

使用されている化学物質であり、環境中からも検出されることからヒトへの暴露の可能性が懸念されているが、その毒性評価はあまりされておらず、特に哺乳動物を用いた検討はごく限られたものしか報告されていない。そこで、本研究では TDBP-TAZTO のハザード評価に資するデータの取得を目的に、ラットを用いて TDBP-TAZTO の反復投与毒性試験を行った。

B. 研究方法

6 週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 5 匹に TDBP-TAZTO を 0.3%、1.2%または 5.0%の濃度で 28 日間混餌投与し、対照群には基礎食を自由摂取させた。対照群および 5.0%投与群には 14 日間の回復性試験のため、雌雄各群 5 匹をさらに配し、基礎食または TDBP-TAZTO を 5.0%の濃度で 28 日間混餌投与したのちに、基礎食を 14 日間与えた。

実験期間中はラットの一般状態を観察するとともに、体重および摂餌量を週 1 回測定した。投与終了後、麻酔下にて採血し、血液学的検査および血清生化学的検査を実施した。剖検時に全身諸器官・組織を摘出し、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣（雄）および卵巣（雌）に関しては、重量の測定を行った。さらに、摘出した全身諸器官・組織については定法に従い病理組織学的検査を実施した。

（倫理面への配慮）

本試験は「国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規定」に基づき、動物実験計画書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所動物実験委員会による審査を受けた後、実施した。

C. 研究結果

各群の TDBP-TAZTO 暴露量を摂餌量および平均体重から推計したところ、雄の 0.3%投与群では 245.7 mg/kg 体重/日、1.2%投与

群では 1003.4 mg/kg 体重/日、5.0%投与群では 4420.6 mg/kg 体重/日であった。また、雌の 0.3%投与群では 240.1 mg/kg 体重/日、1.2%投与群では 969.1 mg/kg 体重/日、5.0%投与群では 4184.2 mg/kg 体重/日であった。さらに、回復性試験群における TDBP-TAZTO 暴露量は、雄 5.0%投与群では 4731.3 mg/kg 体重/日、雌 5.0%投与群では 4587.2 mg/kg 体重/日であった。

投与期間中の体重を Fig. 1 に示す。実験期間中の体重において、TDBP-TAZTO 投与群に有意な変化は認められなかった。また、実験期間中、雌雄何れの群においても死亡動物は認められず、一般状態の変化も認められなかった。

最終体重および器官重量の結果を Table 1（雄）および Table 2（雌）に示す。実験終了時の最終体重は、雌雄とも TDBP-TAZTO 投与群と対照群間に有意な変化は見られなかった。雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても、対照群に比して肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、雌の 1.2%および 5.0%投与群において、肝臓の相対重量が対照群に比して有意に上昇した。雌 5.0%投与群において、脳の絶対重量の低値が認められた。一方、回復期間終了後の TDBP-TAZTO 投与群の器官重量は、雌雄共に対照群に比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

血液学的検査の結果を Table 3（雄）および Table 4（雌）に示す。雌雄何れの投与群においても、対照群に比して有意な変化は認められなかった。

血清生化学的検査の結果を Table 5（雄）および Table 6（雌）に示す。雌雄の全ての TDBP-TAZTO 投与群で塩素イオンが統計学的に有意に上昇した。また、血清ビリルビン濃度は雄の 1.2%、5.0%投与群および雌の全ての投与群において有意な低値を示した。一方、回復期間終了後、これらの項目は雌雄共に対照群に比して統計学的に有意な変化は認められなかった。

肝臓の病理組織学的検査の結果を Fig. 2.

および Table 7 に示す。雌雄の TDBP-TAZTO 投与群において、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、5.0%投与群における発生頻度は対照群に比して統計学的に有意に高かった。また、雄の TDBP-TAZTO 投与群において、腎臓近位尿細管の hyaline droplet が認められた。さらに、5.0%TDBP-TAZTO 投与群において、軽度のび漫性の甲状腺濾胞上皮細胞過形成が、雄 2 例、雌 1 例で認められた。しかしながら、何れの所見も回復期間終了後には認められなかった。

なお、雌の対照群のうち 1 例の肝臓において、病理組織学的に顕著な肝細胞索の乱れ、類洞の不明瞭化、泡沫様細胞質を伴う顕著な肝細胞肥大等の所見が認められた。さらに、当該個体の肝重量、血清中グルコース、トリグリセリド、リン、AST の値は、当該個体を除いた対照群の平均値から著しく逸脱していた。当該個体の肝臓で認められた所見は投与群を含め他の個体では認められておらず、当該個体は対照群であることから、種々の変化は偶発的に認められたものであり、試験結果に含めることは適当ではないと考え、当該個体のデータを除外し解析することとした。

D. 考察

室内環境中の化学物質に起因する健康被害を予防するうえで、室内に実際に存在する可能性のある化学物質の毒性を詳細に解析することは大変重要である。TDBP-TAZTO はカーテン等の難燃化を目的として使用される臭素系難燃剤の 1 つであり、実際に室内環境中からも検出されていることから、ヒトへの暴露の可能性が懸念されているものの、これまでに十分な毒性評価はなされていない。このことから、本研究では TDBP-TAZTO のハザード評価に資するデータの取得を目的に、ラットを用いた TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試験を行った。

血清生化学的検査の結果、雌雄の

TDBP-TAZTO 投与群において、塩素イオンの有意な上昇が認められた。今回検査に用いたイオン電極法による塩素イオンの測定値には臭素イオンが加算される可能性があることが知られている。塩素イオンの上昇を引き起こす他の病変が高用量群においても認められなかったことを考慮すると、今回の塩素イオンの上昇は TDBP-TAZTO が含有する臭素イオンに起因するものと考えられた。また、雄の 1.2%、5.0%投与群および雌の全ての投与群において認められた血清ビリルビン濃度の有意な低下は、毒性影響と考えられる上昇ではなかったことから毒性学的な意義は乏しいと考えられた。また、その他いくつかの項目において統計学的に有意な変化が見られたが、これらはどれも用量依存性が認められず、軽微な変化であったことから、投与に依存した変化でないと考えられた。

器官重量では、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、雌の 1.2%および 5.0%投与群において、肝臓の相対重量が対照群に比して有意に上昇した。さらに、病理組織学的に雌雄の肝臓において軽度な小葉中心性肝細胞肥大および雄の腎臓において近位尿細管の hyaline droplet が認められた。これまでに、臭素系難燃剤の代表的な 1 つである hexabromocyclododecan はラットにおいて肝重量の増加を引き起こすことが報告されている¹。また、ポリ臭化ジフェニルエーテルの 1 つである decabromodiphenyl ether は雄ラットに小葉中心性肝細胞肥大および空胞化、腎臓の尿細管の硝子変性を引き起こすことも報告されている¹。従って、TDBP-TAZTO も他の臭素系難燃剤と同様の臓器を標的とする毒性作用を有する可能性が考えられた。しかしながら、これらの変化は、14 日間の休薬により回復したことから、回復性のある変化であった。また、前述の decabromodiphenyl ether を用いた試験において、甲状腺の過形成が認められることも

報告されている。今回、TDBP-TAZTO 投与群において、び漫性の甲状腺濾胞上皮細胞過形成の初期像がみられ、TDBP-TAZTO は甲状腺に対しても影響を与える可能性が示唆されたものの、その発生頻度は低く、病変の程度もごく軽度であったことから、今後より長期間の試験や詳細な解析を行う必要があると考えた。以上より、TDBP-TAZTO は他の臭素系難燃剤と同様に肝臓、腎臓および甲状腺を毒性標的とする可能性が示唆されたが、詳細に関しては今後より長期間の試験による解析を行う必要があると考えられた。

E. 結論

TDBP-TAZTO をラットに 28 日間反復経口投与した結果、TDBP-TAZTO は他の臭素系難燃剤と同様に肝臓、腎臓および甲状腺を毒性標的とする可能性が示唆されたが、詳細に関しては今後より長期間の試験による解析を行う必要があると考えられた。

参考文献

1. 環境省 水・大気環境局 総務課ダイオキシン対策室. 平成 16 年度 臭素化ダイオキシン類排出実態等調査結果報告書 参考資料-3 臭素系難燃物質について, 2006

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S, Kodama Y, Nishikawa A, Umemura T. Acrylamide induces specific DNA adduct formation and gene mutations in a carcinogenic target site, the mouse lung. *Mutagenesis*. 30: 227-35, 2015
- 2) Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Hirata T, Nishikawa A, Ogawa K. Early detection of genotoxic urinary

bladder carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX. *Toxicol Sci*, 148: 400-8, 2015

- 3) Toyoda T, Shi L, Takasu S, Cho YM, Kiriyama Y, Nishikawa A, Ogawa K, Tatematsu M, Tsukamoto T. Anti-inflammatory effects of capsaicin and piperine on *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in Mongolian gerbils. *Helicobacter*, in press
- 4) Onami S, Cho YM, Toyoda T, Akagi J, Fujiwara S, Ochiai R, Tsujino K, Nishikawa A, Ogawa K. Orally administered glycidol and its fatty acid esters as well as 3-MCPD fatty acid esters are metabolized to 3-MCPD in the F344 rat. *Regul Toxicol Pharmacol*, 73: 726-31, 2015
- 5) Naiki-Ito A, Chewonarin T, Tang M, Pitchakarn P, Kuno T, Ogawa K, Asamoto M, Shirai T, Takahashi S. Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis. *Prostate*, 75: 151-60, 2015
- 6) Tokudome S, Kuriki K, Yokoyama Y, Sasaki M, Joh T, Kamiya T, Cheng J, Ogawa K, Shirai T, Imaeda N, Goto C, Tokudome Y, Ichikawa H, Okuyama H. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: A randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 94: 1-11, 2015
- 7) Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Tsuchiya T, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T. A medium-term gpt delta rat model

- as an *in vivo* system for analysis of renal carcinogenesis and the underlying mode of action. *Exp Toxicol Pathol*, 67: 31-9, 2015
- 8) Akagi J-I, Toyoda T, Cho Y-M, Mizuta Y, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K. Validation study of the combined repeated-dose toxicity and genotoxicity assay using *gpt delta* rats. *Cancer Sci*, 106: 529-41, 2015
- 9) Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kuroda K, Hibi D, Suzuki Y, Nohmi T, Umemura T. Chemical structure-related mechanisms underlying *in vivo* genotoxicity induced by nitrofurantoin and its constituent moieties in *gpt delta* rats. *Toxicology*, 331: 125-35, 2015
- 10) Kuroda K, Hibi D, Ishii Y, Yokoo Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Masumura K, Kodama Y, Yanai T, Sakai H, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T. Role of p53 in the progression from Ochratoxin A-induced DNA damage to gene mutations in the kidneys of mice. *Toxicol Sci*, 144: 65-76, 2015
- 11) Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Yoshida M, Ogawa K. Obstructive nephropathy induced with DL-potassium hydrogen tartrate in F344 rats. *J Toxicol Pathol*, 28: 89-97, 2015
- 12) Goto K, Ogawa K. Lanthanum deposition is frequently observed in the gastric mucosa of dialysis patients with lanthanum carbonate therapy: A clinicopathologic study of 13 cases, including 1 case of lanthanum granuloma in the colon and 2 nongranulomatous gastric cases. *Int J Surg Pathol*, in press
2. 学会発表
- 1) 小川久美子, 高須伸二: 未規制難燃剤の毒性評価, 環境科学会2015年会(大阪)(2015年9月). 【シンポジウム講演】
- 2) 高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 横尾諭, 土屋卓磨, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt delta* マウスを用いた decabromodiphenyl etherの*in vivo*遺伝毒性の検討. 日本環境変異原学会第44回大会・福岡, 2015年11月27
- 3) 高須伸二, 石井雄二, 横尾諭, 土屋卓磨, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurateの28日間反復投与毒性試験. 第32回日本毒性病理学会学術集会, 2016年1月(高松)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. TDBP-TAZTO投与雄ラットにおける器官重量

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %	Control	5.0 %
Final body weights (g)	371 ± 13	368 ± 20	365 ± 19	369 ± 20	416 ± 7	410 ± 31
Organ weights						
Absolute weights (g)						
Brain	2.03 ± 0.05	2.04 ± 0.05	2.10 ± 0.07	2.07 ± 0.07	2.16 ± 0.02	2.15 ± 0.10
Lungs	1.29 ± 0.09	1.34 ± 0.22	1.32 ± 0.20	1.43 ± 0.15	1.43 ± 0.14	1.67 ± 0.34
Heart	1.12 ± 0.06	1.10 ± 0.03	1.09 ± 0.04	1.16 ± 0.13	1.15 ± 0.04	1.18 ± 0.08
Thymus	0.50 ± 0.04	0.55 ± 0.11	0.47 ± 0.07	0.49 ± 0.01	0.46 ± 0.06	0.52 ± 0.06
Liver	11.02 ± 0.58	12.55 ± 1.39 *	12.67 ± 0.81 *	13.12 ± 0.34 **	11.88 ± 0.57	11.81 ± 1.06
Kidneys	2.26 ± 0.09	2.52 ± 0.15 *	2.48 ± 0.09 *	2.67 ± 0.15 **	2.48 ± 0.20	2.50 ± 0.19
Spleen	0.64 ± 0.04	0.68 ± 0.07	0.67 ± 0.09	0.67 ± 0.07	0.73 ± 0.07	0.73 ± 0.10
Adrenals	0.058 ± 0.005	0.062 ± 0.013	0.062 ± 0.012	0.059 ± 0.002	0.063 ± 0.011	0.061 ± 0.008
Testes	3.18 ± 0.10	3.25 ± 0.09	3.25 ± 0.16	3.19 ± 0.06	3.28 ± 0.02	3.33 ± 0.15
Relative weights (g/100g b.w.)						
Brain	0.55 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.58 ± 0.03	0.56 ± 0.03	0.52 ± 0.01	0.53 ± 0.02
Lungs	0.35 ± 0.02	0.36 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.40 ± 0.05
Heart	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01
Thymus	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Liver	2.97 ± 0.13	3.40 ± 0.20 **	3.48 ± 0.28 **	3.56 ± 0.12 **	2.85 ± 0.13	2.88 ± 0.05
Kidneys	0.61 ± 0.01	0.69 ± 0.04 *	0.68 ± 0.05 *	0.72 ± 0.05 **	0.60 ± 0.04	0.61 ± 0.02
Spleen	0.17 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.01
Adrenals	0.016 ± 0.001	0.017 ± 0.003	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.003
Testes	0.86 ± 0.01	0.88 ± 0.05	0.89 ± 0.04	0.87 ± 0.06	0.79 ± 0.01	0.82 ± 0.04

*, ** $p < 0.05$ and 0.01 vs control (28 days)

Table 2. TDBP-TAZTO投与雌ラットにおける器官重量

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %	Control	5.0 %
Final body weights (g)	211 ± 16	216 ± 29	204 ± 3	200 ± 11	236 ± 8	233 ± 23
Organ weights						
Absolute weights (g)						
Brain	1.93 ± 0.04	1.83 ± 0.08	1.90 ± 0.04	1.77 ± 0.12 *	2.05 ± 0.13	1.97 ± 0.07
Lungs	0.90 ± 0.13	0.96 ± 0.11	0.97 ± 0.07	0.86 ± 0.10	1.07 ± 0.08	1.09 ± 0.03
Heart	0.69 ± 0.06	0.73 ± 0.09	0.68 ± 0.01	0.67 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.70 ± 0.08
Thymus	0.46 ± 0.08	0.33 ± 0.17	0.47 ± 0.04	0.40 ± 0.06	0.39 ± 0.04	0.37 ± 0.06
Liver	5.83 ± 0.39	6.56 ± 0.88	6.45 ± 0.39	6.45 ± 0.38	5.65 ± 0.56	6.22 ± 1.08
Kidneys	1.41 ± 0.08	1.39 ± 0.12	1.42 ± 0.08	1.45 ± 0.05	1.45 ± 0.13	1.50 ± 0.23
Spleen	0.46 ± 0.07	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.07	0.42 ± 0.04	0.47 ± 0.05	0.49 ± 0.05
Adrenals	0.064 ± 0.005	0.068 ± 0.006	0.061 ± 0.003	0.063 ± 0.006	0.070 ± 0.008	0.063 ± 0.007
Ovary	0.075 ± 0.008	0.091 ± 0.013	0.087 ± 0.011	0.077 ± 0.009	0.089 ± 0.009	0.095 ± 0.010
Relative weights (g/100g b.w.)						
Brain	0.92 ± 0.06	0.86 ± 0.10	0.93 ± 0.01	0.89 ± 0.09	0.87 ± 0.04	0.85 ± 0.06
Lungs	0.43 ± 0.09	0.43 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.43 ± 0.05	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.04
Heart	0.33 ± 0.02	0.34 ± 0.06	0.33 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.02
Thymus	0.22 ± 0.02	0.15 ± 0.08	0.23 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.01
Liver	2.76 ± 0.04	3.04 ± 0.19	3.15 ± 0.19 **	3.22 ± 0.16 **	2.39 ± 0.17	2.66 ± 0.20
Kidneys	0.67 ± 0.03	0.65 ± 0.04	0.70 ± 0.04	0.73 ± 0.05	0.61 ± 0.03	0.65 ± 0.05
Spleen	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.02
Adrenals	0.030 ± 0.004	0.032 ± 0.005	0.030 ± 0.002	0.032 ± 0.004	0.030 ± 0.003	0.027 ± 0.001
Ovary	0.035 ± 0.001	0.043 ± 0.006	0.043 ± 0.006	0.038 ± 0.006	0.038 ± 0.004	0.041 ± 0.005

*, ** $p < 0.05$ and 0.01 vs control (28 days)

Table 3. TDBP-TAZTO投与雄ラットにおける血液学的検査

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %	Control	5.0 %
RBC (10 ⁴ /μL)	699 ± 18	720 ± 48	695 ± 31	714 ± 25	848 ± 39	860 ± 49
HGB (g/dL)	13.5 ± 0.2	13.7 ± 0.7	13.1 ± 0.6	13.6 ± 0.5	15.4 ± 0.7	16.0 ± 0.9
HCT (%)	43.4 ± 1.2	43.9 ± 2.8	42.6 ± 1.7	43.8 ± 0.9	47.9 ± 2.3	49.0 ± 2.3
MCV (fL)	62.1 ± 0.8	61.0 ± 1.5	61.2 ± 0.6	61.4 ± 1.4	56.5 ± 0.7	57.0 ± 1.4
MCH (pg)	19.3 ± 0.4	19.1 ± 0.4	18.9 ± 0.4	19.0 ± 0.6	18.1 ± 0.4	18.7 ± 0.6
MCHC (g/dL)	31.1 ± 0.6	31.3 ± 0.8	30.8 ± 0.5	31.0 ± 0.7	29.9 ± 4.9	32.7 ± 0.4
PLT (10 ⁴ /μL)	96.3 ± 3.8	91.8 ± 7.6	95.0 ± 4.6	93.9 ± 5.2	91.0 ± 9.0	96.0 ± 12.7
WBC (10 ² /μL)	50.0 ± 21.9	46.6 ± 10.1	45.6 ± 6.6	42.0 ± 7.7	61.6 ± 9.0	47.8 ± 17.0
<i>Differential cell counts</i>						
Band (%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Seg (%)	17.0 ± 6.6	16.6 ± 3.6	17.9 ± 3.6	16.5 ± 6.2	17.2 ± 2.4	19.6 ± 5.0
Eosino (%)	1.4 ± 0.4	2.0 ± 0.6	2.0 ± 1.5	1.5 ± 1.1	2.5 ± 1.5	2.1 ± 1.2
Baso (%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Lymph (%)	76.5 ± 6.7	77.6 ± 3.4	76.3 ± 4.5	79.2 ± 7.3	76.2 ± 3.2	75.0 ± 6.1
Mono (%)	5.1 ± 1.3	3.8 ± 1.1	3.8 ± 0.8	2.8 ± 1.2	4.1 ± 1.2	3.3 ± 1.7

RBC, red blood cell count; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelets; WBC, white blood cell count; Band, band form leukocytes; Seg, segmented leukocytes; Eosino, eosinophilic leukocytes; Baso, basophilic leukocytes; Lymph, lymphocytes; Mono, monocytes.

Table 4. TDBP-TAZTO投与雌ラットにおける血液学的検査

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %	Control	5.0 %
RBC (10 ⁴ /μL)	668 ± 112	693 ± 41	665 ± 26	702 ± 36	748 ± 44	748 ± 7
HGB (g/dL)	13.0 ± 2.3	14.1 ± 0.7	13.4 ± 0.3	14.2 ± 0.3	14.8 ± 0.8	14.7 ± 0.7
HCT (%)	39.6 ± 6.3	42.5 ± 2.2	40.0 ± 1.5	42.8 ± 1.8	43.4 ± 2.5	43.8 ± 0.8
MCV (fL)	59.4 ± 0.8	61.4 ± 1.8	60.3 ± 0.9	61.0 ± 1.1	58.1 ± 0.7	58.5 ± 0.8
MCH (pg)	19.4 ± 0.6	20.4 ± 0.4	20.1 ± 0.8	20.2 ± 0.7	19.8 ± 0.3	19.7 ± 1.0
MCHC (g/dL)	32.7 ± 1.4	33.2 ± 0.6	33.4 ± 1.4	33.1 ± 0.7	34.0 ± 0.6	33.7 ± 1.3
PLT (10 ⁴ /μL)	101.2 ± 17.4	104.2 ± 3.0	94.8 ± 30.6	105.2 ± 4.7	115.2 ± 10.7	116.9 ± 14.8
WBC (10 ² /μL)	35.3 ± 18.6	44.4 ± 8.5	30.8 ± 9.6	44.6 ± 11.6	35.2 ± 15.8	44.2 ± 11.6
<i>Differential cell counts</i>						
Band (%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Seg (%)	15.9 ± 3.8	21.3 ± 5.4	15.4 ± 8.3	18.4 ± 5.7	16.6 ± 6.0	21.8 ± 9.7
Eosino (%)	1.4 ± 0.9	1.9 ± 1.1	1.9 ± 1.2	1.5 ± 0.7	2.2 ± 1.7	1.5 ± 0.9
Baso (%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Lymph (%)	79.8 ± 4.0	72.6 ± 6.4	78.6 ± 8.8	77.3 ± 6.1	78.4 ± 7.3	73.0 ± 9.8
Mono (%)	3.0 ± 1.6	4.2 ± 1.3	4.1 ± 1.2	2.8 ± 0.7	2.8 ± 1.2	3.7 ± 1.0

RBC, red blood cell count; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelets; WBC, white blood cell count; Band, band form leukocytes; Seg, segmented leukocytes; Eosino, eosinophilic leukocytes; Baso, basophilic leukocytes; Lymph, lymphocytes; Mono, monocytes.

Table 5. TDBP-TAZTO投与雄ラットにおける血清生化学的検査

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %	Control	5.0 %
TP (g/dL)	5.7 ± 0.2	6.2 ± 0.3 *	5.9 ± 0.2	6.0 ± 0.2	6.0 ± 0.1	6.1 ± 0.3
A/B	2.3 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.1
ALB (g/dL)	4.0 ± 0.1	4.2 ± 0.1 *	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.0	4.1 ± 0.1
T. Bil (mg/dL)	0.036 ± 0.005	0.026 ± 0.005	0.018 ± 0.008 **	0.022 ± 0.011 *	0.042 ± 0.008	0.036 ± 0.009
GLU (mg/dL)	182 ± 25	163 ± 19	177 ± 32	170 ± 20	187 ± 25	170 ± 35
TG (mg/dL)	71 ± 18	79 ± 25	65 ± 21	47 ± 16	114 ± 24	89 ± 23
T. Cho (mg/dL)	51 ± 3	68 ± 10 **	59 ± 9	62 ± 4	66 ± 5	64 ± 11
PL (mg/dL)	89 ± 8	106 ± 9 *	96 ± 12	96 ± 2	105 ± 4	103 ± 11
BUN (mg/dL)	22.0 ± 2.8	21.1 ± 3.0	20.1 ± 2.3	18.6 ± 1.9	19.5 ± 1.9	20.0 ± 2.8
CRN (mg/dL)	0.32 ± 0.03	0.28 ± 0.02 *	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.34 ± 0.01	0.31 ± 0.03 #
Ca (mg/dL)	10.1 ± 0.3	10.7 ± 0.2 **	10.4 ± 0.2	10.6 ± 0.3 *	10.2 ± 0.2	10.3 ± 0.4
P (mg/dL)	7.5 ± 0.7	7.9 ± 0.4	7.7 ± 0.7	8.0 ± 0.5	6.5 ± 0.3	6.5 ± 0.6
Na (mEq/dL)	141.4 ± 0.5	141.4 ± 0.9	141.8 ± 1.1	141.8 ± 0.8	141.4 ± 0.5	141.6 ± 0.9
K (mEq/dL)	4.8 ± 0.3	4.9 ± 0.1	4.8 ± 0.1	4.8 ± 0.2	4.7 ± 0.3	4.8 ± 0.3
Cl (mEq/dL)	101.4 ± 1.1	103.0 ± 1.0 *	104.2 ± 0.4 **	104.4 ± 1.1 **	101.8 ± 1.1	101.8 ± 1.3
AST (IU/L)	81 ± 7	67 ± 17	81 ± 4	77 ± 10	87 ± 17	85 ± 7
ALT (IU/L)	35 ± 6	30 ± 5	34 ± 7	27 ± 3	39 ± 7	40 ± 6
ALP (IU/L)	758 ± 36	691 ± 92	734 ± 168	636 ± 107	569 ± 75	603 ± 28
γ-GT (IU/L)	<3	<3	<3	<3	<3	<3

*, ** $p < 0.05$ and 0.01 vs control (28 days). # $p < 0.05$ vs. control (End of 14-day recovery period).

TP, total protein; A/G, albumin/globulin ratio; ALB, albumin; T. Bil, total bilirubin; GLU, glucose; TG, triglyceride; T. Cho, total cholesterol; PL, phospho lipid; BUN, blood urea nitrogen; CRN, creatinine; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ-GT, γ-glutamyl aminotransferase.

Table 6. TDBP-TAZTO投与雌ラットにおける血清生化学的検査

Item	28 days				End of 14-day recovery period	
	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %	Control	5.0 %
TP (g/dL)	6.1 ± 0.3	6.4 ± 0.3	6.3 ± 0.3	6.5 ± 0.3	6.2 ± 0.3	6.4 ± 0.1
A/B	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.1	2.5 ± 0.3	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2
ALB (g/dL)	4.4 ± 0.1	4.6 ± 0.4	4.4 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.1
T. Bil (mg/dL)	0.053 ± 0.02	0.032 ± 0.004 *	0.028 ± 0.008 **	0.032 ± 0.008 *	0.058 ± 0.004	0.050 ± 0.010
GLU (mg/dL)	145 ± 20	133 ± 19	131 ± 10	143 ± 31	106 ± 14	125 ± 15
TG (mg/dL)	24 ± 3	33 ± 18	28 ± 8	31 ± 9	20 ± 2	26 ± 7
T. Cho (mg/dL)	83 ± 10	99 ± 20	95 ± 4	88 ± 9	76 ± 3	86 ± 12
PL (mg/dL)	130 ± 8	151 ± 29	140 ± 8	138 ± 7	119 ± 5	132 ± 11
BUN (mg/dL)	16.2 ± 2.3	15.1 ± 0.7	15.0 ± 1.0	13.4 ± 0.7 *	16.5 ± 2.0	17.0 ± 0.7
CRN (mg/dL)	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.33 ± 0.01
Ca (mg/dL)	10.2 ± 0.2	10.5 ± 0.4	10.5 ± 0.2	10.7 ± 0.1 *	9.6 ± 0.3	10.2 ± 0.2 #
P (mg/dL)	6.9 ± 0.6	6.6 ± 0.3	7.0 ± 0.4	6.5 ± 0.6	6.3 ± 0.3	6.5 ± 0.3 #
Na (mEq/dL)	141.0 ± 0.8	140.8 ± 0.8	142.2 ± 0.4	141.4 ± 1.3	138.4 ± 2.1	140.2 ± 0.8
K (mEq/dL)	4.6 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.5 ± 0.2	4.6 ± 0.1	4.5 ± 0.1
Cl (mEq/dL)	101.5 ± 1.0	103.4 ± 0.5 *	104.6 ± 0.9 **	104.6 ± 1.1 **	99.6 ± 1.5	101.2 ± 0.8
AST (IU/L)	90 ± 8	80 ± 6	76 ± 15	72 ± 6	83 ± 11	75 ± 8
ALT (IU/L)	29 ± 2	26 ± 4	29 ± 8	28 ± 3	31 ± 4	29 ± 2
ALP (IU/L)	397 ± 55	345 ± 111	380 ± 23	320 ± 54	340 ± 53	341 ± 70
γ-GT (IU/L)	<3	<3	<3	<3	<3	<3

*, ** $p < 0.05$ and 0.01 vs control (28 days). # $p < 0.05$ vs. control (End of 14-day recovery period).

TP, total protein; A/G, albumin/globulin ratio; ALB, albumin; T. Bil, total bilirubin; GLU, glucose; TG, triglyceride; T. Cho, total cholesterol; PL, phospho lipid; BUN, blood urea nitrogen; CRN, creatinine; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ-GT, γ-glutamyl aminotransferase.

Table 7. TDBP-TAZTO投与ラットにおける病理組織学的検査

Item	Male						Female						
	28 days				End of 14-day recovery period		28 days				End of 14-day recovery period		
	Control	0.3%	1.2%	5.0%	Control	5.0%	Control	0.3%	1.2%	5.0%	Control	5.0%	
No. of animals	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	
Liver													
	Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular (+)	0	1	2	4 *	0	0	0	2	1	4 *	0	0
Kidney													
	Hyaline droplet, proximal tubule (±/+/++)	5/0/0	0/1/4	0/1/4	0/1/4	0/2/3	0/3/2	0	-	-	0	-	-
Thyroid													
	Follicular cell hyperplasia, diffuse (±/+)	0	0	0	1/1	0	0	0	0 ¹	0	1/0	0	0
Heart													
	Inflammatory cell infiltration (±)	0	-	-	1	-	-	0	-	-	0	-	-
Pituitary													
	Cyst	0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	-	-

±, very slight; +, slight; ++, moderate.

* $p < 0.05$ vs control (28 days), ¹ n=4

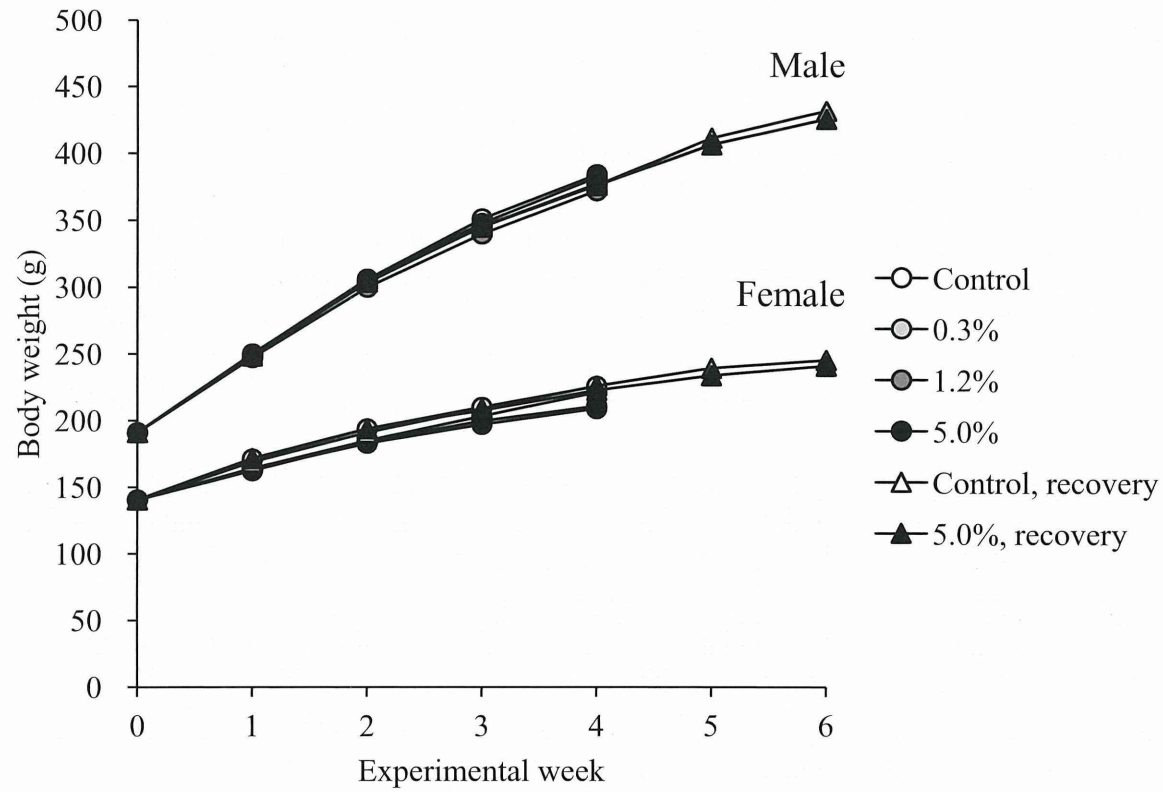
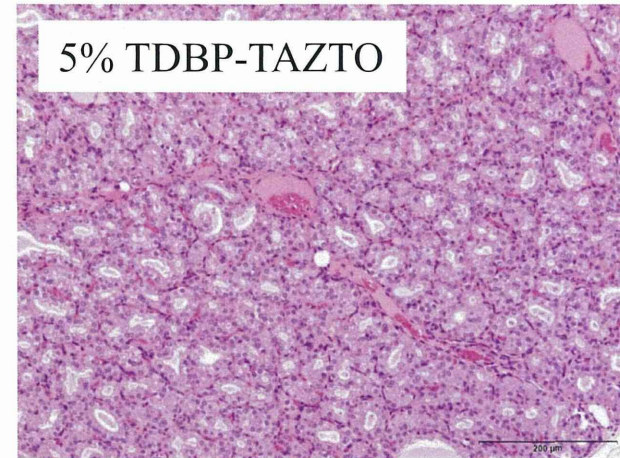
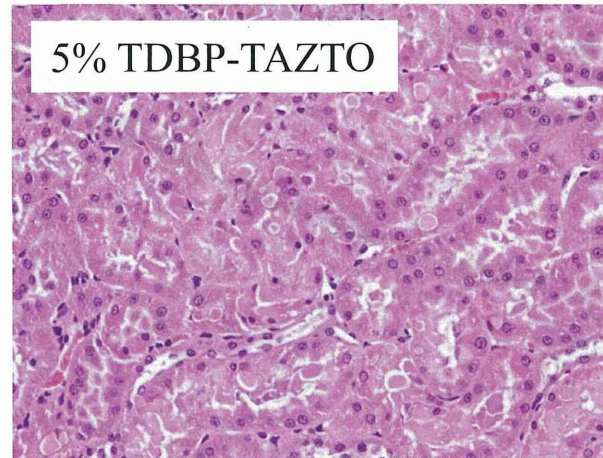
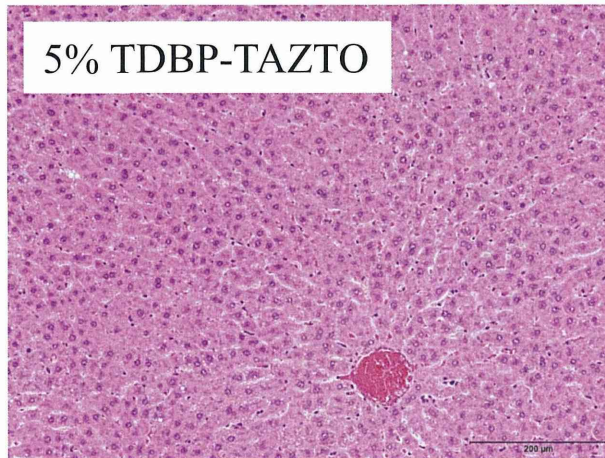
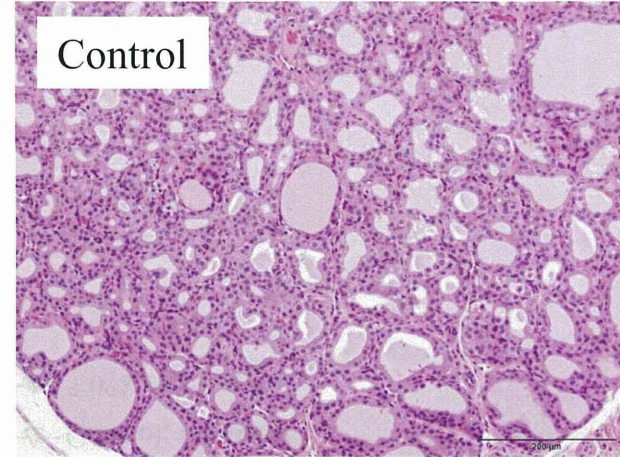
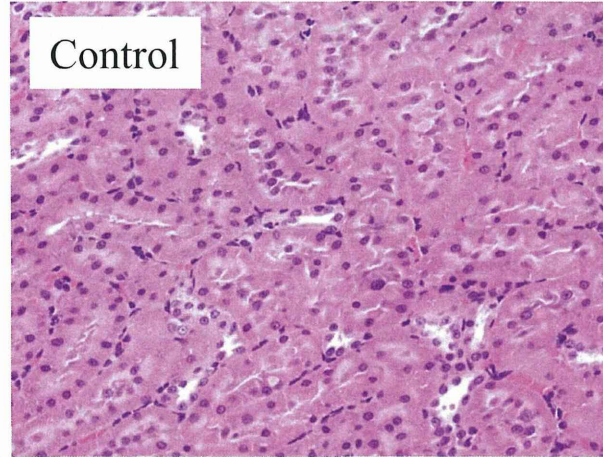
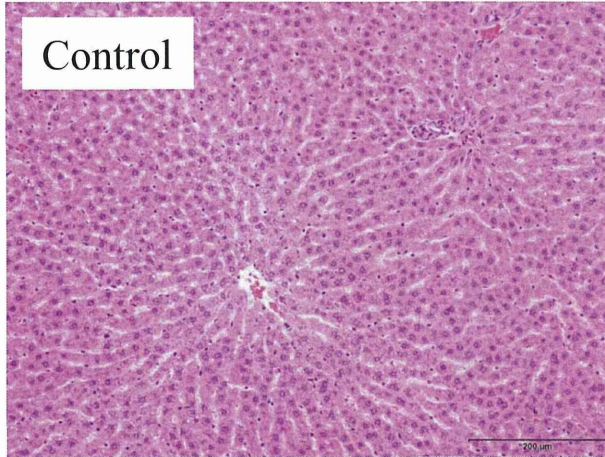


Fig. 1. TDBP-TAZTO投与ラットにおける体重増加曲線

Liver

Kidney

Thyroid



Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular

Hyaline droplet, proximal tubule

Follicular cell hyperplasia, diffuse

Fig. 2. 28日間TDBP-TAZTO投与ラットにおいて認められた病理組織学的変化

(H26-化学-一般-005)

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

室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究

室内化学物質のライブラリ構築

研究分担者： 小林 剛

(横浜国立大学大学院環境情報研究院・准教授)

研究要旨

室内環境中に存在する製品中の化学物質情報の収集・整理と、室内環境での主要曝露経路における高リスク物質のスクリーニング手法の構築を行うことを目的とした。初年度は塗料、接着剤、殺虫・防虫剤、プラスチック添加剤等に用いられる化学物質について、情報収集し、製品別含有化学物質情報ライブラリワークシート (Excel ファイル) に整理した。また、主要な曝露経路とした「①製品からの室内空気への移行→吸入曝露」、「②製品の接触→経皮曝露 or 経口曝露」、「③製品からの室内空気への揮発→食品や水への溶解・吸収（濃縮）→経口曝露」について、物性値を用いて移行し易さをランク分けする考え方を検討した。2年目は、初年度に引き続き塗料、接着剤、殺虫・防虫剤、プラスチック添加剤等の室内で用いられる化学物質について、更に情報を拡充し、1,571 物質について製品別含有化学物質情報ライブラリワークシート (Excel ファイル) に整理した。また、提案した手法によるスクリーニング結果について検証し、更に高毒性・低含有率の物質や蓄積性のある物質についてのスクリーニング結果の精度を高めるために、室内に存在する製品の量や含有率を考慮した「室内化学物質使用量」と、「化学物質の体内への蓄積性」とを考慮して、曝露性ランクの決定方法の改良を提案することができた。これにより、情報収集できた 797 物質について、有害性ランクと曝露性ランクを決定することができ、室内濃度指針値が既に設定されている物質と同様に、健康リスクが懸念される物質をリストアップすることができた。なお有害性情報として、感作性の情報が得られた物質についても情報を拡充した。室内の油含有食品や埃などへの移行に係わる物性値 Poa について、ベンゼンと p-ジクロロベンゼンについて実験を行い、後者では数ヶ月をかけて気相中より数万倍油中に濃縮する可能性があること、推算精度が桁数程度あることを確認できた。

A. 研究目的

室内製品には多種多様な化学物質が含有されており、それらの曝露による健康影響が懸念されている。室内濃度指針値が定められているのは、現在は 13 物質のみであり、新たに追加を検討されている物質もあるが、十分な評価や管理がなされていない物質が他にもまだ多く残されている。本研究では、

室内に実際に存在する可能性のある化学物質情報をもとに、その化学物質のハザード評価を行うことを目的としている。

サブテーマ(c)では、図 1 に示すように室内に存在する製品情報、製品中化学物質情報の収集・整理と、室内環境での主要曝露経路における高リスク物質のスクリーニング手法の構築を行う。初年度は製品情報、製品中化学物質情報の収集・整理を進める

とともに、比較的高リスクと考えられる物質を選定するためのスクリーニング手法の考え方を検討した。また、これまでに十分な知見の無い曝露経路に関しては、スクリーニング結果の妥当性の検証方法も検討した。なお2年目および3年目には、更に主要曝露経路における高リスク物質のスクリーニング手法の精度を高めると共に、情報を拡充する。また、スクリーニングの結果などから詳細評価の候補物質の情報を他のサブテーマグループに提供する。

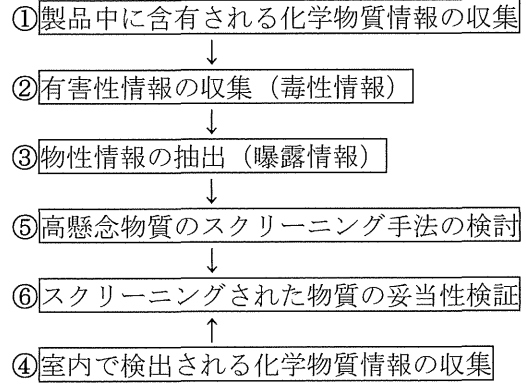


図2 研究の手順

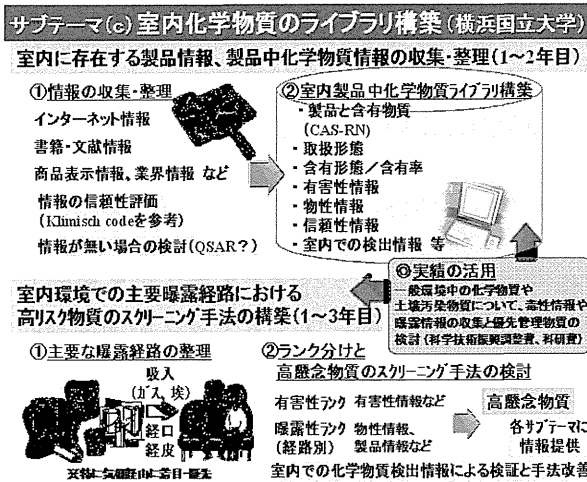


図1 研究の概要

B. 研究方法

本研究は、初年度に引き続き図2に示すような手順で、製品に含有される化学物質について、含有情報や取扱量情報、物性情報、毒性情報を収集した。また、後にスクリーニング結果の妥当性を検証するために、室内で検出される化学物質の情報についても更に収集・整理した。

毒性に関わる情報と曝露に関わる情報とを組み合わせ、リスクの程度を判断するリスクスクリーニング手法については、研究代表者や研究分担者との議論や関連する学会等での議論を参考に、今年度も更に検討・改良した。

1. 室内に存在する製品情報、製品中化学物質情報の収集・整理

初年度に引き続き、室内環境において、より重要度が高いと考えられる吸入による曝露経路の優先的に考えることとして、室内での使用も多く、空気への移行が懸念される物質の事例も多い「塗料成分」、「接着剤成分」、「殺虫・防虫剤成分」、「プラスチック添加剤」に着目して情報収集と整理を実施した。特に、多様な物質について、更に物性情報、毒性情報を拡充するとともに、新たに検討した「化学物質の体内への蓄積性」や「室内の化学物質量」を考慮した曝露性ランクのために、主要用途情報や含有率情報を収集、整理した。またオクタノール空気分配係数 P_{oa} についても情報の収集、整理を行った。含有化学物質の情報については、CAS番号により整理した製品別含有化学物質情報ライブラリワークシート

(Excel ファイル) に整理してとりまとめた。

2. 室内環境での主要曝露経路における高リスク物質のスクリーニング手法の構築

(1) スクリーニング手法の検討・改良

室内環境で考慮する主要な曝露経路として、大きく次の3つの曝露経路を考えることとしている。

- ①製品からの室内空気への移行→吸入曝露
- ②製品の接触→経皮曝露 or 経口曝露
- ③製品からの室内空気への揮発
→食品や水への溶解・吸収 (濃縮)

→経口曝露（特に油脂および脂肪性食品への気相からの濃縮）

これらの曝露経路について、収集した有害性情報から毒性ランクを、製品中含有情報や物性情報から曝露性ランクを分類し、その結果から高懸念となる化学物質のスクリーニング手法を検討することとした。図3に、本研究で考慮する曝露経路と関連する化学物質情報をまとめた。

2年目は、初年度に提案したスクリーニング方法について、スクリーニング結果を検証し、ランク分け方法等を改良することとした。生物蓄積性のある化学物質の考慮や、有害性と室内空気への移行のし易さのみでなく、「室内での当該化学物質の存在量」を考慮したランク分け方法やスクリーニング手法について検討することとした。また、曝露経路②③についても、①で検討した情報を用いて、スクリーニング手法の検討を行った。

（2）気相から油分への移行の確認実験

③の曝露経路に関しては、スクリーニング手法の検証のための実測調査データがほとんど無い。そのため、本研究ではスクリーニングにより要懸念となった物質を用いて、本曝露経路の評価の必要性、重要性を検討し、必要であれば本曝露経路についての事例を示したい。

2年目は、推算したPoaによる媒体間移行の評価の妥当性を確認するために、1年目に作成した簡易実験装置を用いて、既に測定したベンゼンよりもPoaの推算値が2桁大きく、実際の食品への移行事例も見られたp-ジクロロベンゼンを用いて移行実験も試みた。初年度に実施したベンゼンの実験結果と合わせて、オクタノールへの気液吸収の平衡到達時間や濃度変化の予測計算式を作成した。

実験装置を図4に示した。希釈ガスを送るポンプにはローボリウムエアサンプラーLV-40BR（柴田科学）を用い、標準ガス発生装置にはPD-1B-2（ガステック）を用い

た。標準ガス発生装置では、2つの流路（Line1とLine2）とで、ディフュージョンチューブ、流量を変化させて、物質の種類や濃度を変化させることができる。十分な流量で各生成ガスを各チャンバーに導入し、チャンバー内の対象物質濃度を一定に保つようにした。また、各チャンバー内には、オクタノールの入った吸光度測定用の10mm石英セルもしくはφ90mmのシャーレを入れ、吸光度の時間変化から、オクタノール中濃度の経時変化を測定した。分析には分光光度計V-630（日本分光）を使用し、波長はベンゼンとp-ジクロロベンゼンとで、それぞれ254nm、235nmとした。また、オクターノール中濃度の実測値から、次式により、Poaの値を求めた。

$$P_{OA} = (\text{平衡オクタノール中濃度}) / (\text{平衡気相濃度})$$

※平衡気相濃度はここでは通気ガス濃度

（倫理面の配慮）

本申請研究により得られた特定の個人・企業等の情報は、許可無く個人・企業等が特定されないような配慮の上で、研究発表等を行う。

また、毒劇物等、高圧ガス等の取り扱いについて、法令や学内管理規則等の遵守を徹底する。

C. 研究結果

1. 室内に存在する製品情報、製品中化学物質情報の収集・整理

初年度に引き続き、塗料、接着剤、殺虫・防虫剤、プラスチック添加剤に用いられる化学物質の含有情報を収集し、1,571物質について情報を拡充した。含有化学物質のCAS番号とともに、図5のような書籍や業界情報、学術情報、CHRIP等のデータベースなどから、有害性情報（リスク評価情報、一般環境や作業環境、室内環境等での管理濃度情報、慢性毒性、発がん性、感作性など）、物性情報（蒸気圧や沸点、溶解度、Pow、

Henry 定数など) を収集して、ワークシートにまとめた。

有害性に関しては、特に吸入毒性情報の得られない物質も多数見られた。より多くの物質をスクリーニングするために、これらの物質は経口慢性毒性情報も調査して、代わりに用いることとした。このようにして、797 物質については、いずれかの有害性情報を入力することが出来た。

感作性については、情報限を拡充し、EU、ACGIH、OSHA、産業安全衛生学会の情報を入力できた。

また、各化学物質の用途情報とともに、製品中での機能や主要用途での含有率について、MSDS やホームページなど業界情報も活用して、情報収集した。これらも、製品別含有化学物質情報ライブラリワークシート (Excel ファイル) に整理することができた。

初年度に引き続き、未規制物質の室内濃度情報などを調査して、301 物質について、のべ 1,914 の室内等での測定結果を未規制化学物質室内濃度情報等収集ワークシート (Excel ファイル) に入力、整理することができた。室内濃度が検出されているが、ライブラリワークシートには掲載されていない物質も確認されており、これらについては、今後、用途情報や毒性、物性情報を確認することとした。

2. 室内環境での主要曝露経路における高リスク物質のスクリーニング手法の構築

(1) スクリーニング手法の検討・改良

初年度に検討した高懸念となる化学物質のスクリーニング手法について、スクリーニング結果の検証を行うこととして、現在の室内濃度指針値設定物質について検討するとともに、改善点について検討を行った。

当初、有害性ランクは表 1、曝露性ランクは図 6 にまとめた考え方から、それぞれ A~E の 5 ランクに分け、有害性ランクと曝露性ランクとを点数化して足し合わせて、その値からスクリーニングすることとした。

曝露性ランクについては、物質の揮発性に加えて、製品の使用形態による気相への移行のし易さを考慮できるように考えた。

これまで収集した有害性及び曝露性に関する情報を用いて、分類できた物質約 797 物質について、吸入によりリスク懸念をスクリーニングした結果を表 2 に示した。ここでは、化学物質の体内への蓄積のされ易さや、室内の化学物質の存在量の考慮はなされていない。

これより、いくつかの室内濃度指針値の設定されている物質で、優先度が低くなる物質が見られるなど、十分に考慮できていない事項が想定された。

平成 27 年度は、更なるスクリーニングの精度の向上のために、曝露性ランクについて改良したことを図 7 にまとめた。

まず、図 7 (b) に化学物質質量ランクポイントの決定方法をまとめている。各化学物質の主要製品・機能情報から分類した「室内化学物質質量」ランクを考慮することとして、「曝露ランク」を改良することを検討・提案した。製品使用量ランクの 3 段階、含有率ランクを 5 段階で表して点数化して、化学物質質量ランクを決定することとした。室内での「製品使用量」と「製品中の化学物質含有率」について、前者は kg 以上、1kg 未満~100g 以上、100g 未満の製品をそれぞれ a、b、c ランクとした。後者は 50% 以上、50% 未満 10% 以上、10% 未満 1% 以上、1% 未満 0.1% 未満、0.1% 未満を a~e ランクとした。これを用いて、化学物質質量の存在量を考慮した場合のスクリーニング結果を表 3 に示した。製品の使用量や含有率に関する情報は、精度の高い情報が得られずに、用途などから、およその値を設定している。また、およその含有率等の情報も判断できなかったものもあり、判断できた物質数は 747 物質となった。

更に体内への蓄積性を考慮することとした。Poa が大きく、Pow の大きな物質 (文献情報から、 $\log Poa \geq 4.8$ かつ $\log Pow \geq 3.5$) は吸入摂取後に排泄されにくいと考え、曝

露性ランクを2段階高めるよう修正することとした。このようにして、蓄積性も考慮した場合のスクリーニング結果を表4に示した。表4で、(有害性, 曝露性) = (A, A) ランクとなった19物質を見ると、表5のようになった。指針値設定物質以外にも、多様な化学物質が見られる。なお、テトラクロロメタンについては、1996年から製造・使用が原則的に禁止となっており、現在は除外して考えた方が良くと考えられる。

有害性に関しては、吸入慢性毒性値のみでなく、感作性や発がん性の確度情報があるものも多く見られた。

表5 スクリーニング結果の例
(有害性, 曝露性) = (A, A) ランク

有害性について吸入定量情報を用いた物質

- ・ホルムアルデヒド(指針値設定物質)*1
 - ・1,1,2-トリクロロエタン
 - ・2-メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネート*1
 - ・2,2'-ジクロロ-4,4'-メチレンジアニリン*1
 - ・ビス(4-イソシアナトフェニル)メタン*1
 - ・グリオキサール*1
 - ・2-メトキシエタノール
 - ・3-イソシアナトメチル-3,5,5-トリメチルシクロヘキシル=イソシアネート*1
 - ・メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネート*1
 - ・(テトラクロロメタン) ※現在製造使用無し
- ※*1は感作性確度がA(気道感作性あり)

有害性について吸入定量情報を用いた物質

- ・ヘキサブromベンゼン
- ・フラン

有害性について確度情報を用いた物質

- ・ベンゼン(∵発がん性 A)
- ・塩化ビニル(∵発がん性 A)
- ・1,2-ジクロロプロパン(∵感作性 A)
- ・1,3-ブタジエン(∵発がん性 A)
- ・アクリル酸メチル(∵感作性 A)
- ・エチレンジアミン(∵感作性 A)
- ・テレピン油(∵感作性 A)

また、曝露性に関しては、揮発性等ランクがaランクのものは、19物質中9物質(ホルムアルデヒド、ベンゼン、塩化ビニル、1,2-ジクロロプロパン、1,3-ブタジエン、アクリル酸メチル、グリオキサール、フラン、(テトラクロロメタン))であり、高蓄積性の物質は無かった。揮発性等ランクbのものは19物質中5物質(1,1,2-トリクロロエタン、エチレンジアミン、2-メトキシエタノール、テレピン油、メチル-1,3-フェニレン=ジイソシアネート)であった。以上の5物質は全てが塗料や接着剤に含有しており、溶剤としての使われ方が多い。また、その他の物質は揮発性等ランクはcとなるが、有害性と生物蓄積性によって、このランクとなっている。なお、イソシアネート系物質は分解性も高いため、製品中や室内での分解性についても考慮する必要があるが、現時点では、安全側に考えて考慮されていない。今後の検討事項であろう。

さらに、表6には室内濃度指針値が既に設定されている物質について、どのランクとなるかを示した。多くの物質が、高い(A,A)、(A,B)、(B,A)ランクに分布していることが分かる。また、毒性が低い物質についても、その取扱量や検出濃度から、指針値が設定されている物質も見られる。現在の分類ではある一定レベル以上の曝露量となるものは全てAランクとなっているため、他のAランク物質より桁違いに使用量等が多い物質については、曝露ランクを上げる工夫が必要であるかも知れない。更に、室内濃度指針値設定物質と同程度に健康影響が懸念される物質が少なからず存在することが示唆された。

また、表7には、収集・整理したライブラリワークシートの一部を整理して記した。

(2) 気相から油分への移行の確認実験

③「製品からの室内空気への揮発→食品や水への溶解・吸収(濃縮)→経口曝露」という曝露経路に関しては、特に空気から油への移行・濃縮に注目している。重要な

物性値として P_{oa} (オクタノール-空気分配係数) を想定し、次式により推算値を求めるとともに実測した。

まず、実験に用いたベンゼンおよび p-ジクロロベンゼンの P_{oa} は、一般的な物性値であるオクタノール水分分配係数 (P_{ow}) と無次元ヘンリー定数 (H_{GW}) とを用いて、次式で推算した。

$$P_{OA}^* = P_{ow} \div H_{GW}$$

ここで、推算値を P_{oa}^* 、実測値を P_{oa} と表すこととする。これより、ベンゼンでは 590、p-ジクロロベンゼンは 28,000 と推算された。室内で多く使用されており、室内濃度指針値も設定されている p-ジクロロベンゼンでは、推算値から P_{oa}^* が非常に大きいことが示唆された。

また、ベンゼンについて速度解析を行った結果を図 8 に示した。十分に時間が経過して濃度変化しなくなった後の平衡オクタノール中濃度 C^* と時間 Δt でのオクタノール中濃度 C_t との差がドライブピングフォースとなって、気液吸収が起こるとして、気液界面での単位時間、単位断面積当たりの物質移動量 F (フラックス) は、次式で表される。ここで、 Kla は総括物質移動容量係数である。

$$F = Kla (C^* - C_t)$$

これより、容器の体積を V 、気液界面積を S とすると、オクタノール中の単位時間 Δt 当たりの濃度変化 ΔC は、次式のように表される。

$$\Delta C = Kla (C^* - C_t) \cdot S / V \times \Delta t$$

この式を用いて、オクタノール中のベンゼン濃度を推算して、実測値にフィッティングさせた例を図 8 に示した。ベンゼンでは 80h 程度で気液平衡に到達し、通気ガス濃度 0.11 mg/L の時に、 C^* は 70 mg/L となっ

ている。この時、 Kla は 0.2 cm/h 程度と求められた。このように、 P_{oa} を実測して、平衡到達時間やオクタノール中の濃度変化を解析できるよう、Excel を用いて解析シートを作成することができた。

p-ジクロロベンゼンでの 10mm セルおよび ϕ 90mm シャーレへの移行実験の結果を図 9 および図 10 に示した。いずれも通気時間とともにオクタノール中濃度は増加しているが、200 時間以上通気し続けても平衡には到達せず、ベンゼンと比べて平衡に到達するまでに非常に長時間を要することが分かった。これは、p-ジクロロベンゼンでは P_{oa} が大きく、推算平衡濃度 C^* が高濃度であるためと考えられた。これらの実験では、図 4 に示すように、通気ガスをチャンパー内の下部で下向きに流して、気液界面の境膜への気流の影響が小さくなるよう配慮していた。図 11 の実験では、より短時間で平衡に到達するよう、シャーレ中の液面に強制的に気流を吹き付けて、気相側および液相側の気液界面の境膜が十分薄くなる条件でも実験を試みている。この実験では、長時間の実験となるため通気濃度を下げており、また気相側の境膜が十分に薄くなるよう、更に液相側の境膜も気流により攪拌されて薄くなるように、通気流量を上げた。なお実験が長期間に及んだことから、オクタノールが揮発して液量が非常に少なくなることが見られた。液量が無くなる前に、オクタノールを添加したため、その後の濃度の測定結果は値が小さくなるなどして、測定のばらつきは大きくなった。ばらつきについては、平衡濃度付近では、オクタノールの蒸発により過飽和になることも考えられた。このように実験のばらつきはあるが、約 500~600 時間経過後に、ほぼ気液平衡状態に到達していることが推定され、液量が平衡濃度は 40~50 mg/L 程度と考えられた。推算平衡濃度は 31 mg/L であり、実測値はやや大きな値となったが、大きくは異なることも確認できた。また、このように油への吸収を大幅に加速し

た実験でも、20日程度の平衡到達時間がかかっている。Poaの大きな物質については、数十日から、場合によっては数ヶ月単位で、気相にあるp-ジクロロベンゼンが油分を含む食品に吸収濃縮され続ける可能性が示唆された。

D. 考察

全年度に引き続き、高懸念物質のスクリーニング手法について検討・改良し、室内濃度指針値の既設定物質を用いて、スクリーニング結果を検証した。79物質と多くの物質が「高懸念(A,A)、(A,B)、(B,A)ランク」とスクリーニングできることが確認できた。室内濃度指針値設定物質と同程度に健康影響が懸念される物質が少なからず存在することが示唆された。クロルピリホスやダイアジノンなどの揮発性が低く、低懸念と判定された物質についても、今年度新たに、蓄積性を考慮することにより曝露性ランクが高くなった。なお、フェノブカルブについては、曝露性が低くなっており、シロアリ駆除剤などの殺虫剤については、使用量や含有率が正しく考慮できていないことも考えられた。

また、室内空気から、食品中などの油へ吸収（濃縮）して経口曝露という曝露経路に関しては、オクタノールへの吸収実験結果により、Poaの値によっては、平衡に到達するまでに、数十時間から数ヶ月の時間を要することや、Poa推算式による推算値が、桁数程度の精度は有していることが確認された。Poaの高い物質では、室内の滞留時間が大きく影響すると考えられる。

化学物質の有害性、物性、含有情報を収集、整理したが、有害性情報については更なる拡充をするが限界もある。曝露性が高く、多用される物質については、類似構造物質の毒性情報等も用いることを検討したい。更に製品含有情報についても、十分に情報が得られないが、用途と機能に関する情報からおおよその含有率を桁数程度でラ

ンク分けする手法を検討、提案することが出来たが、これについてもMSDS情報などを更に追加し、検証、精度を高める必要がある。

E. 結論

新たに、主要製品・機能情報から分類した「室内化学物質使用量」や「蓄積性」も考慮した「曝露ランク」を決定する方法を提案でき、情報不足から精度に関しては不確実な点もあるが、有害性と曝露性に関する必要な情報をひととおり考慮して「リスク」により優先度を検討できるスクリーニング手法を提案できた。また、その結果をリストアップすることができた。

適宜、スクリーニング結果の情報を、他のサブテーマに情報提供しているが、「室内化学物質使用量」も考慮した高懸念候補物質に関する情報についても、他のサブテーマに提供する。

次年度も評価結果の更なる妥当性の検証を行う。室内での検出濃度情報も、これまで収集・整理してきており、これらとの関係についても、比較・検証して、スクリーニング手法の精度を高めることとした。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 小林剛，室内で使われる化学物質のデータベース構築と難燃剤で懸念される曝露経路，環境科学会2015年会（吹田市）（2015年9月）【シンポジウム講演】
 - 2) 富澤茉佑香，高橋裕美子，小林剛，亀屋隆志，藤江幸一，室内で使われる化学物質の吸入曝露を考慮したリスクスクリーニング手法 —殺虫・防虫剤を例として— 環境科学会2015年会（吹田市）（2015年9月）
 - 3) 富澤茉佑香，小林剛，高橋裕美子，田小維，室内で使われる化学物質のデータベ