

令和 5 年度  
東京都環境保健対策専門委員会  
第 2 回大気汚染保健対策分科会  
会議録

令和 6 年 2 月 5 日  
東京都保健医療局

(午後 5時57分 開会)

○環境保健事業担当課長 委員の皆様、おそろいになりましたので、定刻より若干早いですが、ただいまから東京都環境保健対策専門委員会令和5年度第2回大気汚染保健対策分科会を開催させていただきます。

私でございますが、保健医療局健康安全部環境保健事業担当課長の金子と申します。どうぞよろしくお願いいたします。議事に入りますまでの間、進行を務めさせていただきます。

まず初めに、注意事項がございます。本日の会議は、会場形式に加えて、ウェブ会議形式でも開催しております。録音、録画、スクリーンショット等による記録はご遠慮いただきますようお願いいたします。また、円滑に進められるよう努めてまいりますけれども、機器の不具合等により映像が見えない、音声聞こえないなどございましたら、その都度、事務局にお伝えください。

会議を行うに当たりまして、委員の皆様には3点お願いがございます。

まず1点目でございますが、ご発言の際には挙手いただくか、ウェブでの出席の委員は挙手ボタンを押していただき、委員長からの指名を受けてからご発言をいただきますようお願いいたします。

2点目でございますが、議事録作成のため速記が入っております。ご発言の際は、必ずお名前をおっしゃってから、なるべく大きな声ではっきりとご発言いただきますようお願いいたします。

3点目でございますが、ウェブでご出席の委員の皆様におかれましては、議事に入りましたら、ご発言の際以外、マイクをオフにさせていただきますようお願いいたします。

続きまして、資料の確認をさせていただきます。事前に郵送もしくは机上で配付させていただいております。本日の資料でございますが、クリップ留めで1冊となっております。まず、次第と委員名簿がございます。資料が資料1-1、1-2、2-1から2-3、3-1から3-5がございます。また、参考資料が1から5までございます。なお、分科会資料のほか、基礎的実験的報告書案につきまして事前に送付させていただいております。不足等ございますでしょうか。よろしいですかね。もし、不足等ございましたら、議事の途中でも構いませんので、事務局にお伝えいただければと思います。

それでは、議事に先立ちまして、健康安全部長の藤井よりご挨拶を申し上げます。

○健康安全部長 健康安全部長の藤井でございます。委員の皆様には、お忙しい中、また、この荒天の中、東京都環境保健対策専門委員会令和5年度第2回大気汚染保健対策分科会にご出席いただきまして、誠にありがとうございます。会議に先立ちまして一言ご挨拶を申し上げます。

東京都では、大気汚染保健対策としまして、大気汚染物質の健康影響に関する調査、研究に取り組むとともに、大気汚染に係る健康障害者に対する医療費の助成に関する条例による気管支ぜん息患者等への医療費助成を行っております。調査、研究につきましては、令和2年度から、PM中の硫酸水素アンモニウムをテーマといたしまして、委員の

皆様のご教授をいただきながら、4か年の計画で健康影響等の調査を行ってまいりました。

本日は、これまでの4か年の研究の成果として作成する報告書の案についてご説明させていただきます。あわせて、今後の研究計画についてもご説明させていただきます。

時間も限られるところですが、専門分野のお立場から、活発なご意見、ご提案をいただければと思っております。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 続きまして、委員のご紹介をさせていただきます。

委員名簿をご覧ください。委員名簿の順で出席者をご紹介させていただきます。紹介がございましたら、音声の確認も兼ねて、一言お話しいただければと存じます。ウェブでご出席の委員の方は、一言いただく際にはカメラとマイクをオンにさせていただくようお願いいたします。

まず、安達委員でございます。

○安達委員 安達でございます。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 よろしくよろしくお願いいたします。

続きまして、石井委員でございます。

○石井委員 石井です。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 内山委員でございます。

○内山委員 内山です。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 杉山委員でございます。

○杉山委員 杉山です。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 中井委員でございます。

○中井委員 中井です。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 新田委員でございます。

○新田委員 新田と申します。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 松木委員でございます。

○松木委員 松木でございます。よろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 柳澤委員でございます。

○柳澤委員 柳澤でございます。本日はよろしくお願いいたします。

○環境保健事業担当課長 また、試験研究担当及び事務局の紹介につきましては、お手元の名簿にて代えさせていただきます。

それでは、議事の進行につきましては安達委員長にお願いしたいと思います。

安達委員長、どうぞよろしくお願いいたします。

○安達委員長 次第に従いまして、本日の議事を進行させていただきます。よろしくお願いいたします。

議事に入る前に、委員の皆様を確認させていただきたいと存じます。東京都環境保健対策専門委員会設置要綱の第10によりますと、会議及び議事録等は原則公開となりますが、この点についてご異議等はございませんでしょうか。

(異議なし)

○安達委員長 ご異議はないようです。

それでは、議事に入らせていただきたいと存じます。

まず、議事の1、令和2年度から令和5年度までの大気汚染保健対策に係る基礎的実験的研究についての説明をお願いします。

○事務局 それでは、事務局のほうからご説明させていただきます。よろしくお願いいたします。

議事(1)の資料は、資料1-1と資料1-2になります。まずは、資料1-1をご覧ください。令和2年度から令和5年度までの基礎的実験的研究は、硫酸水素アンモニウムをテーマとし、健康影響を明らかにするための実験を実施しております。今年度が4か年の研究の最終年度となりますので、年度末には調査研究報告書をまとめ、都のホームページで公開を予定しております。本日は、報告書の概要についてご説明させていただきます。

資料1-2をご覧ください。報告書の構成は、第1章から第5章までの予定です。

第1章では、調査概要について記載しております。まず、研究の背景といたしまして、都は、昭和53年度から大気汚染物質による健康影響調査のため、基礎的実験的研究を実施しており、都内の大気環境等を踏まえて研究対象を選定してまいりました。

平成28年度から令和元年度には、都内大気PM2.5中の硫酸アンモニウムについて調査を行い、その結果、細胞やマウスの実験では著変は認められなかったものの、PM2.5中からは硫酸アンモニウムだけでなく、硫酸水素アンモニウムが検出されました。硫酸水素アンモニウムは、黄砂などの越境汚染による影響が示唆されておりますが、実態はほとんど報告されておられません。

続きまして、目的です。そのため、硫酸水素アンモニウムにつきましては、こちらに記載されておりますように、硫酸アンモニウムより酸性度が高く、モデルマウスを用いたぜん息などの増悪影響や気道粘液線毛や肺泡マクロファージの影響を検討した報告がございます。しかし、一般毒性試験や免疫系への詳しい調査などは行われておらず、呼吸器等への影響はほとんど明らかになっていないほか、大気中の濃度についても報告はほとんどありません。そこで、都内大気中の濃度の現状を把握すること、実験動物及び培養細胞へのばく露実験により、毒性学的知見を得ることを目的に、本研究を実施しております。

各調査内容につきましては、健康安全研究センターの担当者よりご説明させていただきます。よろしくお願いいたします。

○試験研究担当 本日はウェブによる報告になります。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、始めさせていただきます。

調査概要①というところで、都内大気PM中の硫酸水素アンモニウムの実態調査について、令和4年度と令和5年度に実施いたしました。第1回の分科会では実態について報告しておりますけれども、今回、大気汚染物質ですとか、あと気象との関連について解

析を行いましたので、その内容を報告させていただきます。

また、培養細胞への硫酸水素アンモニウムばく露実験、この実験につきましては令和2年度から令和4年度に実施というところで、昨年度に実験のほうを終了しております。また、報告のほうも終了しているというところで、今回は簡単に説明をさせていただきます。

また、マウスへの硫酸水素アンモニウム吸入ばく露実験、これにつきましては令和3年度から令和5年度実施というところで、既に報告しているところもございますが、今年度、新たに得た知見といったものをこれから報告させていただきます。

まず、第2章、都内大気中PM中の硫酸水素アンモニウムの実態調査について報告させていただきます。報告内容ですけれども、まず、都内大気中PM中硫酸水素アンモニウムの実態について、さらに、さきにも述べましたけれども、大気汚染物質の関連、また、気象要素及び黄砂との関連について報告していきます。

まずは、PM中硫酸水素アンモニウムの実態についてです。調査の概要ですけれども、実施期間は令和4年の8月3日から令和5年の8月2日に、1週間ごとにフィルターを交換して、連続採取をいたしました。採取場所、装置、方法につきましては第1回のほうでも報告しておりますので、ここでは詳細は割愛させていただきます。

硫酸水素アンモニウムの分別定量法です。こちらにつきましても第1回のほうで詳細を報告しておりますので内容を割愛させていただきますが、1つだけ述べさせていただきますのが、粒径別の採取において、PM2.5につきましては、前処理において、1週間取ったフィルターを2分の1に切断していると、これをすることによって、データを2個取れているということをここで述べさせていただきます。

PM中硫酸水素アンモニウムの濃度の推移です。スライドに示しました図ですけれども、横軸に採取時期、縦軸が硫酸水素アンモニウム濃度です。この実態につきまして、第1回の分科会で報告してる内容と異なりますのが、PM2.5中の硫酸水素アンモニウム濃度につきまして、第1回的时候には、先ほど2個、データを取れますと述べましたけれども、2個とも定量下限値0.2mg/m<sup>3</sup>以上のものについて検出してデータをまとめました。しかし、今回は、それですと少しデータの検出が少なかったということもありまして、2個データを取ったうち、1個について定量下限値以上、もう1個のほうは、定量下限値未満のものにつきましては、0.1という数字を使いまして平均を取り、その平均値が定量下限値0.2mg/m<sup>3</sup>を超えたもの、以上になったものについては検出として取り扱いました。

まず、推移のほうですけれども、令和4年の8月から令和5年の8月を見た際に、8月から9月に検出し、9月以降は不検出、また、4月の後半ぐらいから7月、8月にかけて検出しているというところで、春から夏にかけて検出されているということが分かりました。

PM中硫酸水素アンモニウム濃度についてです。PM2.5中の硫酸水素アンモニウム濃度につきましては、調査期間において、この数値が検出数なんですけれども、先ほど言い

ました2個とも検出しないと、第1回ではもう少し少なかった、5回、6回だったような気がするんですけども、今回、検出の算出方法を変えたといったところで、14回検出が見られ、検出率としては27%でありました。また、SPMからPM2.5中の検出はありませんで、0%。PM粒径別、粒径を分けなかったものについては6回検出をしていて、14%という結果でして、今回、硫酸水素アンモニウムは、PM2.5から検出している、PM2.5中に存在するということが分かりました。この結果を踏まえまして、以降の解析にはPM2.5濃度を用いることといたしました。

次に、PM2.5中硫酸水素アンモニウムと大気汚染物質などとの関連について報告いたします。

まず、結果のほうを説明をする前に、今回どのように評価を行ったかというところを説明します。スライドの表におきまして、真ん中のIについてですけども、PM2.5中の硫酸水素アンモニウム濃度、これは1週間取ったデータです。それに対して、関連する大気汚染物質ですけども、PM2.5中硫酸水素アンモニウムは1週間取ったデータになります。また、SO<sub>2</sub>以下のNO<sub>x</sub>、光化学オキシダント、SPM、PM2.5につきましては、今回、一般局、中野区の若宮の測定値を用いております、1時間値の1週間取った平均値との相関を取ったものがIになります。また、今回、平均ではなくて、各大気汚染物質の最大値と硫酸アンモニウムの濃度の相関を見たらどうかというところで、IIにつきましては、各大気汚染物質につきまして、1時間値の1週間における最大値との相関を取ったものになります。

一番右ですけども、PM2.5中の硫酸水素アンモニウム、これは濃度ではなくて、今回の調査期間の中で検出をしたかしていないか、丸かバツというところで、各大気汚染の1時間値における1週間の平均値と相関があるかどうかといったところを調べました。この3点について、今回は評価を行っております。

では、結果についてです。まず、真ん中のIについてです。PM2.5中の硫酸水素アンモニウム濃度を各大気汚染物質につきまして、1時間値の1週間の平均値を見たところ、まず、オキシダント、SPM、PM2.5と正の相関が見られました。また、PM2.5中の硫酸アンモニウムについては、さきにも述べましたが、1週間のデータを取るところで、非常に相関も強かったです。

そして、IIについてですけども、各大気汚染物質の1時間値の1週間の最大値を見たときに、平均値を見るよりもより相関が強くなったものは、オキシダントとNO<sub>x</sub>です。NO<sub>x</sub>についてはマイナスということで負の相関ですけども、最大値を見たときに、より強い相関になっておりました。そして、PM2.5中の硫酸アンモニウムの有無と各大気汚染物質等の相関を見ましたところ、PM2.5中硫酸アンモニウム、あとNO<sub>x</sub>、オキシダント、SPMというところで相関が見られました。

今回、この3つの評価において、全てにおいて相関を見られたというのはオキシダントでありました。また、NO<sub>x</sub>について、負の相関があるというふうに述べましたが、これについて少し説明をさせていただきます。

硫酸水素アンモニウムの生成機序というところでスライドに示させていただきました。オキシダントの生成というところでは、皆さんよくご存じかもしれませんが、大気に含まれますNO<sub>x</sub>、あと一酸化窒素NO、二酸化窒素NO<sub>2</sub>、あとNMHCの存在によって、太陽光の照射によりオキシダントは生成する。オキシダントが生成するということは、NO<sub>x</sub>が消費されるということで、ここには負の相関が生まれます。また、オキシダントが存在しますと、大気中の二酸化硫黄SO<sub>2</sub>が酸化されて、SO<sub>3</sub>になったりですとか、あと、水、アンモニウム、アンモニアの存在によって硫酸水素アンモニウムが生成するというところで、オキシダントが増加をすれば、硫酸水素アンモニウムは増加をするというような関連が見られることから、硫酸水素アンモニウムが増加をすると、NO<sub>x</sub>のほうはn マイナスになる、負の相関になるといったところは、理論的にも言えるのかなと思います。

そうしますと、PM2.5中硫酸水素アンモニウムと気象要素及び黄砂との関連についてです。表の見方につきましては、先ほど説明しました大気汚染物質等というところと同じになりますので、詳細のほうは省かせていただきます。

では、真ん中のIについて見ていきますと、PM2.5中硫酸水素アンモニウム濃度と気温、相対湿度、これについては、1時間値の1週間のいわゆる平均値と強い相関が見られました。降水量、風速ですけど、降水量については1週間の総量を用いております。

また、IIですけれども、これについて、先ほど見た平均値よりも1時間値の1週間の最大値を見たときに、より相関が強くなっているのは気温であり、また、PM2.5中硫酸水素アンモニウムの有無、検出で見たところ、相関があったものは気温と相対湿度でありました。

この気象要素につきましても、3つの評価に応じて、全て相関が見られたのは気温でありました。

それから、黄砂との関連についてです。表には、まず、調査期間において目視で見られた黄砂の飛来日ですけれども、2回ありました。また、PM2.5中の硫酸水素アンモニウムの検出といったところを表にまとめましたところ、赤枠で示しているところが黄砂の飛来日における硫酸水素アンモニウムというところで、4月13日からの飛来するときには不検出、また5月の黄砂の飛来するときには、0.8mg/m<sup>3</sup>というところで、それほど高い濃度ではありませんでした。

はっきり言って、黄砂につきましては、目視というところでしたけれども、黄砂が飛来したときには、土壌に含まれますカルシウムが巻き上がって、PM2.5中のカルシウム濃度が高くなるというふうに言われておりますので、その濃度について表に示しましたところ、その後、黄砂の飛来日でないところのカルシウム濃度につきましては、黄砂が飛来したときの数値ほどレベルは高くなかったというところから、それ以外、目視で見られた以外のときには、黄砂というものが影響はなかったのではないかというふうに思っております。ということで、黄砂飛来時には、硫酸水素アンモニウム濃度はそれほど高くなかったというふうに結論づけました。

では、考察に移ります。今回調査におきまして、硫酸水素アンモニウムの検出におき

ましては、大気汚染物質としてオキシダント、また、気象要素として気温が非常に強い相関があるよというふうに述べてきました。では、例えばオキシダント、気温がどの濃度、もしくは最高気温が何度のときに硫酸水素アンモニウムが検出するのだろうかといったところを考えまして、今回考察を行いました。

スライドに示しました、左のほうがおキシダント、右のほうが気温になりますけれども、また、相関につきましては、数値を使う上で、それぞれ1時間値の1週間の平均値ではなく、最大値のほうでより相関が強くなるというふうに説明をさせていただきましたが、そのことを踏まえまして、最大濃度もしくは気温の最高気温を用いて検証した結果をこれから述べさせていただきます。

まず、オキシダントについてですけれども、1時間値の1週間の最大値を調査期間で見たとときに、硫酸水素アンモニウムが検出されたときは、平均が $96 \pm 20$ ppbというところを得られました。また、同じく調査期間において、不検出であったときには、 $59 \pm 19$ ppbという数値が得られまして、では、目安値、どの濃度のときに検出、不検出っていう傾向が見られるのかなというところを考えますと、まず、硫酸水素アンモニウムが不検出のときに、平均が $59 \pm 19$ ppbということで、78ppbという数値が得られ、また、硫酸水素アンモニウムが検出してるときには、平均 $96$ ppbマイナス $20$ ppb、76ppbいうところで、76から78ppbぐらいのところが目安値になるのではないかとというふうに考えまして、その間の数値であります77ppbを目安に検証をしてみました。

それが下段の表になります。まず、オキシダントの最大濃度としまして、今回の調査期間で、最大濃度77ppbを超過、以上になったのは19回ありました。その19回のうち、硫酸水素アンモニウムの検出が認められたのが11回で、検出率は57.9%でした。また、オキシダント最大濃度が77ppb未満のときには、調査期間の中で33回ありまして、その中で3回、硫酸水素アンモニウムは検出が認められ、検出率としては9.1%、やはり77ppbを超えたときには検出率が高い傾向にありました。

同じような評価を最高気温で行いますと、目安値としまして $28^{\circ}\text{C}$ という数値が得られまして、 $28^{\circ}\text{C}$ 以上は19回、調査期間の中でありました。その中で硫酸水素アンモニウムが検出されたのが12回ということで、検出率は63.2%、 $28^{\circ}\text{C}$ 未満は、調査期間の中で33回ありまして、その中で硫酸水素アンモニウムが検出されたのは2回、検出率は6.1%。気温につきましても、最高気温が $28^{\circ}\text{C}$ 以上であれば、硫酸水素アンモニウムの検出率が高いという傾向にありました。

まとめです。硫酸水素アンモニウムについてですけれども、1年間測定した結果、春から夏に検出をされ、主にPM2.5に存在することが分かりました。

大気汚染物質等の関連につきましては、硫酸アンモニウム、オキシダント、SPM及びPM2.5との間に有意の正の相関、気象要素につきましては、気温との間に有意な正の相関が見られました。また、黄砂の飛来時の硫酸水素アンモニウムですけれども、特に高濃度では検出は認められませんでした。

最後に、硫酸水素アンモニウムの検出についてですけれども、オキシダント濃度と気



温と相関があり、さらに、そのオキシダント、気温の1時間値の週平均よりも週最大値、1週間の最大値に非常に強い相関がある。また、その数値でいいますと、オキシダントの最大濃度として約77ppb、最高気温として約28℃を超えると、硫酸水素アンモニウムの検出率が増加するという傾向が見られました。

以上で第2章の報告を終わりにいたします。

引き続き、第3章の培養細胞への硫酸水素アンモニウムばく露実験について説明をいたします。冒頭にも述べましたけれども、この第3章につきましては、令和4年度に実験が終了しているということもありますので、簡潔な説明になるというところをご了承ください。

実験内容につきましては1から5の5点になります。ばく露実験の概要ですが、ばく露方法は気相ばく露、液相ばく露を行いました。培養細胞としましてはA549細胞、Calu-3細胞を用いまして、測定項目についてはスライドに示したとおりです。

また、感受性を高めた（炎症状態にある）A549細胞への液相ばく露について、実験条件についてもスライドに示したとおりであります。

酸化ストレスを誘導する因子（細胞内ROS）の測定ですが、ばく露方法は液相ばく露、培養細胞につきましては、ヒト肺胞上皮由来A549細胞を用いまして、測定項目がTotal ROSを用いております。そのほかの条件等はスライドに示したとおりです。

Calu-3細胞の細胞膜間結合力に関する測定ですが、培養細胞は、ヒト気管支上皮由来Calu-3細胞を用いまして、測定項目はTEER（経上皮電気抵抗）を用いました。そのほかの条件等はスライドに示したとおりです。気相ばく露装置の模式図をスライドに示しました。

では、結果についてです。A549細胞への気相ばく露結果ですが、対照群に対しまして、硫酸水素アンモニウムの低濃度群、中濃度群、あと高濃度群で実験を行いましたところ、全ての測定項目において有意な差というものは認められませんでした。また、Calu-3細胞への気相ばく露結果につきましても同様の結果で、全ての項目で有意な差というものは認められませんでした。

A549細胞液相ばく露実験結果についてですが、結果、測定項目、細胞増殖能力につきましましては、ばく露濃度が0.1mg/mL以上で減弱をしているというような結果が得られています。また、細胞傷害性につきましましては0.3mg/mLから2mg/mLで増強をしているという結果が得られ、3mg/mLで減弱をしていました。また、IL-8につきましましては、1mg/mLで増強しているという結果が得られています。

そして、炎症関連因子の遺伝子発現についてですが、IL-8につきましまして、24時間のばく露で発現量が約2倍に増強しているというような結果が得られていまして、そのほかの遺伝子については特に変化はありませんでした。

Calu-3細胞液相ばく露実験の結果についてです。硫酸水素アンモニウムのばく露濃度が0.3mg/mL以上になると、細胞増殖能力が減弱をしていくというような結果でありました。そのほかの測定項目については、特に変化はありませんでした。

続きまして、炎症関連因子の遺伝子発現についてですけれども、*IL-8*につきましては、ばく露24時間で発現量というものが減弱をしていました。また、*MUC5AC*につきましては、ばく露1時間で発現量が増強しているという結果が得られ、これ以外の遺伝子については特に変化はありませんでした。

続きまして、感受性を高めた（炎症状態にある）A549細胞への液相ばく露についてです。炎症状態を高めるところで、*IL-1β*というものをばく露しています。濃度レベルとしても0.03ng/mLと0.1ng/mLです。結果見てみますと、細胞増殖能力におきまして、炎症状態であっても、硫酸水素アンモニウム濃度が1 mg/mL以上で細胞増殖能力が減弱しているという結果でありました。また、細胞の傷害性を見ますと、0.01mg/mL、もしくは0.1mg/mL、炎症状態にも寄りますけれども、硫酸水素アンモニウム濃度が正常になっていきますと、細胞傷害性が減弱するというような結果になりました。ただし、傷害率は5%以下というところで、それほど高いものではありませんでした。

細胞関連因子の遺伝子発現ですけれども、全ての遺伝子において、発現量に変化はありませんでした。

続きまして、酸化ストレスを誘導する因子（ROS）とその測定についてです。図（a）について説明をさせていただきますけれども、硫酸水素アンモニウムの濃度、0.001から1まで検討しましたけれども、いずれのばく露濃度においても、ROSの産生量、これは対照群に対しての比を縦軸に示しておりますけれども、全てにおいて僅かな増加が見られました。また、高濃度1 mg/L、紫のものについては、ばく露時間、1時間もしくは7時間において有意なROSの産生量の増加が見られました。

Calu-3細胞の細胞膜間結合力に関する測定についてです。左のスライドで説明させていただきますと、硫酸水素アンモニウムの濃度、ばく露濃度を0.03から1で変化させていますけれども、それぞれにおいて、即時的に抵抗性が低下する、その低下度合いは、硫酸水素アンモニウムのばく露濃度に依存をする、高濃度になればなるほど抵抗性が低くなる、電気が通りやすくなるというような結果が得られまして、24時間たちますと回復するというような結果でありました。この結果、細胞膜間結合力に即時的な影響を及ぼす可能性があるというふうに結論づけました。

考察です。今回の結果におきまして、細胞増殖能力ですとか、細胞の傷害性といったところで影響があるというところを、今、口頭で説明をしてきましたけれども、結果的には、硫酸水素アンモニウムのばく露濃度ほどではない、いわゆる大気濃度レベルでは培養細胞の影響というものは極めて少ないと考えられるというふうに結論づけました。

以上で私のほうからの報告を終わらせていただきます。

○試験研究担当 続きまして、第4章では、動物実験に関して、3つの節で報告しております。結果、考察を中心にお示いたします。

硫酸塩のエアロゾル吸入についてのデータは少なく、一般的な吸入毒性の試験はほぼ報告されていなかったため、本事業においてマウスばく露実験を行いました。本節では、単回ばく露と28日間の反復ばく露の報告です。

ばく露装置は、これまで本事業で用いてきた鼻部ばく露装置です。ばく露濃度は、このように広範囲で水溶液のエアロゾル濃度との関係性を調べて設定しております。

単回ばく露では、最大500mg/m<sup>3</sup>で実施しましたが、急性症状、その他の影響は見られませんでした。28日間ばく露では、0.5、5、50mg/m<sup>3</sup>の3つの濃度で、雌雄のマウスにばく露しました。

次からは結果のスライドになります。粒子は0.3から0.5μm程度でございました。体重、摂餌量、臓器重量等で特には変化は見られませんでした。気管支肺胞洗浄液、BALFの解析にも影響は見られませんでした。

こちらは肺胞領域の写真を載せておりますが、組織学的にも特に影響は見られませんでした。遺伝子発現についても、生物学的に意味のあると思われる変化はありませんでした。

考察の中では、本物質は酸性度が高いものの、速やかに希釈、中和され、恒常性が保たれたのであろうということ、また、違う物質ではありますが、硫酸アンモニウムで見られた急性毒性は、感受性の高いモルモット特有の結果であったのだろうということは記載させていただいております。

第2節は、モデルマウスへの2週間ばく露実験です。本物質について、モルモット以外ではあまりぜん息増悪の検討はなされておられません、一報だけ、3日間のぜん息モデルマウスへのばく露実験が報告されておりますが、より負荷を上げて増悪の検討を実施すべきと考え、実験を行いました。

第1節の反復ばく露の3つの濃度のうち、高い側の2つの濃度を設定しております。正常マウスの対照群、C群、それから、これに吸入ばく露させましたL群、それからH群、また、ぜん息モデルにしましたAC、これに吸入ばく露させましたAL、AH群、合計6群を設定しまして、約2週間の反復ばく露を行っております。

結果に移ります。こちらはばく露濃度、体重、摂餌量のデータです。臓器重量です。こちらは分科会でもコメントいただきましたが、胸腺と脾臓でAL群、AH群で、統計学的に有意な減少があったのですが、生物学的な意味はないのではないかと考え、考察でもそのように記載させていただいております。

BALFの白血球の解析では、このようにぜん息モデルの3群では、好酸球をはじめ、マクロファージ以外細胞が増加し、特にばく露により平均値が高くなりましたが、ACに対しての有意な変化はありませんでした。

病理組織学的な解析につきましては、ぜん息モデル3群で、杯細胞の増生、好酸球の集簇が見られました。今回、PAS染色のデータを追加しております。こちら、肺胞領域の写真で、同様の変化が見られております。この所見は、病理検索スコアの平均値は、このようにぜん息モデル3群で増加し、一部、ばく露により高くなったような結果もありますが、AC群に対する有意差はありませんでした。

それから、気管支上皮のうち、PAS染色の陽性面積の割合を示しております。こちらAL、AHでやや高い結果にはなりました。

フローサイトメトリーでは、肺組織内のリンパ球の解析を行いました。CD4、CD5陽性細胞の分化状態に、吸入ばく露による影響はありませんでした。

最後に、前回の分科会で未報告でありましたPCRの結果についてお示しします。炎症関連の*IL-1 $\beta$* 、それから*TNF- $\alpha$* の変化はなく、好酸球マーカーの*Cc1111*はぜん息モデルで増加し、AL、AHでやや高い値を取りました。Th2サイトカインの*IL-4*や、それから、免疫抑制やM2マーカー、マクロファージに関連するような*IL-10*、*Arg1*も類似する結果となっております。一方、粘液産生につきましては、AL、AH群で高い傾向は見えませんでした。

考察におきましては、ばく露の結果、モデルマウスに顕著な作用はないものの、高濃度ばく露において増悪影響を否定できないと結論しました。もし、そうした作用があるのであれば、その機序として、例えば第2章で示しました細胞膜間結合力の低下により、病態の開始や進行に寄与したという可能性を考察しています。

第3節では、呼吸機能解析について報告しております。過去の硫酸塩の吸入試験の論文では、呼吸機能解析を評価したものが多かったため、本事業においてもマウスの呼吸機能を調べました。2つの実験デザインで評価を行っております。

まず、3時間の単回ばく露で気道過敏性を解析するという実験です。群や濃度の設定は第2節と同じにしております。試験の結果ですが、気道収縮薬でありますメサコリンの濃度依存的に呼吸抵抗や中枢気道抵抗が上昇し、特にぜん息モデルの3群におきまして、ドルマークで示しておりますが、有意に増えましたが、AL、AHでのさらなる上昇は認められませんでした。

もう一つの実験が、気管内に3分間噴霧し、同時に即時影響を調べるというもので、正常マウスあるいはぜん息マウスで同様の実験を行っております。ばく露の負荷につきましては、既報の人体吸入実験を基に算出してしております。エアロゾルの粒子径につきましては、電子顕微鏡で確認をしておりますが、鼻部吸入ばく露の結果と大きく変わりはありませんでした。

結果ですが、呼吸抵抗や中枢気道抵抗、エラストランスには、主に影響がありました。明確な用量依存性は確認できませんでしたが、即時の影響はあるものと考えられました。また、同じ条件では、硫酸アンモニウムについても同様の結果が得られております。ぜん息モデルマウスでも同様の結果が得られましたが、先ほどのスライドと比べて、特に変化が増強されるという結果は得られませんでした。

以上、呼吸機能の考察では、即時影響があることがマウスでも確認されたということ、また、呼吸機能の変化は、主に気道の収縮であり、物質特有なものというよりは、化学的な刺激によるものであったらろうという記載をしております。

第5章のまとめでは、それぞれの章を二、三ページで簡単にまとめております。繰り返しになりますので、スライドを送らせていただきます。

総括としまして、以下のように書いてございます。大気中の実態調査により、都内大気中の硫酸水素アンモニウムの平均濃度や季節変化などを明らかにすることができ、気象要素との関連が推察されました。

細胞レベルの影響として、非常に高濃度であります。酸化ストレスや細胞膜間結合力に一過性の影響を与え得るということを示すことができました。

動物実験では、高濃度でも正常マウスには生体的な影響を与えない一方で、モデルマウスの実験から、増悪影響を疑う結果が、また、呼吸機能への即時影響を示す結果が得られました。

しかしながら、本研究で得られました大気中の濃度と比べて相当な高濃度でのばく露であり、健康影響には無視できるレベルであると結論しております。以上になります。

○安達委員長 ありがとうございます。

ただいまのご報告に関しまして、ご意見やご質問ありましたら、挙手の上、ご発言をお願いいたします。

杉山先生ですかね。

○杉山委員 杉山ですけども、第2章の大気中の硫酸水素アンモニウムの実態調査で、最後のスライド21、22の考察とまとめのページなんですけども、もちろん調べられたことに対しての考察はこのとおりだと思うんですけども、最後の総括のところは、春から秋にかけてになってるんですけど、ここのまとめのところでは、硫酸水素アンモニウムが検出されるのは5月から8月と書いてあるわけですね。ただ、その次の次の段では、気温との間に有意な正の相関があるということで、要するに気温が高いと出るんじゃないかというまとめで、今回の調査ではとおりだと思うんです。ちょっと僕が気になったのは、9月の気温って結構高いのに、どうして9月に出ないのかなって疑問に思ったんですね。

ちょっと考えたのは、春から夏にかけてっていうのは、今回の研究では全然測っていないとか関係ないのでちょっと横道に反れて恐縮なんですけども、春から夏はもちろん気温も高いんですけど、秋と違うところは紫外線の量が違うんですね。これ、もうご存じで、そのことは明らかで触れてないのかしれないんですけど、月別の紫外線量っていうのをちょっと調べてみたら、4月と9月っていうのはもうずとんと落ちるんですね。5月から8月が月別の紫外線量としては非常に高いんで、僕は、この5月から8月に検出されるというのは、紫外線の量と関係してる可能性もあるんじゃないかなと思ったんですね。実際、硫酸水素アンモニウムというのは、生成される過程で紫外線が関与することはあるっていうふうに言われてるので、それ、ちょっと横道に反れて余計なんですけども、そういう可能性もあるんじゃないかなというふうに思って、この結果を読ませていただきました。

それから、一番最後の総括のところ、ぜん息増悪の影響を疑う結果っていうふうに、柔らかく書いてあるんですけども、その前のいろんなところの、例えばスライド63とか、その前の61なんかの結果を見せていただいているんですけど、これも、前のときにもちょっと言ったかもしれないんですけど、要するに、この実験で知りたいのは、AC群とその他のAL、AH群、この2つの群で違うかどうかということで、CLHとそのACとかAL、AHの有意差があるというのは当たり前だから、ここは関係ないわけですよ。ACと、それから

AL、AHですね、この2つが違うかどうかというところがポイントだと思ったんですけども。

結果では、何ていうか、有意差はなくて、傾向があるというご指摘だったと思うんですけども、僕がちょっとすごく残念だなと思う、これ、nが多分ちょっと少ないんじゃないかなと思って、明らかにもう傾向出てるから、nを例えば2倍にしたりすると、これ、統計だけの問題だから有意差が多分出るんじゃないのかなって印象としては思ったんですね。そうしますと、結果としては、もうちょっと違う、結構この物質が影響あるんじゃないかというような話にもなってくるので、その辺のところ、nがどれぐらいだったか忘れちゃいましたけど、結構多かったのかもしれませんが、そんなこともあるのかなというような印象で見させていただきました。以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

今のご意見に関して、ほかの委員の先生方やご担当のほうからは何かございますか。

オゾンとの相関を見てる最初のご指摘の部分は、オゾンの濃度が、恐らく紫外線とパラレルになるということなのかなということに思いますが、基本にちょっと偏ったというか、オゾンの視点、紫外線の視点を入れとくことも必要だったかなというふうに思いました。

また、2点目ですけども、かなり個体差が大きいので、この研究自体、私、すごく微弱な影響を検出して観察できたという、非常にデータの信頼性も高いんですけども、先ほど指摘があったような、ここの部分は本当に個体差が大きくて、それから、病理学的な変化をスコア化して評価してるんですけども、実際にこの程度の影響だったのかなと。ブラインドで多分おやりになってると思うんですけども、あそこら辺で、実際にこれの報告のときも何人かの方で評価をするというような方法とか、せっかくの結果であれば、そういう検討も必要かなというようなこととお話ししたと思います。

ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。ウェブのほうでは挙手をお願いします。

内山先生。

○内山委員 非常に大変な数年間の結果をまとめていただいて、興味深く拝見させていただきました。特にCa1u-3細胞への細胞膜間結合力に関する測定で、ほぼ、最大値で60%ぐらい、6時間後ぐらいには減っている変化があるということと、それから、それが濃度依存的に低下し、これが24時間ぐらいで戻ってしまうということ、後のほうの呼吸機能でも即時的な影響があったということを考え合わせると、結構何か意味があるのかなというように感じているんですね。細胞結合がどのようにぜん息の発作に影響するかとか、呼吸機能に影響するかというのはまだ分からないと思うんですけど、これ、24時間だけ見てらっしゃるんですけど、同じ細胞がもし生きていたら、2日目にやると、こういっただんだんまた反応しなくなってくるのかなと想像します。オゾンのときの動物実験の経験では、1日目は非常に大きく変化するけども、同じ個体で、2日目、3日目とだんだん、いわゆる反応しなくなるということがあって、ぜん息の刺激性物質というのは、ある程度、1日目に強く影響が出て、2日目、3日目とだんだん反応が鈍くなっ

てしまうということがあるので、反復ばく露よりは、単回ばく露でぜん息の即時的な影響が出るという結果は、この細胞膜結合力の結果と合わせて見てみますと、24時間で回復してしまうというんで、結構面白いデータが出たのではないかなと思います。もし今後、またやる機会がありましたら、24時間で回復してしまうのを、同じ細胞がもし生きていたら、2日目、3日目と、また影響を見てみると、だんだん恐らく反応はしなくなってくるんだろうという感じがして、それがぜん息の発作を誘発するというようなものに、どこに関連していくかというのをもう少し追求していただくと、また非常に面白い実験になるのではないかなというふうに感じました。以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。

○試験研究担当 実験担当です。杉山先生、内山先生ありがとうございます。

動物のほうなんですけど、最初のご指摘、nが、これ8でやっているんですが、安達先生も補足してくださったように、やっぱりどうしてもばらつきが出てしまったというのはありまして、例えばヒストロジーのところをもう少し詳しく、例えば10匹のサンプルを切片を増やして、それで、仮にnを増やして検定をかけたければ有意差ついたりしますので、ご指摘のとおりだとは思いますが、そういう結果ではありました。ですので、今後もそこには注意して、特にぜん息の検討をするときには、nを注意することとばらつきを減らすことを今後も努力していきたいと思います。ありがとうございます。

それから、内山先生が今おっしゃってたように、反復ばく露で変わってくるかもしれないというのがあって、今後、新しく細胞を、組織の培養もやっていくんですけども、それももともとある程度こう、高額だというものがあるので、単発で済ませないで、反復で探っていきたいなと思っております。反復で影響が増えるのか、そうじゃなくて、先生おっしゃるように最初の刺激で慣れてしまうのか、その辺、すぐに*in vivo*と対応させているか分からないんですけども、重要な点だと思いますのでやっていきたいと思えます。そのTEERについては非破壊というか、毎回培養しながらできますので、今後もそこはやっていきます。ありがとうございます。

○試験研究担当 大気についてもよろしいでしょうか。

杉山先生ありがとうございます。

おっしゃるとおり、UVというかオゾンですけど、今回スライドのほうには載せてないんですが、報告書案の16ページの図の10のほうには示しておりまして、オキシダント濃度の最大濃度の月別の推移を示しております。おっしゃるとおり、8月は高くて9月から4月、5月ぐらいは低いという感じで、今回もオキシダント濃度が高いときに出やすかったのかなという感じでした。

気温につきましては、やはりそういう時期なので、気温が直接効いてるというよりは生成機構からもオキシダントができやすいときにより生成されて、気温はそういう時期であったから相関が出たんだなと考えております。ありがとうございました。以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方がでしょうか。

柳澤先生、お願いします。

○柳澤委員 柳澤です。私のほうからも、先ほどもありましたが個体のばらつきは少し気になっておまして、改善していただければいいかなというふうに思います。

2点ほど、お示しいただいている図表で、少し修正を検討していただきたいんですが、1つは32ページ目の下の図の、報告書で言うところの30ページですが、報告書のほうで横軸のスケールが変わっているグラフが幾つかありましたので、合わせていただくようご検討いただければと思います。

あともう一点が、48ページ目の下の表になりますが、体重と組織重量のデータについて、腎臓と副腎や卵巣は恐らく左右の合計重量をお示しいただいてると思うのですが、ほかの表では左右と記載されているので、同様に左右測っておられるのであれば、そのように追記していただければと思います。以上になります。

○試験研究担当 ありがとうございます。柳澤先生、ありがとうございます。

ご指摘のとおりでございまして、修正いたします。それから、あれですね、モデルマウスについては本当に同じようなことを何度も繰り返しちゃってはいるんですが、やっぱり今考えてるのは、もう一度チャレンジするときにインヘレクションにちょっと変えてみようかなと思っております。

○柳澤委員 そうですね。匹数を増やすのは難しいと思いますので、チャレンジの条件等は検討の余地があるかなというふうに思います。よろしくお願いします。

○試験研究担当 ありがとうございます。

○試験研究担当 培養細胞の担当です。柳澤先生、ご指摘ありがとうございます。

報告書は修正いたしますので、どうぞよろしくお願いたします。

○柳澤委員 よろしくお願いたします。

○安達委員長 ほかにいかがでしょうか。

石井先生、お願いします。

○石井委員 石井です。よろしくお願いたします。

スライド63のPCRの結果ですが、Th2サイトカインではIL-4だけ測られたのでしょうか。一般的には、IL-5やIL-13を含めた3つがセットで測られ、多少結果が変わってくることもあるので、もし今後機会があれば測定するとより結果がクリアに分かるかなと思ました。

それとスライド68の気道過敏性の結果ですが、メサコリンは濃度を上げていくと個体差が出やすくなるかと思ます。今回のように最大濃度が16mg/mLだと、もう少し濃度を上げてよいかと思ました。例えば32 mg/mLや64 mg/mLなどです。論文によってもっと高いのもありますけど、もしそこまで実験したデータがあれば、載せてもよいかと思ました。

あと、細胞実験でCalu-3が使われていましたが、がん細胞のセルラインではなく、NHBEのようなヒトの正常気管支細胞とまた結果が変わってくるかもしれません。次回の研究



計画ではヒトの正常気管支細胞も使われると書いてあったかもしれないですが、今後はそのような細胞を使われるのもよろしいかと個人的に思いました。以上です。

○安達委員長 石井先生、ありがとうございました。

はい、どうぞ。

○試験研究担当 ありがとうございます。

IL-5は測っておりまして、ここ、割愛してるだけなんですけど、IL-13についてはたまたまプライマー設計とかがうまくいってなくてちょっとできていないので、今後、確におっしゃるとおり、大体セットでやられてますので検討していきます。ありがとうございます。

それから、メサコリンの濃度なんですけど、おっしゃるとおりで、その辺までやったときもあるんですね。結局、この個体差があるせいかもしれないんですけど、高過ぎて途中でやっぱり窒息して死んでしまうみたいなことがあったんですね。それ、あとは何点もできないので、実験が長くなるとやっぱり難しくなるので、なかなかどこどこを取るかというのは実験ごとにちょっと悩みがあって、現状では一応32をマックスにしておりまして、うまく取ればそこまで上げることは一応考えてはいるんですけど、今後、そのモデルのばらつきを含め、あとnをもう少し元々多くしておくという、先生にこの間、ご指摘いただいたのを含めてちゃんと差が出る上で、動物も生かせるようにしたいと思っております。ありがとうございます。

○安達委員長 ありがとうございます。

新田先生が挙手されたかと思うんですけど、よろしいですか。

○新田委員 すみません、ちょっと一言だけよろしいでしょうか。

○安達委員長 はい、どうぞ。

○新田委員 最後の総括の部分なんですけれども、今日、スライドの一番最後ですが、都内の大気中環境における硫酸水素アンモニウムの健康影響はない、あるいは極めて弱いと考えられるという点です。結論に何か異議があるわけじゃないんですけど、その前に書いてあるばく露マージンが2,630倍というところで、非常にマージン大きいんですけども、ばく露マージンがこれ以上だったら、結論としてはないとか極めて弱いというような目安はあったかなと思って、そこをちょっと確認したかったんですけど、いかがですか。

○試験研究担当 新田先生、ありがとうございます。

おっしゃるとおり、どうしようか悩みはしておりますけど、私も調べたんですけど、あんまりはっきりとやっぱりばく露マージンがいかほどならどういう言い回し、というのがちょっと分からなくて、一般にももちろん100倍とかそのぐらいあれば十分高くて、特に何ですか、基準を厳しくつくったほうがいいのかする必要はないというようなことは聞いたことがあるんですけど、ちょっとそこは確かに難しいなと思って。

○新田委員 分かりました。特に結論に異議があるわけじゃなくて、何かばく露マージンを直前に数字を出されてるので、2,630だからってというふうにも、読めないこともなかっ

たので、何か目安のガイドラインみたいなのがあったかなと思って確認です。ありがとうございます。

○試験研究担当 分かりました。確かに、だから、この言い回しになったかと思われかねますので、ちょっといま一度確認しますが、ないようでしたら、むしろそれは淡々と書いたほうが。

○新田委員 ばく露マージンはこうだった、そこで一応区切ってから、結論のほうが誤解がないかなと思います。

○試験研究担当 ありがとうございます。

○安達委員長 そうですね、そのマージンに対する評価というのが、もし具体的にないのであれば、今出されたように、文を区切って書かれればそれでよいのかなというふうに思います。

特によろしいでしょうか。

それでは、議事の2のほうに移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

令和6年度以降の基礎的実験的研究計画について、ご説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、事務局よりご説明させていただきます。

資料2-1をご覧ください。大気汚染等保健対策に係る基礎的実験的研究の令和6年度から令和9年度までの研究対象物質について、ご説明させていただきます。

令和6年度からは、亜硝酸を対象に研究を実施する予定となっております。

ここで、お手元の資料の2枚目ですね、共有もさせていただいておりますが、亜硝酸を研究対象とする理由の資料をご覧ください。

亜硝酸については、資料に記載されているように、容易に太陽光で光分解されることにより、光化学オキシダントの増加に大きく関与していることや発生源については不明な点が多いですが、燃焼機関・自動車排ガス等の一次発生、また、土壌中の生物学的な生成が報告されております。

しかし、地域差、都市部・郊外の差、自動車排ガスの影響等が示唆されている中、報告はいまだ少なく、また、測定手法につきましても幾つかの手法が開発されてきてはいるものの、ほかの物質のような連続測定の報告は少ないのが現状でございます。

健康影響に関しましては、亜硝酸が呼吸機能への環境を与えた疫学調査の報告やモルモットなどで呼吸機能への影響が示されており、二酸化窒素に比べ作用が強いことを示唆する報告もございます。

しかし、大気濃度の知見が不足しており、亜硝酸とNO<sub>x</sub>濃度との関連性や土壌等の発生源が知られている中で、都内のデータを取得し自動車排ガスの寄与等を検討する意義は大きいと考えております。

また、動物実験について、ぜん息モデルマウスを用いた試験の報告例はなく、亜硝酸のぜん息増悪影響の研究が必要と考えております。

また、資料2-1の表側にお戻りください。

以上のことから、亜硝酸を対象に資料の実施内容、(1)及び(2)ア及びイに示し

ておりますように、令和6年度から9年度の期間で、都内大気中の実態調査、生体影響調査として動物ばく露実験、培養細胞、3D培養組織へのばく露実験を実施いたします。4か年のスケジュールにつきましては、この資料、1枚目の資料の裏面のほうにお示ししております。

各調査内容につきましては、健康安全研究センターの担当者よりご説明させていただきます。よろしく願いいたします。

○試験研究担当 私のほうから、まず亜硝酸の大気実態調査について報告をいたします。

令和6年度以降の研究計画ということで、亜硝酸の大気実態調査についてです。

まず、文献等をいろいろ調べまして、大気中の亜硝酸はどのように調べられているのかといったところを少しまとめてみました。上段ですけれども、札幌市のほうで2002年から2007年に大気の調査、季節変動というところで大気の調査が行われておりました。そんな中で特徴的なのが、赤丸で示しましたけれども、1月から4月後半ぐらいにかけて、毎年2002年から2007年にかけて高くなっているというところで、冬季に高くなる傾向というところで報告がありました。

また、方法としてもデニューダー法、フィルターパック法というところを用いておりまして、その比較というところも行っているというところでもあります。

続きまして、日内変動というところで2015年に八王子市で調査が行われていました。横軸には、これは夏ですね、7月に調査を行っておりまして、縦軸にN、ナイト、D、デイということで日内変動、その中で網かけをしておりますN、ナイトですけれども、夜にそれぞれ高くなっているというところから夜間に高くなる傾向があるというところで報告がありました。

続きまして、ほかの大気汚染物質との関連というところで、大阪市のほうで2003年から2004年の調査結果がありました。大気汚染物質としましては、一酸化窒素、二酸化窒素、NO<sub>x</sub>、CO。やはり亜硝酸は相関があるというところで、調査としてはデイ、ナイトですね、日中もしくは夜間というところで相関を見ておりまして、それぞれ相関高いんですけども、結果見ますと夜間のほうがより相関のほうが高くなるというような結果が得られています。

また、場所による変動というところで報告もありました。竹中先生の報告で、12月の瞬時値というところで、交通量の少ない住宅地、ほとんどない山間部、非常に多い、比較的多いというところで調査を行いましたところ、瞬時値のマックスで言いますと、交通量が非常に多いところではマックス4.9ppb、交通量が比較的多いというところでマックス3ppbという数値が得られています。

Lammelらが汚染の激しい都市の夜間と小都市の夜間というところを調査しておりまして、汚染の激しい都市ですと、夜間にマックス15ppbというところで都市部で交通量が多い場所、あとはLammelらは夜間のところを行っているので、夜間に高くなるというのは周知のことだったのかなと思いますが、そういったところで高い傾向があるというような報告がございました。

こういったことを踏まえまして、先ほども説明もありました、なかなか都内、都心でのデータが少ないというところで我々は調査を行っていかうというふうに思っております。令和6年度の研究計画ですけれども、亜硝酸の発生装置及び大気中における亜硝酸分析を検討する。あとは、令和7年度の実態調査に向けて捕集場所の選定を行うというところで、来年度の案ですけれども、年度当初におきましては、細胞、動物へのばく露実験検討に係る発生装置というところで、ばく露濃度というところ、調査必要になってきますので、そういった濃度を正確に測れる、そういった分析法を検討するというところと、それを踏まえまして、大気中における亜硝酸の分析方法の検討というものを行っていきます。

そして、再来年度、令和7年度に実態調査というのを行おうと思っておりますので、捕集場所、都市部または自動車、排ガス等、交通量の多いところというところで高い取組結果、いろいろ文献等出ておりますので、そういったことも踏まえまして捕集場所と対象群をどうするのかと、あとは採集期間としましても、夜間が高いと出ておりますので、1日取るのか、朝、昼、夜間分けるのかといったところも検討する作業になってくるのかなというふうに思っております。

最後に、亜硝酸の分析法の検討というところで、先ほどは札幌市でもデニューダー法、フィルターパック法で比較していますというふうに私のほうで説明しましたけれども、現在、こういった分析法があって、こういったところまでを使うのか、より精度よく当たるため、どの方法を用いるのかというところを検討していかなくてはいけないんですけれども、その選択肢の一つとしまして、大気中のフィルターパック法という同時測定法というふうに考えております。今、スライドにこういった原理なのかというふうに示しておりますけれども、そういった方法を選択して考えるところを述べさせていただきました。

私のほうからは以上になります。

○試験研究担当 続きまして、生体影響試験について説明させていただきます。

まず、亜硝酸を含む窒素酸化物の情報について整理しております。二酸化窒素につきましてはデータが多く、ヒトへの健康影響が知られております。また、大気環境基準が定められていて、近年、WHOのガイドラインの指針値が引き下げられております。

一方、一酸化窒素につきましては、血管拡張、あと生体内でのこのような一酸化窒素の作用につきましてはよく知られておりますが、吸入毒性という意味では二酸化窒素とは異なり弱いことが示されております。

亜硝酸につきましては弱酸性のガスであり、水に溶けやすく不安定であること、これら、前の2つの物質との平衡関係があるということで、疫学研究にしましても吸入実験にしましても、これらの2物質の影響を排除することは難しく、複合的な作用という見方にはなりますが、亜硝酸を高濃度、ばく露すると動物実験では主に呼吸機能への影響があるというデータが得られてきております。

ヒトへのデータですが、多くはありませんが報告があります。例えば健常者への3.5時

間のばく露で、気道コンダクタンスの減少が起こった。また、軽度のぜん息患者への3時間ばく露で、努力性肺活量が減少したという報告がございます。こちらにグラフで示しておりますが、また、二酸化窒素や亜硝酸の濃度を調べて影響を比較した疫学調査では、二酸化窒素によるものとしていました呼吸機能低下が亜硝酸によるものではないかということが示唆されております。

また、小児ぜん息を対象として予備的な調査におきましても、ぜん息との関連が示唆されております。

動物実験につきましては、大安研の大山先生がずっとげっ歯類について調査をしてきました。24時間の反復ばく露で長期間の反復ばく露になっております。主にモルモットの結果ではありますが、気道抵抗の上昇、肺気腫様の変化、それから、気管支肺胞上皮の増生、平滑筋の増生が見られております。ラットにおきましても同様の影響が見られております。

この論文では炎症関係の遺伝子を2つ、免疫関係のMUC5ACの発現をPCRで調べていますが、MUC5ACの発現上昇が観察されております。

一方、マウスでは、作用はあまり強くはなく、8.4ppmの濃度で顕著な組織学的変化は見られませんでした。呼吸機能の解析は行われておりません。

こちらにはモルモットの結果を2つ載せております。ばく露により、このように肺気腫様の像が見られております。また、気道抵抗の上昇、呼吸機能への影響が見られております。

これらの報告におきまして、肺気腫様の変化、呼吸抵抗の上昇が再現よく認められ、また、炎症や線維化が認められず、亜硝酸の影響は二酸化窒素とは質的に異なる可能性が指摘されております。

本事業では、大山先生たちの研究でも未解明な点につきまして調査をしていきたいと考えております。肺気腫様の症状・呼吸抵抗の上昇がどのような機序かは分かっておらず、特に炎症・線維化が伴わずに影響が出ていますが、分子レベルの解析はまだ不十分であります。MUC5ACの発現上昇がヒントになるかと思われませんが、粘液産生や杯細胞の増生は組織学的にはまだ明確ではありません。

また、ICR系マウスを用いた実験が行われており、組織学的に顕著な影響はなかったとのことですが、平滑筋の分布等を種差に起因にする議論はされておりますが、系統差も原因かもしれません。また、呼吸機能解析は行われておりません。また、ぜん息モデルを用いた実験も行われておりません。

そこで、BALB/c系マウスを用いまして、まずは基礎的な吸入データの取得を考えております。詳細な組織学的な解析、分子レベル、呼吸機能の解析を実施します。ただし、大山先生たちはマウスでの作用が弱かったという報告もありますので、事前に私たちのばく露システムにおいて、亜硝酸の影響が得られることをラットのばく露実験で確認したいと考えております。最終的にはこれまでと同様、モデルマウスを用いまして、増悪影響を評価する予定でおります。

また、*in vitro*の実験におきまして、ヒト呼吸器由来の細胞に対する影響を検討します。

先ほどの4年間のスケジュールと同じような図ではありますが、このような計画で実施を検討しております。1年目ではばく露システムの検討、それから、ラットの実験の主なものをこのように考えております。また、*in vitro*につきましても、これまでのA549、それから、Calu-3の気相ばく露実験に加えまして、新たにヒト上皮3D培養モデルを導入したいと考えております。

実験概要です。ラットのばく露は、我々の設備の都合から、予備実験的ではありますが、大山先生の2018年の論文と同程度の負荷を目指して実施します。呼吸機能の測定はできませんが、組織や分子レベルの変化を観察し、少なくともばく露システムが機能すること、ある程度の再現が得られるかを確認します。

マウスでは、まず単回ばく露でなるべく高い濃度を考えておりますが、10ppm程度を目標とします。反復ばく露では、既報の大気中の最高濃度、つまり0.01ppmを最低濃度とし、10ppm程度を最高濃度と考え、3濃度を設定する予定でございます。

評価ポイントはおおむねこれまでと同様です。最終年度には、ぜん息モデルマウスを用いたばく露を考えております。肺気腫様の影響が出るとすれば、こちらのグラフに示しましたように、吸気量やPV曲線などを観察するのが有効ですので、それらを追加する可能性もあります。

*in vitro*につきましても、これまでと同様ですが、ヒト気道上皮の3D培養細胞を導入し、特に粘液産生等に注目していこうと考えております。以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。ただいま研究計画を説明いただきました。

これについて、ご意見、ご質問をお願いいたします。

測定のほうについて、ちょっとご質問よろしいでしょうか。これまでの報告についてご紹介ありましたけども、この測定法で検出するためのインターバルといいますかね、もちろん濃度に依存してですけども検出はどれぐらいの時間というか、測定値によるんですけどもどれぐらいのインターバルで検出できるというのは、気象との関係とか、それから、夜間と日中との変化というようなものはつかめてるわけですけども、もっといろんな要因の解析には短ければある程度短いほうがいいのかなというふうに思うんですが、教えていただければ。

○試験研究担当 確かに短くポイントで取っていければ非常に解析できると思うんですが、何しろまだ検討段階でして、フィルターの採取にしましても、つまりどのぐらいの流量で引いて何時間もつかどうかというか変えるのかとか、そういうところもこれからちょっと検討していきたいと思ひまして、ただ、昼と夜とで違う。この一覧もやっぱりオゾンで分解して昼間は減るという話なので、やっぱり最高値が出るのは夜なのかなとも思いますので、せめてそこの差は取れるぐらいの測定系はつくりたいなと思っております。

○安達委員長 候補としては、このマルチフィルター法が。

○試験研究担当 そうですね。今のところ、これとほかにもありますので、いろいろちょ

っと文献調査しながら、どれが適しているのかも考えながらやってはいきたいと思っ  
ます。

○安達委員長 ありがとうございます。

○試験研究担当 ありがとうございます。

○安達委員長 ほかにいかがでしょうか。生体影響のほうもかなり焦点を絞った研究が計  
画されていると思いますし、新しい指標も入れられるということで、結果が楽しみかな  
というところですが、先生方のほうからは特にございませんか。よろしいでしょうか。  
特に追加事項とかなければ、次の議事のほうに移らせていただいでよろしいでしょうか。

それでは、議事気3、大気汚染医療費助成制度の患者データ解析について、ご説明を  
お願いいたします。

○事務局 それでは、ご説明させていただきます。

まず資料の3-1をご覧ください。こちらは毎年度実施しております患者データ解析  
結果でございます。令和4年4月から令和5年3月の認定患者分の主治医診療報告書及  
び質問票ともに参考資料の1、参考資料の2になりますけれども、こちらから得られま  
したデータを分析いたしまして、保健医療分野と生活環境分野に分けましてご報告させ  
ていただいているものでございます。

集計の対象となりました主治医診療報告書は2万1,860枚、任意提出となっております  
健康・生活環境に関する質問票は1万9,102枚となっております。

それでは、私のほうからは保健医療分野をご報告させていただきます。

解析の目的といたしましては、医療機関への受診状況や服薬状況など、患者の実態把  
握による保健指導方法の検討や保健指導を強化すべき階層の分析などを行っております。  
今回、ご報告いたします分析結果全体といたしましては、前年度と大幅に変化があった  
というところはございませんでした。

それでは、こちらに記載のあります解析項目につきまして、ご報告いたします。

まず、2ページをお開きください。こちら、集計対象者の内訳となっております。性  
別の割合は女性が65.9%、男性が34.1%となっております。年齢階級別では0歳から19  
歳までの割合を合計いたしますと3.3%、20歳から75歳以上の割合を合計いたしますと  
96.7%となっております。また、重症度分類では、軽症間欠型の方が13.0%、軽症持続  
型が35.3%、中等症持続型の方が30.6%、重症持続型が19.1%、最重症持続型の方が1.4%  
という結果が出てございます。

続きまして、3ページをご覧ください。年齢層男女別の患者数でございます。一般的  
に言われております小児は男児が多く、成人は女性が多くなる傾向であることが確認で  
きております。

続きまして、5ページをご覧ください。こちら、QOLスコアについてでございます。年  
齢階級別のQOLランクの3、不良の割合は0歳から15歳が10.8%、16歳以上が13.3%とい  
う結果が出てございます。

次に、8ページをお開きください。こちら、医療機関への受診状況でございます。主

治医の指示に従って、定期的に通院することが重要とされておりますが、定期的を受診と回答した方の割合は全体の89.8%でございました。

次に、9ページ、ご覧ください。こちら、救急外来の受診状況でございます。重症度別に見た割合では、重症度が上がるほど救急外来受診の割合が多くなるということが確認できてございます。

続きまして、11ページをお開きください。ぜん息のコントロール状況でございます。自分のぜん息症状をコントロールできたかの質問に対しまして、「よくできた」、「まあよくできた」と回答した方の割合は、合わせて92%となっております。

続きまして、14ページお開きください。こちら、吸入ステロイド薬の用量でございます。重症度分類ごとに吸入ステロイドの用量分布を示した結果、重症度が上がると効用量の割合も高くなるということが確認できております。

続いて、15ページをご覧ください。吸入ステロイドの使用状況でございます。下の図になりますが、吸入ステロイドが処方されている方のうち、処方どおりに使用していると回答した方の割合は82%となっております。

次に、19ページをご覧ください。こちら、自己管理手段の利用状況でございます。ピークフローや喘息日記を利用していると回答した方の割合は全体の9%でございました。

続きまして、22ページをご覧ください。こちらは喫煙経験の有無と重症度の関係でございます。男女ともに喫煙経験の方が重症の割合が高くなる傾向にありまして、喫煙経験の有無と重症度の関係に有意差が認められております。

続きまして、23ページお開きください。こちら、ブリンクマン指数と重症度の関係でございます。男女別でリジット解析を実施したところ、男性に有意な差が認められております。

続きまして、26ページをお開きください。受動喫煙の状況についてでございます。自宅や職場での受動喫煙の機会についての質問で、58%の方が何らかの機会があったとの回答がありました。

また、下の図をご覧ください。受動喫煙の機会と重症度の関係の図になっておりますが、その関係に有意差が認められております。

続きまして、28ページをご覧ください。こちら、ぜん息の発症年齢についてでございます。20歳以上の方について、年齢階級別に見ますと、年齢が上がるにつれて成人発症の割合が高くなり、重症度別に見ますとそれぞれの重症度で成人発症の割合が高いということが確認できております。

続きまして、29ページをご覧ください。合併症についてでございます。ぜん息患者のアレルギー合併症はアレルギー性鼻炎が59.4%と割合が最も多く、下の図では認定ぜん息患者のうちぜん息以外にアレルギー疾患をお持ちの方は全体の57.3%いらっしゃったことが確認できております。

続きまして、31ページをご覧ください。こちら、家族歴でございます。認定ぜん息患者の家族のアレルギー疾患別では、アレルギー性鼻炎の方の割合が34.9%と最も多い結



果が出ております。

最後に、32ページをご覧ください。こちらは、認定患者の方のペットの飼育状況になります。犬の飼育は全体の9.9%、猫の割合は7.4%という回答がございました。

簡単ではございますが、資料3-1については以上でございます。

引き続き資料の3-2をご覧ください。こちらは、平成30年度から令和4年度までの5年間の患者データの年度の推移を項目別に取りまとめたものでございます。

2ページから3ページが年齢別の資料となっております、(2)の資料につきましては、0歳から19歳までの患者の割合が年々減少しているということが確認できてございます。

4ページから7ページまでが重症度の男女別、年齢階級別で分類しております、平成30年度からは大きな変化はなく推移しております。

8ページ、ご覧ください。こちらは喫煙の関係で、(2)同居者の受動喫煙の割合の年度変化でございますが、令和2年度からはほぼ横ばいで変化しているという傾向となっております。

9ページにあります令和3年度と4年度の同居者受動喫煙と重症度の関係につきましては、有意差は認められておりません。

続いて、10ページをご覧ください。こちらは救急外来の受診状況でございます、こちらは平成30年度から減少傾向であるということが確認できております。

資料3-2につきましては以上でございます。

続きまして、資料の3-3、ご覧ください。こちらはぜん息の重症度に及ぼす因子の検討を毎年度実施しているものでございます。認定患者のデータから、こちらの4の(2)にあります、因子が重症度に影響を及ぼすかを解析しているものでございます。

裏面の2ページ、ご覧ください。ロジスティック回帰分析を実施した結果、こちらの表にあります因子が重症度に及ぼす因子の可能性が示唆されたという結果が出てございます。

資料3-3につきましては以上でございます。

○事務局 続きまして、生活環境分野の解析についてご説明いたします。資料3-4をお開きください。

こちらも保健医療分野と同様、毎年度行っている解析になりますが、同じく前年度と大きな変化というものはございません。目的になりますが、こちらの解析はぜん息患者の自己管理能力を高め、症状改善につなげる普及啓発を実施するための基礎資料とすることを目的としております。

患者の生活環境の整備状況を把握するとともに、症状の改善への効果が高いと推定される取組を調査しています。

解析項目、解析資料については記載のとおりになります。

それでは、2ページ目をご覧ください。こちら、(1)は令和4年度の質問票に回答した患者の年齢層の内訳です。

こちら、(2)は同一患者の令和2年度と令和4年度のQOLランクの変化を比較した結果になります。全ての年代において、悪化より改善した患者の割合が高いということが分かりました。

続いて、3ページ目をご覧ください。(3)は先ほどのQOLランクと同様の方法で、同一患者の令和2年度と令和4年度の重症度の変化を比較した結果になります。15歳以下の群を除き、全体、16から64歳の群、65歳以上の群で改善より悪化した患者の割合が高いことが分かりました。

下の(4)ですが、こちらは医療機関等での生活環境整備に係る指導状況を集計したのものになります。アは年代別のグラフになりますが、全体では半数以上が生活環境整備について指導を受けたことがあると回答しておりました。このうち、指導を受けたと回答した割合が最も高かったのは、16から19歳の群でした。

続いて、4ページ目をご覧ください。こちら、下のウになりますが、生活環境整備の指導内容になります。全ての年代で、部屋の掃除について指導を受けた割合が最も高いという結果になりました。

続いて、5ページ目をご覧ください。こちら、(5)では生活環境整備の実施状況を解析いたしました。アはぜん息と診断される前と現在において、実施状況を比較した結果になります。お示ししている全ての項目で診断前よりも現在のほうの実施率が高いということが分かりました。

続いて、6ページ目をご覧ください。イは、生活環境整備に係る指導の有無と実施状況を示したグラフになります。全ての項目で指導を受けたことがある群のほうの実施率が高くなっておりました。

続いて、8ページ目をご覧ください。(6)では生活環境整備の効果の感じ方を解析いたしました。アは、生活環境整備の実施率の円グラフと発作の回数の減少等の効果を感じているか、割合を表した円グラフになります。全体の約9割は生活環境整備の項目を1つ以上実施しておりました。そのうち6割ほどが効果を感じていると回答しております。

続きまして、9ページ目をご覧ください。イは生活環境整備の効果を感じている群と感じていない群について、それぞれ患者の重症度の割合を示したグラフになります。15歳以下で集計した結果と16歳以上で集計した結果のいずれも、効果を感じている群のほうが重症度が軽度の患者の割合が高いことが分かりました。

10ページ目をご覧ください。ウは生活環境整備の効果を感じている群と感じていない群について、それぞれQOLランクを示した結果のグラフです。15歳以下で集計した結果と16歳以上で集計した結果のいずれも、効果を感じている群のほうがQOLランクが良好な患者の割合が高いことが分かりました。

11ページ目をご覧ください。こちら、エは生活環境整備の実施項目数と効果の感じ方のグラフです。実施項目数が多い群ほど、発作回数の減少等の効果を感じている患者の割合は高くなっておりました。

続いて、13ページ目になります。（8）では生活環境整備の実施状況と効果の感じ方を解析いたしました。令和2年度と令和4年度のデータを用い、令和2年度に生活環境整備を一つも実施していなかった患者のうち、令和4年度にはいずれかの項目を実施しており、効果の感じ方を回答していた患者を集計の対象といたしました。解析内容は令和4年度に生活環境整備を実施、未実施の群に分けて、効果を感じている患者の割合を算出しております。また、生活環境整備の実施、未実施と効果を感じている、感じていないでFisherの正確確率検定を行いました。

結果は、表の網かけしている16項目で、実施した群が未実施の群よりも効果を感じている患者の割合が高いということが分かりました。

続いて、14ページ目をご覧ください。こちら、参考になりますが、過去5年間の解析結果です。項目の6、11、14、19などは過去の結果を見ても比較的効果を感じやすい項目であったと推測されます。

15ページ目をご覧ください。（9）では、ぜん息症状改善にとって重要であると考えるものを年度ごとに集計いたしました。定期的な受診、処方どおりの服薬、ダニ等アレルギーの除去の順で回答率が高くなっておりました。

続きまして、こちら、資料3-5をご覧ください。ぜん息重症度の経年変化に及ぼす因子の検討をいたしました。

患者の重症度の改善または悪化に影響を及ぼす生活環境整備の因子を探索することを目的に、ロジスティック回帰分析を実施いたしました。対象は令和2年度から令和4年度にかけて、重症度が改善または悪化した患者です。5段階の重症度のうち、1段階以上重症度が軽くなっている状態を改善とし、重くなっている状態を悪化といたしました。重症度が変化していない患者は対象から除いております。15歳以下、16から64歳、65歳以上の群に分けて解析いたしました。

結果は5の結果で示すとおり、16から64歳の群で布製ソファは置いていない、ベッドパッドは2~3か月に1回以上丸洗いしているの因子が、また、65歳以上の群で布団のシーツやカバーには防ダニ製品を使用しているの因子が重症度の改善に影響を与えていると考えられました。

私からは以上になります。

○安達委員長 ありがとうございます。医療費助成制度の対象となっている患者様の保健医療分野のデータ解析と生活環境分野のデータ解析をご説明いただきました。

これに関して、松木先生、よろしくお願ひします。

○松木委員 本当に膨大なデータの集計ありがとうございます。毎年、大変だろうと思うんですが、気になってるのが、この年齢ですね。若い人というか、小児のほうだんだん母数が減ってきているということが1つありますね。これを要するに、ずっと年度ごとに並べて集計して、そのまま比較できるかということ、難しいということが1つですね。

それから、受動喫煙の問題で、受動喫煙があるほうが、呼吸器症状に影響があるとい

うことが出てますね。それから、生活環境に関しても指導を受けた方のほうが、症状がよくなるということが、毎年、非常にきれいなデータでお示しいただいているので、こういう結果を、助成を受けている方に広報していただくということが非常に重要なんじゃないかなというふうには思いますので、今後もぜひよろしくお願ひしたいと思います。以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

事務局からいかがですか。

○環境保健事業担当課長 松木先生、ご意見いただきましてどうもありがとうございました。

初めにいただいた小児の状況につきましては、おっしゃるとおりでございまして、今、東京都のほうでは小児、全体の医療費の助成制度というのが18歳までということになっておりますので、これがスタートしたということで、さらにまた減っていくことも予測されますので、今後、場合によっては大人だけの解析をしなければいけない時期が来ることもあるかと思っておりますので、そこでまた検討させていただきたいと思っております。

また、受動喫煙の影響と指導を受けたことによる改善の状況というの、今後、患者様にどのような形でフィードバックできるかというようなことも検討しながら対応させていただきたいと思っております。どうもご意見ありがとうございました。

○松木委員 どうぞよろしくお願いいたします。以上です。

○安達委員長 ありがとうございました。

ほかにいかがでしょうか。

内山先生、お願いします。

○内山委員 私も受動喫煙のことについては非常に興味があり、以前から質問させていただいたこともあると思うんですけど、この二、三年、横ばいだということが非常に残念だなと思うんですね。昨年はこの結果をどのように医師のほうにお返しいただけてますかということをご質問させていただいて、結果は十分お知らせいただいているというご回答だったんですけど、受動喫煙が、重症度と関係をするということが明らかに分かっているんですから、受動喫煙の機会を減らすようにと。特に今、最近は職場ではほとんどもう分煙あるいは禁煙になっている職場が多いと思うので、むしろ家庭での受動喫煙が多いのかなという気がするんです、そこら辺はいわゆる本人だけではなくて、ご家族への協力という意味での指導というものをぜひ医師の方に、この情報提供をしていただければというふうに思います。

この二、三年、家族の方がコロナでテレワークが多くなった、あるいは家にいる方が多くなったということで、あまり減らないのかなという気もするんですけど、この6%台から全然、この3年間減っていないというのが残念だと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○環境保健事業担当課長 事務局です。ありがとうございます。

そうですね、6%台で3年間ぐらい同じような値になってますので、これも併せて何

らかの形で情報提供できればと思っております。ご意見ありがとうございました。

○安達委員長 ほかにいかがでしょうか。

特にないようでしたら、予定した議題は終了しましたけれども、委員の先生方のほうから何かご意見やご質問はございませんでしょうか。よろしいですか。

進行を事務局にお返ししたいと思います。ありがとうございました。

○環境保健事業担当課長 安達委員長、どうもありがとうございました。

委員の皆様におかれましては、貴重なご意見多数いただきまして誠にありがとうございました。

それでは、これもちまして東京都環境保健対策専門委員会令和5年度第2回大気汚染保健対策分科会を終了させていただきます。

本日の議事録につきましては、後日、委員の皆様にご確認いただきます。

本日は本当にお忙しい中、ありがとうございました。

(午後 7時58分 閉会)