

ヒト気道上皮細胞におけるトルエンおよびキシレン由来 二次粒子曝露の影響

Effects of Exposure to Secondary Organic Aerosols Generated from Toluene and Xylene on Human Airway Epithelial Cells

細谷 純一 *1 萩野 浩之 *2 伊藤 剛 *3
Junichi HOSOYA Hiroyuki HAGINO Tsuyoshi ITO

Abstract

In order to understand the effect of secondary organic aerosols (SOAs) on induction of oxidative stress and inflammatory responses, we analyzed gene expression and protein production in human airway epithelial cells treated with some chemical components of SOAs, soluble extracts of SOAs and direct exposure to SOAs. As a result, it was suggested that treatment of epithelial cells with chemical components and soluble extracts of SOAs induced oxidative stress and inflammatory response. However, the effects differed with the type of chemical components and precursors of SOAs. Direct exposure of SOAs had no obvious effect on induction of oxidative stress and inflammatory responses.

1. はじめに

近年の排出ガス規制強化・対策技術の進歩により自動車排出ガスは大幅に低減され、ほとんどの自動車排出ガス測定局において浮遊粒子状物質 (SPM) の環境基準を達成している。その一方で、2009年に環境基準が制定された微小粒子状物質 (PM_{2.5}) に関しては、基準未達の観測局も散見されている。PM_{2.5}に関しては、特に二次粒子の寄与率が高いことが注目されている。二次粒子は、主として揮発性有機化合物 (VOC) 等が光酸化反応されることにより生成される。この反応の際、二次粒子自身が酸化能を有することが指摘されており、その酸化能が生体において酸化ストレスや炎症を誘発することが懸念される。しかしながら、実験的に生成した二次粒子が酸化ストレスや炎症を誘発する

か、あるいは前駆物質であるVOCの種類により、生成される二次粒子の性質に違いがあるか否かについて検討した報告はほとんどない。

本研究では、二次粒子による酸化ストレスおよび炎症応答に関する影響の把握を目的に、ヒト気道上皮細胞を用いて、1) 二次粒子の構成成分処置、2) 二次粒子の捕集抽出物処置、3) 二次粒子の直接曝露、を実施した。

2. 方法

細胞はヒト気道上皮由来の正常細胞であるMucilAir™ (Epithelix) を使用した。代表的な二次粒子構成成分として、芳香族揮発性有機化合物から生成する二次粒子の構成成分とされる^{1), 2)}、メチルグリオギザール (MG), アントラキノン (AQ), シュウ酸 (OA) を評価に用いた。構成成分をMucilAir™ 専用培地またはジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、MG : 0.5 mM, AQ : 100 μM, OA : 50 μg/ml の濃度で細胞に4時間および24時間の2条件にて処置した。

*1 一般財団法人日本自動車研究所 エネルギー・環境研究部
博士(理学)

*2 一般財団法人日本自動車研究所 エネルギー・環境研究部
博士(学術)

*3 一般財団法人日本自動車研究所 エネルギー・環境研究部
博士(医学)

二次粒子捕集抽出物については、現実大気濃度 (2~5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) を想定し、二次粒子生成チャンバー内で、トルエン (90 ppb) またはキシレン (90 ppb) をそれぞれ NO_x (26~40 ppb) と光化学反応させ、生成した。各二次粒子は、ローボリュームエアサンプラーを用いてテフロンフィルタに捕集した後、MucilAir™ 専用培地を用いて、低温超音波法により可溶性成分を抽出し、フィルタ滅菌した後、35~37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で細胞に4時間および24時間の2条件にて処置した。

二次粒子の直接曝露については、CULTEX®装置 (Cultex® Lab.) を二次粒子生成チャンバーに接続し、現実大気を想定した4~6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度で4時間曝露した (Fig.1)。

上述した処置および曝露終了後に培養上清を回収した。回収した上清について、Bio-Plex Pro ヒトサイトカインGI 17-plex パネル (Bio-Rad) および Bio-Plex200 (Bio-Rad) を使用し、炎症性サイトカインの産生量を測定した。同時に細胞を洗浄・回収し、total RNA を抽出後、Human Stress & Toxicity PathwayFinder PCR Array キット (QIAGEN) および real-time PCR 装置 (CFX96, Bio-Rad) を用いて主に酸化ストレスおよび炎症関連遺伝子について解析した。遺伝子発現解析については、対照を1とした際の変化率の平均値とその95%信頼範囲 (CI) を示した (n=3)。サイトカイン産生量は、平均値 \pm SEM で示した (n=3)。対照に対する処置の有意差は、Dunnettの多重比較検定により解析した。

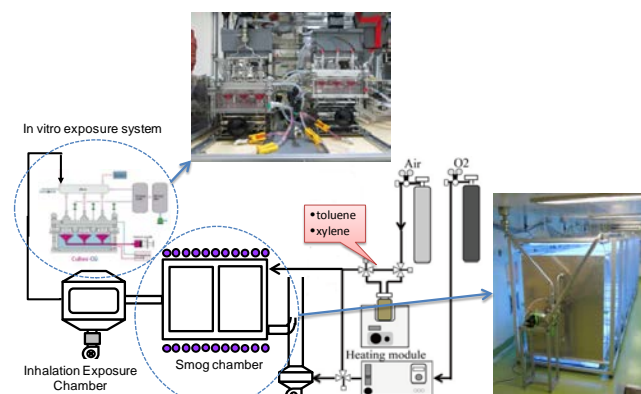


Fig. 1 Schematic of smog chamber and *in vitro* exposure system.

3. 結果

3.1 二次粒子の構成成分処置

二次粒子構成成分であるMG, OA処置において、多くの酸化ストレスおよび炎症マーカーの発現亢進が認められた (Table 1およびTable 2)。一方で、AQ処置では目立った変動は認められなかった。

Table 1 Gene expression in response to MG in MucilAir™ (n=3)

| | | Fold Change (comparing to control group) | | | | | |
|-----------------------|--------|--|---------------|---------|--------------|--------------|---------|
| | | 4hr | | | 24hr | | |
| | | Fold Change | 95% CI | p-value | Fold Change | 95% CI | p-value |
| Oxidative Stress | FTH1 | 1.21 | (1.09, 1.34) | 0.022 | 1.85 | (1.58, 2.12) | 0.000 |
| | GCLC | 1.24 | (1.08, 1.41) | 0.042 | 0.87 | (0.72, 1.02) | 0.200 |
| | GCLM | 1.08 | (1.01, 1.14) | 0.131 | 1.05 | (0.99, 1.11) | 0.322 |
| | GSR | 1.00 | (0.91, 1.09) | 0.963 | 0.81 | (0.70, 0.91) | 0.022 |
| | GSTP1 | 1.13 | (0.92, 1.34) | 0.437 | 0.96 | (0.77, 1.15) | 0.691 |
| | HMOX1 | 2.60 | (1.90, 3.30) | 0.000 | 5.36 | (4.57, 6.14) | 0.000 |
| | NQO1 | 1.09 | (0.94, 1.25) | 0.458 | 0.80 | (0.66, 0.94) | 0.095 |
| | PRDX1 | 0.98 | (0.91, 1.06) | 0.700 | 0.89 | (0.75, 1.03) | 0.155 |
| | SQSTM1 | 1.57 | (1.33, 1.82) | 0.001 | 1.18 | (1.04, 1.31) | 0.083 |
| | TXN | 1.03 | (0.87, 1.19) | 0.682 | 0.97 | (0.86, 1.08) | 0.622 |
| | TXNRD1 | 1.30 | (1.11, 1.49) | 0.027 | 1.17 | (0.99, 1.35) | 0.172 |
| Inflammatory Response | CDL2 | 0.55 | (0.11, 0.99) | 0.140 | 1.88 | (1.48, 2.29) | 0.001 |
| | CD40LG | 1.02 | (0.89, 1.14) | 0.861 | 1.04 | (0.86, 1.23) | 0.626 |
| | CRP | 1.02 | (0.89, 1.14) | 0.861 | 1.04 | (0.86, 1.23) | 0.626 |
| | IFNG | 1.02 | (0.89, 1.14) | 0.861 | 1.04 | (0.86, 1.23) | 0.626 |
| | IL1A | 1.61 | (1.23, 1.99) | 0.006 | 5.03 | (3.78, 6.28) | 0.000 |
| | IL1B | 0.61 | (0.21, 1.01) | 0.221 | 1.76 | (0.88, 2.64) | 0.061 |
| | IL6 | 1.42 | (0.24, 2.60) | 0.997 | 3.42 | (0.35, 6.49) | 0.040 |
| | CXCL8 | 2.49 | (1.81, 3.18) | 0.000 | 1.68 | (1.25, 2.10) | 0.015 |
| | TLR4 | 1.30 | (0.81, 1.79) | 0.181 | 1.08 | (0.85, 1.30) | 0.721 |
| | TNF | 1.40 | (0.39, 2.42) | 0.293 | 6.15 | (3.45, 8.86) | 0.000 |
| | ADM | 8.51 | (3.62, 13.40) | 0.000 | 6.13 | (2.57, 9.69) | 0.000 |
| VEGFA | 4.09 | (2.63, 5.55) | 0.000 | 3.95 | (2.54, 5.36) | 0.000 | |

Table 2 Gene expression in response to OA in MucilAir™ (n=3)

| | | Fold Change (comparing to control group) | | | | | |
|-----------------------|--------|--|---------------|---------|--------------|---------------|---------|
| | | 4hr | | | 24hr | | |
| | | Fold Change | 95% CI | p-value | Fold Change | 95% CI | p-value |
| Oxidative Stress | FTH1 | 0.84 | (0.76, 0.92) | 0.053 | 1.54 | (1.32, 1.76) | 0.001 |
| | GCLC | 2.21 | (1.92, 2.51) | 0.000 | 1.25 | (1.09, 1.41) | 0.040 |
| | GCLM | 0.94 | (0.88, 1.00) | 0.200 | 0.95 | (0.88, 1.01) | 0.254 |
| | GSR | 1.25 | (1.14, 1.37) | 0.007 | 0.78 | (0.70, 0.87) | 0.014 |
| | GSTP1 | 1.19 | (0.97, 1.42) | 0.270 | 0.95 | (0.75, 1.14) | 0.631 |
| | HMOX1 | 2.14 | (1.82, 2.47) | 0.000 | 3.32 | (2.70, 3.95) | 0.000 |
| | NQO1 | 0.75 | (0.65, 0.86) | 0.046 | 0.44 | (0.37, 0.50) | 0.001 |
| | PRDX1 | 0.86 | (0.79, 0.94) | 0.051 | 0.58 | (0.53, 0.63) | 0.000 |
| | SQSTM1 | 1.99 | (1.74, 2.24) | 0.000 | 1.15 | (0.94, 1.35) | 0.189 |
| | TXN | 1.07 | (1.01, 1.13) | 0.111 | 0.82 | (0.75, 0.90) | 0.003 |
| | TXNRD1 | 1.50 | (1.29, 1.71) | 0.002 | 1.25 | (0.99, 1.52) | 0.079 |
| Inflammatory Response | CDL2 | 0.11 | (0.09, 0.13) | 0.000 | 0.10 | (0.08, 0.12) | 0.000 |
| | CD40LG | 0.99 | (0.88, 1.10) | 0.843 | 0.86 | (0.75, 0.98) | 0.132 |
| | CRP | 0.99 | (0.88, 1.10) | 0.843 | 0.86 | (0.75, 0.98) | 0.132 |
| | IFNG | 0.99 | (0.88, 1.10) | 0.843 | 0.86 | (0.75, 0.98) | 0.132 |
| | IL1A | 1.00 | (0.81, 1.19) | 0.874 | 2.11 | (1.69, 2.54) | 0.000 |
| | IL1B | 0.58 | (0.38, 0.78) | 0.117 | 0.68 | (0.41, 0.95) | 0.214 |
| | IL6 | 0.49 | (0.03, 0.95) | 0.236 | 0.26 | (0.00, 0.51) | 0.146 |
| | CXCL8 | 4.99 | (3.56, 6.43) | 0.000 | 3.74 | (2.67, 4.80) | 0.000 |
| | TLR4 | 0.47 | (0.36, 0.58) | 0.008 | 0.25 | (0.18, 0.31) | 0.001 |
| | TNF | 0.65 | (0.41, 0.90) | 0.186 | 3.90 | (2.48, 5.31) | 0.000 |
| | ADM | 19.64 | (8.19, 31.09) | 0.000 | 11.65 | (5.06, 18.24) | 0.000 |
| VEGFA | 6.17 | (3.89, 8.45) | 0.000 | 4.60 | (2.83, 6.36) | 0.000 | |

3.2 二次粒子の捕集抽出物処置

トルエン由来二次粒子 (tol-SOA) の捕集抽出物処置 (tol-SOA(F)) では、酸化ストレスマーカーの遺伝子発現亢進 (Table 3) および炎症マーカーであるIL-8産生の増加傾向が確認された (Fig. 2)。一方で、キシレン由来二次粒子 (xyl-SOA) の捕集抽出物処置 (xyl-SOA(F)) では、tol-SOA(F) のようなIL-8や酸化ストレスマーカーの変化は認められなかった。

Table 3 Gene expression in response to tol-SOA(F) in MucilAir™ (n=3)

| | | Fold Change (comparing to control group) | | | | | |
|------------------|-----------------------|--|-----------------|--------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | | 4hr | | | 24hr | | |
| | | Fold Change | 95% CI | p-value | Fold Change | 95% CI | p-value |
| Oxidative Stress | FTH1 | 0.97 | (0.80, 1.14) | 0.718 | 1.21 | (0.89, 1.53) | 0.216 |
| | GCLC | 1.48 | (0.50, 2.46) | 0.329 | 1.99 | (1.40, 2.57) | 0.017 |
| | GCLM | 1.12 | (0.41, 1.82) | 0.623 | 1.62 | (0.99, 2.26) | 0.066 |
| | GSR | 1.10 | (0.46, 1.75) | 0.644 | 1.54 | (1.29, 1.80) | 0.011 |
| | GSTP1 | 1.07 | (0.74, 1.40) | 0.631 | 1.16 | (1.10, 1.23) | 0.005 |
| | HMOX1 | 1.77 | (1.45, 2.10) | 0.005 | 1.32 | (0.61, 2.03) | 0.344 |
| | NQO1 | 1.12 | (0.21, 2.04) | 0.640 | 2.21 | (1.28, 3.15) | 0.025 |
| | PRDX1 | 0.97 | (0.59, 1.35) | 0.935 | 1.04 | (0.73, 1.35) | 0.910 |
| | SGSTM1 | 0.90 | (0.61, 1.19) | 0.593 | 1.06 | (0.62, 1.51) | 0.924 |
| | TXN | 1.31 | (0.93, 1.69) | 0.177 | 1.15 | (0.87, 1.43) | 0.317 |
| | TXNRD1 | 1.21 | (0.68, 1.74) | 0.391 | 1.84 | (1.19, 2.50) | 0.017 |
| | Inflammatory Response | CCL2 | 0.64 | (0.02, 1.26) | 0.599 | 0.36 | (0.00001, 0.84) |
| CD40LG | | 1.07 | (1.00, 1.14) | 0.125 | 0.82 | (0.67, 0.96) | 0.091 |
| CRP | | 1.07 | (1.00, 1.14) | 0.125 | 0.82 | (0.67, 0.96) | 0.091 |
| IFNG | | 1.07 | (1.00, 1.14) | 0.125 | 0.82 | (0.67, 0.96) | 0.091 |
| IL1A | | 1.69 | (0.43, 2.95) | 0.196 | 1.02 | (0.32, 1.71) | 0.871 |
| IL1B | | 1.43 | (0.20, 2.66) | 0.347 | 1.24 | (0.35, 2.12) | 0.589 |
| IL6 | | 0.65 | (0.00001, 1.57) | 0.868 | 0.41 | (0.07, 0.75) | 0.181 |
| CXCL8 | | 0.71 | (0.00001, 1.42) | 0.832 | 0.58 | (0.22, 0.94) | 0.151 |
| TLR4 | | 0.77 | (0.42, 1.12) | 0.336 | 0.79 | (0.60, 0.97) | 0.121 |
| TNF | | 0.62 | (0.00001, 1.53) | 0.647 | 0.49 | (0.00001, 1.06) | 0.240 |
| ADM | | 1.18 | (0.94, 1.42) | 0.193 | 1.79 | (0.98, 2.61) | 0.039 |
| VEGFA | | 1.84 | (1.14, 2.54) | 0.058 | 0.14 | (0.00001, 0.74) | 0.657 |

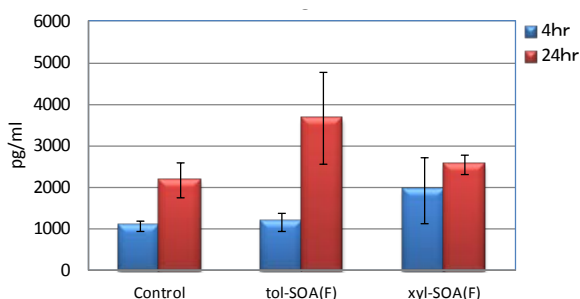


Fig. 2 Levels of IL-8 induced in MucilAir™ exposed to tol-SOA(F)(n=3, mean±SEM)

3.2 二次粒子の直接細胞曝露

二次粒子の直接細胞曝露では、tol-SOA曝露で僅かに炎症マーカーの発現亢進傾向が確認されたものの、捕集抽出物処置ほどの変化は認められなかった。また、xyl-SOAを曝露した細胞では、tol-SOA曝露で認められた炎症マーカーの発現亢進傾向は認められなかった (Table 4)。

Table 4 Gene expression in response to tol-SOA in MucilAir™ (n=3)

| | | Fold Change (comparing to control group) | | | | | |
|------------------|-----------------------|--|-----------------|-----------------|-------------|--------------|-----------------|
| | | tol-SOA | | | xyl-SOA | | |
| | | Fold Change | 95% CI | p-value | Fold Change | 95% CI | p-value |
| Oxidative Stress | FTH1 | 0.90 | (0.87, 0.93) | 0.004 | 0.97 | (0.87, 1.07) | 0.606 |
| | GCLC | 0.90 | (0.84, 0.96) | 0.039 | 1.01 | (0.90, 1.12) | 0.869 |
| | GCLM | 0.90 | (0.86, 0.94) | 0.010 | 0.92 | (0.80, 1.04) | 0.300 |
| | GSR | 0.90 | (0.59, 1.21) | 0.636 | 1.04 | (0.94, 1.13) | 0.465 |
| | GSTP1 | 0.85 | (0.81, 0.89) | 0.003 | 0.87 | (0.70, 1.04) | 0.214 |
| | HMOX1 | 0.96 | (0.78, 1.13) | 0.658 | 1.06 | (0.82, 1.29) | 0.613 |
| | NQO1 | 0.94 | (0.81, 1.07) | 0.446 | 1.00 | (0.82, 1.17) | 0.953 |
| | PRDX1 | 0.91 | (0.88, 0.94) | 0.007 | 0.87 | (0.74, 1.00) | 0.127 |
| | SGSTM1 | 0.92 | (0.88, 0.97) | 0.030 | 1.03 | (0.98, 1.08) | 0.277 |
| | TXN | 0.95 | (0.86, 1.04) | 0.352 | 1.05 | (0.96, 1.14) | 0.349 |
| | TXNRD1 | 0.92 | (0.76, 1.07) | 0.374 | 1.06 | (0.99, 1.14) | 0.156 |
| | Inflammatory Response | CCL2 | 1.21 | (0.00001, 2.52) | 0.647 | 1.73 | (0.00001, 3.73) |
| CD40LG | | 1.11 | (1.05, 1.18) | 0.025 | 1.07 | (0.94, 1.19) | 0.308 |
| CRP | | 1.11 | (1.05, 1.18) | 0.025 | 1.07 | (0.94, 1.19) | 0.308 |
| IFNG | | 1.11 | (1.05, 1.18) | 0.025 | 1.07 | (0.94, 1.19) | 0.308 |
| IL1A | | 0.73 | (0.53, 0.92) | 0.113 | 1.10 | (0.62, 1.59) | 0.658 |
| IL1B | | 1.00 | (0.60, 1.41) | 0.921 | 1.90 | (0.16, 3.64) | 0.291 |
| IL6 | | 0.46 | (0.00001, 1.08) | 0.458 | 1.09 | (0.28, 1.90) | 0.931 |
| CXCL8 | | 0.87 | (0.37, 1.36) | 0.650 | 0.97 | (0.54, 1.39) | 0.766 |
| TLR4 | | 0.84 | (0.76, 0.92) | 0.022 | 1.08 | (0.92, 1.24) | 0.346 |
| TNF | | 1.25 | (0.85, 1.64) | 0.268 | 1.40 | (0.48, 2.33) | 0.381 |
| ADM | | 1.05 | (0.87, 1.22) | 0.651 | 1.17 | (0.80, 1.53) | 0.392 |
| VEGFA | | 0.76 | (0.62, 0.90) | 0.057 | 0.88 | (0.73, 1.04) | 0.254 |

4. 考察

本研究では、二次粒子の生体影響に着目し、二次粒子の構成成分処置、二次粒子可溶性成分処置、二次粒子曝露が酸化ストレスおよび炎症誘導に及ぼす影響について培養細胞を用いて検討した。

二次粒子の構成成分として、MG, OA, AQを細胞に処置した。MGとOAは酸化ストレスおよび炎症関連遺伝子の発現が亢進したが、AQでは変化は認められなかった。それぞれの濃度条件は細胞毒性が認められない範囲の最高濃度として設定しており、その差は必ずしも濃度の違いによるものではないと思われた。AQ含め、いずれも化学物質の構造としては酸化能を有すると思われるが、細胞への取り込みの違いなども考えられ、物質ごとに活性に差があることが示された。

MG, OA処置により発現が亢進した酸化ストレス関連マーカーとしては、生体内の主要な抗酸化成分であるグルタチオンの合成酵素 (GCLC) や修飾酵素 (GCLM)、酸化型グルタチオンを還元する酵素 (GSR)、および同様に主要な抗酸化成分の1つであるチオレドキシンの還元酵素 (TXNRD1) の遺伝子発現が亢進していた。さらに、大気や自動車排気の曝露影響として発現が亢進することが知られている抗酸化酵素、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HMOX1) の発現も亢進していた。また、酸化ストレスによって生じる活性酸素種 (ROS) 発生の触媒となるのが鉄であるが、その鉄をとりこみ ROS の産生を抑える作用をもつフェリチンのH鎖をコードするFTH1の発現も亢進していた。生体内での酸化ストレスに対する防御機構は、一般的には第一次防御、第二次防御、第三次防御から成り立っており、上述した分子は、これらのうち第一次防御、第二次防御に関係する分子が多い。これらを考慮すると、MGとOAは、比較的短時間で酸化ストレスの初期応答を引き起こす可能性が考えられた。

構成成分処置により発現が亢進した炎症関連マーカーは、IL-1A (IL-1α), CXCL8 (IL-8), TNF, ADM, VEGFAであった。これらは酸化ストレスマーカーとは逆に、24時間処置で発現亢進が強まる傾向であった。これは、まず最初の反応として酸化ストレス反応が起き、その後炎症応答を引き

起こされることを意味していると考えられた。また、一部のマーカーについてタンパクレベルの解析も実施しており、コントロール間のばらつきが大きいものの、IL-6, IL-8, さらには G-CSF の産生の増加傾向が確認された (data not shown)。これらのサイトカインは、気道上皮細胞と近接する線維芽細胞や炎症細胞の遊走・活性化・機能調節を促し、気道局所での炎症反応を惹き起こすと考えられている。

二次粒子の捕集抽出物処置においては、tol-SOA(F)では、酸化ストレスマーカーの遺伝子発現亢進および IL-8 産生の増加傾向が確認された。一方で、xyl-SOA(F)では、tol-SOA(F)と同様の変化は認められなかった。これらのことから、二次粒子は酸化ストレスおよび炎症反応を惹起すること、その活性は前駆物質の違いにより異なることが示唆された。

tol-SOA(F)では、構成成分同様、GCLG, GSR, TXNRD1 などの酸化ストレスマーカーの発現亢進傾向が認められた。しかし、構成成分処置とは異なり、24 時間処置にて発現亢進が大きい傾向が見られた。これは tol-SOA(F)による酸化ストレスの誘導が構成成分単独処置よりも弱いため、反応が遅延している可能性が考えられた。tol-SOA(F)の成分分析を行い、どのような成分がどの程度含まれているのか解析する必要がある。

tol-SOA(F)処置において、アドレノメデュリン (ADM) の遺伝子発現が亢進していたことが注目された。ADM は、ヒト褐色細胞腫組織から発見された強力な血管拡張作用を有する生理活性ペプチドである。循環器疾患や炎症性疾患では産生が増加し、心血管保護作用、血管新生作用や抗炎症作用など多彩な生理作用を有することが知られている^{3),4)}。ADM は、惹起された炎症反応を抑えるために発現が亢進した可能性が考えられた。

二次粒子の直接細胞曝露では、僅かに炎症マーカーの発現亢進が確認されたものの、酸化ストレスマーカーでは目立った変化は認められなかった。構成成分と二次粒子捕集抽出物の実験結果から、二次粒子には酸化ストレスおよび炎症を誘導する成分が含まれていることが示唆されたが、現実大気を想定した条件においては、二次粒子の直接曝

露が酸化ストレスと炎症の誘導に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた。

同じ VOC から生成される二次粒子であっても、生成条件によっては酸化能などの影響が異なる可能性が指摘されている⁵⁾。今後は異なる前駆物質により生成された二次粒子に関する化学分析データ、酸化能などの物理化学的特性データを取得し、二次粒子に含まれる構成成分の種類や濃度と炎症反応の関係などについて詳細な検討が必要と考えられた。

5. まとめ

二次粒子構成成分は酸化ストレスを誘導し、炎症を惹起することが示唆され、成分によってその作用に違いが認められた。二次粒子の捕集抽出物処置においても、酸化ストレスを誘導し、炎症を惹起することが示唆されたが、二次粒子の前駆物質の種類により影響が異なることが明らかになった。また、現実的な大気濃度を想定した二次粒子の直接細胞曝露においては、炎症反応の傾向は確認されたが、その影響は僅かであった。

謝辞

本研究を実施するにあたり、内山巖雄先生 (京都大学名誉教授)、坂本和彦先生 (アジア大気汚染研究センター)、小林隆弘先生 (元国立環境研究所)、酒井俊先生 (筑波大学) に御指導・御助言頂きましたこと、この場を借りて感謝申し上げます。

参考文献

- 1) McWhinney, R. D. et al. : Naphthalene SOA: redox activity and naphthoquinone gas-particle partitioning, *Atmos. Chem. Phys.*, Vol.13, p.9731-9744 (2013)
- 2) Tzung-May Fu, et al. : Global budgets of atmospheric glyoxal and methylglyoxal, and implications for formation of secondary organic aerosols, *J. Geophys. Res.*, Vol.113, D15303, doi:10.1029/2007JD009505 (2008)
- 3) Ueda S. et al. : Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol.160, p.132-136 (1999)
- 4) Yang S. et al. : Mechanisms of the beneficial effect of

adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines, Crit Care Med, Vol.30, p.2739-2735 (2002)

- 5) Gaschen A. et al. : Cellular Responses after Exposure of Lung Cell Cultures to Secondary Organic Aerosol Particles, Environ. Sci. Technol, Vol.44(4), p.1424-1430 (2010)