

2017年3月10日  
環境研究総合推進費  
成果報告会

『5-1453 黄砂、PM<sub>2.5</sub>の組成別毒性評価に  
基づく大気モニタリングと  
感受性者検査システムの構築』

研究代表者 渡部仁成  
国立大学法人鳥取大学  
平成25年度～平成28年度  
予算 153,275千円

# 研究体制

## サブテーマ① 黄砂、PM2.5 の組成別でのヒト毒性について定量的評価

国立大学法人鳥取大学

渡部仁成、倉井淳、山崎章、清水英治、押村光雄、植木賢、鯉岡直人

情報システム研究機構統計数理研究所

野間久史

## サブテーマ② 黄砂、PM2.5 のアレルギー毒性、炎症誘導および発がん性の評価(サブテーマ(2))

国立大学法人鳥取大学

岡田太、尾崎充彦、小沼邦重

## サブテーマ③ 黄砂、PM2.5 の成分解析

学校法人京都薬科大学

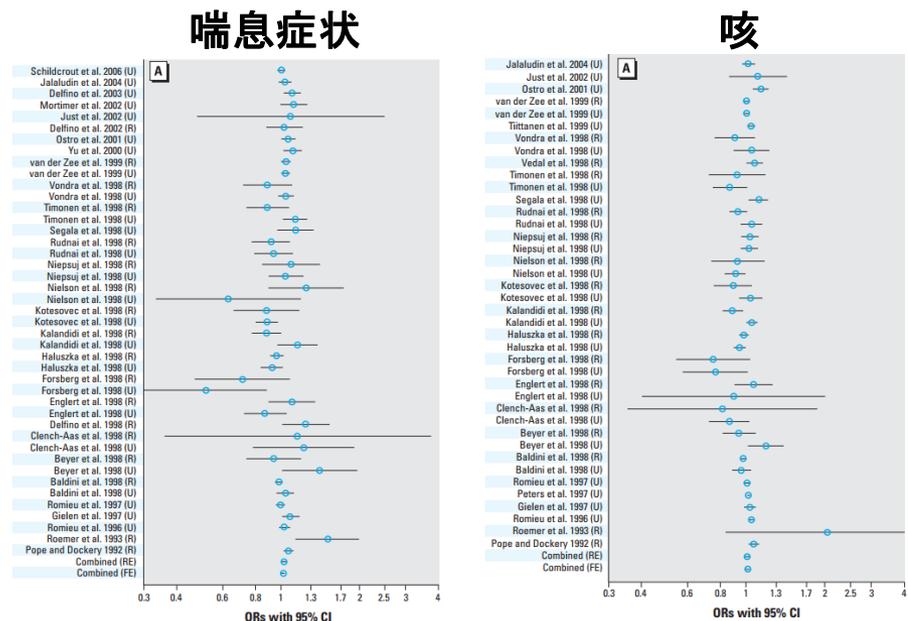
渡辺徹志、若林敬二、山岸伸行、長谷井友尋

- 2012年と2013年(平成23年～25年度環境研究総合推進費)、2015年(平成26年～28年度環境研究総合推進費)に、小学校児童300名～400名を対象に、呼吸機能への黄砂、PM2.5の短期曝露影響について調査を行ってきたが、同一の児童で調査を行っても影響が確認出来る時と出来ない時がある。同様な結果を成人喘息患者でも確認してきた。
- PM2.5の毒性は発生源により異なり、健康影響が強い大気汚染発生源を特定する必要がある(*Health relevance of particulate matter from various sources : report on a WHO workshop, Bonn, Germany 26-27 March 2007*)。
- 2016年に石炭燃焼による粒子状大気汚染物質は、他の発生源から生じるものより、虚血性心疾患発症に与える影響が強いことが報告された(*Thurston GD, et al. Environ Health Perspect 2016 ;124:785*)。

## PM10の子供における短期曝露 影響 Meta-analysis

- 夏の方が影響を受けやすい。
- 欧州の研究を除くと関連が強くなる。

(*Environ Health Perspect 2010;118:449*)



### 疫学調査 (サブテーマ①)

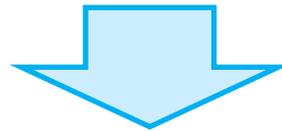
小学校児童を対象に、呼吸器系、皮膚への黄砂、PM2.5の短期曝露影響評価

### 臨床研究 (サブテーマ②)

黄砂への高感受性者、低感受性者が存在するか成人喘息患者で評価

### 基礎研究 (サブテーマ①、②、③)

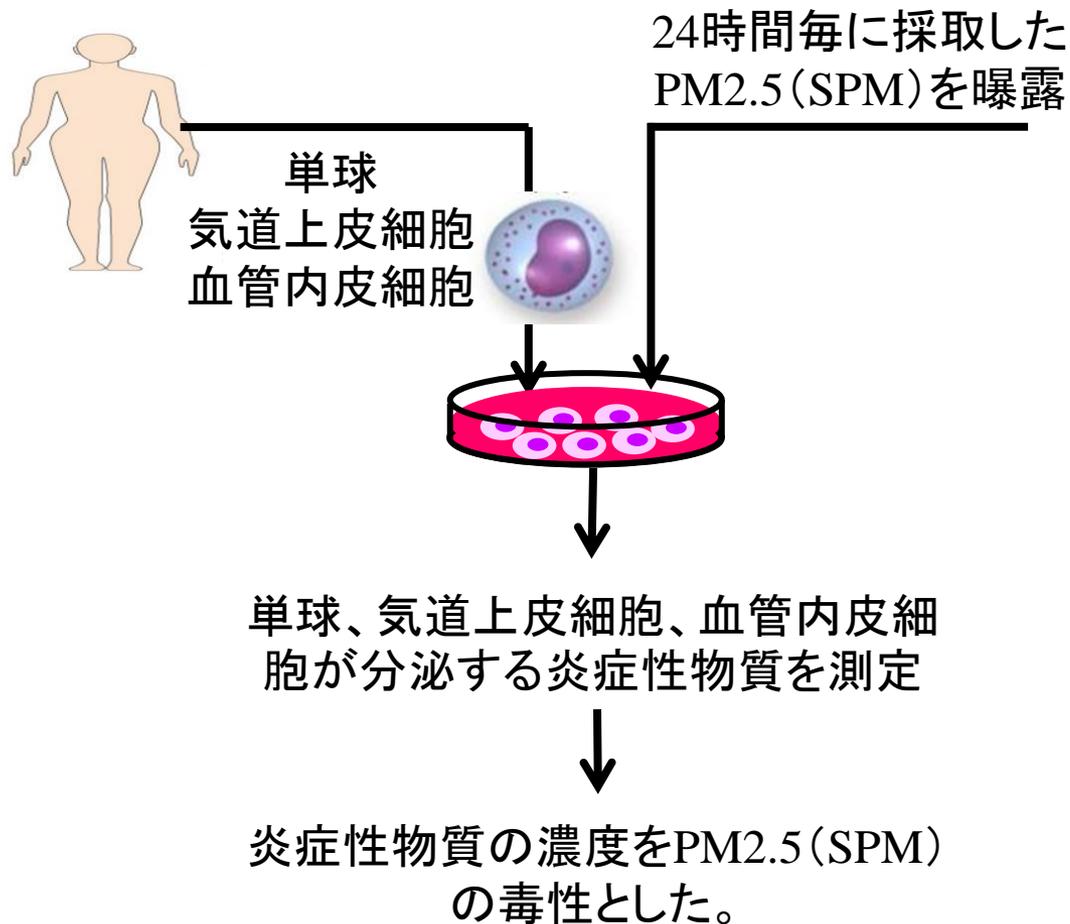
- PM2.5、SPMの毒性を、炎症性サイトカイン産生を測定することで評価する。
- PM2.5、SPM中のエンドトキシン濃度を測定する。
- 黄砂、PM2.5の発がん性、アレルギー毒性を組成別に評価する。
- 黄砂にタンパクが含まれるか測定する。



- PM2.5(SPM)、黄砂の健康影響が組成によって異なるか評価する。
- PM2.5(SPM)、黄砂に含まれる(付着する)エンドトキシンについて健康影響評価を行う。
- 黄砂の影響に個体差があるか評価する。
- 慢性曝露影響として発がん性、アレルギー疾患発症に関与するか評価する。

## PM2.5などの大気粉塵による健康影響メカニズム

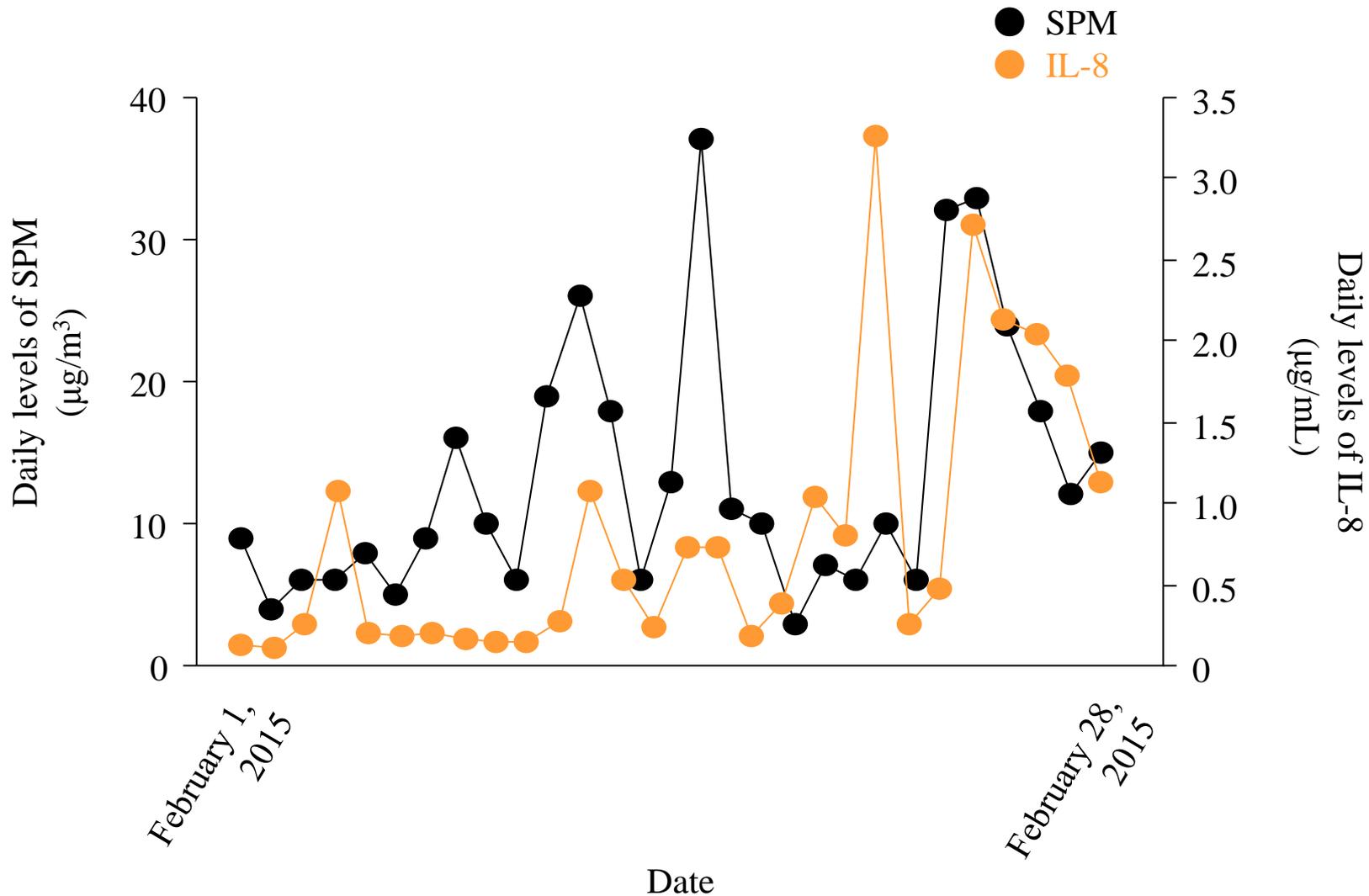
- ① DNA損傷
- ② 酸化ストレス亢進
- ③ 炎症増強



# 児童呼吸機能での粒子状大気汚染物質の短期曝露影響

1. 対象は松江市内の小学校に通学する5年生児童339名。
2. 2015年2月にピークフローメーターを用いて毎日呼吸機能の測定を行った。
3. 調査期間中に、ハイボリュームエアースンプラーで1000L/分の流量で、24時間毎にSPMを石英フィルター上に採取した。石英フィルターを蒸留水40ccに浸しSPM懸濁液を作成した。
4. SPM懸濁液でヒト白血球単球細胞 (THP1細胞) を24時間刺激培養し、培養上清中のIL-8濃度を測定し、その濃度を各日のIL-8濃度とした。
5. SPM懸濁液のエンドトキシン濃度を測定した。石英フィルターと周辺機材は240°C、30分間、乾熱滅菌を行いエンドトキシンを除去したものを利用した。
6. SPM、PM2.5、IL-8濃度、エンドトキシンとPEFの相関について線型混合モデルで行った。平均気温、平均湿度、平均気圧、NO<sub>2</sub>濃度、SO<sub>2</sub>濃度、オゾン濃度を気象関連の調整変数、性別、身長、体重、ぜんそく、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーを健康関連の調整変数とした。

# SPMとIL-8濃度の推移



# SPM、PM2.5、IL-8、エンドトキシン、黄砂とPEFの関連

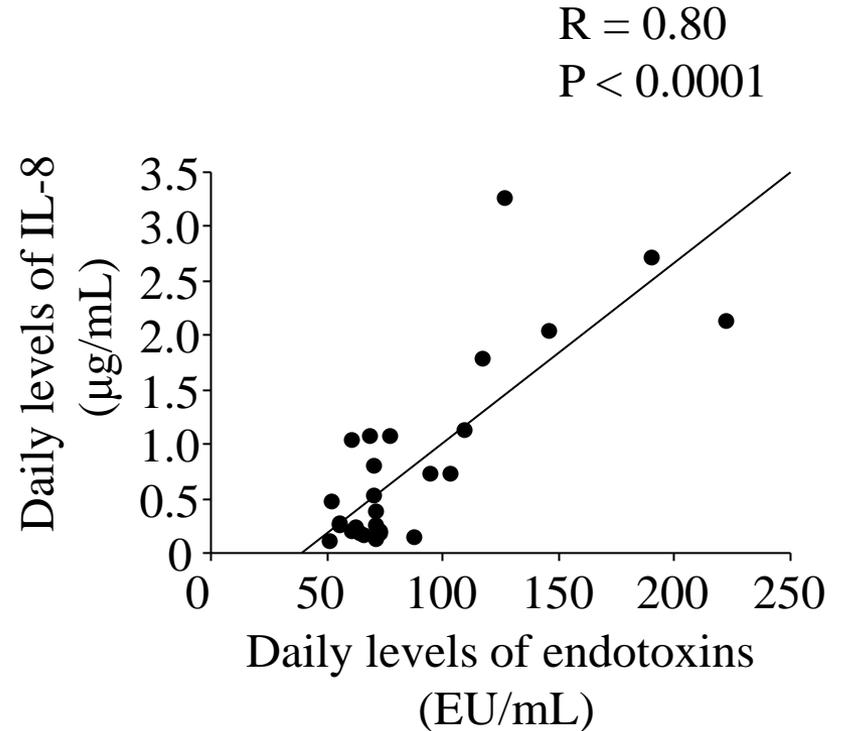
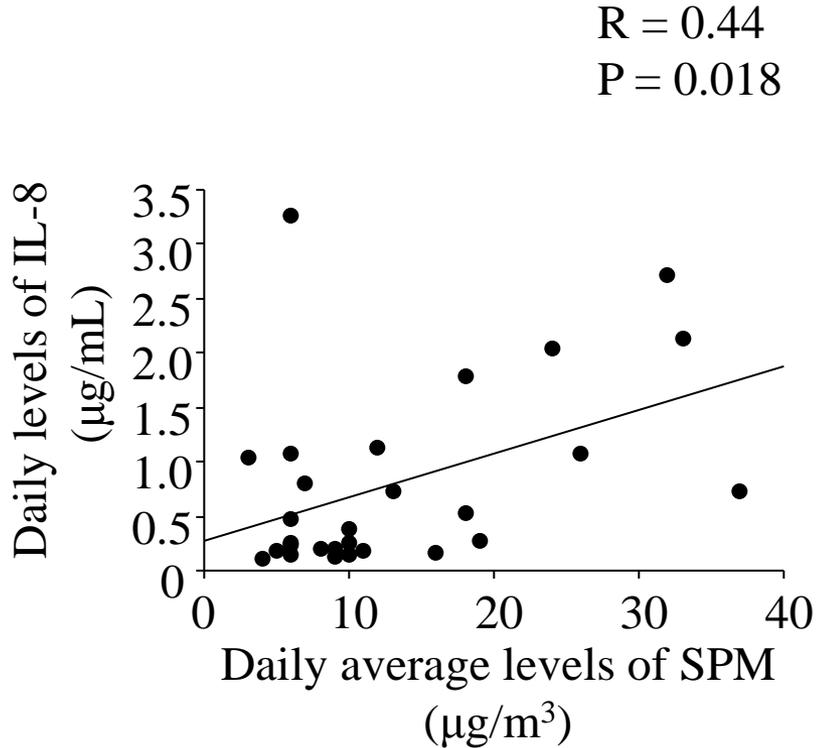
Exposure metric	IQR	Change in PEF (L/min)	95% CI	P value
SPM	12.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	-1.36	-2.93 to 0.22	NS
PM <sub>2.5</sub>	10.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	-1.72	-3.82 to 0.36	NS
IL-8	0.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$	-1.07	-2.05 to -0.08	0.035
Endotoxin	35.9 EU/mL	-0.61	-1.40 to 0.14	NS
Non-spherical particle	0.01 $\text{km}^{-1}$	-0.25	-0.59 to 0.09	NS

CI; confidence interval, IQR; interquartile range, NS; not significant.

ピークフローメーターによる呼吸機能測定



# IL-8濃度とSPM、エンドトキシンとの関係



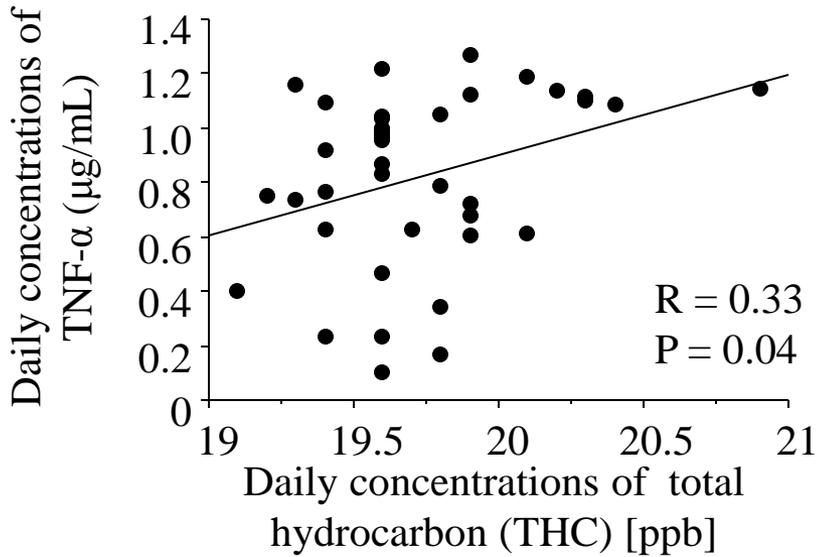
# 児童呼吸機能、呼吸器症状へのPM2.5の短期曝露影響と 高毒性物質の検索

『現在、解析中』

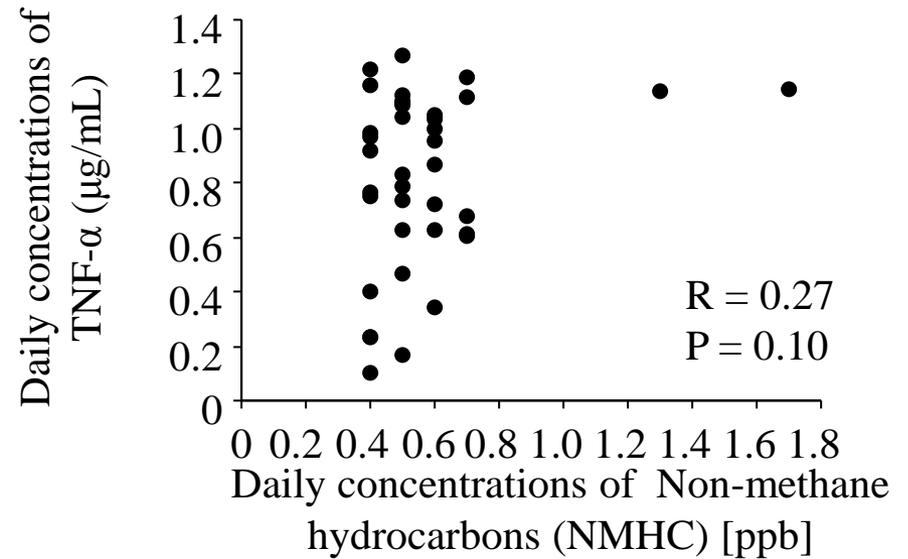
1. 対象は松江市内の小学校に通学する6年生児童300名。
2. 2016年9月～10月にピークフローメーターを用いて毎日呼吸機能の測定を行った。
3. 調査期間中に、ハイボリュームエアーサンプラーにアンダーセンを装着し、24時間毎にPM2.5をフィルター上に採取した。フィルターを蒸留水3ccに浸しPM2.5懸濁液を作成した。
4. PM2.5懸濁液で気道上皮細胞(BEAS2B細胞)を24時間刺激培養し、培養上清中の炎症性サイトカインを測定した。
5. PM2.5懸濁液のエンドトキシン濃度を測定した。

# TNF- $\alpha$ 濃度と全炭化水素濃度には相関を認められた

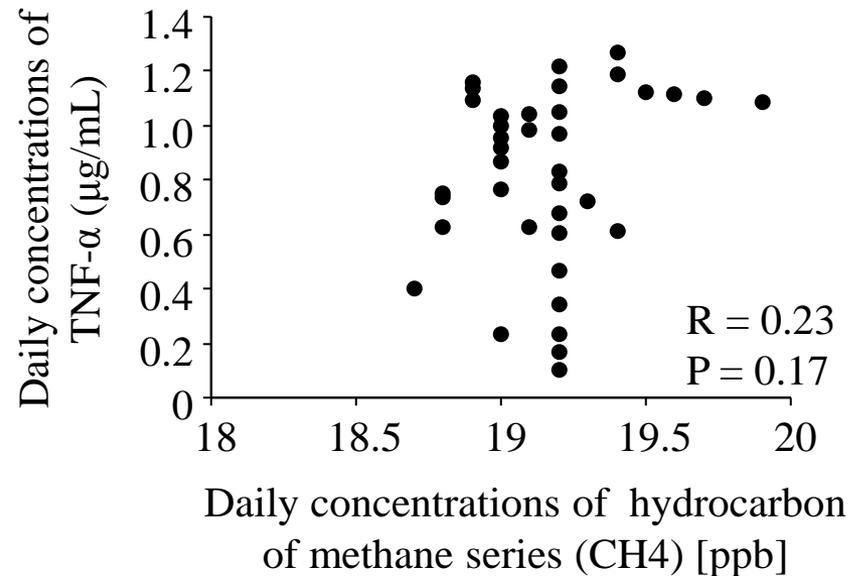
IL-6、IL-8には同様の関係を認めなかった。



TNF- $\alpha$ 濃度と全炭化水素濃度との関連



TNF- $\alpha$ 濃度と非メタン系炭化水素濃度との関連



TNF- $\alpha$ 濃度とメタン系炭化水素濃度との関連

# 大気汚染物質ならびに付着金属等による発がん性の評価

処理	致死増殖マウス / 移植マウス(添加培養日数)					
	30日	60日	90日	120日	150日	180日
非添加	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
都市大気粉塵	0/15	0/9	0/9	0/12	0/9	0/9
タバコ煙	0/6	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
鉄(II)	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	OG
鉄(III)	0/9	0/9	OG	OG	OG	OG
鉛	0/9	0/8	0/9	0/9	3/9	OG
亜鉛	0/9	0/9	0/9	1/9	0/9	OG
カドミウム	0/9	0/9	0/9	0/9	0/6	OG
銅	0/9	0/9	0/9	0/9	0/6	OG
酸化チタン <sup>※</sup> (陽性対照)	6/10*	NT	NT	NT	NT	NT

2016年9月15日現在(観察継続中)

OG, on going; NT, not tested

<sup>※</sup>Am J Pathol 175: 2171-2183, 2009

\*p<0.05 vs 非添加

## 得られた成果のまとめ

- 黄砂、PM2.5、SPMの炎症惹起能が高い場合に、呼吸器系への影響は増強する。
- 黄砂、PM2.5、SPM に含まれるエンドキシンは、炎症を増強させる。
- 黄砂には、アレルギー反応を惹起するタンパクが含まれるが、原因タンパクの同定には至らなかった。
- PM2.5とその組成物である鉄、亜鉛、鉛、カドミウム、銅に、現在までの投与期間で、発がん性は確認できていない。
- 喘息モデルマウスのダニ抗原による感作期に、黄砂を同時に添加すると気道炎症が増強しており、黄砂への慢性曝露が喘息発症に関与する可能性が示唆された（本日データ未掲載、H28年度報告書に記載）。
- 同一のPM2.5で刺激培養しても、臓器構成細胞別に炎症性物質の産生は異なる（本日データ未掲載、H28年度報告書に記載）。

## 研究発展性

- PM2.5、黄砂により惹起される炎症は、組成と臓器によって異なることが示唆された（PM2.5、黄砂の健康影響は、組成により臓器で異なる可能性がある）。今後、組成別、臓器別にPM2.5、黄砂の健康影響を評価する道筋をつくることができた。
- 黄砂の標準物を決定できた場合に、高受性者を血液検査で同定できる。

# 研究成果を用いた、日本国民との科学・科学技術対話の活動

## ②地域の科学講座・市民講座での研究成果の講演

実施日	主催者名	講座名	開催地	参加者数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H26.4.17	鳥取県医師会	鳥取県医師会公開健康講座	鳥取県	約200名	・PM2.5の健康影響に関する成果を講演。 ・参加者から鳥取県の状況、対策方法について質問があった。
H26.4.23	米子市	就将公民館健康講座	鳥取県	約100名	・PM2.5の健康影響に関する成果を講演。 ・参加者から鳥取県の状況、対策方法について質問があった。
H26.9.15	鳥取県小児科医会	平成26年度鳥取県小児科医会	鳥取県	約20名	・黄砂とPM2.5の小学校児童への影響に関する成果を講演。 ・参加者から喘息管理方法、対策方法について質問があった。
H26.11.9	鳥取県学校薬剤師会	平成26年度鳥取県学校薬剤師会	鳥取県	約100名	・黄砂とPM2.5の小学校児童への影響に関する成果を講演。 ・参加者から対策方法について質問があった
H27.2.1	鳥取県医師会	第24回鳥取県医師会学校医・園医研修会、鳥取県学校保健会研修会	鳥取県	約120名	・PM2.5の小学校児童への影響に関する成果を講演。 ・参加者から対策方法について質問があった。

## ②地域の科学講座・市民講座での研究成果の講演(つづき)

実施日	主催者名	講座名	開催地	参加者数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H28.7.10	日本職業環境アレルギー学会	第47回日本職業環境アレルギー学会総会・学術大会市民公開講座	大阪府	約200名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂とPM2.5の喘息、発がんへの影響に関する成果を講演。</li> <li>・参加者から喘息管理方法、対策方法について質問があった。</li> </ul>

## ③大学・研究機関の一般公開での研究成果の講演

実施日	主催者名	講座名	開催地	参加者数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H27.4.11	山口市喘息死ゼロ作戦研究会	第6回「喘息」市民公開講座「気管支ぜんそく」	山口県	約150名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂とPM2.5の健康影響と越境大気汚染による修飾に関する成果を講演。</li> <li>・参加者から喘息管理方法、対策方法について質問があった。</li> </ul>
H28.3.15	美作医師会	美作呼吸器疾患研究会	岡山県	20名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂とPM2.5の健康影響と越境大気汚染による修飾に関する成果を講演。</li> <li>・参加者から喘息への対応、治療方法につき質問があった。</li> </ul>

#### ④一般市民を対象としたシンポジウム、博覧会、展示場での研究成果の講演・説明

実施日	主催者名	シンポ名	開催地	参加者数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H26.7.2	鳥取大学医学部附属病院(主催)	看護の日とりだい病院健康ミニ講座	鳥取県	約20名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鳥取県のPM2.5の状況と健康影響について講演。</li> <li>・参加者から越境大気汚染の影響について質問があった。</li> </ul>
H26.8.23	鳥取大学(主催)	鳥取大学サイエンスアカデミー	鳥取県	80名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂とPM2.5の健康影響と越境大気汚染による修飾に関する成果を講演。</li> <li>・参加者から鳥取県の大気汚染の現状と健康影響につき質問があった。</li> </ul>
H27.1.29	鳥取大学(主催)	米子市民講座	鳥取県	約100名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂、PM2.5などの環境因子と健康影響、発がんに関する成果につき講演。</li> <li>・参加者から対策方法について質問があった。</li> </ul>
H28.4.27	鳥取大学医学部附属病院(主催)	とりだい病院健康ミニ講座	鳥取県	約30名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PM2.5の健康影響について講演。</li> <li>・参加者から食事での対応方法について質問があった。</li> </ul>
H28.7.2	境港市	境港市健康まつり	鳥取県	約200名	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄砂とPM2.5の健康影響と越境大気汚染による修飾に関する成果を講演。</li> <li>・参加者から酸化ストレス、食事療法、サプリメントの摂取方法について質問があった。</li> </ul>

## ⑥その他、顔の見える双方向コミュニケーション活動を推進する活動

実施日	実施内容、活用した「研究成果」等
H27.1.14	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、松江市立古志原の教職員に大気汚染について現状を説明し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.1.16	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、松江市立津田小学校、中央小学校の教職員に大気汚染について現状を説明し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.1.23	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、松江市立城北小学校の教職員に大気汚染について現状を説明し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.11.4	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果について、松江市立津田小学校の教職員に報告し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.11.6	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果について、松江市立中央小学校の教職員に報告し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.11.11	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果について、松江市立城北小学校の教職員に報告し、調査協力の継続について検討会を行った。
H27.11.18	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果について、松江市立古志原小学校の教職員に報告し、調査協力の継続について検討会を行った。
H28.5.10	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、境港市教育委員会の職員に大気汚染について現状を説明し、境港市での調査の実施について話し合いを行った。
H28.5.11	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果について、松江市立中央小学校、古志原小学校、津田小学校の教職員に報告した。
H28.6.27	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、山陰における現状を境港市内の全7小学校の校長と養護教員を対象に説明した。

## ⑥その他、顔の見える双方向コミュニケーション活動を推進する活動(つづき)

実施日	実施内容、活用した「研究成果」等
H28.8.3	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果説明と調査継続について、松江市立津田小学校の教職員と検討会を行った。
H28.8.5	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果説明と調査継続について、松江市立中央小学校の教職員と検討会を行った。
H28.8.16	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の結果説明と調査継続について、松江市立古志原小学校の教職員と検討会を行った。
H28.9.2	黄砂とPM2.5の児童への影響調査の成果を活用して、松江市立川津小学校の教職員に大気汚染について現状を紹介した。また、今後の調査への参加、協力について検討会を行った。

## 本課題の成果に係る「査読付」論文(国際誌・国内誌)の発表

執筆者名	発行年	論文タイトル	ジャーナル名等
Watanabe M, et al.	2017	A panel study of airborne particulate matter composition versus concentration: Potential for inflammatory response and impaired pulmonary function in children.	Allergol Int. 66(1), pp.52-61
Watanabe M, et al.	2016	Association between pulmonary function and daily levels of sand dust particles assessed by light detection and ranging in schoolchildren in western Japan: A panel study.	Allergol Int. 65(1), pp.56-61

他15本。

## 本課題の成果に係る「査読付論文に準ずる成果発表」論文の発表 又は 本の出版

執筆者名	発行年	タイトル	ジャーナル・出版社名等
		特に記載すべき事項なし	

## マスコミ発表(プレスリリース、新聞掲載、TV出演、報道機関への情報提供等)

種類	年月	概要	その他特記事項(あれば)
		特に記載すべき事項なし	

## 国内外における口頭発表(学会等)

学会等名称	年月	発表タイトル	その他特記事項(あれば)
日本呼吸器学会	2015.4	大気中土壌性ダスト、大気汚染物質が小学校児童の呼吸機能に与える	
フォーラム2015 衛生薬学・環境 トキシコロジー	2015.9	浮遊粒子状物質の呼吸器システムへの影響	

他10件。

## 知的財産権

知的財産権の種類	概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
	なし	

## 行政ニーズに即した 環境政策への貢献事例

概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
黄砂合同報告会で成果の一つである黄砂の児童の呼吸機能への影響を環境省幹部に説明した。	

他0件。

## 行政ニーズに即した 今後の環境政策への貢献「見込み」

概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
成果の一つである粒子状物質中エンドトキシン濃度の測定と児童健康影響評価の結果は今後の環境モニタリングに貢献できる可能性がある。	