

経気道曝露化学物質とヒトの健康

早川 和 一

Respiratory Exposure to Chemicals and Human Health

Kazuichi HAYAKAWA

Graduate School of Natural Science and Technology/Faculty of Pharmaceutical Science, Kanazawa University,
Kakuma-machi, Kanazawa City 920-1192, Japan

(Received October 24, 2006)

Many hazardous chemicals are absorbed into human body through respiration and have effects on human health. The 21st Century COE (center of excellence) “Environmental Monitoring and Prediction of Long- and Short-term Dynamics of Pan-Japan Sea Area—Construction of Monitoring Network and Assessment of Human Effects” (Leader: Kazuichi Hayakawa, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University) concentrates on atmospheric pollution caused by human activities occurred in countries, Japan, China, Korea and Russia, surrounding Pan-Japan Sea as one of major projects. My talk focuses on atmospheric pollution caused by polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and nitropolycyclic aromatic hydrocarbon (NPAH), which clearly exists in this area, and demonstrates the following aspects concerning this issue: 1) The 21st Century “Environmental Monitoring and Prediction of Long- and Short-term Dynamics of Pan-Japan Sea Area—Construction of Monitoring Network and Assessment of Human Effects,” 2) Importance of PAH and NPAH as hazardous pollutants emitted from combustion of fossil fuels such as coal and oil, 3) Current status of atmospheric pollution of PAH and NPAH of Pan-Japan Sea Area, focusing on coal combustion systems such as heating in China and diesel-engine automobiles in Japan, and 4) Health effects of PAH and NPAH such as lung cancer and endocrine disruption.

Key words—polycyclic aromatic hydrocarbon; nitropolycyclic aromatic hydrocarbon; pollutant

1. はじめに

今日、ヒトの健康に影響を及ぼす化学物質について関心が高まるにつれ、水や食品に関する環境基準や安全基準が定められた。少し高いお金を払えばより安全な飲料水や食品が手に入るようになってきた。しかし、ヒトは自らが生活する場所の空気を、例え汚れていても吸わざるを得ない場合がほとんどであり、場所を変えずに清浄で安全な空気を四六時中入手することは容易ではない。本講演では、室内空気や屋外大気を汚染する有害化学物質に深く係わり、筆者自身が拠点リーダーとして推進している、文部科学省 21 世紀 COE プログラム「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測—モニタリングネ

ットワークの構築と人為的影響の評価—」の活動概要を最初に紹介する。次に、呼吸によって曝露される有害化学物質の観点から、本 21 世紀 COE プログラムの主要モニタリング対象化合物になっている多環芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, PAH) とニトロ多環芳香族炭化水素 (Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbon, NPAH) に焦点を合わせて、環日本海域の汚染状況、健康影響、そして今後の課題について述べる。

2. 21 世紀 COE プログラム「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測—モニタリングネットワークの構築と人為的影響の評価—」

本拠点は平成 14 年度から始まった文部科学省 21 世紀 COE プログラムの学際・複合・新領域で採択された。拠点名にあるように、環日本海域の環境に関する教育研究拠点である。日本海は、魚介類や鉱物等の天然資源に恵まれている。しかし、両端が狭い海峡であるために閉鎖的な海域であり、ひとたび

金沢大学大学院自然科学研究科/薬学部 (〒920-1192 金沢市角間町)

e-mail: hayakawa@p.kanazawa-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S3 で発表したものを中心に記述したものである。

タンカーから重油が流出するような事故が発生すると、それによる汚染が重篤な被害をもたらしやすい海域である。¹⁾ 一方、日本海を囲む日本、韓国、中国、ロシア、北朝鮮は、世界の1/4を超える巨大人口を抱え、産業・経済が急速に発展している。これまでの産業発展はエネルギーの大量消費に支えられてきたが、それに伴って排出され続ける有害化学物質による環境汚染が深刻になっている。こうした発展は砂漠化も助長し、近年の黄砂の増加原因になっている。²⁾ この地域の背後には、広大な森林に覆われて豊富な天然ガスを埋蔵するシベリアがあり、今後の有効利用が期待されているが、一方で乱開発による環境破壊も懸念されている。また最近では、各国の資源や環境汚染と関連する政治的な緊張も増している。

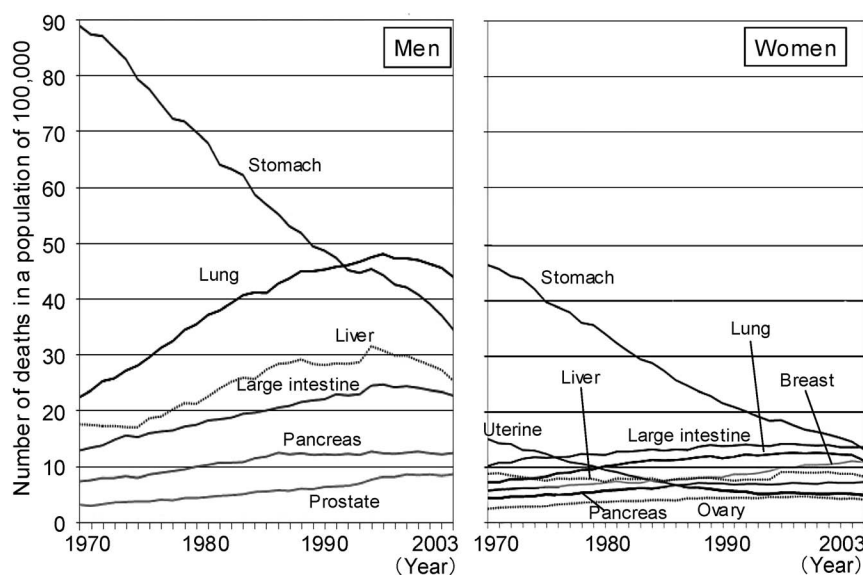
本拠点が世界に誇る特徴の1つに、化石燃料の燃焼に伴って生成する有害化学物質の PAH, NPAH や放射性物質に関する世界最高感度の計測方法と技術を持っていることがある。³⁾ そこで本拠点は、日本海及びその周辺地域を対象にして、これらの方法・技術によるモニタリングを継続し、グローバルな視野で有害汚染物質の輸送や反応、生態系やヒトの健康に及ぼす影響を解析・評価し、将来予測を行うとともに、汚染の防止対策の構築や資源の保護・有効活用に参加することを目的としている。取り分け化石燃料の大量消費に伴って排出される PAH,

NPAH などの未規制有害化学物質による大気汚染の進行と、それに伴う健康影響の把握は、もはや一国では対処できず、国際的な取り組みが必要な重要課題になっている。

3. 大気汚染物質としての PAH, NPAH の位置付け

ヒトは毎日必要な食品や水をそれぞれ1—2 kg, 1—2 l (1—2 kg に相当) 摂取している。これら食品や水の安全に対する関心が高まった結果、安全基準や環境基準が定められた。今日ではお金を払えば無添加物食品やミネラルウォーターなどを購入できるようになった。一方、呼吸から摂取する空気量は1日に10—20 m³ (13—26 kg に相当) と、食品や水の約10倍にもなるが、タバコ煙や自動車排ガスで汚れていても、多くのヒトは自らが生活する場所の空気を吸わざるを得ず、肺や気管、気管支などは常に有害化学物質に晒されている。よく知られているように男女を併せると、わが国の死亡原因の第1位はがんである。そのうち部位別に最も多いのは「気管、気管支及び肺」であり、その多くは肺がんである (Fig. 1)。⁴⁾ 肺がんの原因としてまず喫煙が挙げられるが、最近の調査では農村部より都市部で肺がん死亡率が高く、タバコを吸わないヒトが肺がん死亡する例も増えている。この原因として、都市の大気汚染の関与が考えられるようになってきた。

都市大気中からは、発がん物質を含む様々な有害



"Vital Statistics" by Ministry of Health, Labour and Welfare.

Fig. 1. Age-adjusted Mortality Rates of Cancer Death, Organ by Organ, Japan

化学物質が検出されているが、最近、内分泌かく乱作用を有するものもみつきり注目を集めている。発がん性だけでなく内分泌かく乱作用も有する大気汚染物質の例に、PAHやNPAHがある(Figs. 2, 3). PAH, NPAHは非意図的生成化学物質と呼ばれ、石油や石炭などの化石燃料の燃焼時に生成するほか、いくつかのNPAHは大気中で二次生成することもある。PAHのうち、2, 3環のPAHは一般の大気中では主としてガス状、4環はガス状と粒子状、5環以上は粒子状で存在している。また3環以上のNPAHは主として粒子状で存在している。筆者らは、これらPAHやNPAHの大気内挙動を追跡可能な超高感度分析法を開発し、³⁾それを駆使して、

発生源や大気中濃度・組成及び移動・反応、推移、さらには存在様態等を明らかにしてきた。⁵⁾

4. 環日本海域諸国の汚染状況の比較

呼吸で曝露した粉じんは、その粒子の大きさによって到達する部位が異なり、細くなるほど肺胞に達してそこに沈積される割合が増加することが知られている。例えば、直径が10 μm 以上の粗粒子ではほとんどが鼻咽腔に沈積されるが、1 μm 以下の微粒子では30%以上が肺に沈積される。⁶⁾筆者らは、わが国の都市大気粉じん汚染の実情を把握するために、金沢市において市街地幹線道路の歩道脇に大気浮遊粉じんを粒径別に5つに分粒捕集できるエアースンプラーを設置した。捕集した粉じんの分布

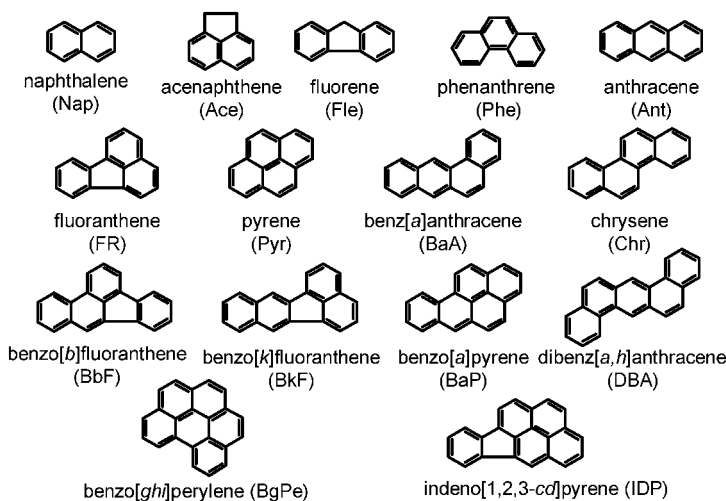


Fig. 2. Major PAHs

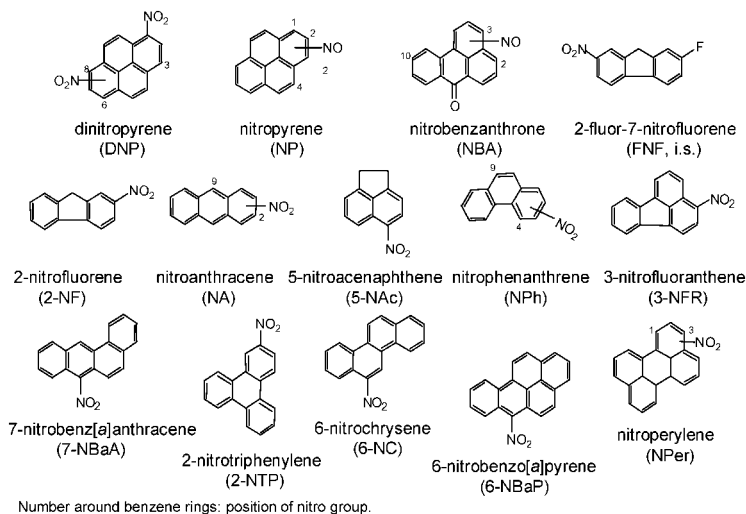


Fig. 3. Major NPAHs

とそれに含まれる PAH, NPAH を分析した結果、粉じんは、最も細かい粒径 $1.1 \mu\text{m}$ 以下の分画と最も粗い粒径 $7 \mu\text{m}$ 以上の分画の 2 つに大別される 2 峰性となったが、PAH や NPAH はこのうちの前者に集中していた。すなわち、大気中のこれら有害化学物質は、より肺胞に到達し易い存在様態にあることを示している (Fig. 4).⁷⁾ 次に、2 時間毎に連続捕集した浮遊粉じんを分析すると、平日の PAH や NPAH の大気中濃度は朝晩に高く、深夜から早朝にかけて低い日内変動を呈した。この日内変動は、粉じんの捕集地点付近の道路を通過する自動車交通量とよく相関していたことから、PAH, NPAH の主要発生源は自動車であることが明らかになった (Fig. 5).⁸⁾

では主要排出源はガソリン車？それともディーゼル車か？筆者らは、ガソリン車及びディーゼル車から排出された粉じんの PAH, NPAH 組成を、上記地点 (金沢市市街地) の大気中の組成と比較して、ディーゼル車の寄与率を算出したところ、これら有害化学物質の 85—99% がディーゼル車から排出されていることが分かった。⁹⁾ わが国の自動車 (軽自動車を除く) の登録台数に占めるディーゼル車の割合は 20—40% であるが、ディーゼル車は粉じんの排出量がガソリン車より 30—100 倍とはるかに多いため、このように都市大気汚染の大きな原因になっていることが明らかになった。

ところで、日本海を囲む日本、中国、韓国、ロシアの 4 カ国は、世界の 1/4 以上の人口を擁して、産

業、経済が急速に発達し、今や世界の一大産業経済圏を形成している。また、この 4 カ国のエネルギー消費量も世界の 1/4 を超えているが、日本や韓国は主要エネルギー源が石油であるのに対して、中国は石炭であり、しかもその消費は増加傾向にある。では、エネルギー事情や交通事情、産業構造や生活様式がわが国とは大きく異なるこれらの国々の大気汚染は日本と同じような状況にあるのか？筆者らは、これらの国々の研究者の協力を得て、わが国 4 都市、中国 4 都市、韓国 1 都市、ロシア 1 都市で、季節毎に 2 週間ずつ毎日大気粉じんを捕集して、各都市の大気汚染を調査した。その結果、調査した中国の 4 都市ではいずれも、他の国の都市に比較して PAH, NPAH, 特に PAH 濃度が著しく高く、わが国の主要都市の 20—300 倍以上にも達していた (Table 1).^{10—12)} さらに、その組成 ([NPAH]/

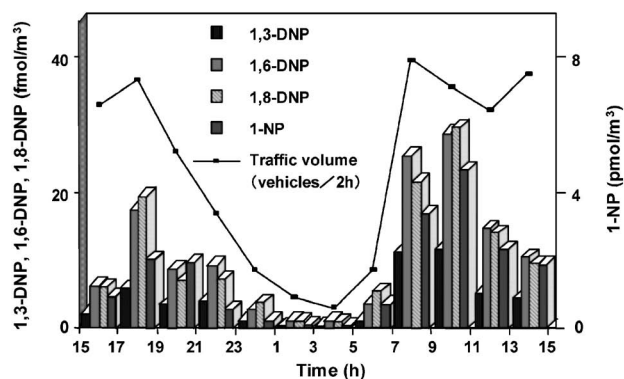


Fig. 5. Diurnal Concentrations of 1,3-, 1,6-, 1,8-DNPs and 1-NP and Traffic Volume (Down Town R, Kanazawa)

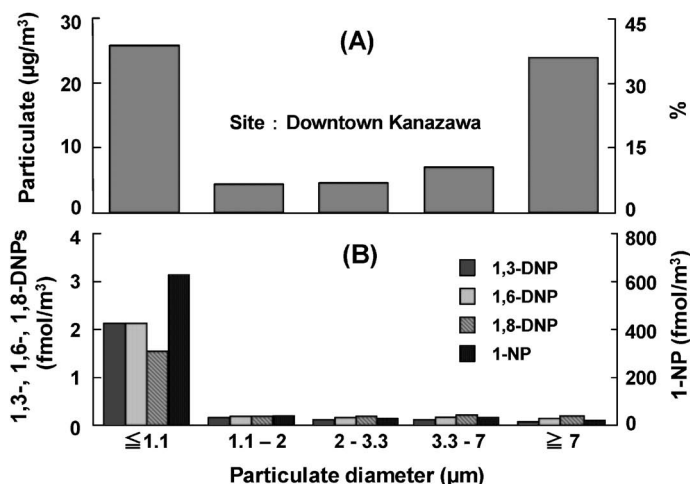


Fig. 4. Distributions of (A) Airborne Particulates and (B) 1,3-, 1,6-, 1,8-DNPs and 1-NP in Different Particulates Size

[PAH]) も大きく異なっていた。

一方、これら調査を実施した環日本海域の都市では、各国のエネルギー事情や交通事情などを考慮すると、自動車（ディーゼル車）と石炭燃焼施設が PAH, NPAH の二大排出源と推定される。そこで、ディーゼル車と石炭燃焼施設の排出粉じん中の PAH, NPAH 濃度を比較すると、PAH 濃度は後者の方が著しく高く、逆に NPAH 濃度は前者の方が著しく高く、大きな違いが見られた (Fig. 6)。この理由として、PAH から NPAH へのニトロ化反応が温度に依存することが考えられる。すなわち、一般に燃焼温度が石炭燃焼施設 (1100—1200°C) よ

り高いディーゼルエンジン (2500—2600°C) の方がニトロ化反応は進行するので、その結果 [NPAH]/[PAH] 比は大きくなると考えられる。わが国の大気中の PAH, NPAH 組成はディーゼル車排出粉じんと近い組成を示しており、都市大気中の PAH, NPAH の主要排出源がディーゼル車であることは上述したが、一方、中国の都市大気中の PAH, NPAH 組成は、典型的な石炭燃焼施設から排出される粉じんに近く、主要排出源は暖房や火力発電所、工場などの石炭燃焼施設であることが明らかになった。¹²⁾ このように環日本海域の大気中 PAH, NPAH の濃度と組成が国によって大きく違う事実 (Fig. 7) は、単に有効な大気汚染の防止対策が異なることを意味するだけでなく、その前提となるこれら燃焼排ガス粉じんによる健康影響の内容も国によって異なる可能性があることを示している。したがって、それぞれの都市の汚染大気を構成するこれら多数の PAH, NPAH 類の各濃度と有害作用（毒性）の違いに基づいた細やかなリスクアセスメントが必要と考えられる。

5. PAH, NPAH の健康影響

工場排煙やディーゼル粉じんと関連が指摘されている疾病には、ぜん息や肺がん、心筋梗塞などがあるが、ここでは特にこれら排煙やディーゼル粉じんの成分である PAH, NPAH が示す有害作用として研究が精力的に進められている、発がん性/変異原性と内分泌かく乱作用の2つに絞って述べる。

Table 1. Atmospheric PAH Concentration and NPAH/PAH Ratios of Cities in the Pan-Japan Sea Area

City	[PAH], pmol mg ⁻¹	[NPAH]/[PAH]
Tokyo (J)	5.9	0.41
Kitakyushu (J)	12	0.14
Pusan (K)	5.6	0.12
Kanazawa (J)	3.6	0.11
Sapporo (J)	11	0.055
Vladivostok (R)	34	0.050
Beijing (C)	270	0.048
Tieling (C)	258	0.023
Shenyang (C)	313	0.014
Fushun (C)	1205	0.0022

J: Japan, K: Korea, R: Russia, C: China. [PAH] = [Pyr] + [FR] + [Chr] + [BaA] + [BkF] + [BbF] + [BaP] + [BgPe] + [IDP]. [NPAH] = [1,3-DNP] + [1,6-DNP] + [1,8-DNP] + [1-NP].

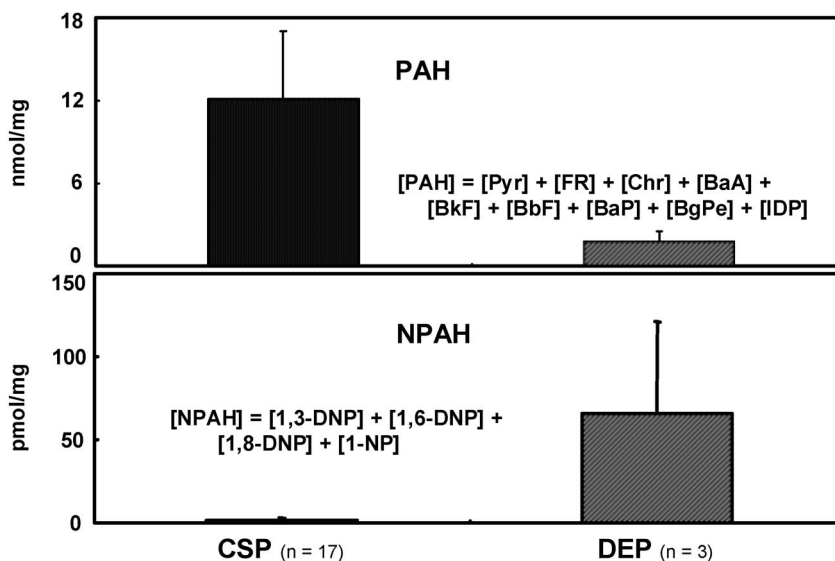


Fig. 6. Concentrations of PAHs and NPAHs in Diesel Exhaust Particulate (DEP) and Coal-Combustion Smoke Particulate

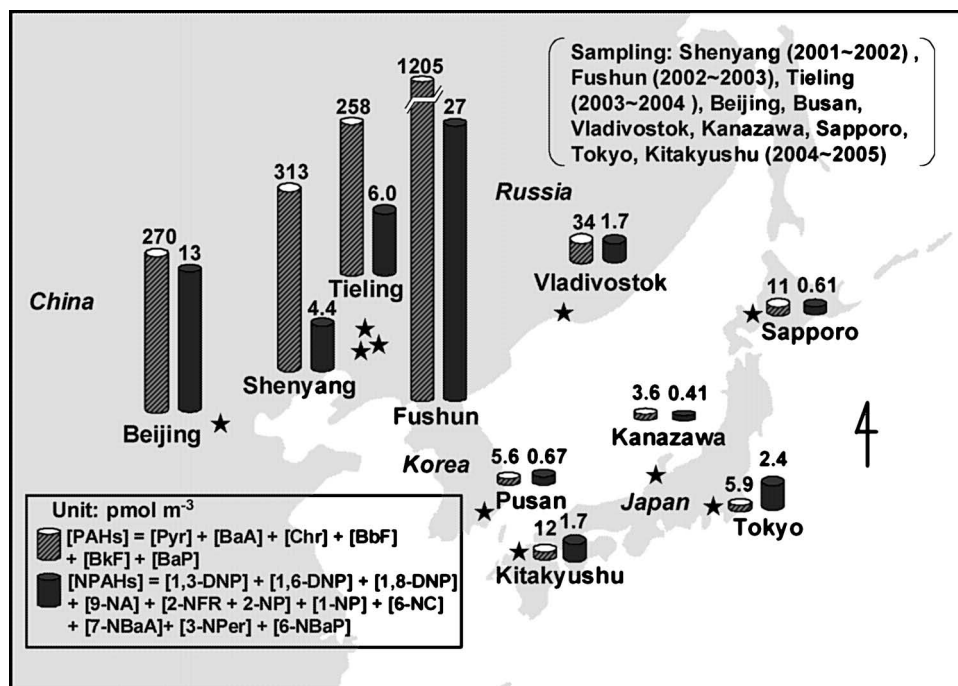


Fig. 7. Atmospheric Concentrations of PAHs and NPAHs of Cities in the Pan-Japan Sea Area

国際がん研究機関では、煤やタバコ煙をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に、ディーゼル粉じんをグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある) に指定している。さらに、ベンゾ[a]ピレンなどの PAH 類や 1- ニトロピレンなどの NPAH 類がグループ 2A, 若しくはグループ 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) に入られている (Table 2).¹³⁾ エイムス試験でもベンゾ[a]ピレンや 1,8- ジニトロピレンなど多くの PAH, NPAH に変異原性が認められている。¹⁴⁾ 特に 1,8- ジニトロピレンは他の変異原性を有する化学物質に比較しても強い変異原性を示すことが知られている。¹⁵⁾ 今後、発がん性や変異原性が確認される PAH, NPAH の種類はさらに増すことが予想される。

一方、マウスやラットにディーゼル排ガス粉じんを曝露すると、胎仔期における生殖腺分化の抑制や精子産生能の低下が現れることが報告される。⁸⁾ 筆者らは、1) PAH, NPAH はアリル炭化水素受容体 (AhR) に結合すること、2) PAH, NPAH から P450 により代謝されて生成する水酸化体の中にエストロゲン受容体 (ER) やアンドロゲン受容体 (AR) に結合し易い構造のものがあること、に気付いた。そして、「ディーゼル排ガス粉じんを曝露し

Table 2. Carcinogen List Relating to PAHs and NPAHs

Group 1 (carcinogenic to humans)
Benzene
Coal-tars, Soots, Wood dust
Tobacco products, Tobacco smoking etc.
Group 2A (probably carcinogenic to humans)
Benz [a] anthracene, Benzo [a] pyrene, Dibenz [a, h] anthracene, Diesel engine exhaust, Petroleum refining (occupational exposures in) etc.
Group 2B (possibly carcinogenic to humans)
Benzo [b] fluoranthene, Benzo [j] fluoranthene, Benzo [k] fluoranthene, Carbon black, Dibenz [a, e] pyrene, Dibenz [a, h] pyrene, Dibenz [a, i] pyrene, Dibenz [a, l] pyrene, 1,6-Dinitropyrene, 1,8-Dinitropyrene, 1-Hydroxyanthraquinone, 1-Indeno [1,2,3-cd] pyrene, 5-Methylchrysene, 2-Methyl-1-nitroanthraquinone, 5-Nitroacenaphthene, 6-Nitrochrysene, 2-Nitrofluorene, 1-Nitropyrene, 4-Nitropyrene Diesel fuel (marine), Engine exhaust (gasoline), Heavy oils, Gasoline etc.

IARC home page.

た動物で確認された上述の異常は、ディーゼル粉じんに含まれる PAH, NPAH の内分泌かく乱作用のためである」との仮説を提案し、PAH, NPAH のエストロゲン様作用と抗エストロゲン作用、アンドロゲン様作用と抗アンドロゲン作用を E-スクリーン試験法や酵母 Two-hybrid 法を用いて調べること

にした。

その結果、ER に対しては、1) PAH 自体は ER に結合せず、エストロゲン様作用も抗エストロゲン作用も示さないこと、2) 水酸化 PAH (OHPAH) の中には ER アゴニスト又はアンタゴニストとして、弱いエストロゲン様作用又は比較的強い抗エストロゲン作用を示すものがあること、が分かった。

検討した OHPAH の中で、エストロゲン様作用が最も強いものは 4-OH-ベンツ[a]アントラセン、抗エストロゲン作用が最も強いものは 3-OH ベンゾ[c]フェナンスレンであり (Fig. 8), いずれの作用も 4 環構造の OHPAH に強いという構造活性相関が認められた.¹⁶⁾ また、AR に対しては、3) PAH 自体は AR に結合せず、アンドロゲン様作用も抗アンドロゲン作用も示さないこと、4) 水酸化 PAH (OHPAH) の中には AR アゴニスト又はアンタゴニストとして、弱いアンドロゲン様作用又は比較的強い抗アンドロゲン作用を示すものがあること、が明らかになった.¹⁷⁾ 以上の結果は、PAH の内分泌かく乱作用の発現に、P450 による代謝活性化が重要な役割を演じていることを示している (Fig. 9)。現在、同様の方法で NPAH の作用についても調べている。

これまでに、内分泌かく乱作用が疑われる多くの化合物が報告されている。「奪われし未来 Our Stolen Future」が出版されて以来、内分泌かく乱物質は、特に生態系に及ぼす影響に大きな関心が寄せられてきた。わが国でも環境省を中心に精力的な研究が進められ、それは最初の SPEED98 から現在の EXTEND2005 に引き継がれている。これら内分泌かく乱物質の中で、ヒトに及ぼす影響の観点からは、ダイオキシン類に大きな関心が払われてきた。

ところで、PAH 類もダイオキシン類と同様に、有機物の燃焼に伴って発生する非意図的生成化学物質である。わが国の平均的な大気で試算すると、ヒトの PAH 曝露量はダイオキシン類の 1 万倍以上であり、魚介類を食べることが主要曝露経路であるダイオキシン類とは異なり呼吸が主要曝露経路である。

上述したように PAH の大気中濃度が極めて高い中国では、ヒトの総 PAH 曝露量は著しく大きいことになり、がんや内分泌かく乱のリスクが日本より高くなることは容易に推定される。



(A) 4-Hydroxybenz[a]anthracene

(B) 3-Hydroxy[c]phenanthrene

Fig. 8. Strong (A) Estrogenic and (B) Anti-estrogenic Hydroxy PAHs

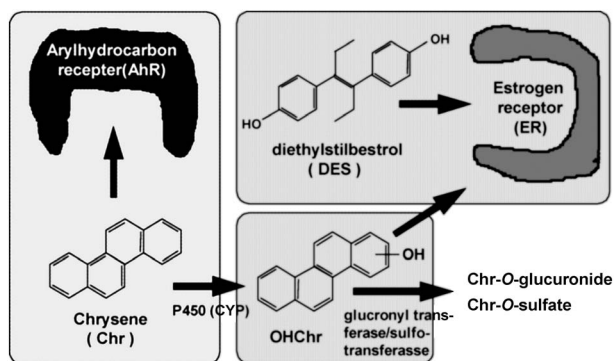


Fig. 9. PAH Metabolism and Bindind to Hormonal Receptor

6. おわりに

PAH, NPAH の健康影響として、従来はもっぱら発がん性に大きな関心が寄せられていた。最近の研究で明らかになってきた内分泌かく乱作用は、PAH, NPAH のリスクを多面的に検討して評価する必要があることを意味している。また、従来は有害化学物質の曝露経路として、主として水や食品が重要視され、その安全対策も講じられてきた。しかし、PAH, NPAH の場合には呼吸から体内に入る量が少なくない。大気中の PAH, NPAH 濃度と組成が、それぞれの国のエネルギー事情や交通事情、産業構造や生活様式によって大きく異なっている事実は、これら汚染物質の除去対策をそれぞれの国の実情に合わせて変える必要があることを示しているだけでなく、その前提となるこれら汚染物質が健康に及ぼすリスクも国あるいは都市によって異なる可能性が大きいことを示している。

REFERENCES

- 1) Hayakawa K., Nomura M., Nakagawa T., Oguri S., Kawanishi T., Toriba A., Kizu R., Sakaguchi T., Tamiya E., *Water Res.*, **40** (5), 981-989 (2006).

- 2) Iwasaka Y., Minoura H., Nagaya K., *Tellus*, **35B**, 189–196 (1983).
- 3) Hayakawa K., Kitamura R., Butoh M., Imaizumi N., Miyazaki M., *Anal. Sci.*, **7**, 573–577 (1991).
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare, “Vital Statistic”.
- 5) Hayakawa K., Kizu R., Ando K. *Chromatography*, **20**(1), 37–43 (1991).
- 6) Task Group on Lung Dynamics, *Health Phys.*, **12**, 173 (1966).
- 7) Hayakawa K., Kawaguchi Y., Murahashi T., Motoichi M., *Mutat. Res.*, **348**, 57–61 (1995).
- 8) Hayakawa K., Murahashi T., Butoh M., Miyazaki M., *Environ. Sci. Technol.*, **29**, 928–932 (1995).
- 9) Murahashi T., Miyazaki M., Kakizawa R., Yamagishi Y., Kitamura M., Hayakawa K., *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, **41**, 328–333 (1995).
- 10) Tang N., Tabata M., Mishukov V. F., Sergienko V., Toriba A., Kizu R., Hayakawa K., *J. Health Sci.*, **48**(1), 30–37 (2002).
- 11) Tang N., Oguri M., Watanabe Y., Tabata M., Mishukov V. F., Sergienko V., Toriba A., Kizu R., Hayakawa K., *Bull. Jpn. Sea Res. Inst. Kanazawa University*, **33**, 77–86 (2002).
- 12) Tang N., Hattori T., Taga R., Tamura K., Kakimoto H., Mishukov V., Toriba A., Kizu R., Hayakawa K., *Atmos. Environ.*, **39**, 5817–5826 (2005).
- 13) International Agency for Research on Cancer, Lists of IARC Evaluations: (<http://www-cie.iarc.fr/monoeval/grlist>).
- 14) Rosenkranz H. S., Mermelstein R., *Mutat. Res.*, **114**, 217–267 (1983).
- 15) Wakabayashi K., *Taisha*, **19**, 938–948 (1982).
- 16) Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., *J. Health Sci.*, **47**(6), 552–558 (2001).
- 17) Kizu R., Okamura K., Ishii K., Toriba A., Kakishima H., Koh E., Namiki M., Hayakawa K., *Arch. Toxicol.*, **77**, 335–343 (2003).