

あるいはそれ以上の活性化を示した (Fig. 22)。さらに、1,2-Naphthoquinone 及び 1,4-Naphthoquinon の TRPA1 に対する EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.20 µM、0.31 µM であり、本年度評価した物質の中で最も低い濃度で TRPA1 を活性化することが判明した (Table 4)。これまでに、モルモットの摘出気管収縮実験やラットを用いた吸入実験により 1,2-ナフトキノンの気管収縮に TRPV1 の活性化が関与する可能性が報告されているが、本研究結果から、1,2-ナフトキノンの他に 1,4-ナフトキノンの TRPV1 に対する活性可能を有すること、また、これらナフトキノンのみならず TRPA1 を活性化することが明らかとなり、DEP 暴露によって TRPV1 及び TRPA1 を介した感覚神経並びに気道の刺激が引き起される可能性が考えられる。

#### <微生物由来揮発性有機化合物>

微生物由来揮発性有機化合物 (Microbial Volatile Organic Compounds; MVOC) として知られるアルコール類、フラン類及びケトン類の計 17 化合物 (Fig. 23) についてヒト TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化作用を評価した。その結果、TRPV1 では 3-Octanol, 1-Octen-3-ol, 2-Octen-1-ol, 1-Decanol, 2-Heptanone, 3-Octanone 及び 1-Octen-3-one の 7 化合物が TRPV1 の活性化能を有することが判明した (Fig. 24)。いずれの化合物によっても濃度依存的な活性化が認められ (Fig. 25)。EC<sub>50</sub> 値で比較すると、1-Decanol

の値が最も小さく (25 µM)、次いで 2-Octen-1-ol, 1-Octen-3-one の順であった (Table 5)。

一方、Fig. 24 に示したように、TRPA1 についても TRPV1 を活性化する MVOCs とほぼ同一の化合物群によって活性化されることが明らかになった。例外は、2-n-Pentylfuran が TRPA1 を、2-Heptanone が TRPV1 を選択的に活性化することであった。中でも 1-Octen-3-one の EC<sub>50</sub> 値は 9.7 µM と極めて小さい値であり (Table 5)、これは典型的な TRPA1 活性化物質である Allylisothiocyanate や Acrolein で報告されている EC<sub>50</sub> 値 (それぞれ 3 - 34 µM, 1 - 5 µM) にほぼ匹敵する値であった。

室内に生息する真菌は孢子状で空気中に浮遊しそれ自身がアレルゲンとなるばかりでなく、代謝の過程で放散する揮発性の有機化合物が直接皮膚や気道等の粘膜を刺激する可能性も考えられている。本研究の結果は、室内環境中に存在するある種の MVOCs が TRPV1 あるいは TRPA1 の活性化を介して気道過敏性を亢進させる可能性があることを示すものであると考えられる。

#### <消毒副生成物>

塩素消毒の過程で生じる副生成物であるトリハロメタン類、ハロ酢酸類、ハロアセトニトリル類 及びハロアセトン類計 21 物質 (Fig. 26) について検討を行った。TRPV1 では、Tribromoacetic Acid、Trichloroacetonitrile、Bromochloroacetonitrile、Dibromoacetonitrile、

Dichloroacetonitrile、Bromoform、Dibromochloromethane 及び Bromodichloromethane の 8 化合物に 100  $\mu\text{M}$  を超える範囲で濃度依存的な活性化が認められた (Fig. 27、28-1)。一方、Fig. 28-2 に示したように、TRPA1 ではハロアセトニトリル類 5 化合物 (Trichloroacetonitrile、Bromochloroacetonitrile、Dibromoacetonitrile、Dichloroacetonitrile、Bromoacetonitrile) で濃度依存的な活性化がみられ、 $\text{EC}_{50}$  値は Bromoacetonitrile (12  $\mu\text{M}$ ) < Dibromoacetonitril (29  $\mu\text{M}$ ) < Bromochloroacetonitril (50  $\mu\text{M}$ ) < Dichloroacetonitril (56  $\mu\text{M}$ ) < Trichloroacetonitril (179  $\mu\text{M}$ ) の順であった (Table 6-1)。また、ハロアセトン類でも濃度依存的な TRPA1 の活性化が認められ、 $\text{EC}_{50}$  値は 1,3-Dichloro-2-propanone (5.7 $\mu\text{M}$ ) < 1-Chloro-2-propanone (24 $\mu\text{M}$ ) < 1,1,3-Trichloro-2-propanone (108  $\mu\text{M}$ ) < 1,1-Dichloro-2-propanone (486  $\mu\text{M}$ ) の順であった (Table 6-2)。このように、ハロアセトニトリル類やハロアセトン類、トリハロメタン類などの多様な消毒副生成物が侵害受容体 TRPA1 あるいは TRPV1 の活性化を引き起こすことが明らかになった。

塩素は水道のみならず公衆浴場や遊泳プール等においても消毒剤として広範に用いられている。その消毒過程で生じる副生成物の中には発癌性や皮膚・粘膜刺激性のある化合物も含まれており、経口、経気道及び経皮の多経路暴露による様々

な健康影響が懸念されている。近年、屋内プールでの遊泳と喘息の発症リスクとの因果関係を指摘する報告が相次いでおり、消毒副生成物の経気道暴露がその発症要因であると考えられている。既に著者らは屋内遊泳プールや公衆浴場の施設内空気中に実際にハロアセトニトリル類が存在することを明らかにしており、空気中に揮散した消毒副生成物と TRPV1/TRPA1 を介した呼吸器疾患との関連を今後詳細に検討する必要があると考えられる。

#### D. 結論

家庭用品から放散される様々な揮発性有機化合物について、気道刺激性の有無や濃度依存性を明らかにする目的で、温度刺激や機械刺激、化学物質刺激の侵害受容に参与する Transient Receptor Potential (TRP) イオンチャネルの活性化を指標として 97 物質について評価した。その結果、実際に液晶テレビやパーソナルコンピューターから放散することが確認された Butyl acrylate がヒト TRPA1 を、また、可塑剤/難燃剤として使用されているリン酸トリエステル類の中で、主にポリウレタン発泡材に難燃剤として用いられる Tris(2-chloroisopropyl) phosphate や一般家庭のハウスダスト中からも比較的高濃度で検出される Tris(butoxyethyl) phosphate が TRPV1 及び TRPA1 を活性化することが明らかになった。また、可塑剤として広く用いられている TXIB も活性化の程度は弱いながら、比較的低濃度で TRPV1 を活性化することが判明した。可塑剤フタル酸エ

ステル類に関しては、ハウスダスト中で極めて高濃度で検出される Bis(2-ethylhexyl) phthalate にイオンチャネルの活性化能は認められなかったが、その加水分解物である Monoethylhexyl phthalate が TRPA1 を活性化することが明らかになった。溶剤としても広く使用されシックハウス症候群との因果関係が指摘されている 2-Ethyl-1-hexanol や Texanol も TRPA1 を活性化することが明らかになった。また、実際に室内環境中に存在する消毒副生成物や微生物由来揮発性有機化合物、大気環境汚染物質であるナフトキノン類の中にも比較的低濃度領域でこれらイオンチャネルを活性化する物質が見いだされた。

このように、家庭用品から放散する可能性のある化合物及び実際に室内を汚染していることが判明している化合物群として選定した 97 物質のうち、43 物質が TRPV1 及び TRPA1 のいずれか又は両チャネルの活性化を引き起こすことが明らかとなった。これら多種多様な化合物が同時に同一室内を汚染している状況は容易に想定できる。この場合には、TRPV1 又は TRPA1 をターゲットとして複数の化合物が同時に影響を及ぼし、気道刺激を相加的及び相乗的引き起こす可能性も考えられる。本研究によって得られた成果は、指針値の策定等によるリスク管理が必要な室内空気中の揮発性有機化合物を特定したプライオリティリストを作成するうえで重要となるのみならず、未だ十分に解明されていないシックハウス症候群や本態性多種化学物質過敏状態の発症メカニズムを明らかにする上でも極めて重要な情報で

あると考えられる。

#### E. 引用文献

- 1) Bautista, D.M., Jordt, S.E., Nikai, T., Tsuruda, P.R., Read, A.J., Poblete, J., Yamoah, E.Y., Allan, I., Basbaum, A.I. and Julius, D. : TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell*, **124**, 1269-1282 (2006).
- 2) Bessac, B.F. and Jordt, S.E.: Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)*, **23**, 360-370 (2008).
- 3) Bessac, B.F., Sivula, M., von Hehn, C.A., Caceres, A.I., Escalera, J. and Jordt, S.E.: Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases. *FASEB J*, **23**, 1102-1114 (2009).
- 4) 西村 哲治、神野 透人、香川(田中) 聡子:平成 22 年度化学物質に係る調査室内空気環境汚染化学物質調査報告書 (2011).
- 5) 神野 透人、香川(田中) 聡子、古川 容子、永井 美緒: ハウスダスト中可塑剤・難燃剤リン酸トリエステル類の実態調査 厚生労働科学研究費補助金、化学物質リスク研究事業平成 22 年度研究報告書 研究課題名「家庭用品に由来する室内環境化学物質の

- 網羅的解析手法の開発に関する研究」研究代表者・神野 透人 (2011).
- 6) 神野 透人, 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 太田 悠紀子: 室内環境におけるフタル酸ジエステル類の暴露量評価厚生労働科学研究費補助金, 化学物質リスク研究事業平成 21 年度研究報告書 研究課題名「家庭用品に由来する室内環境化学物質の網羅的解析手法の開発に関する研究」研究代表者・神野 透人 (2010).
  - 7) 神野 透人, 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 太田 悠紀子: ハウスダスト中のモノフタル酸エステル類の実態調査厚生労働科学研究費補助金, 化学物質リスク研究事業平成 21 年度研究報告書 研究課題名「家庭用品に由来する室内環境化学物質の網羅的解析手法の開発に関する研究」研究代表者・神野 透人 (2010).
  - 8) 森 美穂子, 原 邦夫, 宮北 隆志, 石竹 達也: 新築大学校舎の室内空気質と利用者の体調との関連. 日本衛生学雑誌, **66**, 122-128 (2011).
  - 9) 上島 通浩, 柴田 英治, 酒井 潔, 大野 浩之, 石原 伸哉, 山田 哲也, 竹内 康浩, 那須 民江: 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染: 室内濃度, 発生源, 自覚症状について. 日本公衆衛生学雑誌, **12**, 1021-1031 (2005).
  - 10) Tomoto, T., Akihiro, Moriyoshi, A., Sakai, K., Eiji, Shibata, E. and Kamijima, M.: Identification of emission sources of organic matter that decalcifies cement concrete and generate alcohols and ammonia gases. *Building and Environment*, **44**, 2000-2005 (2009).
  - 11) Choi, H., Schmidbauer, N., Spengler, J. and Bornehag, C.G.: Sources of propylene glycol and glycol ethers in air at home. *Int J Environ Res Public Health*, **7**, 4213-4237 (2010).
  - 12) Cain, W.S., de Wijk, R.A., Jalowayski, A.A., Pilla, Caminha, G. and Schmidt, R.: Odor and chemesthesis from brief exposures to TXIB. *Indoor Air*, **15**, 445-457 (2005).
  - 13) Wieslander, G., Norback, D., Bjornsson, E., Janson, C. and Boman, G.: Asthma and the indoor environment: the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health*, **69**, 115-124 (1997).
  - 14) 小林 智, 武内 伸治, 小島 弘幸, 高橋 哲夫, 神 和夫, 秋津 裕志, 伊佐治 信一: 水性塗料成分 1-メチル-2-ピロリドン及びテキサノールによる新築小学校の室内空気汚染. 室内環境, **13**, 39-54 (2010).
  - 15) Kim, J.L., Elfman, L., Mi, Y., Wieslander, G., Smedje, G. and Norback, D.: Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in

schools – associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air*, 17, 153-163 (2007).

## F. 研究発表

### F-1. 論文発表

- 1) Ohkawara, S., Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y., Nishimura, T. and Jinno, H.: Activation of the Human Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 by Essential Oils. *Biol. Pharm. Bull.*, 33, 1434-1437 (2010).

### F-2. 学会発表

- 1) 神野 透人, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 香川(田中) 聡子: ハロアセトニトリル類によるヒト侵害刺激受容体 TRPA1 及び TRPV1 の活性化. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6).
- 2) 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人: Microbial Volatile Organic Compounds によるヒト侵害刺激受容体 TRPA1 及び TRPV1 の活性. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6).
- 3) 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人: 室内環境化学物質による TRP イオンチャネルの活性化. 第 19 回日本臨床環境医学会学術集会 (2010.7).
- 4) 大河原 晋, 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 西村 哲治, 神野 透人: ナフトキノン及びフェナントラキノンによる侵害受容器 TRP イオン

チャネルの活性化. フォーラム 2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9).

- 5) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 古川 容子, 埴岡 伸光, 西村 哲治, 成松 鎮雄, 神野 透人: リン酸エステル系可塑剤・難燃剤の TRP イオンチャネルに対する影響. フォーラム 2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9).
- 6) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 古川 容子, 西村 哲治, 神野 透人: TXIB 及び Texanol によるヒト侵害刺激受容器 TRP イオンチャネルの活性化. 平成 22 年度室内環境学会学術大会 (2010.12).
- 7) 古川 容子, 香川(田中) 聡子, 田中 研次, 神野 透人, 西村 哲治: 機能カーテンから放散される揮発性有機化合物-GC/TOFMS による網羅的解析. 平成 22 年度室内環境学会学術大会 (2010.12).
- 8) 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人: 室内環境化学物質 Texanol 及び TXIB によるヒト侵害刺激受容器 TRP イオンチャネルの活性化. 日本薬学会第 131 年会 (2011.3).

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### G-1. 特許取得

なし

### G-2. 実用新案登録

Table 1 The list of compounds assayed in this study.

Comounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Acrylate/Methacrylate Esters</b>				
1 Acrylic acid	79-10-7	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
2 Methyl acrylate	96-33-3	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
3 Ethyl acrylate	140-88-5	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
4 Butyl acrylate	141-32-2	TCI* <sup>3)</sup>	-	-
5 2-Ethylhexyl acrylate	103-11-7	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
6 2-(Dimethylamino)ethyl acrylate	2439-35-2	Wako* <sup>1)</sup>	Wako 1st Grade	-
7 2-Hydroxyethyl acrylate	818-61-1	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	96%
8 Methacrylic acid	79-41-4	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
9 Methyl methacrylate	80-62-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
10 Ethyl methacrylate	97-63-2	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
11 Butyl methacrylate	97-88-1	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
12 2-Ethylhexyl methacrylate	688-84-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
13 2-(Dimethylamino)ethyl methacrylate	2867-47-2	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
14 2-Hydroxyethyl methacrylate	868-77-9	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99+%
p-Methoxyphenol (Stabilizer)	150-76-5	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	-

Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Comounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Fumarate Esters</b>				
1 Monomethyl fumarate	2756-87-8	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	97%
2 Monoethyl fumarate	2459-05-4	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	95%
3 Dimethyl fumarate	624-49-7	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	97%
4 Diethyl fumarate	105-45-9	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
5 Dibutyl fumarate	105-75-9	TCI*	-	-
6 Bis(2-ethylhexyl) fumarate	141-02-6	TCI*	-	-
<b>Phosphate Triesters</b>				
1 Trimethyl phosphate	512-56-1	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
2 Triethyl phosphate	78-40-0	Alfa Aesar	-	99+%
3 Tripropyl phosphate	513-08-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99+%
4 Tributyl phosphate	126-73-8	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
5 Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	13674-84-5	Wako* <sup>1)</sup>	-	-
6 Tris(2-chloroethyl) phosphate	115-96-8	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	97%
7 Tris(2-ethylhexyl) phosphate	78-42-2	Wako* <sup>1)</sup>	Chemical Grade	-
8 Tris(butoxyethyl) phosphate	78-51-3	Wako* <sup>1)</sup>	Chemical Grade	-
9 Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate	13674-87-8	Wako* <sup>1)</sup>	Chemical Grade	-
10 Triphenyl phosphate	115-86-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	97%
11 Tricresyl phosphate	78-32-0	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-

Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Compounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Phthalate Esters</b>				
1 Diethyl phthalate	84-66-2	Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
2 Dibutyl phthalate	84-74-2	Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
3 Benzylbutyl phthalate	85-68-7	Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
4 Bis(2-ethylhexyl) phthalate	117-81-7	Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
5 Di-n-octyl phthalate	117-84-0	Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
6 Diisononyl phthalate		Wako*1)	For Anal. of Phthalic Acid Esters	-
7 Diisodecyl phthalate	26761-40-0	Wako*1)	-	-
8 Monobutyl phthalate	131-70-4	Wako*1)	-	-
9 Monobenzyl phthalate	2528-16-7	Wako*1)	-	-
10 Monoethylhexyl phthalate	4376-20-9	Wako*1)	-	-
11 2-Ethyl-1-hexanol	68526-83-0	Wako*1)	Wako Special Grade	-
12 Bis(2-ethylhexyl) adipate)	103-23-1	Wako*1)	For Plasticizer Test	-
13 Diisononyl adipate	33703-08-01	Wako*1)	Wako 1st Grade	-
14 Diisodecyl adipate	27178-16-1	Sigma-Aldrich*2)	-	-



Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Comounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Texanol &amp; TXIB</b>				
1 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol	144-19-4	TCI*	-	-
2 Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate; Texanol	25265-77-4	TCI*	-	-
3 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate; TXIB	6846-50-0	TCI*	-	-
<b>Metal Compounds</b>				
1 Copper chloride	7447-39-4	Wako* <sup>1)</sup>	-	99.9%
2 Zinc chloride	7646-85-7	Wako* <sup>1)</sup>	Special Grade	-
3 Lead nitrate	10099-74-8	Wako* <sup>1)</sup>	Special Grade	-
4 Cadmium chloride	10108-64-2	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
5 Mercuric chloride	7487-94-7	Wako* <sup>1)</sup>	Special Grade	-
6 Methyl mercuric chloride	115-09-3	KANTO KAGAKU	-	-
<b>Naphthoquinones</b>				
1 1,2-Naphthoquinone	524-42-5	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	97%
2 1,4-Naphthoquinone	130-15-4	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
3 9,10-Phenanthrenequinone	84-11-7	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99+%
4 Anthraquinone	84-65-1	Wako* <sup>1)</sup>	-	-

Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Comounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Microbial Volatile Organic Compounds; MVOC</b>				
1 2-Methyl-1-propanol	78-83-1	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
2 2-Methyl-1-butanol	137-32-6	Wako* <sup>1)</sup>	Wako Special Grade	-
3 3-Methyl-1-butanol	123-51-3	Wako* <sup>1)</sup>	Special Grade	-
4 3-Methyl-2-butanol	75-85-4	TCI*	-	-
5 1-Pentanol	71-41-0	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	≥99%
6 2-Pentanol	6032-29-7	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
7 3-Octanol	589-98-0	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
8 1-Octen-3-ol	3391-86-4	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
9 2-Octen-1-ol	18409-17-1	Alfa Aesar	-	97%
10 1-Decanol	112-30-1	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	-
11 2-Methylfuran	534-22-5	TCI*	-	-
12 3-Methylfuran	930-27-8	TCI*	-	-
13 2-n-Pentylfuran	3777-69-3	TCI*	-	-
14 2-Hexanone	591-78-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	98%
15 2-Heptanone	110-43-0	Wako* <sup>1)</sup>	-	-
16 3-Octanone	106-68-3	Wako* <sup>1)</sup>	-	-
17 1-Octen-3-one	4312-99-6	Alfa Aesar	-	97%

Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Compounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Disinfection by-product</b>				
<b><i>Trihalomethanes</i></b>				
1 Chloroform	67-66-3	Wako*1)	∞pure	-
2 Bromodichloromethane	75-27-4	Wako*1)		-
3 Dibromochloromethane	124-48-1	Wako*1)	For Trihalomethane Anal.	-
4 Bromoform	75-25-2	Wako*1)	For Trihalomethane Anal.	-
<b><i>Halo-acetonitriles</i></b>				
5 Chloroacetonitrile	107-14-2	Wako*1)	Wako Special Grade	-
6 Bromoacetonitrile	590-17-0	Wako*1)	-	-
7 Dichloroacetonitrile	3018-12-0	TCI*	-	99%
8 Dibromoacetonitrile	3252-43-5	Wako*1)	-	-
9 Bromochloroacetonitrile	83463-62-1	Dr.Ehrenstorfer GmbH	-	98.0%
10 Trichloroacetonitrile	545-06-2	Wako*1)	Wako Special Grade	-

Table 1 The list of compounds assayed in this study (continued).

Compounds	Cas No	Supplier	Reagent Grade	Purity
<b>Haloacetic acids</b>				
11 Chloroacetic acid	79-11-8	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
12 Bromoacetic acid	79-08-3	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	≥99%
13 Dichloroacetic acid	79-43-6	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	≥99%
14 Dibromoacetic acid		Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	-
15 Bromochloroacetic acid	5589-96-8	Alfa Aesar	-	97%
16 Trichloroacetic acid	76-03-9	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99.0%
17 Tribromoacetic acid	75-96-7	Sigma-Aldrich* <sup>2)</sup>	-	99%
<b>Haloacetones</b>				
18 1-Chloro-2-Propanone	78-95-5	TCI*	-	-
19 1,3-Dichloro-2-propanone	534-07-6	Alfa Aesar	-	99%
20 1,1-Dichloro-2-propanone	513-88-2	Alfa Aesar	-	97%
21 1,1,3-Trichloro-2-propanone	921-03-9	TCI*	-	-

Wako\*<sup>1)</sup>; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Sigma-Aldrich\*<sup>2)</sup>; Sigma-Aldrich Co.

TCI\*<sup>3)</sup>; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

Table 2 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by phosphate triesters.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation
<b>Phosphate Triesters</b>	-	-	-	-
Trimethyl phosphate	-	-	-	-
Triethyl phosphate	-	-	-	-
Tripropyl phosphate	-	-	-	-
Tributyl phosphate	12.7 (10.6 – 15.2)	0.85 (0.81 - 0.88)	19.4 (17.2– 21.8)	1.17 (1.13 – 1.20)
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	-	-	-	-
Tris(2-chloroethyl) phosphate	-	-	-	-
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	-	-	-	-
Tris(butoxyethyl) phosphate	22.9 (16.6 – 31.6)	0.55 (0.51 - 0.60)	58.0 (46.2– 72.7)	1.17 (1.08 – 1.26)
Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate	-	-	-	-
Triphenyl phosphate	-	-	-	-
Tricresyl phosphate	-	-	-	-

Maximum Activation ; Ratio to positive control

Table 3 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by Texanol and TXIB.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation
<b>Texanol &amp; TXIB</b>	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol	-	-	-	-
Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate; Texanol	-	-	-	-
2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate; TXIB	61 (43 - 86)	0.28 (0.24 - 0.33)	-	-

Maximum Activation ; Ratio to positive control

Table 4 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by Naphthoquinones.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation
<b>Naphthoquinones</b>				
1,2-Naphthoquinone	15 (13 - 17)	0.40 (0.36 - 0.43)	0.20 (0.17 - 0.23)	1.34 (1.30 - 1.38)
1,4-Naphthoquinone	12 (11 - 13)	0.43 (0.40 - 0.46)	0.31 (0.27 - 0.34)	1.39 (1.33 - 1.42)
9,10-Phenanthrenequinone	-	-	1.8 (1.7 - 1.9)	1.22 (1.19 - 1.25)
Anthraquinone	-	-	-	-

Maximum Activation ; Ratio to positive control

Table 5 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by microbial volatile organic compounds.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum Activation
<b>Microbial Volatile Organic Compounds; MVOC</b>				
2-Methyl-1-propanol	-	-	-	-
2-Methyl-1-butanol	-	-	-	-
3-Methyl-1-butanol	-	-	-	-
3-Methyl-2-butanol	-	-	-	-
1-Pentanol	-	-	-	-
2-Pentanol	-	-	-	-
3-Octanol	-	-	230 (210 - 260)	0.93 (0.89 - 0.98)
1-Octen-3-ol	-	-	260 (240 - 290)	0.82 (0.78 - 0.87)
2-Octen-1-ol	130 (110 - 160)	0.64 (0.59 - 0.68)	230 (200 - 260)	0.85 (0.80 - 0.91)
1-Decanol	25 (17 - 37)	0.65 (0.59 - 0.71)	-	-
2-Methylfuran	-	-	-	-
3-Methylfuran	-	-	-	-
2-n-Pentylfuran	-	-	-	-
2-Hexanone	-	-	-	-
2-Heptanone	-	-	-	-
3-Octanone	-	-	-	-
1-Octen-3-one	440 (280 - 680)	1.0 (0.78 - 1.3)	9.7 (8.6 - 11)	0.98 (0.96 - 1.0)

Maximum Activation ; Ratio to positive control



Table 6-1 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by disinfection by-product.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation
<b>Disinfection by-product</b>				
<b><i>Trihalomethanes</i></b>				
Chloroform	-	-	-	-
Bromodichloromethane	-	-	-	-
Dibromochloromethane	-	-	-	-
Bromoform	-	-	-	-
<b><i>Halo-acetonitriles</i></b>				
Chloroacetonitrile	-	-	-	-
Bromoacetonitrile	-	-	12 (8.7 - 15.6)	1.07 (1.02 - 1.11)
Dichloroacetonitrile	-	-	56 (47 - 67)	1.28 (1.19 - 1.36)
Dibromoacetonitrile	-	-	29 (23 - 35)	1.13 (1.07 - 1.19)
Bromochloroacetonitrile	-	-	50 (41 - 62)	0.87 (0.83 - 0.91)
Trichloroacetonitrile	-	-	179 (147 - 218)	1.00 (0.90 - 1.09)

Table 6-2 EC<sub>50</sub> values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by disinfection by-product.

	hTRPV1		hTRPA1	
	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation	EC <sub>50</sub> (µM)	Maximum Activation
<b><i>Haloacetic acids</i></b>				
Chloroacetic acid	-	-	-	-
Bromoacetic acid	-	-	-	-
Dichloroacetic acid	-	-	-	-
Dibromoacetic acid	-	-	-	-
Bromochloroacetic acid	-	-	-	-
Trichloroacetic acid	-	-	-	-
Tribromoacetic acid	-	-	-	-
<b><i>Haloacetones</i></b>				
1-Chloro-2-Propanone	-	-	24 (22 - 25)	1.01 (0.99 - 1.04)
1,3-Dichloro-2-propanone	-	-	5.7 (5.1 - 6.3)	0.97 (0.96 - 1.00)
1,1-Dichloro-2-propanone	-	-	486 (453 - 522)	1.14 (1.06 - 1.22)
1,1,3-Trichloro-2-propanone	-	-	108 (99 - 118)	0.99 (0.95 - 1.02)
Maximum Activation ; Ratio to positive control				

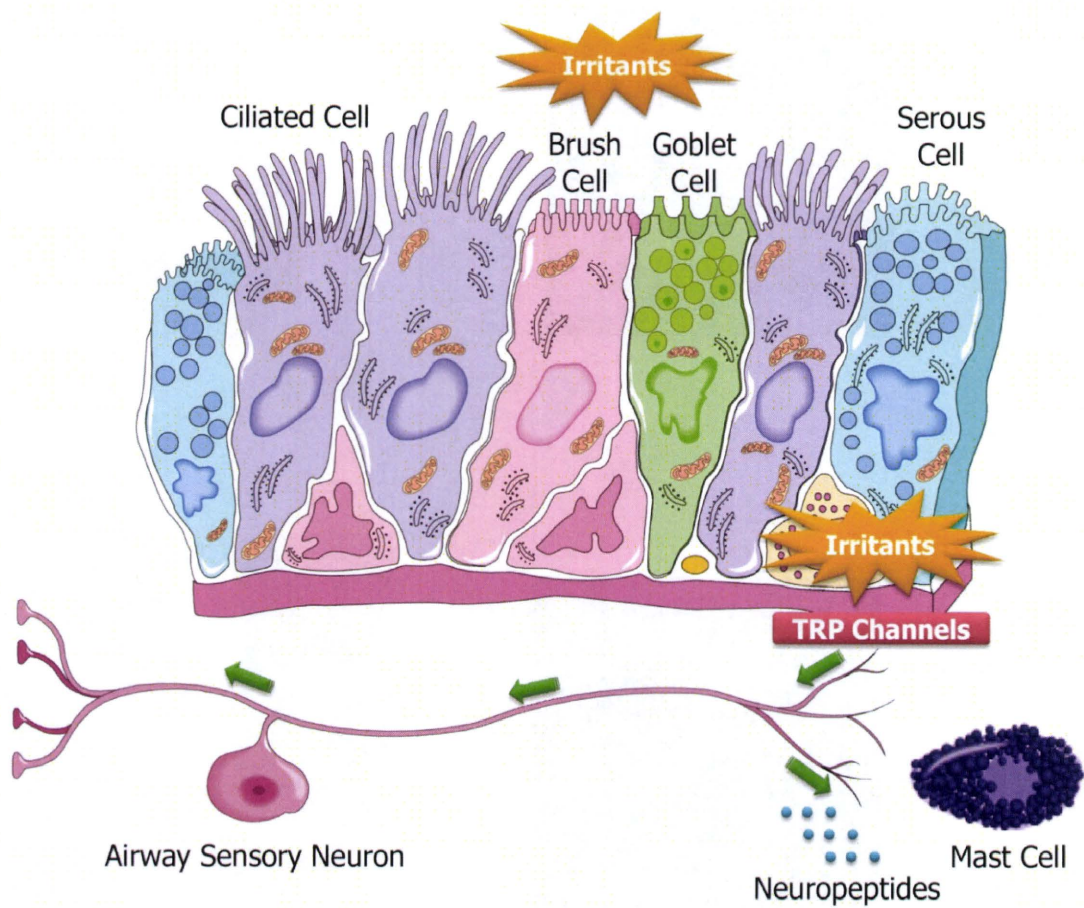
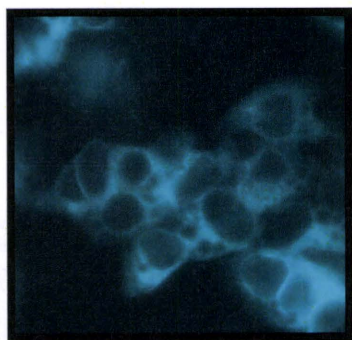


Fig. 1 Schematic presentation of airway hypersensitivity mediated by TRP ion channels.

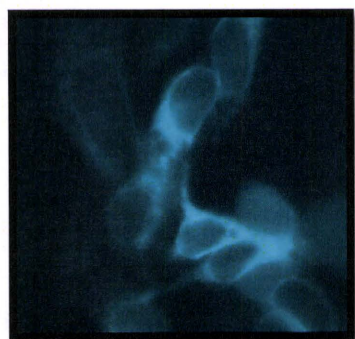
(A)



(B)



(C)



(D)



Fig. 2 Transient expression of human TRP ion channels in HEK 293 cells. Detection of ECFP-tagged hTRPV1(A) and hTRPA1 (C) by fluorescent microscopy and V5-tagged hTRPV1(B) and hTRPA1 (D) by Western blotting.