

大気汚染等保健対策に係る基礎的実験的研究について

-令和6年度～令和9年度-

1 目的

都内大気中に含まれる亜硝酸について実態の把握を行う。また、ばく露実験を行い、その健康影響について調査する。

2 実施内容

亜硝酸に着目し、都内の大気測定を実施する。また、実験動物及びヒト由来の培養細胞・組織へばく露を行うことで、その健康影響について解析・評価する。

(1) 都内大気中の実態調査（令和6年度～令和9年度）

令和6年度は、令和7年度以降の大気中亜硝酸濃度測定のため、亜硝酸の測定法の検討を行う。令和7～8年度は実態調査として自排局と一般局で測定を行い、令和8～9年度は、測定結果のデータ解析を行う。

(2) 生体影響調査（令和6年度～令和9年度）

ア 動物ばく露実験

令和6年度は、亜硝酸の発生装置・ばく露システムの条件検討を行うとともに、ラットでばく露条件の予備検討を行う。また、令和6年度から7年度にかけて、ぜん息モデルの再検討を行う。令和7年度には正常マウスを用いた単回ばく露により急性的な毒性を評価するとともに、令和7年度から8年度にかけて正常マウスへの反復ばく露を行い、呼吸器を中心に詳細な生体影響を評価する。令和8年度から9年度にかけて、卵白アルブミン誘発性ぜん息モデルマウスを用い、ぜん息症状の増悪影響を検討する。

ばく露試験終了後、体重及び臓器重量の測定、病理組織学的解析、血液検査、免疫学的解析、生化学的解析、呼吸機能解析等を行う。

イ 培養細胞・3D培養組織へのばく露実験（令和6年度～令和9年度）

令和6年度は、令和7年度以降の気相ばく露実験のため、ジェネレーターの条件及び、ばく露装置内の亜硝酸の濃度測定法の検討を行う。令和7年度はヒト肺胞上皮由来細胞への気相ばく露を行う。令和8年度はヒト気管支上皮由来細胞の気相ばく露を行う。気相ばく露実験では、細胞増殖能力、細胞障害性、炎症因子（IL-8、IL-6等）、酸化ストレスマーカー（HO-1、GHS等）の測定を行う。

また、新規に、ヒト気道上皮3D培養系を導入する。令和6年度から令和7年度にヒト気道上皮3D培養を導入するための検討をする。令和8年度から令和9年度に3D培養モデルへの気相ばく露を行う。ばく露後、細胞毒性、炎症、酸化ストレス、細胞膜間結合力（TEER）、粘液産生の評価、分子生物学的解析を行う。

3 結果の検証及びまとめ（令和9年度）

実験結果の検証を行い、報告書を作成する。また、研究結果については、東京都環境保健対策専門委員会大気汚染保健対策分科会において年度ごとに報告を行う。

基礎的実験的研究スケジュール

～令和6年度から令和9年度～

実施内容			令和6年度												令和7年度												令和8年度												令和9年度											
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
実態調査	大気	亜硝酸濃度測定	測定法検討												大気中の濃度測定												大気中の濃度測定(予備)												報告書のまとめ											
																											データ解析																							
生体影響調査	動物ばく露	亜硝酸吸入ばく露試験	ばく露システムの条件検討																																															
			予備検討(ラットへの反復ばく露)						正常マウスへのばく露(単回ばく露)						正常マウスへのばく露(反復ばく露)																																			
																										ぜん息モデルマウスへの反復ばく露																								
		ぜん息モデル												ぜん息モデルマウス作製の再検討																																				
	培養細胞ばく露	ジェネレーター条件の検討及び亜硝酸及び副生成物の分析法の検討・気相ばく露条件の検討																																																
		ヒト肺胞上皮由来 A549細胞												気相ばく露実験																																				
		ヒト気管支上皮由来 Calu-3細胞																								気相ばく露実験																								
ヒト気道上皮3D培養												ヒト気道上皮3D培養モデルの導入												3D培養モデルばく露																										

亜硝酸を研究対象とする理由

大気中の亜硝酸

- 弱酸性で酸化・還元の両作用を示す。大気中の亜硝酸ガスは、容易に**太陽光で光分解**し、OHラジカルを生成するため、**光化学オキシダントの増加**に大きく関与している。(J Air Waste Manag Assoc, 2014) (大阪環農水研報,2008) (化学と教育,2018)
- 発生源については不明な点が多いが、**燃焼機関・自動車排ガス等の一次発生、窒素酸化物 (NOx) との反応による二次生成**及び**土壌中の生物学的な生成**が知られている。(J Air Waste Manag Assoc, 2014) (Chem. Phys. Chem., 2007) (大阪環農水研報,2008)
- 亜硝酸は**二酸化窒素**の一部として測定されている。二酸化窒素はの健康影響は、疫学や動物実験等から良く知られており、大気汚染物質として規制されている。しかし、実際には**健康影響がどの程度まで二酸化窒素自身に起因するかは不明**で、PMや**亜硝酸等の**関連性物質の寄与が考えられる。(WHO, Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide, global update 2005)
- 差分光吸収スペクトル法 (DOAS法) 等、いくつかの測定手法が開発されてきたが、**他の物質のような連続測定の報告は少ない**。(大阪環農水研報,2008) (大気環境学会誌,2010)
- 地域差、都市部・郊外の差、**自動車排ガスの影響等**が示唆されているが、報告は未だ少ない。(Chem.Soc.Rev., 1996、大気環境学会誌, 2019)

亜硝酸を研究対象とする理由

亜硝酸の健康影響

- **亜硝酸が呼吸機能への影響**を与えたとの疫学調査がある。**小児ぜん息患者**を対象とした予備調査でも、亜硝酸とぜん息発作の関連を認め、大気濃度が関連する可能性も示唆された。 (*Thorax,2005 ; Int J environment Health Res, 2018*)
- モルモット等を用いた一連の**動物実験**で、**肺気腫様**の変化や**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ある**。 (*Inhal Toxicol.,2018ほか*)
- 大気濃度の知見が不足しており、**亜硝酸とNO_x濃度との関連性や、土壌等の発生源が知られているなかで自動車排ガスの寄与等を検討するため、都内のデータを取得する意義は大きい**。
- **動物実験について、ぜん息モデル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**。