

## 拡散法によるアセトアルデヒドガス発生

$$C = \frac{A \cdot D \cdot M \cdot P}{F \cdot L \cdot R \cdot (273 + t)} \ln\left(\frac{P}{P - P_s}\right) \times 6 \times 10^4$$

C: 発生ガス濃度 [g/m<sup>3</sup>]

F: ガス流量 [L/min]

A: 断面積 [cm<sup>2</sup>]

L: 拡散チューブ長さ [cm]

D: 拡散係数 [cm<sup>2</sup>/s]

R: 気体定数 [Torr·cm<sup>3</sup>/K·mol]

M: アセトアルデヒドの分子量 [g/mol]

t: 恒温槽温度 [°C]

P: 圧力 [Torr]

P<sub>s</sub>: 飽和蒸気圧 [Torr]

アセトアルデヒド沸点は約21°Cであるため、飽和蒸気圧により発生ガス濃度は、大きく左右される。

→恒温槽温度で調整

濃度変動を±30%以内にする

→拡散容器の形状をある程度のLがある、A/L比が大きい物を選んだ。

Fig. 3-4 拡散法にてアセトアルデヒドガスを発生させた際使用した理論式

# 拡散法

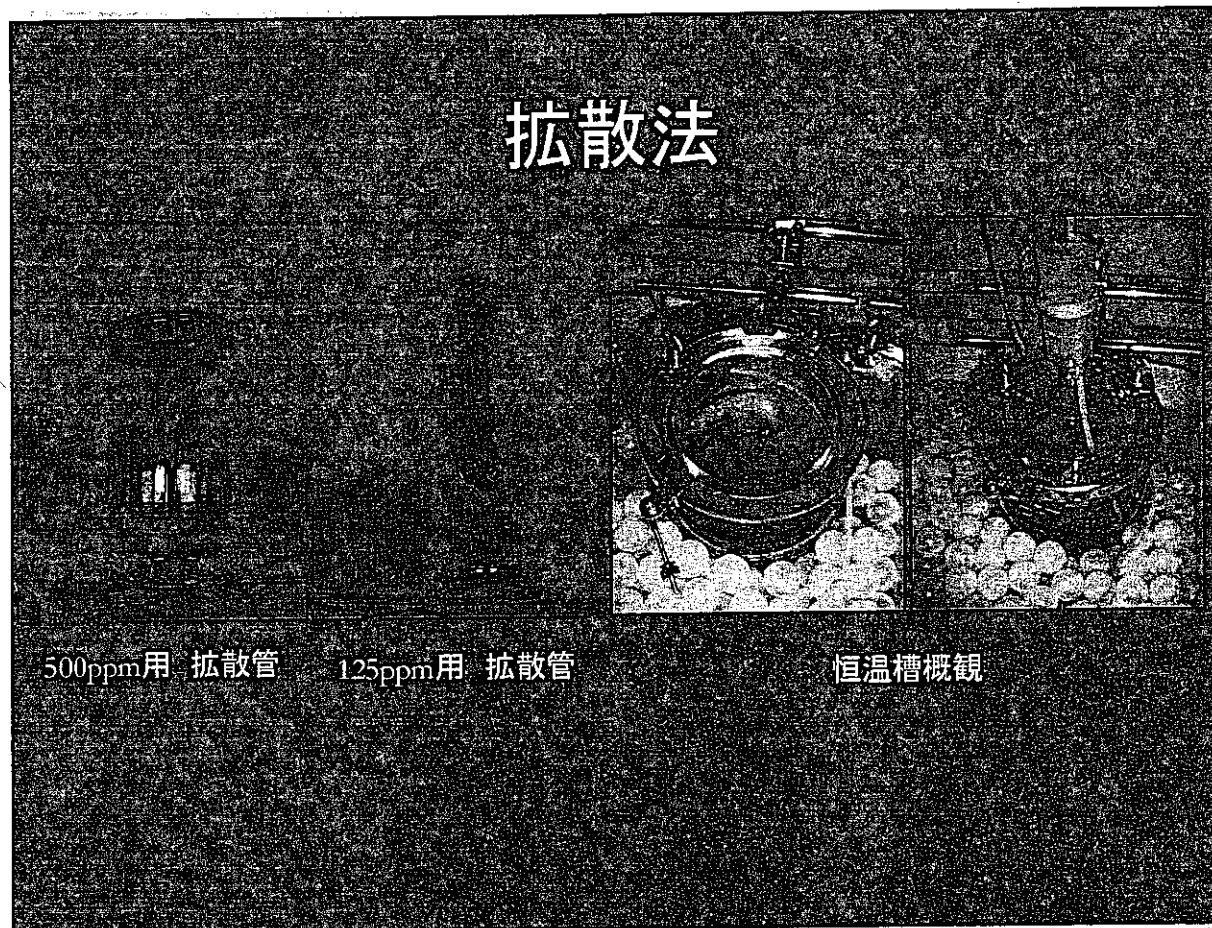


Fig. 3-5 アセトアルデヒドガス発生に際して使用した拡散管および恒温槽の概観

## 温度による濃度コントロール

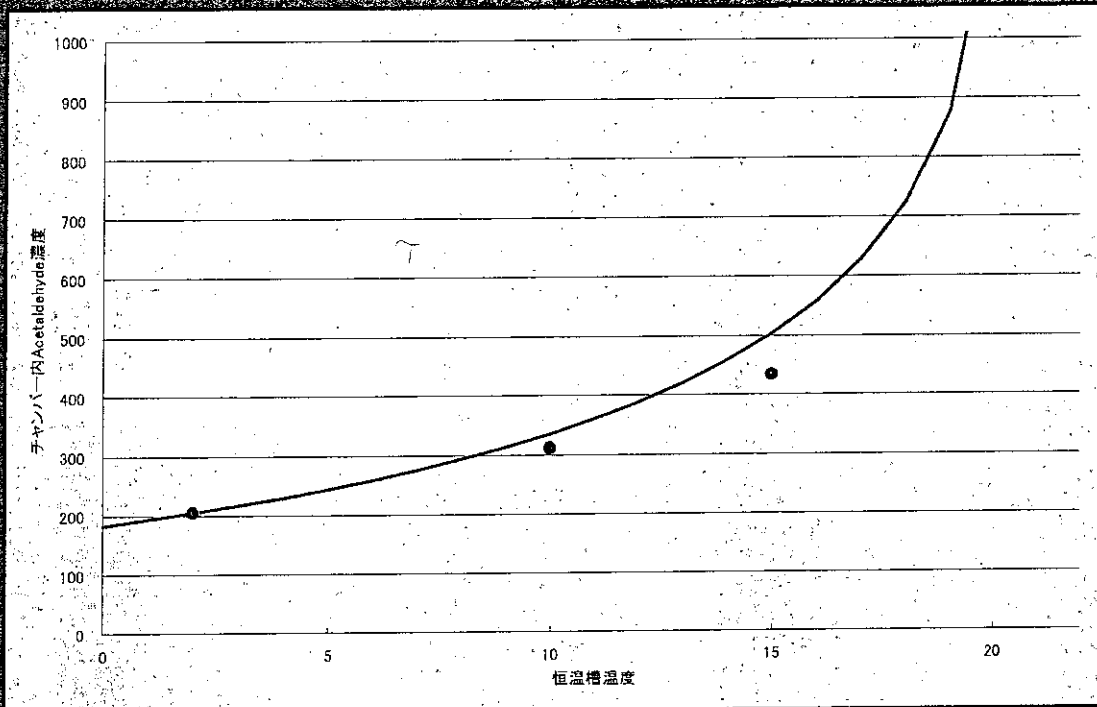


Fig. 3-6

アセトアルデヒドガス発生は、

- (1) 拡散管に投入したアセトアルデヒド溶液の液面の高さ
- (2) 拡散管の断面積
- (3) ガス流量
- (4) 恒温槽の温度調節

で行った。黒丸は恒温槽の温度を変えた際の曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度の実測値  
桃色実線は理論式より導いた濃度予想値。

# アセトアルデヒドガス曝露装置

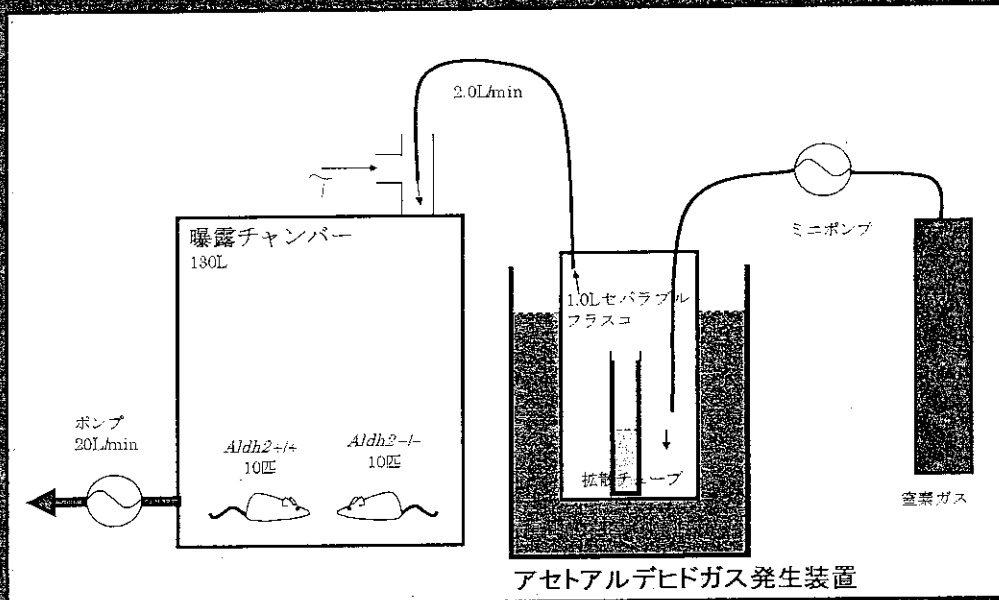


Fig. 3-7 アセトアルデヒドガス曝露装置の略図

ガス発生装置には被検物質が酸化しないよう不活性ガスを投入。

曝露チャンバー内の換気は18回/時間、曝露チャンバー内酸素濃度が18%以下にならないよう、アセトアルデヒドガス投入量は換気量の10%とした。

## 底面積500mm<sup>2</sup>時のチューブ長による濃度変動予測

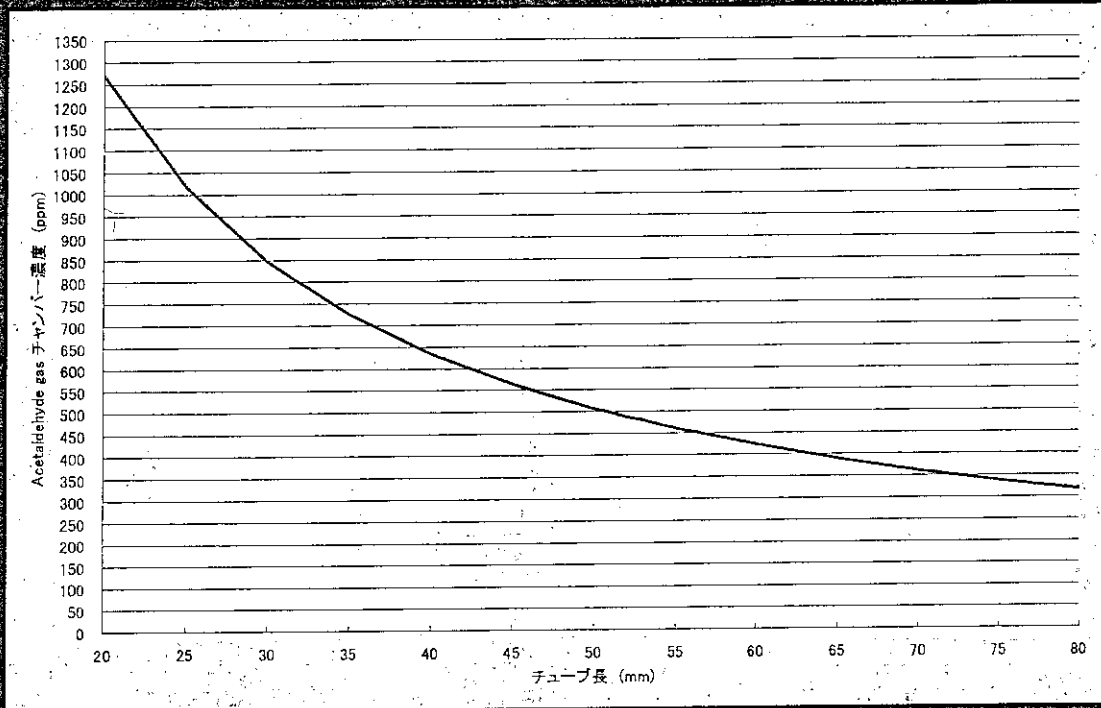


Fig. 3-8 アセトアルデヒドガス発生装置の濃度調節は

- (1) 拡散管に投入したアセトアルデヒド溶液の液面の高さ
- (2) 拡散管の断面積
- (3) ガス流量
- (4) 恒温槽の温度調節

で行った。

上図は (1) の変化によつての濃度変化の理論値。

濃度変化の少ない液面の高さを使用した。

# アセトアルデヒドガス発生装置

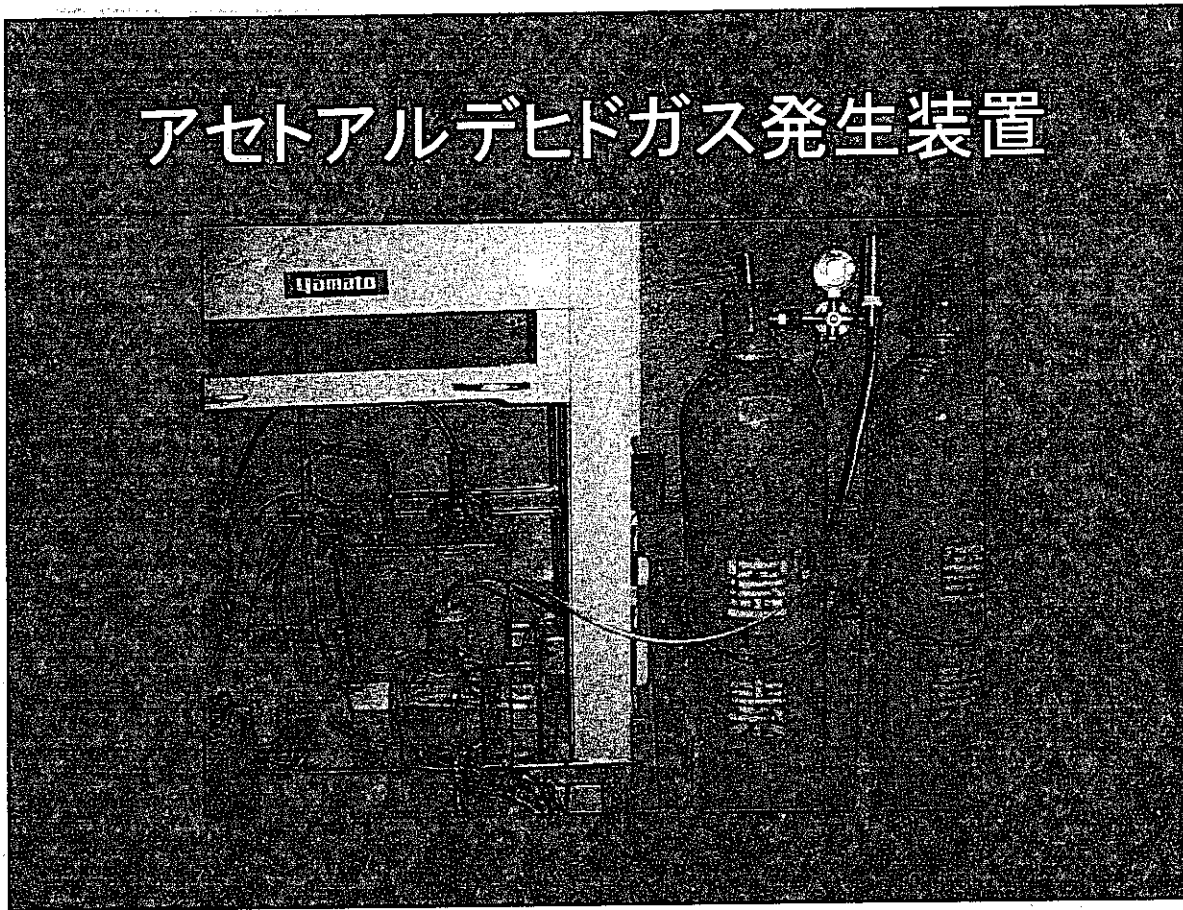


Fig. 3-9 アセトアルデヒドガス発生装置

# アセトアルデヒド濃度測定系

アセトアルデヒド検知管  
(ガステック)  
1日2回測定

DNPH吸収管  
(Waters)  
1日2回測定

水晶振動子アセトアルデヒドセンサ  
(産業技術総合研究所)  
1.5秒に1回測定

Fig. 3-10 曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度は3種類の測定法で濃度を確認した。

# 水晶振動子アセトアルデヒドガスセンサ

アセトアルデヒドなし

アセトアルデヒドあり

アセトアルデヒド分子鑄型に吸着した分子の重量を検知し、濃度を水晶振動子の周波数変化として検出する。

経時的観測が可能  
比較的安値  
計測が簡便

湿度変化に影響を受ける  
競合物質に影響を受ける  
感度は現在のところ数10ppmまで

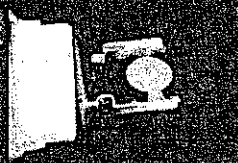


Fig. 3-11 水晶振動子アセトアルデヒドセンサーの原理と特徴



# アセトアルデヒドセンサによる曝露 チャンバー内アセトアルデヒド濃度測定

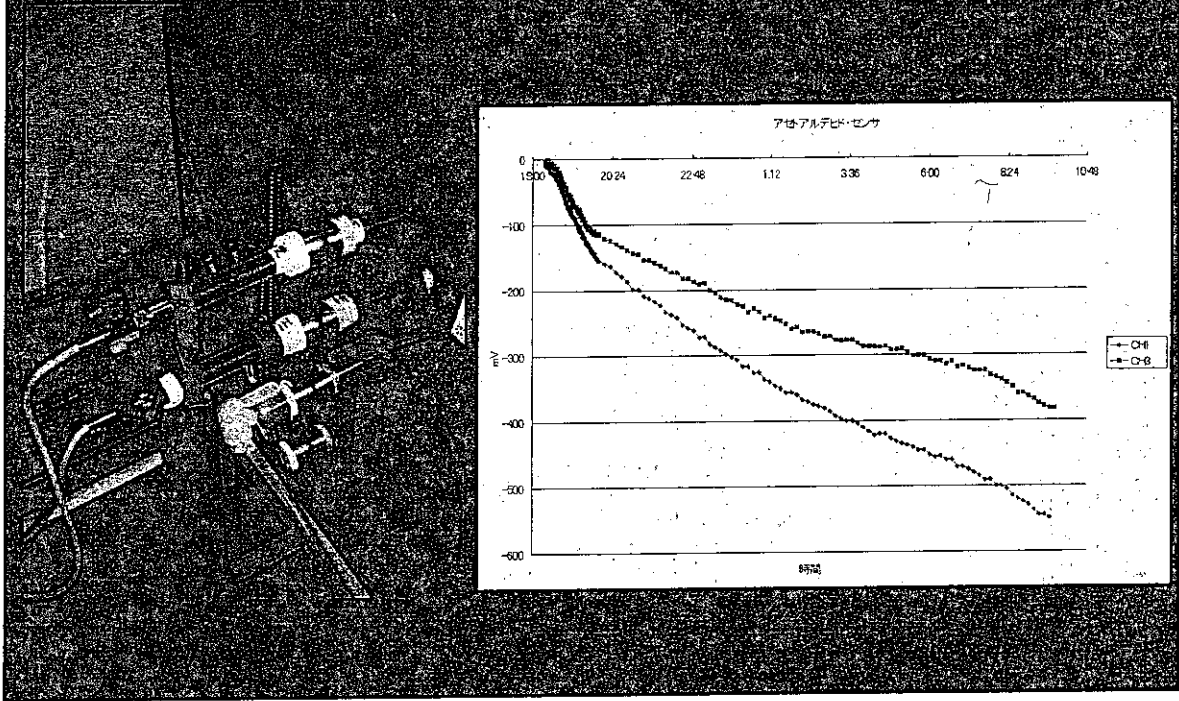


Fig. 3-12 水晶振動子アセトアルデヒドセンサーによる曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度の測定

曝露チャンバーの2箇所へ感度の異なるセンサーを設置した。

グラフは実際に500ppmアセトアルデヒドを発生させた際の結果。アセトアルデヒド濃度が変化すると、センサーの周波数が変化する。周波数変化を電圧変化として出力、記録したデータ。

# 曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度の推移

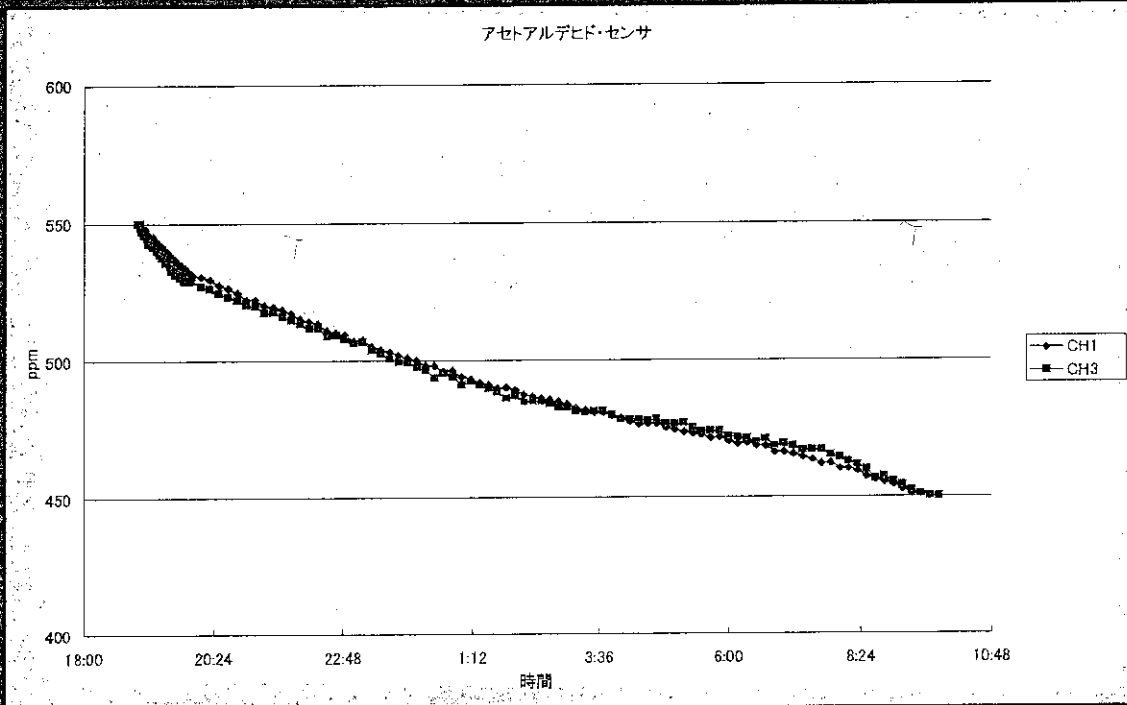


Fig. 3-13 曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度変化

前頁のデータ解析の結果。アセトアルデヒド濃度の変化は電圧変化のデータとして記録される。この電圧変化データをセンサ毎の物理定数（センサー厚み、周波数特性等）を基にアセトアルデヒド濃度を計算した。曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度は安定しており、時間とともに緩やかに低下していることが分かる。

# 500ppm曝露時チャンバー内の アセトアルデヒド濃度

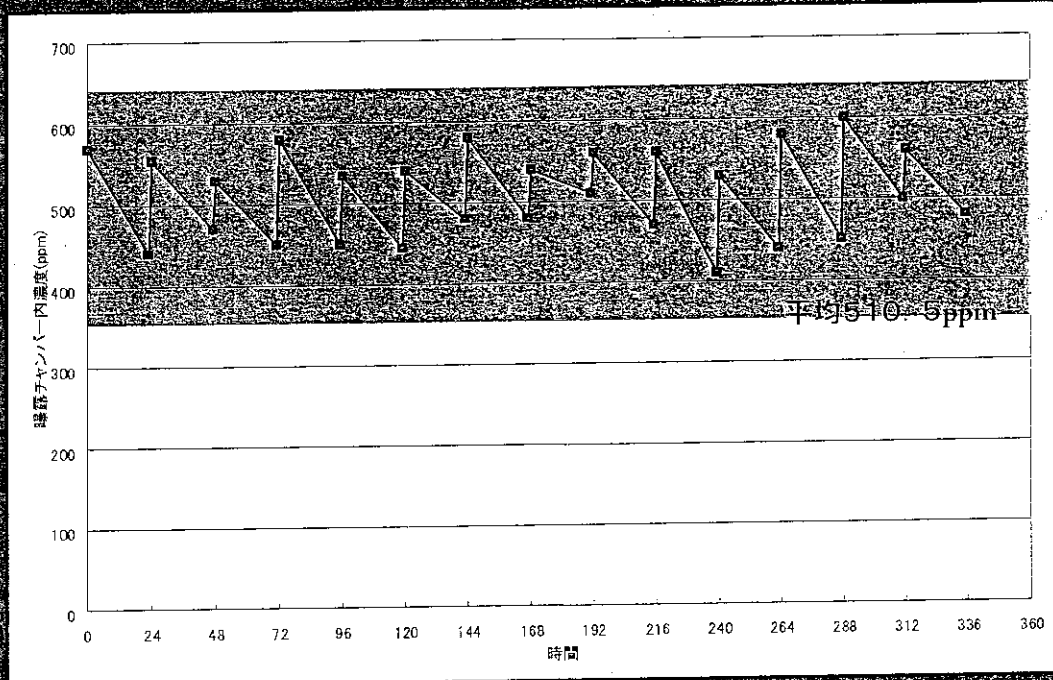
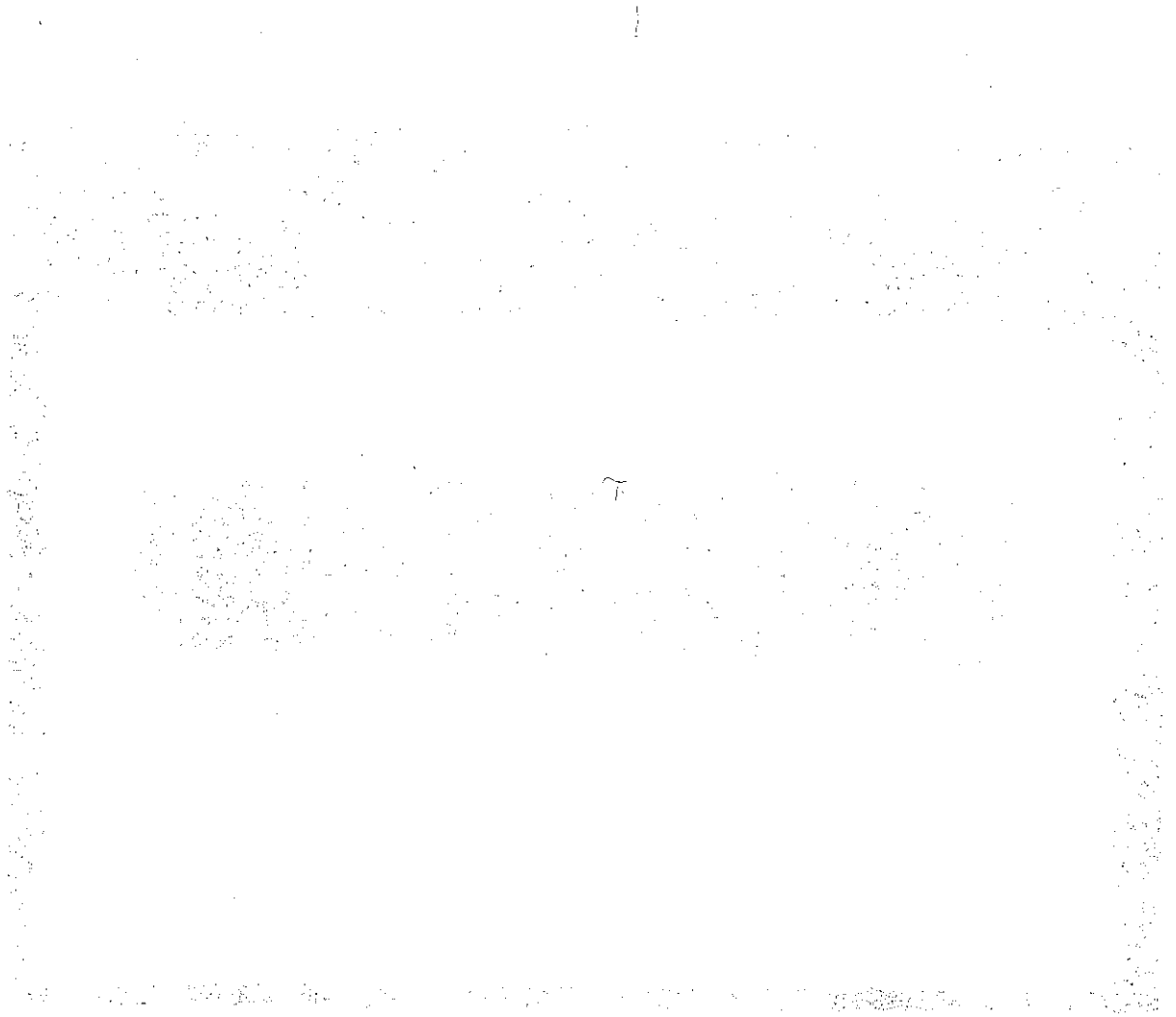


Fig. 3-14

14日間23時間/日500ppmアセトアルデヒド曝露時の曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度推移

検知管、センサによりアセトアルデヒド濃度を測定した。桃色実線および点がチャンバー内アセトアルデヒド濃度。緑網部は500ppm±30%の範囲を示している。500ppmアセトアルデヒド平均濃度は510.5ppmであり、500ppm±30%のアセトアルデヒド曝露が行われたことが示された。



# 125ppm曝露時チャンバー内の アセトアルデヒド濃度

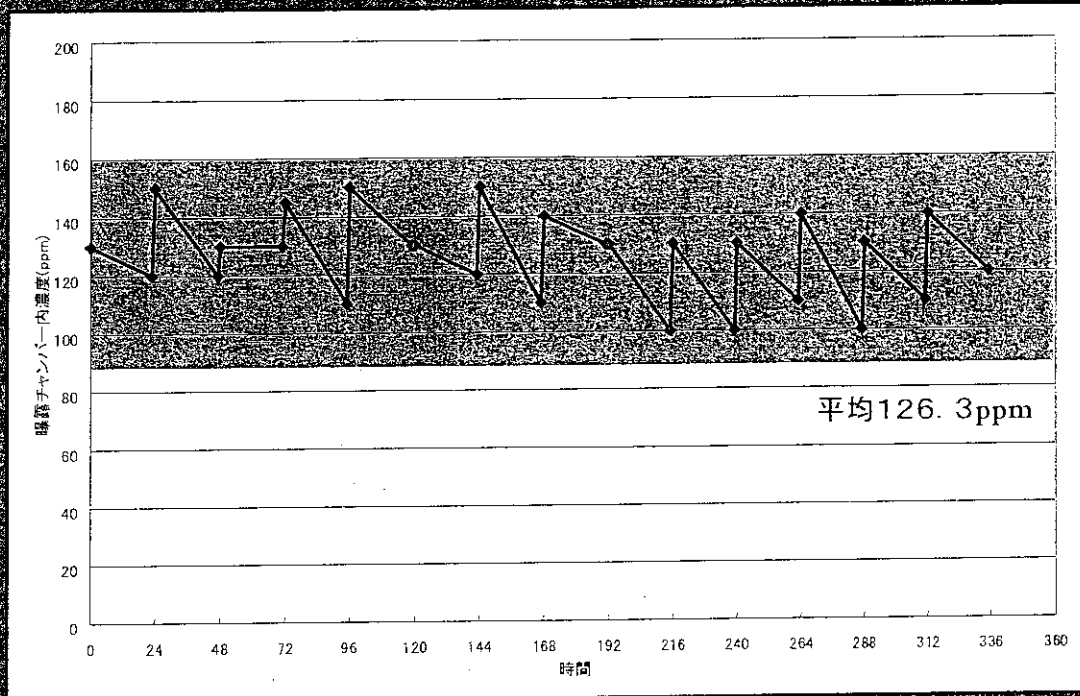


Fig. 3-15

14日間23時間/日125ppmアセトアルデヒド曝露時の曝露チャンバー内のアセトアルデヒド濃度推移

検知管、センサによりアセトアルデヒド濃度を測定した。青色実線および点がチャンバー内アセトアルデヒド濃度。緑網部は125ppm±30%の範囲を示している。アセトアルデヒド平均濃度は126.3ppmであり、125ppm±30%のアセトアルデヒド曝露が行われたことが示された。

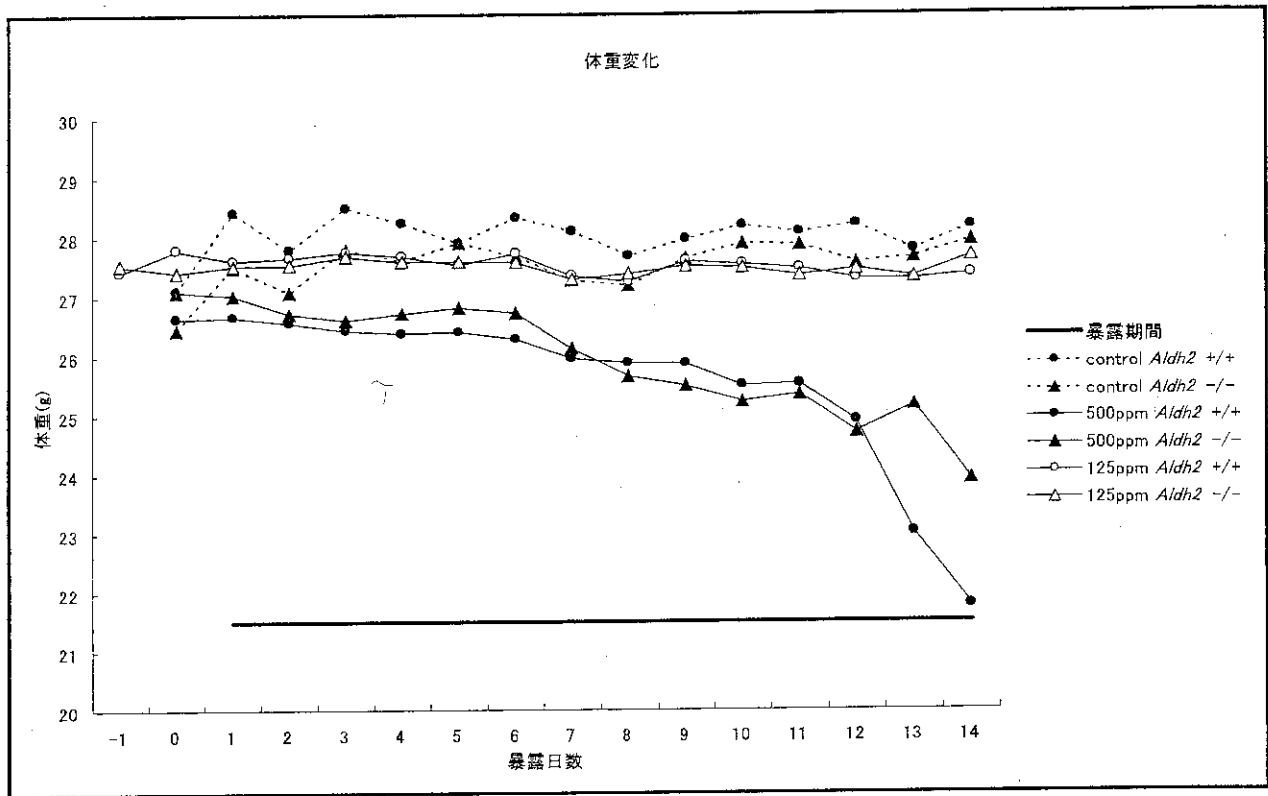
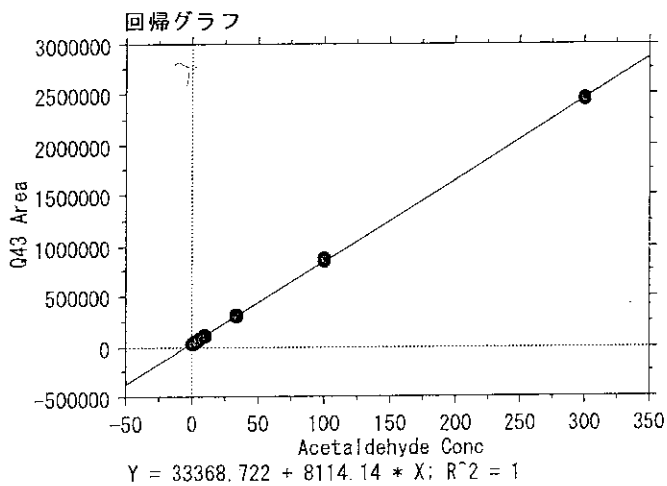


Fig. 3-16 アセトアルデヒド曝露による体重変化

## 125ppm, 500ppm アセトアルデヒド曝露時の血中アセトアルデヒド濃度の測定

1. Head-space GC-MS 法 (Isse et al. 2002)を用いて血中アセトアルデヒド濃度を測定した。
2. アセトアルデヒド標準曲線

標準曲線



標準曲線の低濃度域拡大

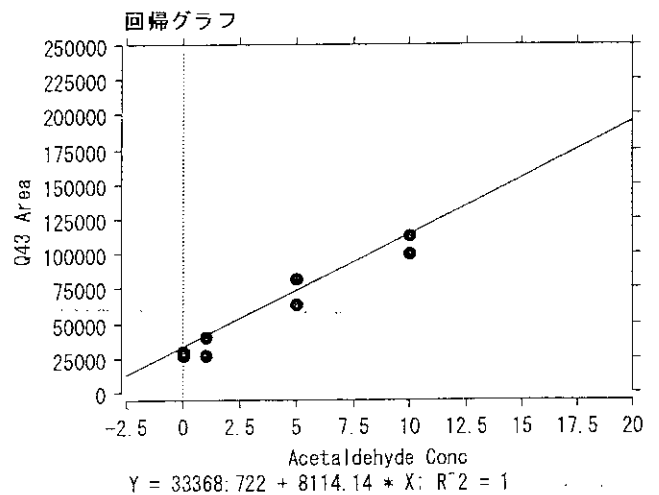


Table. 3-2 アセトアルデヒド 2週間曝露後の血中アセトアルデヒド濃度(μM)

		<i>Aldh2</i> +/+	<i>Aldh2</i> -/-
125ppm	#1	1.27	1.52
	#2	1.68	1.63
	#3	2.01	4.03
	Average	1.65	2.39
500ppm	#1	1.06	5.33
	#2	1.43	6.89
	#3	2.67	14.49
	Average	1.72	8.90

500ppm 曝露時の血中濃度のみより判断すると、*Aldh2*-/-の体内アセトアルデヒド曝露量を *Aldh2*+/+の体内曝露量まで削減するには、*Aldh2*-/-の投与曝露濃度を 5.6 分の1すなわち、約 90ppm とすればよいことが推算された。

一方、別の推算方として以下の仮定のもと、繰り返し薬物投与のコンパートメントモデル式より体内曝露量削減の係数を求めた。アセトアルデヒド腹腔内投与時の *Aldh2*-/-の血中濃度消失速度定数は *Aldh2*+/+に比べ 1.65 倍遅いこと、解剖学的にアセトアルデヒド吸収部位の変化のないこと、アセトアルデヒド代謝能と呼吸数および循環動態などが2週間曝露前後で大きな差がないことと仮定した。この結果 *Aldh2*-/-の体内アセトアルデヒド曝露量を *Aldh2*+/+の体内曝露量まで削減するには、*Aldh2*-/-の投与曝露濃度を何分の1にすればよいか計算すると、6分の1~10分の1という値が導き出された。



## 曝露動物の外観所見

### ■ 外見的所見

- 目立った外見的所見なし
- 500ppm曝露群のみ呼吸音に喘鳴？

### ■ 体重変化

- 500ppm曝露群に有意な体重減少
- 125ppm曝露群に体重増加停止傾向
- Aldh2遺伝型による有意差なし

Fig. 3-17

# 曝露動物の肉眼的解剖所見

## ■ 解剖所見

- 目立った外見的所見なし
- 500ppm曝露群の消化管は空：食餌減少所見
- 500ppm曝露群に鼻粘膜浮腫を認める
- 500ppm曝露群に鼻粘膜浮腫は *Aldh2*<sup>-/-</sup>の方が *Aldh2*<sup>+/+</sup>より強い印象あり
- 500ppm曝露群 *Aldh2* 遺伝子型で脾臓重量に差

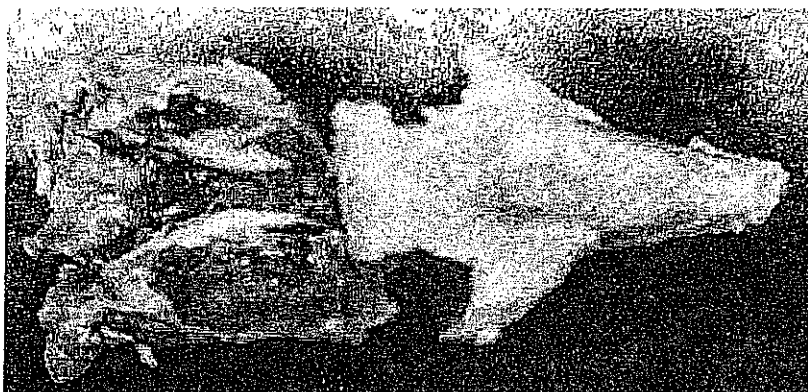
Fig. 3-18

# 500ppm全身曝露マウスの臓器採取

■	ホルマリン固定	
□	鼻腔	7匹
□	喉頭-気道-気管支-肺(左葉)	10匹
□	皮膚(背中、耳介)	10匹
□	肝臓	10匹
■	凍結保存	
□	断頭体幹全血	3匹
□	鼻腔粘膜	3匹
□	血漿	7匹
□	肺(右葉)	10匹
□	肝臓	10匹
■	生	
□	血液	10匹
□	精巣上体	10匹
□	脾臓	10匹

Fig. 3-19

1. 鼻腔のトリミング



嗅球を傷つけないように注意して脳を取り出す。



咽頭鼻部より固定液を注入する。

固定液に頭部を浸し、次に咽頭鼻部から固定液を注入し、鼻腔内の空気を押し出す(気泡が出なくなるまで)。

Fig. 3-20