

表-3 カルキ臭に関するアンケート集計結果

県No	県	はい	いいえ	未回答	合計	地域名	はい	いいえ	回答合計	未回答	合計
1	北海道	5	8	1	14	北海道	5	8	13	1	14
2	青森県	2			2	東北	7	6	13	3	16
3	岩手県	1			1	東北					
4	宮城県		3	2	5	東北					
5	秋田県		1		1	東北					
6	山形県	1	1		2	東北					
7	福島県	3	1	1	5	東北					
8	茨城県	2	3	11	16	関東	27	8	35	31	66
9	栃木県	1			1	関東					
10	群馬県	2	1		3	関東					
11	埼玉県	10	1	9	20	関東					
12	千葉県	9	3	10	22	関東					
13	東京都	1			1	関東					
14	神奈川県	2		1	3	関東					
15	新潟県	5	2	1	8	中部	12	6	18	3	21
17	石川県	1		2	3	中部					
18	福井県	1			1	中部					
19	山梨県		1		1	中部					
20	長野県	1	3		4	中部					
23	愛知県	4			4	中部					
24	三重県	1			1	近畿	28	11	39	4	43
26	京都府	3	4		7	近畿					
27	大阪府	11	3	1	15	近畿					
28	兵庫県	8	1		9	近畿					
29	奈良県	5	2	3	10	近畿					
30	和歌山県		1		1	近畿					
33	岡山県	1	1		2	中国	4	2	6	0	6
34	広島県	2			2	中国					
35	山口県	1	1		2	中国					
36	徳島県	1			1	四国	2	1	3	0	3
38	愛媛県	1			1	四国					
39	高知県		1		1	四国					
40	福岡県	6		3	9	九州	10	0	10	5	15
41	佐賀県	2			2	九州					
45	宮崎県	1			1	九州					
46	鹿児島県	1		1	2	九州					
47	沖縄県			1	1	九州					
合計		95	42	47	184		95	42	137	47	184

(はい):カルキ臭が発生している、又は、カルキ臭による苦情を受けたことがある。

(いいえ):カルキ臭は発生していない、及び、カルキ臭による苦情は受けていない。

ラルウォーターにトリクロラミンを加えた供試水 2 種類 (トリクロラミン濃度は 0.01 及び 0.03mg/l) を調製し、イベント来場者においてにおいを嗅いでもらったところ、トリクロラミン濃度 0.01mg/l で 76%の人が、0.03mg/L で 90%の人がにおいを感じるとの調査結果が得られている。

3. 3 トリクロラミンの生成抑制手法に関する検討

トリクロラミンは原水中のアンモニア態窒素と塩素とが反応して生成することから、東京都水道局の 5 浄水場の通常処理 (凝集沈澱 + 急速砂ろ過) 系において、原水アンモニア態窒素濃度と浄

水トリクロラミン濃度との関係につき検討したが、両者の間に明確な関係は認められなかった。

一方、前塩素添加率/原水アンモニア態窒素濃度比と浄水トリクロラミン濃度との関係から、前塩素添加率/原水アンモニア態窒素濃度比を高くして十分な前塩素処理を行うことにより、トリクロラミンの生成が抑制されることが示された。しかし、別に行った実験から、アンモニア態窒素を含む水に、ブレイクポイントに相当する量よりも多い量の塩素を一度に添加すると、図-6 に示すようにトリクロラミンが生成することが明らかである。したがって、トリクロラミンの生成を

抑制するためには、まずブレイクポイントまで前塩素を注入してアンモニア態窒素を除去し、その後改めて塩素を注入する二段塩素処理を行うことが有効であると考えられる。

業体のうち特に東京都と神戸市においては、導入試行の範囲を超えて、すでに独自の「水安全計画」を策定して実務に取り入れつつある。また、大阪市においても、すでにその「平成 18 年度大阪市水道・水質管理計画」において、「水安全計画」

表-4 クロラミン類の官能試験に用いた供試水
(濃度の単位はmg/l)

供試水	pH	NH ₃ -N	Cl注入率	Cl/NH ₃	遊離塩素	モノクロミン	ジクロミン	トリクロミン
A	無調整	0	0.50		0.53	0.00	0.00	0.00
B	7.4	0.5	1.00	2.0	0.00	0.94	0.08	0.00
C	6.6	0.5	4.00	8.0	0.00	0.38	0.86	0.00
D	6.6	0.5	5.00	10.0	0.42	0.01	0.00	0.33
E	6.6	0.5	5.00	10.0	0.00	0.01	0.29	0.00

※供試水Eは、Dをアスコルビン酸で脱塩したもの。

表-5 官能試験結果

供試水	×	△	○	◎	異臭有/全体
A	7	5	3	0	0.53
B	9	3	3	0	0.40
C	6	2	7	0	0.60
D	0	0	4	11	1.00
E	13	1	1	0	0.13

注) ×:におわない △:少しにおう ○:におう ◎:強烈におおう

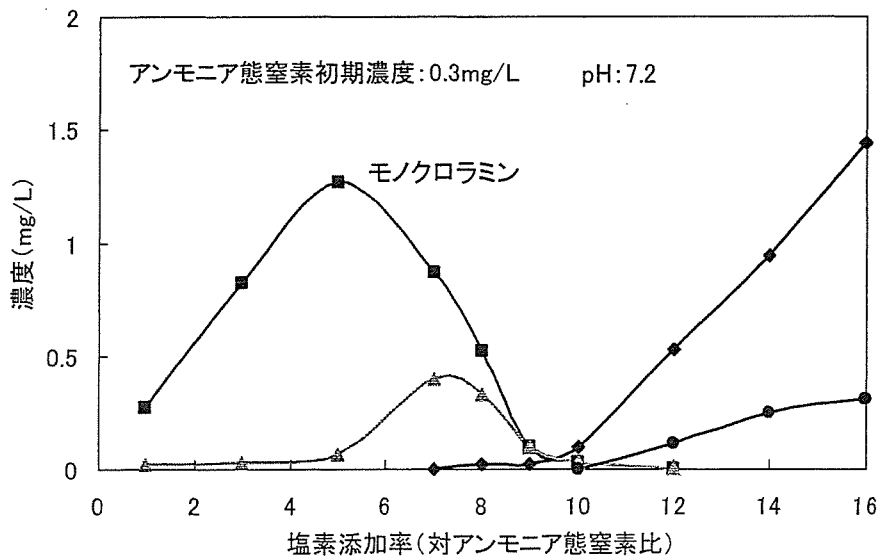


図-6 塩素添加率と形態別残留塩素濃度との関係

D. 結論

WHO が推奨する「水安全計画」は、今後のわが国の水道水質管理において大いに参考とすべきである。ケーススタディーを実施した5水道事

の考え方を実質的に取り入れている。本研究では、上記のほか横浜市や大阪府を含めたケーススタディーの成果を踏まえて、都市水道における「水安全計画」導入のためのガイドンスを取りまとめ

た。このガイダンスは、今後わが国において「水安全計画」策定のための指針につき検討する際に、大いに役立つものと期待される。

給水栓水の鉛については、東京都が設置している調査用鉛管を用いた実験により、他の条件が同じであれば、15分滞留水は流水の2倍程度の高い濃度となることが示された。このほか、15分滞留水の場合には、鉛管延長が長いほど、また、水温が高いほど鉛濃度が高くなる傾向があることも認められた。しかし、定期水質検査などにおいてはこれらのことは必ずしも明確でなく、また、水質検査試料の採取方法が流水から15分滞留水に変更された平成16年度以降に、鉛濃度測定値の基準超過が特に際だっているわけでもなかった。アンケート調査の結果によれば、水道事業者では、定期水質検査地点を選ぶ際に鉛管を使用している箇所を避けたり、15分滞留水でなく流水を採取したりしている傾向が伺われた。このことが上記のようなことと関係していると推察される。今後は、このようなことがないように指導の徹底を図るとともに、鉛給水管の布設替えをより積極的に推進することが必要である。また、試料採取方法として、15分滞留水を採取する方法に関して特に不都合な点はなく、十分に適切であると考えられる。

水道水のカルキ臭の主な原因物質は、塩素とアンモニアの反応によって生成されるトリクロラミンであることが明らかとなった。トリクロラミンは、モノクロラミン及びジクロラミンとともにこの反応の中間生成物であり、アンモニアなどが

原水中に存在することのほか、温度や塩素の添加率と添加方法などが、その主な生成要因ではないかと推定される。トリクロラミンの生成を抑制するためには、経験的な知見として、まずブレイクポイントまで前塩素を注入してアンモニアを除去し、その後で改めて塩素を注入する二段塩素処理が有効であると考えられる。

E. 参考文献

- 1) World Health Organization(2004) Guidelines for Drinking-water Quality(3rd Edition) Vol.1.
- 2) 日本水道協会(2006) 平成17年度水安全計画策定ガイドライン作成調査報告書(ケーススタディ)、平成18年3月。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1) Shoichi Kunikane(2007) Application of “Water Safety Plan” to drinking water quality management in Japan. Proceedings of the Japan-U.S. Governmental Conference on Drinking Water Quality Management and Wastewater Control, Okinawa, January 2007.

厚生労働科学研究費助成金（地球健康危機管理研究事業）

分担研究報告書

最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究

—リスク評価分科会—

分担研究者 江馬 眞 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 室長
分担研究者 長谷川 隆一 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部 部長
分担研究者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官

研究の要旨

平成 15 年の水質基準改定以後、食品安全委員会で実施された評価の状況や WHO での逐次改訂作業（ローリングリビジョン）を考慮しつつ、最新の毒性情報や評価手法に関する情報の収集及び整理を行い、健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行った。本年度は、食品安全委員会において清涼飲料水に係る化学物質の健康影響評価が行われている 9 物質について最新の評価結果と想定される基準値と平成 15 年度改訂基準値の比較検討を行うとともに、近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されているヘキサブロモシクロドデカン（HBCD）及びテトラブロモビスフェノール A（TBBPA）の毒性情報収集及び整理を行った。さらに、近年注目されている乳幼児や子供への健康影響を考慮に入れた新たな安全性評価手法を検討するために、18 種の化学物質を対象として実施した新生児試験の結果を現行の若齢ラットを用いた毒性試験結果と比較検討し、新生児の感受性を解析した。その結果、食品安全委員会で評価が行われた 9 物質のうち、1,1-ジクロロエチレン、ジクロロアセトニトリル及び抱水クロラールについては評価が大きく変わっていたものの、それ以外の 6 物質については平成 15 年改訂時の評価との違いはほとんど認められなかった。HBCD 及び TBBPA については比較的多くの毒性情報を入手することが出来た。HBCD については肝臓及び甲状腺への影響が報告されており、最近報告された 28 日間反復投与試験では甲状腺重量の変化をもとに BMDL は 1.6 mg/kg/day とされた。一方、TBBPA の 28 日/90 日間反復投与試験では 1000 mg/kg/day 投与によっても明確な有害影響は観察されていない。両物質共に胎児毒性/催奇形性は認められていないが、最近、神経発達への影響を示唆する変化が報告されている。新生児及び若齢ラットの感受性比較では、対象とした 18 物質のうちおよそ 2/3 の物質については、新生児ラットが若齢ラットよりも明らかに高い感受性（新生児ラットで 2 倍から最大 8 倍の感受性）を示し、残りの物質については、同等の感受性、もしくは新生児ラットの方が低い感受性（0.1 から 2 倍未満）を示すことが明らかとなった。

A. 研究目的

我が国では、平成15年に水道水質基準の改訂が行われたが、その後も、食品安全委員会での清涼飲料水規格基準の改正など、水質基準項目に相当する化学物質の健康影響評価が行われている。WHOでも、飲料水水質ガイドライン第3版の刊行(2003年)以後、いくつかの物質について逐次改訂作業(ローリングレビュー)を行っている。本研究では、これらの評価情報を基本として、さらなる最新知見の収集及び整理を行い、水道水質基準策定の観点から必要なリスク評価手法の検証を試みる。また、社会的に問題となっている内分泌攪乱物質や環境汚染が問題となっている物質について、毒性情報などを収集し、水質基準策定への適用性を検討する。さらに、近年、化学物質のリスク評価として注目されている乳幼児や子供への健康影響を考慮に入れた新たな水道水質リスク評価手法の適用性に関する研究を行う。

B. 研究方法

平成18年度は、食品安全委員会において清涼飲料水に係る化学物質の健康影響評価として審議されている物質のうち、平成19年2月現在で意見募集の行われている9物質(1,4-ジオキサン、1,1-ジクロロエチレン、四塩化炭素、シス/トランス-1,2-ジクロロエチレン、塩素酸、ジクロロアセトニトリル、抱水クロール、塩素(残留塩素))について、最新の評価結果と想定される基準値と平成15年度改訂基準値の比較検討を行った。

また、近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されている臭素化難燃剤のうち、ヘキサブromシクロデカン及びテトラブromビスフェノールAについて、毒性情報の収集及び整理を行い、水質基準策定への適用性を検討した。

さらに、子供及び乳幼児への環境化学物質によるリスク評価に関する観点から、18物質(4-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、3-アミノフェノール、2-

クロロフェノール、4-クロロフェノール、2-*tert*-ブチルフェノール、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール、3-メチルフェノール、3-エチルフェノール、4-エチルフェノール、*p*-(*a,a*-ジメチルベンジル)フェノール、1,3,5-トリヒドロキシベンゼン、2,4,6-トリニトロフェノール、(ヒドロキシフェニル)メチルフェノール、トリチルクロライド、1,3-ジブromプロパン、1,1,2,2-テトラブromエタン、テトラブromビスフェノールA)について実施した新生児試験(生後4日から21日まで投与)と現行の毒性試験(若齢試験:5~6週齢より28日間投与)の結果を比較評価しながら、今後の乳幼児や子供への健康影響を考慮に入れたリスク評価の適用性について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されたデータにもとづいた調査及び評価作業による研究成果であり、倫理面での問題はない。調査に用いた新生児試験や現行の28日間毒性試験は、当該施設の動物実験に関する指針に基づいて行われたものである。

C. 研究結果

(1)平成18年度に食品安全委員会において評価された9物質の検討

●1,4-ジオキサン

食品安全委員会の評価では、1,4-ジオキサンは、ラットの2年間飲水投与試験における肝臓での過形成の増加、及び肝腫瘍の増加に基づくNOAEL: 16 mg/kg に対してUF: 1000(種差、個体差、毒性の重篤性※:各10; ※TDI設定の根拠としたNOAELのエンドポイントが肝腫瘍であること、その他鼻腔扁平上皮がんや胆管腺種などの腫瘍誘発が認められることから、発がん性を考慮して不確実係数を採用している)を適用してTDI: 16 µg/kgが提案されている。これは、TDIに対する寄与率を10%としたときに、健康影響評価値として40 µg/Lが算出されることになると想定される。一方、平成15年度改訂における評価では、ラットの肝細胞腫瘍の増加に線形マルチステージモデルを適用して求められる 10^5 リスクに相当

する濃度として0.054mg/Lが求められており、健康評価値としては50 µg/Lが算出されている。2005年のWHOの水質ガイドライン評価では、上記の両方のアプローチを行って同等であると評価して、基準値(50 µg/L)が提案されている。遺伝毒性の評価は異なることはなったが、結果的には、評価値としてはほぼ同様であることが示された。

●1,1-ジクロロエチレン

食品安全委員会の評価では、1,1-ジクロロエチレンは、ラット肝臓のごくわずかな肝小葉中心性の脂肪変性(Quast et al. 1983)を根拠にTDIを設定した。この影響に対してはNOAELは求められておらず10%ベンチマークドースとしてBMDL₁₀:4.6 mg/kgが求められている。この値にUF:100(種差、個体差:各10)を適用してTDIとして、50 µg/kgが提案されている。発がん性については、経口投与では発がん性物質であることを示す証拠が得られていないことなどを理由に発がん性の可能性は考慮しないこととされた。一方、平成15年度改訂における評価では、同じ肝臓の組織変化(Questら1983)を根拠にLOAEL:9mg/kgからUF:1000(種差:10 固体:10に加えて、LOAELの使用と最小の肝組織変化及び吸入暴露での発がん性について:10)を適用してTDIとして9 µg/kgが算定されている。TDIの寄与率を10%とし、健康評価値としては、20 µg/Lが算定されているが、食品安全委員会の提案TDIに基づけば、評価値は140 µg/Lと7倍高い値となることが想定される。

●四塩化炭素

食品安全委員会の評価では、四塩化炭素は雄ラット12週間経口投与試験における肝毒性(血清酵素の増加、病理組織学的変化)を根拠にしたNOAEL:0.71mg/kgに、UF:1000(種差、個体差、短期試験:各10)を適用して、TDIとして0.71 µg/kgが提案されている。肝腫瘍を誘発する用量は肝毒性を誘発する用量より高いため、不確実係数として採用する必要がないと判断された。平成15年度改訂における評価でもほぼ同様の評価で、同じTDI値が算定されており、算出される健康影響評価値も同じ値(2 µg/L)に

なると考えられる。

●シス/トランス-1,2-ジクロロエチレン

食品安全委員会の評価では、シス/トランス-1,2-ジクロロエチレンは、マウス90日間飲水投与試験での雄の血清ALP増加と雌の胸腺相対重量減少を根拠にNOAEL:17 mg/kgに、UF:1000(種差、個体差、短期試験:各10)を適用して、TDIとして17 µg/kgが提案されている。平成15年度改訂における評価でも同様の評価と同じTDI値が導かれているが、シス体及びトランス体は各に対して、TDI値と評価値が設定されている。しかし、食品安全委員会の評価では特にシス体において、有用なデータが限られていることから、TDIは、WHO第3版と同様に、シス体とトランス体の和で、算出することとされており、導かれる健康影響評価値(40 µg/L)も、シス体とトランス体の和で示されることになると考えられる。

●塩素酸

食品安全委員会の評価では、塩素酸はラット90日間飲水投与試験での甲状腺コロイドの枯渇を根拠にしたNOAEL:30mg/kgに、UF:1000(種差、個体差、短期試験:各10)を適用して、TDIとして30 µg/kgが提案されている。これは、ヒトにおけるNOAEL:0.036 mg/kg 体重/日によって支持されていることとされた。平成15年度改訂における評価でもほぼ同様の評価で、同じTDI値が算定されており、算出される健康影響評価値も同じ値(600 µg/L; 寄与率80%)になると考えられる。

●ジクロロアセトニトリル

食品安全委員会の評価では、ジクロロアセトニトリルは、ラット90日間強制経口投与試験での相対肝重量の増加を根拠にLOAEL:8 mg/kgにUF:3000(種差、個体差、短期試験:各10、NOAELに近いLOAELとして3)を適用してTDIとして2.71 µg/kgが提案されている。NOAELに近いLOAELとして3に関しては、TDI設定の根拠とした相対肝重量の増加は、8 mg/kg 体重/日投与群において、11-7%と軽い影響であることから、NOAELに近いLOAELと判断し、不

確実係数は3とした。平成15年度改訂における評価では、この影響は相対肝臓重量増加のみが認められただけなのでNOAELと判定し、不確実係数としてUF:1000(種差、個体差、短期試験:各10)を適用しており、TDIとしてはこれより3倍高い8 µg/kgが算定された。従って、消毒副生成物であることよりTDIの寄与率を20%としたときの健康影響評価値は、食品安全委員会の評価に従うと、平成15年度改訂時の40 µg/Lより約3倍低い、14 µg/Lになると考えられる。

●抱水クロラール

食品安全委員会の評価では、抱水クロラールは、雄マウスを用いた2年間の飲水投与試験における肝臓腫瘍の発生頻度と発生数の増加を根拠にNOAEL:13.5 mg/kgに、UF:3000(種差、個体差、LOAELの使用:各10、毒性の重篤性:3)を適用して、TDIとして4.5 µg/kgが提案されている。毒性の重篤性としての3に関しては、TDI設定の根拠としたLOAELのエンドポイントが肝臓腫瘍であることから、発がん性を考慮して不確実係数:3を採用している。平成15年度改訂における評価では、マウス90日間飲水投与試験での肝臓腫瘍LOAEL:16 mg/kgに、UF:3000(種差、個体差:各10、短期試験であること及びLOAELの使用:30)を適用してTDIとして5.3 µg/kgが算定されている。採用したエンドポイントは異なるが、結果的には、TDI値に大きな違いはなかった。消毒副生成物であることによる寄与率20%を適用したときの健康影響評価値も、平成15年改定時の30 µg/L(26.5 µg/Lを丸めた数字)に対して、食品安全委員会の評価に基づくと、23 µg/Lと少し低い値となると考えられる。

●塩素

食品安全委員会の評価では、塩素は、ラットの2年間飲水投与試験(0、70、140、275 mg/L)により、体重あるいは生存率への有意な影響及び非腫瘍性病変は認められなかったことにより、最高用量群がNOAEL:13.6mg/kgと評価され、UF:100(種差、個体差:各10)を適用することによりTDIとして136 µg/kg

が提案されている。15年度改訂における評価でも同様の評価が行われているが、TDI値は150 µg/kgと算定されている。この僅かな違いは、飲水投与濃度の体重あたりの摂取量へに換算法の違いが反映されただけで実質的には、健康影響評価値(5mg/L)には違いはないと考えられる。なお、水道水における塩素の場合は、衛生上の措置として残留塩素を保持することが規定されていることに加え、おいしい水の観点から、目標値1.0 mg/kg程度にすることが示されている点から、基準値等への影響も全くないといえる。

(2)臭素化難燃剤(ヘキサブromシクロデカン及びテトラブromビスフェノールA)の毒性情報

●ヘキサブromシクロデカン(HBCD)

急性毒性

CDラットにおいて、10000 mg/kgの単回強制経口投与により、活動低下、眼瞼下垂、角膜混濁及び下痢が、また、202140 mg/m³への4時間吸入暴露により、洗顔行動時の活動亢進及び軽度の呼吸困難が観察されたが、死亡は認められなかったことが報告されている(US EPA/OTS 1990a)。New Zealand whiteウサギの皮膚に8000 mg/kgを24時間閉塞適用した試験では、投与による影響は認められなかった(US EPA/OTS 1994)。

反復投与毒性

CD(SD)BRラットに125、350、1000 mg/kg/dayを28日間強制経口投与した試験において、350 mg/kg以上の投与群で血中総タンパク及びコレステロールの増加が、1000 mg/kg投与群で血中グロブリン、グルコース及びカルシウムの増加が報告されている(US EPA/OTS 1997b, 1997c)。1000 mg/kg投与群では、活性化部分トロンボプラスチン時間の増加も認められた。さらに、すべての投与群で相対肝臓重量の増加が認められたが、肝臓の病理組織に影響はみられなかった。甲状腺の病理組織学的検査では、すべての投与群でコロイド消失が認められ、雄の最高投与群ではその重篤度がやや増加した(US EPA/OTS 1998a, 1998b)。

最近、EUの難燃剤の内分泌かく乱作用の総合的リスクアセスメント計画 (FIRE project) によって実施された試験では、Wistar ラットに0.3-200 mg/kg/day を28-33日間反復強制経口投与し、各エンドポイントについてBMDが算出された (van der Ven et al. 2006a)。血液生化学検査では、グルコースの低下、総タンパク及びアルブミンの増加が認められた。剖検時には、胸腺重量の低下、下垂体、甲状腺及び肝臓重量の増加が認められ、甲状腺では、濾胞細胞の高さの増加、核サイズの増加、空胞化及び濾胞サイズの低下が観察された。さらに、甲状腺ホルモン系への影響として、血中T₄レベルの低下、下垂体のTSH免疫染色の増加、肝臓のT4-UGT活性の増加が認められた。Overall BMDLは、甲状腺重量への影響をもとに1.6 mg/kg/day と結論されている。

SDラットに1.0, 2.5, 5.0%のHBCDを含む餌を28日間与えた試験では、2.5%以上の投与群で状態不良、脱毛、歩行踴踉、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた (US EPA/OTS 1990g, 1990h)。すべての投与群で相対肝重量の増加が認められたが、肝臓の病理組織に変化は認められなかった。1.0及び2.5%投与群では甲状腺でmicrofollicular hyperplasia 及び上皮の活性化が認められ、5.0%群では腺腫様増殖及び上皮の活性化を伴う著しい甲状腺肥大が認められた。さらに、5.0%投与群では卵巣で卵胞及び成熟卵胞の減少が観察された。1.0, 2.5, 5.0%投与群のHBCD摂取量はそれぞれ940, 2410, 4820 mg/kg bw/day と算出されている (American Chemistry Council 2001)。

CD (SD)IGS BR ラットに100, 300, 1000 mg/kg/day を90日間強制経口投与した結果、血中アルブミン及び総タンパクの増加 (すべての投与群)、グロブリン及びカルシウムの増加 (300mg/kg以上)及びGGTの増加 (1000 mg/kg)が認められた (WIL Research Laboratories, Inc. 2001)。さらに、すべての投与群で血中T₄レベルの低下が認められた。剖検時には、すべての投与群で相対肝重量の増加、さらに、1000 mg/kg 投与群では相対前立腺重量の増加が認められた。病理組織学検査では、すべて

の投与群で肝細胞空胞化の発現率及び重篤度の増加、1000 mg/kg 投与群で小葉中心性肝細胞肥大、また、300及び1000 mg/kg 投与群で甲状腺濾胞肥大の発現率の増加が観察された。

SDラットに0.16, 0.32, 0.64, 1.28%のHBCDを含む餌を90日間与えた結果、1.28%投与群では、雄1/30例が死亡し、さらに雄では体重の低値が認められた (US EPA/OTS 1990h, 1990i)。投与終了時にはすべての投与群で相対肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査ではすべての群の肝臓に脂肪顕出が観察され、0.32%以上の投与群でその頻度及び重篤度が明らかに高かった。0.16, 0.32, 0.64, 1.28%投与群のHBCD摂取量は、それぞれ120, 240, 470, 950 mg/kg bw/day と報告された (American Chemistry Council 2001)。

遺伝毒性

S. typhimurium を用いた復帰突然変異試験 (US EPA/OTS 1990b)、ヒトの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (US EPA/OTS 1996b, 1997a)及びマウスを用いたin vivo小核試験 (BASF Aktiengesellschaft 2000)において、陰性の結果が得られている。一方、Sp5及びSPD8細胞株を用いた組換え試験において、最高濃度群 (20 µg/mL)で復帰変異の頻度が1.9-2.2倍に増加したとの報告がある (Helleday et al. 1999)。この試験では、最高濃度群においてSp5細胞では43%の、また、SPD8細胞では81%の細胞増殖阻害が認められた。

発がん性

B₆C₃F₁マウスに100, 1000, 10000 ppmのHBCDを含む餌を18ヶ月間与えた試験において、肝細胞癌、胆癌、肺腺腫、白血病などの腫瘍性病変が認められたが、いずれの変化についてもその発現頻度に用量相関性が認められなかったことから、著者らはHBCDに発がん性はないと結論している (黒川ら 1996)。

生殖毒性

HBCDの生殖毒性に関する報告はない。

発生毒性

CD(SD)IGS BR ラットの妊娠6~19日に強制経口投与を行った試験 (250, 500, 1000 mg/kg/day)では、

母毒性及び胎児毒性ともに認められなかったことが報告されている (WIL Research Laboratories, Inc. 1999)。同様に、Wistar ラットの妊娠 0~20 日に HBCD を含む餌を与えた発生毒性試験 (総摂取量: 130, 1280, 12000 mg/kg bw) においても、母動物では摂餌量の低下及び肝重量の増加が認められたものの、胎児毒性は認められていない (村井ら 1985)。この試験では、一部の母動物を自然分娩させ、児の観察を 7 週齢時まで行ったが、HBCD 投与による影響は見られなかった。

最近、Eriksson ら (2006) は、生後 10 日の NMRI マウスに 0.9 及び 13.5 mg/kg を単回強制経口投与し、3 ヶ月齢時に神経発達への影響を調査した。その結果、自発運動試験では、両投与群で歩行運動及び立ち上がり運動の低下、さらに、高用量群では総活動量の低下及び馴化能の低下が明らかになった。Morris 水迷路試験では高用量群で学習記憶能力への影響が認められた。

●テトラプロモビスフェノール A (TBBPA)

急性毒性

CD(SD)IGS ラットに 2000 mg/kg を単回強制経口投与した結果、死亡は認められず、一般状態、体重及び剖検所見にも異常はみられなかった (MHLW 2001)。Wistar ラット、NMDI マウス及びモルモットを 0.5 mg/L に 8 時間全身暴露させた試験においても、局所及び全身症状は認められていない (International Bio-Research, Inc. 1967a)。New Zealand ウサギの皮膚に 2000 mg/kg を 24 時間閉塞塗布した試験では、1/10 例に軽度の紅斑及び浮腫が認められたものの、その他に影響は認められなかった (Pharmakon Laboratories 1981a)。

反復投与毒性

CD(SD)IGS ラットを用いた 28 日間強制経口投与試験では、最高用量である 1000 mg/kg/day の投与によっても影響はみられなかった (MHLW 2001)。ラットに 1, 10, 100, 1000 ppm の TBBPA を含む餌を 28 日間与えた試験においても投与に関連した変化は認められていない (各投与群における TBBPA 摂取量はそれぞれ約 0.07, 0.7~0.8, 7.2~7.4, 72~75

mg/kg bw/day) (International Research and Development Corporation 1972)。

CD(SD)IGS BR ラットに 100, 300, 1000 mg/kg/day を 90 日間反復強制経口投与した結果、300 mg/kg 以上の投与群で血中総ビリルビンの増加、1000 mg/kg 投与群で血中 ALP の増加及び血小板数の低下が認められた (MPI Research 2002a)。さらに、すべての投与群で血清 T₄ レベルの低下が認められた。SD ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験 (TBBPA: 0.3, 3, 30, 100 mg/kg bw/day) では、100 mg/kg bw 投与群において血球容積の軽度の低下が認められたものの、その他に影響は認められなかった (The Dow Chemical Company 1975)。

B₆C₃F₁ マウスに 500, 4900, 15600, 50000 mg/kg の TBBPA を含む餌を 3 ヶ月間与えた結果、15600 mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制が認められ、50000 mg/kg 投与群の全例が死亡した (Tobe et al. 1986)。15600 mg/kg 投与群では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血清トリグリセリド及び総蛋白の減少が認められた。さらに、脾臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査では髄質外部に出血が認められた。なお、それぞれの投与群における TBBPA 摂取量は 71, 700, 2200, 7100 mg/kg bw/day と報告されている。

ラットを 2, 6, 18 mg/L に 2 週間 (4 時間/日、5 日/週) 全身暴露させた試験では、すべての暴露群で、流涎、鼻汁、流涙などの刺激性変化が観察されたが、その他に TBBPA 暴露に関連すると考えられる変化はみられなかった (International Research and Development Corporation 1975)。New Zealand White ウサギの皮膚に 100, 500, 2500 mg/kg/day を 1 日 6 時間、週 5 日で適用した 3 週間経皮暴露試験においても、すべての投与群で極軽度な刺激性変化が認められたものの、その他には変化はみられなかった (International Research and Development Corporation 1979)。

遺伝毒性

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/TU) 及びヒトの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試

験、Sp5 及び SPD8 細胞を用いた組換え試験において陰性の結果が得られたことが報告されている (BioReliance 2001, Helleday et al. 1999, MHLW 2001)。

発がん性

TBBPA の発がん性に関する報告はない。

生殖毒性

SD ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験 (10, 100, 1000 mg/kg/day の強制経口投与)において、交配行動、受胎能、妊娠期間、出生児数及び性比など、生殖系への影響はみられなかったことが報告されている (MPI research 2002b, 2003)。

発生毒性

CD ラットに 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000 mg/kg/day を妊娠 6 から 15 日まで強制経口投与した結果、最高投与群の 3/5 例が死亡した (Goldenthal et al. 1978)。10000 mg/kg 投与群の残りの 2 例には、緑色軟便、肛門性器部位の被毛状態の異常及び軽度の体重増加抑制が認められたものの、いずれの投与群においても、黄体数、着床数、吸収胚数及び生存/死亡胎児数に変化はみられなかった。CD(SD)IGS BR 及び Wistar ラットの妊娠 0 ~19 日まで強制経口投与した試験 (100, 300, 1000 mg/kg/day 及び 280, 830, 2500 mg/kg/day) (Schroeder 2001, 野田ら 1985) においても、黄体数、着床痕数、吸収胚数及び生存/死亡胎仔数に影響はみられず、さらに、胎仔の性比、体重、外表、内臓、骨格所見にも変化はみられなかった。Wistar ラットを用いた試験では、各投与群の約 1/3 の動物を自然分娩させ、分娩後 21 日まで児を哺育させたが、妊娠期間、生産仔数、死産仔数、哺育率、仔の 4 日生存率、離乳時生存率及び外形分化状態に影響はみられなかった (野田ら 1985)。

WIST ラットの妊娠 7 日から分娩後 17 日まで 50 及び 250 mg/kg/day を強制経口投与し、児の行動活性評価を実施した結果 (出生後 21 日, 28 日及び 12 週齢児)、高用量群の雌で馴化能の低下がみられた (Hass et al. 2003)。9 週齢から開始した Morris 水迷路試験では、学習及び記憶能への影響を示唆する変化が認められたが、散発的なものであった。6~7 月齢時に行った放射状迷路試験 (週に 5 回を

3 週間)では、250 mg/kg 投与群の雄ではエラーの増加 (1 及び 2 週目)及び隣接アームを選択するパターンの低下 (1 週目のみ)が認められた。

生後 10 日の雄 NMRI マウスに 0.75 及び 11.5 mg/kg を単回強制経口投与した試験では、自発運動試験 (2 及び 4 ヶ月齢時)及び Morris 水迷路試験 (5 ヶ月齢時)結果に影響は認められなかった (Eriksson et al. 2001)。

上述の 2 世代生殖毒性試験 (SD ラットに 10, 100, 1000 mg/kg/day を強制経口投与)において、F2 動物を対象にした神経行動及び病理検査が実施されている (MPI research 2002b, 2003)。運動活性評価では、生後 60 日に雄で水平行動の低下が認められたが、生後 13, 17, 21 日目の検査ではこのような影響はみられなかった。さらに、生後 22 日に実施されたステップスルー型受動的回避学習試験では想起試行時の潜時の短縮が、また、出生後 11 日に実施された神経病理試験では頭頂葉皮質の厚さの減少が認められた (1000 mg/kg)が、出生後 60 日の検査時にはこれらの変化は観察されなかった。

CD(SD)IGS ラットの出生後 4 から 21 日まで 40, 200, 600 mg/kg/day を強制経口投与した結果、600 mg/kg 投与群で血中総ビリルビンの増加、ヘモグロビンの低下、さらに、腎臓及び肝臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、200 mg/kg 以上の投与群で皮髄境界部から皮質内部に尿管拡張に伴う多嚢胞性障害が観察された。また、600 mg/kg 投与群では小葉中心性肝細胞肥大が観察された。

(3) 新生児を用いた毒性試験結果の比較検討

●毒性プロファイルの比較

対象とした 18 種の化学物質のうち 14 物質については、新生児及び若齢試験において概ね同様の毒性プロファイルを示した。3-エチルフェノール及び 1,1,2,2-テトラプロモエタンは、若齢ラット及び新生児ラット間で異なる毒性発現を示したが、これは新生児試験で設定した投与量が不十分であったためと考えられる。一方、2,4,6-トリニトロフェノールとテトラプロモビスフェノール A の毒性プロ

ロファイルは、以下に示すように、新生児ラット及び若齢ラット間で大きく異なっていた。

2,4,6-トリニトロフェノールの若齢試験では、貧血及び精細管の萎縮が観察された。新生児試験の主試験では、これらの変化は観察されず、体重のわずかな低下が観察されたのみであった。より高用量で実施した用量設定試験においても、顕著な体重増加抑制と死亡が観察されたものの、貧血と精巣毒性は認められなかった。3-アミノフェノール及び1,3-ジプロモプロパンについても、同様に、若齢試験のみで貧血が認められている。

テトラプロモビスフェノールAは、新生児試験の200及び600mg/kg投与群において腎臓に多嚢胞性変化を引き起こした。一方、若齢試験の主試験では1000 mg/kg投与群、また追加で行った若齢ラットを用いた18日間反復投与試験では6000mg/kg投与群においても、このような変化は観察されていない。

●pNOAEL及びpUETLの比較

新生児試験及び若齢試験の結果を比較するため、の毒性指標として、推定無毒性量 (pNOAEL) 並びに推定確実中毒量 (pUETL) を主試験及び用量設定試験の両試験結果から求めた。

すべての試験結果を再評価した結果、pNOAELについては、ほとんどの対象化学物質について単一値が得られた。しかし、テトラプロモビスフェノールAの若齢試験の結果から得た値 (1000 mg/kg/day)は、テストガイドラインで定められた最高用量であることから、pNOAELとして適切な値とは言えない。一方、新生児試験における3-メチルフェノールと2,4,6-トリニトロフェノールのpNOAELについては、単一値を設定するのは適切ではないと考えられたことから、推測される範囲とした。得られたpNOAEL比 (若齢/新生児ラット) から、新生児ラットは、6物質 (33%)に対して若齢ラットよりも低い、もしくは若齢ラットとほぼ同等の感受性を示す (2倍未満)ものの、11物質 (61%)に対しては若齢ラットよりも明らかに高い感受性を示す (2~5倍) ことが明らかになった。残りの1

物質 (6%)、テトラプロモビスフェノールAは、25倍以上の感受性差を示したが、新生児ラットでのみ毒性が認められていることから、新生児ラットで感受性が高いと言うよりも、むしろ新生児ラットに特異的な毒性を示したと考えられる。全18物質の感受性差の平均値は3.9であり、例外的な値を示した1物質を除くと2.5となる。

pUETLに関しては、3-エチルフェノールについては新生児試験で、また、テトラプロモビスフェノールAについては若齢試験で、最高用量においても明確な毒性発現が認められなかったため、適切な値を得ることが出来なかった。その他の16物質についてはpUETLとして適切な値を設定することができ、このうち8つの値は推測される範囲とした。得られたpUETL比 (平均値: 3.1) から、5物質 (31%)は、新生児ラットで若齢ラットよりも弱いもしくは若齢ラットと同等の毒性を示し (2倍未満)、11物質 (69%) は、新生児ラットでより強い毒性を示すこと (2~8倍) が明らかになった。

●BMDLの比較

pNOAELを求める際に用いた毒性エンドポイントにBMD手法を適応した。BMD算出の際には、毒性変化の発現頻度、期間、重篤度などを組み入れることが出来ないため、毒性症状および病理組織学的変化はBMD解析に適していないが、本研究では、主試験および用量設定試験で毒性症状や病理組織学的変化が観察された動物の数を、単純に発現率として採用してBMDの算出を試みた。

得られたBMDLの多くはpNOAELに近い値となったが、BMDLの方が低い値となる場合が数例見られた。それにもかかわらず、BMDLはpNOAELと良い相関を示した (相関関数: 0.904)。BMDL比 (若齢/新生児ラット) は、pNOAEL比よりもわずかに低い値となり、その値から、新生児ラットは9物質 (53%) に対して若齢ラットよりも低い、もしくは若齢ラットとほぼ同等の感受性を示し (2倍未満)、8物質 (47%)に対しては若齢ラットよりも明らかに高い感受性を示すこと (2~8倍)が明らかになった。

D. 考察

食品安全委員会で評価が行われた9物質について、評価が大きく変わったのは、1,1-ジクロロエチレン、ジクロロアセトニトリルと抱水クロラールであった。それ以外は、概ね15年改訂時の評価との違いは認められていない。ただし、シス/トランス-1,2-ジクロロエチレンについては、TDI及び評価値を個々に扱うか、シス体とトランス体の和に適用するかについて相違が認められた。基準値や目標値を変える必要性については、抱水クロラールについては、評価内容は異なるものの、最終的なTDIに相違が認められないため、その必要性はひくいと考えられる。しかし、1,1-ジクロロエチレンのTDIは7倍高く提案されているので、このまま取り入れれば基準値としても7倍高くなることになり、現在の検出状況からは、場合によっては基準項目に残すかどうかの検討も必要になると考えられた。一方、逆にジクロロアセトニトリルについては、約3倍評価値が低くなることになり、現在の検出状況を考慮すると、目標設定項目から基準項目への変更を検討する必要が出てくると考えられた。ただし、シス/トランス-1,2-ジクロロエチレンについては、その元々の毒性情報は少ないこともあり、基準値等を変更するほどの根拠は薄く、また、トランス体がほとんど検出されていない状況から、実質的にも現状のまま管理上問題ないと考えられた。

HBCDとTBBPAに関しては、比較的多くの毒性情報が入手することができた。HBCDについては10000 mg/kg、TBBPAについては2000 mg/kgの単回強制経口投与でも死亡は認められていないことから、両物質とも急性毒性は低いと考えられる。反復投与毒性に関しては、HBCDについては肝臓及び甲状腺への影響が報告されており、最近報告された28日間試験では甲状腺重量の変化をもと

にBMDLは1.6 mg/kg/dayとされている。一方、TBBPAの28日/90日間反復投与試験では1000 mg/kg/day投与によっても明確な有害影響は観察されていなかった。HBCD及びTBBPA共に、多くの遺伝毒性試験において陰性結果が報告されていた。HBCDについてはB6C3F1マウスを用いた試験において、肝細胞癌、胆癌、肺腺腫、白血病などの腫瘍性病変の発現頻度に用量相関性が認められなかったことが報告されたが、B6C3F1マウスが本来肝臓の腫瘍性病変に対して高い感受性を示すことから、HBCDの発がん性を評価する系としては疑問があるとするとの意見もあり(Damerud, 2003)、更なる検討が必要であろう。生殖毒性に関しては、TBBPAの二世代生殖試験において影響が認められなかったことが報告されているが、一方、HDBBの生殖毒性については報告がなかった。最近、EUのFIRE projectにより両物質の一世代生殖毒性試験が実施されており、早期の試験結果の公表が望まれる。妊娠期投与による発生毒性試験では、両物質共に胎児毒性や催奇形性は認められなかった。一方、最近、自発運動試験やMorris水迷路試験などで神経発達への影響を示唆する変化が報告されており、今後はこれらの毒性学的意義を含めた更なる検討が必要である。

新生児ラットと若齢ラットの感受性の比較研究では、pNOAEL及びpUETL比の解析から、両値を設定することが出来た16物質を、若齢ラットと比較して新生児ラットのpNOAELが低い、もしくは同等であったフェノール類11物質(Group I)、そして、新生児ラットのpNOAELの方が高かったその他の5物質(Group II)、の二つのグループに分けることが出来た。Group Iでは、新生児ラットにおける用量反応曲線は若齢ラットのそれを左側へ、すなわち低用量側へ平行移動した形になり、Group IIでは、新生児ラットにおける用量反応曲線の傾きが、若齢ラットと比較して急になると考えられる。

このような結果が得られた主な要因について、既存の文献情報を基に考察を行った。Group Iの化

学物質については、主として中枢神経系に直接的に作用すると推測されるが、新生児期にはその解毒代謝酵素活性が低いために感受性が増大したものと考えられる。一方、Group IIの化学物質については、代謝を受けたのちに毒性を発現すると考えられるため、代謝酵素活性が低いことが活性代謝物の生成率の低下を招き、このことが毒性の発現し始める比較的少量での新生児ラットの感受性低下の要因の一つと考えられた。また、新生児ラットの酸化ストレスに対する防御機能が未成熟であることが、Group IIの用量反応曲線の傾きが若齢ラットと比較して大きい要因の一つとして考えられた。

pNOAEL及びpUETL比の解析から、新生児ラットは、対象とした18物質のうち2/3に対しては若齢ラットよりも明らかに高い感受性(最大8倍)を示し、残りの物質に対しては若齢ラットと同等の感受性、もしくは若齢ラットよりも低い感受性を示すことが明らかとなった。本研究で算出したBMDLは、pNOAELと良い相関を示した(相関関数: 0.904)ことから、BMD手法が本研究の目的に非常に有用であったと言えるだろう。

本研究の結果は、新生児期の感受性を解析することの重要性を示している。新生児試験において、通常実施されている毒性試験よりもより低い用量で毒性影響が認められた場合には、その結果をもとに耐容1日摂取量や許容1日摂取量を設定すべきである。この時期を対象とした試験が実施されていない場合には、新生児の感受性を考慮するための不確実係数を適用する必要があるだろう。しかし、本研究の結果から、新生児に特異的な毒性を示すことを示唆するデータが無い限りは、個人差を考慮した不確実係数10及び重要な情報の欠落を考慮した不確実係数3~10を用いることで、適切なリスクアセスメントが実施することができると考えられる。

E. 結論

食品安全委員会における化学物質の健康影響評価

法に関しては、対象とした9物質のうち、1,1-ジクロロエチレン、ジクロロアセトニトリル及び抱水クロラールについては評価が大きく変わっていたものの、それ以外の6物質については、15年改訂時の評価との違いはほとんど認められなかった。

HBCDとTBBPAの毒性情報に関しては、比較的多くのデータを入手することができた。HBCDについては肝臓及び甲状腺への影響が報告されており、最近報告された28日間反復投与試験では甲状腺重量の変化をもとにBMDLは1.6 mg/kg/dayとされている。一方、TBBPAの28日/90日間反復投与試験では1000 mg/kg/day投与によっても明確な有害影響は観察されていない。両物質共に、胎児毒性/催奇形性は認められていないが、最近、神経発達への影響を示唆する変化が報告されている。

新生児ラットと若齢ラットの感受性の比較研究では、新生児ラットは、対象とした18物質のうち2/3に対しては若齢ラットよりも明らかに高い感受性(最大8倍)を示し、残りの物質に対しては若齢ラットと同等の感受性、もしくは若齢ラットよりも低い感受性を示すことが明らかとなった。なお、1物質については、新生児ラットでのみ毒性が観察され、そのため感受性差は例外的に25倍以上となった。

F. 研究発表

論文発表

Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A,

Kamata E. Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22, 44-52, 2007.

Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E.

Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 672-678, 2006.

Ema M, Fukui Y, Aoyama H, Fujiwara M, Fuji J, Inouye

M, Iwase T, Kihara T, Oi A, Otani H, Shinomiya M, Sugioka K, Yamano T, Yamashita KH, Tanimura T. Comments from the Developmental

- Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity. Cong Anom (in press).
- Emma M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23, 12-19, 2007.
- Emma M, Ito Y, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity study of rubber accelerator, N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30 (in press).
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Kamata E, Emma M. Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals: A Comparative Analysis with Older Experimental Animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, 47, 2006 Dec 6; Epub ahead of print PMID: 17157422.
- 江馬 眞. OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその手順, 化学生物総合管理学会誌, 2, 83-103, 2006.
- 江馬 眞. 生殖発生毒性試験の役割, 産科と婦人科 74 巻 3 号 (特集/妊娠と薬), 309-315, 2007.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報) - 第 17 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003 年アローナ), 化学生物総合管理学会誌, 2, 163-175, 2006.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報) - 第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年パリ), 化学生物総合管理学会誌, 2, 286-301, 2006.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報) - 第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年ベルリン), 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68, 2006.
- 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞. OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 2 1 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 135-146, 2006.
- 松本真理子, 日下部哲也, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞. OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 22 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 302-312, 2006.

学会発表

- Emma M. Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Emma M. OECD high production volume chemicals programme NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Emma M, Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T. Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. *EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/22*, 2006.
- Emma M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants

- and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/21-25, 8/24), 2006.
- Enma M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), in rats. 27th Annual meeting of American College of Toxicology (10/5-8, Palm Springs), 2006.
- Enma M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Arima A, Ihara T. Teratology study of dibutyltin in cynomolgus monkeys given during organogenesis. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, 2006.
- Enma M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders (12/3-5, 2006, Valencia), 2006.
- Enma M, Matsumoto M, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E, Hasegawa R, Yamamoto N. The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 1st to 21st SIDS Initial Assessment Meetings. First U.S. Conference on Characterizing Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. (12/12-14, 2006. Radisson Inn, Austin, Texas)
- Enma M, Matsuyama T, Matsumoto M, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Kamata, E. Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the pre-weaning period. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
- Fukunishi K, Hirose A, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Enma M. Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Hirose A, Nakai S, Kamata E and Enma M. 43rd Congress of European Societies of Toxicology, September Dubrovnik/Cavtat, Croatia "Comprehensive Evaluation of Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals", 2006.
- Hirose A, Aisaki H, Oh K, Matsumoto M, Kamata E, Igarashi K, Kanno J, Enma M. Gene Expression analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/24), 2006.
- Hirose A, Kamata E, Akiyama H, Takahashi M, Enma M, Hayashi M. Development in silico genotoxicity predictive system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/21, 2006.
- Hirose A, Yamazoe Y, Enma M, Kawamura Y. Toxicity testing schema for the initial risk assessment of food contact plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
- Nishimura T, Tahara M, Kubota R, Shimizu M, Enma M, Tokunaga H.. Behavior of fenthion after chlorination treatment and effect of its products on cholinesterase activity. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, 2006.
- 江馬 眞. 生殖毒性、第7回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 (名古屋、7/3), 2006.
- 江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、伊原敏夫. カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験、第46回日本先天異常学会学術集会 (山形、6/29-30), 2006.
- 江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一. 加硫促進剤 1,3-di-o-tolylguanidine のラットにおける出生前発生毒性、第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (名古屋、7/5), 2006.
- 江馬 眞、松山隆史、松本真理子、広瀬明彦、鎌

田栄一. 紫外線吸収剤

2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性、第46回日本先天異常学会学術集会 (山形、6/29-30), 2006.

長谷川隆一. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会, 名古屋 “新生児動物における毒性感受性”, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
(該当なし)
2. 実用新案登録
(該当なし)
3. その他
(該当なし)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
J.Fawell K.Bailey J.Chilton E.Dahi L.Fewtrell Y.Magara	Fluoride in Drinking-water	World Health Organization	WHO Drinking-water Quality Series	IWA	LONDON	2006	134
遠藤卓郎	Ⅲ.物 15. 健康関連微生物 15.4 原虫・寄生虫 15.4.1 種類と性状	(社)日本水 環境学会	水環境ハンドブ ック	朝倉書店	東京	2006	453-457
遠藤卓郎 黒木俊郎	第6章 生物的因子 と健康	大沢基保 内海英雄	環境衛生科学	南江堂	東京	2006	159-184
遠藤卓郎 泉山信司	2章 原虫 3章 細菌 6章 緊急時の対応	金子義光	水道の病原微生物 対策	丸善(株)	東京	2006	9-70 158-163 239-247
国包章一	新しい凝集剤の利用	(財)水道技術 研究センター	新しい浄水技術	技法堂出 版	東京	2005	9-13
国包章一	水環境の視点から水 道のあり方を考える	「自然と共生 した流域圏・ 都市の再生」 ワークショップ 実行委員会	自然と共生した 流域圏・都市の 再生	山海堂	東京	2005	103-110
国包章一	水の安全管理	森澤眞輔	生活水資源の循 環技術	コロナ社	東京	2005	152-215
国包章一		金子義光	水道の病原微生物 対策(一部分 担執筆)	丸善(株)	東京	2006	70-90
国包章一		日本陸水学会	陸水の事典(一 部分担執筆)	講談社	東京	2006	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohno, K., Kadota, E., Kondo, Y., Kamei, T., and M agara, Y.	Estimation of geograph ical variation of canc er risks in drinking w ater in Japan	Water Science & Technology : Water Suppl y	6(2)	31-37	2006

T.Ohgai, Y.Oguchi, K.Ohno, T.Kamei, Y.Magara and M.Itoh	Development of evaluation methods to introduce a nanofiltration membrane process in drinking water treatment	Water Science & Technology : Water Supply	6(2)	9-17	2006
眞柄泰基	水道原水を考慮した浄水処理	資源環境対策	42(13)	50-54	2006
Ogawa Y., Kawamura Y., Wakui C., Mutsuga M., Nishimura T. and Tanamoto, K.	Estrogenic activities of chemicals related to food contact plastics and rubbers tested by the yeast two-hybrid assay	Food Additives and Contaminants	23(4)	422-430	2006
Tetsuji Okuda, Wataru Nishijima, Mitsumasa Okada	Assimilable Organic Carbon (AOC) Originated From Picophytoplankton in Drinking Water	Water Science & Technology : Water Supply	6(2)	169-176	2006
J.Kim, S.Lee, S.Xu, M.Akiba, M.Nomura, N.Chiba, K.Nakano, and O.Nishimura	Assimilable organic carbon formation from algalogogenic organic matter and its variation by chlorination	Water Science & Technology : Water Supply	6(2)	239-244	2006
Izumi T., Yagiita K., Endo T., Ohyama T.	Detection System of <i>Cryptosporidium parvum</i> Oocysts by Brackish Water Benthic Shellfish (<i>Corbicula japonica</i>) as a Biological Indicator in River Water.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	51	559-556	2006
Matsushita, T., Lee-Clech, P., Chen, V. and Wickramasinghe, S.R.	Behavior of gold colloid as model viruses during filtration through adsorptive ion exchange membranes	<i>Desalination</i>	199(1-3)	105-107	2006
Matsushita, T., Matsui, Y. and Shirasaki, N.	Analyzing mass balance of viruses in a coagulation-ceramic microfiltration hybrid system by a combination of the polymerase chain reaction (PCR) method and the plaque forming units (PFU) method	<i>Water Science and Technology</i> ,	53(7)	199-207	2006
Kosaka K., Asami M., Matsuoka Y., Kamoshita M., and Kunikane S	Occurrence of perchlorate in drinking water sources of metropolitan area in Japan	Water Research (投稿中)			

越後信哉、伊藤禎彦、夏井智毅	染色体異常誘発性からみた浄水プロセスにおけるオゾン/塩素処理の評価	環境工学研究論文集	43	599-604	2006
Kuwahara M., Miura M., Niwa A., Echigo S., and Itoh S	Bromide Removal by Hydroxyl radical-like Compound	Advances in Asian Environmental Engineering	5(1)	47-52	2006
Kosaka K., Asami M., Matsuoka Y., Kamoshita M., and Kunikane S	Occurrence of perchlorate at water treatment plants of the River Basin in Japan	233rd American Chemical Society(Acs) National meeting (発表予定)			
小坂浩司、浅見真理、松岡雪子、鴨志田公洋、国包章一	利根川流域の水道における過塩素酸イオンの実態調査	第41回日本水環境学会年会講演集(発表予定)			
鴨志田公洋、小坂浩司、浅見真理、松岡雪子	イオン交換カラムを用いたLC/MSによる過塩素酸イオン測定法の開発	第41回日本水環境学会年会講演集(発表予定)			
小坂浩司、浅見真理、松岡雪子、鴨志田公洋、国包章一	IC/MS/MSを用いた利根川流域の過塩素酸イオンの実態調査	環境システム計測制御学会誌	11(2,3)	215-218	2006
浅見真理、小坂浩司、松岡雪子、鴨志田公洋	IC/MS/MS法を用いた環境水及び水道水中のハロゲン酸分析法と過塩素酸の検出	第9回日本水環境学会シンポジウム講演集		54-55	2006
大谷真巳、林田武志、高橋俊介、松岡雪子、浅見真理	水道用次亜塩素酸ナトリウム中の臭素酸に関する調査	全国水道研究発表講演集		590-591	2006
Asami M., Kosaka K., Kunikane S	Bromate, Chlorate, Chlorite and Perchlorate in Sodium Hypochlorite Used in Water Supply	ASPIRE (投稿中)			
Echigo S., Itoh S., Miyagawa Y., and Tanida S	Source water quality management for controlling disinfection by-products	Proceedings of JSPS-VCC Conference of Environmental Ethics and Sustainability			2006

Ken T., Muto T., Yanagibashi Y., Itoh S., Echigo S., Ohkouchi Y. and Jinno H	Exposure assessment of trihalomethans in households for estimating allocation to drinking water	Proceedings of the 15 th Joint KKNN Symposium on Environmental Engineering		269-276	2006
Yano Y., Echigo S. and Itoh S.	Screening of chemical structures related to haloacetic acid formation in drinking water chlorination process	Proceedings of IWA World Water Congress and Exhibition			2006
柳橋泰生、権大維、武藤輝生、神野透人、伊藤禎彦、越後信哉、大河内由美子	トリハロメタン類の飲用寄与率推定のため室内曝露量評価	第57回全国水道研究発表会講演集		682-683	2006
宮川幸雄、谷田慎也、越後信哉、伊藤禎彦	琵琶湖・淀川水系における臭化物イオンの発生構造	第57回全国水道研究発表会講演集		556-557	2006
越後信哉、伊藤禎彦、丹羽明彦、笹山航、桑原昌紘	イオン交換法による臭化物イオンの選択的除去	環境衛生工学研究	20(3)	23-26	2006
桑原昌紘、越後信哉、伊藤禎彦	イオン交換法による臭化物イオンの制御	第40回日本水環境学会年会講演集		23	2006
Matsui, Y., Narita, K., Inoue, T. and Matsushita	Screening level analysis for monitoring pesticide in river water using a hydrological diffuse pollution model with limited input data	<i>Water Sci. & Tech</i>	53(10)	173-81	2006
Matsui, Y., Narita, K., Inoue, T. and Matsushita, T	Investigation rice-farming pesticide concentrations in river water using a basin-scale runoff model with uncertain inputs	<i>Transactions of the ASABE</i>	49(6)	1723-1735	2006
Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H., Tokunaga, H. and Nishimura	Analysis of active oxon forms of nine organophosphorus pesticides in water samples using gas chromatography with mass spectrometric detection	<i>J. Health Science</i>	52(3)	313-319	2006