

を示さなかった。ただし、神経特異蛋白質の減少がただちに神経細胞数の減少を示すわけではない。神経細胞数の変化がなくても、この酵素量の減少は起きうるからである。この結果によって、形態学的変化を起こさないレベル（400ppm 以上）で、大脳皮質の神経細胞に影響を与え、それが機能的にも悪影響を与えている可能性があることが明らかとなった。ヒト症例における頭痛、記憶障害をはじめとする様々な症状が 1-プロモプロパン曝露による中枢神経系への悪影響を基盤として起きていることを今回の実験結果は強く示唆するものである。今回の研究結果は、症例のみの解析では不十分であった曝露と症状との因果関係の解明に大きく貢献したと考えられる。ところで、一般に、中枢神経系において、構造（形態）は生化学指標よりも頑健であり、形態が変化を受けた場合には大きな機能破綻があるとされている。今回の結果においても、生化学的変化が形態学的変化より低いレベルでおきたが、この生化学的変化が中枢神経機能とどのように関係しているかを今後、さらに明らかにしていく必要がある。また、さらに、脳の微小局在における生化学的変化を明らかにし、ヒト症例における様々な中枢神経症状の責任部位との関係を検討する必要がある。

本研究では、クレアチンキナーゼ活性の低下、総グルタチオンの低下、蛋白、非蛋白 SH 基の低下、酸化型グルタチオンの上昇が観察された。クレアチン

キナーゼ活性低下は、アクリルアミドなど既知の神経毒性物質でも知られており、神経毒性のメカニズムを考える上で興味深い。さらに、グルタチオンあるいは SH 基の枯渇と、酸化型グルタチオンの上昇は、酸化ストレスの神経毒性への関与を示唆している。この毒性メカニズムの解明は、リスク評価に有用である。すなわち、後述するように、本研究で同時に行う 1-プロモプロパンによる蛋白付加物、グルタチオン抱合物による内部曝露量が、1-プロモプロパンの SH 基への結合量を反映し、毒性発現とより強く関係した曝露指標と想定できるからである。このことによって、動物からヒトへ外挿する上で有効な、あるいは代謝の個体差を超えた Universal な内部曝露指標を確立することによって、メカニズムを基礎としたリスク評価を可能にするからである。

（内分泌系の解析）InVivo において雄、雌ともに LH,FSH に変化はなかったが、雄においてテストステロンが減少していた。LH、FSH はパルス状の分泌が知られており、今回のように一つの時点での解析ではこのパルス分泌変動が捉えられないため、今回の結果をもって、LH,FSH に変化がないとする結論をつけることは慎重にする必要がある。むしろ 1-プロモプロパンは中枢神経系への影響があることから、LH、FSH 分泌に対して何らかの影響があるとする仮説は依然として有力である。一方、性ステロイドホルモンに対する直接影響の可能性も否定で

きない。今後、精巣あるいは卵巣除去ラットにおける、LH,FSH パルス状分泌に対する 1-ブロモプロパン曝露の影響を解析する必要がある。米国で発見された 3 人の女性労働者のうち、閉経前の女性は 2 人であった。その 2 人とも、一過性の月経不順を呈したが、内分泌系への影響は調べられていなかった。

(生殖系の解析) 雌ラットに 1-ブロモプロパンを曝露した実験では、量依存的な、性周期(発情間期)の延長、最終的には性周期の停止が観察された。さらに、興味深いことに、卵巣の連続切片解析により、始原卵胞にはほとんど影響を与えないのに対し、成長卵胞、ろ胞卵胞を減らすことが明らかとなった。これは、異性体 2-ブロモプロパンが始原卵胞を特異的にアポトーシスさせるのとは対照的に、卵胞の発達を阻害することを示すものである。この量依存的な卵巣における卵胞発達障害は、性周期の変化を完全に説明するものであり、ヒト症例における月経周期異常が 1-ブロモプロパン曝露によって起きたことを強く示唆するものである。また、この結果は、衛生基準設定の基礎資料としても重要である。すなわち、卵巣ろ胞卵胞の減少が 200ppm で起こることが明らかとなった(LOAEL: 最小毒作用量)。

(1 週間曝露による神経、生殖器の標的細胞の検索と影響指標としての検討)

1 週間曝露実験において、末梢神経においては、シュワン細胞細胞質の拡張

などの初期変化が観察されるとともに、早期に神経特異蛋白 γ -Enolase、グルタチオン、クレアチンキナーゼ活性の低下が観察されるとともに、アイソザイム CK-B も低下していた。しかし、グリア特異蛋白である β S100 は変化していなかった。また、精巣においては精細管からの精子放出障害がおきていた。アイソザイム CK-B はグリアに多いと考えられているが、 β S100 ほど特異的ではないとされている。この 1 週間曝露により、中枢神経においては神経細胞に早期の影響があることが示唆された。末梢においては、シュワン細胞の変化が見られたが、これは必ずしも Primary な変化と断定することはできない。というのは、神経線維の切断によって二次的に Schwann 細胞が活性化されることが知られているからである。精巣においては、精祖細胞、精母細胞には影響が観察されなかったが、精子放出障害が早期に現れた。精子放出にはセルトリ細胞が大きく関与していることが形態学的研究により明らかにされており、セルトリ細胞が一つの標的であることが明らかとなった。以上、灌流固定による形態学的方法、酵素抗体による蛋白同定定量は、早期影響を調べる上で有効であることが明らかとなった。

(内部曝露指標としての分子マーカーの検討) 尿中 N-Acetyl-S-propylcysteine が 1-ブロモプロパン曝露に対して量依存的に増加することが明らかとなった。血液グロビン蛋白付加物 S-propylcysteine は、InVivo にお

ける曝露濃度とすぐれた直線的関係を示し、蛋白付加物が1-ブロモプロパン長期曝露指標として有効であることが示唆された。この蛋白付加物は、リスク評価において重要な意味をもつ。なぜならば、1-ブロモプロパンのような有機溶剤は、曝露濃度の変化が作業内容に伴って変化しやすく、短期の曝露評価では、曝露の総量が評価しにくく、そのために、労働者集団での量一反応関係の評価に今まで困難が伴っていたからである。赤血球の末梢血における寿命は2-3ヶ月に及ぶため、グロビン中付加物量を測定することにより、比較的長期の曝露の総量を評価することが可能になるからである。

以上の曝露指標が、1-ブロモプロパンのグルタチオンとの反応物、そしてSH基との反応物であるのに対し、1,2-Propanediolは、P450系の代謝産物であると考えられる。現在、P450による代謝活性化の可能性は毒性との関係では十分解明されていないが、今後の毒性メカニズムの研究によって、1,2-PropanediolがP450系による代謝（活性化）を反映する優れたバイオマーカーとして活用されることが期待できる。

4-HNE(4-Hydroxynonenal)は、脂質由来の過酸化物質であり、この物質そのものが生体内高分子と反応し、毒性を発揮することが知られている。本研究では、この4-HNEの測定法も同時に確立し、1-ブロモプロパンによる酸化ストレス毒性影響を推定する指標と

して開発をすすめた。1-ブロモプロパンによって酸化ストレスが発生することは、12週曝露実験におけるGSSGの増加、Hsp27の増加によって示されている。この指標は、曝露そのものというよりも、毒性発現にいたるプロセスに深く関わる可能性のあるバイオマーカーであり、中間マーカーとして、毒性を予測する役割をもつことが期待できる。

E.結論 ラットを用いた実験の結果は、ヒト症例における中枢神経症状、感覚障害の原因が1-ブロモプロパン曝露によるものであることを強く示唆する。内分泌系の攪乱は存在するが、そのメカニズムは今年度の研究では明らかにされなかった。雌生殖系においては卵胞の発達の障害を引き起こし、異性体2-ブロモプロパンとは違ったメカニズムで毒性を発揮することが明らかとなった。また、卵巣ろ卵胞の減少が200ppmで起こることが明らかとなり(LOAEL:最小毒作用量)、これは衛生基準設定のための科学的基礎となりうる。内部曝露指標である尿中N-Acetyl-S-propylcysteine、血液グロビン中蛋白付加物S-propylcysteineが、曝露を反映するすぐれた指標であることがInVivoで明らかにされ、特に後者は、長期曝露マーカーとして有効であることが明らかとなった。1-ブロモプロパン曝露労働者の症状の解析では、中枢神経系の関与を疑わせる症状の他に粘膜刺激症状も顕著であった。

当初、雄生殖毒性マーカーの探索においては、クレアチンキナーゼ (CK) に我々は注目していた。なぜなら、CK は中枢神経系において、1-ブロモプロパン曝露に対して最も敏感に影響を受けた生化学指標であることが我々の前年度の研究でわかっていたからである (Wang2002,2003)。しかしながら、CKB、CKM は我々の予想に反して優位な変化を見せず、 α -エノラーゼが精巣において有意に増加した。また、 α -エノラーゼはセルトリ細胞に特異的に局在し、EIA 法による α -エノラーゼの増加は、セルトリ細胞における変化を反映していると考えられる。これは、過去の 1-ブロモプロパン曝露による雄生殖器への影響の解析 (Ichihara2000) において、1-ブロモプロパンは精細管からの精子放出を阻害し、これがセルトリ細胞の機能異常を示唆した。今回の精巣におけるセルトリ細胞特異的蛋白 α -エノラーゼの変化は 1-ブロモプロパンのセルトリ細胞への影響と関係があるかもしれない。セルトリ細胞を標的とする化学物質は少なくなく、精巣における α -エノラーゼがセルトリ細胞への影響マーカーとして有用であることが示唆された。

精巣上体においては γ -エノラーゼ、 β -S100 蛋白質が増加していたが、その意義付けはこの研究では明らかにされなかった。

(1-ブロモプロパンが形成する蛋白付加物の解析と CytochromeP450 系代謝物の解析)

1-ブロモプロパン 2 週間曝露により、1-ブロモプロパンはグロビンおよび脊髄から抽出したニューロフィラメント蛋白に、Adduct (付加物) を形成し、Adduct 量は曝露濃度依存的であった。これまで、有機溶剤曝露の長期にわたる曝露量を評価するのは簡単ではなかった。重金属や、ダイオキシンなど、排泄速度が遅い物質では血液中濃度を測定することによって、体内曝露負荷量を知ることができるのに対し、多くの有機溶剤では、未変化体は呼気または尿から排泄を受け、代謝されたものはやはり尿、胆汁などから排泄されるなど、比較的 TurnOver の早いものが多く、長期にわたる曝露負荷を評価することは困難であった。我々は、赤血球グロビン蛋白の付加物測法を確立し、これを長期の内部曝露指標として有効であることを示した。赤血球の Turnover は比較的遅いことが知られており、長期の曝露指標として有効であると考えられる。また血球成分は、多くの血液検査では、血漿分離後廃棄されることが多いため、生体試料を有効に使うという観点からも本法は社会的に受容される可能性が大きいと考えられる。

(CytochromeP450 系代謝物) 平成 15 年度の InVitro の研究では、1-ブロモプロパンの CytochromeP450 系代謝物は多くなく、1-ブロモプロパンの代謝において CytochromeP450 系が大きな役割を果たしていないことが明らかとなった。反対に、1-ブロモプロパンはグルタチオンと反応し、グルタチオン

を枯渇させることを通して様々な毒性を発揮している可能性が示唆された。

(モデル動物を用いた代謝活性化メカニズムの解明)

前記の研究により、1-ブロモプロパンは CytochromeP450 系よりもグルタチオン系によって主に代謝されることがわかったが、代謝活性化の可能性についてはまだ明らかにされていない。Nrf-2 ノックアウトマウスは、グルタチオン系代謝酵素を制御している転写因子を欠損しているため、このマウスを用いることにより 1-ブロモプロパンがグルタチオン抱合を受けることにより活性化するか、否かが明らかになる。平成 15 年度において Wild 型が予期に反して 1-ブロモプロパンに対して強い感受性を持ち、亜急性の曝露により死亡したため、改めて濃度の調節を行った後、再実験をする予定である。

(1-ブロモプロパン使用職場調査) 3 つの工場では 1-ブロモプロパンによる神経影響の有無を調べた。A 工場では曝露評価が行われなかったため、曝露量と影響との関係は不明であるが、B 工場では、100ppm 以下の曝露濃度で明らかな下肢末梢神経の電気生理学的指標の変化はなかった。一方、C 工場では 50ppm 以下の曝露濃度であったが、遠位潜時、感覚神経伝導速度の変化が見られた。B 工場と C 工場との結果は矛盾しているように見えるが、C 工場においては、過去の曝露濃度が高かった(170ppm) 時期があり、

そのころの曝露影響の結果である可能性も否定できない。さらに、C 工場調査における神経行動学的検査結果は、1-ブロモプロパンが中枢神経系にも影響を与えることを示唆している。重心動揺の異常については、一意的な解釈が容易でないが、アメリカの症例において起立、歩行時のよろめきなどが報告されていることから、1-ブロモプロパンによる中枢-末梢神経障害を反映している可能性も否定できない。

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性であるだけでなく、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

α -エノラーゼは精巣においてはセルトリ細胞に特異的に存在し、1-ブロモプロパン曝露によって増加した。 α -エノラーゼはセルトリ細胞を標的とする1-ブロモプロパンの毒性影響を

評価する優れたバイオマーカーであることが示唆された。1-ブロモプロパンは蛋白に共有結合をつくり、ニューロフィラメントとグロビン蛋白中にS-propylcysteineという形の付加物を形成することがわかった。また、この蛋白付加物は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。職場調査では170ppm以下の曝露濃度で下肢の電気生理学的指標、振動覚、ならびに中枢神経系に影響を与えることが示唆された。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。ヒトでは一定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. 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.
- 7) Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama Y, Takeuchi Y. Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology*. 2003; 24: 199-206.
- 8) Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, Kamijima M, Nakajima T, Takeuchi Y. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicological Sciences* 2003; 71: 96-103.
- 9) Nakajima T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G. Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposure: a review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes. *Journal of Occupational Health* 2003; 45: 8-14.
- 10) Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama Y, Sakatani R, Shibata E, Kamijima M, Itohara S, Takeuchi Y. Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days. *Toxicol Sci* 2002; 67: 114-120.

11) Ichihara G, Miller JK, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 2002; 44: 1-7.

12) Nakajima T, Ichihara G, Kamijima M, Itohara S, Aoyama T. Functional activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) by environmental chemicals in relation to their toxicities. *Nagoya J Med Sci* 2002; 65: 85-94.

13) Takagi A, Yamada T, Hayashi K, Nakade Y, Kojima T, Takamatsu J, Shibata E, Ichihara G, Takeuchi Y, Murate T. Involvement of caspase 3 mediated apoptosis in hematopoietic cytotoxicity of metabolites of ethylene glycol monomethyl ether. *Ind Health* 2002; 40: 371-374.

14) 市原 学、竹内康浩 有機溶剤中毒 総合臨牀 2002 ; 5 1 : 768-773.

15) 市原 学、那須民江 毒性学入門 産業衛生学雑誌 2002 ; 44 : 70-71.

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-ブromopropane 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、束村博子、前多敬一郎、那須民江、市原 学 妊娠期、授乳期 1-ブromopropane 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

—ブromopropane と 2-ブromopropane 吸入曝露による、ラット精巣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、稲熊 裕、加藤兼房、那須民江、市原 学 生殖臓器における神経特異蛋白質—1-ブromopropane 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)

12) 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)

13) 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

14) 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)

- 11) 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. 43th annual meeting of Society of Toxicology (2004.3.21-25, Balimore, Maryland, USA)
- 15) Li W., Kitagawa E., Iwahashi H., Wang H., Ichihara S., Ichihara G. Altered gene profiles in rat testes after inhalation exposure to 1-bromopropane and 2-bromopropane. 43th annual meeting of Society of Toxicology (2004.3.21-25, Balimore, Maryland, USA)
- 16) 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. 43th annual meeting of Society of Toxicology (2004.3.21-25, Balimore, Maryland, USA)
- 17) 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. 第2回分子予防環境医学研究会(2003年12月20-21日, 東京)
- 18) Li W., Kitagawa E., Iwahashi H., Wang H., Ichihara S., Ichihara G. Altered gene profiles in rat testes after inhalation exposure to 1-bromopropane and 2-bromopropane. 第2回分子予防環境医学研究会(2003年12月20-21日, 東京)
- 19) 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. 第2回分子予防環境医学研究会(2003年12月20-21日, 東京)
- 20) Li W., Kitagawa E., Iwahashi H., Wang H., Ichihara S., Ichihara G. Altered gene profiles in rat testes after inhalation exposure to 1-bromopropane and 2-bromopropane. 第6回日本内分泌攪乱化学物質学会(2003年12月2,3日, 仙台)
- 21) 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. 第6回日本内分泌攪乱化学物質学会(2003年12月2,3日, 仙台)
- 22) 市原 学、竹田泰史、古橋功一、

- 野見山哲生、宮内博幸、竹内康浩、上島通浩、那須民江、中野 功 有機溶剤曝露と関連した好酸球増加を伴う肝臓障害 第31回有機溶剤中毒研究会、2003年10月10, 11日, 佐賀)
- 23) 市原 学, Amarnath K., Amarnath V., Valentine H.I., Li W., Wang H., Valentine W.M. 1-ブロモプロパン曝露ラットにおける Protein adduct の検出とその長期内部曝露マーカーとしての可能性の検討 第31回有機溶剤中毒研究会 (2003年10月10, 11日, 佐賀)
- 24) 李 衛華、北河恵美子、岩橋 均、王 海蘭、市原 学 cDNA マイクロアレイを用いた1-ブロモプロパン、2-ブロモプロパンの生体影響の検討 第31回有機溶剤中毒研究会 (2003年10月10, 11日, 佐賀)
- 25) 伊藤由起、市原 学、王 海蘭、日高 渉、那須民江 GC-MS を用いた高感度かつ選択的な MEHP (Monoethylhexylphthalate) 定量法の確立 第31回有機溶剤中毒研究会(2003年10月10, 11日, 佐賀)
- 26) 上島通浩、黄 漢林、王 海蘭、李 来玉、酒井 潔、柴田英治、黄 先青、梁 冰、陳 嘉斌、土山ふみ、久永直見、市原 学、竹内康浩、那須民江 トリクロロエチレン使用職場で発生する全身性皮膚障害・肝障害——作業者の使用溶剤と個人曝露濃度——
- 第31回有機溶剤中毒研究会(2003年10月10, 11日, 佐賀)
- 27) 市原 学、糸原誠一郎、王 海蘭、那須民江、竹内康浩、李 衛華、丁 訓誠、彭四盟、Amarnath K., Amarnath V., Valentine H.I., Li W., Wang H., Valentine W.M. 1-ブロモプロパンに曝露されたラットおよびヒトの尿中 N-acetyl-S-propyl cysteine 第76回日本産業衛生学会 (2003年4月、山口)
- 28) 山田哲也、市原 学、王 海蘭、兪 小忠、前多敬一郎、束村博子、上島通浩、那須民江、竹内康浩 1-ブロモプロパン曝露はラット卵巣における卵胞発達を阻害する。第76回日本産業衛生学会 (2003年4月、山口)
- 29) 王 海蘭、黄 漢林、上島通浩、李 来玉、柴田英治、林 炳傑、梁 冰、黄 先青、久永直見、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1報：患者発生作業状況の調査 第76回日本産業衛生学会 (2003年4月、山口)
- 30) 上島通浩、黄 漢林、王 海蘭、李 来玉、柴田英治、林 炳傑、梁 冰、黄 先青、久永直見、陳 嘉斌、酒井潔、黄 健勲、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：作業中の自覚症状と尿中代謝物量 第76回日本産業衛生学会(2003

年4月、山口)

31) Ichihara G, Li Weihua, Shibata E, Ding X, Kamijima M, Wang H, Liang Y, Simeng P, Itohara S, Fan Q, Zhang Y, Zhong E, Wu X, Tsukahara T, Yamada T, Valentine WM, Takeuchi Y. Neurological abnormality in workers exposed to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting solvents. The 8th International Symposium on Neurobehavioral and Effectss in Occupational and Environmental Health, June 23-26, 2002, Brescia, Italy

32) Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda KI, Tsukamura H, Kamijima M, Nakajama T, Takeuchi Y. Exposure to 1-bromopropane disrupts development of ovarian follicles in adult rats The 42nd Annual Meeting of Society of Toxicology, March 9-13, 2003, Salt Lake City, USA

33) 市原 学、Kalyani Amarnath, Venkataraman Amarnath, Holly Valentine, William M. Valentine 1-ブロモプロパン曝露指標としての尿中 N-acetyl-S-propylcysteine. 有機溶剤中毒研究会 10月11-12日、下津井

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
Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, Kamijima M,	Exposure to 1-bromopropane caused ovarian dysfunction in rats.	Toxicol Sci	71	96-103	2003

Nakajima T, Takeuchi Y					
Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama, Y. Takeuchi Y	Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane.	Neurotoxicology	24	199-206	2003
Nakajima T, Yamanoshita, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G	Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposure: A review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes.	J Occup Health	45	8-14	2003
Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama Y, Sakatani R, Shibata E, Kamijima M, Itohara S, Takeuchi Y	Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days.	Toxicol Sci	67	114-120	2002
Ichihara G, Miller JK, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y	Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane.	J Occup Health	44	1-7	2002
Nakajima T, Ichihara G,	Functional activation of peroxisome	Nagoya J Med Sci	65	85-94	2002

Kamijima M, Itohara S, Aoyama T	proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) by environmental chemicals in relation to their toxicities.				
Nakajima T, Yamanoshita, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G	Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposure: A review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes.	J Occup Health	45	8-14	2002
Takagi A, Yamada T, Hayashi K, Nakade Y, Kojima T, Takamatsu J, Shibata E, Ichihara G, Takeuchi Y, Murate T	Involvement of caspase 3 mediated apoptosis in hematopoietic cytotoxicity of metabolites of ethylene glycol monomethyl ether.	Ind Health	40	371-374	2002
市原 学、竹 内康浩	有機溶剤中毒	総合臨牀	51	768-773	2002
市原 学、那 須民江	毒性学入門	産業衛生学雑 誌	44	70-71	2002







