

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：	32660
研究種目：	挑戦的萌芽研究
研究期間：	2011～2012
課題番号：	23659361
研究課題名（和文）	空気清浄機が放出するナノイオン粒子の次世代健康影響
研究課題名（英文）	Health effect of ionized particle from air purifier on the next generation
研究代表者	
武田 健 (TAKEDA KEN)	
東京理科大学・薬学部薬学科・教授	
研究者番号：	80054013

研究成果の概要（和文）：

本研究は、イオン微粒子放出型の空気清浄機の安全性（生体影響）検証を目的として実施した。とくに、我々が最近開発したナノ粒子の次世代影響評価実験系を用いて、当該空気清浄機から放出されるイオンの妊娠期曝露による次世代への影響を検討した。まず、雄性及び雌性 ICR 系マウスを飼育した曝露チャンバー内に、空気清浄機からイオンを発生させ、マウスに吸入させた（7～30 日間成獣曝露）。同環境下でマウスを交配させ、妊娠マウスにも同様に妊娠 15 日目までイオンを吸入させた（妊娠期曝露）。妊娠期曝露による次世代影響については、出生仔（21 日齢＝幼児期及び 12 週齢＝青年期）より試料を採取した。とくに、プレ実験により肝臓及び免疫系（胸腺、腸間膜リンパ節）に異常な所見が認められたことから、その詳細を調査した。マイクロアレイにより、肝臓における遺伝子発現変動を網羅的に解析した。その結果、妊娠期曝露により出生後 21 日目の産仔肝臓において、雌雄共通で肝異物代謝・抱合反応に関連する遺伝子群（*Sult1e1* など）に発現変動が認められた。このデータは当該イオンの影響の機能的特徴を示しているだけでなく、次世代への影響評価指標として有用であると期待される。妊娠期曝露による影響メカニズムの解明を進めるために、成獣期に直接イオンの曝露を受けたマウスの肝臓を解析した。その結果、肝臓組織中に微小な異常構造物が電子顕微鏡観察下で認められたほか、組織中のプリン代謝物、尿素回路関連物質、リジン代謝物量の増加が認められた。以上は、イオン微粒子放出型の空気清浄機のさらなる安全性検証の必要性と、そこに活用可能なバイオマーカーを示した貴重な知見であると考えている。

研究成果の概要（英文）：

The present study showed the results of the potential effect of ionized particle released from some types of air purifier. Our comprehensive research indicated that the potential targets of the particle were the liver and the lymphoid organs. First the present study showed developmental toxicity of the ionized particle: dysregulation of genes related to xenobiotic metabolism and conjugation reaction in the liver, such as *Sult1e1*. The data indicated the functional characters as well as biomarkers for screening the developmental effect of ionized particle from the air purifier. Accumulation of abnormal ultramicro-sized structure was found in the liver of offspring mouse (next generation) as well as adult mouse (exposed directly to the particle). Metabolome analysis revealed an increase in concentration of metabolites related to purines, urea cycle and amino acids (especially lysine) in the liver of exposure group. Abnormal histopathological features were also found in the lymphoid tissue of mouse of the exposure group. The advantages and disadvantages should be comprehended for safe use of the air purifier.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野 : 医歯薬学
科研費の分科・細目 : 社会医学・公衆衛生学・健康科学
キーワード : 母子保健

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

国内・国外の研究動向及び位置づけ：

イオン微粒子放出型の空気清浄機が家庭や職場、病院等で汎用されている。これらは室内空気中に多量の安定なイオンを放出させ、浮遊するウイルス、細菌、真菌、さらにアレルゲンとなるハウスダスト等を分解・除去する作用がある。空気清浄機を販売する企業は、その性能評価と同時に安全性試験を行っている。本機器も GLP (優良試験所基準) に適合した施設での安全性が確認されており、それらのデータを取得済であることはウェブ上で公表されている。

しかし、その生体影響に関する試験項目は皮膚刺激性・腐食性試験、眼刺激性、吸入毒性試験(肺組織の遺伝子影響評価)に限られている。イオン放出型空気清浄器の健康影響に関する研究論文は、国内外ともない。そこで本研究は、我々が最近開発したナノ粒子健康影響評価システムを用いて、妊娠期曝露による次世代への健康影響を検討することを目的として実施した。我々はこれが、国民に安全安心な健康と生活を保証するため避けては通れない研究であると考えた。

着想に至った経緯：

我々は、自動車排出する極微小物質(ナノ粒子)や工業的に作られるナノ粒子が妊娠中に母から胎盤を介して子に伝わり、極く微量で子どもの成長発達過程に多大な影響を及ぼすことを動物実験系で明らかにした(総説：1-4)。これまでに、環境中の汚染濃度に即したモデル実験系において、脳神経系(5-7)や生殖系(8-10)への影響が認められた。一連の研究の中で、以前は無害といわれていた二酸化チタン

もナノ粒子の形状になると次世代に移行し、健康に影響を及ぼす可能性があることを明らかにした(11, 12)。物理学的性状は異なるが、空気清浄器が放出する微粒子状イオンに対しても同様な実験を行い、安全性を確認しておく必要があると考えた。

- 1) J. Health Sci. 2009、2) ファルマシア 2009、3) 医学のあゆみ 2009、4) 『ナノ材料のリスク評価と安全性対策』、フロンティア出版 2010、5) Neurosci Lett. 2009、6) J. Toxicol. Sci. 2010、7) Part Fibre Toxicol. 2010、8) Arch Toxicol. 2008、9) J. Health Sci. 2009、10) Arch Toxicol. 2010、11) J. Health Sci. 2009、12) Part Fibre Toxicol. 2010

2. 研究の目的

本研究では、市販の空気清浄器が放出するイオン微粒子をマウスに吸入させ、生体影響を調べた。主として妊娠期曝露後出生する仔への影響を脳神経系及び雄性生殖系を指標に明らかにすることを目的に研究を開始した。しかし、実際にはこれらの生体システムに限定せず、全身の各組織を解析に供した。その結果、とくに肝臓とリンパ組織に顕著な影響が生じることが明らかとなったため、この2点に焦点を当てて研究を進めた。さらに、大気汚染の主要因の一つであるディーゼル排ガスに対し、空気清浄機のイオン(粒子)がどのような効果を示すかも合わせて検討した。

3. 研究の方法

空気清浄機から放出されるイオンの状態、単位体積当たりのマイナスイオン、プラスイオン、オゾン分子の数、水イオン粒子としての大きさ、安定性、新規に合成される分子などを測定し、性状を解析した。

次いで、まず雄性及び雌性 ICR 系マウスを飼育した曝露チャンバー内に、空気清浄機からイオンを発生させ、マウスに吸入させた（7～30 日間成獣曝露）。同環境下でマウスを交配させ、妊娠マウスにも同様に妊娠 15 日目までイオンを吸入させた（妊娠期曝露）。妊娠期曝露による次世代影響については、出生仔（21 日齢＝幼児期及び 12 週齢＝青年期）より試料を採取した。とくに、プレ実験により肝臓及び免疫系（胸腺、腸間膜リンパ節）に異常な所見が認められたことから、その詳細を調査した。肝臓及びリンパ組織を、透過型電子顕微鏡による超微細な病理学的解析に供した。あわせて、マイクロアレイならびに LC-MS, CE-MS 法により、肝臓における遺伝子発現変動ならびに代謝物を網羅的に解析した。

4. 研究成果

妊娠期曝露により出生後 21 日目の産仔肝臓において、雌雄共通で肝異物代謝・抱合反応に関連する遺伝子群（Sult1e1 など）に発現変動が認められた。このデータは当該イオンの影響の機能的特徴を示しているだけでなく、次世代への影響評価指標として有用であると期待される。次世代のリンパ組織については、リンパ球の微小形態に免疫状態の異常を示す所見が認められた。妊娠期曝露による影響メカニズムの解明を進めるために、成獣期に直接イオンの曝露を受けたマウスの肝臓を解析した。その結果、肝臓組織中に微小な異常構造物が電子顕微鏡観察下で認められたほか、組織中のプリン代謝物、尿素回路関連物質、リジン代謝物量の増加が認められた。以上は、イオン微粒子放出型の空気清浄機のさらなる安全性検証の必要性と、そこに活用可能なバイオマーカーを示した貴重な知見である。

以上の成果は、日常広く使われている空気清浄機の安全性を考える上で重要な課題である。我々は本研究課題が、全く新しい視点からイオンナノ粒子の次世代の健康影響を解析する極めてオリジナリティならびにプライオリティの高い研究課題であると考えて研究を遂行した。得られた研究成果は、国民の健康を守る上で重要な知見を含んでおり、今後、関連する官公庁

や業界への情報提供を進めていく予定である。

なお、同機を運転させたチャンバー内の超微小粒子数を測定した結果、運転条件下では非運転下と比較して粒子数が減少し得るという preliminary な結果を得ている。同型の空気清浄機の安全かつ有用な使用には、利点と欠点とが理解され、その特徴を踏まえた販売・情報開示・使用が必須であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Yokota S, Moriya N, Iwata M, Umezawa M, Oshio S, Takeda K. (2013) Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice. *Journal of Toxicological Sciences*, 38(1): 13-23.
2. Umezawa M, Tainaka H, Kawashima N, Shimizu M, Takeda K. (2012) Effect of fetal exposure to titanium dioxide nanoparticle on brain development – Brain region information. *Journal of Toxicological Sciences*, 37(6): 1247-1252.
3. 武田 健 (2012) 母子伝達されるナノ粒子：次世代健康影響を考える（科学2012年10月号）、岩波書店、1093-1098.
4. Kubo-Irie, M., Oshio, S., Niwata, Y., Ishihara, A., Sugawara, I., Takeda, K. (2011) Pre-and postnatal exposure to low-dose diesel exhaust impairs murine spermatogenesis. *Inhal. Toxicol.* 23(13):805-813.
5. Umezawa, M., Takeda, K. (2011) Automobile exhaust: Detrimental effects of exposure to automobile exhaust on pulmonary and extrapulmonary tissues and offspring. *Encyclopedia on Environmental Health.*, Vol.1, pp247-252.
6. Takahashi, H., Tainaka, H., Umezawa, M., Takeda, K., Tanaka, H., Nishimune, Y., Oshio, S. (2011) Evaluation of testicular

toxicology of doxorubicin based on
microarray analysis of testicular specific
gene expression.
J.Toxicol.Sci.36(5):559-567.

7. 武田 健、新海雄介、鈴木健一郎、柳田信也、梅澤雅和、横田理、田井中均、押尾茂、井原智美、菅又昌雄(2011)「ナノマテリアルの次世代健康影響—妊娠期曝露の子に及ぼす影響」YAKUGAKU ZASSHI、131 (2): 229-236.
8. Umezawa, M., Takeda, K. What does carbon nanomaterial cause in human health? (Chapter 6) (2011) In: I. J. Sanders & T. L. Peeten, editors, Carbon Black: Production and Uses. Nova Science, USA, pp.133-135.

[学会発表] (計 5 件)

1. 関田啓佑、梅澤雅和、鈴木健一郎、武田健、超音波式加湿器から放出される微粒子のキャラクタリゼーション、フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、名古屋、2012 年 10 月 25～26 日
2. 立花研、高柳皓平、秋本純芽、新海雄介、武田 健、ディーゼル排ガス胎仔期曝露による DNA メチル化異常の網羅的解析、日本薬学会第 132 年会、札幌(3 月)2012 年
3. 武田 健、次世代健康科学・健康教育を考える、日本幼少児健康教育学会 第 30 回記念大会、千葉(2 月)2012 年
4. 武田 健、ナノマテリアルの次世代健康影響～胎仔期曝露の脳神経系及び生殖系への影響を中心に、第 58 回トキシシンポジウム、東京都文京区(7 月)2011 年
5. 黒岩法子、立花 研、小平伊織、新海雄介、武田 健、血中 miRNA を利用したナノ粒子の次世代健康影響評価系の検討、第 3 回日本 RNAi 研究会、広島(8 月)2011 年

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] なし

[その他] ホームページ等なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
武田 健 (TAKEDA KEN)
東京理科大学・薬学部薬学科・教授
研究者番号：80054013
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
梅澤 雅和 (UMEZAWA MASAKAZU)
東京理科大学・総合研究機構・助教
研究者番号：60615277

新海 雄介 (SHINKAI YUSUKE)
東京理科大学・薬学部・PD
研究者番号：80459734

菅又 昌雄 (SUGAMATA MASAO)
栃木臨床病理研究所・所長
研究者番号: 50049863