

200401101A

厚生労働省科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

フロン代替溶剤1-ブロモプロパンのリスク評価

(研究課題番号 H14-労働-20)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 那 須 民 江

平成17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
フロン代替溶剤1-ブロモプロパンのリスク評価.....	1
那須 民江	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	11
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	13

厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
総括研究報告書

主任研究者 那須 民江 名古屋大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 1995年、韓国においてフロン代替溶剤として導入された2-ブロモプロパン(2-BP)に曝露された労働者の中に、生殖障害、造血障害が発見されたが、動物実験による原因物質の解明により2-BPの溶剤としての使用は急速に減少した。一方、異性体1-ブロモプロパン(1-BP)が新しいフロン代替溶剤として日本、米国を中心に導入された。1-BPは最近、その使用量が増加しているにも関わらず、許容濃度が勧告されておらず、そのリスク評価は厚生労働行政の観点から重要かつ緊急性の高い課題と考えられる。本研究は、ヒト症例から推測される障害に関する動物実験による因果関係の証明、毒性機序の解明、動物からヒトへの外挿の際に有用な内部曝露マーカーの確立、ヒト調査を行うことによって総合的に1-BPのリスク評価を行い、衛生基準の設定のための科学的基礎資料を提供するものである。平成16年度の実験の結果、F344ラットにおいて1-ブロモプロパン1000ppm、4週間曝露によって、大脳皮質および中脳の重量が有意に減少することがわかった。一方、WistarNagoya (WNA) ラットにおいては、CaudatePutamenが有意に減少し、系統によって萎縮の場所が異なることが示唆された。また、F344ラットは1-ブロモプロパン1000ppm曝露に対してWNAラットよりも早期に遠位潜時を延長させたが、精子濃度、精子運動率低下の程度に差は無かった。50ppmの1-ブロモプロパン4週間曝露したラットから、継時的に頸静脈より採血を行い、グロビン蛋白付加物S-PropylcysteineをLC-MS/MSを用いて測定した結果、グロビン付加物は時間依存的に増加することが明らかとなり、長期曝露指標として有効であることが明らかとなった。1-ブロモプロパンに曝露された40人の労働者と性、年齢を一致させた40人の非曝露労働者との比較において、曝露群は対照群に比べて有意に下肢運動神経伝導速度が低下し、遠位潜時が延長していることがわかった。また、血清総蛋白が高いこともわかった。これらの変化はラットにおいても既に確認されているが、運動神経伝導速度と血清総蛋白の変化のヒトでの報告はこれが初めてである。1-ブロモプロパン使用職場の調査によって50ppm以下の曝露濃度により神経伝導速度に悪影響を与える可能性が示唆されたが、過去においてより高い濃度の1-ブロモプロパンに曝露されていた可能性も高い。曝露濃度は変動があり、また、個々の労働者の作業が固定されていないため、長期の曝露濃度の評価が正確な量-反応関係の確定のためには必要である。

分担研究者

市原 学 名古屋大学大学院医学系
研究科 助教授

上島通浩 名古屋大学大学院医学系
研究科 講師

柴田英治 愛知医科大学 医学部
助教授

小川康恭 産業医学総合研究所 部
長

毛利一平 産業医学総合研究所 主
任研究官

平田 衛 産業医学総合研究所 主
任研究官

齋藤宏之 産業医学総合研究所 主
任研究官

A. 研究目的

オゾン層保護等のため 1996 年以降特定フロン（CFC）類は先進諸国での生産が禁止された。これらの溶剤は、電子・精密機械工業等で金属部品の洗浄剤として大量に用いられてきたため、その代替溶剤の開発が急がれた。1995 年、韓国においてフロン代替溶剤として導入された 2-ブロモプロパン(2-BP) に曝露された労働者の中に、生殖障害、造血障害が発見された(Kim 1997)。動物実験による原因物質の解明(Ichihara, 1996, 1997, Yu 1997)および労働省（当時）の行政通達により日本での 2-BP による中毒を未然に防ぐことができた。一方、異性体 1-ブロモプロパン

(1-BP)は、2-BP よりも変異原性が低く、毒性が一般に低いと考えられたため、新しいフロン代替溶剤として日本、米国を中心に導入された。1-BP は最近、その使用量が増加しているにも関わらず、許容濃度が勧告されておらず、そのリスク評価は厚生労働行政の観点から重要かつ緊急性の高い課題と考えられる。我々は 2-BP との比較実験において 1-BP の神経毒性、生殖毒性を発見するとともに(Yu 1998, Ichihara 2000ab)、3つのヒト症例を報告した (Ichihara, 2002)。しかし、これらの症例は数に限りがあり、そのヒトにおける量-反応関係の推定、衛生基準設定のための科学的基礎資料は十分でない。本研究は、1-BP の衛生基準の設定に資し、この重要なフロン代替溶剤の安全な使用のための指針をつくり、労働者の健康を守るという厚生労働行政に寄与することになる。さらに、より安全な代替溶剤の開発に貢献し予防的な厚生労働行政のための科学的基礎資料を提供する。

B. 研究方法

(1) 中枢神経系影響の定量的評価
1-ブロモプロパンの中枢神経系への影響、標的を評価する上で、連続切片による再構築法を当初計画していたが、技術的困難が伴ったため、代替法として、重量法を採用した。F344 ラッ

ト 18 匹を 9 匹ずつの 2 群に分け、曝露群と対照群とした。また、Wistar 系から特別なセレクションを経ずに確立した Inbred Rat、Wistar Nagoya (WNA)18 匹を 9 匹ずつの 2 群に分け、曝露群と対照群とした。各系統曝露群に 1-ブロモプロパン 1000ppm 1 日 8 時間、週 7 日、4 週間曝露の後、断頭した。脳をすみやかに取り出し、大脳皮質、Piriformis、海馬、Caudate Putamen、中脳、橋-延髄、小脳に分割し、重量を測定した。

(2) 高感受性モデル動物を用いた検討

Nrf2 マウスの遺伝的バックグラウンドが不安定であることがわかったため、F344 ラットと WNA ラットの尾運動神経伝導速度、遠位潜時を測定し、感受性の差を検討した。

8 週齢の雄 F344 ラット 18 匹を 9 匹ずつの 2 群、同週齢の雄 WNA ラット 18 匹を 9 匹ずつの 2 群に分け、F344 の 1 群、WNA の 1 群を 1000ppm の 1-ブロモプロパンに 1 日 8 時間、週 7 日、4 週間チャンバー内で曝露を行い、残りの群には同様のチャンバー内で新鮮空気のみを与えた。曝露開始直前、2 週間曝露後、4 週間曝露後にラット尾運動神経伝導速度、遠位潜時を測定した。ラット尾を 37°C に保持した流動パラフィン内に浸し、4 分経過後に電気刺激を与え、遠位の筋電図を測定した。

(3) 動物からヒトへの外挿する上での内部曝露指標の応用

24 匹の Wistar 系雄ラットを 12 匹ずつの 2 群に分け、1-ブロモプロパン 50ppm、一日 8 時間、週 5 日、4 週間曝露した。曝露開始直前、曝露 1 週後、2 週後、3 週後、4 週後、曝露終了後 1 週の時点において、12 匹については麻酔下で、0.5mL 外頸静脈から採血した。残った 12 匹については曝露終了後 1 週間新鮮空気のみを与え、蛋白付加物の減衰を観察した。全血採血は麻酔下で腹部大動脈よりヘパリンを用いて行った。血液を遠心、血漿分離、除去後、赤血球を等張燐酸緩衝液にて 3 回洗浄、Buffycoat を取り除いた。洗浄後の赤血球に低張燐酸緩衝液を等量入れて溶血させ、アスコルビン酸を加えた後、オキサロ酢酸—アセトン混合液にてグロビン蛋白を沈殿させた。アセトン溶液にて 3 回洗浄後、窒素下で乾固させた。グロビン蛋白 1mg を計量し、6N の塩酸を加えて、PicoTag を用いて無酸素下で 110°C、20 時間反応させ、酸加水分解を行った。酸をスピードバックを用いて減圧化でエタノールとともに蒸発させた。内部標準の S-(d7-propyl)cysteine を添加した後、トリエチルアミンで中和した。50mM の TEAB—アセトニトリル溶液 200 μ l に溶解し、PylTC を加え、37°C で 1 時間インキュベーションを行った。10mM の HCl 200 μ l に溶解し、0.22 μ m のフィルターでろ過し、LC-MS/MS に導入した。

(4) 1-BP 曝露労働者調査 工場 D における時間加重平均暴露量および

神経伝導速度などの生体影響との関係を検討した。

E 事業所における 1-BP の曝露状況の把握を行った。E 電気機械器具事業所において 1-BP を用いた部品洗浄作業に従事している 3 名（男性 2 名、女性 1 名）を対象とした。各作業者は生産用機械の部品に付着したシリコンをホーロー製バケツに入れた 1-BP に浸して洗浄する作業を必要に応じて行っており、作業時間は一回あたり 10 分程度、作業頻度は概ね 1 週間に 1 回程度であった。1-BP を用いた洗浄作業を通常行っている方法・時間に準じて模擬的に行ってもらった（作業時間は作業員 A が 13 分、作業員 B, C が各 5 分）。作業員の左右の耳、肩、胸にシリカゲルを充填したパッシブサンプラーを装着し、作業中の曝露濃度を測定した。サンプラーに捕集された 1-BP は加熱脱着後、ガスクロマトグラフにて測定した。また、作業開始 10 分前および作業後 60 分後に採尿し、作業前後の尿中 1-BP 濃度を測定した。尿中 1-BP 濃度はパーミアンドトラップ法によるガスクロマトグラフにて測定した。

(5) ヒトにおける量-反応関係を、動物実験とヒトデータより総合的に検討した。

C. 研究結果

(1) 中枢神経影響の定量的評価

Caudate-Putamen の重量は F344 では曝露群、対照群との間に有意な差は見られなかった (Fig.15) が、WNA では曝露群対照群に比して低値を示した

(Fig.16)。中脳重量は、F344 においては曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.17) が、WNA においては両群は有意な差を示さなかった

(Fig.18)。小脳重量は、F344、WNA ともに曝露群、対照群との間に有意な差を示さなかった (Fig.19,20)。大脳皮質重量は、F344 においては曝露群が対照群に比して有意な低値を示した

(Fig.21)、WNA では両群に差は見られなかった (Fig.22)。Amygdala 重量は、F344 と WNA ともに曝露群、対照群との間に有意な差は見られなかった (Fig.23, 24)。海馬重量は、F344、WNA ともに曝露群、対照群との間で有意な差は見られなかった (Fig.25, 26)。橋-延髄重量は F344 においては曝露群と対照群との間で有意な差を示さなかった (Fig. 27) が、WNA においては曝露群が対照群に比して有意な減少を示した (Fig.28)。脳のその他の部位（嗅球を含まず）では、F344 においては曝露群と対照群との間に有意な差は見られなかったが (Fig.29)、WNA では曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.30)。

F344 において大脳皮質と中脳が有意に減少していたが、その他の部位（CaudatePutamen、Amygdala、橋-延髄、小脳）では有意な差が見られなかった。これらのデータは灌流固定によって作られた大脳標本の組織学的な観察

結果とも一致していた。

(2) 高感受性モデル動物を用いた検討(Fig. 1-48)

F344 ラットにおいて体重は曝露開始後1週目より有意に1-プロモプロパン曝露群が対照群に比べて低値を示した (Fig.1)。一方、WNA では曝露開始後第2週目より曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.2)。ラット尾の運動神経伝導速度 (MCV) においては、F344 では曝露開始後2週において曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.3)が、WNA では、曝露全期間を通じて有意な差を示さなかった (Fig.4)。ラット尾の運動神経遠位潜時については、F344 においては、曝露開始後4週目で曝露群が対照群に比し有意な低値を示したが、WNA においては曝露全期間を通じて優位な差を示さなかった (Fig.6)。曝露終了時の解剖において、F344、WNA とも精巣上体重量は曝露群が対照群に比し有意な低値を示していた (Fig.7, 8)。精巣重量は、F344 では曝露群が対照群に比して低値を示した (Fig.9)が、WNA においては両群の間に有意な差は示されなかった (Fig.10)。前立腺はF344、WNA ともに曝露群と対照群との間で有意な重量の差を示さなかった (Fig.11, 12)。精囊重量は、F344、WNA ともに曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.13, 14)。肝臓重量は、F344、WNA ともに曝露群が対照群に比して有意な高値を示した (Fig. 31, 32)。脳全体重量につ

いては、F344 ではF344 では、曝露群が対照群に比して有意な低値を示したが、WNA では両群に有意な差はみられなかった (Fig.34)。脾臓重量は、F344 では曝露群が対照群に比して有意な低値を示したが、WNA では両群に有意な差が見られなかった (Fig.36)。一方、腎臓においてはF344 で曝露群と対照群との間に有意な差は見られなかった (Fig.37)が、WNA では曝露群が対照群に比して有意な高値を示した (Fig.38)。副腎重量は、F344 では曝露群、対照群との間に有意な差は見られなかった (Fig.39)が、WNA では曝露群が対照群に比して有意な減少が見られた (Fig.40)。心臓重量については、曝露群、対照群の間に有意な差は見られなかった (Fig.41, 42)。脊髄はF344、WNA ともに曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.43,44)。

精巣上体精子濃度は、F344、WNA ともに、曝露群が対照群に比して有意な低値を示した (Fig.45,46)。精巣上体精子運動率についても、F344、WNA ともに曝露群は対照群に比して有意な低値を示した (Fig.47,48)。

F344 ラットは同週齢のWNA に比べ早期に遠位潜時が延長することがわかり、F344 のほうがWNA より感受性が高いことがわかった。

(3) グロビン蛋白付加物 S-プロピルシステインは時間依存的に増加し、曝露の終了によって減少していくことが確認された(Fig. 70)。

(4) ヒト調査において (Fig. 49-69) 曝露群は対照群に比べて有意に下肢運動神経伝導速度が低下し (Fig. 50)、遠位潜時が延長している (Fig. 49) ことがわかった。F 潜時は曝露群が、対照群に比して有意に延長していることがわかった。また、血清総蛋白が高いこともわかった (Fig. 52)。総コレステロールと血液尿素窒素は曝露群、対照群の間に有意な差が見られなかった (Fig. 53, 54)。クレアチニンは曝露群が有意に対照群より低値を示した (Fig. 55)。CPK は曝露群、対照群の間に有意な差を示さなかった (Fig. 56)。GOT は曝露群で対照群に比して有意な高値を示していた (Fig. 57)。GPT は、曝露群、対照群との間に有意な差は見られなかった (Fig. 58)。LDH は、曝露群が、対照群に比して有意に高値を示していた (Fig. 59)。ALP と γ -GTP は、曝露群と対照群との間に有意な差が見られなかった (Fig. 60, 61)。TSH は、曝露群が対照群に比して有意に高値を示していた (Fig. 62)。LH は曝露群、対照群との間に有意な差が観察されなかった (Fig. 63) が、FSH は曝露群が対照群に比して有意に高値を示していた (Fig. 64)。Ferritin は曝露群が対照群に比して有意に高値を示した (Fig. 65)。Fructosamine は曝露群、対照群との間に有意な差が観察されなかった (Fig. 66)。Estradiol は曝露群が対照群に比して有意に低値を示した (Fig. 67)。Fe と Vitamin B1 はともに、曝露群が対照群に比して有意な低値

を示した (Fig. 68)。

運動神経伝導速度の低下、遠位潜時の延長、血清蛋白の上昇はラットにおいても既に確認されているが、運動神経伝導速度と血清総蛋白の変化のヒトでの報告はこれが初めてである。

E 工場における作業中の 1-BP 曝露濃度 (両耳, 両肩, 両胸の 6 箇所の平均) は作業員①が 28.8ppm, 作業員②が 12.2ppm, 作業員③が 11.9ppm であった。8 時間加重平均に換算すると、それぞれ 0.76ppm, 0.13ppm, 0.12ppm となる。また、作業前の尿中 1-BP 濃度は作業員①が 0.33ng/l, ②が 0.18ng/l, ③が 0.79ng/l であり、作業後ではそれぞれ 1.45ng/l, 2.00ng/l, 0.89ng/l であった。尿中濃度は作業員 A, B では作業前に比べて作業後の濃度が上昇していた一方で、作業員③は作業前の尿中濃度が高く、作業後もほとんど変わらなかった。これは曝露調査約 1 時間前に作業員③が調査の準備を行っており、その際に曝露されたためと考えられる。

(5) D 工場の調査によって 50ppm 以下の 1-プロモプロパン曝露により神経伝導速度に悪影響を与える可能性が示唆されたが、過去においてより高い濃度の 1-プロモプロパンに曝露されていた可能性も高い。曝露濃度は変動があり、また、個々の労働者の作業が固定されていないため、長期の曝露濃度の評価が正確な量-反応関係の確定のためには必要である。

D. 考察

動物を用いた実験によって大脳皮質、中脳、または Caudate Putamen の重量低下が見られたが、この程度には系統差が見られた。末梢神経遠位潜時の変化にも系統差が見られ、動物において遺伝的な要因が感受性に大きく影響していることが明らかとなった。しかし、この感受性の違いがどのような遺伝子に基づくものか、この研究では明らかにされなかった。1-ブロモプロパン曝露は中枢神経あるいは大脳の中でも大脳皮質に大きな影響を与える可能性が示唆され、これは新しい知見である。過去のトルエン曝露のラット脳への影響を調べた研究 (Huang 1993)において脳重量の低下は観察されなかったことから、1-ブロモプロパンの中枢神経への影響の強さが示唆された。

グロビン蛋白付加物 S-プロピルシステインは1-ブロモプロパン曝露量依存的であるだけでなく、曝露時間にも依存していることが明らかとなり、この蛋白付加物が1-ブロモプロパンの長期曝露指標として有効であることが示唆された。D工場調査において、50ppm以下の1-ブロモプロパンに曝露された労働者において遠位潜時の延長、運動神経伝導速度低下、血清蛋白上昇が観察された。これらは全て動物実験においても確認されているが、運動神経伝導速度と血清蛋白の変化についてはヒトでは初めての報告で

ある。曝露濃度については、過去に50ppm以上の濃度に達していた可能性も否定できず、ヒトにおける量-反応関係については未確定であった。E工場の測定結果は1名の作業者の作業中曝露濃度がEPAの提唱する暫定基準(25ppm)を上回っていたが、想定される作業時間が一日あたり5~15分と短時間であるため、作業が行われる日の8h-TWAに換算すると1ppm以下であった。このことから、今回のような作業内容で、かつ作業時間がごく短時間である場合については、健康影響はほとんど無いか、軽微な物であると推定される。しかしながら、同じような作業内容であっても作業が長時間行われたり、頻度が高い場合については、健康影響の危険性は否定できない。

E. 結論

動物実験によって中枢神経への影響が確認されたが、遺伝的バックグラウンドによる差が大きいことも示唆された。蛋白付加物は長期曝露指標として有効であることが示唆された。ヒトでは50ppm以下の濃度で下肢伝導速度に影響がある可能性が示唆されたが、長期曝露量はまだ評価されていないため、その量-反応関係については未確定であり、更なる研究を必要とする。

F. 健康危険情報

D工場の調査結果より、ヒトにおいても50ppm以下の曝露濃度で末梢神経、中枢神経に影響がある可能性が否定できないが、最終的なヒトにおける量-反応関係は未確定である。1-ブロモプロパンは洗浄剤だけでなく、噴射剤、研究用マーカの溶剤としても使われ始めているが、使用にあたっては十分な注意が必要である。

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichihara G. Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2005;78:79-96.
- 2) Ichihara G, Li W, Shibata E, Ding X, Wang H, Liang Y, Peng S, Itohara S, Kamijima M, Fan Q, Zhang Y, Zhong E, Wu X, Valentine WM, Takeuchi Y. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 1319-25.
- 3) Ichihara G, Li W, Ding X, Peng S, Yu X, Shibata E, Yamada T, Wang H, Itohara S, Kanno S, Sakai K, Ito H, Kanefusa K, Takeuchi Y. A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. *American*

Journal of Industrial Medicine 2004; 45: 63-75.

4) Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, Itohara S, Yamada T, Ichihara G, Shibata E, Nakajima T, Takeuchi Y. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *Journal of Occupational Health* 2004;46:109-18.

5) Ito Y, Yokota H, Wang R, Ymanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y, Takagi K, Nakajima T. Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. *Archives of Toxicology* 2005;79:147-54.

6) Nishizawa T, Iwase M, Kanazawa H, Ichihara S, Ichihara G, Nagata K, Obata K, Kitaichi K, Yokoi T, Watanabe M, Tsunematsu T, Ishikawa Y, Murohara T, Yokota M. Serial alterations of beta-adrenergic signaling in dilated cardiomyopathic hamsters: possible role of myocardial oxidative stress. *Circulation Journal* 2004;68:1051-60.

2. 学会発表

- 1) Furuhashi K, Wang H, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda K, Takeuchi Y, Ichihara G. Effects of exposure to 1-bromopropane in gestation and lactation period on dams and offspring in rats. 44th annual meeting of Society of

Toxicology (2005.3.6-10, New Orleans, Louisiana, USA)

2) Ichihara G., Amarnath K., Amarnath V., Valentine H.I., Li W., Wang H., Valentine W.M. Assessment of globin S-propylcysteine adducts and urinary N-acetyl S-propylcysteine as internal exposure markers of 1-bromopropane. 6th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health (2004.9.6-8, Heidelberg, Germany)

3) Li W., Kitagawa E., Iwahashi H., Wang H., Ichihara S., Ding X, Ichihara G. Altered gene profiles in rat testes after inhalation exposure to 1-bromopropane and 2-bromopropane. 6th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health (2004.9.6-8, Heidelberg, Germany)

4) Wang H., Ito H., Kato K., Li W., Takeuchi Y., Nakajima T., Ichihara G. Neuro-specific proteins in reproductive organs as possible biomarkers for assessing adverse effects of 1-bromopropane. 6th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health (2004.9.6-8, Heidelberg, Germany)

5) Ichihara G, Li W, Shibata E, Ding X, Wang H, Liang Y, Peng S, Itohara S, Kamijima M, Fan Q, Zhang Y, Zhong E,

Wu X, Valentine WM, Takeuchi Y. Neurological abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. Medichem 32nd International Congress (2004.9.1-3, Paris, France)

6) 市原 学、アマルナス カリヤニ、アマルナス ヴェンカタラマン、ヴァレンタイン ホーリー、李 衛華、王海蘭、ヴァレンタイン ウィリアム 1-プロモプロパン内部曝露指標としてのグロビン S-プロピルシステインと尿中 N-アセチル S-プロピルシステインの評価 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

7) 古橋功一、鬼頭純三、王 海蘭、李 衛華、市原佐保子、東村博子、前多敬一郎、那須民江、市原 学 妊娠期、授乳期 1-プロモプロパン曝露による母、仔ラットへの影響 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

8) 市原佐保子、李 衛華、王 海蘭、丁 訓誠、陳新農、柴田英治、伊藤由起、那須民江、竹内康浩、市原 学 労働現場の健康管理における心臓超音波検査の有用性—中国工場調査の結果より— 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

9) 李 衛華、北河恵美子、岩橋 均、王 海蘭、市原 佐保子、市原 学 1-プロモプロパンと 2-プロモプロパン吸入曝露による、ラット精巢遺伝子

発現プロファイリングの変化 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

10) 王 海蘭、伊東秀記、稻熊 裕、加藤兼房、那須民江、市原 学 生殖器における神経特異蛋白質-1-ブロモプロパン毒性評価のためのバイオマーカーの可能性 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

11) 中野 功、竹田泰史、古橋功一、野見山哲生、宮内博幸、竹内康浩、市原 学 有機溶剤曝露と関連した好酸球増加を伴う肝臓障害 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

12) 上島通浩、黄 漢林、王 海蘭、李 来玉、岡村 愛、林 炳傑、酒井潔、劉 恵芳、土山ふみ、黄 先青、柴田英治、陳 嘉斌、市原 学、竹内康浩、那須民江 トリクロロエチレン曝露作業者に発生する全身性皮膚・肝障害 第 2 報：尿中代謝物量

13) 岡村 愛、上島通浩、大谷勝己、高木健次、柴田英治、市原 学、王 海蘭、近藤高明、那須民江 雄性ラットにおける有機リン系殺虫剤ジクロロボスの生殖器に及ぼす影響 第 77 回日本産業衛生学会 (2004 年 4 月、名古屋)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichihara G.	Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane.	International Archives of Occupational and Environmental Health	78	79-96	2005
Ichihara G, Li W, Shibata E, Ding X, Wang H, Liang Y, Peng S, Itohara S, Kamijima M, Fan Q, Zhang Y, Zhong E, Wu X, Valentine WM, Takeuchi Y.	Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory.	Environmental Health Perspectives	112	1319-25	2004
Ichihara G, Li W, Ding X, Peng S, Yu X, Shibata E, Yamada T, Wang H, Itohara S, Kanno S, Sakai K, Ito H, Kanefusa K, Takeuchi Y.	A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane.	American Journal of Industrial Medicine	45	63-75	2004
Kamijima M., Hibi H., Goto M. Taki K.,	A survey of semen indices in insecticide sprayers.	Journal of Occupational Health	46	109-18	2004

Saito I., Wang H., Itohara S., Yamada T., Ichihara G., Shibata E., Nakajima T., Takeuchi Y.					
Ito Y, Yokota H, Wang R, Ymanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y, Takagi K, Nakajima T.	Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets.	Archives of Toxicology	79	147-54	2005
Nishizawa T, Iwase M, Kanazawa H, Ichihara S, Ichihara G, Nagata K, Obata K, Kitaichi K, Yokoi T, Watanabe M, Tsunematsu T, Ishikawa Y, Murohara T, Yokota M.	Serial alterations of beta-adrenergic signaling in dilated cardiomyopathic hamsters: possible role of myocardial oxidative stress.	Circulation Journal	68	1051-60	2004

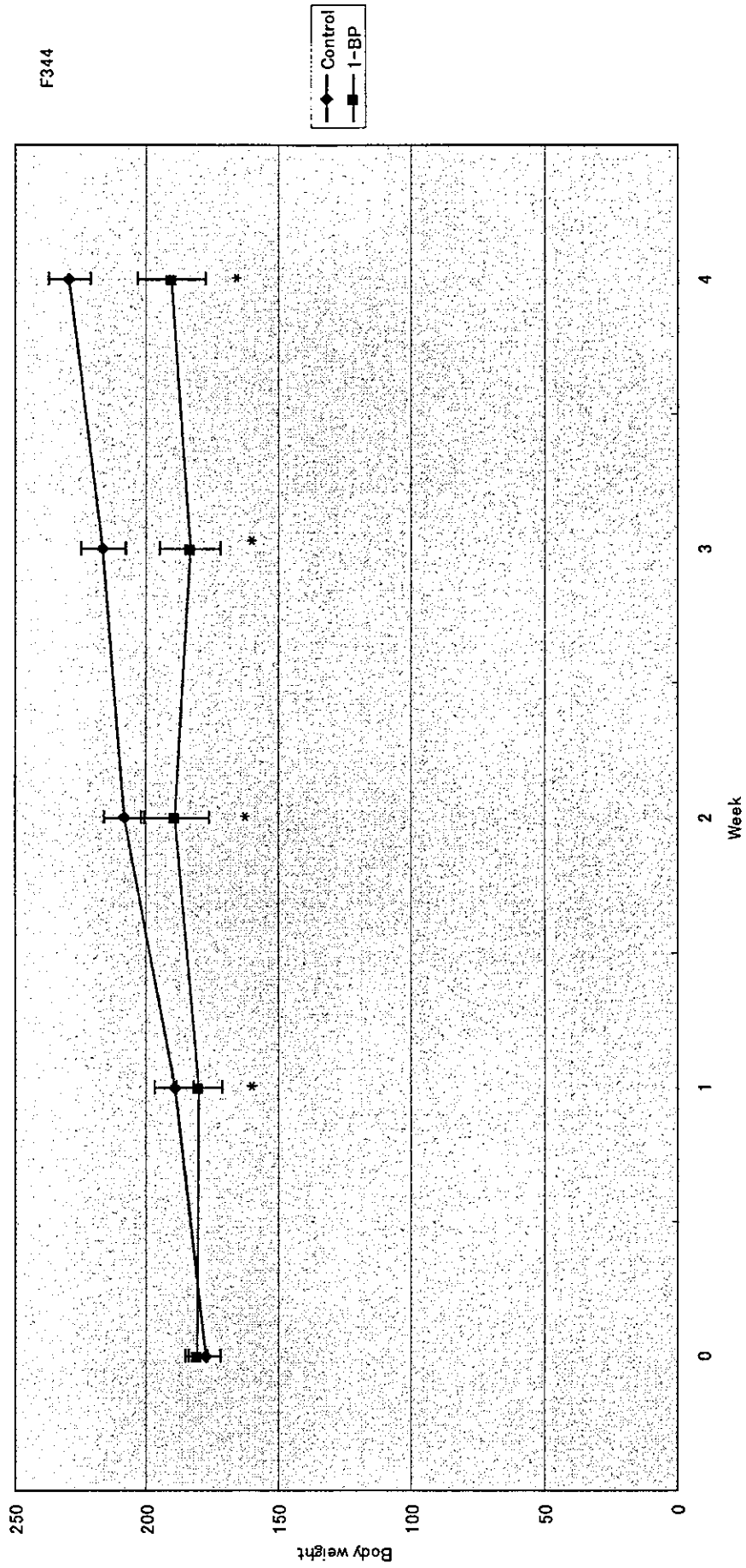


Fig. 1

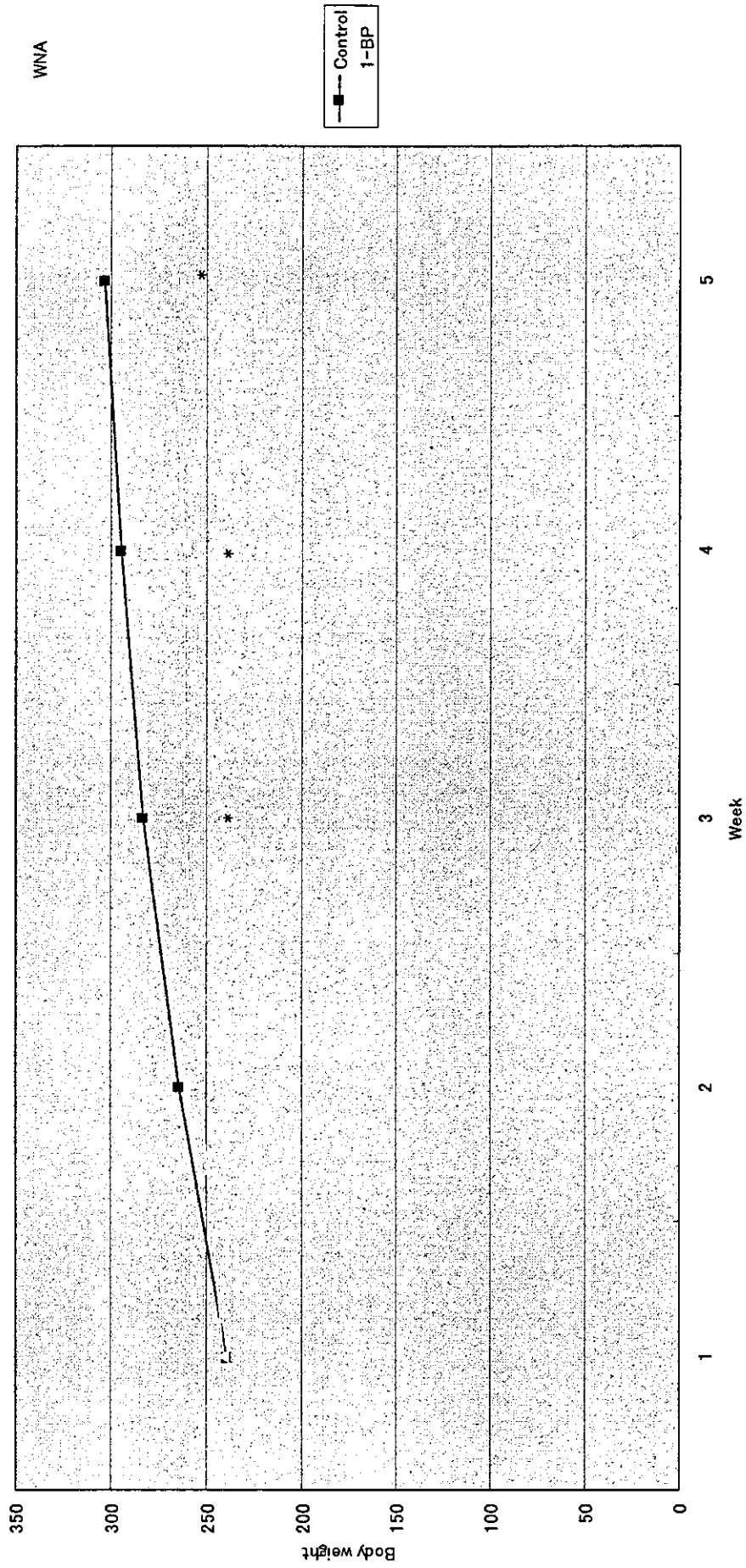


Fig. 2

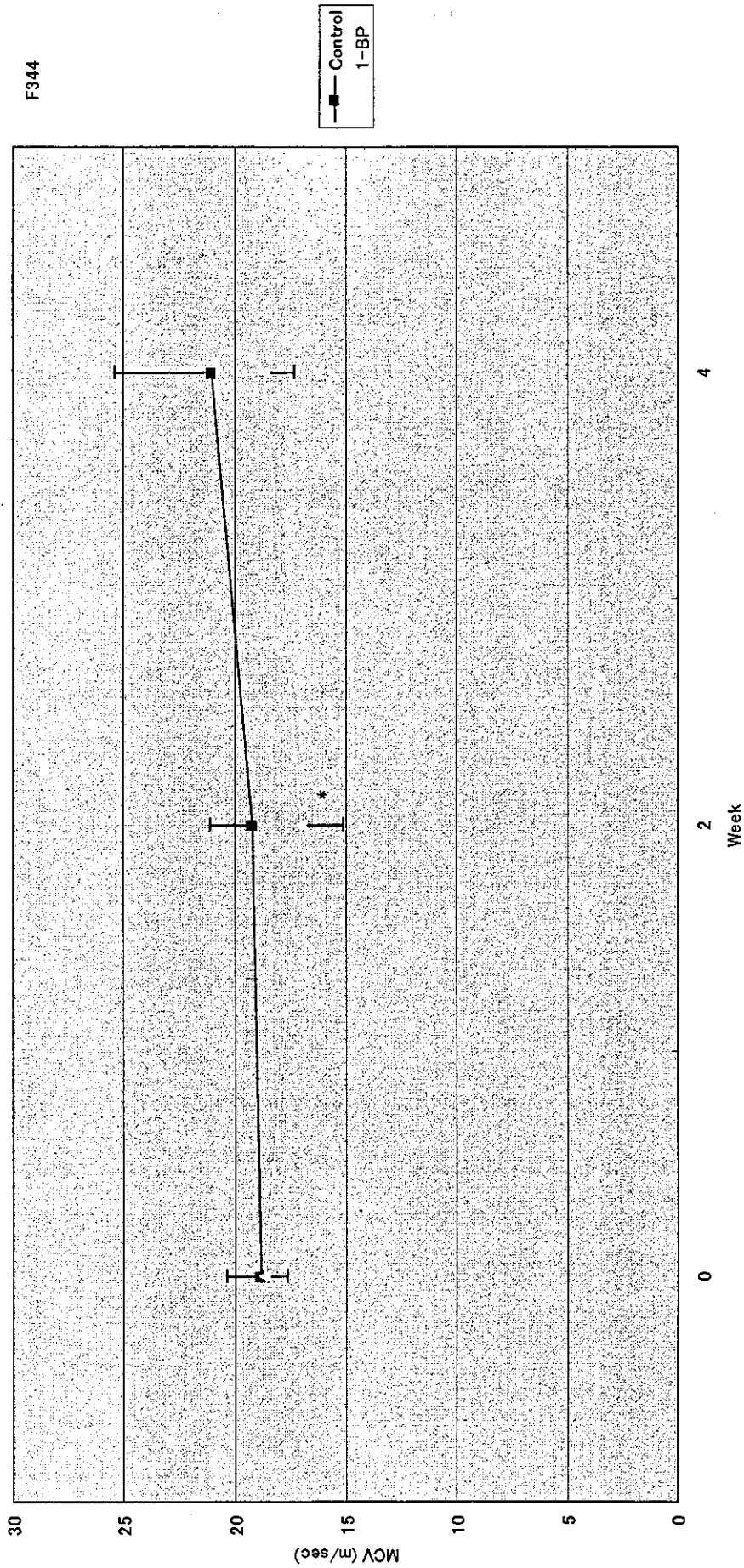


Fig. 3

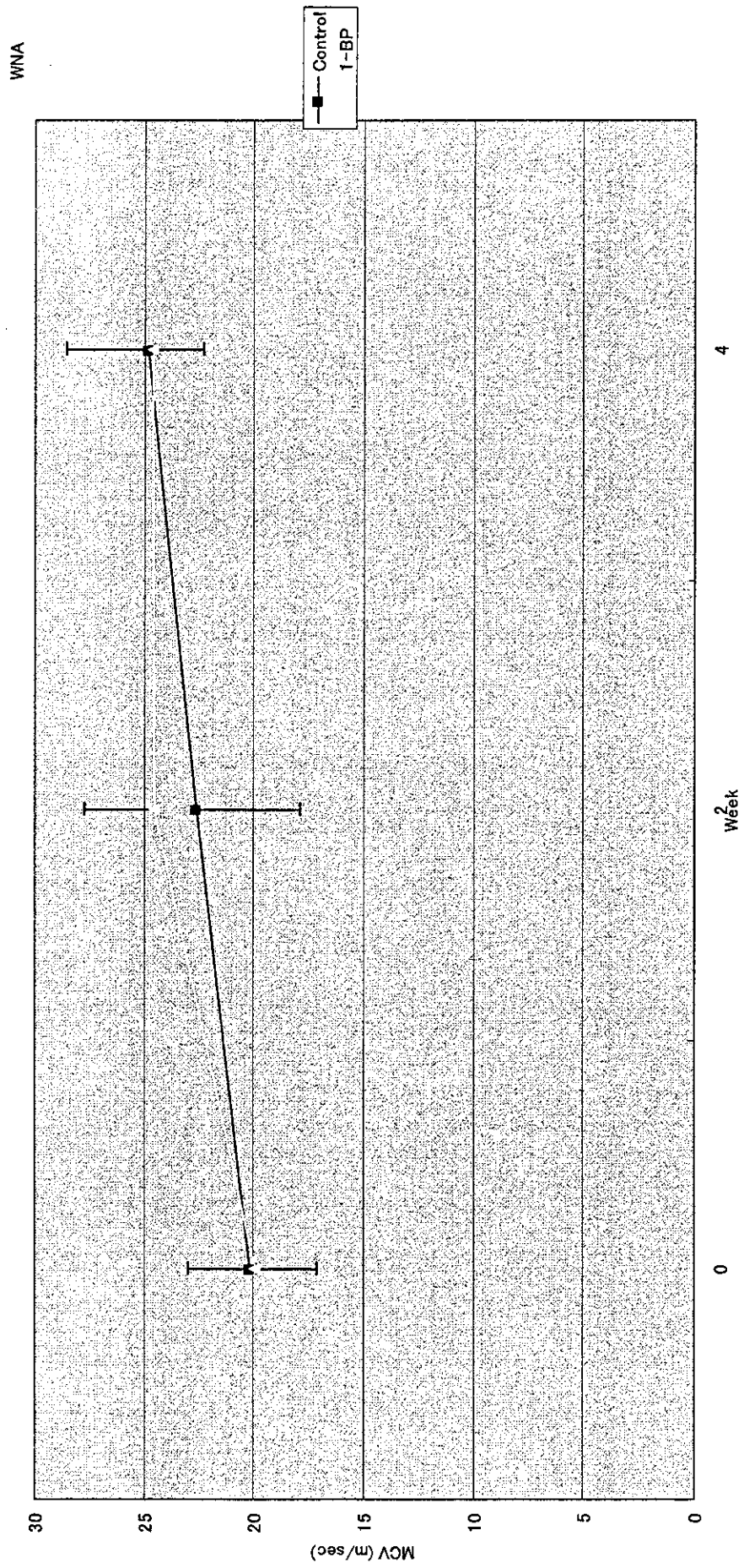


Fig. 4

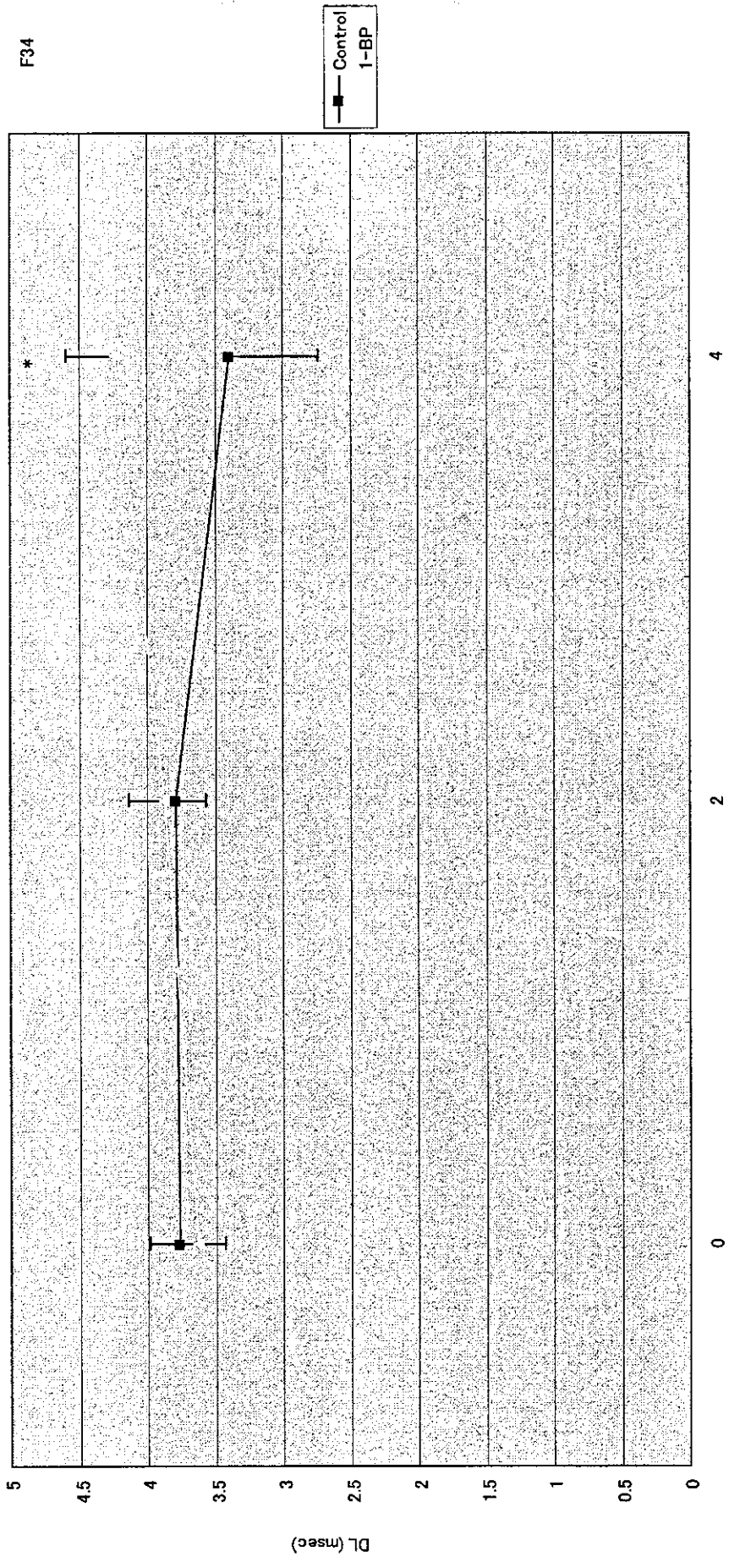


Fig. 5

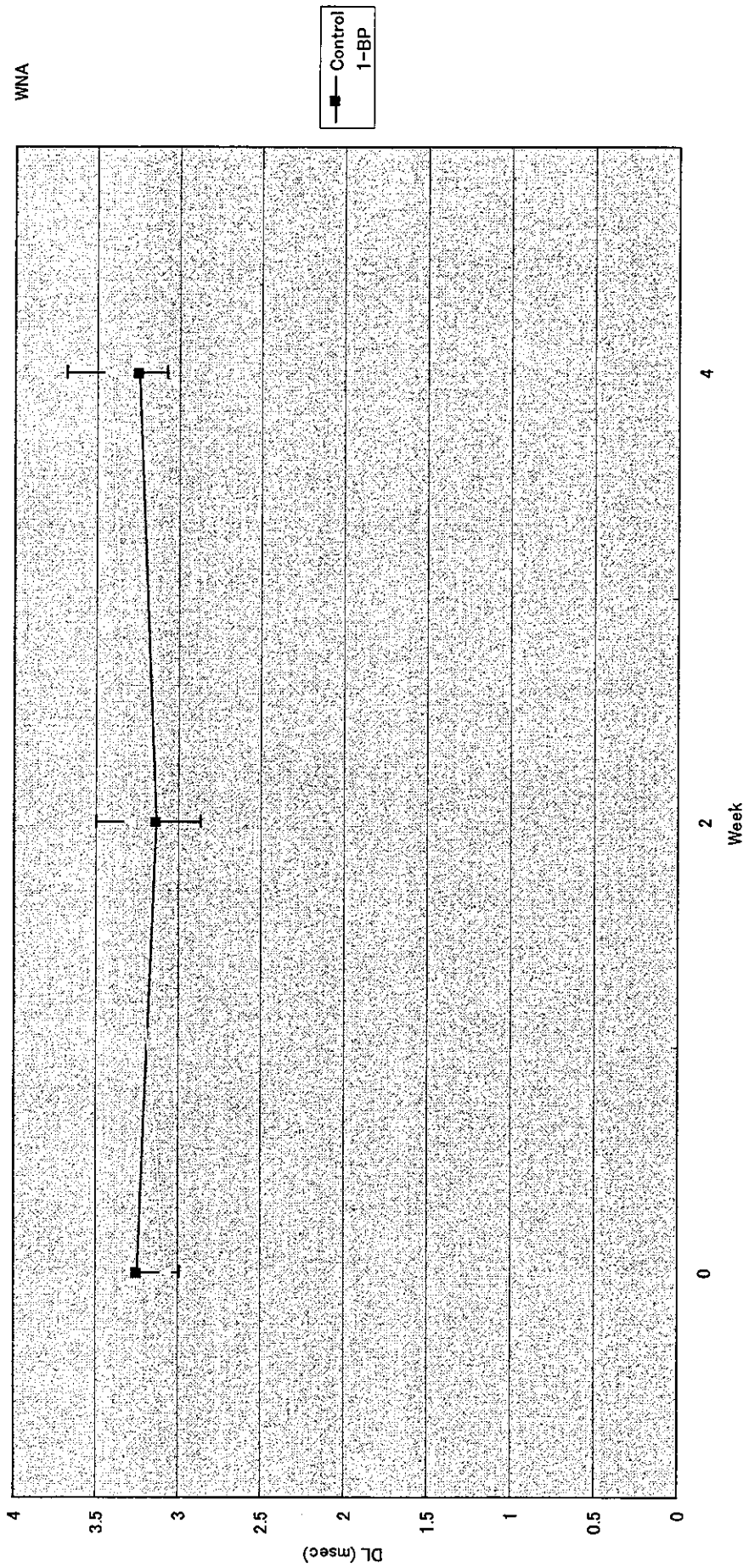


Fig. 6