

反応により pECFP-DEST/hTRPV1、pECFP-DEST/hTRPA1 並びに pcDNA-DEST40/hTRPV1、pcDNA-DEST40/hTRPA1 を構築し、HEK293 細胞に一過性に発現させて、hTRPV1 及び hTRPA1 がタンパク質レベルで発現することを確認した後に、安定発現細胞株の樹立を目的として、pENTR/hTRPV1、pENTR/hTRPA1 から Gateway LR 反応により pEF5/FRT/V5-DEST Vector にサブクローニングし、得られた Plasmid を Lipofectamine LTX (Invitrogen) を用いて pOG44 Vector とともに Flp-In 293 細胞に Co-transfection した。48 時間後から Hygromycin B を添加した選択培地中で培養を行って耐性細胞株を選択し、ヒト TRPV1 及び TRPA1 安定発現細胞株を樹立した (hTRPV1/Flp-In 293, hTRPA1/Flp-In 293)。

得られたクローンの細胞タンパク質を 10% Polyacrylamide Gel を用いて SDS-PAGE で分離した後に PVDF メンブレンに転写し、HRP 標識抗 V5 抗体で免疫染色を行って hTRPV1 及び hTRPA1 タンパク質の発現を確認した。

B-2. イオンチャネル活性化評価法

樹立したヒト TRPV1 及び TRPA1 安定発現細胞を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加を指標として被験物質による hTRPV1 及び hTRPA1 イオンチャネルの活性化を評価した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定には FLIPR

Calcium 5 Assay Kit (Molecular Devices, Inc.) を用いた。96-well plate に hTRPV1/Flp-In 293 又は hTRPA1/Flp-In 293 を 1 well あたり 4×10^4 個播種した。24 時間培養後に、培地を除去し Calcium indicator (Calcium 5) を添加して 37°C で 1 時間インキュベーションした。FlexStation 3 (Molecular Devices, Inc.) において、被検物質添加後の蛍光強度の経時的な変化を励起波長 485 nm、蛍光波長 525 nm の条件で測定した。活性化の程度は、相対蛍光強度 (Relative fluorescence units) の差、あるいはそれぞれのイオンチャネルの典型的な活性化物質である Capsaicin (TRPV1) 及び Cinnamic aldehyde (TRPA1) による活性化能に対する比率で示した。評価に用いる化合物は、可能な限り高純度の試薬を入手した。

B-3. 統計的解析手法

結果の解析は Prism 5.00 (GraphPad Software, San Diego, CA) を用いた。

C. 結果及び考察

C-1. ヒト TRPV1 及び TRPA1 活性化物質

ハイスループットアッセイ系の確立

TRPV1 及び TRPA1 cDNA をヒト後根神経節 Total RNA よりクローニングして、それぞれのタンパク質の C 末端側に蛍光タンパク質 ECFP を融合させ、細胞内局在観察用ベクターを構築した (pECFP-DEST/hTRPV1、pECFP-DEST/

hTRPA1)。これらベクターを HEK293 細胞に導入し一過性に発現させて蛍光顕微鏡で観察した。その結果、ヒト TRPV1 及び TRPA1 がそれぞれ細胞膜に存在することが確認された (Fig. 2)。さらに、V5 タグタンパク質発現ベクター pcDNA-DEST40/hTRPV1 及び pcDNA-DEST40/hTRPA1 を構築し HEK293 細胞に導入して 48 時間後の細胞を RIPA buffer で可溶化して HRP 標識抗 V5 抗体を用いる Western blotting を行った。その結果、ヒト TRPV1 及び TRPA1 それぞれが相当する分子量のタンパク質として発現することが確認できた (Fig. 2)。

このように目的とするタンパク質が発現することが確認されたので、クローニングした cDNA を用いて安定発現細胞株を樹立し、FLIPR Calcium 5 Assay Kit を用いて細胞内カルシウム濃度の上昇を指標とするイオンチャネル活性化のハイスループットアッセイ法を確立した (Fig. 3)。確立したアッセイ法によって、イオンチャネルの典型的な活性化物質 Capsaicin (TRPV1) 及び Cinnamic aldehyde (TRPA1) の活性化能を評価した。Capsaicin 及び Cinnamic aldehyde による活性化の濃度依存性を調べた結果、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.017 μ M (Capsaicin)、22 μ M (Cinnamic aldehyde) であり、これまでに報告されている値に匹敵する値であった (Fig.4)。

以上の結果から、本研究で確立したヒト TRPV1 及び TRPA1 活性化物質ハイス

ループットアッセイ系は、これらイオンチャネルを活性化する室内環境化学物質をスクリーニングする方法として有用であることが確認できた。

C-2. ヒト TRP イオンチャネルを活性化する室内環境化学物質のスクリーニング

C-2-1. アクリル酸及びメタクリル酸とそのエステル類

アクリル酸及びメタクリル酸とそのエステル類 14 化合物について、ヒト TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化能を評価した。尚、試薬中に安定化剤として含まれる p-Methoxyphenol についても評価した。それぞれの化学構造式を Fig. 5 に示す。その結果、hTRPV1 に対する活性化能は本研究で対象とした 14 化合物には認められなかったが、Butyl acrylate 及び Butyl methacrylate が hTRPA1 を活性化する作用を有することが明らかになった (Fig. 6 & Fig. 7)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca²⁺の流入は認められなかった。

著者らはこれまでに家庭用品から放散される揮発性有機化合物の評価試験を実施し、パーソナルコンピューターやテレビ等多種多様な家庭用品からある種のアクリル酸エステル類・メタクリル酸エステル類が放散することを見いだしている。平成 22 年度には薄型テレビから放散され

るアクリル酸及びメタクリル酸エステル類 6 化合物について大形チャンバー法を用いて定量的に評価した結果、調査した 3 製品すべてから Butyl acrylate (0.4 $\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$ – 1.8 $\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$) が放散されること、印刷動作中のプリンターからは最大で 626 $\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$ の速度で放散されることを報告した (厚生労働省 化学物質安全対策費)⁴⁾。実際に家庭用品から放散されるこれらアクリル酸エステル類・メタクリル酸エステル類が TRPA1 を介した感覚神経あるいは気道の刺激を引き起こす可能性が考えられる。

C-2-2. フマル酸エステル類

建材、家具や皮革製品などの防腐剤・乾燥剤として使用されている Dimethyl fumarate による皮膚炎の発症事例が報告されている。本研究では Dimethyl fumarate をはじめとするフマル酸エステル類 6 化合物についてヒト TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化能を評価した。それぞれの化学構造式を Fig. 8 に示す。その結果、TRPV1 に対する顕著な活性化能は本研究で対象とした 6 化合物には認められなかったが、Diethyl fumarate が hTRPA1 を活性化する作用を有することが明らかになった (Fig. 9)。尚、Diethyl fumarate によって hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。

C-2-3. リン酸トリエステル類

リン酸エステル類は可塑剤あるいは難燃剤としてプラスチック製品や繊維製品等に幅広く使用されており、製品からの放散・溶出によって室内環境中へ移行すると考えられる。実際に一般家庭の室内空気やハウスダスト中からもリン酸エステル類が検出されており⁵⁾、室内環境中での暴露による健康影響が懸念されている。リン酸トリエステル類 11 化合物についてヒト TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化能を評価した。それぞれの化学構造式を Fig. 10 に示す。その結果、hTRPV1 に対しては Tributyl phosphate、Tris(2-chloroisopropyl) phosphate 及び Tris(butoxyethyl) phosphate が、hTRPA1 に対しては Tributyl phosphate 及び Tris(butoxyethyl) phosphate が顕著な活性化作用を示すことが明らかになった (Fig. 11)。中でも、Tributyl phosphate 処理によって、hTRPV1 及び hTRPA1 のいずれも典型的な陽性対照物質である Capsaicin や Cinnamic aldehyde と同等もしくはそれ以上の活性化が観察された (Fig. 11)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。Tripropyl phosphate Tributyl phosphate、Tris(2-chloroisopropyl) phosphate 及び Tris(butoxyethyl) phosphate について、活性化の濃度依存性を検討した結果、Tributyl phosphate 及び Tris(butoxyethyl) phosphate

が 10 μM を超える濃度で濃度依存的な顕著な活性化を示すことが判明した (Fig. 12)。Tributyl phosphate の hTRPV1 に対する EC_{50} 値は 12.7 μM 、TRPA1 に対する EC_{50} 値 19.4 μM であった (Table 1)。また、Tris(butoxyethyl) phosphate の hTRPV1 に対する EC_{50} 値は 22.9 μM 、TRPA1 に対する EC_{50} 値 58.0 μM であった (Table 1)。

平成 22 年度に実施したハウスダスト中のリン酸トリエステル類濃度の実態調査の結果、一般家庭室内から採取したハウスダスト中から Tris(butoxyethyl) phosphate が高頻度に検出され、中央値及び最大値はそれぞれ 0.019 mg/g Dust、2.76 mg/g Dust であった⁵⁾。Tris(butoxyethyl) phosphate は床ワックスの可塑剤に用いられることから、フローリングのワックスがけによってハウスダスト中に極めて高濃度に検出された可能性が考えられる。このことより、家庭用品として用いられ、実際に室内環境中でハウスダスト中からも検出されるリン酸トリエステル類によって TRPV1 及び TRPA1 の活性化を介して感覚神経あるいは気道の刺激を引き起こされる可能性が考えられる。

C-2-4. TXIB 及び Texanol

水性塗料等の溶剤として用いられる Texanol (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate) 及び壁装材から玩具までの多岐にわたる用途においてポリ塩化ビニルの可塑剤として用いられる TXIB

(2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol

diisobutyrate) は室内汚染物質として検出されることが報告されている⁶⁻⁸⁾。これら化合物についてヒト TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化作用を評価した。それぞれの化学構造式を Fig. 13 に示す。その結果、hTRPV1 に関しては Texanol 及び TXIB によって濃度依存的な活性化が認められ、Texanol に比べて TXIB により強い活性化能が認められた (Fig. 14)。TXIB の hTRPV1 に対する活性化の程度は今回評価した最高濃度でも陽性対象物質 Capsaicin の約 30%と低いものであったが、その EC_{50} 値は 60 μM であることから (Table 2)、hTRPV1 に対する特異性/親和性が比較的高いと考えられる (Fig. 14)。一方、hTRPA1 については Texanol が 100 μM 以上の濃度範囲で顕著な活性化能を有することが明らかになった (Fig. 14)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。

Texanol はラテックス、エマルジョン塗料及び接着剤の造膜助剤、浮遊選鉱剤の添加剤、紙処理剤の添加剤、可塑剤として広く使われている。また、TXIB はフレキシブルプラスチック、例えばポリ塩化ビニルレザーや靴等、特にソフト表面処理したプラスチックの可塑剤として使われている。ネイルケア、ビニール床材、玩具、スポーツ用品、トラフィックコー

ン、ビニールコンパウンド、ビニール手袋、壁紙の分野等幅広く使用されている。北海道の小学校で新築校舎使用後に発生した健康被害において Texanol が原因物質である可能性や⁹⁾、スウェーデンの小学校における実態調査研究でも、Texanol 及び TXIB の室内濃度と呼吸器症状に因果関係が報告されている¹⁰⁾。室内環境中に存在する Texanol や TXIB がこれらイオンチャンネルの活性化を介して気道過敏の亢進等を引き起こしている可能性も考えられ、このようなシックスクール症候群発症の機序を説明する重要な要因であると考えられる。

C-2-5. ナフトキノン類

ディーゼル車排出ガス微粒子 (DEP) の暴露は、肺がん、喘息及び気管支炎等呼吸器系の疾患や虚血性心疾患等の循環器系疾患をはじめとして中枢神経系や生殖機能へも影響を及ぼすなど健康影響が危惧されている。DEP は多数の有機化合物を吸着した炭素粒子の複雑な混合物であり、炭素粒子に吸着する有機化合物としてはナフタレンやフェナントレン等の多環芳香族炭化水素や大気中光酸化反応によって生成したそれらのキノン体が主要な化合物であることが示されている。本研究では、DEP 中の多環芳香族炭化水素キノン体として 1,2-ナフトキノン、1,4-ナフトキノン、9,10-フェナントラキノン及び 9,10-アントラキノンについてヒト

TRPV1 及び TRPA1 に対する活性化能を評価した。それぞれの化学構造式を Fig. 15 に示す。その結果、hTRPV1 に対しては 1,2-ナフトキノン及び 1,4-ナフトキノンが (Fig. 16)、hTRPA1 に対しては、1,2-ナフトキノン、1,4-ナフトキノン及び 9,10-フェナントラキノンが活性化作用を示した (Fig. 16)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。

1,2-Naphthoquinone 及び 1,4-Naphthoquinon の hTRPA1 に対する活性化に関しては、終濃度として 1 μ M 処理した場合においても、代表的な活性化物質である Cinnamic aldehyde と同等かあるいはそれ以上の活性化を示した (Fig. 16)。さらに、1,2-Naphthoquinone 及び 1,4-Naphthoquinon の hTRPA1 に対する EC_{50} 値はそれぞれ 0.20 μ M、0.31 μ M であり、極めて低い濃度で hTRPA1 を活性化することが判明した (Table 3)。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-ナフトキノンによる気管収縮に 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-ナフトキノン以外に 1,4-ナフトキノンが TRPV1 に対する活性化可能を有すること、また、これらナフトキノン及びフェナントラキノンが hTRPV1 のみならず hTRPA1 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。

C-2-6. 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. 17) 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、hTRPV1 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 hTRPV1 の活性化を有することが判明した (Fig. 18)。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. 19)、EC₅₀ 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 4)。

一方、Fig. 19 に示したように、hTRPA1 についても hTRPV1 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 hTRPA1 を、2-Heptanone が hTRPV1 を選択的に活性化することであった。中でも 1-Octen-3-one の EC₅₀ 値は 9.7 μM と極めて小さい値であり (Table 4)、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 EC₅₀ 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。

C-2-7. 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 化合物 (Fig. 20) について検討を行った。hTRPV1 では、Tribromoacetic Acid、Trichloroacetonitrile、Bromochloroacetonitrile、Dibromoacetonitrile、Dichloroacetonitrile、Bromoform、Dibromochloromethane 及び Bromodichloromethane の 8 化合物に 100 μM を超える範囲で濃度依存的な活性化が認められた (Fig. 21、22-1)。一方、Fig. 22-2 に示したように、hTRPA1 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、EC₅₀ 値は Bromoacetonitrile (12 μM) < Dibromoacetonitril (29 μM) <

Bromochloroacetonitril (50 μM) < Dichloroacetonitril (56 μM) < Trichloroacetonitril (179 μM) の順であった (Table 5-1)。また、ハロアセトン類でも濃度依存的な hTRPA1 の活性化が認められ、EC₅₀ 値は 1,3-Dichloro-2-propanone (5.7 μM) < 1-Chloro-2-propanone (24 μM) < 1,1,3-Trichloro-2-propanone (108 μM) < 1,1-Dichloro-2-propanone (486 μM) の順であった (Table 5-2)。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。

C-2-8. グリコール及びグリコールエーテル類

グリコールエーテル類は溶剤として広く使用されており、実際に家庭用品からの放散化学物質として高頻度に検出される。特にノート型パーソナルコンピュータから、生殖および発達への影響から、米国環境保護庁 (EPA) において有害物質規制法による「重要新規利用」規則の適用を提案された Diethylene glycol dibutyl ether が検出される可能性がある。本研究では、Methyl-、Ethyl-、Propyl-、Butyl-、Hexyl-、2-Ethylhexyl- の脂肪族並びに Benzyl-の各基を有するエチレングリコール系エーテル、プロピレングリコール系エーテル、及び一部のグリコールエーテルの酢酸エステルを含む 50 化合物 (Table 6-1, 6-2) について、ヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャネルの活性化能を評価した。

その結果、評価した 50 化合物中 4 化合物にイオンチャネルの活性化能が見いだされた。それら 4 化合物の構造式を Fig. 23 に示す。hTRPV1 に対しては Ethylene glycol monohexyl ether、Diethylene glycol monohexyl ether 及び Diethylene glycol mono 2-ethylhexyl ether が活性化作用を有することが明らかになった (Fig. 24)。中でも Diethylene glycol mono 2-ethylhexyl ether が顕著な活性化作用を示し、EC₅₀ 値

は約 60 μM であった (Table 7)。一方、hTRPA1 については、Ethylene glycol mono 2-ethylhexyl ether 及び Diethylene glycol mono 2-ethylhexyl ether 処理によって典型的な陽性対照物質である Cinnamic aldehyde と同等もしくはそれ以上の活性化が引き起こされることが明らかになった (Fig. 24 & Table 7)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。Diethylene glycol mono 2-ethylhexyl ether は塗料やインキ用溶剤、界面活性剤として使用されていることからこれらを含む消費者製品から放散するグリコールエーテル類が TRP イオンチャネルの活性化を介してシックハウス症候群や喘息の増悪等を引き起こす可能性も考えられる。

C-2-9. 脂肪酸アルコール類

モノテルペン類を含む炭素数 6~10 の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和の脂肪酸アルコール類 19 化合物について、ヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャネルの活性化能を評価した。それら化合物の構造式を Fig. 25 に示す。

評価した結果、1 位に水酸基を有する炭素数 6 以上の直鎖状アルコール類にヒト TRPV1 活性化能が認められ (Fig. 26)、その EC_{50} 値は 1-Nonanol, 1-Decanol < 1-Octanol < 1-Heptanol < 1-Hexanol であった (Table 8-1)。1-Octanol を基本骨格

とするモノテルペンアルコール類の中で、これまでに TRPV1 の活性化を引き起こすことが報告されている Geraniol や (-)-b-Citronellol のほかに Tetrahydrogeraniol がこれらテルペン類に比べて低い濃度で hTRPV1 を活性化することが判明した (Fig. 27 & Table 8-2)。それぞれの脂肪酸アルコール類について 3 位に水酸基を有する化合物の活性化能を評価したところ、活性化の程度はおしなべて低いものの、3-Octanol、3-Nonanol、3-Decanol に hTRPV1 活性化能が認められた (Fig. 28)。

一方、hTRPA1 に関しては、1-, 3-Hexanol、1-, 3-Heptanol、1-Decanol 以外の化合物に顕著な活性化能が認められ (Fig. 26, 27, 28)、3-Octanol を基本骨格とするモノテルペンアルコール類について EC_{50} 値を比較したところ、Tetrahydrolinalool < Dihydrolinalool < Linalool であった (Table 8-2)。さらに、これまでに疫学調査でシックハウス症候群との関連が指摘されている 2-Ethyl-1-hexanol が TRPA1 を顕著に活性化し (Fig. 29)、その EC_{50} 値は約 170 μM であることが明らかになった (Table 8-2)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。以上の結果から、これら脂肪酸アルコール類が TRP イオンチャネルの活性化を介してシックハウス症候群や喘息の増悪等を引き起こす可能性も考えら

れる。

C-2-10. 金属化合物

室内環境汚染物質である室内のハウスダストには、花粉やカビ・ダニのようなアレルギーのほかに、鉛をはじめとする重金属類が含まれていることが報告されている。そこで、 CuCl_2 、 ZnCl_2 、 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 、 CdCl_2 、 HgCl_2 、 CH_3HgCl 、 AsNaO_2 、 $\text{HAsNa}_2\text{O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Table 9) についてヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャネルの活性化能及びその濃度依存性を評価した。その結果、hTRPV1 については CdCl_2 が弱いながら活性化能を有することが判明した (Fig. 30)。

一方、hTRPA1 については、これまでに活性化することが報告されている ZnCl_2 及び CdCl_2 以外に、 HgCl_2 及び CH_3HgCl がヒト TRPA1 活性化能を有することが明らかになった (Fig. 31)。いずれの水銀化合物によっても濃度依存的な TRPA1 活性化が認められたが、hill 係数の違いから HgCl_2 と CH_3HgCl では異なる機序で作用している可能性が考えられる (Fig. 31 & Table 9)。

今回の実験条件下では 3 価及び 5 価のヒ素化合物による hTRPV1 及び hTRPA1 活性化は認められなかった (Fig. 30 & 31)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。

C-2-11. ピレスロイド系薬剤

ピレスロイド系薬剤は衛生害虫や不快害虫の防除の目的で使用される家庭用殺虫剤・防虫剤に有効成分として含まれ、多用されている。本研究では、市販の家庭用殺虫剤に使用されるピレスロイド系薬剤として 21 化合物を選定し、ヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャネルの活性化能を評価した。

その結果、活性化の程度は弱いものの、Imiprothrin に hTRPV1 の活性化能が認められた。また hTRPA1 については Prallethrin、Profluthrin、Pyrethrins Resmethrin が活性化能を示した (Fig. 32)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかった。

C-2-12. ネオニコチノイド系薬剤

ネオニコチノイド系薬剤は農業用以外にも一般家庭でも、ガーデニング用薬剤、防蟻剤、ペットのシラミ・ノミ取り、ゴキブリ駆除、住宅の化学建材など広範囲に使用されている。本研究では、ネオニコチノイド系薬剤として 7 化合物 (Table 10) を選定しヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャネルの活性化能を評価した。その結果本研究の実験条件においては、いずれの化合物によってもヒト TRP イオンチャネルの活性化は認められなかった。

C-2-13. 可塑剤フタル酸エステル類及びその加水分解生成物

フタル酸エステル類は塩化ビニル樹脂用の可塑剤としてのみならず塗料や接着剤等の用途に幅広く用いられており、空気中への揮散及びハウスダストへの吸着等によって室内環境を汚染していると考えられる。本研究では、可塑剤等の用途で汎用されるフタル酸エステル類 Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) をはじめとするフタル酸ジエステル類 18 化合物及びその加水分解物であるフタル酸モノエステル類 9 化合物とその構造類似化合物 2 化合物、について、ヒト TRPV1 及び TRPA1 イオンチャンネルの活性化能を評価した。評価した化合物の構造式を Fig. 33-1、Fig. 33-2 (フタル酸ジエステル類) 及び Fig. 34 (フタル酸モノエステル類) に示す。また、2-ethylhexyl 基を有するモノエステル体の構造類似化合物として 2-Ethylhexyl 4-hydroxybenzoate 及び 2-Ethylhexyl salicylate についても評価した。構造式を Fig. 35 に示す。フタル酸の代替可塑剤・アジピン酸エステル類 3 化合物についても評価した (Fig. 36)。

フタル酸ジエステル類に関しては、評価した 18 化合物中 8 化合物が hTRPA1 イオンチャンネル活性化能を有することが明らかになった (Fig. 37)。フタル酸モノエステル類に関しては評価した 9 化合物中 monomethyl phthalate 及び monoethyl phthalate を除く 7 化合物が hTRPA1 イオ

ンチャンネル活性化能を有することが明らかになった (Fig. 37)。ヒト TRPV1 に対しては今回の検討条件においては顕著な活性化能を示す化合物は見いだされなかった (Fig. 38)。尚、いずれの化合物によっても hTRPV1 及び hTRPA1 を発現しない Flp-In 293 細胞への Ca^{2+} の流入は認められなかったことから、これらフタル酸エステル類によるイオンチャンネルの活性化は TRPA1 に特異的な反応であると考えられる。

hTRPA1 活性化能の濃度依存性について検討した結果を Fig. 39 (フタル酸ジエステル類) 及び Fig. 40 (フタル酸モノエステル類) に示す。hTRPA1 活性化能が認められたフタル酸ジエステル類 9 化合物の EC_{50} 値は Diisohexyl phthalate (27 μ M)、Di-*n*-propyl phthalate (39 μ M)、Diallyl phthalate (39 μ M)、Diisopropyl phthalate (48 μ M) < Diethyl phthalate (142 μ M) < Di-*n*-hexyl phthalate (487 μ M)、Dimethyl phthalate (505 μ M) であった (Table 11)。また、フタル酸モノエステル類に関しては Monoethylhexyl phthalate、Monooctyl phthalate Mono-2-octyl phthalate 及び Monoethyl phthalate が極めて強い hTRPA1 活性化能を有することが本研究によって明らかになり、その EC_{50} 値はそれぞれ 0.4 μ M (Monoethylhexyl phthalate)、0.4 μ M (Monoethyl phthalate)、2.5 μ M (Mono-2-octyl phthalate)、6.2 μ M (Monoethyl phthalate) であった (Table

12) 。 Monobutyl phthalate 及び Monobenzyl phthalate も hTRPA1 活性化能を有しそれぞれの EC₅₀ 値は 315 μM (Monobutyl phthalate) 、 419 μM (Monoisobutyl phthalate) であった (Table 12) 。

フタル酸モノエステル類のなかで、TRPA1 活性化能が最も高かった Monoethylhexyl phthalate と構造の類似した 2-Ethylhexyl 4-hydroxybenzoate 、 2-Ethylhexyl salicylate のいずれにも TRPA1 活性化能は認められなかった。

また、フタル酸エステル類の代替可塑剤として使用されるアジピン酸エステル類化合物に関してはいずれにも hTRPV1 及び hTRPA1 活性化能は認められなかった。

DEHP の加水分解物として Monoethylhexyl phthalate と共に生成する 2-Ethyl-1-hexanol (Fig. 41) も、hTRPA1 の活性化能を有する (Fig. 29) 。これまでの研究によって生活環境中の化学物質の暴露媒体であるハウスダスト中に DEHP が高濃度に存在することが報告されており、著者らは加水分解によって生じる Monoethylhexyl phthalate もハウスダスト中に存在することを明らかにしている (参考データ;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¹¹⁾) 。また、DEHP の加水分解物である 2-Ethyl-1-hexanol は、溶剤としても広く使用されており、シックハウス症

候群との因果関係も指摘されている¹²⁻¹⁴⁾。従って、これらの物質が、TRPV1 及び TRPA1 の活性化を介して気道過敏の亢進等を引き起こしている可能性も考えられる。

C-2-14. イソチアゾリン誘導体

節電による暑さ対策商品として、冷却シート等冷感商品の市場が拡大しているが¹⁵⁾、平成 21 年に「布団冷却パッド」の使用が原因とみられる重大製品事故として、アレルギー性接触皮膚炎の報告があった。その原因物質として、含水ジェル中に防腐剤として使用された 2-*n*-Octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) の可能性が指摘された¹⁶⁾。また、平成 23 年には「冷感タオル」の使用が原因と考えられるアレルギー性接触皮膚炎が報告され、製品から OIT、5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CI-MIT) 、 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (MIT) が検出された¹⁷⁾。本研究では、殺菌・防腐剤として使用されるイソチアゾリン誘導体 5 化合物を評価した。評価した化合物の構造式を Fig. 42 に示す。

尚、CI-MIT については、MIT との混合物 (AK Scientific Inc. 混合比 CI-MIT/MIT=3.1, active ingredient 14.4%) 以外に入手出来なかったため、MIT との混合物として評価した。

本研究で評価したすべてのイソチアゾリン誘導体、即ち MIT、CI-MIT、OIT、

4,5-Dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (2Cl-OIT) 及び 1,2-Benzisothiazolin-3-one (BIT) が hTRPA1 を顕著に活性化することが判明した (Fig. 43)。また、OIT は hTRPV1 に対しても活性化を引き起こすことが明らかになった (Fig. 44)。Table 6 に TRP イオンチャネルに対するこれらイソチアゾリン系誘導体の EC₅₀ 値をモル濃度、及び w/v %で示した (Table 13)。アレルギー性皮膚炎を引き起こした布団冷却パッド及び危害情報がある「冷感タオル」に抗菌剤として使用されていた OIT の hTRPV1 に対する EC₅₀ 値は 49 µM (1.0E-03 w/v%)、hTRPA1 に対する EC₅₀ 値は 5.7 µM (1.2E-04 w/v%) であり、OIT が極めて低い濃度で hTRPV1 及び hTRPA1 の活性化を引き起こすことが明らかになった。また、化粧品基準で配合の制限が規定されている MIT についても、EC₅₀ 値 66 µM (7.6E-04 w/v%) で hTRPA1 の活性化を引き起こすことが明らかになった。

CI-MIT については単独で評価することは出来なかったが、MIT との混合物として EC₅₀ 値 8.7E-05 w/v% で hTRPA1 の活性化を引き起こすことが明らかになった。この値は MIT の EC₅₀ 値に比べて約 9 倍低く、CI-MIT の作用が MIT に比べて高い可能性が考えられる。MIT と CI-MIT の混合剤は化粧品をはじめとして塗料、接着剤、シャンプーなどのトイレタリー製品など多種多様な製品に用いられ、多くの職業

性及び非職業性の接触皮膚炎の原因物質として報告されていることから、この化合物が TRPA1 の活性化を介して皮膚炎等の健康被害を引き起こしている可能性がある。これまでに、塗料中に含まれるこれら抗菌剤が室内空気を介して皮膚炎を発症させる事例や、鼻炎や微熱等のシックハウス様症状を示す事例¹⁸⁻²⁰も報告されていることから、以上の結果は室内環境化学物質による健康障害のメカニズムを解明する上で重要な知見である。

D. 結論

気道刺激性に関しては、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空気中で検出される化合物計 225 化合物について TRP イオンチャネルの活性化を指標として評価した。その結果、50 物質が hTRPV1 を、72 化合物が hTRPA1 を活性化することを明らかにした (Table 1)。家庭用品からの放散化学物質に関する定量的解析の結果、本研究でイオンチャネルを活性化することが明らかになった溶剤、可塑剤難燃剤などの化合物の中には実際に家庭用品から放散されることが確認された。特に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、2-Ethyl-1-hexanol 以外の脂肪族アルコール類が高頻度に比較的高濃度で放散されることが明らかになった。従って、実際に家庭用品から放散されるこれら化合物が TRP イオンチャネ

ルを介した感覚神経あるいは気道の刺激を引き起こす可能性が考えられる。

また、家庭用品からの放散化学物質以外に、微生物由来揮発性有機化合物や消毒複製生物の中にも比較的low濃度でこれらイオンチャネルを活性化する化学物質が見いだされた。これら化合物が複数同時に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相加的及び相乗的な影響が引き起こされることが予想される。

近年、TRP イオンチャネルが気道や皮膚の慢性炎症疾患において極めて重要な役割を果たすことが明らかになりつつある (TRPA1: A Gatekeeper for inflammation, D.M. Bautista et al., *Annual Review of Physiology*, Vol. 75, 2013)。本研究によって得られた結果は、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に関するプライオリティリストを作成する上で、また、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. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご協力頂いた北里大学薬学部 中森 俊輔氏、池田 香氏、佐藤 千明氏、八木 千恵氏に謝意を表します。

F. 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) 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).
 - 7) 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).
 - 8) 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).
 - 9) 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).
 - 10) 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).
 - 11) 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).
 - 12) 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).
 - 13) 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).
 - 14) 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).
 - 15) 暑さ対策商品、オーラルケア商品などトイレタリー用品の国内市場を調

- 査一トイレタリー用品国内市場調査
(2) - 富士経済 (2012).
<https://www.fuji-keizai.co.jp/market/12073.html>
- 16) 厚生労働省報道発表資料：冷却パットの使用に伴う重大製品事故について (平成22年3月24日 医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 17) 独立行政法人国民生活センター報道発表資料：「水でぬらすだけで冷感が得られることをうたったタオル」－湿疹・かぶれの原因となることも－ (平成24年1月19日独立行政法人国民生活センター)
- 18) Lundov, M.D., Zachariae, C., Menné, T., Johansen, J.D.: Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *BMJ*, 345:e8221. doi: (2012)
- 19) Lundov, M.D., Mosbech, H., Thyssen, J.P., Menné, T., Zachariae, C.: Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. *Contact Dermatitis*, 65, 176-179 (2011)
- 20) Bohn, S., Niederer, M., Brehm, K., Bircher, A.J.H.: Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermatitis*, 42, 196-201(2000).
- G. 研究発表
- G-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.
- 2) Ohkawara, S., Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y., Nishimura, T. and Jinno, H.: Development of a SYBR Green Real-time Polymerase Chain Reaction Assay for Quantitative Detection of Human N-methyl-D-aspartate Receptors Subtype 1 Splice Variants. *J. Health Sci.*, 56, 527-533, 2010.
- 3) Ohkawara, S., Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y. and Jinno, H.: Methylglyoxal activates the human transient receptor potential ankyrin 1 channel. *J. Toxicol. Sci.*, 37, 831-835, 2012.
- G-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) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Jinno H., Furukawa Y., Tanaka-Kagawa T. and Nishimura T.: Screening of Flame Retardants in Textiles by DART-TOFMS. The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry (2010.11)
- 12) Tanaka-Kagawa T. Jinno H., Furukawa Y. and Nishimura T.: Field Survey on the Phthalates in House Dust and Residential Air. The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry (2010.11)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 成田 一輝, 千葉 弘太郎, 中森 俊輔, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 小林 義典: ストレス誘発性冷えモデルに対する Capsiate の冷え改善効果. 日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
- 19) Jinno, H., Ohkawara, S., Furukawa, Y., Nishimura, T., Tanaka-Kagawa, T.: Activation of nociceptive transient receptor potential channels by phosphate ester flame retardants/plasticizers, *Indoor Air* 2011 (2011.6)
- 20) Tanaka-Kagawa, T., Ohkawara, S., Furukawa, Y., Nishimura, T., and Hideto, J.: Activation of nociceptive transient receptor potential channels by texanol and TXIB, *Indoor Air* 2011 (2011.6)
- 21) 神野 透人, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 香川(田中) 聡子: アクリル酸エステル類及びメタクリル酸エステル類によるヒト侵害刺激受容器 TRPA1 及び TRPV1 の活性化, 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)
- 22) 香川(田中) 聡子, 古川 容子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人: 重金属類によるヒト侵害刺激受容器 TRPA1 及び TRPV1 の活性化, 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)
- 23) 千葉 弘太郎, 中森 俊輔, 小林 義典, 香川(田中) 聡子, 神野 透人: TRPV1 に対する大黄 anthraquinone 誘導体の活性評価, 日本生薬学会第 58 回年会 (2011.9)
- 24) 神野 透人, 大河原 晋, 西村 哲治, 香川(田中) 聡子: 室内環境化学物質による気道刺激性に関する研究・脂肪族アルコール類, フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー(2011.10)
- 25) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 西村 哲

- 治、神野 透人：室内環境化学物質による気道刺激性に関する研究・グリコールエーテル類，フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー(2011.10)
- 26) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人：気道刺激性を有する室内環境化学物質の探索 -TRP イオンチャネルの活性化を指標としたスクリーニング-, 平成 23 年度室内環境学会学術大会 (2011.12)
- 27) 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 年 12 月.
- 28) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 西村 哲治, 神野 透人：テルペン類酸化生成物によるヒト侵害受容器 TRP イオンチャネルの活性化, 日本薬学会第 132 年会 (2012.3) .
- 29) 池田 香, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 小林 義典：紫根による侵害受容器 TRPA1 の活性化に関する研究, 第 37 回日本化粧品学会 (2012.6) .
- 30) Tanaka-Kagawa T, Okamoto Y, Jinno H: Screening of volatile and semi-volatile organic compounds, Healthy Buildings 2012 (2012.7).
- 31) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 神野 透人：フタル酸エステル類及びその加水分解生成物による TRPV1 及び TRPA1 の活性化, 第 39 回日本毒性学会学術年会 (2012.7) .
- 32) Jinno H, Ohkawara H, Tanaka-Kagawa T: Activation of nociceptive transient receptor potential channels by phthalates, The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7).
- 33) 香川(田中)聡子, 岡元陽子, 五十嵐良明, 神野透人：室内空气中総揮発性有機化合物の構成成分に関する研究, フォーラム 2012：衛生薬学・環境トキシコロジー (2012.10).
- 34) 香川 (田中) 聡子, 岡元陽子, 神野透人, 五十嵐良明：家庭用品から放散される揮発性有機化合物に関する研究—放散試験としてのサンプリングバッグ法の適応可能性について—, 第 49 回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11).
- 35) 岡元陽子, 香川(田中)聡子, 五十嵐良明, 神野透人：室内空气中 VOC 構成成分のクラスター分析, 平成 24 年度室内環境学会学術大会 (2012.12)
- 36) 香川(田中)聡子, 大河原 晋, 岡元陽子, 五十嵐良明, 神野透人：フタル酸エステル類の気道刺激性に関する研究, 平成 24 年度室内環境学会学術大会 (2012.12)
- 37) 香川(田中)聡子, 大河原 晋, 岡元陽子, 五十嵐良明, 神野透人：イソチアゾリン系抗菌剤によるヒト侵害受容器 TRP イオンチャネルの活性化, 日本薬

学会第 133 年会 (2013.3) .

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定
を含む)

H-1. 特許取得

なし

H-2. 実用新案登録

Table 1 EC₅₀ values for the hTRPV1 and hTRPA1 activation by phosphate triesters.

| □ | hTRPV1 | | hTRPA1 | |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | EC ₅₀ (μM) | Maximum Activation | EC ₅₀ (μM) | Maximum Activation |
| Phosphate triesters | - | - | - | - |
| 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