

Table 2. Concentrations of compounds in the model PVC sheet (n=3)

Compounds	Blending ratio of the compounds (%)	Average (%)	SD	CV (%)
DEHP	15	12	0.22	1.8
	28	24	0.14	0.60
	37	34	2.0	5.8
	14 ^a	13	0.13	1.0
	14 ^b	13	1.1	8.7
	14 ^c	12	1.4	11
	14 ^d	12	0.54	4.4
	14 ^e	12	0.28	2.3
DBP	15	12	0.47	3.9
	28	25	0.58	2.4
	14 ^a	11	0.18	1.6
DPeP	15	16	0.60	3.7
	28	34	4.3	13
	14 ^b	11	1.1	9.8
DHeP	15	16	0.55	3.5
	28	32	1.0	3.2
	14 ^c	12	1.2	10
DINP	15	13	0.16	1.2
	28	26	0.7	2.8
	14 ^d	13	0.24	1.8
DEHTP	15	12	0.44	3.6
	28	32	2.3	7.2
	14 ^e	13	0.25	1.8
DINCH	15	13	0.82	6.1
	28	23	1.2	5.0
	14 ^f	10	0.083	0.82

^a mixture of DEHP and DBP ^b mixture of DEHP and DPeP

^c mixture of DEHP and DHeP ^d mixture of DEHP and DINP

^e mixture of DEHP and DEHTP ^f mixture of DEHP and DINCH

Table 3. Concentrations (%) of compounds and content ratio of target compound and DEHP in mixed PVC sheet, and slopes and coefficients of linear regression.

PVC sheet	Concentrations		Content ratio (A/B)	Slope and coefficient of linear regression	
	Target compound (A)	DEHP (B)		Slope	Regression coefficient
DBP	11	13	0.91	0.503	0.990
DPeP	11	13	0.85	0.092	0.642
DHeP	12	12	0.99	0.897	0.991
DINP	13	12	1.1	1.16	0.978
DEHTP	13	12	1.1	1.44	0.996
DINCH	10	13	0.75	1.18	0.997

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

— 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 —

研究分担者	酒井 康行	東京大学	生産技術研究所	物質・環境系	教授
研究協力者	小森 喜久夫	東京大学	生産技術研究所	物質・環境系	助教
研究協力者	岩沢 こころ	東京大学	生産技術研究所	物質・環境系	研究員
研究協力者	田中 玄弥	東京大学	生産技術研究所	物質・環境系	

研究要旨: 経気道で暴露されたフタル酸エステル類の肺障害性及び肺胞透過性を、半透膜型培養器を用いた肺胞上皮細胞株の *in vitro* 培養系でのデータと数理モデルとを用いて評価するための手法確立を目的とした。平成 21 年度では、ヒト肺胞細胞株 A549 を用い、3 種のフタル酸エステルについての原体およびモノ体の毒性評価を行い、細胞障害性はいずれも mM オーダーで初めて検出されたことから概してその急性毒性は弱いこと、また代謝物の生成によって毒性の多少の低減と増大が見られたが、いずれも顕著ではないこと、原体の体内側への透過は肺胞内腔側暴露濃度の 1/10-1/100 程度と極めて小さいこと、などを明らかとした。平成 22 年度では、ベンジルブチルフタレート (Benzyl Butyl Phthalate, BBP) 原体の挙動に焦点をあて、肺胞内腔側・細胞層・血液側の三者間に動的な分配平衡が成り立つと仮定、培養系で決定した速度論的パラメータを利用して、透過現象を簡単な数理モデルで概ね記述することができた。さらに、実肺胞と用いた肺胞モデル差異を数理モデル上で修正することで、より確からしい予測に結びつく可能性を示唆した。また、*in vivo* への外挿のためには、や実肺胞と用いた肺胞モデル差異についての数理モデル上で修正—肺胞膜を *in vivo* 様に薄くし血中濃度を絶えずゼロとすること—が必須であることも明らかとなった。この後、透過量の時間積分値を求め、動物での急性および慢性毒性データを間接的に利用して、ヒトハザード評価を行う手法を提案した。平成 23 年度では、培養系固有の問題として容器内への BBP の吸着を実測し、それを数理モデルに入れ込むことを試みたが、細胞の産生するサーファクタント様物質による吸着量の変化を考慮する必要性が明らかとなり、今後の検討課題となった。さらに、肺胞内環境のより正確な実験的再現の試みとして、マクロファージ様細胞の A549 細胞層との共培養や、内腔側への肺サーファクタント添加などについてその可能性を検討し、条件の最適化は今後必要であるものの使用が可能であることを明らかとした。

A. 研究目的

環境中化学物質のヒトへのハザード評価について、従来は専ら動物試験が行われてきている。しかしながら、動物愛護推進といった社会的背景や、より正確なメカニズムに基づいた科学的予測の希求といった学問的背景とから、培養ヒト細胞と数理モデルとの組み合わせによる予測手法の格段の発展が求められる。これは、動物とヒトとの種差に関する問題の抜本的解決も可能となる。

本分担研究では、家庭用品の代表例としてプラスチック製品の可塑剤であるフタル酸エステル類を対象とした。これらについては、経皮膚および経気道的暴露が想定されるが、その暴露経路ごとのハザードは未だ明確でない。そこで本分担研究では、経気道的暴露について、ヒト肺胞上皮細胞モデル系で得られる毒性発現メカニズムおよび定量的要領作用関係・透過率等に関する情報に基づいた予測手法の提案を最終的な目的とした。

B. 研究方法

B.1 フタル酸エステル類とその暴露

フタル酸エステル類である Diethylhexyl Phthalate (DEHP)、Dibutyl Phthalate (DBP)、Benzyl Butyl Phthalate (BBP)それぞれの原体、その生体内代謝物である Monoethylhexyl Phthalate (MEHP)、Monobutyl Phthalate (MBuP)、Monobenzyl Phthalate (MBeP)を対象とした。肺障害性評価のためには、これらの純物質を DMSO に溶解後、DMSO の最終濃度が

0.5% (V/V)となるように培養液で希釈して添加した。

B.2 肺胞由来細胞の培養と原体および代謝物の毒性評価 (図 1)

細胞には、肺胞由来ガン細胞株である A549 細胞 (肺胞の II 型上皮細胞由来) を用いた。48 時間後の細胞生存率を細胞内 Acid Phosphates 活性を指標とした AP アッセイによって計測することにより、用量作用関係を取得した。

B.3 培養肺胞モデルによる原体および代謝物の透過性評価 (図 1)

半透膜型培養器 (Costar 3460 (12 穴用)) に、A549 細胞を培養した。上皮層の形成は経上皮電気抵抗測定値 (TEER) を測定した。通常約 10 日間培養し実験に供した。膜上面側 (肺胞内腔側) から BBP を 0.10 -10 mM、または膜下面側 (血液側) から 33 μ M -3.3 mM の濃度で 48 時間暴露した。数理モデルで必要となる速度論的パラメータの取得のために、肺胞内腔側および血液側から暴露後、反対側への透過量を経時的に計測した。培養液および細胞層内 BBP の定量は、培養液にまずアセトトリルを添加してタンパク質を十分に変性させた後、遠心後に HPLC に導入した。

B.4 ヒト単核球由来細胞株 THP-1 の培養とマクロファージ様細胞への分化誘導
ヒトマクロファージ様由来細胞には、ヒト単核球由来細胞株の THP-1 細胞に、PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) を 5 ng/mL の濃度で暴露し、24-72 時間後までの分化を、FITC ラベル化 CD11b 抗体を用いるフローサイトメトリーおよび組織培

養用プラスチックへの付着性によって評価した。

B.5 A549 細胞と THP-1 細胞の共培養

マルチウェルプレートで単層培養した A549 細胞の飽和層に、48 時間の PMA 処理で分化誘導した THP-1 細胞を、 4.0×10^4 cells/cm² で播種、その後 48 時間まで形態を観察した。

B.6 肺胞内腔液の再現

新生児呼吸窮迫症候群治療剤としてウシ肺抽出物が、“サーファクテン”として田辺三菱製薬から販売されている。これは、健康なウシ肺の抽出物で、一定比率のリン脂質・遊離脂肪酸・トリグリセライドを 1 ビン中に 120 mg 含有するものである。処方に従って、この 120 mg を 4 mL の生理的食塩水に溶解分散し、10% の濃度で培養液に添加、単層で培養された A549 細胞に負荷し、24 時間後の生存率を評価した。

C. 研究結果および考察

C.1 単層培養での毒性と代謝の評価

単層培養した A549 細胞に BBP、MBuP、MBeP 48 時間の暴露した場合、mM レベルの極めて高い濃度領域のみで生存率の低下を生じたことから、細胞障害性は大きくないと結論できることがわかった(図 2-4)。また、これらをラットの急性致死毒性 (LD₅₀) と比較した (表 1)。

BBP 原体およびその細胞内カルボキシエステラーゼによる代謝物 MBeP 及び MBuP については、動物試験ではその変化はあまり顕著でないものの、細胞系に

おいては代謝による大幅な毒性低減が見られた。DBP 原体及び代謝物の MBuP については、動物実験と細胞培養実験とで毒性の順位が逆転した。また、DEHP 原体および代謝物の MEHP については、細胞培養系でも動物試験でも代謝によって毒性が増大することが確かめられた。特に動物にてその増大がより顕著であった。特に長期の毒性評価においては、*in vivo* においては体内エステラーゼの関与に注意を払うことの必要性が強く示された。

一連のモノエステルの細胞障害性は極めて低く、またその 48 時間後の生成濃度も 1/10 以下と低量であったため (図 5)、当面の数値モデル化では原体の挙動のみに着目した。

C.2 培養肺胞モデルによる透過の評価

肺胞モデル上面 (内腔側) に 1-10 mM の BBP を暴露し 48 時間待っても、肺胞側と血液側は同濃度にならず、特に高濃度暴露で肺胞側の濃度が高くなった。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ことが明らかとなった (図 6)。

C.3 数値モデルとパラメータ決定

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 7)。単層培養およびカルチャーインサート培養した細胞に BBP を暴露し、培養液中の濃度変化を速度論的に検討、パラメータを決定し、実際の透過挙動を概ね記述す

ることができた (図 8). しかし, 肺胞内腔側からの暴露実験から決定したパラメータによる血液側からの暴露実験の挙動のシミュレートには, 実測値とやや乖離が見られたことから (図 8), モデルの修正が必要であることも示唆された.

C.4 ヒトハザード評価への拡張利用に向けた数理モデル上の補正と動物実験データの利用

器壁への吸着培養肺胞モデルでは肺胞膜の厚さが 10 μm であるが, 実際は 0.5-1.0 μm であること, モデルが閉鎖系であるのに対し, *in vitro* 環境では血液灌流系であること, が培養系固有の問題点である. これら 2 点については, 数理モデル上で補正を施すことで, *in vivo* における肺胞透過と血中への取り込みに関する定性的な傾向を表現することができた (図 9) (投稿準備中).

一方, 培養ヒト肺胞モデルでの実験を元に構築した数理モデルを用いて動物実験データを使わずにヒト急性・慢性毒性を予測することは極めて難しく, 現状では科学的合理性が低いといわざるを得ない. より現実的な手法として, 動物実験データを用い, 肺胞経由での沿う取り込み量を基準としたラフな評価は, 初期リスク評価としては使用できるのではないかと考え, フレームを図 10 のように提案した.

C.5 器壁内表面への吸着の考慮

まず, 12 穴のカルチャーインサートを用いる培養系において, A549 細胞を含む場合と含まない場合それぞれについて,

肺胞内腔側および体内側から 10 mM の BBP を添加し, それぞれの側の濃度変化を 48 時間まで計測した (図 11). 一方, 気液内表面への吸着を考慮する修正数理モデルを構築した (図 12).

A549 有無の違い・暴露側の違いからなる 4 セットの BBP 濃度の経時変化データから, 細胞層を介した輸送に関する速度定数 $k_1 \sim k_4$, 上側および下側の器壁への吸着に関する速度定数 $k_5 \sim k_8$, を決定しようとしたところ, 正の速度定数セットを決定することが困難であった. この原因の一つとして, A549 の存在下で, BBP の器壁への吸着が予想外に低いことが考えられたが, 現状では実証するには至らなかった. この主要な原因として, 肺胞 II 型上皮細胞の形質を示す A549 細胞から分泌され培養系に蓄積した界面活性様物質の存在が, ポリスチレン製のディッシュやインサート内壁への BBP の吸着を妨げたことが考えられ, 今後の検討が必要となった.

C.6 肺胞マクロファージ様細胞の導入

肺胞内の実環境を図 13 に示す. 今までの検討では, 肺胞上皮細胞のみを導入してきたが, 肺胞マクロファージは, 粒子の貪食と除去や外部刺激に対する炎症性サイトカイン類の分泌など, 経肺暴露を考える上で無視できない存在である. 肺胞上皮細胞との共培養はすでに少数報告されており, 炎症性サイトカインの分泌を通じて, 肺上皮細胞への障害性を高めるなどの観察結果が示されているが, その評価法導入の具体的な手法やその意

義・必要性については、明確にされているとは言い難い。

そこで、ヒト肺胞マクロファージ様細胞のモデルとして多用されている PMA 分化誘導ヒト単核球由来 THP-1 細胞について、分化誘導を行うと共に、A549 細胞層へ播種し共培養した際の安定性について基礎的な検討を行った。まず、PMA での分化誘導について、マクロファージの表面マーカーである CD11b を用いたフローサイトメトリーを行い、72 時間処理で顕著な発現集団の増加を観察した。組織培養用ディッシュへの付着実験から、PMA 処理時間の増大と共に、付着性が増し、48 時間以上の処理でほぼ 100% の細胞が付着することが確かめられた (図 14)。

さらに PMA で分化誘導した THP-1 を予め形成させておいた A549 飽和細胞層に播種したところ、1 時間以内に付着し、その後少なくとも 48 時間まではマクロファージ様の付着形態を保っていた (図 15)。このことから、共培養状態を保持したまま少なくとも 48 時間程度の急性暴露評価は十分に行えるといえる。

C.7 肺サーファクタントの内腔側への添加

肺胞内環境の再現を目指す場合、従来からの気液界面培養および C.2 で試みた肺胞マクロファージの導入に加えて、肺胞内腔液の再現が重要であると考えられる (図 13)。これは、可溶性物質に関してはその溶存性に、粒子状物質についてその肺胞内での凝集性に、それぞれ大きな影響を与えると考えられる。しかしなが

ら、*in vitro* 培養系において、肺胞内腔液の再現を目指した例は皆無であった。

わが国では、未熟新生児の呼吸を容易にするための薬剤として、ウシの肺抽出物をその主成分とするサーファクテンが販売されている。処方に従って、この 120 mg を 4 mL の PBS に溶解分散した濃厚液を培養液に 10% で添加し、A549 細胞層に暴露した。その結果、24 時間でやや生存率の低下がみられるものの顕著ではなく、*in vitro* 培養においても使用できそうとの結果を得た (図 16)。しかしながら今回、培養液との混合時に多くの不要性物質が観察されたことと細胞形態がやや変化したことから、濃度やその分散状態も含めて添加方法を最適化する必要があると考えられる。

D. 結論

経気道で暴露されたフタル酸エステル類の肺障害性及び肺胞透過性を、半透膜型培養器を用いた肺胞上皮細胞株の *in vitro* 培養系でのデータと数理モデルとを用いて評価するための手法確立を目的とした。

平成 21 年度においては、ヒト肺胞細胞株 A549 を用い、まず、3 種のフタル酸エステルについての原体およびモノ体の毒性評価を行い、細胞障害性はいずれも mM オーダーで初めて検出されたことから概してその急性毒性は弱いこと、また代謝物の生成によって毒性の多少の低減と増大が見られたが、いずれも顕著ではないこと、原体の体内側への透過は肺胞内腔側暴露濃度の 1/10-1/100 程度と極めて小さいこと、などを明らかとした。

これらの基礎的な知見に基づき、平成22年度では、BBP原体の挙動に焦点をあて、肺胞内腔側・細胞層・血液側の三者間に動的な分配平衡が成り立つと仮定、培養系で決定した速度論的パラメータを利用して、透過現象を簡単な数理モデルで概ね記述することができた。また、*in vivo* への外挿のためには、や実肺胞と用いた肺胞モデル差異についての数理モデル上での修正が必須であることも明らかとなった。一方、培養系での実データと数理モデル状での修正を経て、透過量の時間積分値を求め、動物での急性および慢性毒性データを利用して、ヒトハザード評価を行う手法を提案した。

平成23年度においては、さらに正確なモデルの記述のために培養器壁等への吸着の補正を試みた。器壁への吸着によるBBP濃度の減少を考慮する修正数理モデルを構築し、併せて細胞存在下・非存在下における実測を行ったところ、細胞の存在下で器壁への吸着が大きく変化することが明らかとなり、細胞から分泌される界面活性剤様の物質の関与が疑われる結果となった。さらに、肺胞内環境のより正確な実験的再現の試みとして、マクロファージ様細胞のA549細胞層との共培養や、内腔側への肺サーファクタント添加などについてその可能性を検討し、条件の最適化は今後必要であるが、使用することが可能であることを明らかとした。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 酒井康行：ヒトハザード評価における新しい流れと培養組織モデル. 化学工学, 74(6), 288-291 (2010).
- 2) 酒井康行, 小森喜久夫：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(5), 9-14 (2011).

2. 学会発表

- 1) 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年9月.
- 2) 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年12月.
- 3) 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：田中玄弥, 小森喜久夫, 藤井隆夫, 神野透人, 酒井康行, 化学工学会 第76年会 2011年3月.
- 4) 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：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. 日本動物実験代替法学会第24回大会, 2011年12月.

G. 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

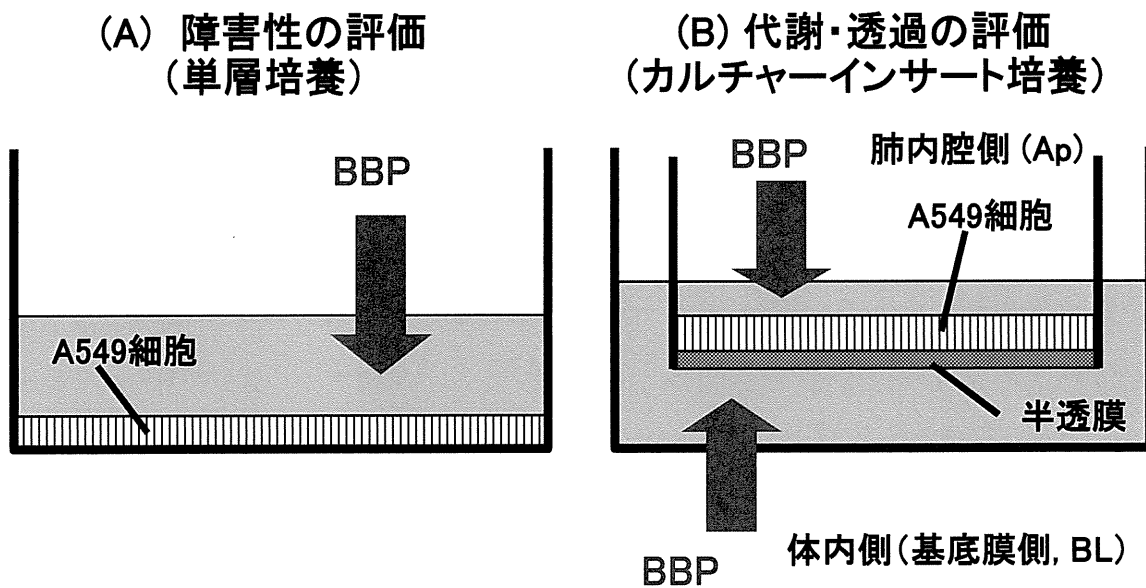


図 1. 肺胞モデルを用いた障害性(A)と代謝・透過性(B)の評価

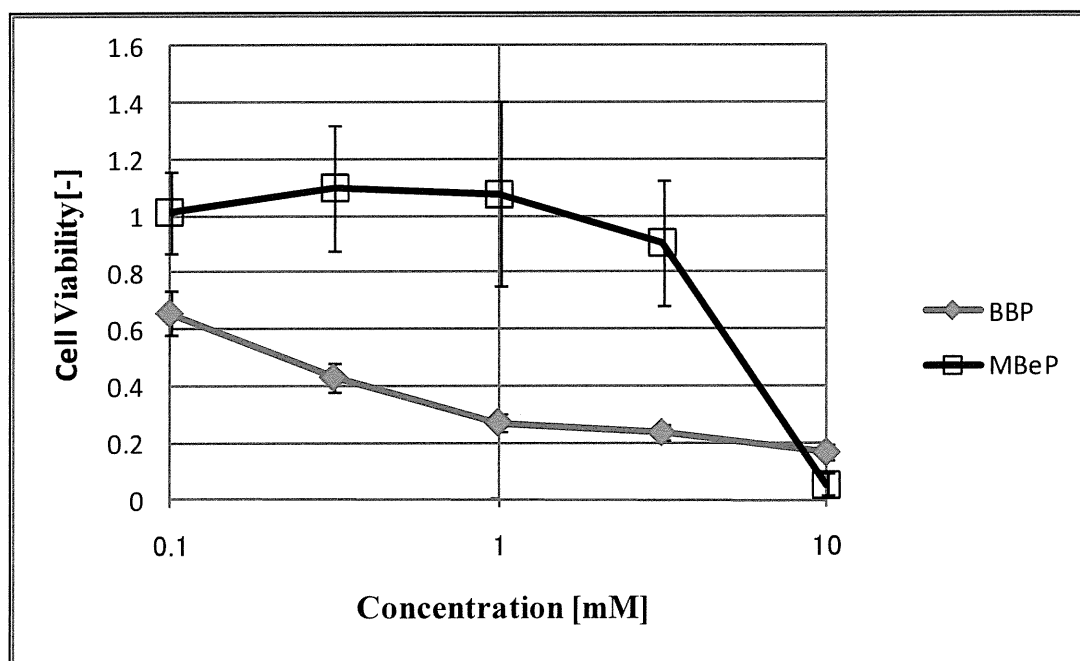


図 2. A549細胞に対するBBP・MBePの用量作用関係

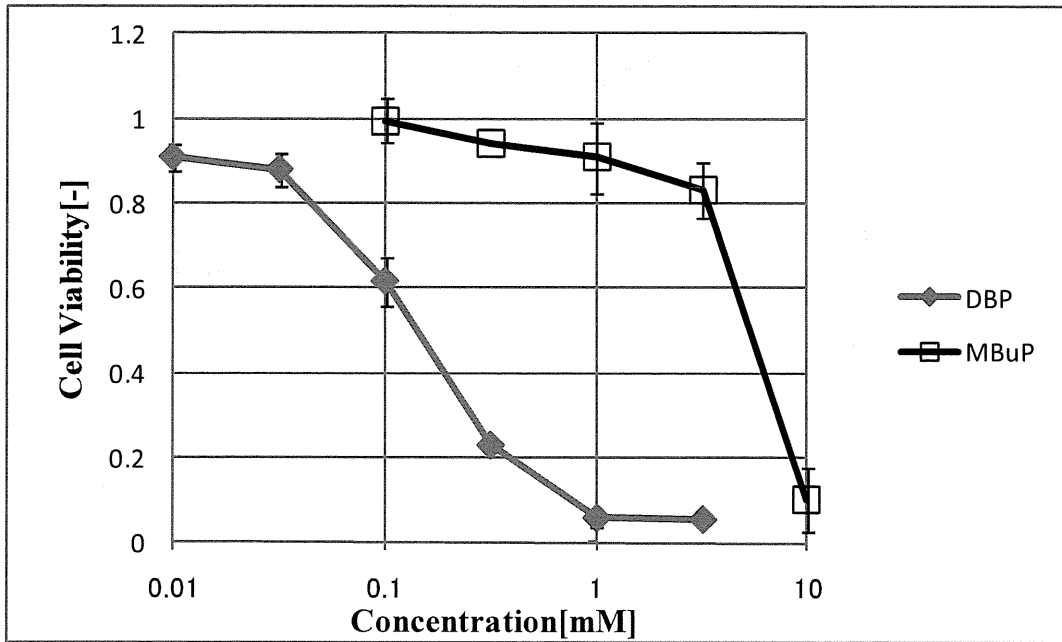


図3. A549細胞に対するDBP・MBuPの用量作用関係

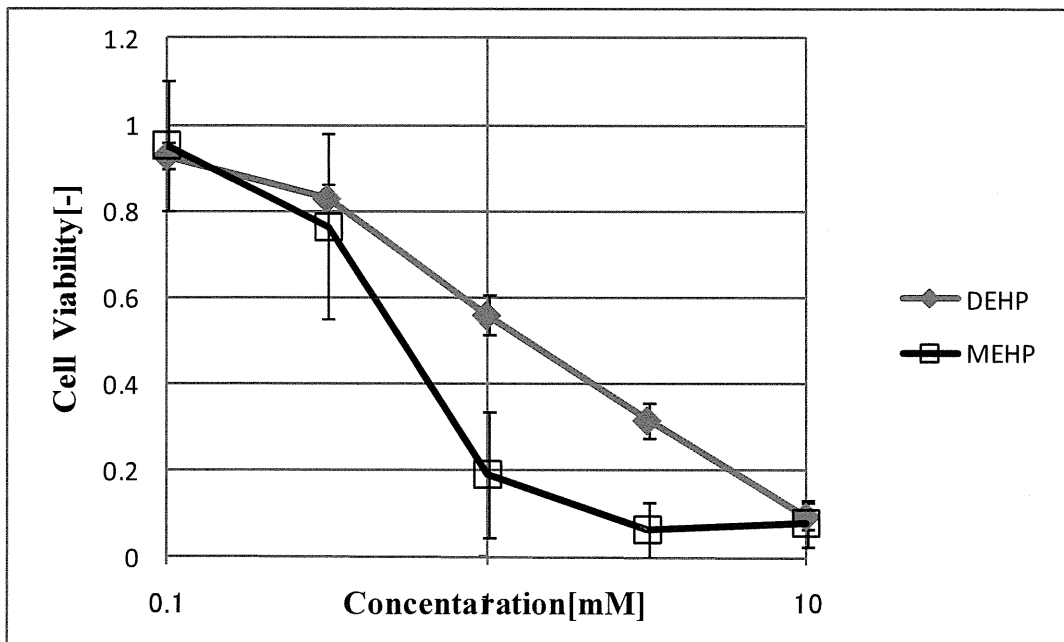


図4. A549細胞に対するDEHP・MEHPの用量作用関係

表1. フタル酸エステル類（原体およびモノ体）のA549に対する急性EC50値とラット急性致死量

曝露物質	EC ₅₀ 値 (A549) [mM]	Rat LD ₅₀ (Oral) [mg/kg]
DBP	0.13	7499
BBP	MBuP	5.50
	MBeP	4.50
DEHP	1.20	30000
	MEHP	0.56

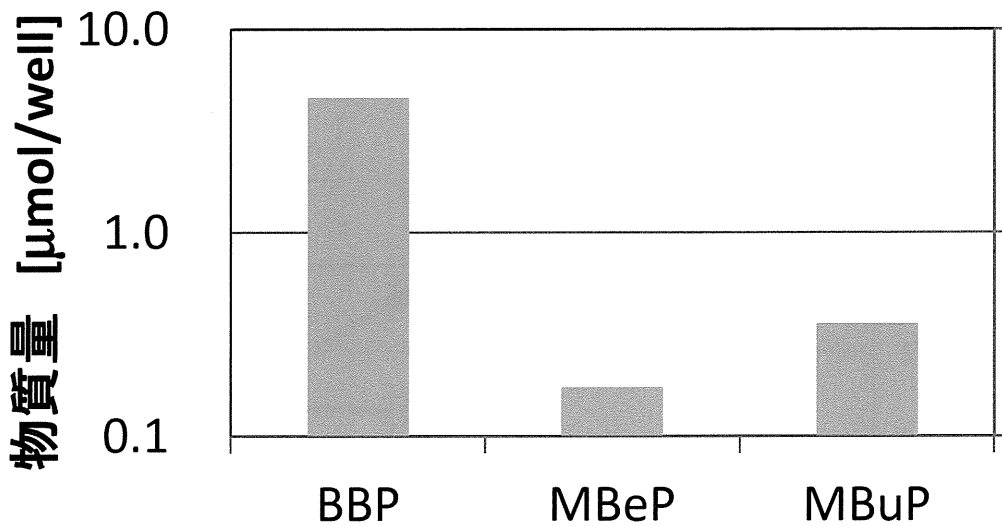


図5. BBP添加48時間後の代謝物の生成

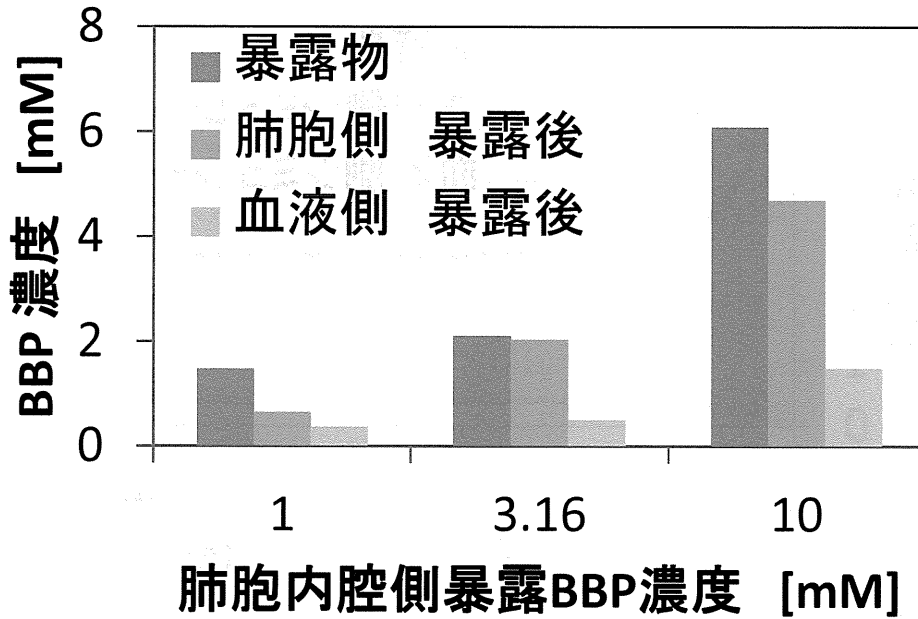


図6. 肺胞内腔側からBBPを暴露した際の48時間後の肺胞側・血液側BBP濃度

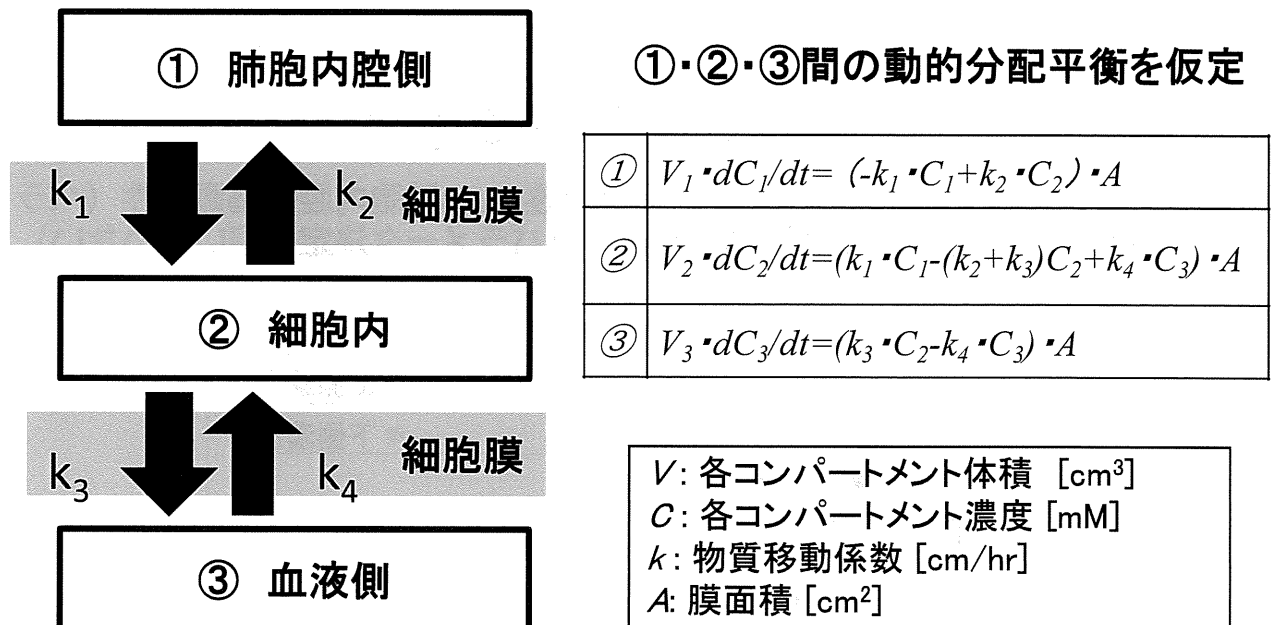


図7. 3相間の動的分配平衡を仮定する数理モデルと基礎式

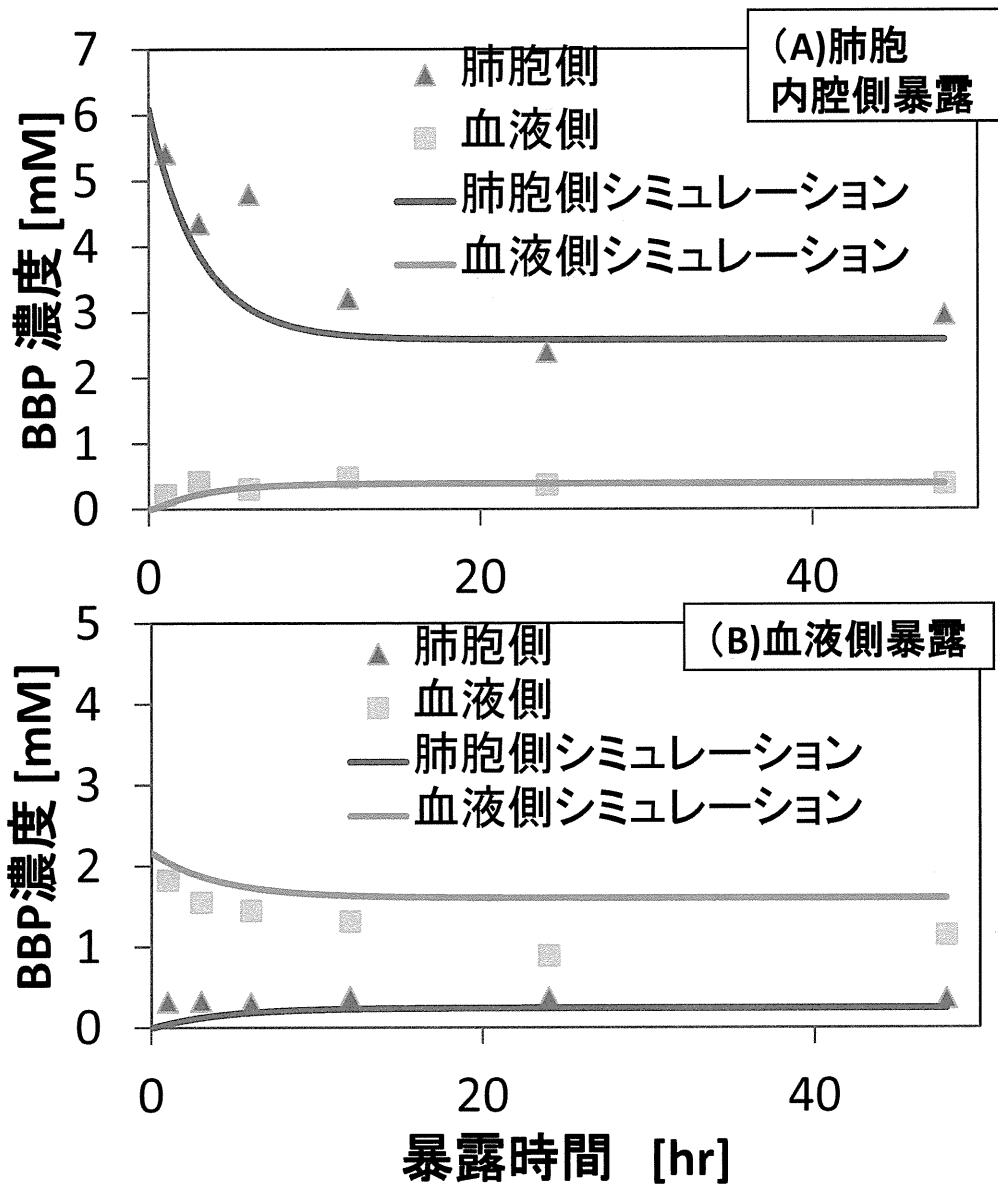


図8. 実験結果とシミュレーションの適合性. (A)肺胞内腔側暴露条件 (パラメータ決定に用いた), (B)血液側暴露条件 (パラメータ決定に用いていない).

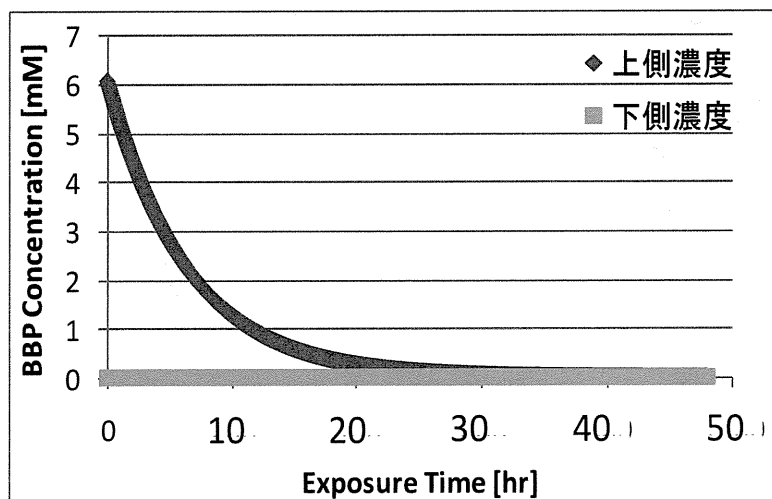


図9. 肺胞内腔側への単回暴露において, 肺胞をin vivo様に薄く, 血液側濃度を絶えずゼロとした場合における肺胞内腔側および血液側濃度の推移

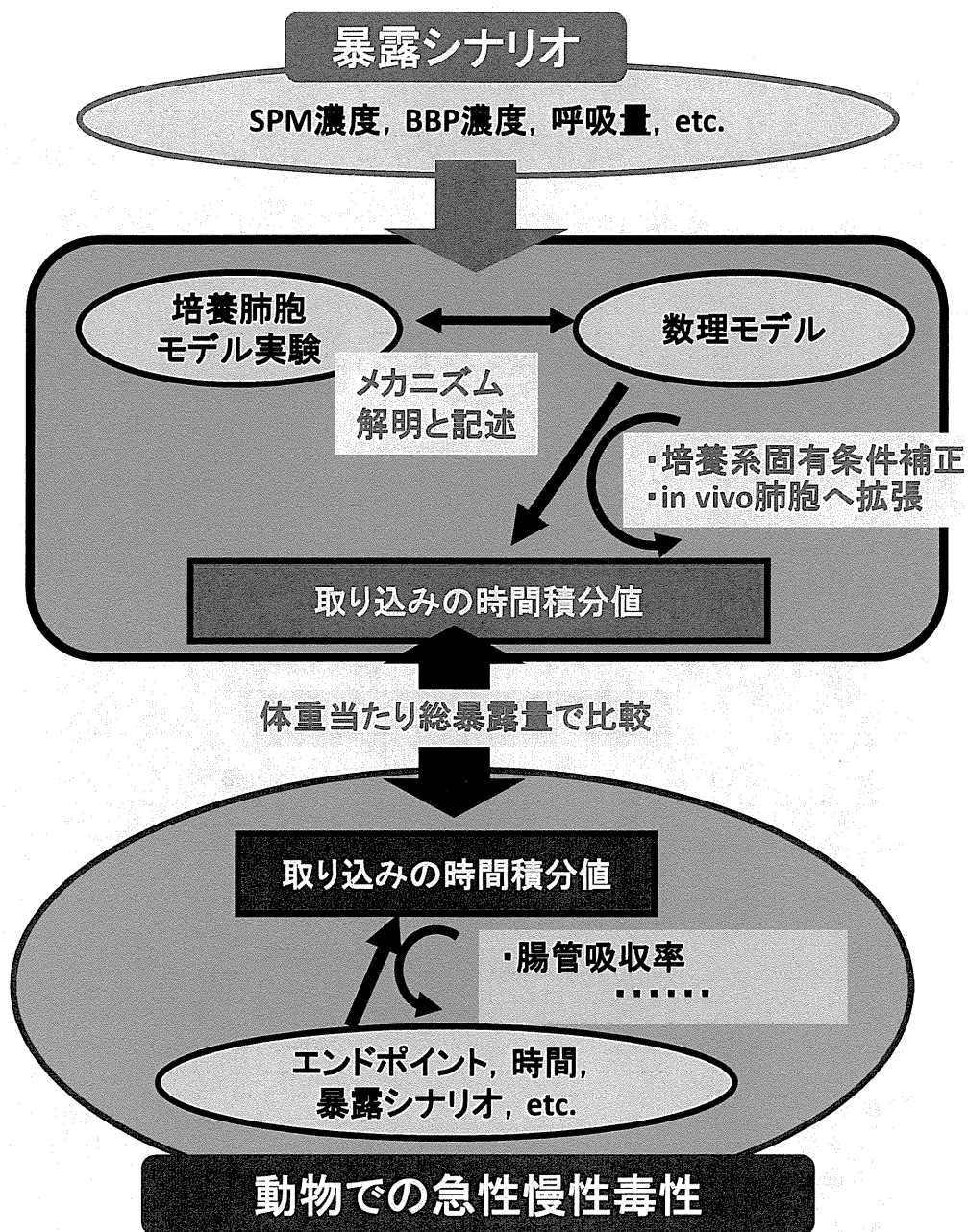
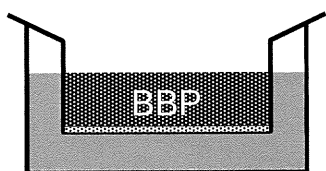


図10. 培養ヒト肺胞モデルとそこで構築された数理モデルを用いた体内取り込み量の時間積分値予測および動物実験との比較

BBPを内腔側に添加



●, 内腔側濃度
○, 体内側濃度

BBPを体内側に添加

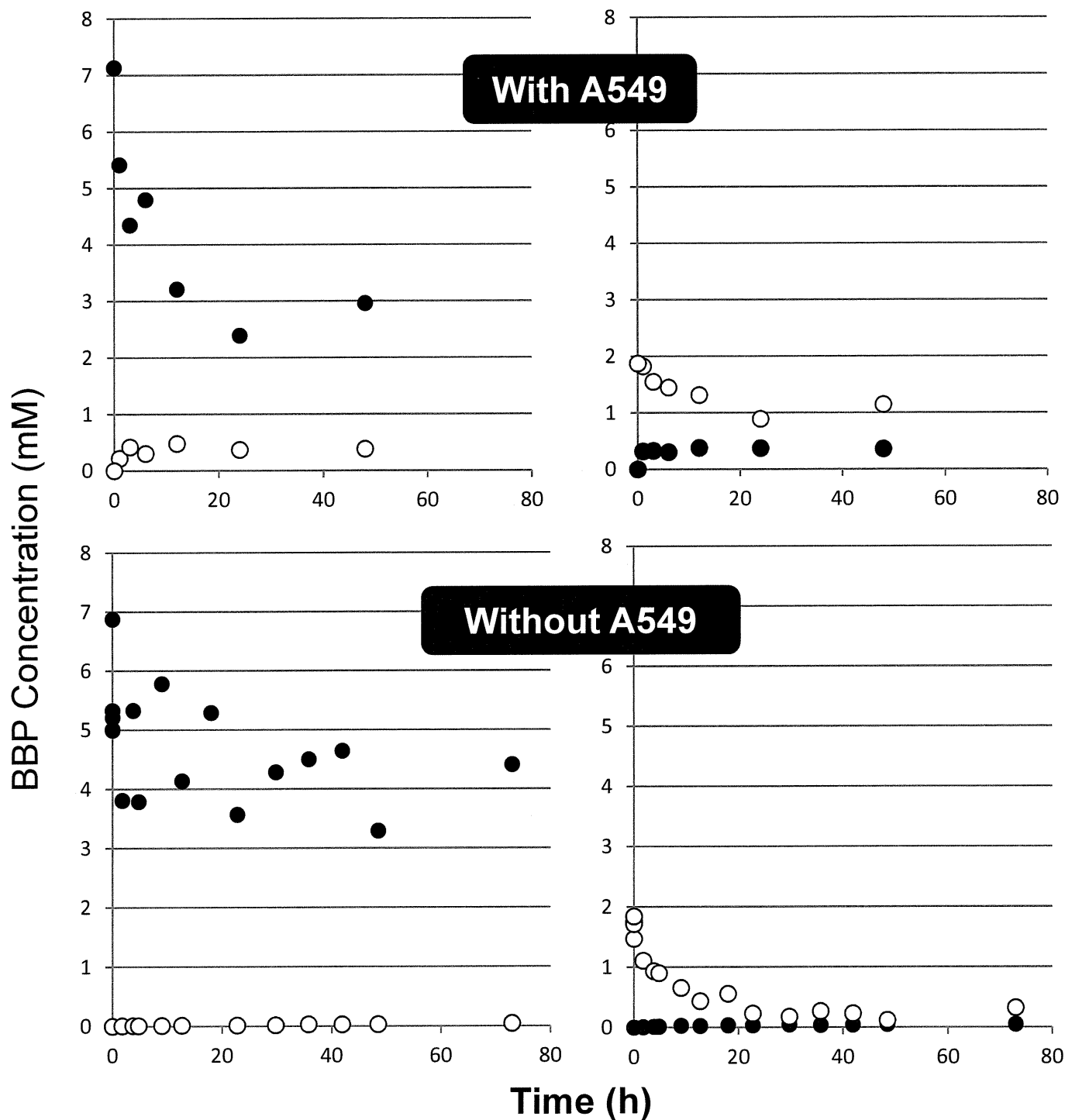
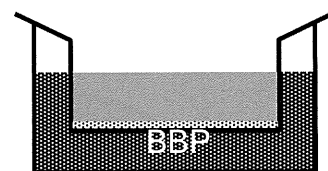
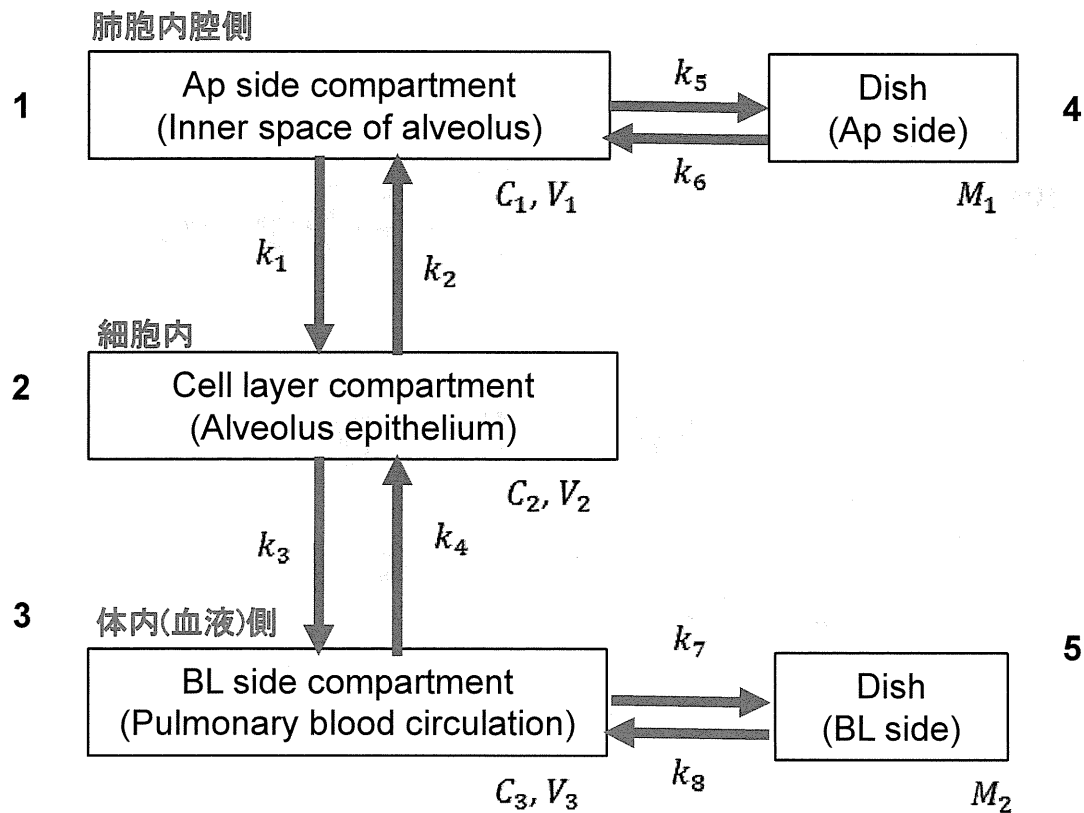


図 1 1. 肺胞上皮細胞存在・非存在下におけるBBP濃度の減少



●細胞層を含む場合

$$V_1 \cdot dC_1/dt = -k_1 \cdot C_1 \cdot V_1 + k_2 \cdot C_2 \cdot V_2 - k_5 \cdot C_1 \cdot V_1 + k_6 \cdot M_1$$

$$V_2 \cdot dC_2/dt = k_1 \cdot C_1 \cdot V_1 - (k_2 + k_3) \cdot C_2 \cdot V_2 + k_4 \cdot C_3 \cdot V_3$$

$$V_3 \cdot dC_3/dt = k_3 \cdot C_2 \cdot V_2 - k_4 \cdot C_3 \cdot V_3 - k_7 \cdot C_3 \cdot V_3 + k_8 \cdot M_2$$

●細胞層を含まない場合

$$V_1 \cdot dC_1/dt = -k_5 \cdot C_1 \cdot V_1 + k_6 \cdot M_1$$

$$V_3 \cdot dC_3/dt = -k_7 \cdot C_3 \cdot V_3 + k_8 \cdot M_2$$

C_i : Concentration in the compartment i

V_i : Volume of the compartment i

k_i : Mass-transfer coefficient

M_i : Total absorbed amount of BBP

図 1 2. 器壁への吸着を考慮する修正数理モデル

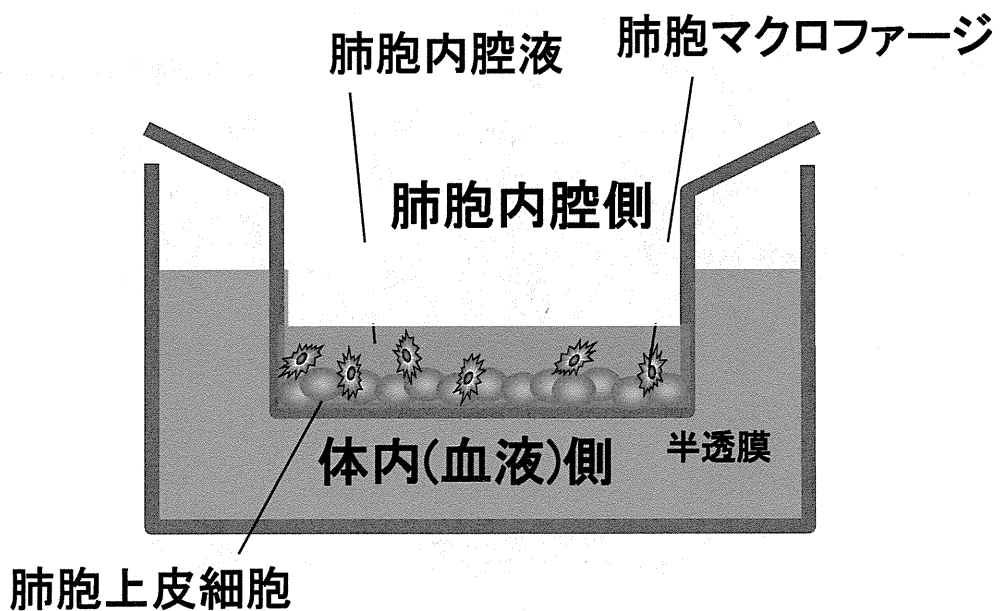
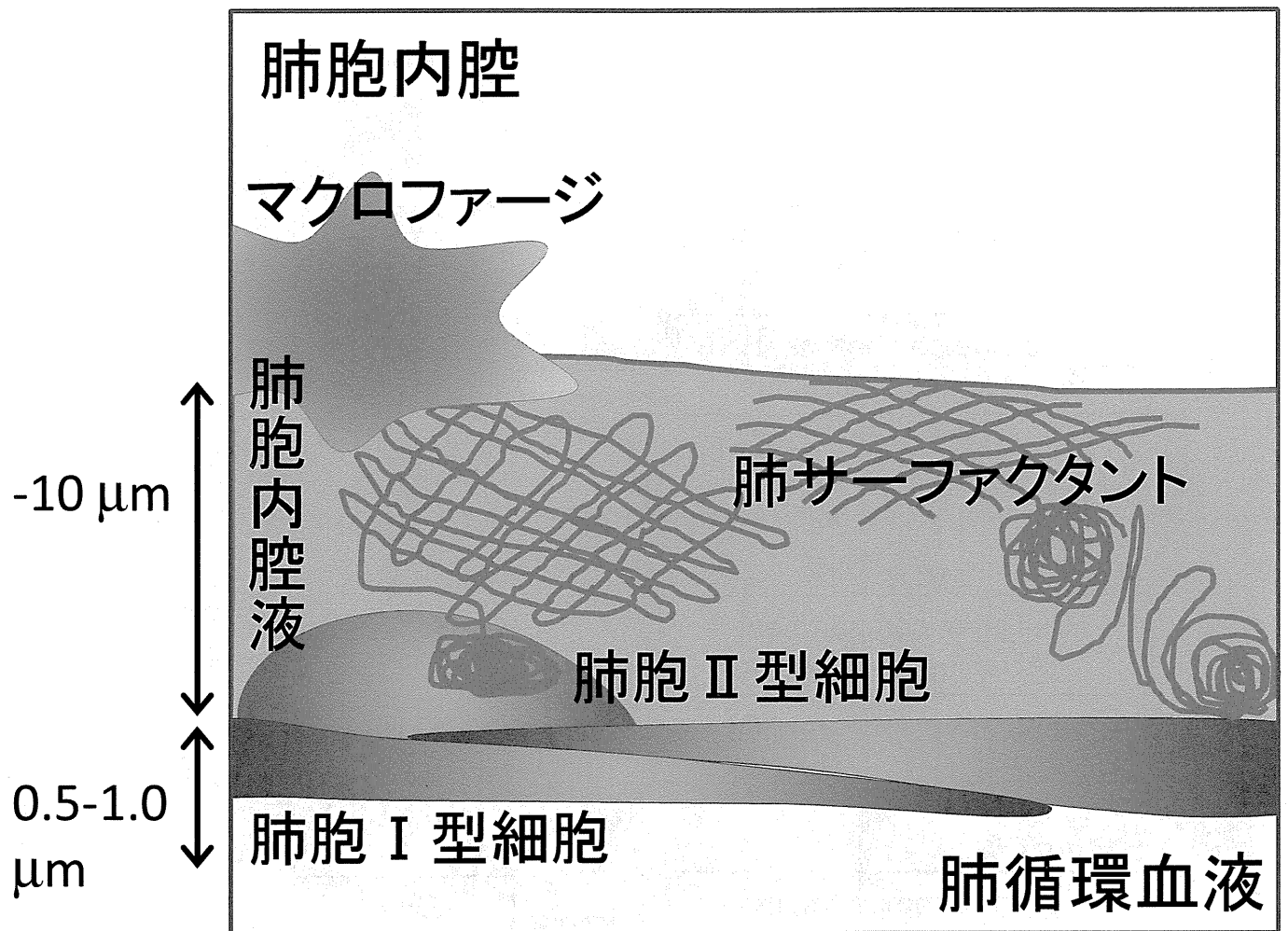


図 1 3. In vivo肺胞内環境と改善肺胞上皮モデル

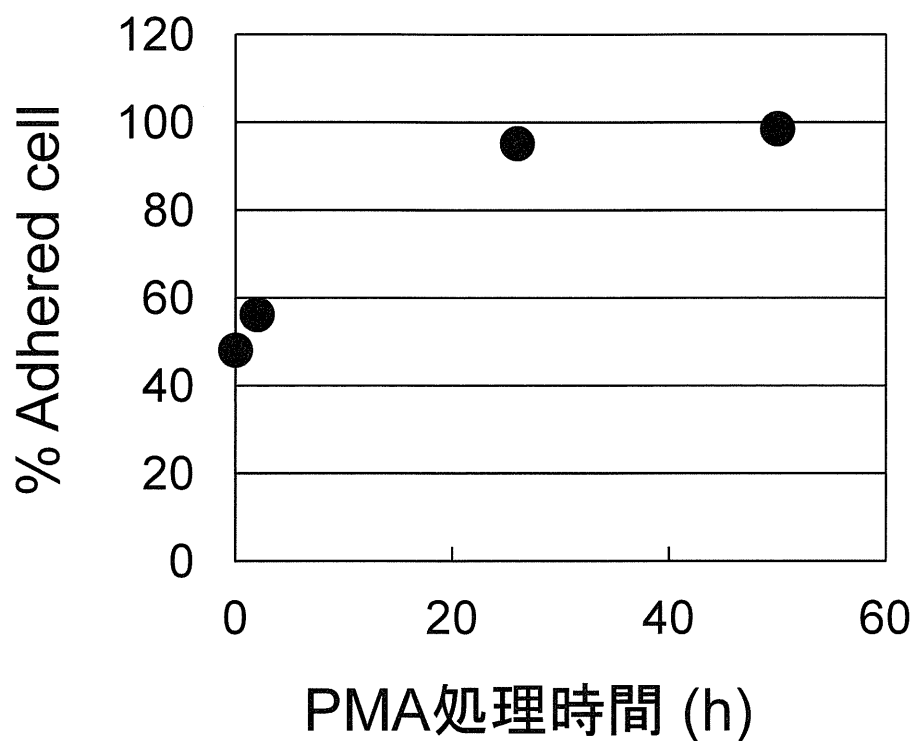
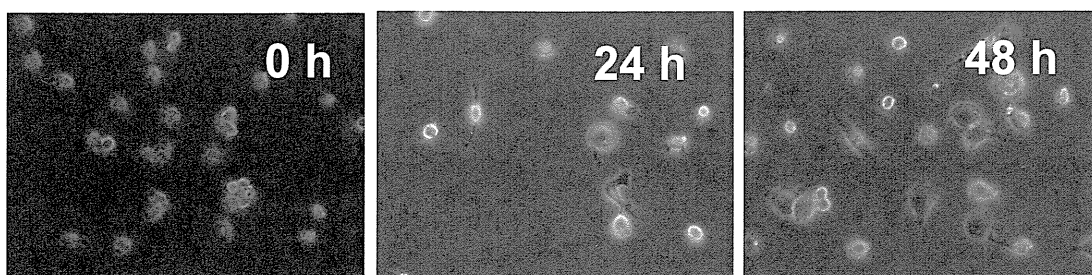


図 1 4. THP-1細胞のPMA処理によるマクロファージ様分化—ディッシュへの付着—

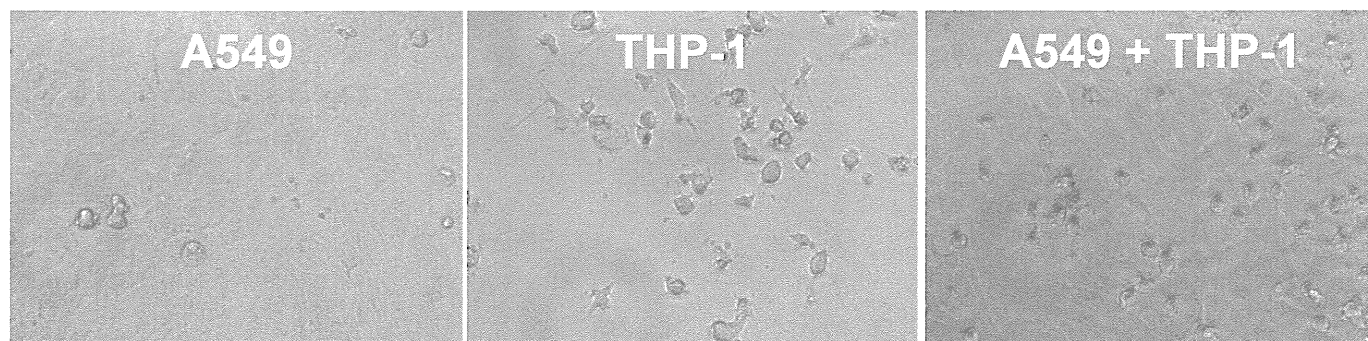


図 1 5. A549とマクロファージ様分化誘導THP-1の共培養

サーファクテン
(田辺製薬製・肺サー
ファクタント吸入剤)



10%サーファクテンを含む培養液
(FBS含有DMEM)

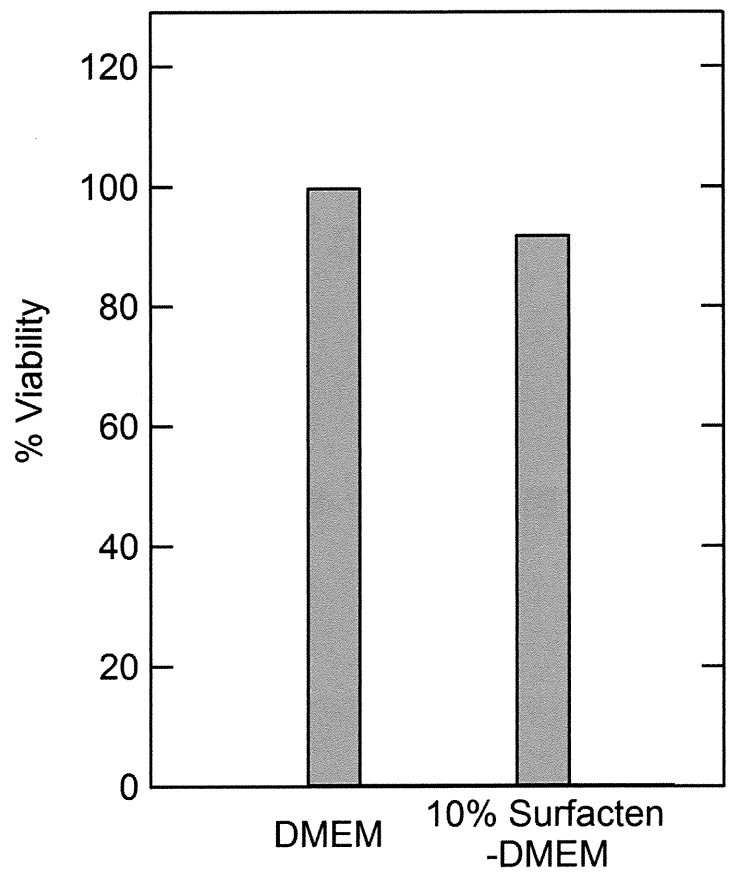
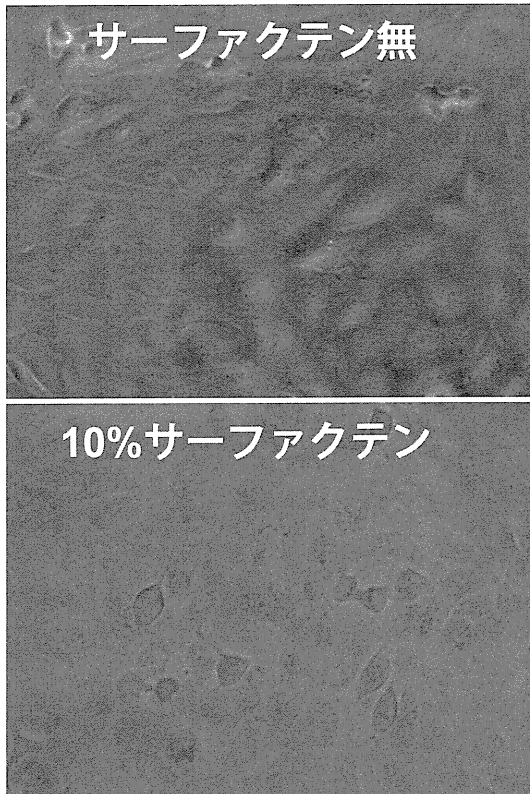
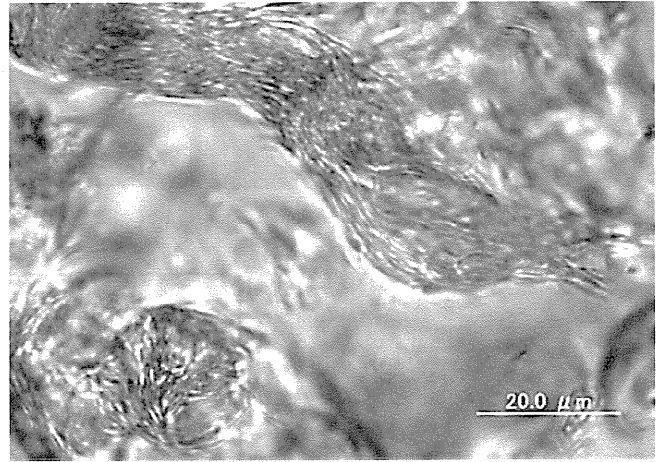


図16. サーファクテン10%含有培養液の位相差顕微鏡写真と
24時間後のA549の生存率

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

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

研究分担者：杉林 堅次 城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学講座

研究協力者：藤堂 浩明 城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学講座

研究要旨：フタル酸エステル類での皮膚透過性を指標として、フタル酸エステル類の安全性を評価した。ヘアレスラット摘出皮膚およびヒト摘出皮膚を用いて、フタル酸エステル類の皮膚透過性を調べた結果、いずれの皮膚を用いた場合でもフタル酸ジエステル体は、分子量や脂溶性に関わらず皮膚を透過せず、モノエステル体として皮膚を透過することが分かった。また、透過実験終了後にフタル酸ジエステルおよびモノエステル体の皮膚中濃度を調べた結果、フタル酸ジエステル体はいずれの皮膚中からも検出されず、そのモノエステル体のみが皮膚中から検出された。しかしながら、モノエステル体の皮膚透過量、皮膚検出量および代謝生成される主なモノエステル体が、ヘアレスラット摘出皮膚とヒト摘出皮膚では異なった。この結果は、皮膚ホモジネートを用いたフタル酸ジエステル体の代謝実験より得られた代謝酵素パラメータの値とも一致した。フタル酸エステル類の皮膚暴露後の安全性を考える上で、フタル酸ジエステル体やその代謝物の皮膚透過性や皮膚中濃度の評価は重要である。化学物質の皮膚透過は Fick の拡散則にミカエリスメンテン式を導入することで代謝物の皮膚中濃度が予測できる。そのため、ヒト皮膚中の代謝酵素パラメータとヘアレスラット皮膚透過パラメータが得られれば、皮膚内で代謝される可能性のある化学物質およびその代謝物の皮膚透過性および皮膚中濃度の予測が可能となる。これらの結果より、フタル酸エステル類の皮膚透過性を指標として、安全性評価手法となりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

フタル酸エステル類は、プラスチックの可塑剤として利用されており、様々なプラスチック製品、建材および床材などに含有されている。これらは準揮発性物質であるため、製品の表面に浮き出た後に環境大気中に揮発することが知られている。そのため、製品表面に浮き出

きたもしくは環境大気中に揮発したフタル酸エステル類の人体への暴露が懸念されている。我々は、フタル酸エステル類が直接接触する可能性のある皮膚に着目し、フタル酸エステル類の経皮暴露後の安全性を評価した。

化学物質の経皮暴露後の安全性を評価するためには、それらの皮膚局所およ