

米国における大気および自動車排気の 健康影響に関する研究動向^{*1}

—2008年HEI年次総会—

Trends in Health Effects Research on Ambient Air and Automobile Emissions in USA

—Health Effects Institute (HEI) Annual Conference 2008—

伊藤 剛^{*2}
Tsuyoshi ITO

香川 順^{*3}
Jun KAGAWA

1. はじめに

2008年4月27日から29日まで、米国ペンシルベニア州フィラデルフィアにおいて、HEI年次総会が開催された(図1)。参加者は230名ほどであり、そのうち日本からの出席者は6名(自動車メーカ関係者3名、大学関係者1名、筆者ら2名)であった。



図1 HEI会議の会場風景

各セッションのテーマは、1.「バイオ燃料の展開」、2.「HEI活動の進捗」、3.「健全な科学から健全な決定(基準)へ」、4.「大気汚染と心血管疾患：メカニズムと感受性」、5.「潜在的なHot SpotにおけるAir Toxics暴露の解析」、6.「Time-Series Studies：どのように役立つか」であった。注目された発表を中心に概要を紹介する。

*1 原稿受理 2009年1月5日

*2 (財)日本自動車研究所 エネルギー・環境研究部 博士(医学)

*3 東京女子医科大学 名誉教授 医学博士

2. バイオ燃料の展開(座長：Kent Hoekman, Desert Research Institute)

バイオ燃料は石油への依存や温室効果ガス(Greenhouse Gas：GHG)の排出抑制の面で従来の燃料よりも効果が期待される。しかしながら、バイオ燃料の生産や使用の環境、健康への影響の可能性について考慮する必要がある。このセッションでは、バイオ燃料の生産・利用・ライフサイクル分析・排気特性と大気への影響について、米国環境保護庁(US Environmental Protection Agency：US EPA)のArgyropoulos氏らから以下の概要説明があった。

現在の米国では、さまざまな種類の1次エネルギーがこれまでの歴史上で最も多く消費されている。米国のバイオ燃料利用の急速な成長の最も大きな目的は、エネルギー戦略の一環である石油の消費抑制である。バイオ燃料は、とうもろこしから作られるエタノールで計算すると、64億ガロン／2007年を生産している(1ガロン=3.785L、石油は1,400億ガロン／年)。バイオディーゼル市場はまだ小さく、4.5億ガロン／2007年に過ぎない。

しかしながら、バイオ燃料の生産による水質汚濁、生態系破壊、農薬使用の増加、遺伝子導入作物の増加、使用後の作物(産廃)の処理など、環境を破壊しない持続可能なバイオ燃料の使用を議論するLife cycle assessmentが必要である。しかし、Life cycle assessmentは極めて難しく、①休耕地の耕作により大量の土中CO₂が大気中に放出されること、②水質汚染や環境破壊などの影響を計算に入れたバイオ燃料導入の有効性評価は、複雑、か

つ精度低下などの問題があることから、これらの非直接要因を計算に含めないことも議論されている。GHGの排出抑制もバイオ燃料促進の重要な目的のひとつであるが、上述の理由でGHG排出の計算モデルも必ずしも精緻ではなく、効果のほどは明らかではない。さらに、米国ではとうもろこしなどの食料からのバイオ燃料の確保には倫理的に抵抗があることから（エネルギーと食料による作物の取り合い）、セルロースなどを原料にすることが望まれており、今後については未確定な部分はまだ多い（実際に利用率の目標値がたびたび変わっている）。

また、バイオ燃料の導入には農業政策も密接に関係しており、原料を農家に生産させることで、収入の低い農家を救済できることは重要な利点と考えられている。米国では休耕地に補助金を出しており、休耕地を減らすことは補助金の削減にもつながる。さらに、アフリカ中部においてバイオ燃料の原料を生産できるという見方もあり、必ずしも燃料と食料の取り合いにはならず、食料の供給とエネルギー問題の2重の解決策になると見込む意見もある。

一方、バイオ燃料の利用による排気への影響についても解析を進めており、ブタノールの使用では20～50%のNO₂の削減が期待できるものの、粒子数の増加傾向が把握されている。

また、健康への影響については、HDDV（Heavy Duty Diesel Vehicle）のバイオディーゼル（B20：Biofuel 20% blend）への100%移行は早期死亡を最大5～6%抑えることが可能と予想している。一方、通常ガソリンからE85（Ethanol 85% blend）への転換により、ベンゼンやブタジエンが抑えられるかわりに、アルデヒド類が増加し、その結果オゾンに係わる死亡率、罹患率、喘息に悪影響を及ぼすと予想している。しかしながら、どのような健康影響を評価すべきかはまだ明らかではなく、包括的な評価が必要である。

3. HEI活動の進捗（座長：Homer Boushey, University of California, San Francisco；Mark Utell, University of Rochester）

本セッションでは、HEI研究の進捗として、American Cancer Society（ACS）の拡張研究のフォ

ローアップ、最新ディーゼルエンジンの排気および健康影響研究（Advanced Collaborative Emissions study：ACES）、交通関連大気汚染レビューについて簡単な報告がなされた。

3.1 PMと死亡率の関係についてのAmerican Cancer Society（ACS）拡張研究のフォローアップ（Daniel Krewski, University of Ottawa）

大気粒子状物質と死亡率の関係に関するACS拡張研究のフォローアップについて紹介された。大気粒子状物質と死亡率の関係をさらに精度良く理解することを目的に18年間のデータを蓄積し、交絡因子（収入など）なども考慮して調査している（調査対象：米国の隣接する48州の172の主要都市における30歳以上の成人120万人以上、評価対象汚染物質：PM_{2.5}、オゾンなど、調査対象疾患：心血管疾患、発がんなど）。

発表の中で示された、1) Dublinにおける石炭の使用停止による健康影響の改善（Lancet誌、2002年）、2) ロサンゼルス市（LA）とニューヨーク市（NYC）の健康影響の違い（NYCではLAほどの影響が認められない）、3) 死亡リスクがすべての都市で同様には認められない、という指摘が興味深い。

結論としては、①虚血性心疾患は米国の死亡リスク推計と関連すること、②PM_{2.5}と肺がんの関連はPhaseIIの解析では認められなかったが、例数の多いPhaseIII研究では認められたこと、③PM_{2.5}と関連している5年以内のPM_{2.5}暴露のほうが5年以上前のPM_{2.5}暴露よりも重要であること、④全米のリスク推計が米国すべての都市に直接適用できるものではないこと、⑤都市による違いはあるものの米国の都市における死亡とPM_{2.5}の関連をこの研究結果は強めたこと、などが示された。

3.2 Advanced Collaborative Emissions Study（ACES）：Phase 1（Chris Tennant, Coordinating Research Council）

ACESは最新のディーゼルエンジンによる排気特性解析および健康影響研究である。Phase 1では4種類のエンジンの排気特性を調べており、2008年4月時点、エンジン運転試験は終了し、排気成分の分析が進行中である（表1）。

表1 ACESのタイムスケジュール

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Phase 1: Testing						
Phase 1: Analysis & Reporting						
Phase 2: Testing						
Phase 2: Analysis & Reporting						
Phase 3: Facilities Development						
Phase 3: Animal Biological Screening and Health Testing						
Phase 3: Analysis & Reporting						

(C. Tennant, HEI annual conference 2008より)

排気特性は、メーカーの協力のもと、さまざまな Test Cycleについて検討された。CARBの試験モードについて評価する一方、動物暴露試験用に開発したモードについても評価した（16時間testスケジュール、4時間の繰り返し）。化学成分やPMの数、サイズについても分析しており、これまでのところ、非メタン炭化水素（Non-Methane hydrocarbons；NMHC）やPMは、それぞれの規制値よりもはるかに低いという結果が得られている。

Phase 1の最終レポートは2009年の2月に報告される予定である。

3.3 交通関連大気汚染レビュー（Ira Tager, University of California, Berkeley）

交通関連大気汚染の健康影響に関する疫学調査のレビューについての計画が紹介された。

暫定的に、交通由来の大気汚染は発生源（沿道）からの距離で500m以内と定めたが、更なる議論が必要である。また、排気特性が規制や市場により変化していること、大気汚染物質の複合影響（相乗作用）の問題など、多くの課題があると認識している。これらの問題を解決するためにはモニタリングを強固にすることや、暴露を評価するためのモデルの開発（Source apportionment, Land use regression, Spatial models）を確実にすることが挙げられた。報告書は2009年に完成予定。

4. 健全な科学から健全な決定（基準）へ（座長：Sverre Vedal, University of Washington; Robert O'Keefe, HEI）

このセッションでは、政府がどのように大気汚染と健康の科学を大気質の規制に翻訳しているか（結び付けているか）について、NO₂の環境基準改訂の経緯、カリフォルニアの大気の現状について説明がなされ、議論された。

4.1 EPAの国家大気質基準の改訂プロセスとNO₂の評価（Ila Cote, US EPA）

NO₂のNAAQSの改訂プロセスについて紹介された。改訂は5年ごとに実施することが定められており、そのプロセスは、①科学的な評価を進めるためにCASACに投げかけ、計画をまとめる「PLAN」、②過去の大量のクライテリア・ドキュメント（CD）をより簡潔に統合し、さらに最新の知見を収載した「Integrated Science Assessment（ISA）」の作成、③より簡潔に重要な結果や不確実性を強調した「Risk/Exposure Assessment」、④政策的な評価を進め、CASACで議論する「Policy Assessment」、から成る。

NO₂のISAでの注目すべき点として、原因同定のための新しい枠組みを掲げている。原因を同定するための最も重要（大前提）な因子は観察される関連の継続性であり、一番目には原因としてのものともらしさ、二番目には感受性集団におけるさらなる評価（濃度反応関係や感受性の差異など）が挙げられた。

NO₂の短期暴露と健康影響の関連の証拠として、肺における防御機能（要するに感染抵抗性）、気道反応性、気道炎症、肺機能などを掲げている。咳の症状や学校の欠席と、NO₂濃度の間に正の相関が認められ、かつ呼吸器の罹患率についてはNO₂と関係するという十分な情報があることから、短期暴露されるNO₂の濃度を下げる必要があるといえる。一方で、心血管系疾患との間には関連は認められてはいない。

混合暴露の影響については重要であるが、その複雑なメカニズムの解明が困難なため、さらに調査が必要である。

4.2 カリフォルニア州における港湾と輸送の規制（Mike Scheible, California Air Resources Board）

カリフォルニアの港湾に関する問題についての説明があった。現在のカリフォルニアには非常に多くの自動車と船舶が存在しており、両発生源からは50トン／日もの粒子状物質を排出されているが、その7割以上がトラックによるものと算出されている。多くの研究の結果から、ディーゼル粒子がこのまま増加した場合、健康影響としては、

早期死亡、喘息、発がんのリスクが高まることが予測されている。しかし、トラックなどのOn roadのディーゼル排気に対しては厳しい規制を実施しており、これらの規制がうまく効果を発揮すれば2020年には粒子状物質は30トン/日まで減少すると見込まれている。一方で船舶に対する規制は十分でないため、2020年にはトラック由来の粒子状物質は全体の約30%程度にまで低下するのに対し、船舶由来の粒子状物質は全体の約半分以上に上昇すると見積もられている（図2）。その他、鉄道の車庫（Rail yard）由来の粒子も多く見積もられている。

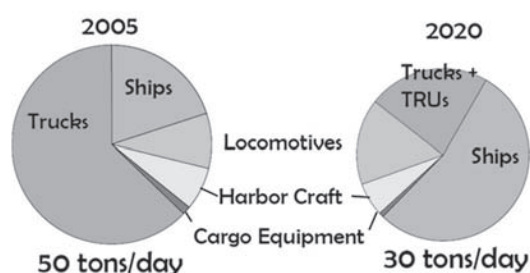


図2 カリフォルニア州のディーゼル粒子排出量（2005年と2020年推計）

（M. Scheible, HEI annual conference 2008より）

5. 大気汚染と心血管疾患：メカニズムと感受性 （座長：Stephanie London, National Institute for Environmental Health Sciences；William Rom, New York University）

このセッションでは、大気汚染暴露と、心血管疾患、心臓発作、高感受性因子の役割、などとの関係を説明できるメカニズムについて、ヒトおよび動物実験を中心に議論された。

5.1 PM暴露と心血管疾患及び心臓発作に係わるメカニズム（Murray Mittleman, Beth Israel Deaconess Medical Center）

これまでの大気汚染と心血管疾患の関連する主要な研究についてレビューされた。大気汚染と虚血性心疾患あるいは心血管疾患に関する論文は1992年には20報に満たなかったのが、2007年には200報を超えており、このことからその関係はかなり強く支持されているといえる。しかしながら、すべての研究でこの関連性が支持されているわけではなく、シアトルの疫学研究ではPM₁₀と心停止や心筋梗塞との間に関連性が認められていない。

大気汚染と心血管疾患の関連については、慢性影響では、アテローム性動脈硬化、プラーク破綻、酸化ストレス、軽度の炎症などが、また急性影響では、血液動態、血液凝固、炎症、内皮細胞機能、自律神経系、臨床知見（虚血、梗塞、不整脈）などが重要視されている。

心血管疾患のリスク要因としては、ライフスタイル（タバコ、肥満、運動不足）、生理学的要因、非調節要因（年齢、性別、家族歴など）などとともに、炎症マーカー（C-reactive protein：CRP, Interleukin-6：IL-6）、血管内皮障害のマーカー、酸化ストレスマーカー、うつ病、粒子状物質などが考えられるとしている。

アテローム性動脈硬化のリスク要因としては、血圧の上昇、低酸素／虚血再血流、糖尿病／脳卒中などが挙げられており、これらが酸化ストレスの誘導→血管内皮細胞の機能低下→NO産生の抑制、というメカニズムでアテローム性動脈硬化を引き起こすと指摘している。通常は、生体の恒常性によって血管内皮へのダメージは修復されるが、大気汚染の影響により修復されない可能性も想定している。

これまでの研究から、大気汚染と急性の心血管疾患の関連はほぼ支持されるものの、①さまざまな異なる手法による研究、②高感受性集団の同定、③大気汚染物質あるいは可溶性成分の血中への侵入経路、④大気汚染物質の組成や毒性成分の同定、⑤特定の心血管疾患の病態生理学メカニズムの理解、⑥網羅的な影響解析（遺伝子発現研究、網羅的な生体分子情報（Omics）、特に慢性影響において）、などさらなる研究が必要であると指摘した。

5.2 大気汚染暴露に対する反応におけるEpigenetic（Andrea Baccarelli, Università degli Studi di Milano）

大気汚染暴露に対する反応におけるEpigeneticな変化（後天的な遺伝子発現調節）について、Epigeneticsをクラシック音楽に例えての説明があった。DNAを音楽家の書いた楽譜に例え、演奏会における演奏を健康状態に例えた。演奏会での演奏は必ずしも譜面に忠実ではなく、指揮者の考えで割愛されたり、強調されたりして演奏される。その調節をEpigeneticな変化と説明した。

Epigeneticsには、ヒストンの調節、DNAメチル

化, RNA干渉などが知られている。DNAメチル化を解析するには, DNAメチル化の総量を解析する方法(全メチル化の解析)と, 遺伝子特異的なメチル化を解析する方法とがある。DNAメチル化を調節する因子には, 老化, 栄養素, 炎症, 化学療法, 環境汚染物質などが挙げられる。環境汚染物質は, 酸化ストレス, メチル基転移酵素の活性化, 炎症, 内分泌攪乱などの作用を介し, DNAのメチル化を促進することにより, 疾患のリスクを高める。

また, ベンゼン, PMなどの大気汚染物質暴露により, 特異的な遺伝子のDNAメチル化が抑制されることによる影響も証明されている。さらにヒトの研究を進め, 心血管疾患に至るDNAメチル化の関与およびそのメカニズムを解明する必要がある。

5.3 PM, 交通と心血管疾患の関係 (Barbara Hoffmann, University Hospital of Essen)

長期のPMあるいは交通の暴露が冠動脈のアテローム性動脈硬化と関連するか否かについて, 冠状動脈石灰化 (CAC) と, Ankle-brachial Index (ABI: 上腕血圧と足関節血圧の比) について調査された。

ABIは末梢動脈疾患の有無を調べる検査であり, その値は血管狭窄の程度を示し (値が小さいほど動脈硬化のリスクが大きい), アテローム性動脈硬化の進行の指標である。その他のメカニズム解析としては, 炎症性のマーカーとしてCRP, さらにフィブリノーゲンも解析された。

その結果, CACについては, 全住民を対象にした場合, 主要道路からの距離が近い住民ほどリスクが有意に高いことが示され, 主婦や無職を対象とした場合でもその傾向が認められた。PM_{2.5}についても, 主婦や無職を対象とした場合には, 濃度が高いほどリスクが高いことが示された。また, ABIについては, 主要道路からの距離が近い住民ほどリスクが有意に高いことが一部示されたが, PMとの関連性については必ずしも明らかではなかった。また, CRPおよびフィブリノーゲンとPMの関連も認められなかった。

今後の課題としては, 超微小粒子や金属成分の濃度分布, 騒音や社会経済学的因子との関連の解析, どのようなマーカーを解析すべきか, どのような集団を評価すべきか, 暴露については主要道路

からの距離, 個人暴露量, 騒音暴露の評価, などが必要であると述べた。

5.4 動物モデルにおける特定の発生源暴露による心血管影響 (Matthew Campen, Lovelace Respiratory Research Institute)

Dr.Campenらは, 大気汚染の心血管系疾患への影響において, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) に注目している。生体内のタンパク分解酵素として知られているMMP-9は, 最近では心血管系疾患において血管内の傷害部位を悪化させることや, 冠動脈のプラークを破綻させる (血栓さらには心筋梗塞の原因) ことが分かってきた。また, MMP-9のプロモータ領域 (遺伝子発現を調節する部分) の遺伝子多型 (遺伝的な個人差) がヒトの心筋梗塞の発生率の増加と大きく関連することが知られており, 最近では, 血管のプラークの形成の原因となることが遺伝子改変マウスによる実験で明らかになっている。

ガソリンエンジン排気の暴露試験 (表2) においてMMP-9の遺伝子発現が解析された。その結果, 50日間の亜慢性暴露により, 濃度依存的にMMP-9の遺伝子発現が亢進した (除粒子ガス群も高濃度群と同様)。また, 1, 3, 7日間の急性暴露により Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2) の遺伝子発現がガソリンエンジン排気暴露群において亢進し, 抗酸化薬物の投与によりその作用が抑制された。同様にMMP-9遺伝子発現もガソリンエンジン排気の7日間暴露により亢進し, その作用は抗酸化薬物の投与により消失した。

表2 ガソリンエンジン排気暴露試験の実験条件

項目	条件
動物	ApoE ^{-/-} マウス
餌	高脂肪食
例数	n=8-10
暴露時間	亜慢性: 6時間/日×50日
暴露群	0, 8, 40, 60 µg/m ³ , 高濃度除粒子
	急性: 6時間/日×1, 3, 7日, 60 µg/m ³
解析	遺伝子発現解析 (Real time PCR)
	余剰動物は病理組織解析
解析部位	大動脈弓

(M. Campen, HEI annual conference 2008より)

さらに, ガソリンエンジン排気暴露によるMMP-9の遺伝子発現の誘導はエンドセリン (生体内血管作動性物質) の拮抗薬であるBQ-123により

一部抑えられたこと、ディーゼルエンジン排気のヒト暴露試験により血漿中のMMP-9の濃度が増加すること、なども確認されている。

これらのことから、ガソリンエンジン排気暴露は、酸化ストレスの誘導→血管系への影響→MMP-9の活性化作用を有し、その作用にはエンドセリンが重要な役割を果たしていることが示唆された。

大動脈弓におけるMMP-9の遺伝子発現について比較した実験では、ガソリンエンジン排気暴露で影響が認められた一方で、石炭燃焼生成物ではほとんど影響は認められなかった。また、脂質の過酸化を評価したところ、ガソリンエンジン排気暴露とディーゼルエンジン排気暴露では強い作用が認められたが、石炭燃焼生成物ではほとんど影響が認められなかった。その際、ガソリンエンジン排気暴露とディーゼルエンジン排気暴露の除粒子群の反応がほとんど同程度であった。

そこで、改めてMMP-9の遺伝子発現で比較した結果、2次生成の有機エアロゾルにはほとんど活性がなく、NO₂ (2ppm) にも活性は認められなかった。一方、CO (80ppm) は強い活性を持つが、NO₂の存在下ではCOの活性がさらに高まった。

これらのことから、Dr. Campenらは複合影響評価の重要性を指摘した。

6. Hot Spotと疑われる地域におけるAir Toxics暴露の解析 (座長: Bert Brunekreef, University of Utrecht; Brian Leaderer, Yale University)

Air Toxicsの暴露により生じうる健康影響を理解するための方法として、それらの汚染物質が相対的に高濃度の地域 (Hot Spot) の住民を対象とした研究が挙げられる。しかしながら、高濃度暴露環境としてのHot Spotの健康リスク評価研究を始める前に、その場所が実際にHot Spotであるか否かを確かめる事前の研究が必要である。このセッションではHEIのAir Toxics研究の結果や、いくつかのHot Spotの候補が健康影響研究を実施するのに十分高濃度であることが説明された。

6.1 New Jersey州のCamdenにおけるAir Toxicsの個人暴露評価 (Paul Liroy, Environmental and Occupational Health Sciences Institute)

New Jersey州のCamdenにおける調査について紹介された。Hot Spotとは、Air Toxicsの発生源が密

集した狭い地域であり、一つあるいは複数の大気汚染物質の平均あるいは最高濃度が周囲または別の地域より著しく高い地域である。その住人はおそらく高濃度の大気汚染物質の暴露による大きな健康リスクを被っている。なぜ、Waterfront South (WFS) とCamdenをHot Spotとして取り上げているかについては、①排気の発生源が密集していること (工業地帯、多くのディーゼルトラックがこの地域を通過する)、②Air ToxicsのHot Spotと疑われていること、③発がんリスクが高いと予測されていること、④経済状態が停滞していること、などを挙げている。そこで、WFSとCamdenの大気のPM_{2.5}, VOCs, アルデヒド類, PAHsを解析した。解析結果から、ホルムアルデヒドは両地域ともに高濃度であり、ディーゼル排気が大気と個人暴露濃度に明確な影響を与えていることが示唆された。ただし、Hot Spotの選択にはさらに明確な判断基準が必要である。

6.2 Multiple Air Toxics Exposure Study (MATES) III (Jean Ospital, South Coast Air Quality Management District)

MATES IIIについての紹介があった。1987年から開始された本研究は、Air Toxicsとして重要な成分のモニタリング、排気インベントリ、モデルの作成などを実施している。本研究では、ベンゼン、金属類、ディーゼル粒子、PM_{2.5}, PM₁₀なども分析している。中でも、燃焼の改善により、ベンゼン、1,3-ブタジエンなどの低下傾向がMATES II, IIIの研究結果から認められている。また、EC (PM₁₀) の低下傾向が認められている一方で、PM_{2.5}については減っていないこと、PM_{2.5}におけるバナジウムについては全体的に改善が認められず、Long Beachなどの港湾でとくに高い濃度である、ことなどが報告された。

本研究では、CMB法によりPM_{2.5}の発生源寄与推計を実施しており、その詳細についてはAir Toxic Control Plan updateとして2008年の夏に報告された。

6.3 米国国境検問所における自動車排気に係わるAir Toxicsの暴露 (Dr. John Spengler, Harvard School of Public Health)

西バッドファロー地区の微小粒子と粗大粒子に付着しているPAHの地理的パターンについての紹介

があった。Hot Spotとして注目されるのは、地理的には、港湾やトラックの停車場、などが挙げられる。その一方で、季節や時間的な変化にも留意する必要がある。バッファローでは、benzo (k) fluoranthene (BkF) や Benzo (a) pyrene (BaP) が多いことがこれまで明らかになっているが、風向きや場所および季節や時間帯により、その値は大きく異なることなどが紹介された。

6.4 Detroit Exposure and Aerosol Research Study (DEARS) (Ronald Williams, US EPA)

The Detroit Exposure and Aerosol Research Study (DEARS) についての紹介があった。本研究では、大気中のPM濃度と個人暴露量の関係を研究しており、屋外、屋内、個人発生源、物理学的因子、環境因子について解析している。デトロイトをHot Spotとして選んだ理由は、①PM_{2.5}の基準を達成していないこと、②工業地域であること、③自動車（ディーゼル含む）の寄与が大きいこと、④汚染の地域的な差があるかもしれないこと、⑤夏と冬の季節差があるかもしれないこと、などが挙げられる。

NO₂の解析結果からは、大気濃度と個人暴露量に関連がほとんど認められなかったが、その原因として局所あるいは屋内の発生源が影響を与えている可能性が考えられた。また、沿道は特定の汚染物質（BTEX [benzene・toluene・ethylbenzene・xylene]）についてはHot Spotになり得ること、VOCは屋外濃度に比べ、屋内濃度や個人暴露量が高い傾向にあることが報告された。さらに、粗大粒子の重量は大きく変わりやすいこと、微小粒子の組成は大きく変化しやすいこと、どちらも局所的な発生源の影響を反映している可能性が高いこと、などが工業地域や道路沿道などの複数の測定ポイントの解析結果の比較から示された。

6.5 Air Toxicsの研究の課題 (Brian Leaderer, Yale University)

座長のLeaderer氏は、本セッションの最後に、以下の点を考慮してHot Spotを考えなければいけないとコメントした。

- 1) 標的となる発生源の特徴
- 2) 標的となる汚染物質の選定
- 3) 発生源の地理的・時間的影響
- 4) 暴露の可能性（高濃度暴露の可能性／住民の

暴露され易さ)

- 5) バックグラウンドレベルの同定
- 6) 比較のための対照地域の選択
- 7) 他（標的外）の発生源や環境のコントロール
- 8) リスクや母集団のタイプやサイズ

そして、問いかけとして以下のことに留意する必要があると述べた。

- ①そのHot Spotがなぜ他よりもHigh levelなのか？
- ②発生源と汚染物質をどのように評価するか（発生源／複合暴露／個人暴露）？
- ③排出の時間的な変化や地理的な変化をどのように捉えるか（疫学で活用可能にする）？
- ④その濃度は健康影響を理解するのに十分に高濃度であるかどうか？

7. Time-Series Studies：どのように役立つか (Ross Anderson, St. George's Hospital ; Ben Armstrong, London School of Hygiene and Tropical Medicine)

大気汚染物質の短期間暴露の健康影響を評価するTime-series studiesは、米国と国際的な大気質のマネジメントおよび規制に情報を提供する科学的な証拠の主要部分となっている。HEIが進めてきたTime-series studiesと方法論の研究に焦点を置き、大気汚染科学と政策におけるTime-series studiesの現在の役割について議論された。特に、Time-series studiesの推定の頑健さ（信頼性の高さ）、結果における地域の違い、現在の統計手法の制限、高濃度の濃度反応関係の新しい知見、粒子状物質とオゾンの長期および短期暴露の研究から得られた証拠の一貫性、について議論された。

Dr. Ross Anderson (St. George's Hospital) がTime-series studiesについて概説し、短期的な影響の解析に有効であり、発生源と特異的な物質の解析、メカニズムの解析、健康への影響度を推し量るのに優れている一方で、S/N比の悪さを指摘した。

Dr. Ari Rabl (Ecole des Mines, France) はTime-series studiesについて専門的な方法論について解説した。彼はTime-series studiesで用いている「Number of death」について問題視しており、大気汚染によるNumber of deathを同定することはできず、計算可能なのはLife expectationであるとコメントした。

Dr. Chit Ming Wong (Univ. of Hong Kong) は、バンコク、香港、上海、武漢（ウーハン）について解析しているHEIのPAPA projectについて説明した。解析結果から、アジアの地域においてもWHOの大気質ガイドライン（Air quality guideline : AQG）のレベルにおいて影響が認められることが改めて確認された。アジアの経済成長を考慮した上で、PAPA projectの研究成果が公衆衛生の政策の促進となることを期待している、と結んだ。

Dr. Zhengmin Qian (Penn State College of Medicine) からは、PAPA projectの研究成果の温度補正についての説明があった。それによると、PM₁₀、NO₂、SO₂は一日死亡率と関連を示したが、アジアのデータでは地域による温度差や、季節による温度差が大きく、データの解析に影響を与えるため、特に温度の高い日はデータから除外しているとのことであった。

Dr. Bart Ostro (California Environmental Protection Agency) は、高濃度における濃度反応関係の新しい知見としてのPAPA projectの研究成果についての説明があった。東アジアにおける異なる特徴を有する地域の質の高い研究であるPAPA projectの解析結果から、①PM₁₀の健康影響が改めて確認されたこと、②中国の3都市はほぼ同じ結果であったこと、③バンコクではPM₁₀の影響がとくに大きいこと（10 μ g/m³あたりの死亡率が1%を超える）、④アウトドアのシーズンに影響が大きいこと、などが示された。さらに、なぜ、バンコクのPM₁₀が高リスクであるかについては、1) 気温が高いこと、2) 粒子のサイズや組成が異なること、3) 偶発的であるかもしれないこと、4) 方法（モニタ場所、測定）に偏りがあるかもしれないこと、5) 濃度が高いこと、6) 他の都市からの流入汚染との複合影響の可能性、などが挙げられた。

Dr. Ben Armstrong (London School of hygiene and tropical Medicine) は、最後に、PAPA projectについて、天候の影響は大きいであろうけれどもそれが原因かどうかは分かっていないと指摘した。また、大気と個人暴露の関係についてもしっかり調査する必要があるとコメントした。

その上でTime-series studiesについて、今後も価値のある研究であり、どのようなバイアスについて修正する必要があるのか検討する必要がある、とまとめた。

8. ポスターセッション

8.1 Increased Sensitivity of Elderly Mice to Inhaled Diesel Exhaust (D.L. Laskin, Rutgers University)

本研究では、ディーゼル排気暴露の影響に対する老齢マウスの感受性について評価している。

使用しているエンジンは5,500ccの建物に備え付けられている発電用のエンジン（Yanmar）で、燃料には低硫黄軽油を用いている。動物は雄性的のCB6F1マウスを用いており、2ヵ月齢目（若齢）と18ヵ月齢目（老齢）で比較している。演者らは、遺伝子欠損マウスを使用することがあるため、通常はその野生型であるCB6F1マウスを使用するようにしているとのことである。実験は、300, 1,000 μ g/m³の濃度の希釈ディーゼル排気をマウスに3時間あるいは3時間／日×3日間暴露した。

低濃度のディーゼル排気の1回暴露では老齢および若齢ともに変化は認められなかった。繰り返し暴露では、老齢において、肺胞壁の限局的な肥厚、好中球の増加などの炎症性変化が暴露直後に、また、暴露24時間後に上皮細胞の障害などが観察された。さらに、繰り返しおよび1回のディーゼル排気高濃度暴露により、炎症性変化が若齢よりも老齢においてより強く認められた。これらの変化は、繰り返し暴露の直後、1回暴露の24時間後にも観察された。これらの影響が老齢マウスに現れやすい要因として、抗酸化酵素であるMn-SODの産生の変化を指摘している。

8.2 Status of the Advanced Collaborative Emissions Study, Phase 3 : Chronic Inhalation Bioassay (J. Mauderly, LRRI)

ACESのPhase 3の研究計画についての報告があった。本計画では、2007年エンジンを用いて暴露試験を実施する予定であるが、まだPhase 1の解析が終了していないため、使用エンジンは決定していないとのことであった。

動物暴露実験の概要は以下のとおりである。288匹のWistarラットを使用し、16時間／日、5日／週、24ヵ月まで、三段階の希釈と対照の4群について暴露実験を進める。166匹は発がん解析用に用い、残りの122匹は非発がん解析用として1, 3, 12, 24ヵ月に解析する。120匹のC57BL/6についても同様に非発がんについて、1, 3ヵ月暴露で解析する。

発がんについては組織学的に評価し、非発がんについては、肺機能（ラットのみ）、肺胞洗浄液、肺細胞分化、血清化学、剖検、病理組織学的観察を実施する。

2008年末の暴露開始予定が遅れており、試験開始は2009年1～2月くらいになるようである。

8.3 Microvascular Inflammatory Mechanisms Activated After Inhalation of Ultrafine Particulate Matter (T.R. Nurkiewicz, West Virginia University)

Dr. Nurkiewiczらは、超微小粒子（UFP；Ultrafine Particle）の影響を、Caイオノフォア（薬物）による動脈の弛緩作用を指標に解析している。

通常の状態では、CaイオノフォアのA23187によりラットの動脈は弛緩するが、そこに二酸化チタン（TiO₂）の微小粒子（FP；Fine Particle）を吸入させると、その弛緩作用が減弱する。さらにTiO₂のUFPを吸入させると動脈は収縮するか、あるいはFPによる弛緩の抑制よりも強い抑制が認められる。その際には酸化ストレスが強く誘導されることが確認されている。また、FPおよびUFPは濃度依存的に血管における一酸化窒素（NO）産生を抑えることが示され、逆に抗酸化薬物投与によりNO産生が元に戻る傾向も観察された。

これらのことから血管内皮由来の弛緩物質であるNOの産生にFPおよびUFPが影響を及ぼすことが示唆され、その作用に酸化ストレスの誘導が重要な役割を示すことを主張している。また、その作用はFPよりもUFPにおいて活性が強く認められたが、その理由として、粒子数や粒子表面面積の可能性を挙げていたが、肝心の粒子が血管内に移行することを確認できていないとのことであった。

8.4 Extrapulmonary Effects of Inhaled Ultrafine Carbon Particles in Mice (H. Schulz, GSF)

Dr. Schulzらは、炭素成分のUFPの吸入による肺以外への影響に注目し、マウスを用いて検討している。

440 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のUFPを、吸入投与または血管内へ注入（ 5×10^7 個）し、4時間または24時間後に解析している。UFPの作製にはPALASを使用している。PALASでは大きい粒子を作成できないためFPとの

比較は実施していない。血清のサイトカインや、肺、心臓、大動脈、肝臓などの遺伝子発現解析、タンパク解析を実施した。

UFPの吸入によりUFPの血管内への注入と同じような変化が認められたことから、UFPは血管内に移行すると演者は主張した。しかし、吸入による影響よりも血管注入の影響のほうが弱いことから、単純にUFPが呼吸器から血中へ移行すると説明することは難しい。肺において産生した生理活性物質が血中へ移行するなどの2次影響も無視できない。肺外では大動脈が最もUFPによる影響の感受性が高かった。

UFPの吸入でも特別にマクロファージが誘導されることはなかったが、好中球数は明らかに増加した。マウスにおける好中球遊走因子のTIMP-1の発現が亢進していた。TIMP-1の産生元はマクロファージと考えられることから、マクロファージの数は増加していないものの、UFPにより活性化されていたものと思われたが、演者は産生元は肺上皮細胞であると考えていた。なぜ大動脈の感受性が高いのかについては不明である。酸化ストレスによる感受性が異なる可能性も考えられたが、酸化ストレスに関連する遺伝子発現についてはほとんど変動が認められなかった。

遺伝子発現の変動から器官における感受性を推定していたが、基本的には発現が亢進する遺伝子が多い器官が感受性が高いと主張していた。その理由としては、解析している炎症関連の遺伝子は発現亢進することで炎症が進むことを想定していることから今回の研究では発現亢進を重要視した。ただし、フィードバックによるDown regulationも考えられるので、単純に発現亢進のみ観察すれば良いとはいえない。

8.5 Integrated Epidemiologic and Toxicologic Cardiovascular Studies to Identify Toxic Components and Sources of Fine Particulate Matter (S. Vedal, University of Washington)

大気微小粒子の有害成分と発生源を同定するための疫学および毒性学による心血管系影響の研究（NPACT）について報告した。まだ計画段階の報告であり、一部の大気中の金属などの解析データを説明し、Source apportionmentの重要性を指摘した。

8.6 Diesel Exhaust Particles-Induced Acute Loss of Respiratory Neutral Endopeptidase (S.S. Wong, University of Arizona)

演者はこれまでディーゼル排気の影響について、生体内の酵素の一つである中性エンドペプチダーゼ (Neutral Endopeptidase: NEP) の関与について動物実験で研究していたが、現在はヒト暴露試験を実施している。急性のディーゼル排気暴露により、ヒトの呼吸器におけるNEPが消失することを明らかにした。また、ディーゼル排気の暴露は肺機能 (FEV₁, FVC) を減弱させ、その値はNEP活性と関連することを示した。

8.7 The London Low Emission Zone Baseline Study (F.J. Kelly, King's College London)

Londonにおいて2008年の2月4日より、Low Emission Zone (LEZ) が導入され、自動車排気の大気や健康への影響の減弱が期待されている。その減弱効果を理解するために、ベースラインデータの採取を目的にパイロットスタディを実施した。

LEZは大気のPM_{2.5}やPM₁₀の酸化活性を減弱させると仮定し、まず、大気の酸化活性と金属成分の解析を実施した。沿道の粒子はバックグラウンドの粒子よりも活性が高く、それらはCu, Ba, Mo, Feらの濃度の上昇が反映しており、多くは粗大粒子の分画と関連した。

金属が重要であると主張しており、その由来は排気に限らずブレーキやタイヤ粉じんが重要であると考えている。酸化ストレスの誘導には粗大粒子よりも微小粒子の粒子表面積が重要であるといわれている点については必ずしも肯定的ではなく、酸化ストレスの誘導能についてはPM_{2.5}とPM₁₀では差がないという認識であった。

9. 所感

バイオ燃料は米国のエネルギー戦略から農業政策、食料問題、環境問題など、あらゆる問題に係る。しかしながら、HEIとしてバイオ燃料の何についてどう取り組むかについてはまだはっきり定

まっておらず (バイオ燃料政策そのものの先が見えていない)、現状把握と問題提起に留まっており、今後も継続して経過を追う必要がある。

HEIの進捗としては、ACESが注目されているが、まだPhase 1 (排気の詳細分析) が終わったところであり、結果を議論できる段階には至っておらず、2009年2月の分析結果の公表が待たれる。一方、Dr. Tagerの交通に係わる健康影響のレビューについても注目されるが、この研究についてもまだ解析条件を定めている状況であり、結果を議論できる段階には至っていない。

大気汚染と心血管疾患についても、かなりメカニズムについて詳細に議論されるようになってきたものの、まだPMの心血管影響の可能性の選択肢が増えているだけで、影響が特定された印象はない。ただし、アテローム性動脈硬化へのPMの関与については多くの研究者の注目を集めていることは間違いない。一方で、自律神経への影響 (HRVなど)、血圧への影響などについても否定されたものではなく、さまざまな関与があり得る。心血管系影響の標的部位としては、冠動脈への影響が注目されている一方で、大動脈 (大動脈弓) をターゲットにした毒性学研究が今回の発表では目立った。

Hot Spotの研究については、これまで長年実施されているが、いまだに大気の詳細な解析にとどまっており、遅々としている印象である。今になってHot Spotそのものの定義付け、選択したHot SpotがHot Spotとして妥当であるかどうかを改めて検討しており、健康影響評価についての議論はまだしばらく待たなければならないと思われる。しかしながら、もっとも基本的な問題であり、十分注意して研究する必要がある、情報を受け入れる側もデータの性質を十分理解する必要がある。

ワシントン大のDr. Vedalは疫学と毒性学を融合した研究を進めている。大気の金属成分の解析も詳細に検討しており、ヒトへの影響からその影響のメカニズム、原因となる有害物質の特定、発生源の推定まで議論できれば、とても興味深い研究になると思われる。