

201133009B

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

家庭用品に由来する化学物質の
多経路暴露評価手法の開発に関する研究

平成 21-23 年度 総合研究報告書

研究代表者 神野 透人

平成 24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

家庭用品に由来する化学物質の
多経路暴露評価手法の開発に関する研究

平成 21-23 年度 総合研究報告書

研究代表者 神野 透人

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

- 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究 1
神野 透人

II. 資料編 – 分担研究 総合研究報告書

1. コンピューターケミストリを利用した家庭用品中化学物質の多経路暴露
評価手法の開発に関する研究 11
神野 透人、香川(田中) 聡子
2. 家庭用品から放散する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関
する研究 DART-TOFMS による繊維製品中の難燃剤のスクリーニング 22
神野 透人、香川(田中) 聡子、古川 容子、大田 悠紀子
3. 家庭用品から放散する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関
する研究 μ -CTE による準揮発性有機化合物のスクリーニング 30
神野 透人、香川(田中) 聡子
4. 家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手
法の開発に関する研究 37
伊佐間 和郎、河上 強志
5. 培養肺胞モデルを用いた肺障害性・吸収性の評価に関する研究 57
酒井 康行、小森 喜久夫、岩沢 こころ、田中 玄弥
6. 家庭用品から溶出する化学物質の経皮吸収評価手法の開発に関する研究 75
杉林 堅次、藤堂 浩明
7. 暴露経路依存的な異物代謝予測手法の開発に関する研究 94

埴岡 伸光、高原 佑輔、高原 有香、鬼無 悠、成松 鎮雄

8. 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	・ ・ ・	111
---------------------------------------	-------	-----

香川(田中) 聡子、神野 透人、古川 容子、岡元 陽子、大田 悠紀子
永井 美緒

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・	132
---------------------	-------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	・ ・ ・	134
-----------------	-------	-----

厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)
総合研究報告書

家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究

研究代表者 神野 透人 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第一室長

研究要旨: 家庭用品から室内環境中へガス状・粒子状で放散される化学物質、あるいは汗・皮脂や唾液によって家庭用品から溶出する化学物質の定量的な解析で得られる「暴露濃度」に関する情報と主要な「暴露経路」及び暴露経路ごとの「吸収率」に関する情報を統合することによって、生活環境における暴露評価の精度を格段に向上させることが可能であると考えられる。そこで、本研究では準揮発性有機化合物 (SVOC) と呼ばれる沸点 260 - 380℃の化学物質を主要なターゲットとして、1) 室内環境中での化学物質の動態を規定する物理化学的パラメーターの予測手法について検討を行い、非経験的な量子化学計算による CONFLEX/DFT/COSMO-RS 法が定量的構造活性相関に基づく既存法 (EPI Suite) の代替法あるいは補完法として有用であることを明らかにした。また、2) 家庭用品から室内環境中へ放散される SVOC の定量的解析では、Micro-Chamber/Thermal Extractor (μ -CTE) によってフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類及びリン酸トリエステル類の放散量を迅速に評価できることを明らかにした。3) 家庭用品から皮膚表面へと直接移行する化学物質の定量的な解析として、PVC シートから皮膚への可塑剤の移行について検討し、化学物質の LogP 値と移行量の間に相関性を見出した。また、4) 家庭用品に由来する化学物質の吸入率/吸収率評価手法として、培養肺細胞モデル及び Side-by-Side 型拡散セル (皮膚) を用いて SVOC 透過性の *in vitro* 評価系を確立し、その結果を基に数理モデルを構築した。5) 暴露経路依存的な初回通過代謝では、リコンビナント CESs によるフタル酸エステル類の加水分解反応について速度論的な解析を行い、その酵素化学的な特性を明らかにした。さらに、ガス状・粒子状の SVOC の多経路暴露に加えて、6) ハウスダストを介したフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類及びピレスロイド系殺虫剤の暴露評価を行った。

これらの試験法・評価法と物理化学的性状の予測法と組み合わせることによって、生活環境における様々な SVOC 暴露の蓋然性とその経路を迅速に推定出来るものと考えられる。さらに、本研究で確立した室内環境媒体のサンプリング手法を多様な SVOC に拡張し、地方衛生研究所との協働による全国調査を実施することで、化学物質の精緻な暴露評価が可能になるものと期待される。

研究分担者: 野崎 淳夫 (東北文化学園大学 教授)、伊佐間 和郎 (国立医薬品食品衛生研究所 室長)、酒井 康行 (東京大学生産技術研究所 教授)、杉林 堅次 (城西大学薬学部 教授)、埴岡 伸光 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)、香川(田中) 聡子 (国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官)

研究協力者: 河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)、広瀬 明彦 (国立医薬品食品衛生研究所)、小森 喜久夫 (東京大学生産技術研究所)、岩沢 ころ (東京大学生産技術研究所)、田中 玄弥 (東京大学生産技術研究所)、藤堂 浩明 (城西大学薬学部)、鈴木 貴雅 (城西大学薬学部)、成松 鎮雄 (岡山大学大学院医歯薬総合研究科)、高原 佑輔

(岡山大学大学院医歯薬総合研究科)、高原 有香 (岡山大学薬学部)、鬼無 悠 (岡山大学薬学部)、古川 容子 (国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部)、岡元 陽子 (国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部)、太田 悠紀子 (国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部)、永井 美緒 (国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部)

A. 研究目的

本研究の目的は、家庭用品から室内環境中へ放散する、あるいは汗・皮脂や唾液などによって家庭用品から溶出する化学物質を迅速かつ定量的に解析して暴露濃度に関する情報を取

得するとともに、吸入や経皮暴露による吸収率を適切に見積もることによって暴露量の推定精度を高めることであり、ひいては暴露量と有害性から導かれるリスク評価の信頼性を向上させるための体系的な手法を確立することである。

この目的を達成するために、本研究では準揮発性有機化合物 (SVOC) と呼ばれる沸点 260-380℃ の化学物質を主要なターゲットとして、1) 量子化学計算に基づく生活環境化学物質の物理化学的パラメータ推定手法の開発 (神野)、並びに 2) 家庭用品から放散する (神野) あるいは家庭用品から皮膚表面へ移行する (伊佐間) SVOC の定量的評価手法の開発を実施した。また、3) 家庭用品から放散/溶出する SVOC の吸入率評価手法 (酒井) 及び経皮吸収率評価手法 (杉林) の開発にも取り組み、さらに異なる経路で同一の化学物質に暴露した場合の生体影響の等価性について異物代謝の観点から検証するために、4) 暴露経路依存的な異物代謝予測手法に関する研究 (埴岡) を実施した。これらの体系的な予測手法の確立と並行して、室内環境における SVOC の詳細暴露評価に必要な室内環境媒体 (室内空気及びハウスダスト) 中濃度の実測に関して、5) 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 (香川) において人為的汚染の無いサンプリング手法の確立並びに全国的な室内環境質の調査・監視体制の構築を行った。

B. 研究方法

B-1 非経験的な量子化学計算に基づく生活環境化学物質の物理化学的パラメータ推定手法の開発

室内環境中の主要な SVOC として、フタル酸エステル類 7 化合物、リン酸トリエステル類 12 化合物及びピレスロイド系殺虫剤 13 化合物を対象に解析を行った。まず、各化合物について配座空間探索プログラム CONFLEX ver. 6 で MMFF94s 力場による配座解析を行い、最安定配座について PQS ab initio プログラムを用いて密度汎関数法 (DFT) による構造最適化を行った。尚、ピレスロイド系殺虫剤については複数の立体異性体が存在するため、異性体ごとに配

座解析を行った。得られた表面電荷データを基に COSMOtherm ver. C21-0110 により熱力学物性値を算出した。

B-2-1 家庭用品から放散する化学物質の定量的評価手法の開発

B-2-1A DART-TOFMS による繊維製品中の難燃剤のスクリーニング

カーテン 30 製品についてペニングイオン化を利用した大気圧イオン化法である DART-TOFMS による測定を行った。適宜裁断した繊維製品を直接 DART イオン源にかざしてネガティブモードで精密質量数を測定し、臭素系難燃剤ヘキサブロモシクロドデカン (HBCD) の有無を判定した。

B-2-1B 超小型チャンバー μ -CTE による家庭用品からの SVOCs 放散速度の評価

直径 64 mm の円形に裁断した検体を μ -CTE のチャンバーに入れ、ヘリウムガスを定圧 (流速約 50 ml/min) で流しながら室温で 1 時間 SVOCs を放散させた。ついで、検体を除いた後にチャンバーを室温から 200℃ まで 1 時間にわたって加熱し、チャンバーの蓋部分に吸着した SVOCs を脱着して Tenax TA 吸着管に捕集した。吸着管に捕集されたフタル酸エステル類 4 化合物、アジピン酸エステル類 3 化合物、リン酸トリエステル類 5 化合物の計 12 化合物を加熱脱離-GC/MS 法により定量した。

B-2-2 家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究

フタル酸エステル類 5 化合物 (フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジペンチル (DPeP) 及びフタル酸ジヘキシル (DHeP)) に加えて、代替可塑剤としての利用が増えているテレフタル酸ジエチルヘキシル (DEHTP) とジイソノニルシクロヘキサン-1, 2-ジカルボキシレート (DINCH) についても検討を行った。

DEHP (15, 28, 37%) または DBP、DPeP、DHeP、DINP、DEHTP 及び DINCH (15, 28%) を単独で含有するモデル PVC シート、並びに DEHP と他の可塑剤を 14% ずつ混合したモデル PVC シートを作製した。これらの PVC シート (2.25

cm²) を被験者 11 名の左前腕内側部分に一定時間貼付し、皮膚表面への可塑剤移行量を GC/MS で定量した。また、PVC シートから皮膚表面への可塑剤の移行に影響を及ぼす可能性がある生体側の要因として皮膚表面中のトリグリセリド量を測定した。

B-3-1 家庭用品から放散する化学物質の吸入率評価手法の開発

A549 細胞に対するフタル酸エステル類の細胞毒性: フタル酸エステル類 3 化合物 (DEHP、DBP、BBP) 及びその代謝物であるモノエステル化合物 (それぞれ MEHP、MBP、MBzP) を肺胞 II 型上皮細胞由来細胞株 A549 細胞に暴露し、細胞内 Acid Phosphates 活性を指標とする 48 時間後の細胞生存率を基に肺障害性を評価した。

半透膜型培養器を用いた上皮障害性・透過量の評価: A549 細胞を 12 穴の半透膜型培養器で通常約 10 日間培養し、モデル肺胞上皮を作製した。膜上面側 (肺胞内腔側) から BBP を 0.1-10 mM の濃度で、または膜下面側 (血液側) から 33 µM -3.3 mM の濃度で暴露し、数理モデルの構築に必要な速度論的パラメーター取得のために反対側への BBP 透過量を経時的に測定した。

ヒト肺胞モデルの高度化: A549 細胞の飽和層に PMA 処理で分化誘導した(ヒト骨髓単核球由来 THP-1 細胞を播種し、共培養の影響を 48 時間後まで形態学的に観察した。また、肺胞内腔液の再現を目的として、ウシ肺サーファクタント (サーファクテン; ウシ肺抽出物) の生理食塩水溶液を 10% の濃度で培養液に添加し、24 時間後の A549 細胞の生存率を評価した。

B-3-2 家庭用品から溶出する化学物質の経皮吸収率評価手法の開発

ヘアレスラットの腹部から摘出した正常皮膚及び損傷皮膚を想定して角層を除去した Stripped Skin、あるいはヒト腹部摘出皮膚を Side-by-Side 型拡散セルにセットし、表皮側に添加したフタル酸エステル類 (DBP、BBP 及び DEHP) の透過性を測定した。この皮膚透過性を基に、Type A (1×10^{-9} cm/s より著しく低い場合; 皮膚にほとんど分配しない)、Type B (1×10^{-9} cm/s と同程度; 主に皮膚に分配されるため、皮

膚刺激性の有無が問題となる)、Type C (1×10^{-9} cm/s より高い化学物質; 高い皮膚分配性と皮膚透過性を示す化学物質であり、皮膚刺激性に加えて血中移行後の各臓器での障害性を評価する必要があるので) の 3 種類に分類した。

B-4 暴露経路依存的な異物代謝予測手法に関する研究

ヒト、カンクイザル、ラット、マウス及びイヌ肝ミクロゾームまたは HEK293 細胞で発現させたカルボキシエステラーゼ CES1、CES2 及び CES3 によるフタル酸エステル類の加水分解について検討を行った。基質 (DBP、BBP あるいは DEHP) 以外を添加した反応溶液を 37°C で 1 分間プレインキュベーション後、基質の添加により反応を開始した。リン酸 (2M) 20 µL 添加して反応を停止した後に、遠心上清中の代謝物を HPLC で定量した。

B-5 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

ハウスダスト中のフタル酸エステル類及びリン酸トリエステル類の定量では、関東近郊 25 家庭の寝室及び居間のハウスダスト、並びに室内空気を採取した。シリカ繊維円筒濾紙を装着したテフロン/ステンレス製ダスト採取管を家庭用掃除機に接続し、寝室及び居間の床・棚からほぼ同じ面積を吸引してハウスダストを採取した。振動ふるいで分級し、63 µm 以下の画分に含まれるフタル酸エステル類及びリン酸トリエステル類を GC/MS で定量した。

室内空気中のフタル酸エステル類の定量では、ハウスダスト採取前あるいは掃除機による採取後 6 時間以上を経過した後に室内空気のサンプリングを行った。居間及び寝室の空気を 40 mL/min の流速で 8 時間吸引し、粒子状のフタル酸エステル類を石英フィルターで、ガス状のフタル酸エステル類を Tenax TA 吸着管で捕集した。定量は加熱脱離-GC/MS で行った。

倫理面への配慮

皮膚への移行試験 (B-2-2) は予め国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

皮膚内代謝試験 (B-3-2) において、動物の飼育

及び実験は城西大学動物実験管理委員会の承諾を得た後、「城西大学動物実験規定 (平成 21 年 4 月)」に従い、動物福祉・愛護の精神に基づいて実験を行った。

C. 結果と考察

C-1 非経験的な量子化学計算に基づく生活環境化学物質の物理化学的パラメーター推定手法の開発

フタル酸エステル類 7 化合物 (平成 21 年度)、リン酸トリエステル類 12 化合物 (平成 22 年度) 及びピレスロイド系殺虫剤 13 化合物 (平成 23 年度) について解析を行い、 LogP_{OW} 、蒸気圧、Henry 定数及びオクタノール/空気分配係数 (LogK_{OA}) などの物理化学的パラメーターを算出した。また、汎用される EPI Suite ver. 4 や「改正化審査におけるリスク評価に必要な性状データの整備 報告書」で言及されている SPARC On Line Calculator (<http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>) による推定結果との比較を行った。その結果、フタル酸エステル類やリン酸トリエステル類の CONFLEX/DFT/COSMOtherm による推定値は Log P_{OW} については実測値と極めて良く一致した。 Log K_{OA} については Log P_{OW} 及び Henry 定数の実測値から求めた値と比較して平均で 1.5 log 程度の差異が認められものの、これは SPARC On Line Calculator とほぼ同等の精度であった。

一方、EPI Suite ver. 4 や SPARC On Line Calculator では異性体や混合物の推定が不可能

であるのに対し、COSMOtherm では異性体ごとの解析が可能である。ピレスロイド系殺虫剤の蒸気圧を一例としてこの利点を実証した結果を図 1 に示した。CONFLEX/DFT/COSMOtherm 法の推定値が実測値と最も良い相関を示し、定量的構造活性相関に基づく EPI Suite ver. 4 等を補完する方法として有用であることが明らかになった。

C-2-1 家庭用品から放散する化学物質の定量的評価手法の開発

DART-TOFM を用いてカーテン中の臭素系難燃剤 HBCD 簡易測定法を確立した。カーテン 30 製品について試験を行った結果、12 製品で HBCD 由来の $[\text{M}+\text{Br}]$ イオンが観察され、家庭用品中に存在する化学物質の簡便・迅速なスクリーニング法として有用であることが明らかになった(平成 21 年度)。

SVOC 12 物質について μ -CTE チャンバーからの回収率を求め、何れの SVOC も 80%以上が回収されることを確認した。デスクマット及び合成皮革計 20 製品から放散される SVOC を μ -CTE 法で測定した結果、デスクマット 5 製品と合成皮革 6 製品で $10 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ を超える DEHP の放散が認められ、最も高い製品の DEHP 放散速度はそれぞれ $250, 140 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ であった。また、一部の製品でアジピン酸ジオクチルやリン酸トリフェニルの放散が認められた (平成 22 年度)。

μ -CTE 法を用いてカーペット 20 製品からの

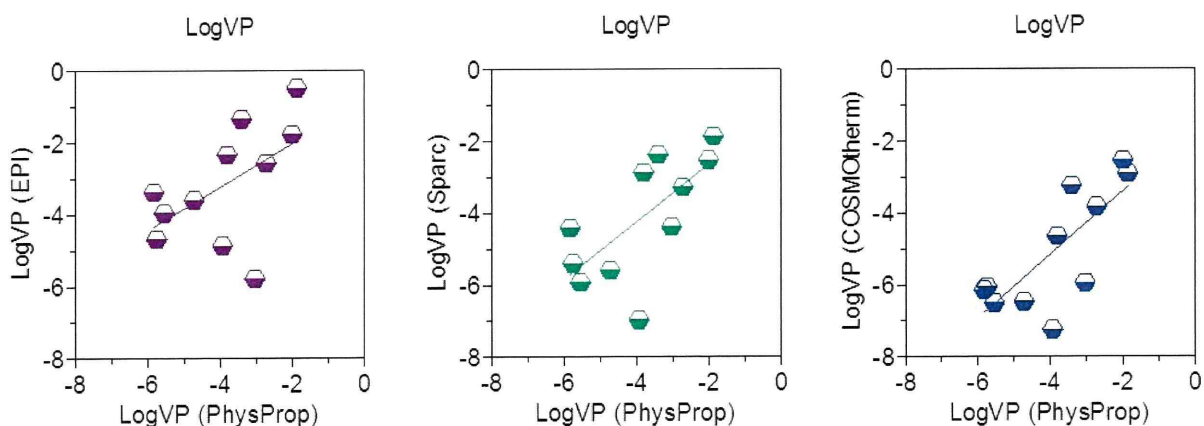


図 1 EPI Suite ver. 4、SPARC On Line Calculator 及び COSMOtherm で予測したピレスロイド系殺虫剤の飽和蒸気圧と PhysProp (実測値) データの相関

SVOC 放散速度を検討した結果、リン酸トリス(2-クロロエチル)が 35 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ 、アジピン酸ジブチルが 218 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ の放散速度で放出される製品が見出された。床面積 8 m^2 の室内を想定した場合、これらのカーペットが存在することによって1日当たりそれぞれ 6.7 mg、42 mg 程度の SVOC 負荷を生じることが推定された(平成 23 年度)。

C-2-2 家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究

DBP、DEHP 及び DINP の皮膚表面への移行性を比較、検討した結果、DINP ($0.85 \pm 0.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) > DEHP ($0.73 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) > DBP ($0.13 \pm 0.049 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) の順に移行量が増加する傾向がみられた。また、移行量と 3 化合物のオクタノール-水分配係数 (LogP_{ow}) の間には正の相関が認められ、モデル PVC シートから皮膚表面への移行性には可塑剤の脂溶性、すなわちフタル酸エステル類の場合には側鎖のアルキル基の長さが影響を及ぼすことが明らかになった。

モデル PVC シートから皮膚表面への可塑剤の移行量に関して、性別および年齢による有意

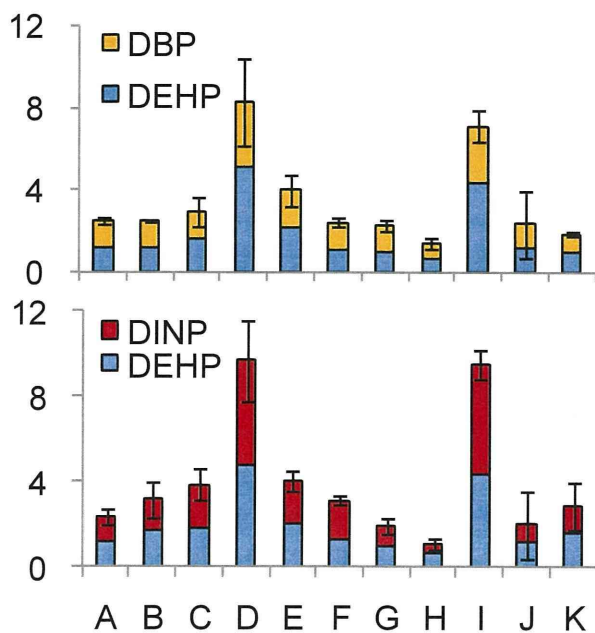


図2 DEHP との混合シートから皮膚表面への移行 (平均値 ± 標準偏差)
(アルファベット順に年齢の若い順. D、F、I 及び K は女性)

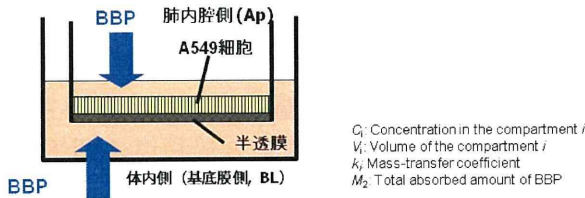
な差異は認められなかった。しかし、女性被験者 2 名ではいずれの可塑剤についても他の被験者に比べて著しく移行量が多い傾向がみられ、図 2 に示したように最大で 8 倍程度の個体差が存在することが明らかになった。

このような皮膚表面への移行性に影響を及ぼす要因として皮膚表面の皮脂 (トリグリセリド) 量と移行量の相関性を検討した。両者の間に明確な相関は認められなかったものの、トリグリセリド中の脂肪酸の種類や皮脂中のトリグリセリド以外の成分が影響を及ぼす可能性が示唆された。今後、このような生体側の要因を明らかにすることにより、大人と小児の差異も含め、暴露評価の精緻化が可能になるものと考えられる。

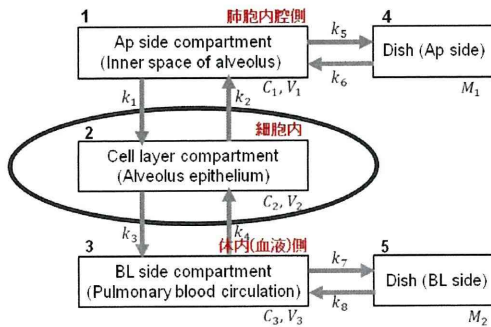
C-3-1 家庭用品から放散する化学物質の吸入率評価手法の開発

単層培養した A549 細胞に BBP、MBuP 及び MBeP を 48 時間暴露した結果、mM レベルの高濃度領域のみで生存率の低下を生じたことから、A549 細胞に対する細胞障害性は大きくないものと結論した。また、48 時間後のモノエステル体生成量は原体の 1/10 以下でることが確認されたことから、数理モデル化においては原体の挙動のみに着目した。さらに、肺胞モデル上面 (内腔側) に 1-10 mM の BBP を暴露した後に 48 時間経過しても肺胞側と血液側には濃度勾配が存在し、特に高濃度暴露で肺胞側の濃度が高くなる傾向がみられた。このことから BBP 原体の透過は関与するコンパートメント間の濃度が動的分配平衡関係にあると仮定するのが適切であると判断した。

以上の結果を基に、肺胞内腔側液相・細胞相・血液相の 3 つの相間の BBP 濃度について数値モデルを構築した (図 3)。器壁への吸着を考慮に入れた培養肺胞モデルでは、肺胞膜の厚さ (10 μm) が実際 (0.5-1.0 μm) に比して厚いこと、モデルが閉鎖系であるのに対して *in vivo* では血液灌流系であることを培養系固有の問題点として挙げる事が出来る。しかし、これらの点については数理モデル上で補正を施すことにより *in vivo* における肺胞透過と血中への取り込みの定性的な傾向を表現することが可能



C_i : Concentration in the compartment /
 V_i : Volume of the compartment /
 k_i : Mass-transfer coefficient
 M_2 : Total absorbed amount of BBP



- $V_1 \cdot dC_1/dt = -k_1 \cdot C_1 \cdot V_1 + k_2 \cdot C_2 \cdot V_2 - k_5 \cdot C_1 \cdot V_1 + k_6 \cdot M_1$
- $V_2 \cdot dC_2/dt = k_1 \cdot C_1 \cdot V_1 - (k_2 + k_3) \cdot C_2 \cdot V_2 + k_4 \cdot C_3 \cdot V_3$
- $V_3 \cdot dC_3/dt = k_3 \cdot C_2 \cdot V_2 - k_4 \cdot C_3 \cdot V_3 - k_7 \cdot C_3 \cdot V_3 + k_8 \cdot M_2$

図 3 培養モデル肺胞における BBP 透過挙動の実測とシミュレーション

であり、少なくとも初期リスク評価における吸収率スクリーニングへの適用が可能であると考えられる。

C-3-2 家庭用品から溶出する化学物質の経皮吸収率評価手法の開発

ヘアレスラット腹部皮膚とヒト腹部摘出皮膚のいずれにおいても DBP の皮膚透過は観察されず、加水分解物である MBP として透過することが明らかになった。したがって、DBP 自体は type A (図 4) に分類されるものの、代謝物 MBP の正常皮膚透過係数が 2.5×10^{-7} cm/s、角層除去皮膚での透過係数が 4.2×10^{-6} cm/s で type C に該当することから、MBP の皮膚中濃度、皮膚局所刺激性や全身障害性を評価する必要があることが明らかになった (平成 21 年度)。BBP についてもそれ自体の皮膚透過性は低く (Type B)、皮膚内でフタル酸モノブチル (MBP) 及びフタル酸モノベンジル (MBzP) に加水分解されて皮膚を透過することが明らかになった。ただし、BBP の加水分解には種差が認められ、ヘアレスラット皮膚では MBP が、ヒト皮膚では MBzP が主要な代謝物であることが明らかになった。MBzP の角層除去皮膚透過係数は 7.0×10^{-6} cm/s であり、MBP と同様に Type C に分類されることが明らかになった (平成 22 年度)。一方、

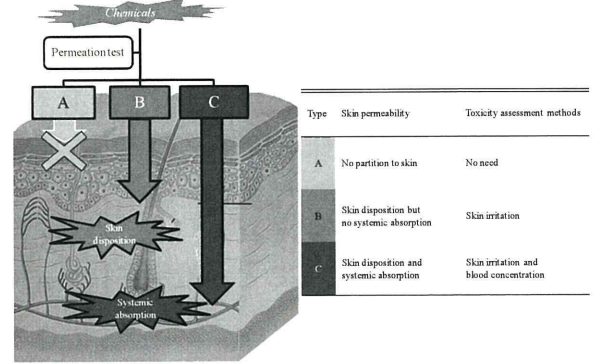


図 4 皮膚透過係数と毒性に基づく化学物質の分類

DBP や BBP とは異なり、DEHP はヘアレスラット皮膚及びヒト皮膚中のエステラーゼではほとんど加水分解されなかった。DEHP 自体の皮膚透過係数は正常皮膚で 1.1×10^{-10} cm/s 以下、角層除去皮膚でも 1.4×10^{-10} cm/s 以下であり、Type A に分類されることが明らかになった (平成 23 年度)。

さらに、化学物質の物理化学的パラメーターから皮膚透過パラメーターや全層皮膚もしくは生きた表皮・真皮中濃度を予測する方法の確立を試みた。その結果、定常状態時の膜中平均濃度を表現する 2 層膜モデルにおいて重要なパラメーターとなる表皮・真皮の透過係数 P_{ved} や表皮・真皮への分配係数 K_{ved} が P_{ow} の関数として表されることが実験的に明らかになり、表皮・真皮中の化学物質の濃度が $\log P_{ow}$ を基に推定できる可能性が示唆された (平成 23 年度)。

C-4 暴露経路依存的な異物代謝予測手法に関する研究

ヒト肝ミクロゾームによるフタル酸エステル類の加水分解反応を速度論的に解析した結果、いずれの化合物の場合も Eadie-Hofstee プロットはフック型の曲線となり、アロステリックな挙動を示すことが明らかになった。また、DEHP の加水分解反応では DBP 及び BBP に比べて S_{50} 値及び V_{max} 値が小さく、基質親和性は高いものの他のフタル酸エステル類に比べて代謝されにくいことが示唆された (平成 21 年度)。

次に、リコンビナントヒト CES 酵素 (CES1、CES2 及び CES3) を酵素源にしてフタル酸エス

テル類加水分解活性の速度論的解析を試みた。CES1 及び CES2 による DBP 及び BBP の加水分解反応は典型的な Michaelis-Menten 式に従うプロットを示したが、CES3 ではこれらフタル酸エステル類の加水分解反応は触媒されなかった。一方、DEHP においては、いずれの CES 酵素によっても加水分解反応は認められなかった (平成 22 年度)。

ヒト、カニクザイル、ラット、マウス及びイヌ肝ミクロゾームを酵素源にして、BBP (5 及び 200 μM) の加水分解活性を測定した。いずれの基質濃度においても、MBP 及び MzBP 生成活性は、ヒト及びイヌでは MzBP \gg MBP であったのに対し、カニクザイル、ラット及びマウスでは MBP $>$ MzBP であった (平成 23 年度)。これらの結果は、フタル酸エステル類の加水分解反応には大きな種差が存在することを示唆するものであり、動物実験のデータをヒトに外挿するには慎重な検討が必要である。

C-5 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

室内空気及びハウスダストについてフタル酸エステル類の暴露評価を行った結果、DEHP に関してはハウスダストを介して食品由来のものに匹敵する量の暴露を生じる可能性があることが明らかになった (平成 21 年度)。

居間・寝室のハウスダスト中のリン酸トリエステル類 11 化合物について調査を行った結果、リン酸トリス(2-クロロエチル) (TCEP)、リン酸トリス(2-ブトキシエチル) (TBEP) 及びリン酸トリフェニル (TPhP) の 3 化合物が検出され、最大値はそれぞれ 0.016 mg/g Dust、2.8 mg/g Dust、0.011 mg/g Dust であった (平成 22 年度)。

サンプリング装置由来の汚染の可能性の無いピレスロイド系殺虫剤についての調査では、市販の充電式掃除機を用いて大学等 8 機関の協力でサンプリングを実施した。現在、得られた 50 試料中のピレスロイド系殺虫剤 15 化合物の定量を進めており、ペルメトリンなどが検出される家庭が存在することを確認している (平成 23 年度)。また、これらの調査と並行して、地方衛生研究所 21 機関の協力を得て全国規模の調査体制を確立し、室内空気質の調査を実施し

た。

D. 結論

本研究では、室内環境中での化学物質の動態や経皮/経気道による生体へ取込みを規定する重要な要因である蒸気圧や Henry 定数、オクタノール-水分配係数 LogP などの物理化学的な性状の予測手法として CONFLEX/DFT/COSMO-RS 法の適用可能性について検討を行い、定量的構造活性相関に基づく EPI Suite や SPARC の代替あるいは補完手法として有用であることを明らかにした。

このような物理化学的性状の予測と、製品からの放散や皮膚への移行性に関する試験あるいは吸入率/経皮吸収率の *in vitro* 評価を組み合わせることによって、室内環境中での SVOC 暴露の蓋然性を迅速に推定出来るものと考えられる。さらに、本研究で確立した室内環境媒体のサンプリング手法を多様な SVOC に拡張し、地方衛生研究所との協働による全国調査を実施することで、化学物質の精緻な暴露評価が可能になるものと期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江, 松岡厚子 (2010) キャピラリー電気泳動法による家庭用品塗膜の鉛溶出量調査. 生活衛生 **54**: 27-32.
2. 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子 (2010) ガスクロマトグラフィー質量分析法による水性塗料及び水性接着剤中の有機スズ化合物の分析. 薬学雑誌 **130**: 223-235.
3. Sugibayashi K, Todo H, Oshizaka T, Owada Y. (2010) Mathematical model to predict skin concentration of drugs: toward utilization of silicone membrane to predict skin concentration of drugs as an animal testing alternative. *Pharm. Res.* **27**: 134-142.
4. Hanioka N, Tanabe N, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nagaoka K, Naito S, Koeda A and Narimatsu S (2010) Functional

- characterization of human and cynomolgus monkey UDP-glucuronosyltransferase 1A1 enzymes. *Life Sci* **87**: 261-268.
- Hanioka N, Yamamoto M, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S. (2010) Functional characterization of human cytochrome P450 2E1 allelic variants: *in vitro* metabolism of benzene and toluene by recombinant enzymes expressed in yeast cells. *Arch. Toxicol.* **84**: 363-371.
 - 香川(田中)聡子, 神野透人, 古川容子, 西村哲治 (2010) 家具及び家電製品からの揮発性有機化合物の放散に関する研究. 国立医薬品食品衛生研究所報告 **125**: 71-77.
 - Kawakami T, Isama K, Matsuoka A (2011) Analysis of phthalic acid diesters, monoesters, and other plasticizers in polyvinyl chloride household products in Japan. *J Environ Sci Health Part A* **46**: 855-864.
 - Kawakami T, Isama K, Jinno H, Matsuoka A and Nishimura T (2011) Transfer of phthalic acid diesters from model PVC sheet to skin surface. *Organohalogen Compounds* **73**: 1116-1119.
 - 酒井康行, 小森喜久夫 (2011) ヒトハザード評価における新しい流れと課題. 自動車研究 **33**: 9-14.
- ## 2. 学会発表
- 神野透人, 古川容子, 大田悠紀子, 香川(田中)聡子, 西村哲治: ハウスダスト中のフタル酸モノエステル類. フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2009年11月.
 - 香川(田中)聡子, 古川容子, 大田悠紀子, 神野透人, 西村哲治: 室内空気及びハウスダスト中のフタル酸エステル類. フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2009年11月.
 - 神野透人, 古川容子, 大田悠紀子, 香川(田中)聡子, 西村哲治: フタル酸モノエステル類による室内汚染-ハウスダストを介する暴露について-. 平成 21 年度室内環境学会総会・研究発表会, 2009年12月.
 - 香川(田中)聡子, 古川容子, 大田悠紀子, 神野透人, 西村哲治: ハウスダスト及び室内空気中のフタル酸エステル類の実態調査. 平成 21 年度室内環境学会総会・研究発表会, 2009年12月.
 - 古川容子, 香川(田中)聡子, 大田悠紀子, 神野透人, 西村哲治: DART-TOFMS による繊維製品中の難燃剤のスクリーニング. 平成 21 年度室内環境学会総会・研究発表会, 2009年12月.
 - 鈴木貴雅, 中田圭一, 石井宏, 藤堂浩明, 神野透人, 杉林堅次: 家庭内化学物質の定量的経皮暴露評価. 日本薬学会第 130 年会 (2010.3)
 - 高原佑輔, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, 成松鎮雄: フタル酸ジエステル類の代謝に関与するカルボキシエステラーゼ分子種. 第 51 回日本生化学会中国・四国支部例会 (2010.5)
 - 河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子: 一般家庭用品中のフタル酸ジエステル類およびモノエステル類の実態調査. 第 19 回環境化学討論会 (2010.6)
 - 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)
 - 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: 計算化学による半揮発性有機化合物の室内環境動態予測に関する研究. フォーラム 2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9)
 - 高原佑輔, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人, 成松鎮雄: フタル酸ジエステル類のヒト肝ミクロゾームにおける加水分解反応. フォーラム 2010 衛生環境トキシコロジー (2010.9)
 - 田中玄弥, 小森喜久夫, 藤井隆夫, 古川容子, 神野透人, 酒井康行: 培養ヒト肺胞上皮モデルを用いたフタル酸エステル類代謝・透過・毒性. 化学工学会第 42 回秋季大会 (2010.9)

13. Kawakami T., Isama K., Matsuoka A.: Phthalic acid diesters and monoesters in household products in Japan. 30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2010) (2010.9)
14. 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: フラックス発生量測定法による大形木製家具から放散されるアルデヒド類の定量的評価手法に関する研究. 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)
15. 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: フラックス発生量測定法による大形木製家具から放散される VOC の定量的評価手法に関する研究. 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)
16. 古川容子, 香川(田中)聡子, 神野透人, 西村哲治: 繊維製品中の難燃剤の DART-TOFMS を用いた迅速スクリーニング法の開発. 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)
17. 香川(田中)聡子, 古川容子, 神野透人, 西村哲治: 大形チャンバー法を用いた大形木製家具からのアルデヒド類及び VOC の放散に関する研究. 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)
18. 河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子: 家庭用品中のフタル酸エステル類の含有量調査. 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)
19. Jinno H., Furukawa Y., Tanaka-Kagawa T., Nishimura T.: Screening of Flame Retardants in Textiles by DART-TOFMS. The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry in Korea (2010.11)
20. Tanaka-Kagawa T. Jinno H., Furukawa Y., Nishimura T.: Field Survey on the Phthalates in House Dust and Residential Air. The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry in Korea (2010.11)
21. 田中玄弥, 小森喜久夫, 藤井隆夫, 神野透人, 酒井康行: 培養ヒト肺胞上皮モデルを用いた半揮発性有機化合物の肺障害と吸収予測. 日本動物実験代替法学会第 23 回大会 (2010.12)
22. 古井克典, 藤堂浩明, 杉林堅次: 三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験結果に及ぼす皮膚バリア機能及び代謝能. 日本動物実験代替法学会第 23 回大会 (2010.12)
23. 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: 大形家具から放散されるアルデヒド類及び揮発性有機化合物のフラックス発生量測定法による予測. 平成 22 年度室内環境学会学術大会 (2010.12)
24. 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)
25. 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)
26. 田中玄弥, 小森喜久夫, 藤井隆夫, 神野透人, 酒井康行: 培養肺胞内モデルを用いたフタル酸エステル類のリスク予測. 化学工学会第 76 年会 (2011.3)
27. 神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: 家庭用品からの準揮発性有機化合物の放散に関する研究. 日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
28. 押坂勇志, 杉野雅浩, 藤堂浩明, 杉林堅次: 薬物の物理化学的性質を用いた皮膚中濃度の予測. 日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
29. Jinno, H., Furukawa, Y., Nishimura, T., and Tanaka-Kagawa, T.: Screening of semi-volatile organic compounds (SVOCs) emission from household products by micro-chamber/thermal extractor method. Indoor Air 2011 (2011.6)
30. Kawakami T., Isama K., Jinno H., Matsuoka A. and Nishimura T.: Transfer of phthalic acid diesters from model PVC sheet to skin surface. 31th International Symposium on

Halogenated Persistent Organic Pollutants.
(2011.8)

31. 増茂裕子, 藤堂浩明, 杉林堅次: 家庭用品から溶出するフタル酸エステル類の皮膚透過性に関する研究. 第 55 回日本薬学会関東支部大会 (2011.10)
32. 岩沢こころ, 田中玄弥, 小森喜久夫, 藤井隆夫, 奥山光作, 畑中研一, 迫田章義, 香川(田中)聡子, 神野透人, 酒井康行: 培養ヒト肺胞上皮モデルと数理モデルによるフタル酸エステルのヒト影響予測. 日本動物実験代替法学会第 24 回大会 (2011.12)
33. 神野透人, 香川(田中)聡子, 西村哲治: コンピューターケミストリーを利用した家庭用品中の化学物質の物性値予測法に関する研究. 平成 23 年度室内環境学会学術大会 (2011.12)
34. 岡元陽子, 香川(田中)聡子, 田中研次, 新井悦恵, 古川容子, 神野透人, 西村哲治: 家庭用品から放散する準揮発性有機化合物のスクリーニング試験に関する研究. 平成 23 年度室内環境学会学術大会 (2011.12)
35. 増茂裕子, 藤堂浩明, 杉林堅次: 家庭用品から溶出するフタル酸エステル類の皮膚透過性に関する研究. 日本薬学会第 132 年会 (2012.3)
36. 神野透人, 香川(田中)聡子: COSMO-RS 法によるピレスロイド系殺虫剤の物理化学的パラメーター予測. 日本薬学会第 132 年会 (2012.3)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 資料編 - 分担研究 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)

家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究

コンピューターケミストリを利用した家庭用品中化学物質の
多経路暴露評価手法の開発に関する研究

研究分担者 神野 透人 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第一室長
研究協力者 香川 (田中) 聡子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官

研究要旨: 家庭用品に由来する準揮発性有機化合物 (SVOC) の経路依存的な暴露量を推定する上で、室内環境中での SVOC の挙動、すなわち生活環境暴露媒体間の移行速度あるいは平衡濃度を適切に評価することが重要である。そこで、本研究では SVOC の分布に大きな影響を及ぼすと考えられる水-Octanol 分配係数 (LogP)、蒸気圧、Henry 定数等の熱力学物性値の推定手法を確立する目的で、非経験的な量子化学計算に基づく COSMO-RS 法の適用可能性について検討を行った。リン酸トリエステル類 11 物質、フタル酸エステル類 7 物質及びピレスロイド系殺虫剤 13 物質の最安定配座を探索し、ついで密度汎関数法による構造最適化を行った。得られた Energy 値と COSMO ファイルを基に COSMO-RS 法により物理化学的パラメーターを推算した。その結果、LogP に関しては実験値と COSMO-RS 法推算値との間に良好な相関性が認められたものの、蒸気圧に関してはリン酸トリエステル類で実験値との間に大きな乖離がみられる化合物が存在した。一方、ピレスロイド系殺虫剤の蒸気圧については COSMOtherm で得られた値と実験値の相関性が最も高く ($r=0.78$), 回帰直線の傾きは 0.93 であった。QSAR に基づく代表的な方法である EPI Suite ではピレスロイドの幾何異性体を考慮できず、混合物としての予測も困難であることから、COSMO-RS 法は従来の QSAR 法を補完する有用な物理化学的パラメーター予測手法であると考えられる。

A. 研究目的

室内環境中の化学物質、特に沸点が 240 ないし 260°C から 380 ないし 400°C の準揮発性有機化合物 (Semi-volatile Organic Compound, SVOC) は室内空気中にガス状及び粒子状で存在するばかりではなく、その多くの部分がハウスダストや建物の床・壁面に付着して存在すると考えられる。このような SVOC の暴露経路として、呼吸に伴う経気道暴露の他にハウスダストの摂食による経口暴露や床

面等への直接的な接触による経皮暴露が懸念されている。また、経気道暴露に関しても、存在形態 (ガス状及び粒子状) あるいは粒子径に依存して暴露部位 (鼻腔、気管及び肺) や生物学的利用率が大きく異なることが予想される。したがって、家庭用品に由来する化学物質の主要な暴露経路を予測し、暴露量を評価するためには、生活環境中での化学物質の動態、すなわち暴露媒体間の移行速度あるいは平衡濃度を適切に評価すること

が重要であると考えられる。

室内環境中の化学物質の存在形態を規定する重要な要因として、Vapor Pressure (VP) や Henry 定数、Octanol/Water 分配係数 (LogP) などの物理化学的なパラメーターが知られているが、必ずしも全てのパラメーターについて実測値が入手出来るわけではない。したがって、化学物質の生活環境動態や暴露経路のシミュレーションを行う上で、高精度の物理化学的パラメーター予測手法が必要不可欠である。この目的で定量的構造活性相関 (QSAR) に基づく EPI Suite が汎用されている。しかし、一般に“学習”使用したデータセットの化学構造から大きく逸脱した化合物では予測精度が低下すること、幾何異性体の存在を考慮できないこと、混合物を取り扱えないこと、などが QSAR 法の問題点として指摘されている。

そこで本分担研究課題では、CONFLEX による配座探索、DFT 法量子化学計算及び Conductor like Screening Model for Realistic Solvents (COSMO-RS) 法を統合した予測手法を確立し、家庭用品に由来する主要な室内環境化学物質であるフタル酸エステル可塑剤、リン酸トリエステル難燃剤/可塑剤及びピレスロイド系殺虫剤の物理化学的パラメーターの推算を行った。

B. 実験方法

B-1 配座探索及び量子化学計算

リン酸トリエステル類 11 物質 (Trimethyl Phosphate, Triethyl Phosphate, Tributyl Phosphate, Tris(2-chloroethyl) Phosphate, Tris(1-chloro-2-propyl) Phosphate, Tris(1,3-dichloro-2-propyl) Phosphate, Triphenyl Phosphate, Cresyl Diphenyl Phosphate, Tricresyl Phosphate, Trixylenyl Phosphate, Tris(isopropylphenyl) Phosphate)、フタル酸エステル類 7 物質 (Dimethyl Phthalate,

Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, Diisobutyl Phthalate, Benzyl Butyl Phthalate, Di-n-hexyl Phthalate, Bis(2-ethylhexyl) Phthalate) 及びピレスロイド系殺虫剤 13 物質 (Allethrin, Cyphenothrin, Empenthrin, Furamethrin, Imiprothrin, Metofluthrin, Permethrin, Phenothrin, Phthalthrin/Tetramethrin, Prallethrin, Profluthrin, Resmethrin, Transfluthrin) の 3 次元分子構造を ChmeBio3D Ultra ver. 12 (CambridgeSoft) を用いて作成した。ただし、ピレスロイド系殺虫剤は、主要な幾何異性体の 3 次元分子構造を各々作成した。これらの 3 次元座標データ (MDL-MOL 形式) を初期構造として、配座探索プログラム CONFLEX ver. 6.8 により 1 ないし 10 kcal/mol の範囲で MMFF94s 力場による配座解析を行い、最安定配座を求めた。

密度汎関数 (DFT) 法による量子化学計算には PQSMol ver. 1.2-20-win 及び PQS ab initio ver. 3.3 (Parallel Quantum Solutions) を使用し、汎関数 BVP86、基底関数 tzvp_ahlrichs により構造最適化及び表面電荷の算出を行った。

B-2 熱力学物性値の推算

量子化学計算で得られた COSMO ファイル及び Energy ファイルを用いて、COSMOtherm ver. C21-0111_a (COSMOlogic) により物理化学的パラメーターを推算した。尚、ピレスロイド系殺虫剤は、各々の幾何異性体の等量混合物であるものと仮定して計算を行った。また、比較のために、EPI Suite 4.1 及び SPARC Online を用いて QSAR による物性値の推定を行った。

C. 結果と考察

CONFLEX による配座探索で得られた最安定構造を初期構造として DFT 法による構造最適化を行った。得られた Energy 値及び

COSMO ファイルを基に COSMO-RS 法による物理化学的パラメーターの推定を行った。

リン酸トリエステル類及びフタル酸エステル類の LogP について実験値と COSMO-RS 法による推算値の相関についてみると、直線性 (r^2 値) はそれぞれ 0.943 (リン酸トリエステル類, 図 1)、0.9905 (フタル酸エステル類, 図 2) であり、QSAR に基づく EPI Suite (KOWEIN) (それぞれ $r^2 = 0.9693$ 、0.9814) や SPARC (それぞれ $r^2 = 0.9075$ 、0.9910) とほぼ同等の精度で LogP 値を推定できることが明らかになった。また、図 3 及び図 4 に示したように蒸気圧 (VP) について同様の比較を行うと、フタル酸エステル類ではいずれの手法でも直線性はほぼ同等であるのに対し (COSMO-RS, 0.8712; EPI Suite (MPBPVP), 0.830; SPARC, 0.9185)、リン酸トリエステル類については COSMO-RS 法の直線性は著しく劣っていた ($r^2 = 0.6714$, 図 4)。これは Tris(2-chloroethyl) Phosphate の実験値と推定値の差異が極めて大きいことに起因しており、この点については配座異性体の有無の確認等も含めて今後の検討課題である。

一方、ピレスロイド系殺虫剤について PhysProp Database で LogP の実験値が得られた、d-Allethrin (LogP, 4.78)、Imiprothrin (2.90)、Phthalthrin/Tetramethrin (4.73)、Permethrin (6.50)、Prallethrin (4.49)、Resmethrin (6.14) 及び Transfluthrin (5.46) の 7 物質について、COSMOtherm、EPI Suite 4.1 及び SPARC ver. 4.5 による推定値との相関を図 5 に示した。オクタノール/水分配係数の予測では何れの手法も実測値と概ね良い相関を示し、相関係数 r は 0.9026 (Sparc 4.5)~0.9996 (EPI Suite 4.1) の範囲であった。Vapor Pressure についても同様に、PhysProp Database (d-Allethrin、

d,d-T80- yphenothrin、Empenthrin、Imiprothrin、Phthalthrin/ Tetramethrin、Permethrin、Phenothrin、Resmethrin 及び Transfluthrin) あるいは EPA (Metofluthrin)、住友化学 (Profluthrin) の資料に記載されている実験値と推定値との相関について検討を行った (図 6)。その結果、LogP と比較して予測精度は劣るものの、COSMOtherm で得られた推定値と実験値の相関性が最も高く ($r = 0.7769$)、回帰直線の傾きは 0.93 であった。

さらに、ピレスロイド系殺虫剤の Vapor Pressure 推定値について、実験的に得られる推定値との相関性についても検討を行った。すなわち、GC/MS 保持時間から算出した推定値 (Tsuzuki M. (2001) *Chemosphere* 45: 729-736) と COSMO-RS 法による推定値を比較した結果、図 7 に示したように両者の間には平均で 1.6 Unit、最大で 2.3 Unit の差異がみられるものの、相関係数 r は 0.9709 であり、極めて高い相関が認められた。これら結果は、CONFLEX による配座探索と DFT/COSMO-RS 法の組み合わせによって、一群の類縁化合物の Vapor Pressure を少なくとも相対的には適切に見積もることが可能であることを示しているものと考えられる。

D. 結論

リン酸トリエステル類、フタル酸エステル類及びピレスロイド系殺虫剤について COSMO-RS 法並びに QSAR 法 (EPI Suite 及び SPARC ver. 4.5) による物性値の推算を行った。LogP の予測では何れの手法も実測値と概ね良い相関を示したのに対し、蒸気圧に関しては COSMO-RS 法によるリン酸トリエステル類の推定精度は十分に満足できるものではなかった。ただし、一方でピレスロイ

ド系殺虫剤の蒸気圧については COSMOtherm で得られた値と実験値の相関性が最も高く、GC/MS 法による実験的な推定値とも良好な相関が認められた。本研究の結果から、非経験的な手法である COSMO-RS 法は QSAR に基づく EPI Suite 等の手法の補完法として有用であると考えられる。

2. 実用新案登録
なし

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治: 計算化学による半揮発性有機化合物の室内環境動態予測に関する研究. フォーラム 2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2010年9月.
- 2) 神野透人, 香川 (田中) 聡子: コンピューターケミストリを利用した家庭用品中化学物質の物性値予測法に関する研究. 平成 23 年度室内環境学会学術大会, 2011年12月.
- 3) 神野透人, 香川 (田中) 聡子: COSMO-RS 法によるピレスロイド系殺虫剤の物理化学的パラメーター予測. 日本薬学会第 132 年会, 2012年3月.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

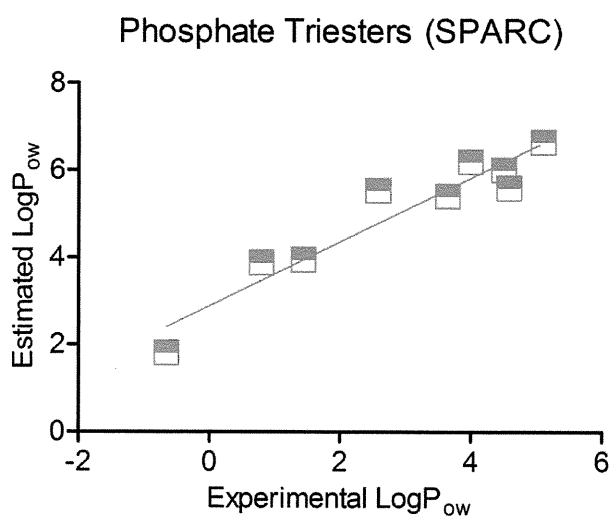
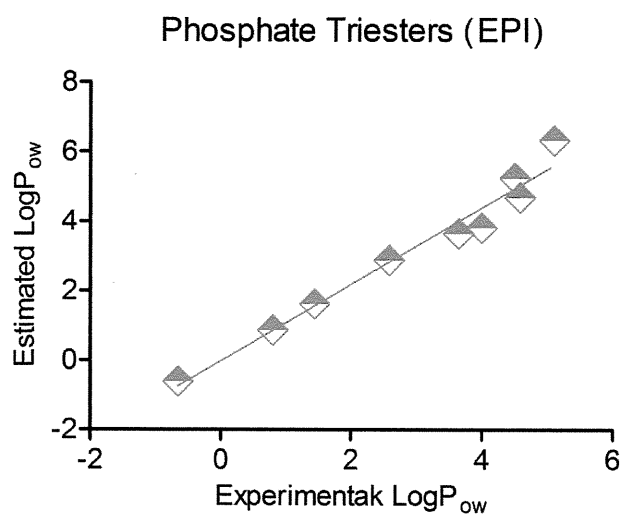
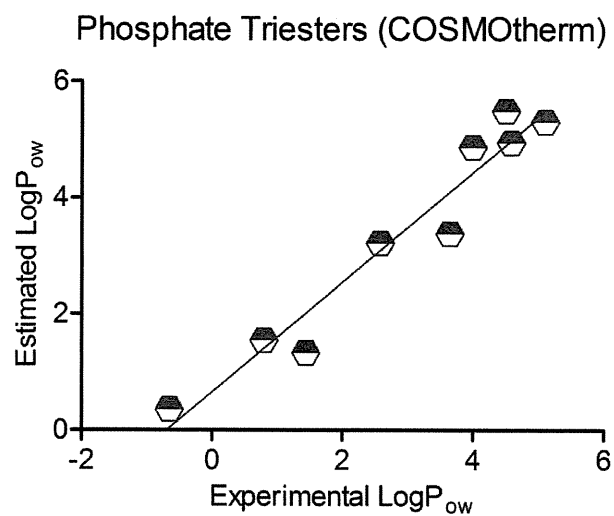


図1 COSMOtherm、EPI Suite 及び SPARC によるリン酸トリエステル類 LogP 値の推定