

環境汚染への分子栄養学的介入についての統合レビューI

大気汚染により発生する病態

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員

watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center*研究所長

kudo@imn-rc.org

1 はじめに

環境汚染とは、有害な物質やエネルギーが環境に導入されることにより、人の健康や生態系へ悪影響を及ぼす状態である [1]。本稿は、その中でも呼吸を介して体内に取り込まれる屋外大気汚染を対象とし、分子栄養学的介入で軽減し得る健康影響を検討する。

1.1 大気汚染による健康被害の規模

世界保健機関（WHO）は屋外大気汚染を世界で年間約 420 万人の早期死亡に関与する主要リスクと報告している [2]。

日本でも負荷は小さくなく、2017 年には屋外大気汚染全体で約 4 万 9 600 人、うち PM_{2.5} が約 4 万 4 200 人、オゾンが約 6 250 人の死亡に関連したと推計されている [3]。

これは同じく Health Effects Institute の解析によると、全死亡の約 3.7%に相当し、平均余命を約 3.96 か月短縮すると示されている [4,5]。

1.2 汚染物質と代表的な毒性経路

屋外大気汚染の主要構成要素は粒子状物質（PM_{2.5}、超微小粒子）、二酸化硫黄（SO₂）、二酸化窒素（NO₂）、オゾン（O₃）、揮発性有機化合物（VOCs）などである。

PM_{2.5} は血流へ移行して酸化ストレスと全身炎症を惹起し、オゾンは気道上皮を損傷して急性呼吸機能を低下させるなど、物質ごとに毒性経路が異なる [6]。

1.3 分子栄養学が貢献し得る領域

分子栄養学は、個々の生化学的特性に基づき栄養素の充足を最適化するアプローチであり、大気汚染に伴う酸化ストレス、

炎症、エピジェネティック修飾に対して介入可能なエビデンスが蓄積しつつある。

例えば、アスコルビン酸（ビタミン C）500 mg とトコフェロール（ビタミン E）100 IU を継続摂取すると、オゾン暴露後の肺機能低下が抑制された [7]。

さらに、葉酸（ビタミン B₉）・ピリドキシン（ビタミン B₆）・コバラミン（ビタミン B₁₂）を高用量で 4 週間投与したところ、PM_{2.5} による心拍変動低下と炎症マーカー上昇が約 80–90%軽減された [8]。

これらの報告は、汚染曝露の回避が難しい状況下でも栄養介入が追加的な防御策となり得ることを示唆する。

1.4 本論文の意義

大気汚染と健康影響を扱う総説は多い一方で、分子栄養学の視点から汚染物質別にメカニズムと介入エビデンスを体系的に整理したレビューは限定的である。

本稿では、主要汚染物質と毒性経路を概観し、「取り込み抑制・毒性遮断・排出促進」の三段階モデルで栄養介入を整理し、ヒト試験を中心にエビデンス強度を横断的に整理するにあたり、主要汚染物質 g と毒性経路を外観する

2 環境汚染の定義と本稿で取り扱う範囲

国際連合防災機関は、環境汚染を「空気、水、土壌などの環境媒体に物質または熱・騒音などのエネルギーが導入され、その量や性状が望ましくない影響を及ぼす状態」と定義している [1]。

ISO 14001 も、組織活動に伴い放出された有害な物質やエネルギーによって生じる不利益な環境影響を汚染と位置付けている [9]。

さらに、世界保健機関（WHO）は化学的・物理的・生物学的因子を含む広範な環境リスクを「環境汚染」と総称し、屋外大気汚染、室内汚染、水質汚染、土壌汚染、放射線、騒音、光害

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

などを主要カテゴリーとして挙げている [10]。

本稿では、これら広義の環境汚染のうち、呼吸を介して体内に取り込まれる屋外大気汚染を主要な検討対象とする。

大気に浮遊する粒子状物質や反応性ガスは吸入後に呼吸器上皮を経由して全身炎症や酸化ストレスを誘導し、心血管系・呼吸器系疾患と関連することが報告されている [6,11]。

一方、経皮吸収は脂溶性の半揮発性有機化合物や粒子状物質が皮膚に長時間付着した場合に限定的に寄与するとされ、その全身影響は吸入経路に比べて小さいとされている [12]。

したがって、本稿では経口摂取を主経路とする汚染物質は別稿に譲り、呼吸器を介した全身影響における分子栄養学的介入の妥当性に絞って整理する。また、他の環境汚染については別稿にて扱う予定である。

3 大気汚染の歴史

戦後の日本では、1. 高硫黄燃料の燃焼による SO₂ 汚染、2. 自動車排ガスが起点の光化学オキシダント (Ox)、3. 微小粒子状物質 PM_{2.5} の越境飛来が、時代ごとに主要な課題とされてきたと報告されている [13-21]。

3.1 SO₂ 公害 (四日市公害)

1960 年代前半、四日市コンビナート周辺では大気中 SO₂ 濃度が約 1ppm に達し、当時の WHO 24 時間ガイドライン 0.125ppm を大幅に超過した [13,22]。

公式には 700 人超が「四日市ぜんそく」と認定され、1972 年の総量規制導入後、全国平均 SO₂ は 1967 年 0.059ppm から 1988 年 0.010ppm へ約 80% 低下し、現行環境基準 (1 時間値 0.10ppm) の 10 分の 1 の水準となった [14,17]。

3.2 光化学オキシダント (Ox)

1970 年代には、自動車由来 NO_x と VOC の光化学反応により Ox が生成し、1973 年には全国延べ 328 日のスモッグ警報が発令されたと報告されている [15]。

その後、VOC 規制と自動車排出ガス規制が進み警報数は大幅に減少したが、2022 年度も延べ 17 日の警報が発令され、1 時間基準 0.06ppm 超過は夏季に散発している [16,21]。

3.3 PM_{2.5} と越境汚染

PM_{2.5} の環境基準 (年平均 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) は 2012 年に設定され、2022 年度の全国平均は 8.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と達成率 99.9% に達したと報告されている [19]。

ただし冬から春にかけては中国大陸からの長距離輸送が西日本の濃度を押し上げ、福岡市では 24 時間平均 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超過した日に越境エアロゾルが主要因と解析されている [20]。

4 大気汚染が体に悪影響を及ぼす機序の整理

本章では汚染物質を四つに大別し、発生源と国内濃度の推移を概説したうえで、主要な毒性経路をまとめる。対策および分子栄養学的介入の詳細は次章以降で扱う。

4.1 粒子状物質 (PM_{2.5}、ブラックカーボン)

発生源はディーゼル車、石炭火力、バイオマス燃焼、黄砂など多岐にわたる。日本の PM_{2.5} 年平均濃度は 2012 年 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から 2022 年 8.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ へ低下したが、西日本では冬春期に越境飛来によって 24 時間平均 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える日が観測されている [19,20]。直径 2.5 μm 以下の粒子は肺胞から血流へ移行し、NADPH オキシダーゼ活性化により活性酸素種を増加させ、全身炎症と血管内皮機能障害を惹起すると報告されている [11]。

4.2 酸性ガス (SO₂, NO_x)

SO₂ は重油燃焼や精錬所、NO_x は自動車およびボイラー燃焼が主要源である。全国平均 SO₂ 濃度は 1967 年 0.059ppm から 1988 年 0.010ppm へ低減し、現行環境基準 (1 時間値 0.10ppm) より十分低い水準にある [14,17]。SO₂ は気道粘膜で亜硫酸に変化し、気管支収縮と炎症を誘発する。一方 NO₂ は気道上皮で亜硝酸ラジカルを生成し、酸化 DNA 損傷を引き起こすとされている [23]。

4.3 光化学オキシダント (O₃, PAN)

自動車由来 NO_x と VOC が強い日射下で光化学反応を起こして生成する。1973 年には全国延べ 328 日のスモッグ警報が発令されたが [15]、2022 年度も延べ 17 日の警報があり、1 時間基準 0.06ppm 超過が夏季に散発した [21]。オゾンは気道上皮脂質を酸化して過酸化脂質を生じ、IL-8 や TNF- α を介した炎症と一過的な肺機能低下を招くことが示されている [7,24]。

4.4 揮発性および半揮発性有機化合物 (ベンゼン, PAH など)

ベンゼンはガソリン揮発と石油化学工業、PAH はディーゼル排気や石炭・木質燃焼が主源である。都市部のベンゼン濃度は近年 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満で推移しているが、冬季の暖房や廃棄物焼却によって局地的に上昇する事例が報告されている [25]。ベ

ンゼンは CYP2E1 により代謝活性化され骨髄毒性を示す一方、PAH はエポキシジオール経路で活性化し DNA アダクトを形成して発がんを促進するとされる [26,27].

以上より、粒子状物質は全身炎症、酸性ガスは気道刺激、光化学オキシダントは酸化損傷、揮発性有機化合物は代謝活性化による毒性が主要な経路と整理できる。

表 1: 主要汚染物質の濃度範囲・健康アウトカム・エビデンス質

汚染物質	測定指標・濃度範囲	主要健康アウトカム・エビデンスの質 リスク推定値
粒子状物質 (PM _{2.5})	年平均 0-5 μg/m ³ ; 年平均 5-15 μg/m ³ (国内環境基準 15 μg/m ³); 年平均 15 μg/m ³ 超	全死亡 RR 1.08/10 μg/m ³ (95%CI 1.06-1.11) [11]
二酸化硫黄 (SO ₂)	24 時間平均 0-0.02 ppm; 0.02-0.125 ppm (WHO 24 時間ガイドライン 0.125 ppm); 0.125 ppm 超	呼吸器死亡 RR 1.04/10 ppb (95%CI 1.01-1.07) [24]
光化学オキシダント (O ₃)	8 時間平均 0-50 ppb; 50-100 ppb (国内注意喚起レベル 70 ppb); 100 ppb 超	全死亡 RR 1.03/10 ppb (95%CI 1.01-1.05) [24]
ベンゼン (代表的 VOC)	年平均 0-1 μg/m ³ ; 1-5 μg/m ³ (国内目標値 3 μg/m ³); 5 μg/m ³ 超	白血病リスク増加 (定量 BMD 不確かな証拠) [27]; IARC 発がん性グループ 1 [27]

5 本稿のまとめと次稿の予定

本稿は、屋外大気汚染が呼吸器経路を通じてもたらす健康リスクを外観するにあたり、まず環境汚染の定義を確認し対象を吸入曝露に限定したうえで、日本における SO₂ 公害、光化学オキシダント、越境 PM_{2.5} を歴史的に概観し、濃度推移と健康負荷を示した。続いて粒子状物質、酸性ガス、光化学オキシダント、揮発性有機化合物の四分類について発生源・国内濃度・毒性経路を整理し、酸化ストレスや炎症を軽減し得る栄養素としてアスコルビン酸(ビタミン C)・トコフェロール(ビタミン E)、B 群、ω3 脂肪酸などが臨床的に有望であることをが示されていることを確認した。

次稿では、これら四種類の汚染物質と毒性機序に対応させながら、暴露予報による行動回避、室内空気浄化や排出ガス規制など工学的・行政的対策、マスク着用を含む個人防護の順に一般的低減策を整理し、残るリスクを補完する分子栄養学的介入の実践指針についての詳細を提示する予定である。

参考文献

- [1] United Nations Office for Disaster Risk Reduction. Terminology on disaster risk reduction, 2017.
- [2] World Health Organization. Ambient (outdoor) air quality and health, 2024. Fact sheet.
- [3] Health Effects Institute. State of global air 2019: Japan, 2019.
- [4] Health Effects Institute. State of global air 2019 supplemental tables: Japan, 2019.
- [5] Labour Ministry of Health and Welfare. Vital statistics of japan 2017, 2019.
- [6] U.S. Environmental Protection Agency. Integrated science assessment for particulate matter, 2019. EPA/600/R-19/188.
- [7] L. Grievink, A. G. Zijlstra, X. Ke, et al. Double-blind intervention trial on modulation of ozone effects on pulmonary function by antioxidant vitamins. *Environmental Health Perspectives*, 106:1405–1409, 1998.
- [8] J. Zhong, L. Trevisi, A. van Donkelaar, et al. B-vitamin supplementation mitigates effects of fine particles on cardiac autonomic dysfunction and inflammation: A randomized crossover trial. *Scientific Reports*, 7:45322, 2017.
- [9] International Organization for Standardization. Iso 14001:2015 environmental management systems—requirements with guidance for use, 2015.
- [10] World Health Organization. Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the burden of disease from environmental risks, 2016.
- [11] R. D. Brook, S. Rajagopalan, C. A. Pope, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 121:2331–2378, 2010.
- [12] C. J. Weschler and W. W. Nazaroff. Dermal uptake of organic vapors commonly found in indoor air. *Environmental Science & Technology*, 48:1230–1238, 2014.
- [13] P. Guo, K. Yokoyama, M. Suenaga, et al. Mortality and life expectancy of yokkaichi asthma patients, japan: Late effects of air pollution in 1960–70s. *Environmental Health*, 7:8, 2008.
- [14] Ministry of the Environment. Quality of the environment in japan 1989, 1989.
- [15] K. Ueda. A survey of health effects studies of photochemical air pollution in japan. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 35:1230–1236, 1985.
- [16] Ministry of the Environment. Quality of the environment in japan 1995, 1995.
- [17] TransportPolicy.net. Japan: Air quality standards, 2024.
- [18] S. Irei, H. Kubo, et al. Thirty years of air-quality trends in japan. *Atmosphere*, 12:1072, 2021.
- [19] Ministry of the Environment. Annual report on the environment in japan 2024, additional materials, 2024.
- [20] F. Ikemori, M. Kamimura, et al. Influence of transboundary air pollution on the urban atmosphere in fukuoka, japan. *Atmosphere*, 7:51, 2016.
- [21] Ministry of the Environment. Status of photochemical oxidant alerts in fy2022, 2023.
- [22] World Health Organization. Air quality guidelines for europe. 2nd edition, 2000.
- [23] D. E. Schraufnagel, J. R. Balmes, S. De Matteis, et al. Health benefits of air-pollution reduction. *Annals of the American Thoracic Society*, 16:1478–1487, 2019.
- [24] World Health Organization. Global air quality guidelines 2021, 2021.
- [25] Ministry of the Environment. Air pollution monitoring data in japan 2023, 2024.
- [26] C. M. McHale, L. Zhang, and M. T. Smith. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: Implications for risk assessment. *Carcinogenesis*, 33:240–252, 2012.

- [27] International Agency for Research on Cancer. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 92: Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures, 2010.