

【5-1453】黄砂、PM2.5 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（H26～H28 累計予算額 153,277 千円）
研究代表者 渡部 仁成（鳥取大学）

1. 研究実施体制

- （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）
- （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（国立大学法人鳥取大学）
- （3）黄砂、PM2.5 の成分解析（学校法人京都薬科大学）

2. 研究開発目的

PM2.5、黄砂の健康影響について本邦でも関心が高いが、他国に比較して疫学調査は少ない。本研究では、まず疫学調査でPM2.5、黄砂の健康リスク評価を行うことを目的とした。特にPM2.5、黄砂の子供への短期曝露影響について関心は高く、小学校児童で呼吸機能、呼吸器症状、皮膚症状のモニタリングを行い、PM2.5、黄砂の短期曝露影響を評価した。PM2.5の健康影響の結果は、国や地域、季節によって乖離があり、発生起源により健康リスクが異なることが考えられる。そこで、疫学調査を実施する期間に24時間毎にSPM、PM2.5を捕集し、24時間毎のSPM、PM2.5の毒性を評価することを試みた。この毒性の評価は、SPM、PM2.5の炎症誘導能を定量することで行った。従来のように疫学調査で得られたデータを、単にPM2.5、黄砂、SPMの質量との関連で評価するのではなく、SPM、PM2.5が持つ炎症誘導能との関連も検討し、組成の違いによる健康リスクについて解析を行った。捕集したSPM、PM2.5の炎症誘導能を評価するとともに、成分解析を行い、組成物のうち炎症やアレルギー、発がんへの関与が高い物質の同定を試みた。大気中あるいはSPM、PM2.5、黄砂にはエンドキシンが含まれることが報告されている。エンドトキシンは強い炎症誘導能を持つことから、24時間毎に捕集したSPM、PM2.5に含まれるエンドトキシン濃度を測定し、PM2.5、黄砂が健康に影響を及ぼす際に、エンドトキシンの関与について疫学調査および基礎研究から検討を行った。PM2.5の健康リスクは臓器毎に異なっており、循環器疾患での影響が確認されやすく、呼吸器疾患では結果が異なることも多い。PM2.5の影響が臓器毎に異なる原因を検討するために、採取した同一のPM2.5をヒトから抽出したprimaryな血管内皮細胞、気道上皮細胞、白血球単球に曝露させ、産生されるタンパクの違いを比較した。また、黄砂に対する感受性者、非感受性者がいるか検討するために、喘息患者の血液に黄砂時の粉塵を添加し、アレルギー反応を評価した。

このような検討から本課題は、黄砂、PM2.5の健康リスクについて、炎症、発がん性、アレルギーという観点から明らかにすることを目指した。その過程で、黄砂、PM2.5の組成物のうちヒトへの毒性が高い物質の同定を試みた。また、得られた研究成果を活用して、黄砂、PM2.5への高感受性者を血液で判定できる検査システムの構築や、黄砂、PM2.5の健康リスクを単に質量ではなく毒性で評価できる観測方法の開発へ繋げていくこと目指した。

3. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

本邦でPM2.5の健康リスクについて疫学調査は極めて少ない。本研究は、黄砂、PM2.5の小学校児童の呼吸機能、呼吸器症状、皮膚症状に対する短期曝露影響を検討した数少ない研究である。これまでも同様に小学校児童を対象に疫学調査を行ってきた。本研究の成果と併せ、黄砂、PM2.5への短期曝露は小学校児童の呼吸機能と呼吸器症状を増悪させる。しかし、そのような影響が確認できる場合と確認できない場合がある。このような調査結果の乖離の原因として、黄砂、PM2.5のヒトへの健康影響は組成により異なることが挙げられる。黄砂、PM2.5の呼吸器システムへの影響は、黄砂、PM2.5の炎症性物質産生が多い場合に増強する。また、この炎症増強に黄砂、PM2.5に含まれるエンドトキ

シンが関与していると考えられた。さらに、大陸からの越境大気汚染が本邦の PM2.5 の組成に影響し、PM2.5 の炎症誘導能を増強させる可能性を示した。黄砂への感受性が患者毎に異なっていることも明らかにした。黄砂、PM2.5 が炎症増強する場合にどのような物質を産生しているのか、異なる細胞で、1,000 種類の検討を行った。この結果を論文で公表することにより、他の研究者がターゲットとする物質を選定することに貢献できる。

2013 年に International agency for research on cancer (IARC) が大気汚染物質に対し、ヒトにおいて発がん性が認められるグループ 1 に認定した。これを受けて本研究は、PM2.5 や付着金属類等を含む越境大気汚染物質にアレルギー・炎症惹起能があるか、ならびに発がん性があるのかに焦点を絞り、実験動物モデル等を確立して検証とそのメカニズム解析に当たった。大気汚染物質は、実験動物（マウス）において炎症反応を惹起することを検証した。その誘導活性は、本系で用いている標準炎症誘発物質である生体外異物（ゼラチンスポンジ）によって誘発される炎症滲出作用を遙かに上回るものであった。加えて、大気汚染物質によって滲出した炎症細胞の特性は、標準炎症誘発物質によって誘発された炎症細胞のそれとは質的に異なることを明らかにした。すなわち、大気汚染物質誘発炎症細胞には、アレルギー・炎症関連の分子発現のうち、TNF- α 、TGF- β 、Mac-1、NOX2 の発現亢進と、IL-6 の発現減少が特徴的であった。また、従来報告されている気管支喘息との関連が見いだされている一酸化窒素合成酵素である inducible nitric oxide (iNOS) は、ほとんど誘導されなかった。従って、大気汚染物質によって惹起されるアレルギー・炎症反応は、単なる生体外異物の曝露によって生じるものとは異なり、顕著な滲出炎症細胞とアレルギー・炎症関連分子の発現様式・機能が異なることを見いだした。大気汚染物質およびこれに付着する金属による細胞がん化能を評価した。これらの物質を添加培養した発がん感受性マウス細胞株のがん化は、少なくとも添加開始後 180 日を経過しても観察されなかった。現在も継続中であるが、大気汚染物質およびこれに付着する金属が細胞に対して直接発がん作用を発揮するとは少なくとも現時点では断定できない。むしろ前述のように大気汚染物質の誘発する著しいアレルギー・炎症の誘導が発がん過程を進展させる可能性が考えられる。従来、微生物感染（肝炎ウイルス、ヘリコバクター・ピロリ菌や寄生虫）によって生じる遷延した慢性炎症環境下で発がんに至るいわゆる“炎症発がん”の要因の一つとしての大気汚染物質を捉え直すことも今後の検討課題と考えている。

(2) 環境政策への貢献（研究代表者による記述）

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

本邦で PM2.5 の健康リスクに関する疫学調査は少ない。特に喘息がない子供での PM2.5、黄砂の呼吸器システムへの短期曝露影響を評価した報告はない。PM2.5 の短期曝露により小児の呼吸器システムにどのような影響があるか、現在のところエビデンスとなる研究結果は本課題のみである。PM2.5、黄砂への短期曝露による小児の呼吸機能、呼吸器症状への影響は、組成によって異なる。エンドトキシンなど、ヒトに炎症を惹起させやすい組成物が多い PM2.5、黄砂では、現在の環境基準以下であっても、小児の呼吸機能を低下させ、呼吸器症状を増悪させている。さらに、喘息がある小児は喘息がない小児に比較して、影響を受けやすい。PM2.5、黄砂のヒトへの炎症惹起能が高い場合に、短期曝露による健康リスクが高まるが、大陸からの大気汚染の流入が PM2.5、黄砂の炎症惹起能を増強させるリスク因子の可能性はある。

PM2.5 や付着金属類等を含む大気汚染物質は、実験動物（マウス）において顕著な炎症反応を惹起することを検証した。大気汚染物質によって滲出した炎症細胞には、アレルギー・炎症関連の分子発現のうち、TNF- α 、TGF- β 、Mac-1、NOX2 の発現亢進と、IL-6 の発現減少が特徴的であった。また、

従来気管支喘息との関連が報告されている一酸化窒素の合成酵素である inducible nitric oxide (iNOS)は、ほとんど誘導されなかった。従って、大気汚染物質によって惹起されるアレルギー・炎症反応は、単なる生体外異物の曝露によって生じるものとは質的に異なる可能性がある。また、大気汚染物質による細胞がん化能は、少なくとも現時点において大気汚染物質そのものが直接発がん性を発揮するとは断定できない。むしろ大気汚染物質の曝露によって誘発される著しい炎症環境によって発がん過程が進展する可能性が高く、“炎症発がん”を誘発する要因の一つとして捉え直すことも必要になると思われる。

4. 委員の指摘及び提言概要

PM2.5や黄砂の健康影響が炎症誘導能など成分の違いによって異なることを、疫学調査と動物実験によって実証的に示したことは評価できる。

一方で、高感受性者検索システムについては何も述べられていない。また、サブテーマ(3)は、貴重なデータが得られたと思うが、テーマ全体での位置づけがはっきりしない。研究方法・研究方針が報告書の中であまり整理されておらず、報告者の意図が分かりづらい。また用語の使用が適切ではなく、報告書の内容や研究者の意図を読みにくくしている。

5. 評点

総合評点：B