK+DBP 群 雌雄各 n=5 匹/群	方法：吸入、静脈内投与、飼料投与 パターン：反復 O ₃ 濃度：0.5 ppm、NNK 濃度：1.0 mg/kg、DBP 濃度：5,000 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×32/52 週間 観察：不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ どの群も Thioguanine 耐性リンパ球変異の頻度は対照群と比較し上昇した。 ・ NNK および DBP との複合曝露群では O₃ 単独曝露群と比較して、32、52 週間曝露いずれにおいても雌雄マウスで相加的交互作用がみられた。 ・ 試験物質曝露を受けた雌雄マウスの hprt 遺伝子においてもっとも多くみられた特異変異型は 塩基転換 (transversion; ピリミジンとプリン間での変異) であり、一般的に起こりやすい塩基転位 (transition、ピリミジン間、プリン間での変異) はわずかだった。
Ito <i>et al.</i> (2005)	32P で標識した DNA 切片	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 群 ・ O₃+SOD 群 ・ O₃+カタラーゼ群 ・ O₃+エタノール群 ・ O₃+ジメチルスルホキシド群 ・ O₃+マンニトール群 n=2 (Fig5 のみ)	方法：in vitro パターン：単回 濃度：0/20/40/60/80μM 時間：0-10 分 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ は、二本鎖 DNA のデオキシリボース - リン酸骨格における切断を誘導した。 ・ この切断はヒドロキシルラジカスカベンジャーにより抑制されたことから、ヒドロキシルラジカルの関与が考えられた。 ・ O₃ 誘導 DNA 切断は、塩基修飾部位で開裂を誘発するピペリジン処理で増強されたが、ピペリジン誘導性開裂に対する、ヒドロキシルラジカスカベンジャーによる阻害効果は限られていた。 ・ 主なピペリジンによる不安定化部位はグアニンおよびチミン残基であった。 ・ ピペリジン処理によるグアニンおよびチミン残基での切断は、変性一本鎖 DNA でより優勢となった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ウシ胸腺 DNA を O₃ に曝露すると、8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシン形成が用量依存的に増加したが、ヒドロキシルラジカルスカベンジャーによって部分的に阻害された。 5,5-ジメチルピロリン-N-オキシド (DMPO) を用いた ESR (電子スピン共鳴) 測定では、O₃ が DMPO のヒドロキシルラジカル付加物を生成することを示した。 O₃ による分解中に蛍光色素フルオレセイン依存的な化学発光が検出され、D2O の増強効果が観察され、一重項酸素の形成が示唆されたが、O₃ による DNA 損傷に対する D2O の増強効果はほとんどみられなかった。
Kim and Cho (2009a)	B6C3F1 マウス、雄雌、5-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 群 NNK 群(皮下投与) DBP 群(給餌投与) O₃+NNK 群 O₃+DBP 群 O₃+NNK+DBP 群 雌雄各 n=20 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：6 時間/日×5 日/週×1 年 観察：体重：曝露中 腫瘍発生：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> 曝露によって死亡したマウスはいなかったが、曝露期間中、O₃+NNK+DBP 群で体重抑制がみられた。 O₃ 群では腫瘍発生はなく、雄の NNK 群の 20%、O₃+NNK 群の 10%、雌の O₃+NNK+DBP 群の 10%において肺腫瘍(腺がん)がみられた。 卵管腫瘍については、DBP 群の 10%、O₃+NNK+DBP 群の 10%においてみられた。
Kim and Cho (2009b)	B6C3F1 マウス、雄雌、4-5 週齢	各性別のマウスについて <ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 NNK 投与群 (3 週間毎に皮下投与) DBP 入り餌の給餌群 O₃ 曝露+NNK 群 O₃ 曝露+DBP 群 O₃ 曝露+NNK+DBP 群 NNK : 1 mg/kg 4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン DBP : 5000 ppm フタル酸ジブチル	方法：吸入 パターン：反復 時間：6 時間/日×5 日/週×1 年 濃度：0.50±0.02 ppm 観察：曝露直後又は死亡後	<ul style="list-style-type: none"> 実験中に死亡はなかったが、O₃+NNK+DBP 曝露群で雌雄ともに体重の減少がみられた。 雄では肺と肝臓の重量が増加し、雌では肺と肝臓の重量が低下した。 O₃ のみの曝露では腫瘍形成はみられなかったが、NNK 群、O₃+NNK 群、O₃+NNK+DBP 群で肺腫瘍形成が、DBP 群、O₃+NNK 群では卵管癌腫がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		n=20 匹/群		
Zhang <i>et al.</i> (2017)	SD ラット、性別不明、週齢不明、180-220 g	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 ・対照+L-アルギニン群 ・O₃+L-NAME 曝露群 n=4 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、L-アルギニン：静脈注射、L-NAME：静脈注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：2.0 ppm、L-アルギニン：60 mg/kg、L-NAME：15 mg/kg 時間：O ₃ ：30 分間/日×12 日間、L-アルギニン：12 日間、L-NAME：12 日間 観察：曝露後 0/4/8/12 日目に肺組織を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 誘発性肺損傷ラットでは、時間依存的に肺の炎症と肺の構造の破壊が起きた。 ・L-アルギニン投与は O₃ 曝露による肺の有害な組織病理学的変化を大幅に減衰させ、L-NAME による処理は炎症と組織修復を促進した。 ・NOS の発現は L-アルギニンによって促進され、L-NAME によって阻害された。 ・アルギナーゼの発現は L-NAME 処理によって促進された。 ・O₃ 曝露群において高い 8-OxoG 量と低い OGG1 量がみられたが、これらの影響は L-アルギニン投与によって抑制され、L-NAME によって促進された。 ・NOS の発現は 8-OxoG/OCG1 と密接に関連している。

1.6. 生殖及び成長発達への影響

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Dong <i>et al.</i> (1998)	F344 ラット、雄、8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・自由摂食+空気曝露群 ・自由摂食+O₃ 曝露群 ・カロリー制限+空気曝露群 ・カロリー制限+O₃ 曝露群 n=4-10/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：3 時間 観察：細菌曝露直後/6/24/48 時間 (O ₃ 曝露後については不明)	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露は、カロリー制限なしラットにおいては肺胞マクロファージ(AM)の貪食作用を抑制したが、カロリー制限ありラットでは抑制されなかった。 ・カロリー制限は、O₃ 曝露群および対照群の両方において AM の貪食作用を増強した。 ・O₃ に曝露しレンサ球菌を投与したカロリー制限なしラットでは、多形核白血球 (PMN) の流入と長期感染を引き起こしたが、カロリー制限ありのラットでは炎症反応がなく細菌は 24 時間で除去された。 ・カロリー制限ラットから単離した AM への <i>in vitro</i> でのエンドトキシン処理は、NO および TNF-α の産生、TNF-α および IL-6 mRNA の発現が、カロリー制限なしと比較していずれも低下した。
Petruzzi <i>et al.</i> (1999)	CD-1 マウス、雄雌親獣、曝露後に交配させた両親からの出生仔、70/100 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・親ろ過空気曝露+仔生理食塩水投与群 ・親ろ過空気曝露+仔モルヒネ投与群 	方法：吸入 (親マウス) パターン：連続 濃度：0.3/0.6/0.9 ppm 時間：妊娠前 6 日-出生後 26 日	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により、左右の利き手に差が生じ、雄では右手に、雌では左手となり、雌では 0.6 ppm の O₃ 曝露で差がみられた。 ・痛覚に対する反射試験では 0.3、0.6 ppm の O₃ 曝露に対するモルヒネの効果はみられたが、0.9 ppm の O₃ 曝露群ではモルヒネの効果は消失した

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> 親 O₃ 曝露+仔生理食塩水投与群 親 O₃ 曝露+仔モルヒネ投与群 n=7-15 匹/群	観察：生後 70/100 日	<ul style="list-style-type: none"> 立ち上がり行動の回数は、モルヒネを投与することで減少するが、0.9 ppm の O₃ 曝露群の雄では、その減少がみられなかった。
Rivas-Manzano and Paz (1999)	WIS ラット、胎児期曝露ラット (出生後 0/12/60 日)、性別不明	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露群 対照群 匹数不明	方法：吸入 パターン：反復 時間：12 時間/日を妊娠期間中 観察：出生仔 0/12/60 日齢時	<ul style="list-style-type: none"> 胎児期 O₃ 曝露により小脳の壊死 (0 日齢)や、プルキンエ細胞層の減少 (12 日齢)、プルキンエ細胞の核の変性 (60 日齢)などがみられた。
Sorace <i>et al.</i> (2001)	CD-1 マウス、雄 (30-33g)、雌 (未経産、28-30g)、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露群 O₃ 曝露群 n=6-9 匹/群	方法：全身吸入 パターン：反復 濃度：0.3/0.6 ppm 時間：連続 30 日間 観察：曝露した成獣及びその仔マウスへの影響を評価 右欄参照	<ul style="list-style-type: none"> オープンフィールド試験では、0.6 ppm の O₃ を曝露した雄マウスにおいて対照群よりも横断行動が増加した。 モリス水迷路では、成体マウス、仔マウスともに 0.3 ppm の O₃ 曝露により、足場の位置変更に対する学習能力の低下がみられた。 仔マウスの受動回避試験では 0.3 ppm の O₃ 曝露により、獲得段階における仔の明室侵入までの時間が延長された。 ホットプレート試験では壁際での立ち上がりの頻度が低下した。 なお、モリス水迷路、受動回避試験、ホットプレート試験では 0.6 ppm の曝露では影響はみられなかった。
Campos-Bedolla <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雌 (非妊娠、妊娠第 5、10、18 日)	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 n=5-9 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：3 ppm 時間：1 時間 観察：曝露終了 16-18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ は妊娠 5 日目のオキシトシン、妊娠 5 日目と 10 日目のアセチルコリンに対する反応を増大させた。
Romero-Velazquez <i>et al.</i> (2002)	WIS ラット、雌、齢数不明、妊娠中	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 O₃ 曝露群 母ラット n=4 匹/群、各群から生まれた仔 2 匹/腹を解剖	方法：吸入 パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：12 時間/日 (20:00-08:00 h)、妊娠中を通して曝露	<ul style="list-style-type: none"> 母ラットが妊娠期間中に O₃ 曝露を受けた仔ラットでは、小脳におけるプルキンエ細胞の総面積減少(曝露群:4.8±0.3 mm²、対照群:10.6±0.3 mm²)、およびプルキンエ細胞数の減少(曝露群:712±34、対照群:832±31)がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			観察：生後 90 日齢の仔ラットを解析	
Jedlinska-Krakowska <i>et al.</i> (2006a)	Wistar Hannover ラット、雄、5 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 対照群：n=8 匹/群 O ₃ 曝露群：n=10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：5 時間×50 日間 観察：子孫：曝露開始 42 日後、精子：曝露開始 50 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・精子の形態、運動性パラメータはいずれも、O₃ 曝露群と対照群で差異を示さなかった。 ・産後 1 年以内の交尾成功数および 1 腹あたりの新生児生存率も両群で同等であった(Tanle4)が、対照動物と比較して、O₃ 曝露群では精子濃度が 17%低かった。
Jedlinska-Krakowska <i>et al.</i> (2006b)	Wistar Hannover ラット、雄、5 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・生理食塩水投与群 ・O₃ 曝露群 ・ビタミン E 投与+O₃ 曝露群 ・ビタミン C 投与+O₃ 曝露群 n=8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：5 時間/日×50 日間 ※5 日間隔でビタミン E (0.5/1.5/4.5/15 mg) とビタミン C (0.5/3/9/50 mg) をそれぞれ、または同時に筋肉注射 観察：50 日間曝露の後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 処理した雄では、生殖腺切片の PAS 染色において生殖細胞の枯渇がみられた。 ・ビタミン E 処置群では、0.5 mg 用量群でのみ、血管周囲の線維化および管内の硝化がみられた。 ・ビタミン C 処置群では、尿細管間の硝子化、部分的精子形成の停止、精細上皮の落屑が、ビタミン投与量に比例してみられた。 ・また、ビタミン C の投与量 50 mg では早期精子がみられた。 ・両方のビタミンを注射したラットでは、精子形成および液胞変性の部分的停止に加えて、硝子化および線維化が現れた。
Santucci <i>et al.</i> (2006)	CD-1 マウス、O ₃ を曝露した母マウスから得た仔マウス (雄) (130 日齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・各濃度 O₃ 曝露群 ・対照群 n=6 匹/群	方法：全身吸入 (親マウス) パターン：反復 濃度：0.3/0.6 ppm 時間：30 日間連続曝露 観察：曝露後妊娠・出産させた仔マウス 130 日齢時	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露した雌マウスの出生仔では、性別、体重、齢数をマッチングさせた個体との隔離誘発行動観察試験において、非曝露群と比べて凍り付き反応の時間が長かった。 ・出生仔の海馬における NGF 濃度の減少や線条体の BDNF 濃度が増加した。
Gonzalez-Pina <i>et al.</i> (2008)	WIS ラット、雄、O ₃ 曝露した母ラットから得た仔ラット (生後第 0/5/10 日)、齢数不明	<ul style="list-style-type: none"> ・胎仔期 O₃ 曝露ラット ・対照ラット 各々に観察時期による 3 群設定 n=10 匹/群	方法：全身吸入 (母ラット) パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：12 時間/日×21 日(全妊娠期間) 観察：生後第 0/5/10 日	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ に曝露された母ラットの仔では、生後第 0、5 日においてドーパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバニリン酸、ノルエピネフリンが O₃ に曝露されていない母ラットの仔と比較して減少したが、セロトニンには差がなく、5-ヒドロキシインドール酢酸は生後第 10 日において増加した。 ・O₃ の出生前曝露により 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸+ホモバニリン酸/ドーパミン比は生後第 0 日及び第 5 日に減少がみられ、5-ヒドロキシインドール酢酸/セロトニン比は生後第 0 日において減少した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Lopez <i>et al.</i> (2008)	WIS ラット、性別不明、胎児 (妊娠 18、20、21 日目)	妊娠中の母親に対し ・ろ過空気曝露 n=6 匹 ・O ₃ 曝露 n=2 匹/群 各母親について胎児 3 匹/腹	方法：記載なし パターン：反復 濃度：1 ppm 時間：12 時間/日×18/20/21 日 (妊娠第 1 日に曝露開始) 観察：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠第 18 日の胎児の肺でミトコンドリアの膨化と細胞質の空胞化がみられた。 ・妊娠第 20 日の胎児ではグリコーゲンの増加、上皮細胞とラメラ体の剥離がみられた。 ・妊娠第 21 日の胎児ではミトコンドリアの膨化と電子密度の高い顆粒の出現がみられた。
Boussouar <i>et al.</i> (2009)	SD ラット、胎児期曝露仔ラット、雄、出生後数週間後、400 g	<ul style="list-style-type: none"> ・胎仔期 O₃ 非曝露 ・+拘束ストレス無群 (対照群) ・胎仔期 O₃ 非曝露+拘束ストレス群 ・胎仔期 O₃ 曝露+拘束ストレス無群 ・胎仔期 O₃ 曝露+拘束ストレス群 n=4 匹/群	方法：全身吸入 (母ラット) パターン：反復 濃度：0.5 ppm 時間：12 時間/日で妊娠第 5-20 日 観察：出生数週間後	<ul style="list-style-type: none"> ・胎仔期に O₃ 曝露を受けた出生仔の延髄孤束核におけるチロシン水酸化酵素タンパク発現量は非曝露群と比較し、高かった。 ・拘束ストレス負荷をかけると、胎仔期 O₃ 非曝露ラットでは、延髄孤束核におけるチロシン水酸化酵素タンパク発現量、Fos タンパク質発現量が増加したが、胎仔期 O₃ 曝露ラットでは発現量の変動がみられなかった。
Sharkhuu <i>et al.</i> (2011)	BALB/c マウス、雌妊娠マウス、10-12 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 ・O₃ 曝露群 母体マウス：n=20 匹/群 仔マウス：雄雌各 n=3-7/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0/0.4/0.8/1.2 ppm 時間：4 時間/日×連続 10 日 (GD9-GD18) 観察：6 週齢の仔マウスを用いて、肺炎症および免疫反応応答を評価	<ul style="list-style-type: none"> ・母体の O₃ 曝露は、最も高い O₃ 濃度 (1.2 ppm) で産仔数を 25%低下させ、仔の出生後体重増加率を低下させた。 ・また、1.2 ppm の母体 O₃ 曝露は、仔の気管支肺胞洗浄液 (BALF) における乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を増加させたが、BALF 中の総タンパク質、IFN-γ、IL-17、IL-4、CD4(+)CD8(+)CD25(+)T 細胞、TCRβ(+)CD1d(+)T 細胞には影響を与えなかった。 ・OVA 感作試験では、早期 OVA 感作群の雌仔マウスにおいて、1.2 ppm の母体 O₃ 曝露が BALF 中の総細胞、マクロファージ、リンパ球、好酸球の数を減少させた。 ・好中球の減少は後期 OVA 感作群の雌仔マウスにおいてもみられた。 ・雌仔マウスでは、早期(PND3)に OVA 抗原感作を受けたマウス群において、後期(PND42)に感作されたマウス群と比較して、好酸球増加、BALF における LDH 活性および全タンパク質量の上昇、およびメサコリンへの肺応答性の増加がみられたが、O₃ 曝露群ではこれらの差異はみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Miller <i>et al.</i> (2017)	Long-Evans 妊娠ラット、雌、週齢不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=9-10 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.4/0.8 ppm 時間：4 時間/日×2 日間（妊娠 (GD)5/6 日目） 観察：GD15/19/21 日目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 母体の子宮動脈血流を測定したところ、GD15 から GD21 にかけて 0.8 ppm の曝露群では抵抗が増加し、対照群では減少したが、GD21 では両群ともに同程度であった。 ・ GD21 において、O₃ 曝露群では対照群に比べて血清グルコースが低く、遊離脂肪酸濃度が高かった。 ・ GD21 では、仔ラットでは雄雌共に対照群に比べて体重が少なく、除脂肪量および脂肪量ともに少なかった。
Miller <i>et al.</i> (2019)	Long-Evans ラット、雌、11 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=6-8 匹/群	方法：吸入 パターン：反復 濃度：0.4/0.8/1.2 ppm 時間：4 時間/日×2 日（GD5 と GD6） 観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠ラットの着床前後の O₃ 曝露は、換気機能障害と肺血管漏出を誘発した。測定されたほとんどの血中マーカーにはほとんど影響を与えなかったが、いくつかの血清サイトカイン（IFN-γ、IL-6、IL-13）が減少した。 ・ HTR-8/SVneo のトロフォブラストを O₃ 曝露した母体の血清で 16 時間処理すると、空気曝露した母体の血清やウシ胎児血清で処理した細胞と比較して、代謝能力、創傷閉塞、マトリゲル膜からの浸潤が抑制された。 ・ O₃ 曝露した母体の血清で処理した培養細胞は、空気曝露した母体の血清で処理した培養細胞と比較して、浸潤と血管新生の重要な阻害因子（sFlt1）の放出が増加した。

1.7. その他の影響

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Illing <i>et al.</i> (1980)	CD-1 マウス、雌、5-6 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照+連鎖球菌群 ・ NO₂ 曝露+連鎖球菌群 ・ NO₂ 曝露+運動+連鎖球菌群 ・ O₃ 曝露+連鎖球菌群 ・ O₃ 曝露+運動+連鎖球菌群 n=5-10 匹/群	方法：記載なし パターン：単回 濃度：O ₃ ：0.1/0.3 ppm、NO ₂ ：3 ppm 時間：3 時間 観察：O ₃ または NO ₂ への曝露直後に連鎖球菌エアロゾルを曝露し、曝露後 15 日間観察	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.1 ppm または 0.3 ppm の O₃ を運動中に曝露すると、運動をしなかった群と比べて運動した群で死亡率が高かった。 ・ 3 ppm の NO₂ の曝露では、運動中に曝露を行った群でのみ死亡率が上昇した。
Petruzzi <i>et al.</i> (1999)	CD-1 マウス、雄雌親獣、曝露後に交配させた両親からの出生仔、70/100 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 親ろ過空気曝露+仔生理食塩水投与群 	方法：吸入（両親） パターン：連続 濃度：0.3/0.6/0.9 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により、左右の利き手に差が生じ、雄では右手に、雌では左手となり、雌では 0.6 ppm の O₃ 曝露で差がみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・親ろ過空気曝露+仔モルヒネ投与群 ・親 O₃ 曝露+仔生理食塩水投与群 ・親 O₃ 曝露+仔モルヒネ投与群 n=7-15 匹/群	時間：妊娠前 6 日-出生後 26 日 観察：生後 70/100 日	<ul style="list-style-type: none"> ・痛覚に対する反射試験では 0.3、0.6 ppm の O₃ 曝露に対するモルヒネの効果はみられたが、0.9 ppm の O₃ 曝露群ではモルヒネの効果は消失した ・立ち上がり行動の回数は、モルヒネを投与することで減少するが、0.9 ppm の O₃ 曝露群の雄では、その減少がみられなかった。
Weber <i>et al.</i> (1999)	SKH-1 ヘアレスマウス、雌性、6-9 週齢、ヒト皮膚毒性のモデルマウス	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露群 ・各濃度 O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8/1 /10 ppm 時間：2 時間 観察：曝露終了まで	<ul style="list-style-type: none"> ・1 ppm 以上の O₃ 曝露により、角質層におけるビタミン C、グルタチオン、尿酸の含量が低下した。
Valacchi <i>et al.</i> (2000)	ヘアレスマウス、雌、7-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露群：n=8 匹 ・UV 曝露群：n=8 匹 ・O₃ 曝露後 UV 曝露群：n=8 匹 ・エアフロー曝露群：n=4 匹 ・高濃度酸素曝露群：n=4 匹 	方法：経皮曝露 パターン：単回 濃度： O ₃ ：0.5/1.0 ppm UV：0.33/0.5 MED (310 nm 2.8 mW/cm ² , 360 nm 4.2 mW/cm ²) 時間： O ₃ ：2 時間 UV：60/90 秒 観察：曝露終了 30 分以内に α-トコフェロール抽出開始	<ul style="list-style-type: none"> ・角質層の α-トコフェロール濃度は、1 ppm の O₃ 曝露と UV 照射によって低下したが、O₃ と UV の相加的な作用はみられなかった。 ・低濃度(0.5 ppm)の O₃ は、単独曝露では α-トコフェロール濃度を変えないが、UV 照射と複合曝露することで UV による濃度低下作用を強めた。
Elsayed <i>et al.</i> (2001)	SD ラット、雄、1 月齢、自由給餌、または給餌制限(自由給餌の 20%)	① 低濃度 O ₃ 曝露実験、② 高濃度 O ₃ 曝露実験ともに <ul style="list-style-type: none"> ・自由給餌 O₃ 曝露群 ・自由給餌対照群 ・給餌制限 O₃ 曝露群 ・給餌制限対照群 n=6 匹/群	方法：吸入 パターン：連続 濃度、時間、観察： ① 0.8 ppm、3 日間、曝露直後 ② 4 ppm、8 時間、曝露 16 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・60 日間給餌制限したラットの体重は自由給餌ラットの 50%に低減した。 ・低濃度 O₃ の曝露による変化は、給餌制限ラットと比較して自由給餌ラットで大きかった。 ・高濃度 O₃ の曝露において、自由給餌ラットと比較して給餌制限ラットでは、はるかに高い生存能力が示された。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Valacchi <i>et al.</i> (2003)	SKH-1 ヘアレスマウス、性別不明、7-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 清浄空気曝露群 n=4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：0.8 ppm 時間：6 時間 観察：曝露 0/6/12/24/48 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4HNE タンパク質は、吸入終了後 48 時間まで持続的に増加を示した。HSP27 は、吸入終了 24 時間後に発現ピークを示し、その後減少を示した。HO-1 は、吸入終了 18 時間後に発現ピークを示し、その後減少を続け、48 時間後には基礎レベルに回復した。 ・ MMP-9 の酵素活性に関して、吸入終了 6 時間後でピークを示し、24 時間後には基礎レベルに回復した。また、MMP-9 mRNA に関しては、吸入終了後 12 時間でピークを示し、その後回復した。
Escalante-Membrillo <i>et al.</i> (2005)	WIS ラット、雄、齢数不明、280-320 g	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 n=9 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 濃度：1.0/3.0/6.0 ppm 時間：9 時間 一部グループは 9 時間曝露後に 3 時間清浄空気に曝露 観察：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は測定したすべての脳領域において TBARS 含量の増加を生じさせたが、それらの効果は一時的であった。
Franze <i>et al.</i> (2005)	牛血清アルブミン、カバノキ花粉抽出タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露(各濃度) ・ NO₂ 曝露(各濃度) ・ O₃+NO₂ 曝露(各濃度) ・ 環境大気曝露 ・ 対照群 n=3 匹/群	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：50/100/200ppb(NO ₂ , O ₃) 時間：1-300 時間 観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ 道路上粉じん、窓ガラス付着粉じん、PM_{2.5} 中にニトロ化タンパク質が存在する。 ・ 牛血清アルブミン、カバノキ花粉抽出蛋白への NO₂ 曝露によりニトロ化タンパク質が生じる。 ・ O₃ はタンパク質のニトロ化を促進し、大気もタンパク質をニトロ化する。
Janic <i>et al.</i> (2005)	THP-1 細胞 (ヒト単球細胞株、肺泡マクロファージモデル)	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃/ろ過空気曝露 SP-A 存在下培養の O₃ 曝露 THP-1 ・ O₃/ろ過空気曝露 SP-A 存在下培養のろ過空気曝露 THP-1 n=3-4 匹/群	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：0.1/0.2/0.5 ppm 時間：1 時間 観察：O ₃ /ろ過空気曝露(1 ppm、4 時間)SP-A 存在下で 30/45 分培養後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露 SP-A で処理した THP-1 細胞からの TNF-α タンパク質産生および mRNA 発現は、THP-1 細胞に予め O₃ を曝露することによって抑制された。 ・ O₃ を曝露した SP-A を THP-1 細胞に添加した場合においても、TNF-α タンパク質産生、mRNA 発現が抑制された。 ・ SP-A への O₃ 曝露によって NF-κB を構成する p65 の核内への移行が抑制され、NF-κB 活性化を抑制する細胞質内 IκBα が増加し、SP-A の NF-κB 経路活性化能が低下した。
Kafoury and Kelley (2005)	A549 細胞 (II 型肺胞上皮様細胞株)	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEP(10/25/100 μg/ml; 4 時間) 曝露群 ・ O₃ 曝露群 	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：0.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEP 単独曝露では A549 細胞の IL-8 産生を刺激しないが、O₃ 曝露により DEP 誘導の IL-8 発現を増加させ、NF-κB、NF-κB/IL-6 の活性化を刺激した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> DEP 曝露後、O₃ 曝露群 空気曝露群 n=6 匹/群	時間：1 時間 観察：	
Klestadt <i>et al.</i> (2005)	THP-1 細胞（ヒト単球細胞株、肺胞マクロファージモデル）	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 0.03 ppmO₃ 曝露群 0.1 ppmO₃ 曝露群 0.5 ppmO₃ 曝露群 n=3 匹/群	方法： <i>in vitro</i> パターン：単回 濃度：0.03/0.1/0.5 ppm 時間：5/10/15/20/25/30 分 観察：曝露後 fMLP を添加して 20 分後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露は、fMLP で活性化した細胞の運動性を低下させ、濃度と曝露時間に依存した細胞毒性を示した。 O₃ 曝露は fMLP で活性化された H₂O₂ の発生をさらに増加させたが、NO の発生には顕著な影響はなかった。
Kumarathasan <i>et al.</i> (2005)	系統不明（SP-C/TNF- α 遺伝子組換えヘミ、同世代野生型）、雄雌、12-19 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露野生型マウス：雄 n=6 匹、雌 n=3 匹 O₃+EHC-93 曝露野生型マウス：雄 n=5 匹、雌 n=2 匹 清浄空気曝露組換えマウス：雄 n=6 匹、雌 n=3 匹 O₃+EHC-93 曝露組換えマウス：雄 n=7 匹、雌 n=6 匹 	方法：鼻部吸入 パターン：反復 濃度：0.4 ppmO ₃ +4.8 mg/m ³ EHC-93 時間：4 時間/日×1 日/週×12 週間以上 観察：曝露終了 20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子組換えマウスは、肺胞中隔肥厚、肺胞腫大、BALF 中のタンパク質及び細胞数の増加を含む慢性炎症を示していた。 汚染物質の反復曝露により、野生型マウスには炎症反応はみられず、組換えマウスの炎症を増悪させることもなかった。 BALF 中の肺胞マクロファージは野生型マウス、組換えマウス共に O₃+EHC-93 曝露によって減少した。 大気汚染物質を曝露した組換えマウスにおいて、肺のタンパク質のニトロ化反応は亢進し、酸化ストレス状態にあることを示唆していた。 大気汚染物質を曝露した組換えマウスにおいて血清クレアチンキナーゼ MM（M:筋型）が上昇し、肺の炎症性メディエーターによって筋や心血管系に悪影響を与えることを示唆した。
Yost <i>et al.</i> (2005)	モルモット、雌、齢数不明、350-400 g	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露群 O₃ 曝露群 [添加した抗体および薬剤] 曝露前：IL-5 抗体(AbIL-5) 曝露後：VLA-4 抗体 (AbVLA-4)、好酸球メイジャー塩基性タンパク抗体 (AbMBP)、シクロフォスファミド n=5-8 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 時間：4 時間 濃度：2 ppm 観察：曝露 1/2/3 日後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露 1 日後の気道性亢進は好酸球によるものであったが、この時点で AbVLA-4 は肺や気道神経周囲の好酸球の蓄積を阻害せず、反応性亢進を抑制することもなかった。 2 日後には BALF 好酸球数、気管神経周囲や肺の好酸球数は減少しており、ニューロンの M2 受容体の機能は正常であったが、迷走性の気道性亢進がみられた。 AbIL-5 を用いて好酸球を減少させたところ、反応性の亢進は阻害されたことから、好酸球は M2 阻害のメカニズムとは別の経路で迷走性の反応性亢進に関わっていることが分かった。 3 日後も迷走性の反応性亢進は持続しており、BALF や肺・気道神経周囲の好酸球数は増加し、M2 受容体の機能も再び低下した。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・この時、気道平滑筋はメサコリンに対する反応性の亢進も起こしていた。 ・AbIL-5、AbVLA-4、シクロフォスファミドを添加して好酸球を減少させると M2 受容体の機能は回復し、気道平滑筋の反応性亢進も抑制されたが、迷走性の反応性亢進は増強された。 ・筋肉や神経で反応性亢進の起こった部位は O₃ への単回曝露から 3 日間で変化した ・好酸球の役割は複雑で、急性影響で反応性亢進に関わっているが、慢性影響では修復に関わっているものと思われた。
Foucaud <i>et al.</i> (2006)	THP-1 細胞 (ヒト単球細胞株、肺胞マクロファージモデル)	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 空気曝露群 ・ H₂O₂ 曝露群 n=3 匹/群	方法: <i>in vitro</i> パターン: 単回 濃度: 0.5 ppm 時間: 30 分 観察: 4-24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって、細胞脂質の過酸化、HO-1 の産生増加、グルタチオン濃度の低下、グルタチオンペルオキシダーゼの軽度の上昇がみられた。
Lim <i>et al.</i> (2006)	SKH-1 ヘアレスマウス、雌、8 週齢、18 月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 若年+ろ過空気曝露群 ・ 若年+O₃ 曝露群 ・ 老年+ろ過空気曝露群 ・ 老年+O₃ 曝露群 n=6 匹/群	方法: 吸入 パターン: 反復 濃度: 0.5 ppm 時間: 6 時間/日×最大 9 日間 観察: 曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 傷害後 0 日目~9 日目に O₃ に曝露された老齢 (18 ヶ月) マウスでは、若い (8 週齢) マウスと比較して創傷閉鎖の遅延、過酸化脂質 (4-hydroxynonenal 付加体として測定)、酸化タンパク質 (カルボニル濃度として測定) の亢進および P-IkappaBa および TGFβ タンパク質の量の低下を示した。
Fortino <i>et al.</i> (2007)	SKH-1 ヘアレスマウス、雌、8 週齢/18 月齢	若齢、高齢マウス各々について <ul style="list-style-type: none"> ・ 空気曝露群 ・ O₃ 曝露群 ・ タバコ煙曝露群 ・ UV 曝露群 n=3 匹/群	方法: 全身吸入 パターン: 反復 濃度: 0.25 ppm 時間: 6 時間/日×4 日間 (O ₃ 、タバコ) 観察: 曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 全身曝露により、皮膚組織の MMP-2、MMP-12 活性は若齢マウスと高齢マウスで、MMP-9 活性は高齢マウスで増加した。 ・ TIMP 活性は変化しなかった。
Prows <i>et al.</i> (2008)	A/J マウス、C57BL/6J マウス、雄雌、週齢不明	曝露群構成: 不明 匹数不明	方法: 吸入 パターン: 単回 時間: 死亡までの連続曝露 (ほぼ 24 時間以内に死亡) 濃度: 10 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 戻し交配(separate and combined)と F2 群で行った QTL 分析では、Aliq1 および Aliq2 の関連が支持された。 ・ また、以前の研究で示唆されていた、7 番および 12 番染色体 (それぞれ Aliq5 および Aliq6) での QTL の有意性を頑健なものにした。 ・ 染色体置換系統 (CSSs) において平均生存時間が減少したことから、QTL を含む染色体のほとんどが、ALI 時の生存に寄与していることがみられた。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			<p>観察：O₃曝露による死亡までの平均生存時間を測定した。また量的形質遺伝子座(QTL)分析を用いて死亡率を左右する遺伝子の特定を行った。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 多遺伝子座モデルでは3つのQTLがマウス間での平均生存時間の違いを説明できることを示しており、これは内包される遺伝子数の推定値と一致した。 QTL 遺伝子型解析の結果に基づき、Aliq1 と Aliq4 染色体を含むダブル CSS (B.A-6,11) が作成された。 B.A-6,11 マウスの曝露後の平均生存時間と肺水腫の程度は B マウスに匹敵し、B,A-11 マウスと比較して O₃感受性が低下した。
Aibo <i>et al.</i> (2010)	C57BL6 マウス、雄、8-10 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 生理食塩水+ろ過空気曝露群 生理食塩水+O₃曝露群 APAP 投与+ろ過空気曝露群 APAP 投与+O₃曝露群 <p>n=6 匹/群</p>	<p>方法：全身吸入 パターン：単回 濃度：0/0.25/0.5 ppm 時間：6 時間 O₃曝露の2時間前に生理食塩水またはアセトアミノフェン(APAP、300 mg/kg)を腹腔内投与し、O₃を6時間曝露させた後、APAP 投与から9または32時間後に屠殺して分析した。</p> <p>観察：曝露終了後 1/24 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> APAP 投与マウスに対する6時間のO₃曝露は、空気曝露と比較して、壊死性肝組織の悪化、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の増加、好中球の蓄積増加を引き起こし、肝障害を増悪させた。 また、APAP 曝露は BrdU 標識肝細胞数を10倍に増加させたが、O₃曝露はその増加を著しく減弱させた。
Johnston <i>et al.</i> (2010)	C57BL/6 マウス (Cpifat (肥満モデル)、野生型)、雄雌、7 週齢/10 週齢	<p>各系統と週齢のマウスについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 空気曝露群 O₃曝露群 <p>n=6-16 匹/群</p>	<p>方法：吸入 パターン：単回 濃度：2 ppm 時間：3 時間 観察：BAL：曝露終了後 4 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> 7 および 10 週齢の対照と比較して、同週齢の肥満マウスはそれぞれ約 25% および 61% 体重が大きかった。 O₃ 非曝露の肥満マウスおよび野生型マウスで、静脈内メサコリン投与に対する気道性を評価したところ、10 週齢の肥満マウスでのみ先天性の AHR がみられた。 O₃ 曝露 (3 時間、2 ppm) は、すべてのマウスの気管支肺泡洗浄液中の肺炎症および損傷のマーカーを増加させた。しかし、ほとんどのマーカーは、年齢に関係なく肥満マウスで、より大きかった。 いずれの年齢群の肥満マウスにおいても、レプチンの血清レベルが上昇したが、他の炎症マーカーの血清レベルは、10 週齢の肥満マウスにおいてのみ、野生型よりも大きかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Gabehart <i>et al.</i> (2014)	BALB/c マウス、性別不明、3 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群 ・ O₃ 曝露群 n=4 匹/群 (マイクロアレイ)	方法：吸入 パターン：単回 濃度：記載なし 時間：3 時間 観察：曝露から 6 時間および 24 時間後に肺組織から total RNA を抽出し、マイクロアレイ遺伝子発現解析を行った。	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気に曝露された同腹仔と比較して、O₃ に曝露された新生児マウスは、肺において CXCL1 および CXCL5 の発現の増加に伴う、好中球気道を示した。 ・ トランスクリプトーム分析は、O₃ 曝露後 6 時間で 455 遺伝子が減少させられ、166 遺伝子が少なくとも 1.5 倍に増加されたことを示した (t 検定、p < .05)。 ・ ろ過空気に曝露された新生児マウスと比較して、O₃ にさらされた肺では 24 時間後に、543 の遺伝子が減少させられ、323 の遺伝子が増加された (t 検定、p < .05)。 ・ 偽陽性率を調節後、O₃ 曝露後 24 時間で 50 個の遺伝子が減少させられていることが特定され、発現が増加した遺伝子はごくわずか (RORC、GRP、VREB3、および CYP2B6) だった (q < .05)。 ・ 遺伝子オントロジーエンリッチメント分析は、細胞分裂/増殖を含む細胞周期関連機能が O₃ 曝露によって負に調節される最も影響を受けた経路であり、BrdU の取り込みの減少に関連する悪影響が明らかにした。
Ramot <i>et al.</i> (2015)	WKY ラット、WIS ラット、SD ラット、CVD-compromised spontaneously hypertensive (SH) ラット、fawn-hooded hypertensive (FHH) ラット、stroke-prone SH (SHSP) ラット、obese SH heart-failure (SHHF) ラット、JCR:LA-cp (JCR) ラット、雄、12-14 週齢	O ₃ (4 hr) 曝露：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 0 hr および 20 hr サンプルング n=8 匹/群 SHHF のみ n=4-5 匹/群	方法：吸入 パターン：単回 曝露群構成：対照、O ₃ 濃度：0.0/0.25/0.5/1.0 ppm 時間：4 時間 観察：曝露直後および曝露 20 時間後に肺組織、心臓、腎臓を採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露はいずれの系統のラットにおいても肺胞及び細気管支における炎症を引き起こし、fawn-hooded hypertensiv ラットにおいて血中フィブリノゲンの低下がみられた。
Henriquez <i>et al.</i> (2017)	WKY ラット、雄、12-13 週齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露群 ・ 対照群 n=3-4 匹/群	方法：吸入 パターン：単回/反復 濃度：1 ppm 時間：4 時間/日×1/2 日 観察：曝露後 1 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> ・ 偽手術を受けたラットの肺では、O₃ 曝露により 2300 以上の遺伝子の発現が変化したが、DEMED および ADREX ラットではこれらの変化が顕著に抑制された。 ・ 偽手術では、グルココルチコイド、急性期反応、NRF2、PI3K-AKT を含む複数の O₃ 応答経路の活性化がみられたが、DEMED および ADREX ラットではこれらの変化はみられなかった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> シーケンスデータから予測された標的としては、偽手術ラットでは、O₃によって誘発される転写変化と、アドレナリンおよびステロイドによる効果の調節との間に類似性がみられたが、ADREX ラットではみられなかった。 偽手術ラットにおける O₃による肺 IL-6 の増加は、好中球性の炎症と一致していたが、DEMED および ADREX ラットでは減少していた。 偽手術ラットの O₃曝露は、Ifnγ と Il-4 の mRNA 発現を変化させなかったが、IL-4 タンパク質と IL-4 と IFNγ の比 (IL-4/IFNγ) が増加したことから、Th2 反応の傾向が示唆された。これは ADREX と DEMED のラットでは起こらなかった。
Henriquez <i>et al.</i> (2018)	WKY ラット、雄、11-12 週齢	偽手術(SH)、副腎摘出(AD)それぞれについて <ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露+対照群 ろ過空気曝露+CLEN + DEX 処理群 O₃+対照群 O₃+CLEN + DEX 処理群 n=8 匹/群	方法：O ₃ ：吸入、CLEN：腹腔内注射、DEX：皮下注射 パターン：反復 濃度：O ₃ ：0.8 ppm、CLEN：0.2 mg/kg、DEX：2 mg/kg 時間：O ₃ ：4 時間/日、CLEN：O ₃ 曝露 1 日前と直前、DEX：O ₃ 曝露 1 日前と直前 観察：O ₃ 曝露後にプレチスモグラフィ、採血、臓器採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃に誘導された PenH と最大呼気流量の増加量は、CLEN + DEX 処理した SH 群および AD 群で悪化した。 CLEN + DEX 処理は、すべての群の呼吸波形に影響を及ぼした。 溶媒処理された SH 群への O₃曝露は、気管支肺胞洗浄液 (BALF) タンパク質、N-アセチルグルコサミニダーゼ活性 (マクロファージ活性化)、好中球、および肺サイトカイン発現を増加させつつ、循環リンパ球亜群を減少させた。一方、AD は溶媒処理群におけるこれらの O₃効果を減少させた。 使用した用量の CLEN + DEX 処理は、AD による保護を逆転させ、循環リンパ球の減少を伴う、O₃による肺の影響の大部分を悪化させた。 空気に曝露された CLEN + DEX 処理 SH 群でも、顕著なタンパク質漏出が誘導され、循環リンパ球は減少していたが、BALF 好中球は増加しなかった。

2. PAN の影響に関する知見

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
Campbell <i>et al.</i> (1967)	A-strain マウス、C57BL マウス、BALB/C マウス、雌、58-168 日齢	<ul style="list-style-type: none"> PAN 曝露群 対照群 n=10-117 匹/群	方法：吸入 曝露パターン：単回 濃度：97-175 ppm 時間：2 時間 観察：記載なし	<ul style="list-style-type: none"> 2-5 週齢 A-strain マウスへの 76-169 ppm PAN 2 時間曝露では、死亡は曝露直後と 2 週目にピークがあり、曝露 4 週間後では 296 匹のうち 209 匹が死亡した。曝露 0-1 日、1-2 日、3-7 日、8-16 日、17-22 日、23-29 日後で死亡した割合は死亡全体の 19.1%、1.9%、7.2%、52.2%、15.3%、4.3%であった。 98-114 日齢マウスへの 97-145 ppm PAN 2 時間曝露では、曝露 1 日-1 週間、2-4 週間、4 週間後の LC₅₀ は、120-140 ppm、100-115 ppm、104-108 ppm であった。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 60-70 日齢又は 98-115 日齢マウスへの 2 時間曝露では、PAN の感受性は年齢とともに増加し、4 週間後 LC₅₀ はそれぞれ 145-150 ppm, 100-110 ppm であった。 119-157 日齢マウスへの 2 時間曝露 (17.7°C または 32.2°C) では、17.7°C の方が 32.2°C 時よりも感受性が低く、4 週間後 LC₅₀ はそれぞれ 125 ppm、85 ppm であった。湿度は PAN の致死率にほとんど影響しなかった。 58-168 日齢の雄の C57BL と BALB/C マウスに類似の曝露を行ったところ、死亡の遅延が同様にみられた。C57BL マウスでは、曝露温度が高いほど致死率が高くなることもみられた。ただし、年齢と温度が交絡していたため、A 株マウスでみられた年齢の明確な影響はみられなかった。
Dungworth <i>et al.</i> (1969)	A-strain マウス、雄、6-8 週齢	<ul style="list-style-type: none"> PAN 曝露群 ろ過空気曝露群 n=119 匹	方法：吸入 曝露パターン：反復 濃度：15 ppm 時間：6 時間、6 ヶ月間毎日 (計 130 回) 観察：曝露開始後 19、28、40、44、130 日	<ul style="list-style-type: none"> PAN 曝露マウスでは体重が減少し、曝露期間中に 18% が死亡した。死亡の原因は、主に細菌性の重度滲出性気管支肺炎因によるものであった。 PAN によって生じた合併症ではない病変は、本質的に慢性過形成性気管支炎、細気管支炎、および非感染性肺炎で構成されていた。 上皮の形質転換がみられたが、その性質は呼吸器系の病変の程度によって異なっていた。気管支における最も顕著な特徴は、壁内の腺房構造の形成であり、非定型の上皮変化を伴っている場合もあった。気管および主幹気管支では、約 50% のマウスで扁平上皮の病巣がみられた。 気管支周囲の上皮過形成は顕著であったが、試験期間中、腺腫は発生しなかった。また、PAN に対する反応として、気管支の脱落および斑状の軽度遠心性肺気腫がみられた。
Campbell <i>et al.</i> (1970)	C57BL マウス、雄、75-149 日齢、	<ul style="list-style-type: none"> PAN 曝露群 対照群 n=9-12 匹/群	方法：吸入 曝露パターン：反復 濃度：2.8、3.7、5.5、6.4、8.6 ppm 時間：6 時間 観察：曝露 2 日前～曝露 2 日後	<ul style="list-style-type: none"> いずれの濃度においても、曝露前と比較すると、曝露開始から 6 時間後と 24 時間後の活動強度を大幅に抑制した。 低濃度と比べて、高濃度の曝露では、うつ病様行動はより早期にみられた。 6 時間曝露により活動強度が半減した濃度は 4.5 ppm であった。 過去の研究との比較により、他の汚染物質の毒性と PAN を比較した場合の毒性強度は O₃ より弱く、二酸化窒素、一酸化炭素より強かった。
Kruyssen <i>et al.</i> (1977)	WIS ラット、雄/雌、4/5/9 週齢	<ul style="list-style-type: none"> 雄マウス+対象群 雄マウス+PAN 曝露群 雌マウス+対象群 	方法：吸入 曝露パターン：単回、反復	<ul style="list-style-type: none"> 急性曝露の LC₅₀ は 95 ppm であった。 亜急性曝露では、11.8 ppm への曝露は、異常な行動、成長遅延、死亡率、ヘモグロビン含有量の上昇、ヘマトクリット値と赤血球数、肺重量の増加、重

文献	系統・動物種・性別・年齢	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
		・雌マウス+PAN 曝露群 n=4-10 匹/群	濃度：急性（78～151 ppm）、 亜急性（0、0.9、4.1、11.8 ppm）、 亜慢性（0、0.2、1.0、4.6 ppm） 時間：急性（4 時間、単回曝露）、 亜急性（6 時間/日、5 日/週、4 週間の反復曝露）、 亜慢性（6.5 時間/日、5 日/週、13 週間の反復曝露） 観察：曝露中、曝露後	度の炎症性変化、気道の上皮過形成および化生を引き起こした。4.1 ppm では、最小限の行動障害、一過性の成長抑制、肺重量のわずかな増加、気道における軽度の病理組織学的変化がみられた。0.9 ppm では変化はみられなかった。 ・亜慢性曝露では、4.6 ppm への曝露は、亜急性曝露の 11.8 ppm と同様の変化をもたらしたが、死亡は発生しなかった。1.0 ppm では、鼻腔内の粘膜の最小限の刺激が、みられた唯一の PAN 関連の影響であった。0.2 ppm では変化はみられなかった。
Thomas <i>et al.</i> (1981)	SD、C57BL/6、CD2F、いずれも雌、6～16 週齢	・ PAN 曝露群 ・ ろ過空気曝露群 n 数不明	方法：吸入 濃度：7.4～28.4 mg/m ³ 時間：3 時間/日、5 日/週、2 週間（時間設定複数あり）	・ PAN の 2 または 3 時間曝露により化膿レンサ球菌エアロゾルの吸入によって引き起こされた急性呼吸器肺炎による死亡率が増加した。 ・ 過剰死亡率は 8 から 39% の範囲であり、生存期間が 2.4～7.9 日減少した。25 mg/m ³ PAN への単回曝露では、肺洗浄液中の総細胞数は増加したが、肺胞マクロファージの ATP のレベルは若干減少した。 ・ PAN の 2 週間曝露では、遊離した肺細胞の総数が減少し、肺胞マクロファージの ATP レベルが大幅に減少したが、化膿レンサ球菌エアロゾル吸入による死亡率や生存率には変化はみられなかった。 ・ PAN への単回および複数回の曝露後、気道の走査型電子顕微鏡による観察では、鼻腔および気管における非繊毛細胞の隆起および脱落、ならびに粘液化がみられた。
Kligerman <i>et al.</i> (1995)	B6C3F1 マウス、雄、6 週齢 マウス末梢血リンパ球	・ PAN 曝露群 ・ 対照群 n=4 匹/群	方法：吸入 曝露パターン：単回 濃度：0、15、39、78 ppm 時間：1 時間 観察：曝露直後	・ 78.0 ppm の曝露では DNA 損傷の増加がみられたが、細胞毒性（細胞分裂阻害）についても生じており、非特異的な DNA 鎖の切断の可能性が考えられた。 ・ より低い濃度では、SCE、CA または DNA 損傷の増加はみられなかった。 <i>in vivo</i> 曝露試験では、いずれのアッセイでも濃度依存的な影響はみられなかった。
DeMarini <i>et al.</i> (2000)	B6C3F1 Big Blue マウス、雄、4 週齢	・ PAN 曝露群 ・ 対照群 n 数不明	曝露方法：PAN 鼻部吸入 曝露パターン：単回 濃度：13.4/39.2/ 78.0 ppm (PAN)	・ 78.0 ppm の PAN 曝露はマウス肺組織における遺伝子変異を引き起こした。

文献	系統・動物種・性別・齢数	曝露群構成	曝露条件	結果の概要
			時間：60分 観察：曝露24日後	

3. 文献リスト

- Adamson, I. Y., Vincent, R. and Bjarnason, S. G. (1999). "Cell injury and interstitial inflammation in rat lung after inhalation of ozone and urban particulates." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20(5): 1067-1072.
- Aibo, D. I., Birmingham, N. P., Lewandowski, R., Maddox, J. F., Roth, R. A., Ganey, P. E., Wagner, J. G. and Harkema, J. R. (2010). "Acute exposure to ozone exacerbates acetaminophen-induced liver injury in mice." *Toxicol Sci.* 115(1): 267-285.
- Akhter, H., Ballinger, C., Liu, N., van Groen, T., Postlethwait, E. M. and Liu, R. (2015). "Cyclic ozone exposure induces gender-dependent neuropathology and memory decline in an animal model of alzheimer's disease." *Toxicol. Sci.* 147(1): 222-234.
- Alfaro, M. F., Putney, L., Tarkington, B. K., Hatch, G. E., Hyde, D. M. and Schelegle, E. S. (2004). "Effect of rapid shallow breathing on the distribution of 18O-labeled ozone reaction product in the respiratory tract of the rat." *Inhal Toxicol.* 16(2): 77-85.
- Alfaro-Rodriguez, A. and Gonzalez-Pina, R. (2005). "Ozone-induced paradoxical sleep decrease is related to diminished acetylcholine levels in the medial preoptic area in rats." *Chem Biol Interact.* 151(3): 151-158.
- Araneda, S., Commin, L., Atlagich, M., Kitahama, K., Parraguez, V. H., Pequignot, J. M. and Dalmaz, Y. (2008). "VEGF overexpression in the astroglial cells of rat brainstem following ozone exposure." *Neurotoxicology.* 29(6): 920-927.
- Avdalovic, M. V., Tyler, N. K., Putney, L., Nishio, S. J., Quesenberry, S., Singh, P. J., Miller, L. A., Schelegle, E. S., Plopper, C. G., Vu, T. and Hyde, D. M. (2012). "Ozone exposure during the early postnatal period alters the timing and pattern of alveolar growth and development in nonhuman primates." *Anat Rec (Hoboken).* 295(10): 1707-1716.
- Avila-Costa, M. R., Colin-Barenque, L., Fortoul, T. I., Machado-Salas, P., Espinosa-Villanueva, J., Rugerio-Vargas, C. and Rivas-Arancibia, S. (1999). "Memory deterioration in an oxidative stress model and its correlation with cytological changes on rat hippocampus CA1." *Neurosci Lett.* 270(2): 107-109.
- Backus, G. S., Howden, R., Fostel, J., Bauer, A. K., Cho, H. Y., Marzec, J., Peden, D. B. and Kleeberger, S. R. (2010). "Protective role of interleukin-10 in ozone-induced pulmonary inflammation." *Environ Health Perspect.* 118(12): 1721-1727.
- Bao, A., Liang, L., Li, F., Zhang, M. and Zhou, X. (2013). "Effects of acute ozone exposure on lung peak allergic inflammation of mice." *Front. Biosci.* 18: 838-851.
- Barker, J. S., Wu, Z., Hunter, D. D. and Dey, R. D. (2015). "Ozone exposure initiates a sequential signaling cascade in airways involving interleukin-1beta release, nerve growth factor secretion, and substance P upregulation." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues* 78(6): 397-407.
- Barreno, R. X., Richards, J. B., Schneider, D. J., Cromar, K. R., Nadas, A. J., Hernandez, C. B., Hallberg, L. M., Price, R. E., Hashmi, S. S., Blackburn, M. R., Haque, I. U. and Johnston, R. A. (2013). "Endogenous osteopontin promotes ozone-induced neutrophil recruitment to the lungs and airway hyperresponsiveness to methacholine." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 305(2): L118-129.
- Bass, V., Gordon, C. J., Jarema, K. A., Macphail, R. C., Cascio, W. E., Phillips, P. M., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Andrews, D., Miller, D., Doerfler, D. L. and Kodavanti, U. P. (2013). "Ozone induces glucose intolerance and systemic metabolic effects in young and aged brown Norway rats." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 273(3): 551-560.

- Bassett, D., Elbon-Copp, C., Otterbein, S., Barraclough-Mitchell, H., Delorme, M. and Yang, H. (2001). "Inflammatory cell availability affects ozone-induced lung damage." *J Toxicol Environ Health A*. 64(7): 547-565.
- Bauer, A. K., Rondini, E. A., Hummel, K. A., Degraff, L. M., Walker, C., Jedlicka, A. E. and Kleeberger, S. R. (2011). "Identification of candidate genes downstream of TLR4 signaling after ozone exposure in mice: A role for heat shock protein 70." *Environ Health Perspect*. 119(8): 1091-1097.
- Bermudez, E. (2001). "Detection of poly (ADP-ribose) synthetase activity in alveolar macrophages of rats exposed to nitrogen dioxide and ozone." *Inhal Toxicol*. 13(1): 69-84.
- Bermudez, E., Ferng, S. F., Castro, C. E. and Mustafa, M. G. (1999). "DNA strand breaks caused by exposure to ozone and nitrogen dioxide." *Environ Res*. 81(1): 72-80.
- Bhalla, D. K. and Gupta, S. K. (2000). "Lung injury, inflammation, and inflammatory stimuli in rats exposed to ozone." *J Toxicol Environ Health A*. 59(4): 211-228.
- Bhalla, D. K., Gupta, S. K. and Reinhart, P. G. (1999). "Alteration of epithelial integrity, alkaline phosphatase activity, and fibronectin expression in lungs of rats exposed to ozone." *J Toxicol Environ Health A*. 57(5): 329-343.
- Bhalla, D. K., Reinhart, P. G., Bai, C. and Gupta, S. K. (2002). "Amelioration of ozone-induced lung injury by anti-tumor necrosis factor-alpha." *Toxicol Sci*. 69(2): 400-408.
- Bhoopalan, V., Han, S. G., Shah, M. M., Thomas, D. M. and Bhalla, D. K. (2013). "Tobacco smoke modulates ozone-induced toxicity in rat lungs and central nervous system." *Inhal. Toxicol*. 25(1): 21-28.
- Bornholdt, J., Dybdahl, M., Vogel, U., Hansen, M., Loft, S. and Wallin, H. (2002). "Inhalation of ozone induces DNA strand breaks and inflammation in mice." *Mutat Res*. 520(1-2): 63-71.
- Boussouar, A., Araneda, S., Hamelin, C., Soulage, C., Kitahama, K. and Dalmaz, Y. (2009). "Prenatal ozone exposure abolishes stress activation of Fos and tyrosine hydroxylase in the nucleus tractus solitarius of adult rat." *Neurosci Lett*. 452(1): 75-78.
- Bouthillier, L., Vincent, R., Goegan, P., Adamson, I. Y., Bjarnason, S., Stewart, M., Guénette, J., Potvin, M. and Kumarathasan, P. (1998). "Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1." *Am J Pathol*. 153(6): 1873-1884.
- Brand, J. D., Ballinger, C. A., Tuggle, K. L., Fanucchi, M. V., Schwiebert, L. M. and Postlethwait, E. M. (2012). "Site-specific dynamics of CD11b+ and CD103+ dendritic cell accumulations following ozone exposure." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 303(12): L1079-1086.
- Brand, J. D., Mathews, J. A., Kasahara, D. I., Wurmbrand, A. P. and Shore, S. A. (2016). "Regulation of IL-17A expression in mice following subacute ozone exposure." *J. Immunotoxicol*. 13(3): 428-438.
- Broeckaert, F., Clippe, A., Wattiez, R., Falmagne, P. and Bernard, A. (2003). "Lung hyperpermeability, Clara-cell secretory protein (CC16), and susceptibility to ozone of five inbred strains of mice." *Inhal Toxicol*. 15(12): 1209-1230.
- Cabello, N., Mishra, V., Sinha, U., Diangelo, S. L., Chroneos, Z. C., Ekpa, N. A., Cooper, T. K., Caruso, C. R. and Silveyra, P. (2015). "Sex differences in the expression of lung inflammatory mediators in response to ozone." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 309(10): ajplung.00018.02015.
- Calderon Guzman, D., Hernandez Islas, J. L., Mejia, G. B., Santamaria del Angel, D., Hernandez Garcia, E. and Juarez Olguin, H. (2005). "Effect of nutritional status and ozone exposure on Na⁺/K⁺ ATPase and lipid peroxidation in rat brain." *Proc West Pharmacol Soc*. 48: 118-121.
- Calderon Guzman, D., Barragan Mejia, G., Hernandez Garcia, E. and Juarez Olguin, H. (2006). "Effect of nutritional status and ozone exposure on some biomarkers of oxidative stress in rat brain regions." *Nutr Cancer*. 55(2): 195-200.

- Campbell, K. I., Clarke, G. L., Emik, L. O. and Plata, R. L. (1967). "The atmospheric contaminant peroxyacetyl nitrate. Acute inhalation toxicity in mice." *Arch Environ Health*. 15(6): 739-744.
- Campbell, K. I., Emik, O., Clarke, G. L. and Plata, R. L. (1970). "Inhalation toxicity of peroxyacetyl nitrate. Depression of voluntary activity in mice." *Arch Environ Health*. 20(1): 22-27.
- Campos-Bedolla, P., Vargas, M. H. and Montano, L. M. (2002). "Effect of acute ozone exposure on pregnant rat uterus contractile responses." *Reprod Toxicol*. 16(3): 269-273.
- Carey, S. A., Ballinger, C. A., Plopper, C. G., McDonald, R. J., Bartolucci, A. A., Postlethwait, E. M. and Harkema, J. R. (2011). "Persistent rhinitis and epithelial remodeling induced by cyclic ozone exposure in the nasal airways of infant monkeys." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 300(2): L242-254.
- Carey, S. A., Minard, K. R., Trease, L. L., Wagner, J. G., Garcia, G. J., Ballinger, C. A., Kimbell, J. S., Plopper, C. G., Corley, R. A., Postlethwait, E. M., Harkema, J. R. and Einstein, D. R. (2007). "Three-dimensional mapping of ozone-induced injury in the nasal airways of monkeys using magnetic resonance imaging and morphometric techniques." *Toxicol Pathol*. 35(1): 27-40.
- Chang, M. M., Wu, R., Plopper, C. G. and Hyde, D. M. (1998). "IL-8 is one of the major chemokines produced by monkey airway epithelium after ozone-induced injury." *Am J Physiol*. 275(3 Pt 1): L524-532.
- Che, L., Jin, Y., Zhang, C., Lai, T., Zhou, H., Xia, L., Tian, B., Zhao, Y., Liu, J., Wu, Y., Wu, Y., Du, J., Li, W., Ying, S., Chen, Z. and Shen, H. (2016). "Ozone-induced IL-17A and neutrophilic airway inflammation is orchestrated by the caspase-1-IL-1 cascade." *Sci. Rep*. 6: 18680.
- Chen, C. Y., Bonham, A. C., Plopper, C. G. and Joad, J. P. (2003). "Neuroplasticity in nucleus tractus solitarius neurons after episodic ozone exposure in infant primates." *J Appl Physiol*. 94(2): 819-827.
- Cheng, T. J., Kao, H. P., Chan, C. C. and Chang, W. P. (2003). "Effects of ozone on DNA single-strand breaks and 8-oxoguanine formation in A549 cells." *Environ Res*. 93(3): 279-284.
- Chhabra, S. K., Yasir, A., Chaudhry, K. and Shah, B. (2010). "Effect of ozone on response to ovalbumin & its modulation by vitamins C & E in sensitized guinea pigs." *Indian J Med Res*. 132: 87-93.
- Cho, H. Y., Gladwell, W., Yamamoto, M. and Kleeberger, S. R. (2013). "Exacerbated airway toxicity of environmental oxidant ozone in mice deficient in Nrf2." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013: 254069.
- Cho, H. Y., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (1999). "Inflammatory and epithelial responses during the development of ozone-induced mucous cell metaplasia in the nasal epithelium of rats." *Toxicol Sci*. 51(1): 135-145.
- Cho, H. Y., Hotchkiss, J. A., Bennett, C. B. and Harkema, J. R. (1999). "Effects of pre-existing rhinitis on ozone-induced mucous cell metaplasia in rat nasal epithelium." *Toxicol Appl Pharmacol*. 158(2): 92-102.
- Cho, H. Y., Hotchkiss, J. A., Bennett, C. B. and Harkema, J. R. (2000). "Neutrophil-dependent and neutrophil-independent alterations in the nasal epithelium of ozone-exposed rats." *Am J Respir Crit Care Med*. 162(2 Pt 1): 629-636.
- Cho, H. Y., Morgan, D. L., Bauer, A. K. and Kleeberger, S. R. (2007). "Signal transduction pathways of tumor necrosis factor--mediated lung injury induced by ozone in mice." *Am J Respir Crit Care Med*. 175(8): 829-839.
- Cho, H. Y., Zhang, L. Y. and Kleeberger, S. R. (2001). "Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 280(3): L537-546.
- Chou, D. L., Gerriets, J. E., Schelegle, E. S., Hyde, D. M. and Miller, L. A. (2011). "Increased CCL24/eotaxin-2 with postnatal ozone exposure in allergen-sensitized infant monkeys is not associated with recruitment of eosinophils to airway mucosa." *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 257(3): 309-318.
- Chounlamounry, K., Boyer, B., Penalba, V., Francois-Bellan, A. M., Bosler, O., Kessler, J. P. and Strube, C. (2015). "Remodeling of glial coverage of glutamatergic synapses in the rat nucleus tractus solitarii after

- ozone inhalation." *Journal of neurochemistry* 134(5): 857-864.
- Chuang, G. C., Yang, Z., Westbrook, D. G., Pompilius, M., Ballinger, C. A., White, C. R., Krzywanski, D. M., Postlethwait, E. M. and Ballinger, S. W. (2009). "Pulmonary ozone exposure induces vascular dysfunction, mitochondrial damage, and atherogenesis." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 297(2): L209-216.
- Cienciewicki, J. M., Verhein, K. C., Gerrish, K., McCaw, Z. R., Li, J., Bushel, P. R. and Kleeberger, S. R. (2016). "Effects of mannose-binding lectin on pulmonary gene expression and innate immune inflammatory response to ozone." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 311(2): L280-L291.
- Clausen, P. A., Wilkins, C. K., Wolkoff, P. and Nielsen, G. D. (2001). "Chemical and biological evaluation of a reaction mixture of R-(+)-limonene/ozone: formation of strong airway irritants." *Environ Int.* 26(7-8): 511-522.
- Clay, C. C., Maniar-Hew, K., Gerriets, J. E., Wang, T. T., Postlethwait, E. M., Evans, M. J., Fontaine, J. H. and Miller, L. A. (2014). "Early life ozone exposure results in dysregulated innate immune function and altered microRNA expression in airway epithelium." *PLoS One* 9(3): e90401.
- Clay, E., Patacchini, R., Trevisani, M., Preti, D., Brana, M. P. and Spina, D. (2016). "Ozone-Induced Hypertussive Responses in Rabbits and Guinea Pigs." 357(1): 73-83.
- Cohen, M. D., Sisco, M., Baker, K., Li, Y., Lawrence, D., van Loveren, H., Zelikoff, J. T. and Schlesinger, R. B. (2002). "Effects of inhaled ozone on pulmonary immune cells critical to antibacterial responses *in situ*." *Inhal Toxicol.* 14(6): 599-619.
- Cohen, M. D., Sisco, M., Li, Y., Zelikoff, J. T. and Schlesinger, R. B. (2001). "Ozone-induced modulation of cell-mediated immune responses in the lungs." *Toxicol Appl Pharmacol.* 171(2): 71-84.
- Cohen, M. D., Zelikoff, J. T., Chen, L. C. and Schlesinger, R. B. (1998). "Immunotoxicologic effects of inhaled chromium: role of particle solubility and co-exposure to ozone." *Toxicol Appl Pharmacol.* 152(1): 30-40.
- Colin-Barenque, L., Avila-Costa, M. R., Fortoul, T., Rugerio-Vargas, C., Machado-Salas, J. P., Espinosa-Villanueva, J. and Rivas-Arancibia, S. (1999). "Morphologic alteration of the olfactory bulb after acute ozone exposure in rats." *Neurosci Lett.* 274(1): 1-4.
- Colin-Barenque, L., Dorado-Martinez, C., Rivas-Arancibia, S., Avila-Costa, M. R. and Fortoul, T. I. (2005). "Morphological recovery of the granule cells from the olfactory bulb after the cessation of acute ozone exposure." *Int J Neurosci.* 115(3): 411-421.
- Connor, A. L., JD; Laskin, DL. (2012). "Ozone-induced lung injury and sterile inflammation. Role of toll-like receptor 4 " *Exp. Mol. Pathol.* 92: 229-235.
- Cremillieux, Y., Servais, S., Berthezene, Y., Dupuich, D., Boussouar, A., Stupar, V. and Pequignot, J. M. (2008). "Effects of ozone exposure in rat lungs investigated with hyperpolarized ³ He MRI." *J Magn Reson Imaging.* 27(4): 771-776.
- Crowley, C. M., Fontaine, J. H., Gerriets, J. E., Schelegle, E. S., Hyde, D. M. and Miller, L. A. (2017). "Early life allergen and air pollutant exposures alter longitudinal blood immune profiles in infant rhesus monkeys." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 328: 60-69.
- Currie, W. D., van Schaik, S. M., Vargas, I. and Enhorning, G. (1998). "Ozone affects breathing and pulmonary surfactant function in mice." *Toxicology* 125(1): 21-30.
- Currie, W. D., van Schaik, S., Vargas, I. and Enhorning, G. (1998). "Breathing and pulmonary surfactant function in mice 24 h after ozone exposure." *Eur. Respir. J.* 12(2): 288-293.
- Dahl, M., Bauer, A. K., Arredouani, M., Soininen, R., Tryggvason, K., Kleeberger, S. R. and Kobzik, L. (2007). "Protection against inhaled oxidants through scavenging of oxidized lipids by macrophage receptors

- MARCO and SR-AI/II." *J Clin Invest.* 117(3): 757-764.
- Damera, G., Jester, W. F., Jiang, M., Zhao, H., Fogle, H. W., Mittelman, M., Haczku, A., Murphy, E., Parikh, I. and Panettieri, R. A., Jr. (2010). "Inhibition of myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) protein inhibits ozone-induced airway neutrophilia and inflammation." *Exp Lung Res.* 36(2): 75-84.
- Deaton, C. M., Marlin, D. J., Smith, N. C., Roberts, C. A., Harris, P. A., Schroter, R. C. and Kelly, F. J. (2005). "Antioxidant and inflammatory responses of healthy horses and horses affected by recurrent airway obstruction to inhaled ozone." *Equine Vet. J.* 37(3): 243-249.
- DeLorme, M. P., Yang, H., Elbon-Copp, C., Gao, X., Barraclough-Mitchell, H. and Bassett, D. J. (2002). "Hyperresponsive airways correlate with lung tissue inflammatory cell changes in ozone-exposed rats." *J Toxicol Environ Health A.* 65(19): 1453-1470.
- DeMarini, D. M., Shelton, M. L., Kohan, M. J., Hudgens, E. E., Kleindienst, T. E., Ball, L. M., Walsh, D., de Boer, J. G., Lewis-Bevan, L., Rabinowitz, J. R., Claxton, L. D. and Lewtas, J. (2000). "Mutagenicity in lung of big Blue® mice and induction of tandem-base substitutions in Salmonella by the air pollutant peroxyacetyl nitrate (PAN): predicted formation of intrastrand cross-links." *Mutat Res.* 457(1-2): 41-55.
- Depuydt, P. O., Lambrecht, B. N., Joos, G. F. and Pauwels, R. A. (2002). "Effect of ozone exposure on allergic sensitization and airway inflammation induced by dendritic cells." *Clin Exp Allergy.* 32(3): 391-396.
- Depuydt, P., Joos, G. F. and Pauwels, R. A. (1999). "Ambient ozone concentrations induce airway hyperresponsiveness in some rat strains." *Eur Respir J.* 14(1): 125-131.
- Dong, W., Selgrade, M. K., Gilmour, I. M., Lange, R. W., Park, P., Luster, M. I. and Kari, F. W. (1998). "Altered alveolar macrophage function in calorie-restricted rats." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 19(3): 462-469.
- Dorado-Martinez, C., Paredes-Carbajal, C., Mascher, D., Borgonio-Perez, G. and Rivas-Arancibia, S. (2001). "Effects of different ozone doses on memory, motor activity and lipid peroxidation levels, in rats." *Int J Neurosci.* 108(3-4): 149-161.
- Dormans, J. A. M. A., Boere, A. J. F., van Loveren, H., Rombout, P. J. A., Marra, M. and van Bree, L. (2008). "Age-Related Toxicity in Rat Lungs Following Acute and Repeated Ozone Exposure." *Inhal Toxicol.* 8(9): 903-925.
- Dormans, J. A., van Bree, L., Boere, A. J., Marra, M. and Rombout, P. J. (1999). "Interspecies differences in time course of pulmonary toxicity following repeated exposure to ozone." *Inhal Toxicol.* 11(4): 309-329.
- Dungworth, D. L., Clarke, G. L. and Plata, R. L. (1969). "Pulmonary lesions produced in A-strain mice by long-term exposure to peroxyacetyl nitrate." *Am Rev Respir Dis.* 99(4): 565-574.
- Durrani, F., Phelps, D. S., Weisz, J., Silveyra, P., Hu, S. M., Mikerov, A. N. and Floros, J. (2012). "Gonadal hormones and oxidative stress interaction differentially affects survival of male and female mice after lung *Klebsiella Pneumoniae* infection." *Exp. Lung Res.* 38(4): 165-172.
- Dye, J. A., Gibbs-Flournoy, E. A., Richards, J. H., Norwood, J., Kraft, K. and Hatch, G. E. (2017). "Neonatal rat age, sex and strain modify acute antioxidant response to ozone." *Inhal. Toxicol.* 29(7): 291-303.
- Dye, J. A., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Costa, D. L. and Kodavanti, U. P. (2015). "Whole body plethysmography reveals differential ventilatory responses to ozone in rat models of cardiovascular disease." *Inhalation toxicology* 27 Suppl 1: 14-25.
- Dye, J. A., Madden, M. C., Richards, J. H., Lehmann, J. R., Devlin, R. B. and Costa, D. L. (1999). "Ozone effects on airway responsiveness, lung injury, and inflammation. Comparative rat strain and *in vivo/in vitro* investigations." *Inhal Toxicol.* 11(11): 1015-1040.
- Elder, A. C. P., Gelein, R., Finkelstein, J. N., Cox, C. and Oberdorster, G. (2000). "Endotoxin priming affects the lung response to ultrafine particles and ozone in young and old rats." *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 1: 85-98.

- Elder, A. C., Gelein, R., Finkelstein, J. N., Cox, C. and Oberdorster, G. (2000). "Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin." *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4: 227-246.
- Elkhidir, H. S., Richards, J. B., Cromar, K. R., Bell, C. S., Price, R. E., Atkins, C. L., Spencer, C. Y., Malik, F., Alexander, A. L., Cockerill, K. J., Haque, I. U. and Johnston, R. A. (2016). "Plasminogen activator inhibitor-1 does not contribute to the pulmonary pathology induced by acute exposure to ozone." *Physiol Rep.* 4(18):e12983.
- Elsayed, N. M. (2001). "Diet restriction modulates lung response and survivability of rats exposed to ozone." *Toxicology.* 159(3): 171-182.
- Escalante-Membrillo, C., Gonzalez-Maciuel, A., Reynoso-Robles, R. and Gonzalez-Pina, R. (2005). "Brain thiobarbituric acid-reactive substances in rats after short periods of ozone exposure." *Environ Res.* 99(1): 68-71.
- Evans, M. J., Fanucchi, M. V., Baker, G. L., Van Winkle, L. S., Pantle, L. M., Nishio, S. J., Schelegle, E. S., Gershwin, L. J., Miller, L. A., Hyde, D. M. and Plopper, C. G. (2004). "The remodelled tracheal basement membrane zone of infant rhesus monkeys after 6 months of recovery." *Clin Exp Allergy.* 34(7): 1131-1136.
- Evans, M. J., Fanucchi, M. V., Baker, G. L., Van Winkle, L. S., Pantle, L. M., Nishio, S. J., Schelegle, E. S., Gershwin, L. J., Miller, L. A., Hyde, D. M., Sannes, P. L. and Plopper, C. G. (2003). "Atypical development of the tracheal basement membrane zone of infant rhesus monkeys exposed to ozone and allergen." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 285(4): L931-939.
- Fakhrzadeh, L., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2002). "Deficiency in inducible nitric oxide synthase protects mice from ozone-induced lung inflammation and tissue injury." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 26(4): 413-419.
- Fakhrzadeh, L., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2004). "Ozone-induced production of nitric oxide and TNF-alpha and tissue injury are dependent on NF-kappaB p50." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 287(2): L279-285.
- Fakhrzadeh, L., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2008). "Regulation of caveolin-1 expression, nitric oxide production and tissue injury by tumor necrosis factor-alpha following ozone inhalation." *Toxicol Appl Pharmacol.* 227(3): 380-389.
- Fakhrzadeh, L., Laskin, J. D., Gardner, C. R. and Laskin, D. L. (2004). "Superoxide dismutase-overexpressing mice are resistant to ozone-induced tissue injury and increases in nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 30(3): 280-287.
- Fanucchi, M. V., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (1998). "Endotoxin potentiates ozone-induced mucous cell metaplasia in rat nasal epithelium." *Toxicol Appl Pharmacol.* 152(1): 1-9.
- Fanucchi, M. V., Plopper, C. G., Evans, M. J., Hyde, D. M., Van Winkle, L. S., Gershwin, L. J. and Schelegle, E. S. (2006). "Cyclic exposure to ozone alters distal airway development in infant rhesus monkeys." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 291(4): L644-650.
- Farman, C. A., Watkins, K., van Hoozen, B., Last, J. A., Witschi, H. and Pinkerton, K. E. (1999). "Centriacinar remodeling and sustained procollagen gene expression after exposure to ozone and nitrogen dioxide." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20(2): 303-311.
- Farraj, A. K., Boykin, E., Ledbetter, A., Andrews, D. and Gavett, S. H. (2010). "Increased lung resistance after diesel particulate and ozone co-exposure not associated with enhanced lung inflammation in allergic mice." *Inhal Toxicol.* 22(1): 33-41.
- Farraj, A. K., Hazari, M. S., Winsett, D. W., Kulukulalani, A., Carll, A. P., Haykal-Coates, N., Lamb, C. M., Lappi, E., Terrell, D., Cascio, W. E. and Costa, D. L. (2012). "Overt and latent cardiac effects of ozone

- inhalation in rats: evidence for autonomic modulation and increased myocardial vulnerability." *Environ. Health Perspect.* 120(3): 348-354.
- Fedan, J. S., Millecchia, L. L., Johnston, R. A., Rengasamy, A., Hubbs, A., Dey, R. D., Yuan, L. X., Watson, D., Goldsmith, W. T., Reynolds, J. S., Orsini, L., Dortch-Carnes, J., Cutler, D. and Frazer, D. G. (2000). "Effect of ozone treatment on airway reactivity and epithelium-derived relaxing factor in guinea pigs." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293(3): 724-734.
- Feng, R., He, W., Ochi, H. and Castranova, V. (2006). "Ozone exposure impairs antigen-specific immunity but activates IL-7-induced proliferation of CD4-CD8- thymocytes in BALB/c mice." *J Toxicol Environ Health A.* 69(16): 1511-1526.
- Fernando Hernandez-Zimbron, L. and Rivas-Arancibia, S. (2016). "Syntaxin 5 overexpression and beta-amyloid 1-42 accumulation in endoplasmic reticulum of hippocampal cells in rat brain induced by ozone exposure." *BioMed Res Int* 2016: 2125643.
- Fortino, V., Maioli, E., Torricelli, C., Davis, P. and Valacchi, G. (2007). "Cutaneous MMPs are differently modulated by environmental stressors in old and young mice." *Toxicol Lett.* 173(2): 73-79.
- Foster, W. M. and Freed, A. N. (1999). "Regional clearance of solute from peripheral airway epithelia: recovery after sublobar exposure to ozone." *J Appl Physiol* (1985). 86(2): 641-646.
- Foucaud, L., Bennisroune, A., Klestadt, D., Laval-Gilly, P. and Falla, J. (2006). "Oxidative stress induction by short time exposure to ozone on THP-1 cells." *Toxicol in vitro.* 20(1): 101-108.
- Frampton, M. W., Pryor, W. A., Cueto, R., Cox, C., Morrow, P. E. and Utell, M. J. (1999). "Aldehydes (nonanal and hexanal) in rat and human bronchoalveolar lavage fluid after ozone exposure." *Health Effects Institute: 1-15; discussion 17-18.*
- Francis, M., Groves, A. M., Sun, R., Cervelli, J. A., Choi, H., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2017). "Editor's highlight: CCR2 regulates inflammatory cell accumulation in the lung and tissue injury following ozone exposure." *Toxicol. Sci.* 155(2): 474-484.
- Francis, M., Sun, R., Cervelli, J. A., Choi, H., Mandal, M., Abramova, E. V., Gow, A. J., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2017). "Editor's highlight: role of spleen-derived macrophages in ozone-induced lung inflammation and injury." *Toxicol. Sci.* 155(1): 182-195.
- Franze, T., Weller, M. G., Niessner, R. and Poschl, U. (2005). "Protein nitration by polluted air." *Environ Sci Technol.* 39(6): 1673-1678.
- Freed, A. N., Cueto, R. and Pryor, W. A. (1999). "Antioxidant transport modulates peripheral airway reactivity and inflammation during ozone exposure." *J Appl Physiol.* 87(5): 1595-1603.
- Fryer, A. D., Jacoby, D. B. and Wicher, S. A. (2017). "Protective Role of Eosinophils and TNF α after Ozone Inhalation." *Biol. Sex Differ.*(191): 1-41.
- Fuentes, N., Roy, A., Mishra, V., Cabello, N. and Silveyra, P. (2018). "Sex-specific microRNA expression networks in an acute mouse model of ozone-induced lung inflammation." *Inhal. Toxicol.* 9(1): 18.
- Funabashi, H., Shima, M., Kuwaki, T., Hiroshima, K. and Kuriyama, T. (2004). "Effects of repeated ozone exposure on pulmonary function and bronchial responsiveness in mice sensitized with ovalbumin." *Toxicology.* 204(1): 75-83.
- Gómez-Crisóstomo, N. P., Rodríguez Martínez, E. and Rivas-Arancibia, S. (2014). "Oxidative stress activates the transcription factors FoxO 1a and FoxO 3a in the hippocampus of rats exposed to low doses of ozone." *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014: 805764.
- Gabehart, K., Correll, K. A., Loader, J. E., White, C. W. and Dakhama, A. (2015). "The lung response to ozone is determined by age and is partially dependent on toll-Like receptor 4." *Respir. Res.* 16(1): 117.
- Gabehart, K., Correll, K. A., Yang, J., Collins, M. L., Loader, J. E., Leach, S., White, C. W. and Dakhama, A. (2014). "Transcriptome profiling of the newborn mouse lung response to acute ozone exposure." *Toxicol. Sci.* 138(1): 175-190.

- Gackiere, F., Saliba, L., Baude, A., Bosler, O. and Strube, C. (2011). "Ozone inhalation activates stress-responsive regions of the CNS." *Journal of neurochemistry* 117(6): 961-972.
- Garantziotis, S., Li, Z., Potts, E. N., Kimata, K., Zhuo, L., Morgan, D. L., Savani, R. C., Noble, P. W., Foster, W. M., Schwartz, D. A. and Hollingsworth, J. W. (2009). "Hyaluronan mediates ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice." *J Biol Chem.* 284(17): 11309-11317.
- Garantziotis, S., Li, Z., Potts, E. N., Lindsey, J. Y., Stober, V. P., Polosukhin, V. V., Blackwell, T. S., Schwartz, D. A., Foster, W. M. and Hollingsworth, J. W. (2010). "TLR4 is necessary for hyaluronan-mediated airway hyperresponsiveness after ozone inhalation." *Am J Respir Crit Care Med.* 181(7): 666-675.
- Ghio, A. J., Soukup, J. M., Dailey, L. A., Richards, J. H., Duncan, K. E. and Lehmann, J. (2014). "Iron decreases biological effects of ozone exposure." *Inhal. Toxicol.* 26(7): 391-399.
- Gohil, K., Cross, C. E. and Last, J. A. (2003). "Ozone-induced disruptions of lung transcriptomes." *Biochem Biophys Res Commun.* 305(3): 719-728.
- Goldsmith, C. A., Ning, Y., Qin, G., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G. G., Catalano, P. J. and Kobzik, L. (2002). "Combined air pollution particle and ozone exposure increases airway responsiveness in mice." *Inhal Toxicol.* 14(4): 325-347.
- Gonzalez-Guevara, E., Carlos Martinez-Lazcano, J., Custodio, V., Hernandez-Ceron, M., Rubio, C. and Paz, C. (2014). "Exposure to ozone induces a systemic inflammatory response: possible source of the neurological alterations induced by this gas." *Inhal. Toxicol.* 26(8): 485-491.
- González-Piña, R. and Alfaro-Rodríguez, A. (2003). "Ozone exposure alters 5-hydroxy-indole-acetic acid contents in dialysates from dorsal raphe and medial preoptic area in freely moving rats. Relationships with simultaneous sleep disturbances." *Chem. Biol. Interact.* 146(2): 147-156.
- Gonzalez-Pina, R., Escalante-Membrillo, C., Alfaro-Rodríguez, A. and Gonzalez-Maciél, A. (2008). "Prenatal exposure to ozone disrupts cerebellar monoamine contents in newborn rats." *Neurochem Res.* 33(5): 912-918.
- Gordon, C. J., Jarema, K. A., Lehmann, J. R., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Schmid, J. E., Ward, W. O., Kodavanti, U. P., Nyska, A. and Macphail, R. C. (2013). "Susceptibility of adult and senescent Brown Norway rats to repeated ozone exposure: an assessment of behavior, serum biochemistry and cardiopulmonary function." *Inhal. Toxicol.* 25(3): 141-159.
- Gordon, C. J., Johnstone, A. F., Aydin, C., Phillips, P. M., Macphail, R. C., Kodavanti, U. P., Ledbetter, A. D. and Jarema, K. A. (2014). "Episodic ozone exposure in adult and senescent Brown Norway rats: acute and delayed effect on heart rate, core temperature and motor activity." *Inhal. Toxicol.* 26(7): 380-390.
- Gordon, C. J., Phillips, P. M., Beasley, T. E., Ledbetter, A., Aydin, C., Snow, S. J., Kodavanti, U. P. and Johnstone, A. F. (2016). "Pulmonary sensitivity to ozone exposure in sedentary versus chronically trained, female rats." *Inhal. Toxicol.* 28(7): 293-302.
- Gordon, C. J., Phillips, P. M., Johnstone, A. F. M., Beasley, T. E., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Snow, S. J. and Kodavanti, U. P. (2016). "Effect of high-fructose and high-fat diets on pulmonary sensitivity, motor activity, and body composition of brown Norway rats exposed to ozone." *Inhal. Toxicol.* 28(5): 203-215.
- Gordon, C. J., Phillips, P. M., Johnstone, A. F. M., Schmid, J., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A., Snow, S. J. and Kodavanti, U. P. (2017). "Effects of maternal high-fat diet and sedentary lifestyle on susceptibility of adult offspring to ozone exposure in rats." *Inhal. Toxicol.* 29(6): 239-254.
- Gordon, C. J., Phillips, P. M., Ledbetter, A., Snow, S. J., Schladweiler, M. C., Johnstone, A. F. and Kodavanti, U. P. (2017). "Active vs. sedentary lifestyle from weaning to adulthood and susceptibility to ozone in rats." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 312(1): L100-L109.

- Graham, R. M., Friedman, M. and Hoyle, G. W. (2001). "Sensory nerves promote ozone-induced lung inflammation in mice." *Am J Respir Crit Care Med.* 164(2): 307-313.
- Groves, A. M., Gow, A. J., Massa, C. B., Hall, L., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2013). "Age-related increases in ozone-induced injury and altered pulmonary mechanics in mice with progressive lung inflammation." *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 305(8): L555-568.
- Groves, A. M., Gow, A. J., Massa, C. B., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2012). "Prolonged injury and altered lung function after ozone inhalation in mice with chronic lung inflammation." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 47(6): 776-783.
- Guerrero, A. L., Dorado-Martinez, C., Rodriguez, A., Pedroza-Rios, K., Borgonio-Perez, G. and Rivas-Arancibia, S. (1999). "Effects of vitamin E on ozone-induced memory deficits and lipid peroxidation in rats." *Neuroreport.* 10(8): 1689-1692.
- Guevara-Guzman, R., Arriaga, V., Kendrick, K. M., Bernal, C., Vega, X., Mercado-Gomez, O. F. and Rivas-Arancibia, S. (2009). "Estradiol prevents ozone-induced increases in brain lipid peroxidation and impaired social recognition memory in female rats." *Neuroscience.* 159(3): 940-950.
- Gunnison, A. F. and Hatch, G. E. (1999). "O₃-induced inflammation in pre-pregnant, pregnant, and lactating rats correlates with O₃ dose estimated by 18O." *Am J Physiol.* 276(2 Pt 1): L332-340.
- Gupta, S. K., Reinhart, P. G. and Bhalla, D. K. (1998). "Enhancement of fibronectin expression in rat lung by ozone and an inflammatory stimulus." *Am J Physiol.* 275(2 Pt 1): L330-335.
- Hamade, A. K. and Tankersley, C. G. (2009). "Interstrain variation in cardiac and respiratory adaptation to repeated ozone and particulate matter exposures." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 296(4): R1202-1215.
- Hamade, A. K., Misra, V., Rabold, R. and Tankersley, C. G. (2010). "Age-related changes in cardiac and respiratory adaptation to acute ozone and carbon black exposures: Interstrain variation in mice." *Inhal Toxicol.* 22(S2): 84-94.
- Hamade, A. K., Rabold, R. and Tankersley, C. G. (2008). "Adverse cardiovascular effects with acute particulate matter and ozone exposures: interstrain variation in mice." *Environ Health Perspect.* 116(8): 1033-1039.
- Han, S. G., Andrews, R., Gairola, C. G. and Bhalla, D. K. (2008). "Acute pulmonary effects of combined exposure to carbon nanotubes and ozone in mice." *Inhal Toxicol.* 20(4): 391-398.
- Han, S. G., Bhoopalan, V., Akinbiyi, T., Gairola, C. G. and Bhalla, D. K. (2011). "In utero tobacco smoke exposure alters pulmonary responses of newborn rats to ozone." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues.* 74(10): 668-677.
- Hansen, J. S., Nørgaard, A. W., Koponen, I. K., Sørli, J. B., Paidi, M. D., Hansen, S. W., Clausen, P. A., Nielsen, G. D., Wolkoff, P. and Larsen, S. T. (2016). "Limonene and its ozone-initiated reaction products attenuate allergic lung inflammation in mice." *J. Immunotoxicol.* 13(6): 793-803.
- Hansen, J. S., Nielsen, G. D., Sorli, J. B., Clausen, P. A., Wolkoff, P. and Larsen, S. T. (2013). "Adjuvant and inflammatory effects in mice after subchronic inhalation of allergen and ozone-initiated limonene reaction products." *J. Toxicol. Environ. Health A* 76(19): 1085-1095.
- Haque, R., Umstead, T. M., Freeman, W. M., Floros, J. and Phelps, D. S. (2009). "The impact of surfactant protein-A on ozone-induced changes in the mouse bronchoalveolar lavage proteome." *Proteome Sci.* 7: 12.
- Haque, R., Umstead, T. M., Ponnuru, P., Guo, X., Hawgood, S., Phelps, D. S. and Floros, J. (2007). "Role of surfactant protein-A (SP-A) in lung injury in response to acute ozone exposure of SP-A deficient mice." *Toxicol Appl Pharmacol.* 220(1): 72-82.

- Harkema, J. R., Hotchkiss, J. A., Barr, E. B., Bennett, C. B., Gallup, M., Lee, J. K. and Basbaum, C. (1999). "Long-lasting effects of chronic ozone exposure on rat nasal epithelium." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20(3): 517-529.
- Harkema, J. R., Hotchkiss, L. A., Vetter, N. A., Jackson-Humbles, D. N., Lewandowski, R. P. and Wagner, J. G. (2017). "Strain differences in a murine model of air pollutant-induced nonatopic asthma and rhinitis." *Toxicol. Pathol.* 45(1): 161-171.
- Hatch, G. E., Crissman, K., Schmid, J., Richards, J. E., Ward, W. O., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A. D. and Kodavanti, U. P. (2015). "Strain differences in antioxidants in rat models of cardiovascular disease exposed to ozone." *Inhal. Toxicol.* 27: 54-62.
- Henriquez, A. R., Snow, S. J., Schladweiler, M. C., Miller, C. N., Dye, J. A., Ledbetter, A. D., Richards, J. E., Hargrove, M. M., Williams, W. C. and Kodavanti, U. P. (2018). "Beta-2 adrenergic and glucocorticoid receptor agonists modulate ozone-induced pulmonary protein leakage and inflammation in healthy and adrenalectomized rats." *Toxicol. Sci.* 166(2): 288-305.
- Henriquez, A. R., Snow, S. J., Schladweiler, M. C., Miller, C. N., Dye, J. A., Ledbetter, A. D., Richards, J. E., Mauge-Lewis, K., McGee, M. A. and Kodavanti, U. P. (2017). "Adrenergic and glucocorticoid receptor antagonists reduce ozone-induced lung injury and inflammation." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 339: 161-171.
- Henriquez, A., House, J., Miller, D. B., Snow, S. J., Fisher, A., Ren, H., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A. D., Wright, F. and Kodavanti, U. P. (2017). "Adrenal-derived stress hormones modulate ozone-induced lung injury and inflammation." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 329: 249-258.
- Hernandez-Zimbron, L. F. and Rivas-Arancibia, S. (2015). "Oxidative stress caused by ozone exposure induces beta-amyloid 1-42 overproduction and mitochondrial accumulation by activating the amyloidogenic pathway." *Neuroscience* 304: 340-348.
- Herring, M. J., Putney, L. F., St George, J. A., Avdalovic, M. V., Schelegle, E. S., Miller, L. A. and Hyde, D. M. (2015). "Early life exposure to allergen and ozone results in altered development in adolescent rhesus macaque lungs." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 283(1): 35-41.
- Ho, C. Y. and Lee, L. Y. (1998). "Ozone enhances excitabilities of pulmonary C fibers to chemical and mechanical stimuli in anesthetized rats." *J Appl Physiol* (1985). 85(4): 1509-1515.
- Hoffer, E., Baum, Y., Tabak, A. and Frevert, C. (1999). "Adhesion molecules of blood polymorphonuclear leukocytes and alveolar macrophages in rats: modulation by exposure to ozone." *Hum Exp Toxicol.* 18(9): 547-551.
- Hollingsworth, J. W., Maruoka, S., Li, Z., Potts, E. N., Brass, D. M., Garantzotis, S., Fong, A., Foster, W. M. and Schwartz, D. A. (2007). "Ambient ozone primes pulmonary innate immunity in mice." *J Immunol.* 179(7): 4367-4375.
- Holze, C., Michaudel, C., Mackowiak, C., Haas, D. A., Benda, C., Hubel, P., Pennemann, F. L., Schnepf, D., Wettmarshausen, J., Braun, M., Leung, D. W., Amarasinghe, G. K., Perocchi, F., Staeheli, P., Ryffel, B. and Pichlmair, A. (2018). "Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway." *Nat. Immunol.* 19(2): 130-140.
- Hoogervorst, E. M., de Vries, A., Beems, R. B., van Oostrom, C. T., Wester, P. W., Vos, J. G., Bruins, W., Roodbergen, M., Cassee, F. R., Vijg, J., van Schooten, F. J. and van Steeg, H. (2003). "Combined oral benzo[a]pyrene and inhalatory ozone exposure have no effect on lung tumor development in DNA repair-deficient Xpa mice." *Carcinogenesis* 24(3): 613-619.
- Huffman, L. J., Beighley, C. M., Frazer, D. G., McKinney, W. G. and Porter, D. W. (2006). "Increased susceptibility of the lungs of hyperthyroid rats to oxidant injury: specificity of effects." *Toxicology.* 225(2-3): 119-127.

- Huffman, L. J., Judy, D. J., Brumbaugh, K., Frazer, D. G., Reynolds, J. S., McKinney, W. G. and Goldsmith, W. T. (2001). "Hyperthyroidism increases the risk of ozone-induced lung toxicity in rats." *Toxicol Appl Pharmacol.* 173(1): 18-26.
- Huffman, L. J., Prugh, D. J., Brumbaugh, K. and Ding, M. (2002). "Influence of hyperthyroidism on rat lung cytokine production and nuclear factor-kappaB activation following ozone exposure." *Inhal. Toxicol.* 14(11): 1161-1174.
- Hulo, S., Tiesset, H., Lancel, S., Edmé, J. L., Viollet, B., Sobaszek, A. and Nevière, R. (2011). "AMP-activated protein kinase deficiency reduces ozone-induced lung injury and oxidative stress in mice." *Respir. Res.* 12: 64.
- Hunter, D. D., Carrell-Jacks, L. A., Batchelor, T. P. and Dey, R. D. (2011). "Role of nerve growth factor in ozone-induced neural responses in early postnatal airway development." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 45(2): 359-365.
- Hyde, D. M., Miller, L. A., McDonald, R. J., Stovall, M. Y., Wong, V., Pinkerton, K. E., Wegner, C. D., Rothlein, R. and Plopper, C. G. (1999). "Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys." *Am J Physiol.* 277(6 Pt 1): L1190-1198.
- Igarashi, A., Iijima, H., Tamura, G. and Shirato, K. (1998). "Tazanolast inhibits ozone-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs." *Am J Respir Crit Care Med.* 157(5 Pt 1): 1531-1535.
- Iijima, M. K. and Kobayashi, T. (2004). "Nasal allergy-like symptoms aggravated by ozone exposure in a concentration-dependent manner in guinea pigs." *Toxicology.* 199(1): 73-83.
- Iijima, M. K., Kobayashi, T., Kamada, H. and Shimojo, N. (2001). "Exposure to ozone aggravates nasal allergy-like symptoms in guinea pigs." *Toxicol Lett.* 123(1): 77-85.
- Illing, J. W., Miller, F. J. and Gardner, D. E. (1980). "Decreased resistance to infection in exercised mice exposed to NO₂ and O₃." *J. Toxicol. Environ. Health* 6(4): 843-851.
- Inoue, H., Aizawa, H., Nakano, H., Matsumoto, K., Kuwano, K., Nadel, J. A. and Hara, N. (2000). "Nitric oxide synthase inhibitors attenuate ozone-induced airway inflammation in guinea pigs. Possible role of interleukin-8." *Am J Respir Crit Care Med.* 161(1): 249-256.
- Inoue, K., Takano, H., Kaewamatawong, T., Shimada, A., Suzuki, J., Yanagisawa, R., Tasaka, S., Ishizaka, A. and Satoh, M. (2008). "Role of metallothionein in lung inflammation induced by ozone exposure in mice." *Free Radic Biol Med.* 45(12): 1714-1722.
- Ishi, Y., Shirato, M., Nomura, A., Sakamoto, T., Uchida, Y., Ohtsuka, M., Sagai, M. and Hasegawa, S. (1998). "Cloning of rat eotaxin: ozone inhalation increases mRNA and protein expression in lungs of brown Norway rats." *Am J Physiol.* 274(1 Pt 1): L171-176.
- Ishii, Y., Hashimoto, K., Hirano, K., Morishima, Y., Mochizuki, M., Masuyama, K., Nomura, A., Sakamoto, T., Uchida, Y., Sagai, M. and Sekizawa, K. (2000). "Ebselen decreases ozone-induced pulmonary inflammation in rats." *Lung.* 178(4): 225-234.
- Ishii, Y., Hirano, K., Morishima, Y., Masuyama, K., Goto, Y., Nomura, A., Sakamoto, T., Uchida, Y., Sagai, M. and Sekizawa, K. (2000). "Early molecular and cellular events of oxidant-induced pulmonary fibrosis in rats." *Toxicol Appl Pharmacol.* 167(3): 173-181.
- Ito, K., Inoue, S., Hiraku, Y. and Kawanishi, S. (2005). "Mechanism of site-specific DNA damage induced by ozone." *Mutat Res.* 585(1-2): 60-70.
- Iwasaki, T., Takahashi, M., Saito, H. and Arito, H. (1998). "Adaptation of extrapulmonary responses to ozone exposure in conscious rats." *Ind Health.* 36(1): 57-60.
- Jang, A. S., Choi, I. S., Koh, Y. I., Park, C. S. and Lee, J. S. (2002). "The relationship between alveolar epithelial proliferation and airway obstruction after ozone exposure." *Allergy.* 57(8): 737-740.

- Jang, A. S., Choi, I. S., Lee, J. H., Park, C. S. and Park, C. S. (2006). "Prolonged ozone exposure in an allergic airway disease model: adaptation of airway responsiveness and airway remodeling." *Respir Res.* 7: 24.
- Jang, A. S., Choi, I. S., Yang, S. Y., Kim, Y. G., Lee, J. H., Park, S. W. and Park, C. S. (2005). "Antioxidant responsiveness in BALB/c mice exposed to ozone." *Respiration.* 72(1): 79-84.
- Janic, B., Umstead, T. M., Phelps, D. S. and Floros, J. (2005). "Modulatory effects of ozone on THP-1 cells in response to SP-A stimulation." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288(2): L317-325.
- Jedlinska-Krakowska, M., Bomba, G., Jakubowski, K., Rotkiewicz, T., Jana, B. and Penkowski, A. (2006). "Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes morphology in rats." *J Reprod Dev.* 52(2): 203-209.
- Jedlinska-Krakowska, M., Gizejewski, Z., Dietrich, G. J., Jakubowski, K., Glogowski, J. and Penkowski, A. (2006). "The effect of increased ozone concentrations in the air on selected aspects of rat reproduction." *Pol J Vet Sci.* 9(1): 11-16.
- Joad, J. P., Kott, K. S. and Bonham, A. C. (1998). "Exposing guinea pigs to ozone for 1 wk enhances responsiveness of rapidly adapting receptors." *J Appl Physiol* (1985). 84(4): 1190-1197.
- Joad, J. P., Kott, K. S., Bric, J. M., Peake, J. L., Plopper, C. G., Schelegle, E. S., Gershwin, L. J. and Pinkerton, K. E. (2006). "Structural and functional localization of airway effects from episodic exposure of infant monkeys to allergen and/or ozone." *Toxicol Appl Pharmacol.* 214(3): 237-243.
- Johansson, E., Wesselkamper, S. C., Shertzer, H. G., Leikauf, G. D., Dalton, T. P. and Chen, Y. (2010). "Glutathione deficient C57BL/6J mice are not sensitized to ozone-induced lung injury." *Biochem Biophys Res Commun.* 396(2): 407-412.
- Johnston, C. J., Finkelstein, J. N., Oberdorster, G., Reynolds, S. D. and Stripp, B. R. (1999). "Clara cell secretory protein-deficient mice differ from wild-type mice in inflammatory chemokine expression to oxygen and ozone, but not to endotoxin." *Exp Lung Res.* 25(1): 7-21.
- Johnston, C. J., Holm, B. A. and Finkelstein, J. N. (2004). "Differential proinflammatory cytokine responses of the lung to ozone and lipopolysaccharide exposure during postnatal development." *Exp. Lung Res.* 30(7): 599-614.
- Johnston, C. J., Holm, B. A. and Finkelstein, J. N. (2005). "Sequential exposures to ozone and lipopolysaccharide in postnatal lung enhance or inhibit cytokine responses." *Exp. Lung Res.* 31(4): 431-447.
- Johnston, C. J., Holm, B. A., Gelein, R. and Finkelstein, J. N. (2006). "Postnatal lung development: immediate-early gene responses post ozone and LPS exposure." *Inhal Toxicol.* 18(11): 875-883.
- Johnston, C. J., Oberdorster, G. and Finkelstein, J. N. (2001). "Recovery from oxidant-mediated lung injury: response of metallothionein, MIP-2, and MCP-1 to nitrogen dioxide, oxygen, and ozone exposures." *Inhal Toxicol.* 13(8): 689-702.
- Johnston, C. J., Oberdorster, G., Gelein, R. and Finkelstein, J. N. (2000). "Newborn mice differ from adult mice in chemokine and cytokine expression to ozone, but not to endotoxin." *Inhal Toxicol.* 12(3): 205-224.
- Johnston, C. J., Oberdorster, G., Gelein, R. and Finkelstein, J. N. (2002). "Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses." *Exp Lung Res.* 28(6): 419-433.
- Johnston, C. J., Reed, C. K., Avissar, N. E., Gelein, R. and Finkelstein, J. N. (2000). "Antioxidant and inflammatory response after acute nitrogen dioxide and ozone exposures in C57Bl/6 mice." *Inhal Toxicol.* 12(3): 187-203.
- Johnston, C. J., Stripp, B. R., Reynolds, S. D., Avissar, N. E., Reed, C. K. and Finkelstein, J. N. (1999). "Inflammatory and antioxidant gene expression in C57BL/6J mice after lethal and sublethal ozone exposures." *Exp Lung Res.* 25(1): 81-97.
- Johnston, R. A., Mizgerd, J. P. and Shore, S. A. (2005). "CXCR2 is essential for maximal neutrophil recruitment and methacholine responsiveness after ozone exposure." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288(1):

L61-L67.

- Johnston, R. A., Mizgerd, J. P., Flynt, L., Quinton, L. J., Williams, E. S. and Shore, S. A. (2007). "Type I interleukin-1 receptor is required for pulmonary responses to subacute ozone exposure in mice." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 37(4): 477-484.
- Johnston, R. A., Schwartzman, I. N., Flynt, L. and Shore, S. A. (2005). "Role of interleukin-6 in murine airway responses to ozone." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288(2): L390-397.
- Johnston, R. A., Theman, T. A. and Shore, S. A. (2006). "Augmented responses to ozone in obese carboxypeptidase E-deficient mice." *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 290(1): R126-133.
- Johnston, R. A., Theman, T. A., Lu, F. L., Terry, R. D., Williams, E. S. and Shore, S. A. (2008). "Diet-induced obesity causes innate airway hyperresponsiveness to methacholine and enhances ozone-induced pulmonary inflammation." *J Appl Physiol* (1985). 104(6): 1727-1735.
- Johnston, R. A., Theman, T. A., Terry, R. D., Williams, E. S. and Shore, S. A. (2007). "Pulmonary responses to acute ozone exposure in fasted mice: effect of leptin administration." *J Appl Physiol.* 102(1): 149-156.
- Johnston, R. A., Zhu, M., Hernandez, C. B., Williams, E. S. and Shore, S. A. (2010). "Onset of obesity in carboxypeptidase E-deficient mice and effect on airway responsiveness and pulmonary responses to ozone." *J Appl Physiol.* 108(6): 1812-1819.
- Jorge, S. A., Menck, C. F., Sies, H., Osborne, M. R., Phillips, D. H., Sarasin, A. and Sary, A. (2002). "Mutagenic fingerprint of ozone in human cells." *DNA Repair (Amst).* 1(5): 369-378.
- Kadiiska, M. B., Hatch, G. E., Nyska, A., Jones, D. P., Hensley, K., Stocker, R., George, M. M., Van Thiel, D. H., Stadler, K., Barrett, J. C. and Mason, R. P. (2011). "Biomarkers of Oxidative Stress Study IV: ozone exposure of rats and its effect on antioxidants in plasma and bronchoalveolar lavage fluid." *Free Radic Biol Med.* 51(9): 1636-1642.
- Kafoury, R. M. and Kelley, J. (2005). "Ozone enhances diesel exhaust particles (DEP)-induced interleukin-8 (IL-8) gene expression in human airway epithelial cells through activation of nuclear factors- kappaB (NF-kappaB) and IL-6 (NF-IL6)." *Int J Environ Res Public Health.* 2(3-4): 403-410.
- Kajekar, R., Pieczarka, E. M., Smiley-Jewell, S. M., Schelegle, E. S., Fanucchi, M. V. and Plopper, C. G. (2007). "Early postnatal exposure to allergen and ozone leads to hyperinnervation of the pulmonary epithelium." *Respir Physiol Neurobiol.* 155(1): 55-63.
- Kasahara, D. I., Kim, H. Y., Williams, A. S., Verboon, N. G., Tran, J., Si, H., Wurmbrand, A. P., Jastrab, J., Hug, C., Umetsu, D. T. and Shore, S. A. (2012). "Pulmonary inflammation induced by subacute ozone is augmented in adiponectin-deficient mice: role of IL-17A." *J. Immunol.* 188(9): 4558-4567.
- Kasahara, D. I., Kim, H., Mathews, J. A., Verboon, N. G., Williams, A. S., Wurmbrand, A. P., Ninin, F. M. C., Neto, F. L., Benedito, L. A. P., Hug, C., Umetsu, D. T. and Shore, S. A. (2014). "Pivotal role of IL-6 in the hyperinflammatory responses to subacute ozone in adiponectin-deficient mice." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 306(6): L508-L520.
- Kasahara, D. I., Mathews, J. A., Park, C. Y., Cho, Y., Hunt, G., Wurmbrand, A. P., Liao, J. K. and Shore, S. A. (2015). "ROCK insufficiency attenuates ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 309(7): L736-L746.
- Kasahara, D. I., Williams, A. S., Benedito, L. A., Ranscht, B., Kobzik, L., Hug, C. and Shore, S. A. (2013). "Role of the adiponectin binding protein, T-cadherin (cdh13), in pulmonary responses to subacute ozone." *PLoS One* 8(6): e65829.
- Katre, A., Ballinger, C., Akhter, H., Fanucchi, M., Kim, D. K., Postlethwait, E. and Liu, R. M. (2011). "Increased transforming growth factor beta 1 expression mediates ozone-induced airway fibrosis in mice." *Inhal*

- Toxicol. 23(8): 486-494.
- Kenyon, N. J., Last, M. S., Eiserich, J. P., Morrissey, B. M., Temple, L. M. and Last, J. A. (2006). "Differentiation of the roles of NO from airway epithelium and inflammatory cells in ozone-induced lung inflammation." *Toxicol Appl Pharmacol.* 215(3): 250-259.
- Kenyon, N. J., van der Vliet, A., Schock, B. C., Okamoto, T., McGrew, G. M. and Last, J. A. (2002). "Susceptibility to ozone-induced acute lung injury in iNOS-deficient mice." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 282(3): L540-545.
- Kierstein, S., Krytska, K., Sharma, S., Amrani, Y., Salmon, M., Panettieri, R. A., Jr., Zangrilli, J. and Haczku, A. (2008). "Ozone inhalation induces exacerbation of eosinophilic airway inflammation and hyperresponsiveness in allergen-sensitized mice." *Allergy.* 63(4): 438-446.
- Kim, M. Y. and Cho, M. H. (2009). "Tumorigenesis in B6C3F1 mice exposed to ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dietary dibutyl phthalate." *Toxicol Ind Health.* 25(3): 189-195.
- Kim, M. Y. and Cho, M. Y. (2009). "Toxicity and carcinogenicity of ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dibutyl phthalate in B6C3F1 mice for 16 and 32 weeks." *Biomed Environ Sci.* 22(3): 216-222.
- Kim, M. Y., Kim, H. W., Park, J. H., Kim, J. S., Jin, H., Moon, S. H., Eu, K. J., Cho, H. S., Kang, G., Kim, Y. S., Kim, Y. C., Kim, H. Y., Lee, K. H. and Cho, M. H. (2004). "Molecular analysis of hprt mutation in B6C3F1 mice exposed to ozone alone and combined treatment of 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and/or dibutyl phthalate for 32 and 52 weeks." *J Vet Sci.* 5(4): 379-385.
- Kim, M. Y., Son, J. W., Cho, M. H., Choi, C. S., Chae, C. H. and Lee, M. H. (2001). "Oviductal carcinoma in B6C3F1 female mice exposed to 0.5 ppm ozone." *Vet Hum Toxicol.* 43(6): 370-372.
- King, D. P., Hyde, D. M., Jackson, K. A., Novosad, D. M., Ellis, T. N., Putney, L., Stovall, M. Y., Van Winkle, L. S., Beaman, B. L. and Ferrick, D. A. (1999). "Cutting edge: protective response to pulmonary injury requires gamma delta T lymphocytes." *J. Immunol.* 162(9): 5033-5036.
- Kirschvink, N., Fievez, L., Bureau, F., Degand, G., Maghuin-Rogister, G., Smith, N., Art, T. and Lekeux, P. (2002). "Adaptation to multiday ozone exposure is associated with a sustained increase of bronchoalveolar uric acid." *Free Radic Res.* 36(1): 23-32.
- Kleeberger, S. R., Longphre, M. and Tankersley, C. G. (1999). "Mechanisms of response to ozone exposure: the role of mast cells in mice." *Health Effects Institute:* 1-30; discussion 31-36.
- Kleeberger, S. R., Ohtsuka, Y., Zhang, L. Y. and Longphre, M. (2001). "Airway responses to chronic ozone exposure are partially mediated through mast cells." *J Appl Physiol* (1985). 90(2): 713-723.
- Kleeberger, S. R., Reddy, S. P., Zhang, L. Y., Cho, H. Y. and Jedlicka, A. E. (2001). "Toll-like receptor 4 mediates ozone-induced murine lung hyperpermeability via inducible nitric oxide synthase." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 280(2): L326-333.
- Kleeberger, S. R., Reddy, S., Zhang, L. Y. and Jedlicka, A. E. (2000). "Genetic susceptibility to ozone-induced lung hyperpermeability: role of toll-like receptor 4." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 22(5): 620-627.
- Kleinman, M. T. and Phalen, R. F. (2006). "Toxicological interactions in the respiratory system after inhalation of ozone and sulfuric acid aerosol mixtures." *Inhal Toxicol.* 18(4): 295-303.
- Kleinman, M. T., Bufalino, C., Rasmussen, R., Hyde, D., Bhalla, D. K. and Mautz, W. J. (2000). "Toxicity of chemical components of ambient fine particulate matter (PM 2.5) inhaled by aged rats." *J Appl Toxicol.* 20(5): 357-364.
- Kleinman, M. T., Mautz, W. J. and Bjarnason, S. (1999). "Adaptive and non-adaptive responses in rats exposed to ozone, alone and in mixtures, with acidic aerosols." *Inhal Toxicol.* 11(3): 249-264.

- Klestadt, D., Laval-Gilly, P., Foucaud, L. and Falla, J. (2005). "Influences of ozone exposure upon macrophage responsivity to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine: mobility and metabolic changes." *Toxicol in vitro*. 19(2): 199-206.
- Kligerman, A. D., Mottus, K. and Erexson, G. L. (1995). "Cytogenetic analyses of the *in vitro* and *in vivo* responses of murine cells to peroxyacetyl nitrate (PAN)." *Mutat Res*. 341(3): 199-206.
- Kobzik, L., Goldsmith, C. A., Ning, Y. Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G. G. and Catalano, P. J. (2001). "Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice." *Health Effects Institute*: 5-29; discussion 31-28.
- Kodavanti, U. P., Ledbetter, A. D., Thomas, R. F., Richards, J. E., Ward, W. O., Schladweiler, M. C. and Costa, D. L. (2015). "Variability in ozone-induced pulmonary injury and inflammation in healthy and cardiovascular-compromised rat models." *Inhal. Toxicol*. 27: 39-53.
- Kodavanti, U. P., Thomas, R., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Shannahan, J. H., Wallenborn, J. G., Lund, A. K., Campen, M. J., Butler, E. O., Gottipolu, R. R., Nyska, A., Richards, J. E., Andrews, D., Jaskot, R. H., Mckee, J., Kotha, S. R., Patel, R. B. and Parianandi, N. L. (2011). "Vascular and cardiac impairments in rats Inhaling ozone and diesel exhaust particles." *Environ Health Perspect*. 119(3): 312-318.
- Koike, E. and Kobayashi, T. (2004). "Ozone exposure enhances antigen-presenting activity of interstitial lung cells in rats." *Toxicology*. 196(3): 217-227.
- Koike, E., Kobayashi, T. and Shimojo, N. (2001). "Ozone exposure enhances expression of cell-surface molecules associated with antigen-presenting activity on bronchoalveolar lavage cells in rats." *Toxicol Sci*. 63(1): 115-124.
- Koike, E., Kobayashi, T., Murakami, M., McWilliam, A. S. and Holt, P. G. (1999). "Mechanisms of ozone-induced inhibitory effect of bronchoalveolar lavage fluid on alveolar macrophage-mediated immunosuppressive activity in rats." *J Leukoc Biol*. 66(1): 75-82.
- Koike, E., Kobayashi, T., Nelson, D. J., McWilliam, A. S. and Holt, P. G. (1998). "Effect of ozone exposure on alveolar macrophage-mediated immunosuppressive activity in rats." *Toxicol Sci*. 41(2): 217-223.
- Koike, E., Watanabe, H. and Kobayashi, T. (2004). "Exposure to ozone enhances antigen-presenting activity concentration dependently in rats." *Toxicology*. 197(1): 37-46.
- Kooter, I. M., Pennings, J. L., Fokkens, P. H., Leseman, D. L., Boere, A. J., Gerlofs-Nijland, M. E., Cassee, F. R., Schalk, J. A., Orzechowski, T. J., Schaap, M. M., Breit, T. M., Dormans, J. A., van Oostrom, C. T., de Vries, A. and van Steeg, H. (2007). "Ozone induces clear cellular and molecular responses in the mouse lung independently of the transcription-coupled repair status." *J Appl Physiol*. 102(3): 1185-1192.
- Kruyssen, A., Feron, V. J., Immel, H. R., Spit, B. J. and van Esch, G. J. (1977). "Short-term inhalation toxicity studies with peroxyacetyl nitrate in rats." *Toxicology* 8(2): 231-249.
- Kumagai, K., Lewandowski, R. P., Jackson-Humbles, D. N., Buglak, N., Li, N., White, K., Van Dyken, S. J., Wagner, J. G. and Harkema, J. R. (2017). "Innate lymphoid cells mediate pulmonary eosinophilic inflammation, airway mucous cell metaplasia, and type 2 immunity in mice exposed to ozone." *Toxicol. Pathol*. 45(6): 692-704.
- Kumagai, K., Lewandowski, R., Jackson-Humbles, D. N., Li, N., Van Dyken, S. J., Wagner, J. G. and Harkema, J. R. (2016). "Ozone-induced nasal type 2 immunity in mice is dependent on innate lymphoid cells." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 54(6): 782-791.
- Kumarathasan, P., Blais, E., Goegan, P., Yagminas, A., Guenette, J., Adamson, I. Y., Crapo, J. D., Mason, R. J. and Vincent, R. (2005). "90-day repeated inhalation exposure of surfactant Protein-C/tumor necrosis factor-alpha, (SP-C/TNF-alpha) transgenic mice to air pollutants." *Int J Toxicol*. 24(1): 59-67.
- Kumarathasan, P., Blais, E., Saravanamuthu, A., Bielecki, A., Mukherjee, B., Bjarnason, S., Guénette, J., Goegan, P. and Vincent, R. (2015). "Nitritative stress, oxidative stress and plasma endothelin levels after inhalation of particulate matter and ozone." *Part. Fibre Toxicol*. 12(1): 28.

- Kummarapurugu, A. B., Fischer, B. M., Zheng, S., Milne, G. L., Ghio, A. J., Potts-Kant, E. N., Foster, W. M., Soderblom, E. J., Dubois, L. G., Moseley, M. A., Thompson, J. W. and Voynow, J. A. (2013). "NADPH: quinone oxidoreductase 1 regulates host susceptibility to ozone via isoprostane generation." *J. Biol. Chem.* 288(7): 4681-4691.
- Kurhanewicz, N., McIntosh-Kastrinsky, R., Tong, H., Walsh, L., Farraj, A. and Hazari, M. S. (2014). "Ozone co-exposure modifies cardiac responses to fine and ultrafine ambient particulate matter in mice: Concordance of electrocardiogram and mechanical responses." *Part. Fibre Toxicol.* 11(54): 54.
- Larsen, S. T., Matsubara, S., Mcconville, G., Poulsen, S. S. and Gelfand, E. W. (2010). "Ozone increases airway hyperreactivity and mucus hyperproduction in mice previously exposed to allergen." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues.* 73(11): 738-747.
- Larson, S. D., Schelegle, E. S., Walby, W. F., Gershwin, L. J., Fanuccihi, M. V., Evans, M. J., Joad, J. P., Tarkington, B. K., Hyde, D. M. and Plopper, C. G. (2004). "Postnatal remodeling of the neural components of the epithelial-mesenchymal trophic unit in the proximal airways of infant rhesus monkeys exposed to ozone and allergen." *Toxicol Appl Pharmacol.* 194(3): 211-220.
- Laskin, D. L., Fakhrzadeh, L., Heck, D. E., Gerecke, D. and Laskin, J. D. (2002). "Upregulation of phosphoinositide 3-kinase and protein kinase B in alveolar macrophages following ozone inhalation. Role of NF-kappaB and STAT-1 in ozone-induced nitric oxide production and toxicity." *Mol Cell Biochem.* 234-235(1-2): 91-98.
- Laskin, D. L., Heck, D. E. and Laskin, J. D. (1998). "Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity." *Toxicol Lett.* 102-103: 289-293.
- Laskin, D. L., Sunil, V., Guo, Y., Heck, D. E. and Laskin, J. D. (1998). "Increased nitric oxide synthase in the lung after ozone inhalation is associated with activation of NF-kappa B." *Environ Health Perspect.* 106 Suppl 5: 1175-1178.
- Last, J. A., Gohil, K., Mathrani, V. C. and Kenyon, N. J. (2005). "Systemic responses to inhaled ozone in mice: cachexia and down-regulation of liver xenobiotic metabolizing genes." *Toxicol Appl Pharmacol.* 208(2): 117-126.
- Last, J. A., Ward, R., Temple, L. and Kenyon, N. J. (2004). "Ovalbumin-induced airway inflammation and fibrosis in mice also exposed to ozone." *Inhal Toxicol.* 16(1): 33-43.
- Lavnikova, N., Prokhorova, S., Lakhota, A. V., Gordon, R. and Laskin, D. L. (1998). "Distinct inflammatory responses of adherent vascular lung neutrophils to pulmonary irritants." *J Inflamm.* 48(2): 56-66.
- Lee, D., Wallis, C., Van Winkle, L. S. and Wexler, A. S. (2011). "Disruption of tracheobronchial airway growth following postnatal exposure to ozone and ultrafine particles." *Inhal. Toxicol.* 23(9): 520-531.
- Lee, M. G., Wheelock, A. M., Boland, B. and Plopper, C. G. (2008). "Long-term ozone exposure attenuates 1-nitronaphthalene-induced cytotoxicity in nasal mucosa." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 38(3): 300-309.
- Li, Z., Potts, E. N., Piantadosi, C. A., Foster, W. M. and Hollingsworth, J. W. (2010). "Hyaluronan fragments contribute to the ozone-primed immune response to lipopolysaccharide." *J Immunol.* 185(11): 6891-6898.
- Li, Z., Potts-Kant, E. N., Garantziotis, S., Foster, W. M. and Hollingsworth, J. W. (2011). "Hyaluronan signaling during ozone-induced lung injury requires TLR4, MyD88, and TIRAP." *PLoS One.* 6(11): e27137.
- Lim, Y., Phung, A. D., Corbacho, A. M., Aung, H. H., Maioli, E., Reznick, A. Z., Cross, C. E., Davis, P. A. and Valacchi, G. (2006). "Modulation of cutaneous wound healing by ozone: differences between young and aged mice." *Toxicol Lett.* 160(2): 127-134.
- Liu, C., Xiang, Y., Liu, H. J., Gao, G., Howard, S. T., Zhu, X. L. and Qin, X. Q. (2010). "Involvement of integrin beta4 in ozone stress-induced airway hyperresponsiveness." *Biochem Biophys Res Commun.* 397(2): 290-295.
- Long, N. C., Suh, J., Morrow, J. D., Schiestl, R. H., Murthy, G. G., Brain, J. D. and Frei, B. (2001). "Ozone causes lipid peroxidation but little antioxidant depletion in exercising and nonexercising hamsters." *J Appl Physiol* (1985). 91(4): 1694-1700.

- Longphre, M., Zhang, L., Harkema, J. R. and Kleeberger, S. R. (1999). "Ozone-induced pulmonary inflammation and epithelial proliferation are partially mediated by PAF." *J Appl Physiol* (1985). 86(1): 341-349.
- Lopez, I., Sanchez, I., Bizarro, P., Acevedo, S., Ustarroz, M. and Fortoul, T. (2008). "Ultrastructural alterations during embryonic rats' lung development caused by ozone." *J Electron Microsc (Tokyo)*. 57(1): 19-23.
- Lotriet, C. J., Oliver, D. W. and Venter, D. P. (2007). "The pharmacological effects of ozone on isolated guinea pig tracheal preparations." *Arch Toxicol*. 81(6): 433-440.
- Madden, M. C., Richards, J. H., Dailey, L. A., Hatch, G. E. and Ghio, A. J. (2000). "Effect of ozone on diesel exhaust particle toxicity in rat lung." *Toxicol Appl Pharmacol*. 168(2): 140-148.
- Malik, F., Cromar, K. R., Atkins, C. L., Price, R. E., Jackson, W. T., Siddiqui, S. R., Spencer, C. Y., Mitchell, N. C., Haque, I. U. and Johnston, R. A. (2017). "Chemokine (C-C Motif) Receptor-Like 2 is not essential for lung injury, lung inflammation, or airway hyperresponsiveness induced by acute exposure to ozone." *Physiol Rep* 5(24): e13545.
- Mango, G. W., Johnston, C. J., Reynolds, S. D., Finkelstein, J. N., Plopper, C. G. and Stripp, B. R. (1998). "Clara cell secretory protein deficiency increases oxidant stress response in conducting airways." *Am J Physiol*. 275(2 Pt 1): L348-356.
- Maniar-Hew, K., Postlethwait, E. M., Fanucchi, M. V., Ballinger, C. A., Evans, M. J., Harkema, J. R., Carey, S. A., McDonald, R. J., Bartolucci, A. A. and Miller, L. A. (2011). "Postnatal episodic ozone results in persistent attenuation of pulmonary and peripheral blood responses to LPS challenge." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 300(3): L462-471.
- Manzer, R., Wang, J., Nishina, K., McConville, G. and Mason, R. J. (2006). "Alveolar epithelial cells secrete chemokines in response to IL-1beta and lipopolysaccharide but not to ozone." *Am J Respir Cell Mol Biol*. 34(2): 158-166.
- Martinez-Campos, C., Lara-Padilla, E., Bobadilla-Lugo, R. A., Kross, R. D. and Villanueva, C. (2012). "Effects of exercise on oxidative stress in rats induced by ozone." *The Scientific World Journal* 2012(2012): 1-5.
- Martinez-Canabal, A., Angoa-Perez, M., Rugerio-Vargas, C., Borgonio-Perez, G. and Rivas-Arancibia, S. (2008). "Effect of growth hormone on Cyclooxygenase-2 expression in the hippocampus of rats chronically exposed to ozone." *Int J Neurosci*. 118(3): 455-469.
- Martrette, J. M., Thornton, S. N. and Trabalon, M. (2011). "Prolonged ozone exposure effects behaviour, hormones and respiratory muscles in young female rats." *Physiol Behav*. 103(3-4): 302-307.
- Mathews, J. A., Kasahara, D. I., Cho, Y., Bell, L. N., Gunst, P. R., Karoly, E. D. and Shore, S. A. (2017). "Effect of acute ozone exposure on the lung metabolomes of obese and lean mice." *PLoS One* 12(7): e0181017.
- Mathews, J. A., Kasahara, D. I., Ribeiro, L., Wurmbrand, A. P., Ninin, F. M. C. and Shore, S. A. (2015). "gamma delta T cells are required for M2 macrophage polarization and resolution of ozone-induced pulmonary inflammation in mice." *PLoS One* 10(7): e0131236.
- Mathews, J. A., Krishnamoorthy, N., Kasahara, D. I., Cho, Y., Wurmbrand, A. P., Ribeiro, L., Smith, D., Umetsu, D., Levy, B. D. and Shore, S. A. (2017). "IL-33 drives augmented responses to ozone in obese mice." *Environ. Health Perspect*. 125(2): 246-253.
- Mathews, J. A., Krishnamoorthy, N., Kasahara, D. I., Hutchinson, J., Cho, Y., Brand, J. D., Williams, A. S., Wurmbrand, A. P., Ribeiro, L., Cuttitta, F., Sunday, M. E., Levy, B. D. and Shore, S. A. (2018). "Augmented responses to ozone in obese mice require IL-17A and gastrin-releasing peptide." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 58(3): 341-351.
- Matsubara, S., Takeda, K., Jin, N., Okamoto, M., Matsuda, H., Shiraiishi, Y., Park, J. W., McConville, G., Joetham, A., O'Brien, R. L., Dakhama, A., Born, W. K. and Gelfand, E. W. (2009). "Vgamma1+ T cells and tumor necrosis factor-alpha in ozone-induced airway hyperresponsiveness." *Am J Respir Cell Mol Biol*. 40(4): 454-463.
- Matsumoto, K., Aizawa, H., Inoue, H., Koto, H., Nakano, H. and Hara, N. (1999). "Role of neutrophil elastase in ozone-induced airway responses in guinea-pigs." *Eur Respir J*. 14(5): 1088-1094.

- Mautz, W. J. (2003). "Exercising animal models in inhalation toxicology: interactions with ozone and formaldehyde." *Environ Res.* 92(1): 14-26.
- Mautz, W. J., Kleinman, M. T., Bhalla, D. K. and Phalen, R. F. (2001). "Respiratory tract responses to repeated inhalation of an oxidant and acid gas-particle air pollutant mixture." *Toxicol Sci.* 61(2): 331-341.
- McGraw, D. W., Forbes, S. L., Mak, J. C., Witte, D. P., Carrigan, P. E., Leikauf, G. D. and Liggett, S. B. (2000). "Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway epithelial cells decreases bronchoconstriction." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 279(2): L379-389.
- McIntosh-Kastrinsky, R., Diaz-Sanchez, D., Sexton, K. G., Jania, C. M., Zavala, J., Tilley, S. L., Jaspers, I., Gilmour, M. I., Devlin, R. B., Cascio, W. E. and Tong, H. (2013). "Photochemically altered air pollution mixtures and contractile parameters in isolated murine hearts before and after ischemia." *Environ. Health Perspect.* 121(11-12): 1344-1348.
- McKinney, W. J., Jaskot, R. H., Richards, J. H., Costa, D. L. and Dreher, K. L. (1998). "Cytokine mediation of ozone-induced pulmonary adaptation." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 18(5): 696-705.
- Michalec, L., Choudhury, B. K., Postlethwait, E., Wild, J. S., Alam, R., Lett-Brown, M. and Sur, S. (2002). "CCL7 and CXCL10 orchestrate oxidative stress-induced neutrophilic lung inflammation." *J. Immunol.* 168(2): 846-852.
- Michaude, C., Mackowiak, C., Maillet, I., Fauconnier, L., Akdis, C. A., Sokolowska, M., Dreher, A., Tan, H. T., Quesniaux, V. F., Ryffel, B. and Togbe, D. (2018). "Ozone exposure induces respiratory barrier biphasic injury and inflammation controlled by IL-33." *J Allergy Clin Immunol.* 142(3):942-958.
- Mikero, A. N., Cooper, T. K., Wang, G., Hu, S., Umstead, T. M., Phelps, D. S. and Floros, J. (2011). "Histopathologic evaluation of lung and extrapulmonary tissues show sex differences in *Klebsiella pneumoniae* - infected mice under different exposure conditions." *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 3(3): 176-190.
- Mikero, A. N., Gan, X., Umstead, T. M., Miller, L., Chinchilli, V. M., Phelps, D. S. and Floros, J. (2008). "Sex differences in the impact of ozone on survival and alveolar macrophage function of mice after *Klebsiella pneumoniae* infection." *Respir Res.* 9(1): 24.
- Mikero, A. N., Haque, R., Gan, X., Guo, X., Phelps, D. S. and Floros, J. (2008). "Ablation of SP-A has a negative impact on the susceptibility of mice to *Klebsiella pneumoniae* infection after ozone exposure: sex differences." *Respir Res.* 9: 77.
- Mikero, A. N., Umstead, T. M., Gan, X., Huang, W., Guo, X., Wang, G., Phelps, D. S. and Floros, J. (2008). "Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 294(1): L121-130.
- Miller, C. N., Dye, J. A., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C., Richards, J. H., Snow, S. J., Wood, C. E., Henriquez, A. R., Thompson, L. C., Farraj, A. K., Hazari, M. S. and Kodavanti, U. P. (2017). "Uterine artery flow and offspring growth in long-evans rats following maternal exposure to ozone during implantation." *Environ. Health Perspect.* 125(12): 127005.
- Miller, C. N., Dye, J. A., Schladweiler, M. C., Richards, J. H., Ledbetter, A. D., Stewart, E. J. and Kodavanti, U. P. (2018). "Acute inhalation of ozone induces DNA methylation of apelin in lungs of Long-Evans rats." 30(4-5): 178-186.
- Miller, C. N., Stewart, E. J., Snow, S. J., Williams, W. C., Richards, J. H., Thompson, L. C., Schladweiler, M. C., Farraj, A. K., Kodavanti, U. P. and Dye, J. A. (2019). "Ozone Exposure During Implantation Increases Serum Bioactivity in HTR-8/SVneo Trophoblasts." *Toxicol. Sci.* 168(2): 535-550.
- Miller, D. B., Karoly, E. D., Jones, J. C., Ward, W. O., Vallanat, B. D., Andrews, D. L., Schladweiler, M. C., Snow, S. J., Bass, V. L., Richards, J. E., Ghio, A. J., Cascio, W. E., Ledbetter, A. D. and Kodavanti, U. P. (2015). "Inhaled ozone (O₃)-induces changes in serum metabolomic and liver transcriptomic profiles in rats." *Toxicology and applied pharmacology* 286(2): 65-79.

- Miller, D. B., Snow, S. J., Henriquez, A., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A. D., Richards, J. E., Andrews, D. L. and Kodavanti, U. P. (2016). "Systemic metabolic derangement, pulmonary effects, and insulin insufficiency following subchronic ozone exposure in rats." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 306: 47-57.
- Miller, D. B., Snow, S. J., Schladweiler, M. C., Richards, J. E., Ghio, A. J., Ledbetter, A. D. and Kodavanti, U. P. (2016). "Acute ozone-induced pulmonary and systemic metabolic effects are diminished in adrenalectomized rats." *Toxicol. Sci.* 150(2): 312-322.
- Miller, L. A., Barnett, N. L., Sheppard, D. and Hyde, D. M. (2001). "Expression of the beta6 integrin subunit is associated with sites of neutrophil influx in lung epithelium." *J Histochem Cytochem.* 49(1): 41-48.
- Miller, L. A., Gerriets, J. E., Tyler, N. K., Abel, K., Schelegle, E. S., Plopper, C. G. and Hyde, D. M. (2009). "Ozone and allergen exposure during postnatal development alters the frequency and airway distribution of CD25+ cells in infant rhesus monkeys." *Toxicol Appl Pharmacol.* 236(1): 39-48.
- Mishra, V., DiAngelo, S. L. and Silveyra, P. (2016). "Sex-specific IL-6-associated signaling activation in ozone-induced lung inflammation." *Biol. Sex Differ.* 7: 16.
- Mokoena, M. L., Harvey, B. H., Oliver, D. W. and Brink, C. B. (2010). "Ozone modulates the effects of imipramine on immobility in the forced swim test, and nonspecific parameters of hippocampal oxidative stress in the rat." *Metab Brain Dis.* 25(2): 125-133.
- Mokoena, M. L., Harvey, B. H., Viljoen, F., Ellis, S. M. and Brink, C. B. (2015). "Ozone exposure of Flinders Sensitive Line rats is a rodent translational model of neurobiological oxidative stress with relevance for depression and antidepressant response." *Psychopharmacologia* 232(16): 2921-2938.
- Moore, B. D., Hyde, D., Miller, L., Wong, E., Frelinger, J. and Schelegle, E. S. (2012). "Allergen and ozone exacerbate serotonin-induced increases in airway smooth muscle contraction in a model of childhood asthma." *Respiration* 83(6): 529-542.
- Mumaw, C. L., Levesque, S., McGraw, C., Robertson, S., Lucas, S., Stafflinger, J. E., Campen, M. J., Hall, P., Norenberg, J. P., Anderson, T., Lund, A. K., McDonald, J. D., Ottens, A. K. and Block, M. L. (2016). "Microglial priming through the lung-brain axis: the role of air pollution-induced circulating factors." *FASEB J.* 30(5): 1880-1891.
- Muramatsu, R., Mochizuki, H., Arakawa, H., Tokuyama, K. and Morikawa, A. (2006). "Effect of inhaled histamine on airway epithelial cell swelling in ozone-exposed Guinea pigs." *Respiration; international review of thoracic diseases* 73(5): 673-679.
- Murphy, S. R., Oslund, K. L., Hyde, D. M., Miller, L. A., Van Winkle, L. S. and Schelegle, E. S. (2014). "Ozone-induced airway epithelial cell death, the neurokinin-1 receptor pathway, and the postnatal developing lung." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 307(6): L471-L481.
- Murphy, S. R., Schelegle, E. S., Edwards, P. C., Miller, L. A., Hyde, D. M. and Van Winkle, L. S. (2012). "Postnatal exposure history and airways oxidant stress responses in airway explants." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 47(6): 815-823.
- Murphy, S. R., Schelegle, E. S., Miller, L. A., Hyde, D. M. and Van Winkle, L. S. (2013). "Ozone exposure alters serotonin and serotonin receptor expression in the developing lung." *Toxicol. Sci.* 134(1): 168-179.
- Nadadur, S. S., Costa, D. L., Slade, R., Silbjoris, R. and Hatch, G. E. (2005). "Acute ozone-induced differential gene expression profiles in rat lung." *Environ. Health Perspect.* 113(12): 1717-1722.
- Nakano, H., Aizawa, H., Matsumoto, K., Fukuyama, S., Inoue, H. and Hara, N. (2000). "Cyclooxygenase-2 participates in the late phase of airway hyperresponsiveness after ozone exposure in guinea pigs." *Eur J Pharmacol.* 403(3): 267-75.
- Neuhaus-Steinmetz, U., Uffhausen, F., Herz, U. and Renz, H. (2000). "Priming of allergic immune responses by repeated ozone exposure in mice." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 23(2): 228-233.

- Nielsen, G. D., Hougaard, K. S., Larsen, S. T., Hammer, M., Wolkoff, P., Clausen, P. A., Wilkins, C. K. and Alarie, Y. (1999). "Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice." *Hum Exp Toxicol.* 18(6): 400-409.
- Nino-Cabrera, H. G., Colin-Barenque, L., Avila-Costa, M. R., Espinosa-Villanueva, J., Fortoul, T. I. and Rivas-Arancibia, S. (2002). "Differences between hippocampus and cerebral cortex in aged rats in an oxidative stress model." *Int J Neurosci.* 112(4): 373-381.
- Nishiyama, H., Ikeda, H., Kaneko, T., Fu, L., Kudo, M., Ito, T. and Okubo, T. (1998). "Neuropeptides mediate the ozone-induced increase in the permeability of the tracheal mucosa in guinea pigs." *Am J Physiol.* 275(2 Pt 1): L231-238.
- Nogami, H., Aizawa, H., Matsumoto, K., Nakano, H., Koto, H., Miyazaki, H., Hirose, T., Nishima, S. and Hara, N. (2000). "Neutrophil elastase inhibitor, ONO-5046 suppresses ozone-induced airway mucus hypersecretion in guinea pigs." *Eur J Pharmacol.* 390(1-2): 197-202.
- North, M. L., Amatullah, H., Khanna, N., Urch, B., Grasmann, H., Silverman, F. and Scott, J. A. (2011). "Augmentation of arginase 1 expression by exposure to air pollution exacerbates the airways hyperresponsiveness in murine models of asthma." *Respir Res.* 12: 19.
- Noviski, N., Brewer, J. P., Skornik, W. A., Galli, S. J., Drazen, J. M. and Martin, T. R. (1999). "Mast cell activation is not required for induction of airway hyperresponsiveness by ozone in mice." *J Appl Physiol* (1985). 86(1): 202-210.
- Ong, C. B., Kumagai, K., Brooks, P. T., Brandenberger, C., Lewandowski, R. P., Jackson-Humbles, D. N., Nault, R., Zacharewski, T. R., Wagner, J. G. and Harkema, J. R. (2016). "Ozone-induced type 2 immunity in nasal airways. Development and lymphoid cell dependence in mice." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 54(3): 331-340.
- Oslund, K. L., Hyde, D. M., Putney, L. F., Alfaro, M. F., Walby, W. F., Tyler, N. K. and Schelegle, E. S. (2008). "Activation of neurokinin-1 receptors during ozone inhalation contributes to epithelial injury and repair." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 39(3): 279-288.
- Oslund, K. L., Hyde, D. M., Putney, L. F., Alfaro, M. F., Walby, W. F., Tyler, N. K. and Schelegle, E. S. (2009). "Activation of calcitonin gene-related peptide receptor during ozone inhalation contributes to airway epithelial injury and repair." *Toxicol Pathol.* 37(6): 805-813.
- Oyarzun, M., Dussaubat, N. and Gonzalez, S. (2005). "Effect of 0.25 ppm ozone exposure on pulmonary damage induced by bleomycin." *Biol Res.* 38(4): 353-358.
- Paffett, M. L., Zychowski, K. E., Sheppard, L., Robertson, S., Weaver, J. M., Lucas, S. N. and Campen, M. J. (2015). "Ozone Inhalation Impairs Coronary Artery Dilation via Intracellular Oxidative Stress: Evidence for Serum-Borne Factors as Drivers of Systemic Toxicity." *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 146(2): 244-253.
- Page, C., Feng, F., Jin, Y., Duan, L., Yan, Z., Wang, S., Li, F., Liu, Y., Samet, J. M. and Wu, W. (2016). "Regulation of ozone-induced lung inflammation by the epidermal growth factor receptor in mice." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 31(12): 2016-2027.
- Paige, R. C., Royce, F. H., Plopper, C. G. and Buckpitt, A. R. (2000). "Long-term exposure to ozone increases acute pulmonary centriacinar injury by 1-nitronaphthalene: I. Region-specific enzyme activity." *J Pharmacol Exp Ther.* 295(3): 934-941.
- Paige, R. C., Wong, V. and Plopper, C. G. (2000). "Long-term exposure to ozone increases acute pulmonary centriacinar injury by 1-nitronaphthalene: II. Quantitative histopathology." *J Pharmacol Exp Ther.* 295(3): 942-950.

- Park, J. W., Taube, C., Swasey, C., Kodama, T., Joetham, A., Balhorn, A., Takeda, K., Miyahara, N., Allen, C. B., Dakhama, A., Kim, S. H., Dinarello, C. A. and Gelfand, E. W. (2004). "Interleukin-1 receptor antagonist attenuates airway hyperresponsiveness following exposure to ozone." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 30(6): 830-836.
- Perepu, R. S. P., Dostal, D. E., Garcia, C., Kennedy, R. H. and Sethi, R. (2012). "Cardiac dysfunction subsequent to chronic ozone exposure in rats." *Mol. Cell. Biochem.* 360(1-2): 339-345.
- Perepu, R. S., Garcia, C., Dostal, D. and Sethi, R. (2010). "Enhanced death signaling in ozone-exposed ischemic-reperfused hearts." *Mol Cell Biochem.* 336(1-2): 55-64.
- Pereyra-Munoz, N., Rugerio-Vargas, C., Angoa-Perez, M., Borgonio-Perez, G. and Rivas-Arancibia, S. (2006). "Oxidative damage in substantia nigra and striatum of rats chronically exposed to ozone." *J Chem Neuroanat.* 31(2): 114-123.
- Petruzzi, S., De Acetis, L., Chiarotti, F., Sorace, A. and Alleva, E. (1999). "Limited changes in handedness and morphine reactivity in CD-1 mice after pre- and postnatal ozone exposure." *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 59(2): 115-122.
- Pichavant, M., Goya, S., Meyer, E. H., Johnston, R. A., Kim, H. Y., Matangkasombut, P., Zhu, M., Iwakura, Y., Savage, P. B., DeKruyff, R. H., Shore, S. A. and Umetsu, D. T. (2008). "Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17." *J Exp Med.* 205(2): 385-393.
- Pinkerton, K. E., Weller, B. L., Menache, M. G. and Plopper, C. G. (1998). "Consequences of prolonged inhalation of ozone on F344/N rats: collaborative studies. Part XIII. A comparison of changes in the tracheobronchial epithelium and pulmonary acinus in male rats at 3 and 20 months." *Health Effects Institute:* 1-32; discussion 33-37.
- Plopper, C. G., Mango, G. W., Hatch, G. E., Wong, V. J., Toskala, E., Reynolds, S. D., Tarkington, B. K. and Stripp, B. R. (2006). "Elevation of susceptibility to ozone-induced acute tracheobronchial injury in transgenic mice deficient in Clara cell secretory protein." *Toxicol Appl Pharmacol.* 213(1): 74-85.
- Plopper, C. G., Smiley-Jewell, S. M., Miller, L. A., Fanucchi, M. V., Evans, M. J., Buckpitt, A. R., Avdalovic, M., Gershwin, L. J., Joad, J. P., Kajekar, R., Larson, S., Pinkerton, K. E., Van Winkle, L. S., Schelegle, E. S., Pieczarka, E. M., Wu, R. and Hyde, D. M. (2007). "Asthma/allergic airways disease: does postnatal exposure to environmental toxicants promote airway pathobiology?" *Toxicol Pathol.* 35(1): 97-110.
- Postlethwait, E. M., Cueto, R., Velsor, L. W. and Pryor, W. A. (1998). "O₃-induced formation of bioactive lipids: estimated surface concentrations and lining layer effects." *Am J Physiol.* 274(6 Pt 1): L1006-1016.
- Prokhorova, S., Patel, N. and Laskin, D. L. (1998). "Regulation of alveolar macrophage and type II cell DNA synthesis: effects of ozone inhalation." *Am. J. Physiol.* 275(6): L1200-1207.
- Prows, D. R., Hafertepen, A. P., Winterberg, A. V., Gibbons, W. J., Jr., Wesselkamper, S. C., Singer, J. B., Hill, A. E., Nadeau, J. H. and Leikauf, G. D. (2008). "Reciprocal congenic lines of mice capture the alq1 effect on acute lung injury survival time." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 38(1): 68-77.
- Pulfer, M. K., Taube, C., Gelfand, E. and Murphy, R. C. (2005). "Ozone exposure *in vivo* and formation of biologically active oxysterols in the lung." *J Pharmacol Exp Ther.* 312(1): 256-264.
- Ramot, Y., Kodavanti, U. P., Kissling, G. E., Ledbetter, A. D. and Nyska, A. (2015). "Clinical and pathological manifestations of cardiovascular disease in rat models: the influence of acute ozone exposure." *Inhal. Toxicol.* 27: 26-38.
- Razvi, S. S., Richards, J. B., Malik, F., Cromar, K. R., Price, R. E., Bell, C. S., Weng, T., Atkins, C. L., Spencer, C. Y., Cockerill, K. J., Alexander, A. L., Blackburn, M. R., Alcorn, J. L., Haque, I. U. and Johnston, R. A. (2015). "Resistin deficiency in mice has no effect on pulmonary responses induced by acute ozone exposure." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 309(10): L1174-L1185.
- Reinhart, P. G., Gupta, S. K. and Bhalla, D. K. (1999). "Attenuation of ozone-induced lung injury by interleukin-10." *Toxicol Lett.* 110(1-2): 35-42.
- Rivas-Arancibia, S., Dorado-Martinez, C., Borgonio-Perez, G., Hiriart-Urdanivia, M., Verdugo-Diaz, L., Duran-Vazquez, A., Colin-Baranque, L. and Avila-Costa, M. R. (2000). "Effects of taurine on ozone-induced

- memory deficits and lipid peroxidation levels in brains of young, mature, and old rats." *Environ Res.* 82(1): 7-17.
- Rivas-Arancibia, S., Guevara-Guzman, R., Lopez-Vidal, Y., Rodriguez-Martinez, E., Zanardo-Gomes, M., Angoa-Perez, M. and Raisman-Vozari, R. (2010). "Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats." *Toxicol Sci.* 113(1): 187-197.
- Rivas-Arancibia, S., Hernandez Zimbron, L. F., Rodriguez-Martinez, E., Maldonado, P. D., Borgonio Perez, G. and Sepulveda-Parada, M. (2015). "Oxidative stress-dependent changes in immune responses and cell death in the substantia nigra after ozone exposure in rat." *Front. Aging Neurosci.* 7: 65.
- Rivas-Arancibia, S., Rodriguez-Martinez, E., Badillo-Ramirez, I., Lopez-Gonzalez, U. and Saniger, J. M. (2017). "Structural changes of amyloid beta in hippocampus of rats exposed to ozone: A Raman spectroscopy study." *Front. Mol. Neurosci.* 10: 137.
- Rivas-Arancibia, S., Vazquez-Sandoval, R., Gonzalez-Kladiano, D., Schneider-Rivas, S. and Lechuga-Guerrero, A. (1998). "Effects of ozone exposure in rats on memory and levels of brain and pulmonary superoxide dismutase." *Environ Res.* 76(1): 33-39.
- Rivas-Manzano, P. and Paz, C. (1999). "Cerebellar morphological alterations in rats induced by prenatal ozone exposure." *Neurosci Lett.* 276(1): 37-40.
- Robertson, S., Colombo, E. S., Lucas, S. N., Hall, P. R., Febbraio, M., Paffett, M. L. and Campen, M. J. (2013). "CD36 mediates endothelial dysfunction downstream of circulating factors induced by O₃ exposure." *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 134(2): 304-311.
- Rodríguez-Martínez, E., Nava-Ruiz, C., Escamilla-Chimal, E., Borgonio-Perez, G. and Rivas-Arancibia, S. (2016). "The Effect of Chronic Ozone Exposure on the Activation of Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Rat Hippocampus." *Front. Aging Neurosci.* 8: 245.
- Rodriguez-Martinez, E., Martinez, F., Espinosa-Garcia, M. T., Maldonado, P. and Rivas-Arancibia, S. (2013). "Mitochondrial dysfunction in the hippocampus of rats caused by chronic oxidative stress." *Neuroscience* 252: 384-395.
- Rohr, A. C., Wilkins, C. K., Clausen, P. A., Hammer, M., Nielsen, G. D., Wolkoff, P. and Spengler, J. D. (2002). "Upper airway and pulmonary effects of oxidation products of (+)-alpha-pinene, d-limonene, and isoprene in BALB/c mice." *Inhal. Toxicol.* 14(7): 663-684.
- Romero-Velazquez, R. M., Alfaro-Rodriguez, A., Gonzalez-Pina, R. and Gonzalez-Maciell, A. (2002). "Effect of ozone prenatal exposure on postnatal development of cerebellum." *Proc West Pharmacol Soc.* 45: 65-67.
- Rubio, C. and Paz, C. (2003). "Indomethacin reverts sleep disorders produced by ozone exposure in rats." *Toxicology.* 191(2-3): 89-96.
- Santiago-Lopez, D., Bautista-Martinez, J. A., Reyes-Hernandez, C. I., Aguilar-Martinez, M. and Rivas-Arancibia, S. (2010). "Oxidative stress, progressive damage in the substantia nigra and plasma dopamine oxidation, in rats chronically exposed to ozone." *Toxicol Lett.* 197(3): 193-200.
- Santucci, D., Sorace, A., Francia, N., Aloe, L. and Alleva, E. (2006). "Prolonged prenatal exposure to low-level ozone affects aggressive behaviour as well as NGF and BDNF levels in the central nervous system of CD-1 mice." *Behav Brain Res.* 166(1): 124-130.
- Savov, J. D., Whitehead, G. S., Wang, J., Liao, G., Usuka, J., Peltz, G., Foster, W. M. and Schwartz, D. A. (2004). "Ozone-induced acute pulmonary injury in inbred mouse strains." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 31(1): 69-77.

- Schelegle, E. S. and Walby, W. F. (2012). "Vagal afferents contribute to exacerbated airway responses following ozone and allergen challenge." *Respir Physiol Neurobiol.* 181(3): 277-285.
- Schelegle, E. S., Alfaro, M. F., Putney, L., Stovall, M., Tyler, N. and Hyde, D. M. (2001). "Effect of C-fiber-mediated, ozone-induced rapid shallow breathing on airway epithelial injury in rats." *J Appl Physiol.* 91(4): 1611-1618.
- Schelegle, E. S., Miller, L. A., Gershwin, L. J., Fanucchi, M. V., Van Winkle, L. S., Gerriets, J. E., Walby, W. F., Mitchell, V., Tarkington, B. K., Wong, V. J., Baker, G. L., Pantle, L. M., Joad, J. P., Pinkerton, K. E., Wu, R., Evans, M. J., Hyde, D. M. and Plopper, C. G. (2003). "Repeated episodes of ozone inhalation amplifies the effects of allergen sensitization and inhalation on airway immune and structural development in Rhesus monkeys." *Toxicol Appl Pharmacol.* 191(1): 74-85.
- Schelegle, E. S., Walby, W. F., Alfaro, M. F., Wong, V. J., Putney, L., Stovall, M. Y., Sterner-Kock, A., Hyde, D. M. and Plopper, C. G. (2003). "Repeated episodes of ozone inhalation attenuates airway injury/repair and release of substance P, but not adaptation." *Toxicol Appl Pharmacol.* 186(3): 127-142.
- Schlesinger, R. B., Cohen, M. D., Gordon, T., Nadziejko, C., Zelikoff, J. T., Sisco, M., Regal, J. F. and Menache, M. G. (2002). "Ozone differentially modulates airway responsiveness in atopic versus nonatopic guinea pigs." *Inhal Toxicol.* 14(5): 431-457.
- Schlesinger, R. B., Cohen, M., Gordon, T., Nadziejko, C., Zelikoff, J. T., Sisco, M., Regal, J. F. and Menache, M. G. (2002). "Ozone-induced modulation of airway hyperresponsiveness in guinea pigs." *Health Effects Institute:* 1-40; discussion 41-51.
- Schmelzer, K. R., Wheelock, A. M., Dettmer, K., Morin, D. and Hammock, B. D. (2006). "The role of inflammatory mediators in the synergistic toxicity of ozone and 1-nitronaphthalene in rat airways." *Environ Health Perspect.* 114(9): 1354-1360.
- Servais, S., Boussouar, A., Molnar, A., Douki, T., Pequignot, J. M. and Favier, R. (2005). "Age-related sensitivity to lung oxidative stress during ozone exposure." *Free Radic Res.* 39(3): 305-316.
- Sethi, R., Manchanda, S., Perepu, R. S., Kumar, A., Garcia, C., Kennedy, R. H., Palakurthi, S. and Dostal, D. (2012). "Differential expression of caveolin-1 and caveolin-3: potential marker for cardiac toxicity subsequent to chronic ozone inhalation." *Mol Cell Biochem.* 369(1-2): 9-15.
- Sharkhuu, T., Doerfler, D. L., Copeland, C., Luebke, R. W. and Gilmour, M. I. (2011). "Effect of maternal exposure to ozone on reproductive outcome and immune, inflammatory, and allergic responses in the offspring." *J Immunotoxicol.* 8(2): 183-194.
- Shore, S. A., Abraham, J. H., Schwartzman, I. N., Murthy, G. G. and Laporte, J. D. (2000). "Ventilatory responses to ozone are reduced in immature rats." *J Appl Physiol* (1985). 88(6): 2023-2030.
- Shore, S. A., Johnston, R. A., Schwartzman, I. N., Chism, D. and Krishna Murthy, G. G. (2002). "Ozone-induced airway hyperresponsiveness is reduced in immature mice." *J Appl Physiol.* 92(3): 1019-1028.
- Shore, S. A., Lang, J. E., Kasahara, D. I., Lu, F. L., Verbout, N. G., Si, H., Williams, E. S., Terry, R. D., Lee, A. and Johnston, R. A. (2009). "Pulmonary responses to subacute ozone exposure in obese vs. lean mice." *J Appl Physiol.* 107(5): 1445-1452.
- Shore, S. A., Rivera-Sanchez, Y. M., Schwartzman, I. N. and Johnston, R. A. (2003). "Responses to ozone are increased in obese mice." *J Appl Physiol* (1985). 95(3): 938-945.
- Shore, S. A., Schwartzman, I. N., Le Blanc, B., Murthy, G. G. and Doerschuk, C. M. (2001). "Tumor necrosis factor receptor 2 contributes to ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice." *Am J Respir Crit Care Med.* 164(4): 602-607.
- Shore, S. A., Williams, E. S. and Zhu, M. (2008). "No effect of metformin on the innate airway hyperresponsiveness and increased responses to ozone observed in obese mice." *Journal of applied physiology* (Bethesda,

- Md. : 1985) 105(4): 1127-1133.
- Shore, S. A., Williams, E. S., Chen, L., Benedito, L. A., Kasahara, D. I. and Zhu, M. (2011). "Impact of aging on pulmonary responses to acute ozone exposure in mice: role of TNFR1." *Inhal. Toxicol.* 23(14): 878-888.
- Sindhu, R. K., Mautz, W. J. and Kikkawa, Y. (1998). "Chronic exposure to ozone and nitric acid vapor results in increased levels of rat pulmonary putrescine." *Arch Toxicol.* 72(7): 445-449.
- Snow, S. J., Cheng, W. Y., Henriquez, A., Hodge, M., Bass, V., Nelson, G. M., Carswell, G., Richards, J. E., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A. D., Chorley, B., Gowdy, K. M., Tong, H., & Kodavanti, U. P. (2018). "Ozone-Induced Vascular Contractility and Pulmonary Injury Are Differentially Impacted by Diets Enriched With Coconut Oil, Fish Oil, and Olive Oil." *Toxicol Sci.* 163(1): 57–69.
- Snow, S. J., Gordon, C. J., Bass, V. L., Schladweiler, M. C., Ledbetter, A. D., Jarema, K. A., Phillips, P. M., Johnstone, A. F. and Kodavanti, U. P. (2016). "Age-related differences in pulmonary effects of acute and subchronic episodic ozone exposures in Brown Norway rats." *Inhal Toxicol.* 28(7):313-23.
- Sorace, A., de Acetis, L., Alleva, E. and Santucci, D. (2001). "Prolonged exposure to low doses of ozone: short- and long-term changes in behavioral performance in mice." *Environ Res.* 85(2): 122-134.
- Soulage, C., Perrin, D., Cottet-Emard, J. M., Pequignot, J., Dalmaz, Y. and Pequignot, J. M. (2004). "Central and peripheral changes in catecholamine biosynthesis and turnover in rats after a short period of ozone exposure." *Neurochem Int.* 45(7): 979-986.
- Speen, AM., Kim, HH., Bauer, RN., Meyer, M., Gowdy, KM., Fessler, MB., Duncan, KE., Liu, W., Porter, NA. and Jaspers, I. (2016). "Ozone-derived Oxysterols Affect Liver X Receptor (LXR) Signaling: A POTENTIAL ROLE FOR LIPID-PROTEIN ADDUCTS." *J Biol Chem.* 291(48):25192-25206.
- Stagos, D., Umstead, T. M., Phelps, D. S., Skaltsounis, L., Haroutounian, S., Floros, J. and Kouretas, D. (2007). "Inhibition of ozone-induced SP-A oxidation by plant polyphenols." *Free Radic Res.* 41(3): 357-366.
- Steenberg, P., Verlaan, A., De Klerk, A., Boere, A., Loveren, H. and Cassee, F. (2004). "Sensitivity to ozone, diesel exhaust particles, and standardized ambient particulate matter in rats with a listeria monocytogenes-induced respiratory infection." *Inhal. Toxicol.* 16(5): 311-317.
- Sterner-Kock, A., Kock, M., Braun, R. and Hyde, D. M. (2000). "Ozone-induced epithelial injury in the ferret is similar to nonhuman primates." *Am J Respir Crit Care Med.* 162(3 Pt 1): 1152-1156.
- Stober, V. P., Johnson, C. G., Majors, A., Lauer, M. E., Cali, V., Midura, R. J., Wisniewski, H. G., Aronica, M. A. and Garantziotis, S. (2017). "TNF-stimulated gene 6 promotes formation of hyaluronan-inter- α -inhibitor heavy chain complexes necessary for ozone-induced airway hyperresponsiveness." *J. Biol. Chem.* 292(51): 20845-20858.
- Sun, L., Liu, C., Xu, X., Ying, Z., Maiseyeu, A., Wang, A., Allen, K., Lewandowski, R. P., Bramble, L. A., Morishita, M., Wagner, J. G., Dvonch, J., Sun, Z., Yan, X., Brook, R. D., Rajagopalan, S., Harkema, J. R., Sun, Q. and Fan, Z. (2013). "Ambient fine particulate matter and ozone exposures induce inflammation in epicardial and perirenal adipose tissues in rats fed a high fructose diet." *Particle and fibre toxicology* 10: 43.
- Sunil, V. R., Francis, M., Vayas, K. N., Cervelli, J. A., Choi, H., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2015). "Regulation of ozone-induced lung inflammation and injury by the beta-galactoside-binding lectin galectin-3." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 284(2): 236-245.
- Sunil, V. R., Laumbach, R. J., Patel, K. J., Turpin, B. J., Lim, H. J., Kipen, H. M., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2007). "Pulmonary effects of inhaled limonene ozone reaction products in elderly rats." *Toxicol Appl Pharmacol.* 222(2): 211-220.
- Sunil, V. R., Patel-Vayas, K., Shen, J., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2012). "Classical and alternative macrophage activation in the lung following ozone-induced oxidative stress." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 263(2):

195-202.

- Sunil, V. R., Vayas, K. J., Massa, C. B., Gow, A. J., Laskin, J. D. and Laskin, D. L. (2013). "Ozone-induced injury and oxidative stress in bronchiolar epithelium is associated with altered pulmonary mechanics." *Toxicol. Sci.* 133(2): 309-319.
- Takebayashi, T., Abraham, J., Murthy, G. G., Lilly, C., Rodger, I. and Shore, S. A. (1998). "Role of tachykinins in airway responses to ozone in rats." *J Appl Physiol.* 85(2): 442-450.
- Tankersley, C. G., Georgakopoulos, D., Tang, W. Y. and Sborz, N. (2013). "Effects of ozone and particulate matter on cardiac mechanics: role of the atrial natriuretic peptide gene." *Toxicol. Sci.* 131(1): 95-107.
- Tankersley, C. G., Peng, R. D., Bedga, D., Gabrielson, K. and Champion, H. C. (2010). "Variation in echocardiographic and cardiac hemodynamic effects of PM and ozone inhalation exposure in strains related to Nppa and Npr1 gene knock-out mice." *Inhal Toxicol.* 22(8): 695-707.
- Taylor-Clark, T. E. and Udem, B. J. (2010). "Ozone activates airway nerves via the selective stimulation of TRPA1 ion channels." *J Physiol.* 588(Pt 3): 423-433.
- Tesfaigzi, J., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (1998). "Expression of the Bcl-2 protein in nasal epithelia of F344/N rats during mucous cell metaplasia and remodeling." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 18(6): 794-799.
- Theis, W. S., Andringa, K. K., Millender-Swain, T., Dickinson, D. A., Postlethwait, E. M. and Bailey, S. M. (2014). "Ozone inhalation modifies the rat liver proteome." *Redox biology* 2: 52-60.
- Thomas, G. B., Fenters, J. D., Ehrlich, R. and Gardner, D. E. (1981). "Effects of exposure to peroxyacetyl nitrate on susceptibility to acute and chronic bacterial infection." *J Toxicol Environ Health.* 8(4): 559-574.
- Thomson, E. M., Kumarathasan, P., Calderon-Garciduenas, L. and Vincent, R. (2007). "Air pollution alters brain and pituitary endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase gene expression." *Environ Res.* 105(2): 224-233.
- Thomson, E. M., Pal, S., Guénette, J., Wade, M. G., Atlas, E., Holloway, A. C., Williams, A. and Vincent, R. (2016). "Ozone inhalation provokes glucocorticoid-dependent and -independent effects on inflammatory and metabolic pathways." *Toxicol. Sci.* 152(1): 17-28.
- Thomson, E. M., Pilon, S., Guénette, J., Williams, A. and Holloway, A. C. (2018). "Ozone modifies the metabolic and endocrine response to glucose: Reproduction of effects with the stress hormone corticosterone." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 342: 31-38.
- Thomson, E. M., Vladislavjevic, D., Mohottalage, S., Kumarathasan, P. and Vincent, R. (2013). "Mapping acute systemic effects of inhaled particulate matter and ozone: multiorgan gene expression and glucocorticoid activity." *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 135(1): 169-181.
- Thomson, E., Goegan, P., Kumarathasan, P. and Vincent, R. (2004). "Air pollutants increase gene expression of the vasoconstrictor endothelin-1 in the lungs." *Biochim Biophys Acta.* 1689(1): 75-82.
- Thomson, E., Kumarathasan, P. and Vincent, R. (2006). "Pulmonary expression of preproET-1 and preproET-3 mRNAs is altered reciprocally in rats after inhalation of air pollutants." *Exp Biol Med (Maywood).* 231(6): 979-984.
- Thomson, E., Kumarathasan, P., Goegan, P., Aubin, R. A. and Vincent, R. (2005). "Differential regulation of the lung endothelin system by urban particulate matter and ozone." *Toxicol Sci.* 88(1): 103-113.
- Tighe, R. M., Birukova, A., Yeager, M. J., Reece, S. W. and Gowdy, K. M. (2018). "Euthanasia- and Lavage-mediated Effects on Bronchoalveolar Measures of Lung Injury and Inflammation." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 59(2):257-266.
- Tighe, R. M., Li, Z., Potts, E. N., Frush, S., Liu, N., Gunn, M. D., Foster, W. M., Noble, P. W. and Hollingsworth, J. W. (2011). "Ozone inhalation promotes CX3CR1-dependent maturation of resident lung macrophages

- that limit oxidative stress and inflammation." *J Immunol.* 187(9): 4800-4808.
- Toward, T. J. and Broadley, K. J. (2002). "Airway function, oedema, cell infiltration and nitric oxide generation in conscious ozone-exposed guinea-pigs: effects of dexamethasone and rolipram." *Br. J. Pharmacol.* 136(5): 735-745.
- Tyler, C. R., Noor, S., Young, T., Rivero, V., Sanchez, B., Lucas, S., Caldwell, K. K., Milligan, E. D. and Campen, M. J. (2018). "Aging Exacerbates Neuroinflammatory Outcomes Induced by Acute Ozone Exposure." *Toxicol Sci.* 163(1):123-139.
- Ulrich, M. M., Alink, G. M., Kumarathasan, P., Vincent, R., Boere, A. J. and Cassee, F. R. (2002). "Health effects and time course of particulate matter on the cardiopulmonary system in rats with lung inflammation." *J Toxicol Environ Health A.* 65(20): 1571-1595.
- Valacchi, G., Pagnin, E., Corbacho, A. M., Olano, E., Davis, P. A., Packer, L. and Cross, C. E. (2004). "*in vivo* ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lung and skin." *Free Radic Biol Med.* 36(5): 673-681.
- Valacchi, G., Pagnin, E., Okamoto, T., Corbacho, A. M., Olano, E., Davis, P. A., van der Vliet, A., Packer, L. and Cross, C. E. (2003). "Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin." *Biochem Biophys Res Commun.* 305(3): 741-746.
- Valacchi, G., Vasu, V. T., Yokohama, W., Corbacho, A. M., Phung, A., Lim, Y., Aung, H. H., Cross, C. E. and Davis, P. A. (2007). "Lung vitamin E transport processes are affected by both age and environmental oxidants in mice." *Toxicol Appl Pharmacol.* 222(2): 227-234.
- Valacchi, G., Weber, S. U., Luu, C., Cross, C. E. and Packer, L. (2000). "Ozone potentiates vitamin E depletion by ultraviolet radiation in the murine stratum corneum." *FEBS Lett.* 466(1): 165-168.
- van Bree, L., Dormans, J. A., Boere, A. J. and Rombout, P. J. (2001). "Time study on development and repair of lung injury following ozone exposure in rats." *Inhal Toxicol.* 13(8): 703-718.
- van Bree, L., Dormans, J. A., Koren, H. S., Devlin, R. B. and Rombout, P. J. (2002). "Attenuation and recovery of pulmonary injury in rats following short-term, repeated daily exposure to ozone." *Inhal Toxicol.* 14(8): 883-900.
- Vancza, E. M., Galdanes, K., Gunnison, A., Hatch, G. and Gordon, T. (2009). "Age, strain, and gender as factors for increased sensitivity of the mouse lung to inhaled ozone." *Toxicol Sci.* 107(2): 535-543.
- Vargas, M. H., Romero, L., Sommer, B., Zamudio, P., Gustin, P. and Montano, L. M. (1998). "Chronic exposure to ozone causes tolerance to airway hyperresponsiveness in guinea pigs: lack of SOD role." *J Appl Physiol* (1985). 84(5): 1749-1755.
- Vasu, V. T., Oommen, S., Lim, Y., Valacchi, G., Hobson, B., Eiserich, J. P., Leonard, S. W., Traber, M. G., Cross, C. E. and Gohil, K. (2010). "Modulation of ozone-sensitive genes in alpha-tocopherol transfer protein null mice." *Inhal Toxicol.* 22(1): 1-16.
- Vella, R. E., Pillon, N. J., Zarrouki, B., Croze, M. L., Koppe, L., Guichardant, M., Pesenti, S., Chauvin, M. A., Rieusset, J., Gélouën, A. and Soulage, C. O. (2014). "Ozone exposure triggers insulin resistance through muscle c-Jun N-terminal Kinases (JNKs) activation." *Diabetes* 64(3): 1011-1024.
- Verhein, K. C., Hazari, M. S., Moulton, B. C., Jacoby, I. W., Jacoby, D. B. and Fryer, A. D. (2011). "Three days after a single exposure to ozone, the mechanism of airway hyperreactivity is dependent on substance P and nerve growth factor." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 300(2): L176-184.
- Verhein, K. C., McCaw, Z., Gladwell, W., Trivedi, S., Bushel, P. R. and Kleeberger, S. R. (2015). "Novel roles for Notch3 and Notch4 receptors in gene expression and susceptibility to ozone-induced lung inflammation

- in mice." *Environ. Health Perspect.* 123(8): 799-805.
- Verhein, K. C., Salituro, F. G., Ledebor, M. W., Fryer, A. D. and Jacoby, D. B. (2013). "Dual p38/JNK mitogen activated protein kinase inhibitors prevent ozone-induced airway hyperreactivity in guinea pigs." *PLoS One* 8(9): e75351.
- Vesely, K. R., Hyde, D. M., Stovall, M. Y., Harkema, J. R., Green, J. F. and Schelegle, E. S. (1999). "Capsaicin-sensitive C-fiber-mediated protective responses in ozone inhalation in rats." *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 86(3): 951-962.
- Vesely, K. R., Schelegle, E. S., Stovall, M. Y., Harkema, J. R., Green, J. F. and Hyde, D. M. (1999). "Breathing pattern response and epithelial labeling in ozone-induced airway injury in neutrophil-depleted rats." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 20(4): 699-709.
- Voynow, J. A., Fischer, B. M., Zheng, S., Potts, E. N., Grover, A. R., Jaiswal, A. K., Ghio, A. J. and Foster, W. M. (2009). "NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 is essential for ozone-induced oxidative stress in mice and humans." *Am J Respir Cell Mol Biol.* 41(1): 107-113.
- Wagner, J. G., Allen, K., Yang, H. Y., Nan, B., Morishita, M., Mukherjee, B., Dvonch, J. T., Spino, C., Fink, G. D., Rajagopalan, S., Sun, Q., Brook, R. D. and Harkema, J. R. (2014). "Cardiovascular depression in rats exposed to inhaled particulate matter and ozone: effects of diet-induced metabolic syndrome." *Environmental health perspectives* 122(1): 27-33.
- Wagner, J. G., Harkema, J. R., Jiang, Q., Illek, B., Ames, B. N. and Peden, D. B. (2009). "Gamma-tocopherol attenuates ozone-induced exacerbation of allergic rhinosinusitis in rats." *Toxicol Pathol.* 37(4): 481-491.
- Wagner, J. G., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (2001). "Effects of ozone and endotoxin coexposure on rat airway epithelium: potentiation of toxicant-induced alterations." *Environ Health Perspect.* 109 Suppl 4: 591-598.
- Wagner, J. G., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (2002). "Enhancement of nasal inflammatory and epithelial responses after ozone and allergen coexposure in Brown Norway rats." *Toxicol Sci.* 67(2): 284-294.
- Wagner, J. G., Jiang, Q., Harkema, J. R., Illek, B., Patel, D. D., Ames, B. N. and Peden, D. B. (2007). "Ozone enhancement of lower airway allergic inflammation is prevented by gamma-tocopherol." *Free Radic Biol Med.* 43(8): 1176-1188.
- Wagner, J. G., Van Dyken, S. J., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (2001). "Endotoxin enhancement of ozone-induced mucous cell metaplasia is neutrophil-dependent in rat nasal epithelium." *Toxicol Sci.* 60(2): 338-347.
- Wagner, J. G., Van Dyken, S. J., Wierenga, J. R., Hotchkiss, J. A. and Harkema, J. R. (2003). "Ozone exposure enhances endotoxin-induced mucous cell metaplasia in rat pulmonary airways." *Toxicol Sci.* 74(2): 437-446.
- Wang, D. J., Zhou, W. D., Dai, X. J. and Yan, Y. (2007). "Study on effect and mechanism of sodium ferulate in preventing and treating ozone induced lung injury in mice." *Chin J Integr Med.* 13(3): 211-214.
- Wang, G., Jiang, R., Zhao, Z. and Song, W. (2013). "Effects of ozone and fine particulate matter (PM_{2.5}) on rat system inflammation and cardiac function." *Toxicol. Lett.* 217(1): 23-33.
- Wang, G., Zhao, J., Jiang, R. and Song, W. (2015). "Rat lung response to ozone and fine particulate matter (PM_{2.5}) exposures." *Environmental toxicology* 30(3): 343-356.
- Wang, M., Cooper, P. R., Jiang, M., Zhao, H., Hui, Y., Yao, Y., Tate, J. C., Damera, G., Lawson, J. A., Jester, W. F., Jr, Haczku, A., Panettieri, R. A., Jr. and FitzGerald, G. A. (2010). "Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 does not alter ozone-induced airway hyper-responsiveness." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 334(1): 63-68.
- Ward, W. O. and Kodavanti, U. P. (2015). "Pulmonary transcriptional response to ozone in healthy and cardiovascular compromised rat models." *Inhalation toxicology* 27 Suppl 1: 93-104.

- Ward, W. O., Ledbetter, A. D., Schladweiler, M. C. and Kodavanti, U. P. (2015). "Lung transcriptional profiling: insights into the mechanisms of ozone-induced pulmonary injury in Wistar Kyoto rats." *Inhal. Toxicol.* 27: 80-92.
- Watkinson, W. P., Campen, M. J., Nolan, J. P. and Costa, D. L. (2001). "Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter." *Environ Health Perspect.* 109 Suppl 4: 539-546.
- Watkinson, W. P., Campen, M. J., Wichers, L. B., Nolan, J. P. and Costa, D. L. (2003). "Cardiac and thermoregulatory responses to inhaled pollutants in healthy and compromised rodents: modulation via interaction with environmental factors." *Environ Res.* 92(1): 35-47.
- Watt, K. C., Plopper, C. G., Weir, A. J., Tarkington, B. and Buckpitt, A. R. (1998). "Cytochrome P450 2E1 in rat tracheobronchial airways: response to ozone exposure." *Toxicol Appl Pharmacol.* 149(2): 195-202.
- Weber, S. U., Thiele, J. J., Cross, C. E. and Packer, L. (1999). "Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure." *J Invest Dermatol.* 113(6): 1128-1132.
- Weller, B. L., Witschi, H. and Pinkerton, K. E. (2000). "Quantitation and localization of pulmonary manganese superoxide dismutase and tumor necrosis factor alpha following exposure to ozone and nitrogen dioxide." *Toxicol Sci.* 54(2): 452-461.
- Wicher, S. A., Jacoby, D. B. and Fryer, A. D. (2017). "Newly divided eosinophils limit ozone-induced airway hyperreactivity in nonsensitized guinea pigs." *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 312(6): L969-1982.
- Wiester, M. J., Winsett, D. W., Richards, J. H., Jackson, M. C., Crissman, K. M. and Costa, D. L. (2000). "Ozone adaptation in mice and its association with ascorbic acid in the lung." *Inhal Toxicol.* 12(7): 577-590.
- Wilkins, C. K., Clausen, P. A., Wolkoff, P., Larsen, S. T., Hammer, M., Larsen, K., Hansen, V. and Nielsen, G. D. (2001). "Formation of strong airway irritants in mixtures of isoprene/ozone and isoprene/ozone/nitrogen dioxide." *Environ. Health Perspect.* 109(9): 937-941.
- Wilkins, C. K., Wolkoff, P., Clausen, P. A., Hammer, M. and Nielsen, G. D. (2003). "Upper airway irritation of terpene/ozone oxidation products (TOPS). Dependence on reaction time, relative humidity and initial ozone concentration." *Toxicol. Lett.* 143(2): 109-114.
- Williams, A. S., Eynott, P. R., Leung, S. Y., Nath, P., Jupp, R., De Sanctis, G. T., Resnick, R., Adcock, I. M. and Chung, K. F. (2009). "Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation." *Pulm Pharmacol Ther.* 22(1): 27-32.
- Williams, A. S., Issa, R., Durham, A., Leung, S. Y., Kapoun, A., Medicherla, S., Higgins, L. S., Adcock, I. M. and Chung, K. F. (2008). "Role of p38 mitogen-activated protein kinase in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation." *Eur J Pharmacol.* 600(1-3): 117-122.
- Williams, A. S., Issa, R., Leung, S. Y., Puneeta, N., Gregory, D., Ferguson, D., Brydon, L., Bennett, I., Adcock, M. and Chung, K. F. (2007). "Attenuation of ozone-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by c-Jun NH₂ terminal kinase inhibitor SP600125." *J Pharmacol Exp Ther.* 322(1): 351-359.
- Williams, A. S., Leung, S. Y., Nath, P., Khorasani, N. M., Bhavsar, P., Issa, R., Mitchell, J. A., Adcock, I. M. and Chung, K. F. (2007). "Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia." *J Appl Physiol.* 103(4): 1189-1195.
- Williams, A. S., Mathews, J. A., Kasahara, D. I., Wurmland, A. P., Chen, L. and Shore, S. (2015). "Innate and ozone-induced airway hyperresponsiveness in obese mice: role of TNF-alpha." *Am. J. Physiol. Lung*

- Cell Mol. Physiol. 308(11): L1168-L1177.
- Williams, A. S., Nath, P., Leung, S. Y., Khorasani, N., Mckenzie, A. N. J., Adcock, I. M. and Chung, K. F. (2008). "Modulation of ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation by interleukin-13." Eur Respir J. 32(3): 571-578.
- Win-Shwe, T. T., Fujitani, Y., Sone, H., Furuyama, A., Nitta, H. and Hirano, S. (2013). "Effects of acute single intranasal instillation of secondary organic aerosol on neurological and immunological biomarkers in the brain and lung of BALB/c mice." J. Toxicol. Sci. 38(1): 71-82.
- Witschi, H., Espiritu, I., Pinkerton, K. E., Murphy, K. and Maronpot, R. R. (1999). "Ozone carcinogenesis revisited." Toxicol Sci. 52(2): 162-167.
- Wolkoff, P., Clausen, P. A., Larsen, K., Hammer, M., Larsen, S. T. and Nielsen, G. D. (2008). "Acute airway effects of ozone-initiated d-limonene chemistry: importance of gaseous products." Toxicol Lett. 181(3): 171-176.
- Wolkoff, P., Clausen, P. A., Larsen, S. T., Hammer, M. and Nielsen, G. D. (2012). "Airway effects of repeated exposures to ozone-initiated limonene oxidation products as model of indoor air mixtures." Toxicol. Lett. 209(2): 166-172.
- Wong, E. M., Walby, W. F., Wilson, D. W., Tablin, F. and Schelegle, E. S. (2018). "Ultrafine particulate matter combined with ozone exacerbates lung injury in mature adult rats with cardiovascular disease." Toxicol. Sci. 163(1): 140-151.
- Wu, Z. X., Barker, J. S., Batchelor, T. P. and Dey, R. D. (2008). "Interleukin (IL)-1 regulates ozone-enhanced tracheal smooth muscle responsiveness by increasing substance P (SP) production in intrinsic airway neurons of ferret." Respiratory Physiology and Neurobiology. 164(3): 300-311.
- Wu, Z. X., Satterfield, B. E. and Dey, R. D. (2003). "Substance P released from intrinsic airway neurons contributes to ozone-enhanced airway hyperresponsiveness in ferret trachea." J Appl Physiol (1985). 95(2): 742-750.
- Xiang, Y., Qin, X. Q., Liu, H. J., Tan, Y. R., Liu, C. and Liu, C. X. (2012). "Identification of transcription factors regulating CTNNAL1 expression in human bronchial epithelial cells." PLoS One 7(2): e31158.
- Yamauchi, T., Shima, M., Kuwaki, T., Ando, M., Ohmichi, M., Fukuda, Y. and Adachi, M. (2002). "Acute effects of ozone exposure on lung function in mice sensitized to ovalbumin." Toxicology. 172(1): 69-78.
- Yanagisawa, R., Warabi, E., Inoue, K. I., Yanagawa, T., Koike, E., Ichinose, T., Takano, H. and Ishii, T. (2012). "Peroxiredoxin I null mice exhibits reduced acute lung inflammation following ozone exposure." J. Biochem. 152(6): 595-601.
- Ye, J., Salehi, S., North, M. L., Portelli, A. M., Chow, C. W. and Chan, A. W. (2017). "Development of a Novel Simulation Reactor for Chronic Exposure to Atmospheric Particulate Matter." Sci. Rep. 7: 42317.
- Ying, Z., Allen, K., Zhong, J., Chen, M., Williams, K. M., Wagner, J. G., Lewandowski, R., Sun, Q., Rajagopalan, S. and Harkema, J. R. (2016). "Subacute inhalation exposure to ozone induces systemic inflammation but not insulin resistance in a diabetic mouse model." Inhal. Toxicol. 28(4): 155-163.
- Yonchuk, J. G., Foley, J. P., Bolognese, B. J., Logan, G., Wixted, W. E., Kou, J. P., Chalupowicz, D. G., Feldser, H. G., Sanchez, Y., Nie, H., Callahan, J. F., Kerns, J. K. and Podolin, P. L. (2017). "Characterization of the potent, selective Nrf2 activator, 3-(pyridin-3-ylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)-2h-chromen-2-one, in cellular and *in vivo* models of pulmonary oxidative stress." J. Pharmacol. Exp. Ther. 363(1): 114-125.
- Yoon, H. K., Cho, H. Y. and Kleeberger, S. R. (2007). "Protective role of matrix metalloproteinase-9 in ozone-induced airway inflammation." Environ Health Perspect. 115(11): 1557-1563.
- Yost, B. L., Gleich, G. J. and Fryer, A. D. (1999). "Ozone-induced hyperresponsiveness and blockade of M2 muscarinic receptors by eosinophil major basic protein." Journal of applied physiology (Bethesda, Md. :

1985) 87(4): 1272-1278.

- Yost, B. L., Gleich, G. J., Jacoby, D. B. and Fryer, A. D. (2005). "The changing role of eosinophils in long-term hyperreactivity following a single ozone exposure." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 289(4): L627-635.
- Yu, M., Pinkerton, K. E. and Witschi, H. (2002). "Short-term exposure to aged and diluted sidestream cigarette smoke enhances ozone-induced lung injury in B6C3F1 mice." *Toxicol Sci.* 65(1): 99-106.
- Yu, M., Zheng, X., Witschi, H. and Pinkerton, K. E. (2002). "The role of interleukin-6 in pulmonary inflammation and injury induced by exposure to environmental air pollutants." *Toxicol Sci.* 68(2): 488-497.
- Zellner, L. C., Brundage, K. M., Hunter, D. D. and Dey, R. D. (2011). "Early postnatal ozone exposure alters rat nodose and jugular sensory neuron development." *Toxicol. Environ. Chem.* 93(10): 2055-2071.
- Zhang, S., Li, J., Li, Y., Liu, Y., Guo, H. and Xu, X. (2017). "Nitric oxide synthase activity correlates with OGG1 in ozone-induced lung injury animal models." *Front. Physiol.* 8: 249.
- Zhao, Q., Simpson, L. G., Driscoll, K. E. and Leikauf, G. D. (1998). "Chemokine regulation of ozone-induced neutrophil and monocyte inflammation." *Am J Physiol.* 274(1 Pt 1): L39-46.
- Zhu, Y., Li, J., Wu, Z., Lu, Y., You, H., Li, R., Li, B., Yang, X. and Duan, L. (2016). "Acute exposure of ozone induced pulmonary injury and the protective role of vitamin E through the Nrf2 pathway in Balb/c mice." *Toxicology Research* 5(1): 268-277.
- Zychowski, K. E., Lucas, S. N., Sanchez, B., Herbert, G. and Campen, M. J. (2016). "Hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension augments lung injury and airway reactivity caused by ozone exposure." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 305: 40-45.