



環境儀

NO. 22 OCTOBER 2006

国立環境研究所の研究情報誌

微小粒子の健康影響

アレルギーと循環機能

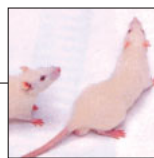
独立行政法人

国立環境研究所

<http://www.nies.go.jp/>

動物実験や疫学調査から
微小粒子は肺の奥に容易に入り込み
アレルギー症状、循環機能障害者の症状を
さらに悪化させることがわかりました。





大気中に存在する粒子のうち浮遊粒子状物質（10ミクロン以下の粒子、SPM）は、大気汚染物質として環境基準が定められています。硫黄酸化物、窒素酸化物が規制により大幅に削減されたことに比べると、自動車排ガス由来のSPMは窒素酸化物生成とのトレードオフ関係にあるため削減が難しく、また、黄砂、花粉など自然由来のものは年変動が大きく、環境基準の達成率がきわめて低い項目とされてきました。

ところで、SPMは小さな粒子ほど毒性が強いことが多く、健康面での影響が心配されています。いったん吸い込まれた粒子は長いこと肺や体内に留まり免疫機構などに影響を及ぼすからです。

その微小粒子、実は自然界にはほとんど存在せず、人為的に作り出されるものが中心です。なかでもディーゼル自動車から排出される排気中の粒子（DEP）は、毒性が強いといわれる微小粒子（PM_{2.5}:2.5ミクロン以下の粒子）の主役と見られ、SPMの健康影響を調べるためにはDEPの研究が求められていました。

国立環境研究所では、1990年代からディーゼル排気に関する研究を始め、2001年度からは重点特別研究プロジェクトとして「大気中微小粒子状物質（PM_{2.5}）・ディーゼル排気粒子（DEP）等の大気中粒子状物質の動態解明と影響評価プロジェクト」を行っています。今回は、この中から、DEPなどの微小粒子のアレルギーや免疫機構に及ぼす影響や循環機能に関する研究の概要やその成果を紹介します。

C O N T E N T S



微小粒子の健康影響

アレルギーと循環機能

Interview

研究者に聞く P4 ~ P9

Summary

「ディーゼル排気による微小粒子状物質曝露がアレルギーと呼吸・循環機能に及ぼす影響」の研究から P10 ~ P11

研究をめぐって

大気中微小粒子と健康影響、世界の動向
..... P12 ~ P13

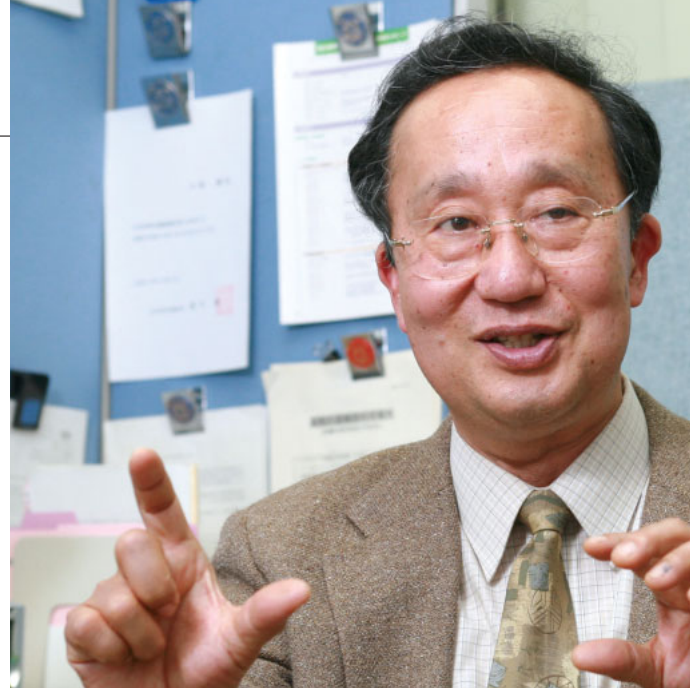
「ディーゼル排気やディーゼル排気粒子などの微小粒子状物質による健康影響研究」のあゆみ

..... P14

本プロジェクトの最新成果の情報は国立環境研究所ホームページでご覧いただけます。

<http://www.nies.go.jp/kanko/tokubetu/sr59/index.html>

ディーゼル排ガスがもたらす健康影響は20年以上前から報告され、発がん性、変異原性などたくさんの研究があります。一方、ディーゼル排ガス中の微小粒子とアレルギーとの関わりも指摘されていたものの、実際にその症状を指標に影響を検討した研究はほとんどありませんでした。今回はディーゼル排気粒子(DEP : Diesel Exhaust Particle)とアレルギーとの関係や循環機能への影響を中心に研究されている小林さんに、最新の研究の成果などについてお聞きしました。



小林隆弘・環境健康研究領域上級主席研究員

健康影響に陰を及ぼす微小粒子 DEP

① PM₁₀

1: 研究までの道程 - 場違いな部門からの出発

光反応と合成研究からの出発

Q: まず、研究者になったきっかけからお願いします。

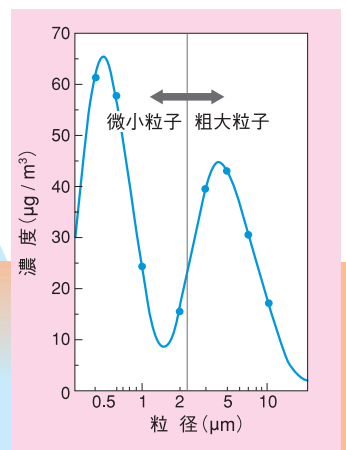
小林: ちょうど学生時代に光化学スモッグという公害が起きました。校庭で運動をしていた児童たちがバタバタと倒れるという報道から、環境と健康ということに関心を抱きました。研究という面では当時、私が専攻していたのは光反応による合成でした。博士課程を終えた1976年頃、国立環境研究所の前身である国立公害研究所へ「行ってみたいか」という話があり、大気環境部(現在の大気圏環境研究領域)を訪ねたのですが「空きがありません」と断られてしまいました。その隣には環境生理部(現環境健康研究領域)があり、毒性学の研究をしていました。その久保田部長にお

会いしたところ「分野は違うけれどもきてみますか」といわれ入所したわけです。まったく専門の違う若者を入所させたわけですから、今考えると非常におおらかな時代でした。

実験動物の持ち方がわからない。健康影響研究のはじまり

Q: 光反応から毒性、分野が全然違いますよね。専門の切り替えはいかがでしたか

小林: 最初はたいへんでした。環境生理部は、健康影響を研究する部署ですから、動物実験が欠かせません。ところが、私はこれまで実験動物に触ったこともありません。どう掴めばよいのかから始めました。おそろおそろでしたから、苦労し



粒子から超微小粒子まで

大気中を漂う粒子はPM(Particulate Matter)と呼ばれ、大きさ、構成要素、発生源の異なるさまざまな粒子の混合物です。大気汚染の分野では、粒径が10 μm以下の粒子(PM₁₀)が浮遊粒子状物質(SPM : Suspended Particulate Matter) (欄外左)と呼ばれ、環境基準の対象物質となっています。環境中のSPMは粒径が2.5 μm ~ 10 μmの粗大粒子と、粒径が2.5 μm以下の微小粒子に大別されます。粗大粒子は、土壌由来の物質や海塩粒子など天然起源のものが多く、ヒトの健康に有害な物質は少ないといわれています。

一方、微小粒子は、自動車などの人為由来からくる物質、たとえばDEPや硫酸塩、硝酸塩などが多く、肺がん、アレルギー性ぜん息、鼻炎などを引き起こすことで、その有害性が問題と

PM粒子の粒径別濃度

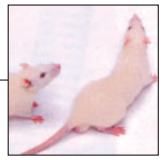
日本の大都市部におけるSPMの2峰性分布。道路沿道の場合には、健康に悪影響を及ぼすといわれるDEPなど微小粒子が多い。粗大粒子は土壌由来など天然起源の物質が多い。

なっています。このため、SPMとは別個の名称であるPM_{2.5} (欄外左)と呼ばれています。最近では、さらに小さな超微小粒子(Ultra Fine Particle)、いわゆるナノ粒子(欄外左)が注目されています。ナノ粒子は粒径が100 nm(ナノメートル : 0.1 μm)以下の粒子(PM_{0.1})で、一度呼吸などで体内に入ると、肺胞に沈着する割合が高く、なかなか排出されないことや、肺から血流中に入り全身に行くことから健康影響が懸念されていますが、詳しいところは分かっていないのが現状です。

② PM_{2.5}

③ PM_{0.1}

左欄外はPM₁₀、PM_{2.5}、PM_{0.1}のサイズ比較です。なお、一番大きいPM₁₀でも平均的な髪の毛のサイズの1/10です。



からのNOxについては世界でももっとも厳しい規制が行われていましたが、ディーゼル車からの排ガス対策は遅れてしまい、都市域で大気環境の改善は進んでいませんでした。またディーゼル車から排出されるDEPと呼ばれる排気粒子は発がん性物質を含むといわれ、さらにアレルギーにも影響を及ぼしているという研究結果もありました。これらのことを踏まえ、ディーゼル排気(DE)に関する健康影響の研究が始まりました。

Q : その研究が国立環境研究所のディーゼル排気と健康影響に関する一連の研究プロジェクトの中で進められていったのですね

小林 : ディーゼル排気健康に及ぼす影響について、ぜん息や花粉症などアレルギー・免疫機能に及ぼす影響や循環機能に及ぼす影響を中心に、生殖機能におよぼす影響などについても検討されてきました。その中で私たちはアレルギーなど健康への影響研究を行っています。

ました。

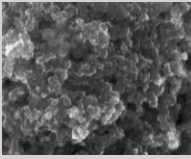
最初の研究は大気汚染物質の中の二酸化窒素の毒性でした。長期間曝露して、肺胞などの構成成分の反応がどのように変化するかを調べました。その後、研究対象はオゾンや硫酸ミスト(硫酸を含む水滴の微粒子:酸性雨の原因の一つ)へと移っていきました。ただ、これらの物質は単一の物質です。排ガスひとつをとっても混合物といえますか、ものすごくたくさんの物質が含まれています。ですから、健康影響を見る場合、一つひとつの物質の影響研究も大事ですが、全体の影響を見るには排ガスそのものの曝露の影響を研究した方が近道と考えました。当時、自動車排ガス問題は窒素酸化物(NOx)と浮遊粒子状物質(SPM)対策が進められ、みなさんもお存じのようにガソリン車

2: 研究の実際 - 花粉症

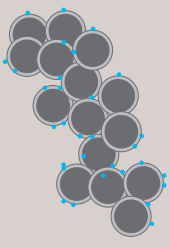
既存の大気汚染物質が減る中、増加する花粉症

Q : アレルギーの分野の一つとして花粉症に及ぼすDEPの影響研究を行っていらっしゃいますね。こうした研究は世界でもあまり例がないと聞きますが。

小林 : 花粉症の増加については二つの傾向がみられま



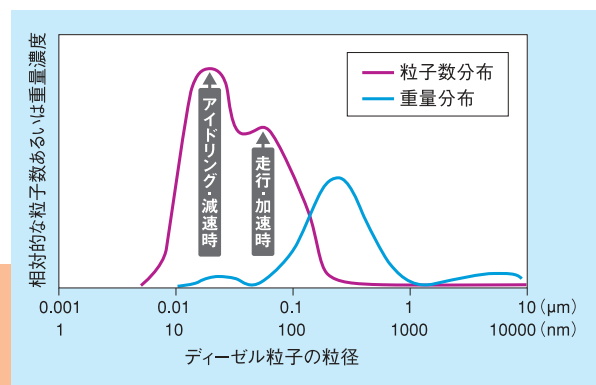
DEPの電子顕微鏡写真



DEP粒子の模型

- 元素状炭素粒子
- 元素状炭素粒子に吸着した有機化学物質
主に燃料やエンジンオイル成分やその酸化物や硝酸化物など
- 主に硫酸塩とその水和物など

排気され浮遊している状態では粒子同士がくっついて、上の模式図のようにブドウの房状になっている。



捕集したDEPの電子顕微鏡写真

DEPとは

DEPは、燃料の不完全燃焼に由来する粒子を核とし、その周りにエンジンオイル、未燃の燃料や生体に刺激を与えるようなホルムアルデヒドなどの酸化物や硝酸化物などの有機成分や硫酸塩や硝酸塩などが付着したものです。走査電子顕微鏡で見ると、粒子にそれらの物質を含めさまざまな物質が付着した形態が観察されます。排出され浮遊した状態では、多くの場合は粒子が凝集してブドウの房状になっています(上左図)。

DEPの粒子数-粒径分布(上右図)を見ると、大部分が粒径100nm以下のナノ粒子として存在していることが分かります。重量-粒径分布を見るとナノ粒子は大気中では重量としてはわずかです。重量として多いのは200nm程度の粒子です。

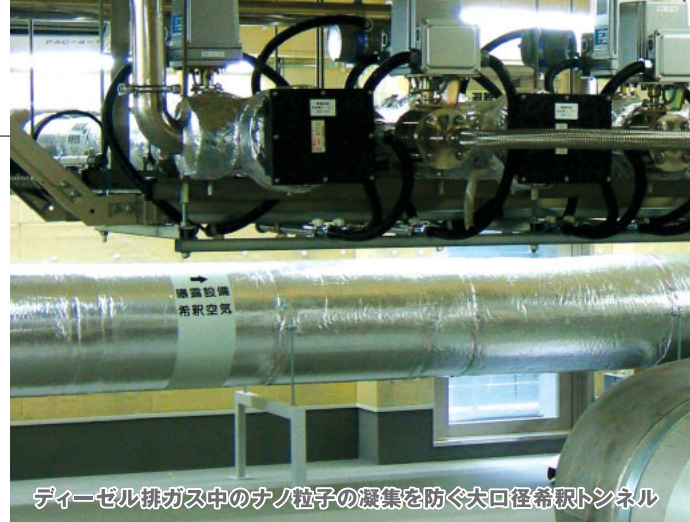
また、ディーゼル車の走行モードによりDEPの組成や粒径が変化することが研究で分かってきました。粒子数-粒径分布で見るとアイドリング時や減速時は未燃の燃料やエンジンオイル由来のものも多く、粒径は20~30nmが中心です。一方、加速時や定速常運転では炭素を核としてさまざまな物質が付着した粒子が多く、粒径は大きくなって60~80nm辺りが中心となります。

す。一つは、年を追って増加していること、もう一つは自動車の多い沿道近くの居住者の有症率が高いことです。これらの傾向の解釈についてですが、年ごとの増加傾向については、近年、都市などの大気環境は改善されつつあり、大気汚染との関係より衣食住など生活様式や衛生状態の変化に着目する必要があると思います。一方、沿道近くの居住者の花粉症患者の増加は、多分大気汚染が関係あるだろうと思われましたが1992年当時、実際に動物を使った実験や検証はほとんどありませんでした。

目をこすりくしゃみするモルモット

Q：そこで、花粉症とDEPの関係に関する研究を始めたわけですね。

小林：はい。きっかけは日光の杉並木の話でした。1984年に「自動車交通量の多い日光杉並木沿いでは、同じくらい花粉は飛んでいるものの交通量が少ない地域に比べ花粉症の人が多い」という報告があったのです。そこで排気ガスに曝露される環境で、花粉症の原因になるような花粉を吸入すると花粉症が出やすくなったり、症状が悪化するようなことが起きるのかを、実験的に確かめてみようと考えました。花粉症はアレ



ルギー関連疾患の一つです。そこで最初の研究では、抗原として卵白アルブミン（OVA）を使用しました。OVAは卵白にあるタンパク質のアルブミンを純粋に抽出したもので、ダニやカビなどアレルギーを引き起こす抗原の代わりに、実験ではよく使われる物質です。

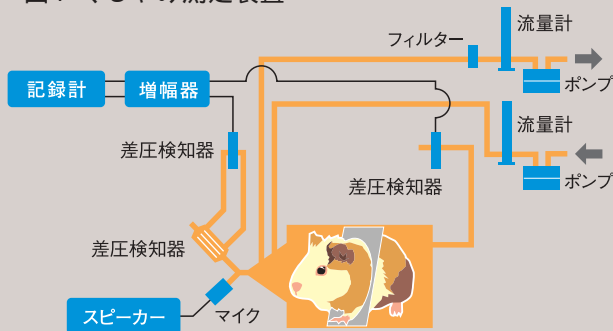
Q：アレルギー反応を見るのであれば、抗原は代替できるのですか。さて、いよいよ実験です。

小林：雄のモルモットを使い、一方は清浄空気中で、もう一方はDEを含んだ空気中で行いました。両方のモルモットに抗原であるOVAを点鼻や点眼して、くしゃみ、鼻水、鼻づまりなどの鼻アレルギー症状（図1）と、目が充血したりかゆくなるなどのアレルギー性結膜炎症状がどのように現れるかを観察しました。なお、鼻アレルギーとアレルギー性結膜炎の研究は別々に行っています。

Q：結果はいかがでしたか

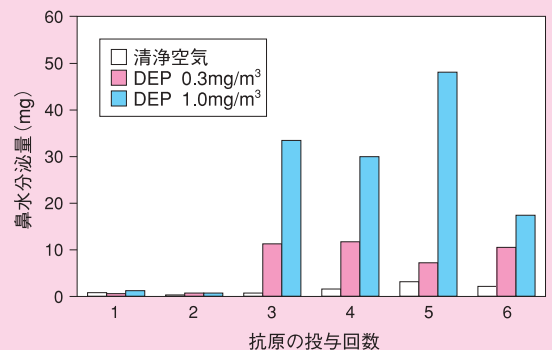
小林：期間は5週間で、1週間ごとに点鼻したのですが、DEPが0.3mg/m³の環境では、3回目程度でくしゃみ、鼻水が出てきます。1mg/m³ではさらに顕著となり、

図1 くしゃみ測定装置



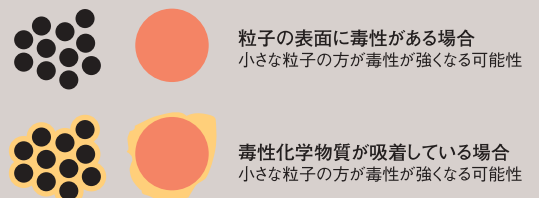
モルモットのくしゃみは、ヒトと同じで大きく息を吸い急激に吐き出す「ハクション」という反応です。この装置は首のところで仕切られているので、息を吸って吐くと首から上が入っている部分の圧力は下がった後に急に上がります。逆に身体（肺）が入っている部分は大きくなってから縮みますから圧力は上がった後に急に下がります。その圧力の変化を差圧検知器でとらえるとともに、高性能マイクロフォンでくしゃみの音をとらえます。これら3つを測定してくしゃみだとわかります。

図2 抗原の投与回数と鼻水分泌量の関係



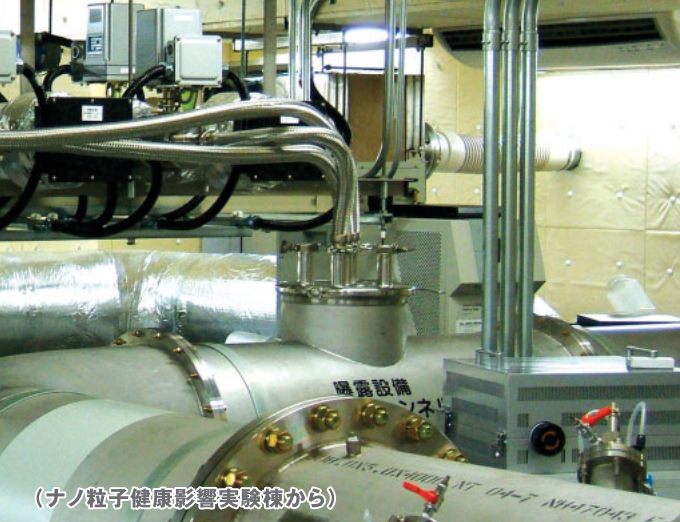
粒子の表面積と毒性

同じ重さの粒子群は、粒径が小さいほど個数は多くなり、また全体の表面積は極めて大きくなります。たとえば粒径が1μm(1000nm)の粒子と、10nmの粒子の集合体を比較すると、10nmの粒子の方が個数が多い分、表面積で約100倍も大きくなります。粒子表面そのものに毒性がある場合や、表面に毒性を持つ化学物質が吸着している場合などは、表面積が大きくなると毒性が強くなる可能性があります。

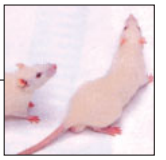


同重量の場合：小さい粒子の方が表面積が大きい

粒子表面の物理・化学的性状と毒性



(ナノ粒子健康影響実験棟から)



濃度に依存して増えることが分かりました(図2)。また清浄空気中のモルモットがくしゃみ2,3回なのに比べ、DEP曝露下では12 - 13回に増えます(図3)。DEPがアレルギー症状を悪化させていました。次に、結膜炎の方ですが、これも0.3mg/m³から1mg/m³で目の充血が起きていました。なお、その後、検証として実際にスギ花粉を使用して実験を行いました。同様な傾向が現れました。

複雑なアレルギーメカニズム

Q: お話はわかりますが、どうしてそのようなことが起きるのがわかりにくいですね。アレルギーのメカニズムはどうなっているのでしょうか?

小林: アレルギー反応は花粉のような抗原と体の中にできた免疫グロブリン(IgEやIgG1抗体)とが結合し

て、ヒスタミンなどの物質が放出されることにより起きます。鼻の粘膜などが過敏な状態になっていると、症状が出やすくなったり悪化します。そこでDE曝露で抗体が増えているか、白血球の仲間である好酸球が増えて炎症が起き過敏な状態になっているかなど、花粉症を悪化させるメカニズムの検証を行いました。その結果、DEは抗体を増やし、炎症を引き起こしていることを実証しました。

3: DEP - PM_{2.5}問題の浮上

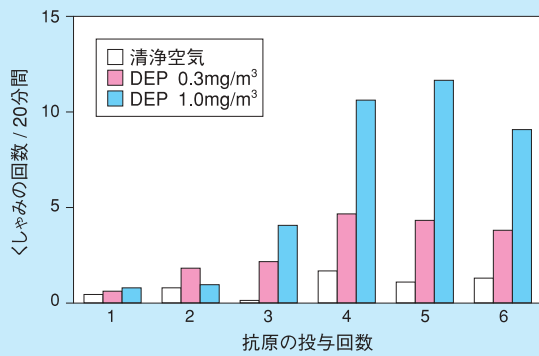
検証された健康弱者の循環器系への影響

Q: DEPは心臓や肺などの循環器系にも影響があると聞きましたが。

小林: 1993年にハーバード大学のドクレー博士のグループが、「6都市の研究」という疫学調査を発表しています。それは「大気中のPM_{2.5}濃度と死亡率との間に高い相関が見られる」というものです。PM_{2.5}は2.5μm以下の粒子のことで、DEPの大半はPM_{2.5}です。

最初にこの報告を聞いたときは、半信半疑でした。発表されたアメリカの研究者の間でも同じような感

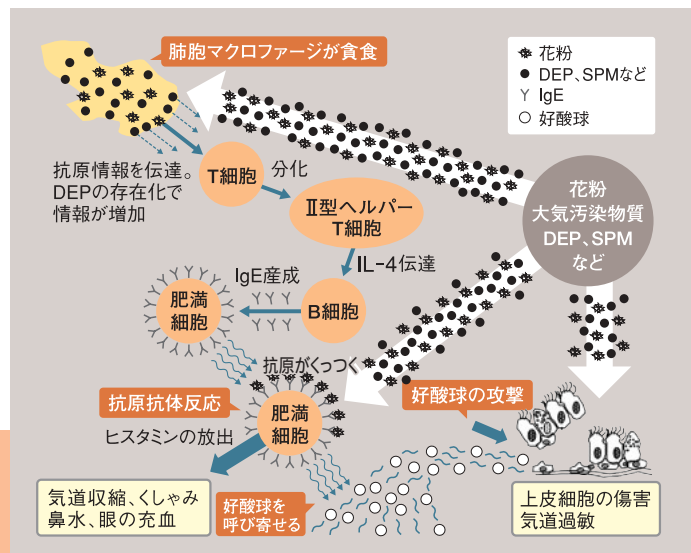
図3 抗原投与回数とくしゃみ反応の関係



ディーゼル排気曝露のアレルギー反応悪化の機構

ディーゼル排気の曝露が花粉症を悪化させる作用として、鼻や結膜を傷つけ、刺激に対して過敏な状態にすることで、アレルギー反応の元となる抗体を多くつくること、好酸球により炎症反応が悪化することなどがあげられます。

その機構を見てみましょう。スギ花粉などの抗原やDEPなどの大気汚染物質が吸入されると、まずDEPなどにより直接粘膜が傷つけられます。一方白血球の一つマクロファージが異物である抗原やDEPを貪食し、抗原の情報を別の白血球の一つT細胞に伝えます。その後T細胞はII型ヘルパーT細胞などに分化し、指令物質を産生し別のリンパ球B細胞に伝えます。B細胞は指令に基づきIgEといわれる抗体を作ります。IgEは



抗原の吸入からアレルギー反応まで

肥満細胞と結合して、抗原に曝露されるたびに徐々に強く抗原抗体反応を起こし、肥満細胞からくしゃみなどの生体反応を引き起こすヒスタミンや、異物の攻撃にあたる好酸球を呼び寄せる物質などを放出させます。ヒスタミンは鼻粘膜を刺激し、くしゃみなどのアレルギー反応を起こします。DEP存在下ではマクロファージとT細胞の情報伝達が亢進し、その結果平常時に比べ高濃度のヒスタミン産生が起こり、アレルギー反応の悪化を招きます。一方、好酸球は、毒性の強い物質を放出して、鼻粘膜上皮の損傷を引き起こします。こうして、アレルギー反応はさらに悪化していきます。

だったようです。そこで、アメリカがん学会では50万人規模の再調査を行いました。またメキシコ、ギリシャ、チリなどさまざまな国々で同様の疫学調査が行われました。その結果は、どれも一貫してドクレーの報告を支持するものでした。調査によると、PM_{2.5}の影響をとくに受けやすいのは、心臓や血管などの循環器に障害を持つ人たち、老人、新生児、慢性呼吸器疾患や肺炎を患っている人たちです。PM_{2.5}の濃度が上がるとそういう人たちの病院へ行く頻度が高まり、さらに死亡率も上がるというのです。

Q：PM_{2.5}には、毒性があるということですか。

小林：こうした報告が出るにつれて、疑いを抱くようになりまして。ただ、実験的に確かめられていないこともあり、十分な科学的根拠を得るための研究がアメリカをはじめ各国で始まりました。日本においても大気環境中のPM_{2.5}とディーゼル排気粒子の影響を明らかにする研究が始まりました。疫学調査で示唆された、影響を受けやすい循環器に障害を持つ人、老人、肺炎を患っている人のモデル動物を用いました。また、影響を鋭敏に感知する可能性から遺伝子発現を指標とした研究を行いました。

Q：いかがでした。

小林：大学を含め多くの方々との協力を得てプロジェクトが進み明らかになってきたことですが、不整脈が出やすくなったり、血圧上昇や心疾患に関連する遺伝子の発現が増加したりといった循環器に影響を及ぼす可能性や、肺炎を悪化させる可能性も明らかにされました。

個体差による影響の違い

Q：影響は個体によって異なるのですか

小林：個体の健康状態や遺伝的な状態など多くの要因



すべての部屋の入室に静脈認証が必要なナノ粒子研究棟の中でも、さらに厳しく管理され、滅菌済みの靴、白衣、帽子をつけないと入室できない曝露チャンパーのある実験室。

によって影響が異なってくると思われます。先ほどお話しした花粉症の実験では、データには現れていませんが、大気環境基準の0.1mg/m³でも症状が出るモルモットがいます。実験用モルモットはマウスやラットほど遺伝的に均一ではなく、個体間で大きな差があります。もしかするとそれはものすごく弱い、つまり花粉症に対して敏感なモルモットだったのかもしれない。人間でも花粉症になる人とならない人がいます。環境省の花粉症マニュアルによると、花粉症患者は推定で全人口の約16%です。問題はその16%で、こうした花粉症に対して感受性の高い人たち、また今後の高齢化社会における健康弱者への影響は大きなリスクになりますから、さらに研究を続けることが大事だと考えています。そのためには、感受性の高い動物を使って実験を続けていく必要があります。もちろん、循環器系に関しても同じです。

4: 研究の今後

微小粒子 - PM_{2.5}の先に見えてきたナノ粒子問題

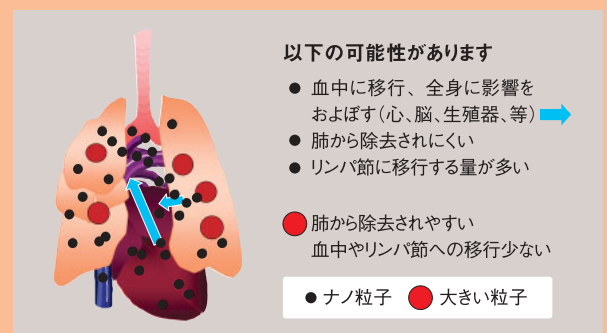
Q：昨年、国立環境研究所でもナノ粒子健康影響実験棟が完成しました。小林さんの研究と密接な関係がありそうですね。

小林：ナノ粒子とは100nm以下の粒子のことで、PM_{2.5}(2500nm)の最大値の1/25以下ということ

吸入されたDEPIは？

1μm以上の粒子は鼻腔や咽頭、喉頭などの上部気道に沈着します。1μm以下から100nm以上の粒子は、徐々に気管支や肺などの下部気道に沈着するようになりますが、約60%程度はどこにも沈着せず、呼吸といっしょに吐き出されてしまいます。100nm以下のナノ粒子は小さくなるにしたがい肺への沈着が増し20nmをピークとして肺胞への沈着は約50%に達します。さらに小さくなると気管支や気管から上部気道に沈着する割合が再び増加します。小さくなるに従い沈着する割合も増加し90%以上に達するようになります。また、1μm以上の粒子は食道に飲み込まれたり、痰として体外に排出されたりします。1μm以下の粒子は肺胞に沈着し、貪食され長く肺内にとどまったり、リンパ節に移動します。20nm以下のナノ粒子は大きい粒子に比べ血流中に入りやすいことや、毒性と関係の深い表

面積が多いことなどから、炎症、血栓を生じやすくさせたり、心臓や肝臓などの臓器に影響を及ぼすと考えられています。



吸入されたナノ粒子の体内挙動



湯や地球温暖化などの問題を解決する手段として生まれた技術の成果で、すばらしいことだと考えています。しかし、よい方向性を持つ技術だけに、その排ガスの健康影響を充分検討し評価しておくことが必要だと感じます。

一方排気ガス以外のナノ粒子についても心配です。この問題のきっかけはNASAの模擬スペースシャトルで調理中のフライパンからフッ素樹脂のナノ粒子が生成し、それが肺に炎症を起こしやすいということが明らかになったためでした。ナノ粒子は非常に小さいため、重量の割に表面積が非常に大きくなること（微小粒子の毒性の発現と表面積が非常に関係の深いことがわかっています）や体内に入ると血流中に混入し全身に行く可能性が指摘されています。DEPはもちろん一見有害とは思えないものでも、何らかの形で生成するナノ粒子の影響はまだ分からないことが多いのです。ですから健康影響の研究や評価は急務だと思います。日々新たな技術が開発されていますが、そのリスク評価や管理はぜひ早急に行うことが必要だと考えています。

SPM、PM_{2.5}そしてナノへ。DEP研究の今後

Q：今後の研究の方向性をお願いします。

小林：DEPは、高濃度であれば健康に影響があるのは分かっています。それが、どのくらいの低濃度で影響があるかを検討することが必要だと考えています。同時に先ほど述べた花粉症や老齢、高血圧など感受性の高い、弱い人たちを念頭に行う研究も必要です。また、DEPやナノ粒子が脳神経や生殖機能にどのような影響を及ぼすのか、さらに研究を進めることが重要と考えています。そのためにナノ粒子健康影響実験棟は、力強い存在になると考えてます。

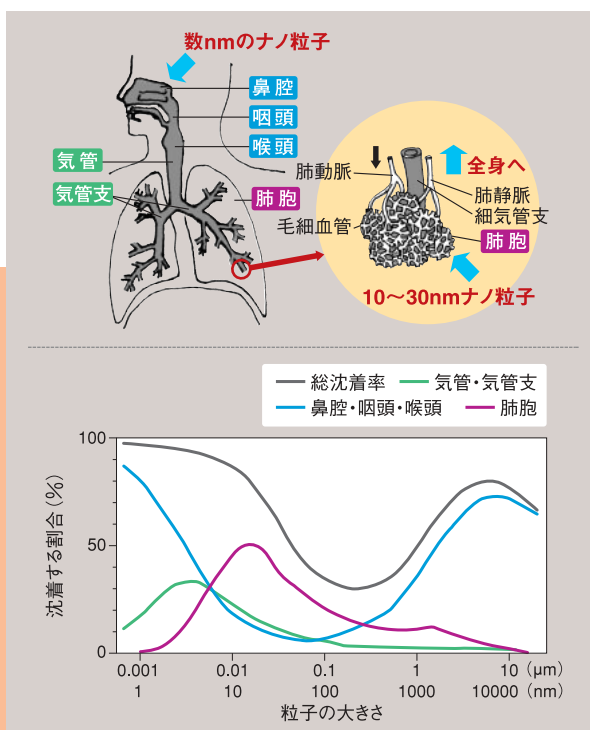
になります。ちなみにインフルエンザウイルスが100nm程度の大きさですからそれ以下の大きさということになります。

DEPは60から100nm程度の粒子が一番多く、アイドリングや減速時には20nm程度の粒子が排出され、定常運転や急加速時には60から80nm程度の粒子がたくさん排出されます。新しい実験棟では、運転条件を変えることにより粒径や性状の違うナノ粒子を発生させることや、発生直後に希釈してできるだけ凝集による粒径の増加を抑え、粒径が安定したナノ粒子を作り出すことができます。ですから、これまで以上に精緻な実験が可能になると期待しています。

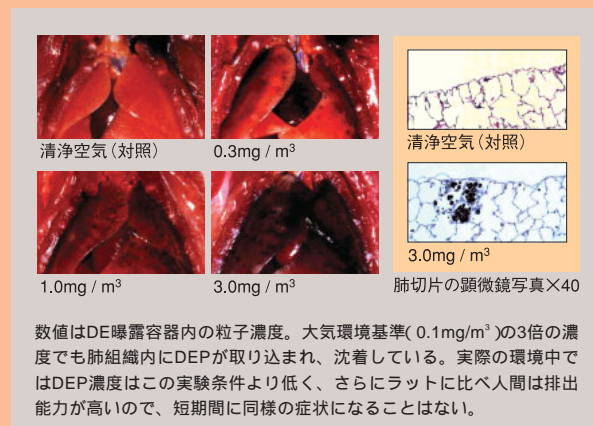
技術開発とともに重要性を増すリスク管理

Q：環境問題は、技術進歩、新製品開発の負の側面として表面化することが多いですね。ディーゼル排ガスの関係でみますと温暖化対策などでバイオ燃料が脚光を浴びています。また微小粒子という観点からは、ナノ粒子を活用するナノテクノロジーが注目されています。

小林：植物から作るバイオディーゼル燃料は、原油枯



吸い込まれた粒子が沈着する場所



DEに6カ月曝露させたラットの肺と肺切片

「ディーゼル排気によるアレルギーと呼吸・循環機

今回の研究では、微小粒子の主要部分を占めるディーゼル排気粒子を使い、動物曝露実験により、アレルギーや呼吸・循環器におけるさまざまな影響解明に挑み成果を上げています。そのうちのいくつかを紹介します。

ディーゼル排気曝露が花粉症様病態に及ぼす影響

アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎がディーゼル排気の曝露により悪化するかどうか、くしゃみや鼻水分泌を指標として検討しました。実験ではディーゼル排気曝露下における抗原点眼投与において、くしゃみの回数、鼻水分泌が、ともに粒子濃度に依存して増加することが明らかになり、アレルギー性鼻炎が悪化することが示唆されました。

アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎に及ぼすディーゼル排気曝露の

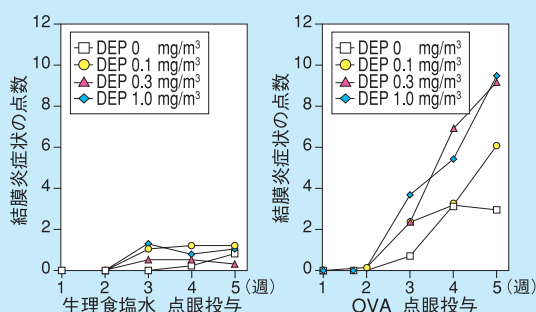
影響を、血漿の漏出を指標として検討しました。雄のモルモットを用い、清浄空気またはディーゼル排気に5週間曝露し、その間1週間おきに計6回抗原である卵白アルブミン(OVA)を点眼投与しました。

その結果、ディーゼル排気曝露下において繰り返し点眼投与によるアレルギー性結膜炎の症状を数値化した累積値は(濃度0.1~1.0mg/m³)、清浄空気曝露曝露群に比べ症状の値が増加しました(図4)。一方、血漿漏出の測定は6回目の抗原投与後に行いました。0.3および1.0mg/m³の微粒子を含むディーゼル排気曝露下では、ディーゼル排気の濃度に依存して血漿の漏出の増加が明らかとなりました(図5)。これらから、ディーゼル排気曝露はアレルギー性結膜炎を悪化させる作用があることが示唆されました。

ディーゼル排気曝露のアレルギー反応悪化作用の機構

ディーゼル排気の曝露が花粉症の病態を悪化させる機構として、鼻や結膜が刺激に関して過敏な状態にすること、アレルギー反応の元となる抗原に対する抗体産生が亢進すること、好酸球の浸潤による炎症反応の悪化などがあげられます。例として、大気汚染物質の曝露が鼻アレルギーに及ぼす影響とその機構を図6にまとめました。

図4 抗原の繰り返し点眼投与による結膜炎症状に及ぼすディーゼル排気曝露の影響



正常および病態モデル動物を用いた微小粒子状物質曝露が呼吸・循環機能に及ぼす影響

PM_{2.5}の心肺への影響

PM_{2.5}とその抽出物の呼吸循環系への急性影響を検

図5 ディーゼル排気曝露が繰り返し抗原投与による結膜への血漿漏出に及ぼす影響

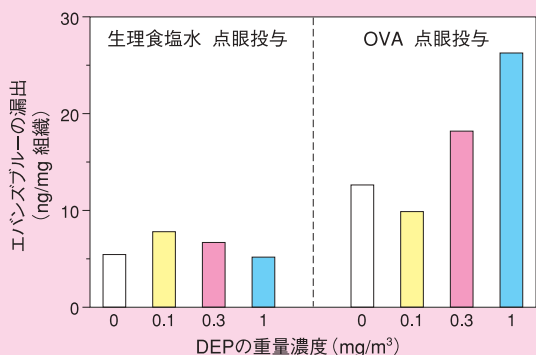
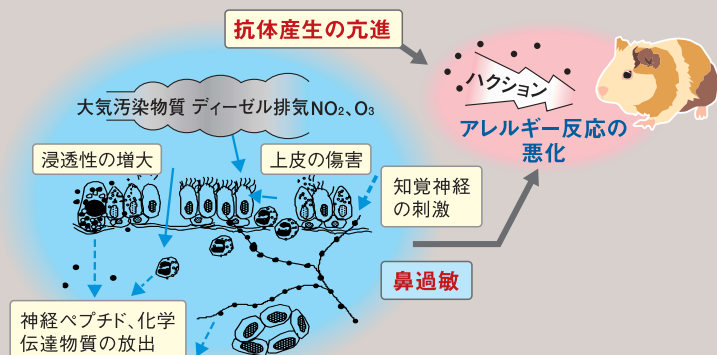
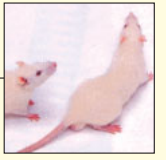


図6 ディーゼル排気曝露が鼻アレルギーを悪化させる機構





微小粒子状物質曝露が「能に及ぼす影響」の研究から

討したところ、呼吸循環系を調節している自律神経のうちの副交感神経の支配が強まり気道が狭くなったり心拍数の低下が起きることが見出されました。

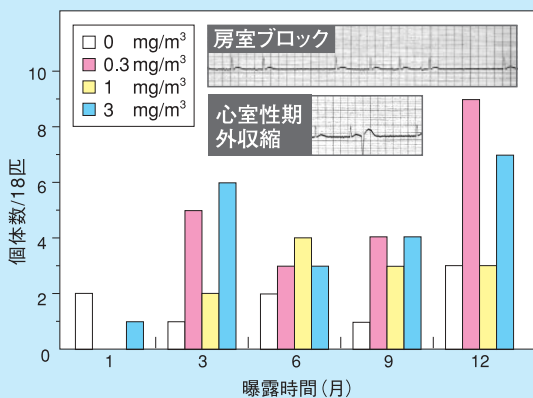
肺炎症による呼吸機能低下等への影響

肺に炎症を起こし呼吸機能が低下することから生じる血中酸素濃度の低下は、心機能に重大な影響を及ぼす可能性が考えられるため、換気機能検査やガス交換機能の変化を測定したところ、ディーゼル排気曝露によりいずれも低下することが確認されました。これは、異常心電図の発現に係る所見と考えられました。

ディーゼル排気曝露の心機能への影響

ディーゼル排気を3,6,12カ月間曝露したラットの心電図を測定し、異常心電図の出現率や心電図波形を指標に検討しました(図7)。その結果、ディーゼル排気を3カ月間曝露したラットは、清浄空気曝露に比べ高い異常心電図の発現を示しましたが、6カ月曝露ではその発現が減少したことから、初期の異常心電図の発現は自律神経系のバランスの変化による一時的な心臓機能の異常が現れたものと解釈されました。しかし、12カ月以上の曝露による異常心電図の出現は持続的でした。このため、心臓の形態的、機能的な変化が起こっていることが示唆されました。いずれにせよディーゼル排気曝露は、異常心電図の発現動物を加齢と共に増加させることが見出されました。

図7 DEPがラットの異常心電図の出現頻度や心電図波形に及ぼす影響



異常心電図の増加は、心臓内の電気刺激の伝播に異常が起きていることを示し、ひいては、心臓を中心とする循環器の機能低下を示唆しています。期外収縮とは心房の電気刺激が短絡して心室に伝わり不意に心室筋を収縮させること、房室ブロックは、心房の電気刺激が心室に伝わらないため心室の収縮を起こせないことをいいます(一番上の図で針が振れる間隔が定期的でない状態が見えます)。

以上をまとめると、ディーゼル排気曝露は肺動脈高血圧を引き起こす可能性、異常心電図の出現を増加させる可能性、加齢はその要因を強める可能性があること等が示唆されました。

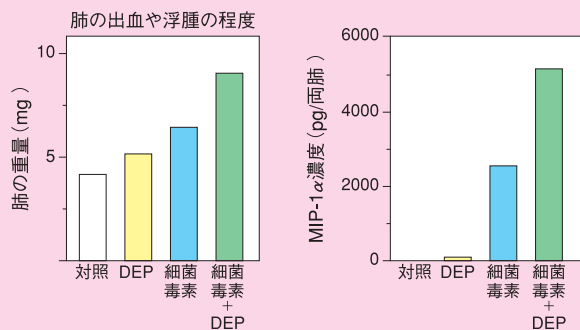
微小粒子状物質曝露が呼吸器による障害および免疫機能に及ぼす影響

PM_{2.5}高感受性群への細菌毒性とDEPの相乗影響
気管支ぜん息、肺炎、気管支炎の既往者や、高齢者、免疫不全者等、PM_{2.5}に高感受性群の人びとは感染症にかかりやすいという特徴を持ち、感染を契機に重症化することがしばしば経験されますが、その病態悪化のメカニズムは明らかにされていません。感受性の高い感染者の急性悪化には、グラム陰性桿菌(たとえば肺炎菌など)がしばしば関与します。そこで、グラム陰性桿菌由来の細菌毒素による炎症性肺障害に、DEPが及ぼす影響を検討しました。その結果、細菌毒素による肺障害はDEPにより顕著に増悪することがわかりました(図8)。

DEP抽出成分と粒子成分の毒性比較

DEPを有機溶媒に溶け出す成分(芳香族炭化水素などの多くの化学物質を含む)と、溶けずに残っている粒子成分に分画し、おのおのについて細菌毒素による急性肺障害を悪化するか否かについて検討しました。その結果、抽出物そのものよりも粒子成分の方が感染時に起きる炎症を悪化させる作用が大きいことが見出され、感染などによる肺炎症状の悪化は粒子状物質により影響を受ける可能性が示唆されました。

図8 曝露による肺炎の悪化、炎症細胞遊走因子(MIP-1α)量変化



(DEP: 250µg、細菌毒素: 100µg)

DEPは炎症細胞を呼びよせる因子であるMIP-1αを増加させる

〈大気中微小粒子と

大気中微小粒子の主要な発生源であるディーゼル排気曝露
PM_{2.5}で問題となってきた循環器への影響や最近指摘され始めた生殖器や



世界では

大気中のPM_{2.5}について米国では、ハーバード大学の疫学調査の結果を踏まえ、子どもの肺機能の低下と呼吸器症状の増加の観点を根拠に環境基準が設定されると同時に、基準設定の基礎となるPM_{2.5}の健康や環境影響の科学的知見を充実させるため多額の資金が投じられ研究が推進されました。その結果、循環器の機能への影響、自律神経系への影響、血液が固まり血栓ができやすくなるなどの影響の可能性が報告されてきています。しかしながら、まだ微小粒子の健康影響の知見は充分ではないとの認識から、長期曝露影響と総合的な検討については、環境保護庁(EPA)やHealth Effect Institute(HEI)から新たな研究助成が行われます。

欧州でも、PM_{2.5}やディーゼル排気粒子についてドイツ、オランダ、フランス、イギリスなどを中心に精力的に検討が進められています。科学的知見の充実が必要との認識からEU各加盟国において、第6次の環境行動計画の枠組みに基づく研究が行われています。

一方、工業的に生産されるナノ粒子、ナノ材料については、米国のオーベルデルスターらによる「ナノの大きさになったとき毒性が強くなったり、大きい粒子に見られない体内挙動を示す」ことなどの指摘から、リスク評価の必要性が認識され、米国では国家ナノテクノロジー戦略のもとでナノ材料の健康および環境に及ぼす影響の研究が始まりました。分子・細胞レベルでナノ材料との相互作用、環境との相互作用、環境中でのナノ材料の移行や変質といった運命、曝露評価や毒性の検討が始められています。また、米国国家標準機構においてナノテクノロジー標準化推進委員会が発足し、標準化に向けて検討が開始されました。

米国と同様、EU、英国においてもナノ粒子に対する影響評価の必要性に対する認識は高く、これらの国々においては関係者が密接に連絡をとり、健康や生

態系への影響のみならず、社会的影響の評価を含めて検討が進んでいます。

日本では

1985年4～5月に日光で行われた疫学的な調査により大気汚染がスギ花粉症と関係がある可能性が石崎らによってはじめて指摘されました。これが発端となり、ぜん息や花粉症を含めたアレルギーに関連する疾患とディーゼル排気の関係が吸入曝露などにより明らかにされてきました。この間、日本の研究が世界の研究をリードしてきたといえます。一方、ディーゼル排気の吸入曝露の研究は、ラットを用いた発がん実験が(財)日本自動車研究所で行われるなど、世界的にも評価の高い研究が行われてきています。大気中のPM_{2.5}の曝露の健康影響については、世界の動向から数年遅れて動物曝露による影響研究が開始され、呼吸器・循環器系の病態モデル動物への影響が解析されつつあります。

一方、工業的に生産されるナノ粒子、ナノ材料については、これまで日本では、新しい機能を生み出すための研究や開発が中心で、影響評価についてはほとんど行われていませんでした。内閣総理大臣をトップとする総合科学技術会議は「安心・安全な社会の構築に備え、ナノテクノロジーが社会や人間に及ぼす影響・波及効果を把握し、必要な対応を講じるための調査検討に着手する」方針を打ち出し、ナノテクノロジーの健全な責任ある発展に向けて健康、環境、倫理等の科学的視点から取り組みを始めました。関連する研究所が連携し、健康・環境影響を含む調査研究が始まりました。また、産業技術総合研究所などが世界最大級の資金規模でナノ材料の安全性評価についての調査研究を始めています。

一方、日本学術会議が中核となり英国王立協会との間で日英ナノテクノロジー共同研究の立ち上げを行う

健康影響、世界の動向

の研究では発がん実験や呼吸器を対象とした生体影響の実験が多く、脳神経系への影響の研究はまだまだ充分ではないため、今後の解明が必要とされています。



など海外との交流も行われています。

国立環境研究所では

微小粒子状物質による健康影響研究はこれまで硫酸エアロゾルからはじまり、ディーゼル排気粒子（DEP）、PM_{2.5}等を対象に行われてきました。世界に先がけて、ぜん息、花粉症などアレルギーに関連する疾患におよぼす影響についてディーゼル排気やディーゼル排気粒子曝露の影響の検討が行われました。その結果、比較的低い濃度でもアレルギーに関連する疾患が悪化することやその機構について明らかにされました。また、呼吸器や循環器に疾患を持つモデル動物を用いた曝露実験ではそれらの症状が悪化

することやその機構についても明らかにしてきました。さらに、大気中で極めて数濃度が高いナノ粒子の健康影響を解析するための曝露システムを開発し、世界ではじめて排気中ナノ粒子の生体影響の研究を開始しました。これから得られる結果はナノ粒子の対策を考える上での重要な知見になるものと期待されています。並行して、都市大気環境中におけるナノ粒子の観測、物理・化学的性状の解析、曝露評価などの健康影響を解析する上で重要な研究も進んでいます。

また、工業的に生産されるカーボンナノチューブやフラーレンなどのナノ粒子についてもリスク評価が必要であるとの考えに立ち、曝露評価、体内動態、健康影響の研究がはじまっています。

ナノ粒子健康影響実験棟

2005年6月に、ナノ粒子健康影響実験棟が竣工しました。主要設備としてディーゼルエンジンやダイナモ（エンジンに負荷をかける装置）やコンピューター制御装置を備えたエンジン排気ナノ粒子発生装置、ナノ粒子の凝集を抑えるため100m³の送風が可能な大口径希釈トンネル、動物にエンジン排気由来のナノ粒子を曝露するための大型チャンバー4基（対照と3濃度による影響を観察ができます）が備えられています。また、ナノ粒子の健康影響の実験で使う動物を最適な状態に保てるような環境を持つ飼育施設があります。

数カ月かけて、ディーゼルエンジンの運転条件と発生するナノ粒子の粒径・数濃度などの物理的性質、ナノ粒子を構成する物質の化学的性質、共存する二酸化窒素や一酸化炭素などのガス濃度など、動物曝露に必要な条件設定のための実験を実施しました。その結果をもとに動物実験が2005年の末から開始され、現在、ナノ粒子の体内動態、呼吸器の自然免疫応答に及ぼす影響、肺炎症状に及ぼす影響、循環機能に及ぼす影響や毒性・生体影響評価におよぼす影響に関連した研究が進められています。

今後、新型エンジンの排気の評価などエンジン、燃料、汚染物質除去技術など技術革新に対応したエンジンからの

排気の影響、モード走行時の排気曝露や長期曝露における健康影響、脳神経系や生殖系への影響など肺以外の器官への影響など早急に評価が求められている課題は多く、本施設のさらなる充実と十分な活用が望まれています。同時に工業的に生産されるナノ粒子の健康影響評価についても迅速な対応が求められていることから、早急な曝露装置の作製や評価に向けた研究の充実が必要とされています。



ナノ粒子健康影響実験棟施設外観

主要設備	エンジン排気ナノ粒子発生装置	
	1-3F 大口径希釈トンネル(内径 50cm)	
	動物曝露用大型チャンバー(1.5w x 1.5d x 3.5hm) 4基	
	SPF動物飼育室	13室
	4-5F 大型オートクレーブ	1台
	自動ケージウォシャー	1台

「ディーゼル排気やディーゼル排気粒子などの微小粒子状物質による健康影響研究」のあゆみ

国立環境研究所では、粒子状物質による健康影響研究を硫酸エアロゾルからはじまり、大気中微小粒子状物質（PM_{2.5}）、ディーゼル排気粒子（DEP）等を対象にこれまで実施してきました。また、新たに環境中におけるナノ粒子に焦点をあてたプロジェクトもスタートしました。今回は、アレルギーや呼吸・循環器系への影響などのこれまでの成果、そして研究の今後をご紹介します。

課題名

「粒子状物質を主体とした大気汚染物質の生体影響評価に関する実験的研究」 (1988～1992年度)

硫酸エアロゾル曝露がぜん息の典型的な症状の一つである気道過敏性など呼吸器系や免疫系に及ぼす影響について検討する研究を行いました。

課題名

「ディーゼル排気による慢性呼吸器疾患発生機序の解明とリスク評価に関する研究」 (1993～1997年度)

呼吸器系への慢性影響を中心に、ディーゼル車の排気ガス（DE）、DEP、とアレルギーの吸入により、気管支ぜん息様の病態とアレルギー性鼻炎症状などとの関連を探る研究を行いました。

課題名

「空中浮遊微粒子（PM_{2.5}）の心肺循環器系に及ぼす障害作用機序の解明に関する実験的研究」 (1999～2001年度)

PM_{2.5}の主要な部分を占めるDEPを対象物質として、DEの曝露実験や影響を受けた体内組織を調べ、DEPの中の物質がどのような形で心肺循環器系に障害を及ぼしているかを明らかにすることを目的とした研究を行いました。ここでは、DE曝露が花粉症に及ぼす研究も行っています。

課題名

「PM_{2.5}・DEP等の大気中粒子状物質の動態解明と影響評価プロジェクト」 (2001～2005年度)

PM_{2.5}・DEP等の排出源と環境動態の把握。測定方法の検討、疫学・毒性学的評価、曝露量に基づく対策評価モデルの検討などの研究を行いました。

毒性・影響評価研究は、DE、DEPなどを曝露し、アレルギー反応におよぼす影響と機構、正常、老齢動物および呼吸器や循環器系の病態モデル動物を用いた心電図などの心機能への影響や肺炎症状への影響を、免疫、生理、病理、生化学的視点から検討した研究などがあります。

課題名

「環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価」 (2006～2010年度)

DE中のナノ粒子やフラーレンやカーボンナノチューブなど工業的に生産されるナノ材料、アスベストなどの体内動態と健康影響について検討しています。

本号に収録した健康影響研究は以下の組織・スタッフにより実施されてきました。

<研究担当者(所属は2001～2005年度末)>

PM_{2.5}・DEP研究プロジェクトグループ

プロジェクトグループサブリーダー

毒性・影響評価研究チーム

小林 隆弘

高野 裕久、鈴木 明、市瀬 孝道、古山 昭子、小池 英子、井上 健一郎、

種田 晋二、柳沢 利枝、Arul Veerappan、美留町 潤一、戸田 典子、

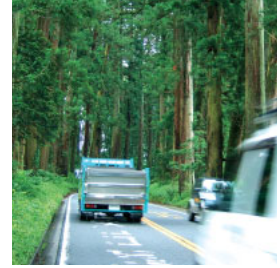
藤谷 雄二

環境健康研究領域

藤巻 秀和、平野 靖史郎、山元 昭二、菅野 さな枝、Tin Tin Win Shwe

共同研究者

机 直美(東京理科大学)、阿部 学(東京理科大学)



健康影響を引き起こす大気中の物質は、花粉のように自然起源のものから、工場から排出される硫黄酸化物や自動車の排ガスなど、明らかに人為起源のものまで実に多様です。これらの原因解明には、疫学研究と動物実験が重要な役割を果たします。前号では中国における都市大気汚染の疫学研究を紹介しましたが、本号で取り上げたのは動物実験に基づく研究成果です。

大気中に存在し健康影響をもたらす物質の多くは、工業の進展や生活の利便性の向上にともなって発生しています。花粉症の発症および重篤化も、ディーゼル排気粒子の存在下で悪化するアレルギー反応に強く関係することが明らかにされました。最近では、新たな物質による健康影響に関心が寄せられています。今世紀、産業にも日常生活にも多くのメリットをもたらすと期待されているのがナノテクノロジーです。しかし、ディーゼル排気粒子を含むナノ物質が生体に及ぼす影響についてはほとんどわかっていません。

国立環境研究所は、大気中の微小粒子がもたらす健康影響について最先端の研究を展開しています。本号が、現在までに得られた研究成果とともに、この問題がもつ重要性の理解に役立つことを期待しています。

2006年10月
理事長 大塚柳太郎

環境儀 No.22

— 国立環境研究所の研究情報誌 —

2006年10月31日発行

編集 国立環境研究所編集委員会

(担当WG：鈴木 規之、小林 隆弘、高橋 善幸、柴田 康行
植弘 崇嗣、岸部 和美)

発行 独立行政法人 国立環境研究所

〒305-8506 茨城県つくば市小野川116-2

問合せ先 (出版物の入手) 国立環境研究所情報企画室 029(850)2343

(出版物の内容) // 広報・国際室 029(850)2310

環境儀は国立環境研究所のホームページでもご覧になれます。

<http://www.nies.go.jp/kanko/kankyogi/index.html>

編集協力 社団法人国際環境研究協会

〒105-0011 東京都港区芝公園3-1-13

『環境儀』既刊の紹介

NO.1	環境中の「ホルモン様化学物質」の生殖・発生影響に関する研究	2001年 7月
NO.2	地球温暖化の影響と対策 — AIM: アジア太平洋地域における温暖化対策統合評価モデル	2001年 10月
NO.3	干潟・浅海域 — 生物による水質浄化に関する研究	2002年 1月
NO.4	熱帯林 — 持続可能な森林管理をめざして	2002年 4月
NO.5	VOC — 揮発性有機化合物による都市大気汚染	2002年 7月
NO.6	海の呼吸 — 北太平洋海洋表層のCO ₂ 吸収に関する研究	2002年 10月
NO.7	バイオ・エコエンジニアリング — 開発途上国の水環境改善をめざして	2003年 1月
NO.8	黄砂研究最前線 — 科学的観測手法で黄砂の流れを遡る	2003年 4月
NO.9	湖沼のエコシステム — 持続可能な利用と保全をめざして	2003年 7月
NO.10	オゾン層変動の機構解明 — 宇宙から探る 地球の大気を探る	2003年 10月
NO.11	持続可能な交通への道 — 環境負荷の少ない乗り物の普及をめざして	2004年 1月
NO.12	東アジアの広域大気汚染 — 国境を越える酸性雨	2004年 4月
NO.13	難分解性溶存有機物 — 湖沼環境研究の新展開	2004年 7月
NO.14	マテリアルフロー分析 — モノの流れから循環型社会・経済を考える	2004年 10月
NO.15	干潟の生態系 — その機能評価と類型化	2005年 1月
NO.16	長江流域で検証する「流域圏環境管理」のあり方	2005年 4月
NO.17	有機スズと生殖異常 — 海産巻貝に及ぼす内分泌かく乱化学物質の影響	2005年 7月
NO.18	外来生物による生物多様性への影響を探る	2005年 10月
NO.19	最先端の気候モデルで予測する「地球温暖化」	2006年 1月
NO.20	地球環境保全に向けた国際合意をめざして — 温暖化対策における社会科学的アプローチ	2006年 4月
NO.21	中国の都市大気汚染と健康影響	2006年 7月

『環境儀』

地球儀が地球上の自分の位置を知るための道具であるように、『環境儀』という命名には、われわれを取り巻く多様な環境問題の中で、われわれは今どこに位置するのか、どこに向かおうとしているのか、それを明確に指し示すべしという意図が込められています。『環境儀』に正確な地図・行路を書き込んでいくことが、環境研究に携わる者の任務であると考えています。

2001年 7月
合志 陽一

(環境儀第1号「発刊に当たって」より抜粋)



本誌は再生紙を使用しております



このロゴマークは国立環境研究所の英語文字N.I.E.Sで構成されています。
N=波(大気と水)、I=木(生命)、E=Sで構成される○で地球(世界)を表現しています。
ロゴマーク全体が風を切って左側に進むようにする動きは、研究所の躍動性・進歩・向上・発展を表現しています。