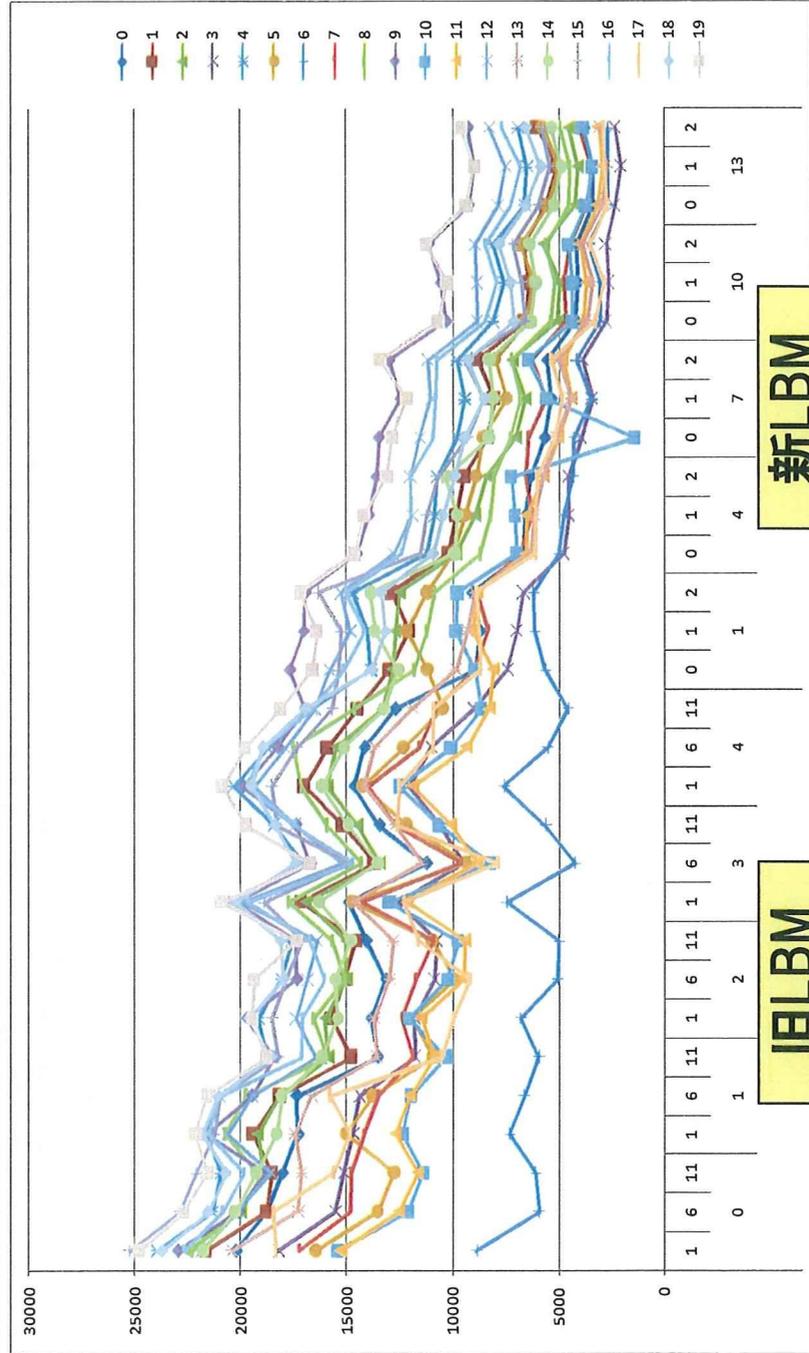


# 8.係数学習の進行

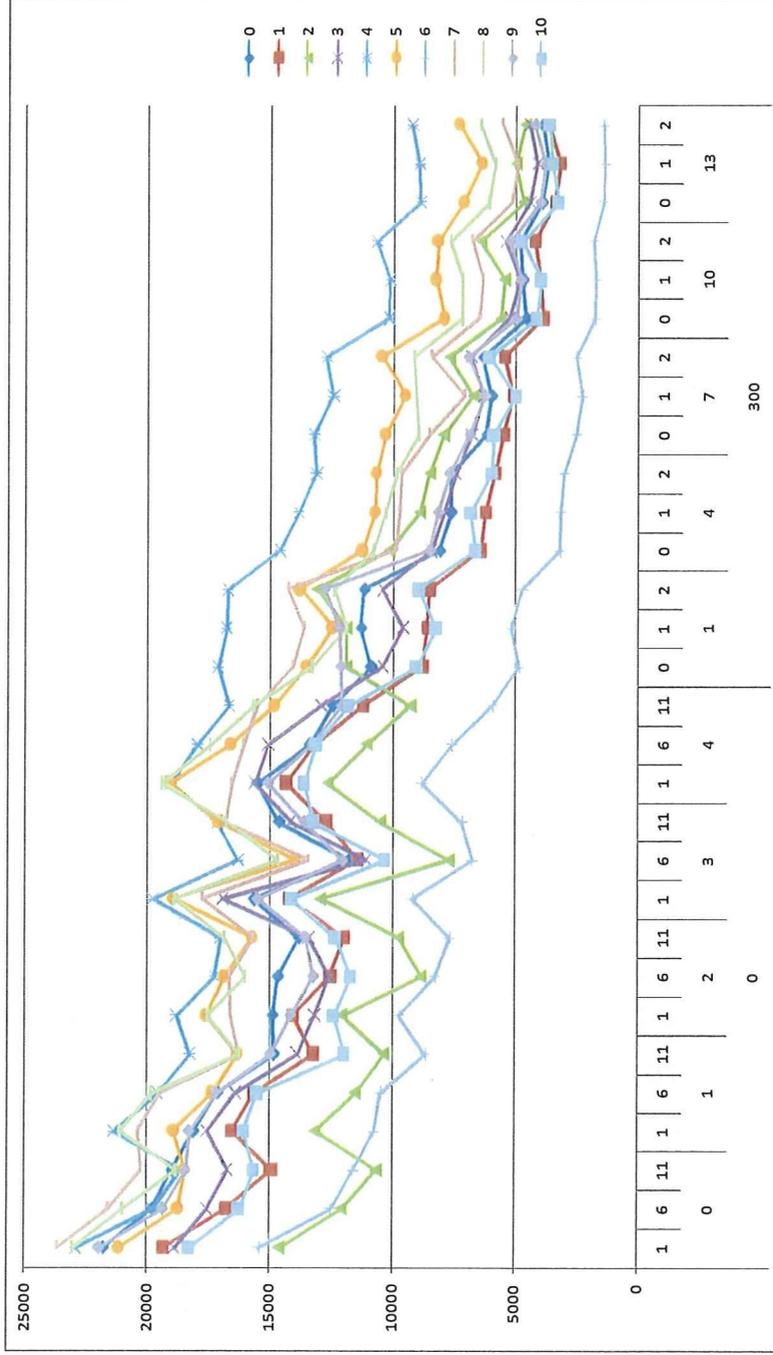
AFFX-ThrX-3\_atの新IBLBMにおける、PMプロープの値(生値)



Probe6は、IBLBMでは、全体群を下回っており、濃度を反映していないのではないかと、それ以外はおおむね良好

# 8.係数学習の進行

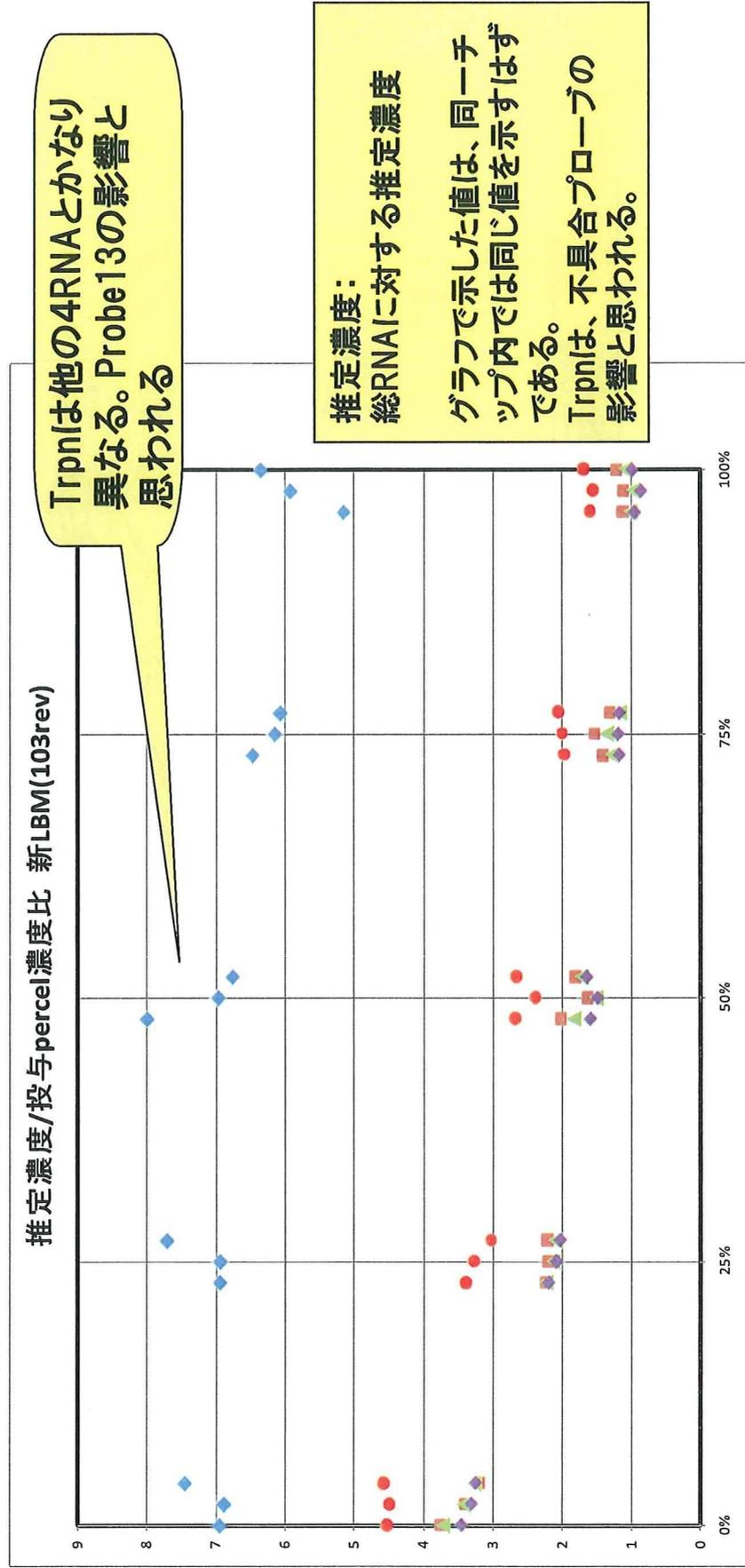
AFFX-r2-Bs-thr-3\_s\_atの新旧LBMにおける、PMプローブの値(生値)



旧LBMでは、順位に差が発生している。他のRNAの結合など、不安定要因が大きく影響していると思われる。単に、飽和に近い状況であり、不安定となっている可能性も考えられる

# 8.係数学習の進行

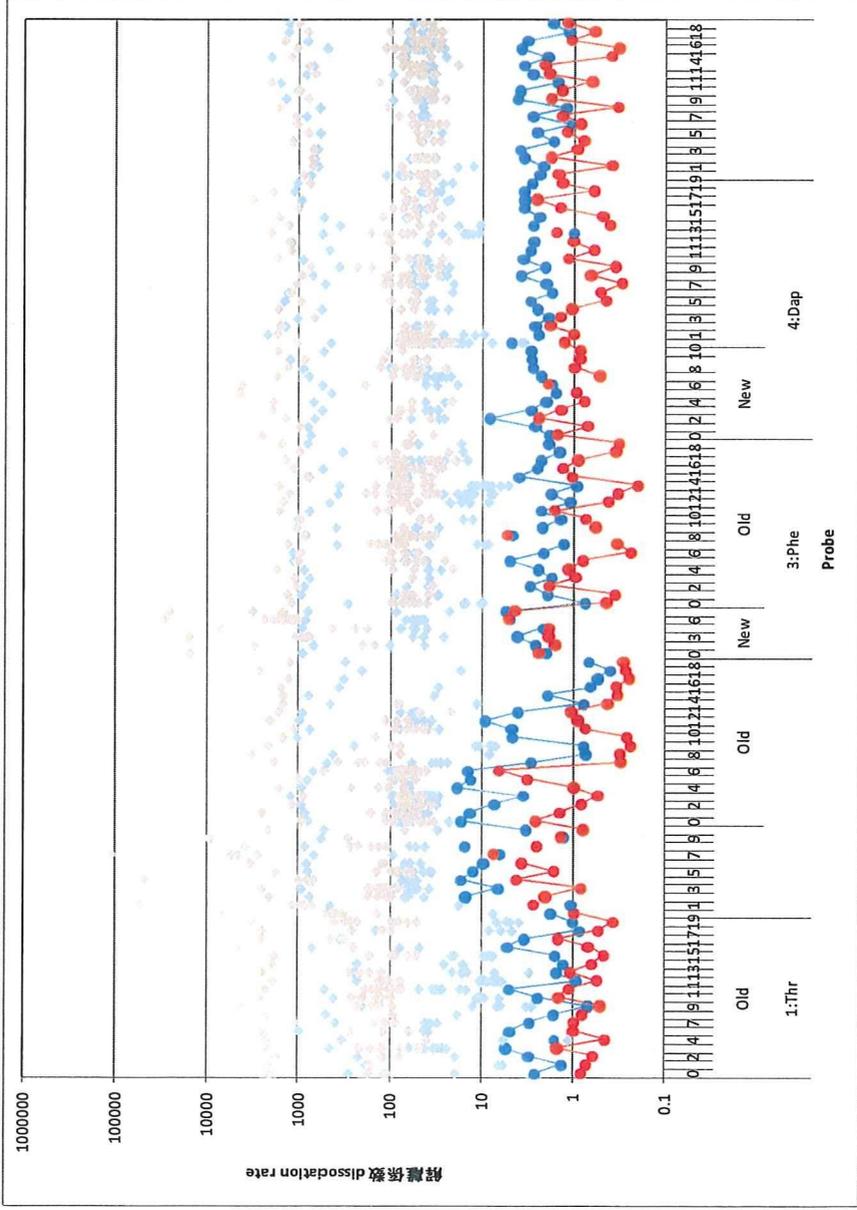
Mlanglによる推定濃度とGSCのpercel濃度の比を、LBMにおける実験結果で示す



係数を見る限りでは、Lysが正しく、Thr, Phe, Dapがおかしな値を示していると考えられる

# 8. 係数学習の進行

## GSCプローブに対する、全ターゲットの係数値状況(104)



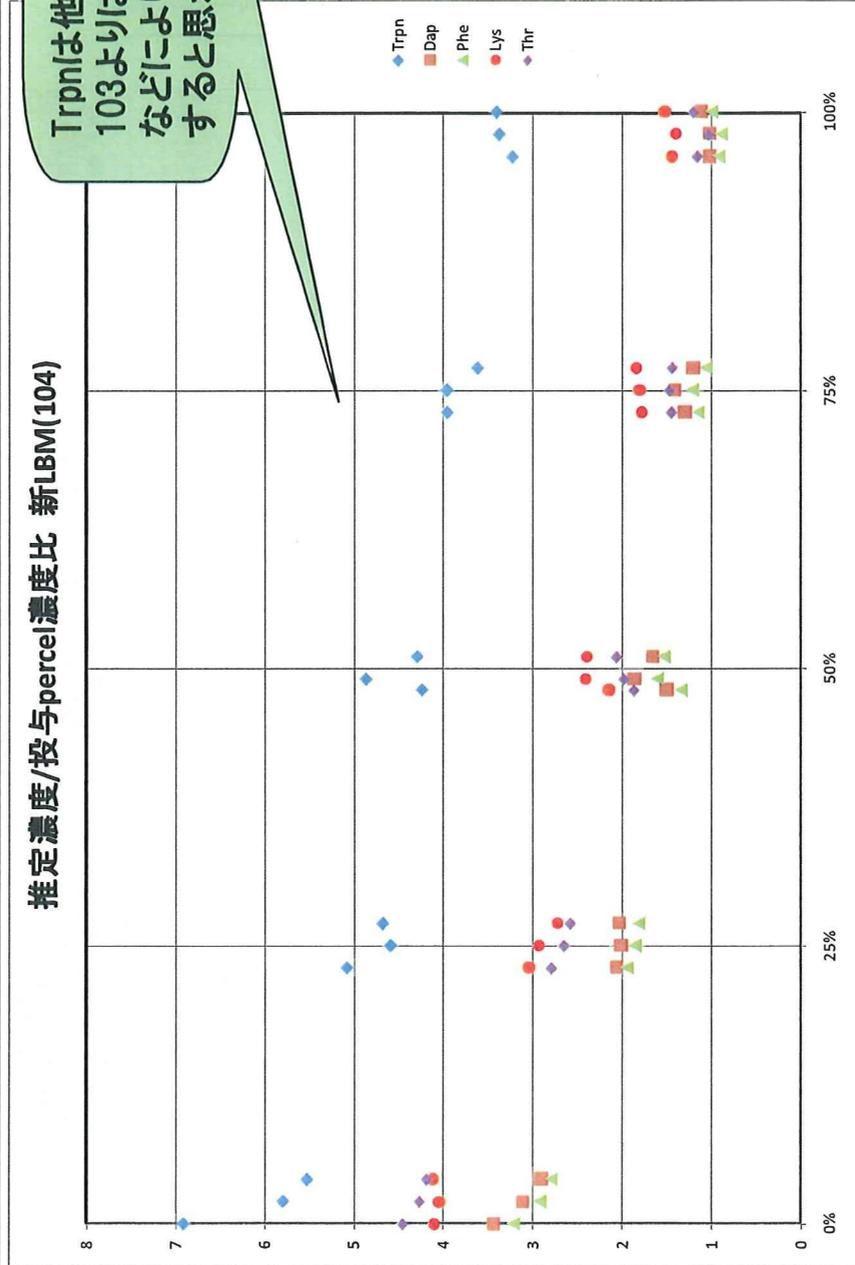
PMは1を中心として適度にちらばり、PMよりMMが大きく、半特異的結合の係数は大きくなっていく。

赤丸:PM Target  
 青丸:MM Target  
 薄赤:PM Cross  
 薄青:MM Cross

Thrは、MM側へ大きな影響を与えるクロスハイブリダイゼーションが存在すると考えられる

# 8.係数学習の進行

**Mlangによる推定濃度とGSCのpercent濃度の比を、LBM1における実験結果で示す**



Trpnは他の4RNAとかなり異なるが、103よりは若干改善した。ラテン格子などにより学習を行えば、さらに改善すると思われる

**推定濃度:**  
 総RNAIに対する推定濃度  
 グラフで示した値は、同一チ  
 ャップ内では同じ値を示すはず  
 である。  
 Trpnは、不具合プローブの  
 影響と思われる。

**係数学習の進行、異常プローブの排除により、推定濃度の範囲が小さくなった**

別添 4

## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

トキシコゲノミクスに有用な吸入暴露システムの開発・改良と吸入暴露

研究分担者 小川幸男

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部・室長

研究協力者 山本雅也 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部  
北嶋聡 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部  
近藤優子 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部  
安彦行人 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部

研究要旨

本研究は、化学物質リスク評価法の基盤整備として、日常生活に於いて使用あるいは受動的に暴露される様々な化学物質の安全性確保の為に毒性発現メカニズムに基づいた、より迅速、定量的、且つ、高精度な吸入毒性評価システムを構築することを目的とする。特にシックハウス症候群の様に、人における被害報告濃度と実験動物の器質変化濃度の乖離が指摘されてきた極低濃度吸入毒性への理論的及び現実的な対応を包含することを目指すものである。

先行3年間研究（厚労科研・化学物質リスク研究事業「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発、高度化に関する研究」（H17-化学一般-003））に於いて、「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」が掲げる13物質の内、ホルマリン、アセトアルデヒドを始めとしてトルエン、キシレン、スチレン、テトラデカンの気化性物質について同検討会・室内指針値付近の極低濃度における暴露実験を実施し、肺及び肝臓の網羅的遺伝子発現変動解析によるデータの蓄積（一化合物につき、単回暴露、反復暴露など3プロトコール、各48匹、肺及び肝の2臓器、延べ6,300万遺伝子発現情報）及び、インフォマティクス解析により低濃度吸入毒性の特性を示唆する生物学的に興味深い所見が得られている。

本研究では、先行研究の成果を踏まえ、上記13物質の内、パラジクロルベンゼンなどの昇華性化学物質の極低濃度吸入暴露実験の実施と肺を主体とした遺伝子発現解析、データベース構築を推進する。また、本研究はPercellome標準化手法を用いて当毒性部が用意する肝などに関するトキシコゲノミクスデータとの対比を行うことが可能であり、血液を介した全身影響、或いは

嗅覚等を介した神経影響等を包括的に評価することが可能となると期待される。これは、ホルムアルデヒド等によるシックハウス症候群の本態解明と、新規物質への予測体系の整備への端緒となることが期待される。

先行研究で使用した吸入システムを用い、前年度は昇華性化学物質に対応した発生器を製作し、パラジクロルベンゼンの急性吸入暴露実験を実施した。フタル酸類は蒸気圧が低く、十分な濃度のガス発生ができないことから、暴露実験を中止した。今回はクロルピリフォスについて、精密な気中への拡散法（発生方法）、希釈などによる吸入チャンバー内の化学物質の濃度コントロール（濃度の安定）、及び吸入チャンバー内の濃度をモニターする方法の検討を行い、急性吸入暴露実験を実施した。

クロルピリフォスの急性吸入暴露(2時間単回)実験に際しては、発生器及び発生空気を加温する昇華性化学物質ガス発生装置を製作したが暴露濃度が得られず、新たに加温溶解バブリング式の発生器を開発、これにより暴露期間内の極低濃度ガスが得られ、動物への急性吸入暴露と肺及び肝臓サンプルの採取が終了した。濃度測定は捕集管法を用いることで、当初の目的を達成した。今後更に、シックハウス症候群の原因といわれる化学物質のガス発生方法等について検討を加え、動物への暴露を行う予定である。

#### A. 研究目的

シックハウス症候群の様に、人における被害報告濃度と実験動物の器質変化濃度の乖離が指摘されてきた吸入毒性分野、特に極低濃度暴露による影響を考慮した評価法の迅速化、定量化、高精度化、を通して包括的システムとしての確立を目的とする。

気化性化学物質の吸入によるリスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスとして、網羅的遺伝子発現プロファイリングを基にしたインフォマティクス技術の構築を通して、日常生活に於いて暴露される様々な気化性化学物質の安全性確保の為の、毒性発現メカニズムに基づいた、より迅速且つ正確・精密な吸入毒性評価システムを作成することで目的を達成しようとするものである。

シックハウス症候群に関しては原因物質

としてホルムアルデヒド等の13物質に対して、室内濃度指針値が設定されている。しかし、従来の動物試験での症候検出可能濃度とヒトに於いて報告される症候発現濃度には隔たりがあるため、室内空気汚染化学物質等の低濃度吸入暴露方法を確立するとともに、トキシコゲノミクス手法をこれに適応し、肺及び肝臓での遺伝子発現量を解析することで、これを埋めることを検討する。

横層流型の大型チャンバー(容積3m<sup>3</sup>、柴田科学、Photo. 1)を用い、ベンゼン等の気化性の高い物質の低濃度吸入暴露が比較的容易であるが、このシステムに変更を加え、昇華性化学物質にも対応が可能なものとし、室内汚染化学物質の濃度指針値を参考に、さらに難しいとされている極低濃度暴露のための化学物質の精密な発生方法、希釈な

どによる吸入チャンバー内の化学物質の濃度コントロール、及び吸入チャンバー内の濃度をモニターするための各方法の開発・検討を行うとともに、マウスに暴露し肝臓及び肺のサンプリングを行い、遺伝子発現解析に供する。

## B. 研究方法

所有する暴露施設のシステムを改修、昇華性化学物質に対しても対応が可能なものとし、急性吸入毒性に関わる極低濃度暴露システムの開発・改良、マウスを用いた2時間の急性吸入暴露実験を実施する。極低濃度暴露のための化学物質の精密な発生方法、希釈などによる吸入チャンバー内の化学物質の濃度コントロール、及び吸入チャンバー内の濃度をモニターするための各方法の開発・検討を行う。

これらの発生方法等の開発・検討結果に基づき吸入チャンバー内の化学物質濃度の測定を行いつつ、雄のC57BL/6CrSlcマウス(12週齢)に2時間の暴露を行い、マウスの肺及び肝臓サンプルは、2時間の暴露直後(12時)、暴露終了2時間後(14時)、暴露終了6時間後(18時)、暴露終了22時間後(翌日10時)に、1群3匹の4群計48匹から遺伝子発現量解析用に採取する。

動物は雄のC57BL/6CrSlcマウスを10週齢にて購入、2週間順化飼育後実験に供した。飼育ケージは木製チップを敷いたポリカーボネートケージ(200×300×130mm)を用いて個別飼育し、暴露時には4連の金網ケージ(77×230×120mm)に収容した。なお2時間の暴露中は給餌及び給水を行わなかった。動物室内の環境は、室温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、換気は16回/時、明暗サイクルは12時間点灯

(8:00~20:00点灯、20:00~8:00消灯)とした。

暴露チャンバーは、大型横層流(容積 $3\text{m}^3$ 、柴田科学、Photo. 1)を用い、内部環境は温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、明暗サイクルは12時間点灯(8:00~20:00点灯、20:00~8:00消灯)とし換気流量は650L/分(13回/時)、室内との差圧は $-5\sim -10\text{mmH}_2\text{O}$ とした。外気を空調機により温湿度調整を行い、HEPAフィルター及び活性炭フィルターを通し浄化した換気空気を用いて発生させたガスの希釈を行い、暴露チャンバー内へ送気した。排気は、空調室に設置した2層の大型の活性炭フィルターを通すことにより浄化した。

### 1. 単回暴露試験

クロルピリフォス(CPF)はシロアリ等の殺虫剤として用いられる有機リン系の農薬である。シックハウス症においては、家の床下に散布されたCPFが気化し、そのガスによりさまざまな症状を引き起こすといわれており、室内濃度指針値の設定された化学物質の中でも最も重要とされていた化合物である。

本物質を用い動物への暴露実験を行うに当たり、国際化学物質安全性カードあるいは化学物質等安全データシート等に記載されている蒸気圧、 $0.0024\text{ Pa}$ ( $25^{\circ}\text{C}$ )を基に発生するガス濃度の計算を行った。

CPFは、Tronto Reseach Chemicals社(株)製の純度98%(ガスクロ用標準品)を使用した。

CPFの暴露試験は、蒸気圧の低い昇華性の化合物に応用可能な多段式の発生器を新たに設計製作し、使用した(柴田科学、Photo. 2)。本発生器は、温浴で加温した発生空気

を導入し温度管理を行う計画であった。温浴では大きい温度上昇が得られず、ラインヒーターを用いる加温・温度管理を行った。発生器最下段の金属板に、ラインヒーターを取り付け、これに供給する電気量を変えることで温度管理を行った。その金属板の上の網棚に和紙を敷き、その上部に棚を設けそれにCPFを散布、下からの発生空気が金属板によって加温され、その空気によって昇華させる方法である。発生器の出口に、一次希釈空気の速い流れで作られる陰圧によりCPFのガスが発生器内から吸引されるようイジェクターを取り付け、これにより発生器内の圧力を軽減することとした。

CPFのマウスへの暴露濃度を、室内汚染化学物質の室内濃度指針値である0.07 ppbから、低濃度を0.07 ppbとし、公比3で0.2、0.7 ppbと目標として設定した。

上記の極低濃度を目標とし、濃度測定は捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)を用いた。捕集管法は捕集管内のカラムにチャンバー内空気を流し、捕集したCPFをアセトンで抽出し、これをガスマスペクトルで測定する方法で、「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が推奨する方法である。他に固相ディスクを用いたGC-FPD分析法もあるが、この0.07 ppbという濃度を2時間の採気で測定する方法としては、捕集管を用いたガスマスペクトル法が最適と判断した。1L/分で暴露中のチャンバー内及び動物飼育室内の空気を定流量ポンプ(MPΣ-300、柴田科学、Photo. 3)により、120分間捕集管へ通し、この捕集管を測定機関(財団法人化学物質評価研究機構東京事業所)に送付し、ガスマスペクトル分析を依頼した。しかし、発生器内に

おいても所定のガス濃度が得られず、蒸気圧データは他の資料(0.00266 Pa (25℃) 農薬登録申請資料)でも大きく変わらないことから、一定容器内での所定の蒸気圧に達する時間が遅いため暴露に用いる濃度まで到達しないものと考えられた。

暴露濃度を得るため、溶解バブリング方式を採用することとし、また既存の発生器内を農薬で汚染させないため、発生させたガスを650L/分の換気送風管のミキサーの直前に送気する方法を新たに採用した。CPFを入れたビンを温浴にて加温溶解するとともに、中へ発生空気を送り込みバブリングでガスを発生させ、これを搬送空気によりビンから出た直後に希釈して換気送風管へ接続したパイプへ送り込む方法である。CPFガスを送気する際には、温浴の湯を用いてこのパイプ周囲を温めることで、配管内に結晶ができるのを防いだ。L群からH群までの各チャンバーの隣にこれらの発生器を3台配置することで、配管の距離を短くした。

## 2. 7日間連続暴露試験

CPFの1日6時間及び22時間、7日間連続暴露試験は日本バイオアッセイ研究センターに委託し、行った。

### (倫理面への配慮)

当所内の動物実験倫理委員会が定めた指針に則り、動物の飼育には適正な居住空間を確保、清潔なケージや器材を使用し、動物に苦痛を与えないため、採血および屠殺処分に際しては麻酔を行うなど、細心の注意を払っている。

## C. 研究結果

### 1. 単回暴露試験

クロルピリフォス (CPF) は融点が36～38℃、常温では固体である。国際化学物質安全性カードあるいは化学物質等安全データシートに記載されている蒸気圧は、0.0024 Pa (25℃)である(農薬登録申請資料では0.00266 Pa (25℃))。この蒸気圧データを基に、加温法によりCPFを気化させることで一定濃度のCPF蒸気を得ることが可能と思われた。

CPFの発生方法は、加熱溶解させ蒸気を得る方法と固体を直接昇華させる方法がある。本実験の目標濃度は、極低濃度であるため、加熱溶解により高濃度のガスを発生させた場合、既存発生器内の電磁弁や配管内への結晶の付着、希釈倍率を高くするため、希釈空気の脈流だけで濃度が不安定となり、本実験には不向きと考え、当初は低濃度が安定的に得られる固体のまま昇華させる方法を採用しようと考えた。

室内汚染化学物質の中でも農薬等のような、蒸気圧の低い多くの昇華性の化合物に応用可能な多段式の発生器を新たに設計、製作した。昇華性化学物質の表面積を大きく、また発生空気温度を上げることによりガス圧も上昇する。この方法で設計し、蒸気圧が小さい物質であっても、暴露濃度がppbオーダーの低濃度であれば、目標濃度での動物に対する暴露が可能になると思われた。狭いスペースで化合物の表面積を大きくするため多くの棚を設置、その下部から緩やかに加温した発生空気を送気する形状で製作した(柴田科学、Photo. 2)。しかし、これらの物質はガス体から容易に結晶化し、温度の低い流路や金属性の電磁弁などに付

着し流路を詰まらせ、濃度コントロールを不安定にする。これを解消するため、発生器で得られた高濃度のガスをすぐに大量の希釈空気により一次希釈をかけ、濃度を大きく下げると同時にイジェクターを設置し陰圧を作ることで発生器内圧力を上昇させない発生器を製作した。この一次希釈したCPFガスを各チャンバーへ供給する流量計により分配し、それぞれの横層流型チャンバー内へ換気送流させている清浄空気により希釈混合し流入させた。

CPFのマウスへの暴露濃度を、室内汚染化学物質の室内濃度指針値である0.07ppb( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )から、低濃度を0.07ppbとし、公比3で0.2、0.7ppbと設定した。

吸入チャンバー内の濃度は、定流量ポンプ(MPΣ-300、柴田科学、Photo. 3)を用い、動物を収容するケージに隣接設置したパイプより2本の捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)へと吸入チャンバー内の空気を1L/分で120分間吸引、分析し濃度を測定した。捕集管法はカラムにチャンバー内空気を流し、捕集した化学物質を有機溶剤で抽出し、これをガスマスで測定する方法で、「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が推奨する方法のひとつである。捕集管は測定機関(財団法人化学物質評価研究機構東京事業所)に送付し、分析測定を依頼した。

初回の濃度測定試験は、発生器の加温温度を30℃、発生空気量を0.26L/分、発生したガスを一次希釈する空気量を10L/分とし、この条件での発生器内濃度を25ppmと予測し、この希釈ガスを設定濃度0.07ppbのチャンバーには0.3L/分、0.2ppbには1.0L/分、0.7ppbには3.0L/分を送気、チャンバーの総

換気空気650L/分により更に希釈し供給した。しかし、各チャンバーから1L/分で120L採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)による測定で検知限界濃度以下であった。

発生器内濃度を確認するため、1L/分で120L発生器内から採気した捕集管(Photo. 3)による測定でも検知限界濃度以下であった。

暴露目標のガス濃度を得るため、高濃度の発生が可能な溶解バブリング方式を採用することとし、また既存の発生器内をCPFで汚染させないため、発生させたガスを直接650L/分の換気送風管へ直接送気する方法を採用した。CPFを入れたビンを温浴にて加温溶解するとともに、中へ発生空気を送り込みバブリングでガスを発生させ、これを換気送風管へ接続したパイプから送り込む方法である。この初期高濃度ガスを送気するパイプには、温浴の湯を用いて温めることで管内に結晶ができるのを防いだ。

1台の発生装置が完成し、CPFガス発生を確認する試験では、発生器の温浴温度を60℃とし、発生空気量を2.4L/分、一次希釈空気を1.0L/分とした。これによるH群チャンバーから1L/分で120分間採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)の測定濃度は1.55ppbであった。CPFガスの発生と、目標暴露濃度が達成できることが確認された。

3台の発生装置が完成し、全発生器の温浴温度を60℃とし、発生空気量を目標濃度0.07ppbのL群チャンバーには0.11L/分、0.02ppbのM群には0.31L/分、0.7ppbのH群には1.08L/分で発生させ一次希釈空気1L/分とともに送気、チャンバーの総換気空気

650L/分により更に希釈した。各チャンバーから1L/分で120分間採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)による測定濃度は0.089、0.0685、0.690ppbとM群は低いが、L及びH群は目標値に近い濃度が得られた(Fig. 1)。

2回目の濃度測定試験では、全群の温浴温度は60℃、一次希釈空気量を1L/分の設定と同じまま、発生空気量を設定濃度0.07ppbのチャンバーには0.09L/分、0.2ppmには0.91L/分、0.7ppbには1.09L/分を送気、チャンバーの総換気空気650L/分により希釈した。各チャンバーから1L/分で120分採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)による測定濃度は0.0965、2.45、1.15ppbと目標濃度より高く、特にM群の値が大きく跳ね上がった(Fig. 2)。

3回目の濃度測定試験では、発生空気量を目標濃度0.07ppbのチャンバーには0.06L/分、0.2ppbには0.23L/分、0.7ppbには0.66L/分を送気、チャンバーの総換気空気650L/分により希釈した。各チャンバーから1L/分で120分採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)による測定濃度は0.0445、0.0895、0.475ppbと目標濃度より低く、特にM群の値が大きく低下した(Fig. 3)。

4回目の濃度測定試験では、発生空気量を目標濃度0.07ppbのチャンバーには0.09L/分、0.2ppbには0.50L/分、0.7ppbには0.90L/分を送気、チャンバーの総換気空気650L/分により希釈した。各チャンバーから1L/分で120分採気した捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3)による測定濃度は0.027、0.0885、0.57ppbと目標濃度より低く、やはりM群の値が低かった(Fig. 4)。

5回目の濃度測定試験では、発生空気量を各群とも3段階に漸増させ目標濃度0.07ppbのL群チャンバーは0.09、0.10、0.11L/分、0.2ppb M群は0.50、0.70、0.90L/分、0.7ppb H群は1.00、1.10、1.20L/分を2時間ずつ送気、チャンバーの総換気空気650L/分により希釈した。各チャンバーから1L/分で120分採気した捕集管（昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3）による測定濃度はL群では0.018、0.0295、0.052ppbであった。M群では0.046、0.115、0.495ppbであった。H群では0.515、0.810、1.025ppbであった（Fig. 5）。

本試験においては、5回目の濃度試験結果を基に流量を決定、L群0.07ppbには0.12L/分、M群0.2ppbには0.75L/分、H群0.7ppbには1.08L/分を流入させた。各チャンバーから1L/分で120L採気した捕集管（昭和電工、Autoprep PS@Gas、Photo. 3）による測定濃度は0.051、0.240、0.710ppbが得られ（Fig. 6）、L群は27%ほど低く、M群は20%高いがH群は目標濃度が得られた。

CPFの分析には、残留農薬の分析法として液体クロマトグラフィー、蛍光光度あるいは質量分析検出器によるガスクロマトグラフィーを用いたものがある。これらは、個体から有機溶媒へ溶出させて濃度を測定する方法である。本試験においては、ガス体の濃度を測定するため、気体中のCPFを捕集しその後溶出させて同様の測定を行うことになる。また1ppb未満の濃度を高感度に検出するには、質量分析を行うことが最適とされており、「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」でも推奨している方法である。

対照群チャンバー内濃度及び室内濃度は、

定量下限値の0.006 ppb ( $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 以下であり、今回の試験において環境中の濃度は定量下限値を下回り、環境からの影響はないことが確認された。

## 2. 7日間連続暴露試験

クロルピリフォスの1日6時間及び22時間、7日間連続暴露試験は、日本バイオアッセイ研究センターに委託した。いずれの試験も、チャンバー内の被験物質濃度は、6時間では0.069、0.237、0.649 ppb、22時間では0.070、0.247、0.750 ppbと目標濃度を達成し、動物に対し問題なく暴露できた。

## D. 考察及び結論

### 1. 単回暴露試験

室内汚染化学物質の中でも農薬等のような、多くの蒸気圧の低い昇華性の化合物に応用可能な多段式の発生器を新たに設計、製作した。昇華性化学物質の表面積を大きく、また温度を上げることによりガス圧も上昇する。この方法で設計し、蒸気圧が小さい物質であっても、暴露濃度がppbオーダーの低濃度であれば、目標濃度での動物に対する暴露が可能になると思われた。しかしながら、CPFの目標濃度を得ることができず、改めて温浴により溶解させ、バブリングによりガスを発生させる装置を製作し、これによりガスを発生させ、それを希釈することで、L群では0.051ppbと27%ほど低く、M群は0.240ppbと20%ほど高いが、H群は0.710ppbと目標濃度を達成し、用量段階のある濃度で動物に暴露することができた。

CPFは昇華による方法で目標濃度を得ることができず、飽和蒸気圧に達する時間が、予想よりはるかにかかるものと考えられた。

濃度の測定法は、捕集管法を選択した。この方法は捕集管内のカラムにチャンバー内空気を流し、捕集したCPFをアセトンで抽出し、これをガスマススペクトルで測定する方法で、「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」が推奨する方法である。暴露濃度が0.07ppbの極低濃度であり、この方法が最適と考えられた。

対照群チャンバー内濃度及び室内濃度は、定量下限値の0.006 ppb ( $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 以下であり、今回の試験に対して環境からの影響はないと考えられた。

## 2. 7日間連続暴露試験

CPFの1日6時間及び22時間、7日間連続暴露試験は日本バイオアッセイ研究センターに委託し行われた。いずれの試験も、チャンバー内の被験物質濃度は6時間では0.069, 0.237, 0.649 ppb、22時間では0.070, 0.247, 0.750 ppbと目標濃度を達成し、動物に対し問題なく暴露できた。

今後の試験において、室内汚染化学物質として指針値が示されている残りの化学物質のガス化は更に困難と思われ、これらの性状を精査検討した上で発生方法を試みる必要があり、シックハウス症候群の原因といわれる全ての物質についての実験が行える体制を整えるべく継続して発生法の検討を続けている。

本研究は、国の内外を問わずこれまで行われたことがなく、シックハウス症候群の発症解明につながる貴重な実験結果が得られることにより、国民のみならずその健康保持を担う行政においても意義の大きいものと考えている。

国際化学物質安全性カード

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/ics0271c.html>

化学物質等安全データシート

<http://www.j-shiyaku.or.jp/home/msds/>

Environmental Health Criteria 131

<http://www.nihs.go.jp/hse/ehc/sum1/ehc131.html>

化学物質の初期リスク評価書

[http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf\\_hyoukasyo/272riskdoc.pdf#search='Bis\(2ethylhexyl\)phthalate'](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/272riskdoc.pdf#search='Bis(2ethylhexyl)phthalate')

JRC EUROPEAN COMMISSION, Institute for Health and Consumer Protection  
Toxicology and Chemical Substance (TCS),  
European Chemicals Bureau, I-21027 Ispra (VA) Italy.

[http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/SUMMARY/dehpsum042.pdf#search='Bis\(2ethylhexyl\)phthalate'](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/SUMMARY/dehpsum042.pdf#search='Bis(2ethylhexyl)phthalate')

環境省、平成13年度室内空気調査

<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1402/mat/mat03-2.pdf>

環境省、化学物質ファクトシート-2003年度版

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0419-5e1.pdf>

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

Kawasaki, Y., Hirabayashi, Y.,  
Kaneko, T., Kanno, J., Kodama, Y.,  
Matsushima, Y., Ogawa, Y., Saitoh,  
M., Uchida, O., Umemura, T., Yoon, B.,  
Inoue, T. Benzen-Induced  
Hematopoietic Neoplasms Including  
Myeloid Leukemia in Trp53-Deficient  
C57BL/6 and C3H/He Mice. Toxicol.  
Science 110(2): 293-306, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



Photo. 1  $3\text{m}^3$ 横層流大型チャンバー(柴田科学)



Photo. 2 多段式昇華性物質用ガス発生器(柴田科学)



Photo. 3 捕集管(昭和電工、Autoprep PS@Gas) 採気用ポンプ  
(柴田科学、MP  $\Sigma$ -300)



加温配管



発生ビン

Photo. 4 クロルピリフォス用ガス発生装置(柴田科学)

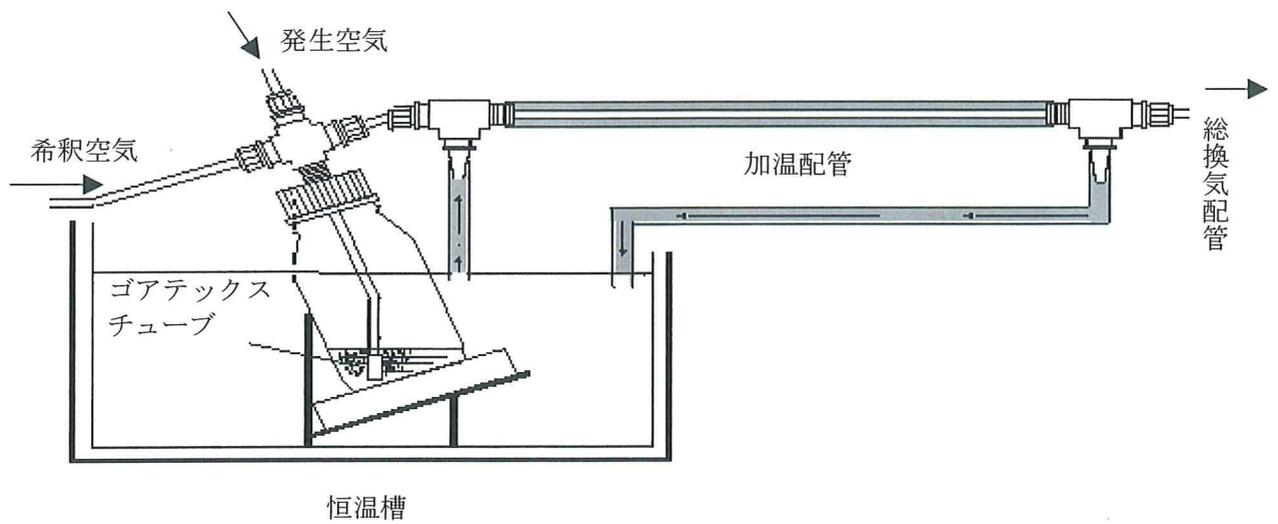


Photo. 5 クロルピリフォス用ガス発生装置と加温配管の略図

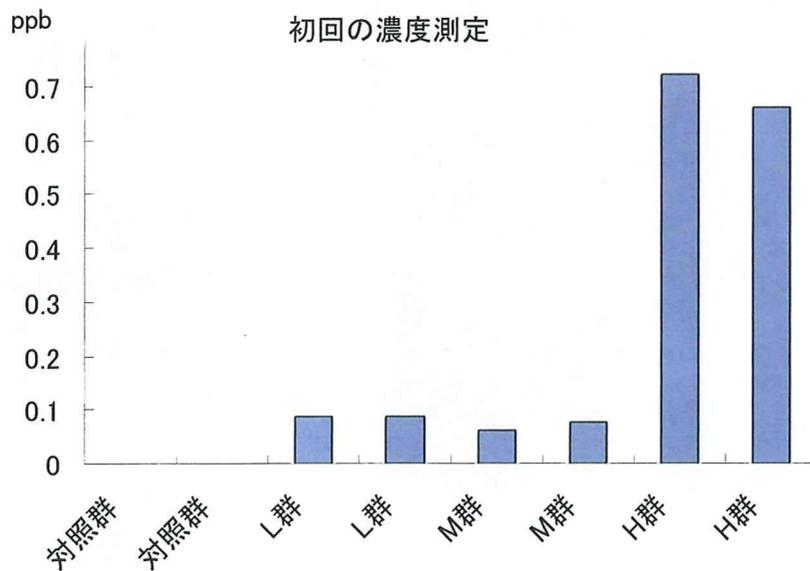


Fig.1 溶融バブリング式で発生させたCPFガスの初回の濃度試験

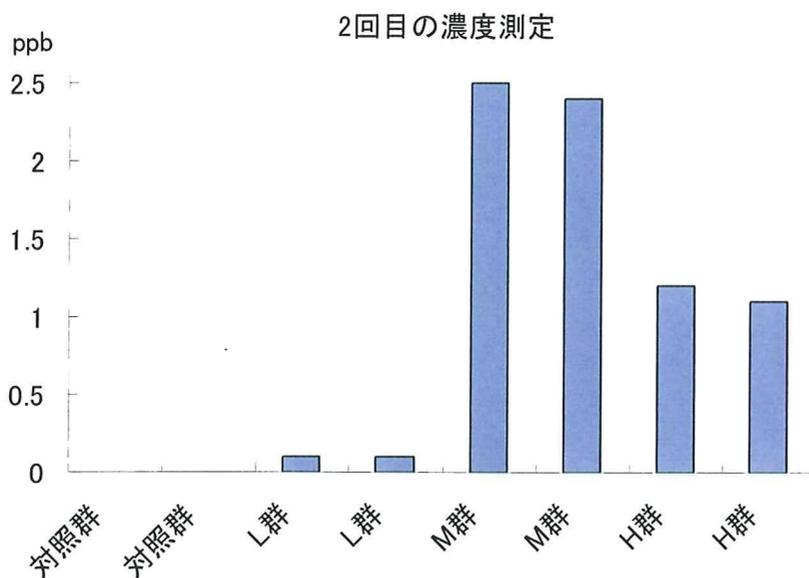


Fig.2 溶融バブリング式で発生させたCPFガスの2回目の濃度試験

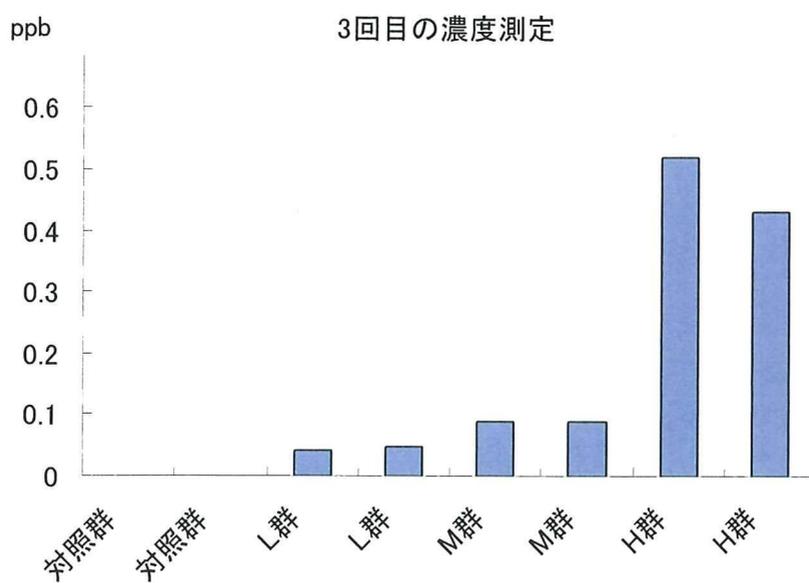


Fig.3 溶融バブリング式で発生させたCPFガスの3回目の濃度試験

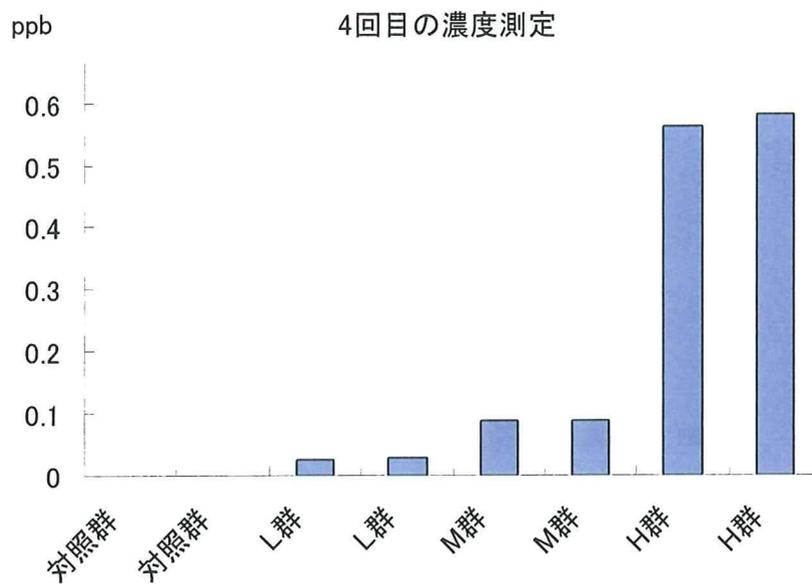


Fig.4 溶融バブリング式で発生させたCPFガスの4回目の濃度試験