

厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)
総括研究報告書

気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

研究代表者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

研究要旨: 現在、厚生労働省のシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会において、「室内濃度指針値見直しスキーム」にしたがって室内濃度指針値の改定あるいは対象化合物の追加に関する議論が進められている。そのスキームでは、全国実態調査等に基づく初期曝露評価に続いて、既存のハザード情報を活用して初期リスク評価を行うこととされている。この初期リスク評価は、その評価結果に基づいて詳細曝露評価および詳細リスク評価を実施するか否かが判断される重要なステップである。しかし、多くの室内環境化学物質では、初期リスク評価に資するハザード情報が比較的限られていることから、この段階が指針値策定/改定作業において律速となることが危惧されている。このような背景から、本研究では、室内濃度指針値策定に必要なハザード情報の網羅的な収集、ならびに不足情報の補完方法の確立を目的として、1) 気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測、2) 気道障害性の *in vitro* 評価、3) 気道障害性にかかる情報収集および優先順位判定、および 4) 定量的 VOC 放散データベースの構築の 4 つのサブテーマを設定して研究を実施した。研究課題 1)では、PBPK-CFD モデルを CSP モデルに統合した一連の解析モデルを構築して床材から放散されたホルムアルデヒドの曝露を想定した予備的な解析に適用し、気道内の部位によって濃度が著しく異なることを示した。研究課題 2)では、気道の感覚神経などで発現する侵害受容チャネル TRPA1 について、顕著な種差を示す室内環境化学物質が存在することを明らかにした。また、Direct Peptide Reactivity Assay 法が室内環境化学物質の感作性を評価する上で有用な試験系であることを示し、防腐剤 Bronopol およびその代謝物が DPRA 陽性物質であることを明らかとした。研究課題 3)では、わが国の GHS 分類評価結果をもとに、呼吸器感作性・刺激性に関連する可能性のある皮膚感作性、皮膚刺激性、眼刺激性などについて網羅的な検索を行い、それぞれの化合物の化学構造的な特徴を明らかとした。また、室内空気中の化学物質の有害性にかかる情報を網羅的に収集して RfC を導出し、室内空気全国調査における最高検出濃度を基に初期リスク評価を行った。研究課題 4)では、放散試験の結果から、2-Ethyl-1-hexanol の重要な放散源としてフロアタイル、カーペットなどを同定した。本研究のこれらの成果の一部は既にシックハウス検討会において有効に活用されているが、今後、本研究で得られた知見および要素技術を活用して要検討化合物のリストを作成し、シックハウス検討会に提示することによって、室内濃度指針値の策定/改定作業の一層の加速化が期待される。

研究分担者: 埴岡 伸光 (横浜薬科大学薬学部 教授)、伊藤 一秀 (九州大学大学院総合理工学研究院 教授)、香川 聡子 (横浜薬科大学薬学部 教授)、河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所 室長)、小野 敦 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)、東 賢一

(近畿大学医学部 准教授)、酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所 室長)

研究協力者: 大河原 晋 (横浜薬科大学薬学部 准教授)、磯部 隆史 (横浜薬科大学薬学部 講師)、田原 麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)

A. 目的

1990年代に、建材等に由来する化学物質による健康被害、いわゆるシックハウス症候群が顕在化したことから、1997～2002年に揮発性/準揮発性有機化合物13物質および総揮発性有機化合物(TVOC)にそれぞれ室内濃度指針値、暫定目標値が設定された。その後10年余りが経過し、代替溶剤等の使用による新たな室内空気汚染や準揮発性有機化合物と呼ばれる比較的沸点の高い可塑剤や難燃剤、バイオサイドによる室内環境汚染が懸念され、さらには2010年に発刊されたWHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutantsに収載された未規制物質への対応を図る必要が生じたことから、2012年9月に「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」(以下、シックハウス検討会)が約10年ぶりに開催された。その後、現在までに11回の検討会(2017年4月現在)を通じて室内濃度指針値の見直しあるいは対象物質の追加に関する議論が進められている。今後は、室内空気中で高頻度・高濃度で検出される化学物質について、順次、既存のハザード情報に基づく「初期リスク評価」、さらには「優先化合物リスト作成」、「詳細リスク評価」を経て最終的に室内濃度指針値の見直し等が行われる運びとなっている。

しかし、ここで問題となるのが、室内環境化学物質の「初期リスク評価」に資するハザード情報は比較的限られているため、この段階が指針値の策定作業あるいは改定作業において律速となることが危惧されている。そこで、本研究では「ハザード情報の網羅的な収集ならびに不足情報の補完方法の確立」を目的として、1) 気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測、2) 気道障害性の *in vitro* 評価、および3) 気道障害性にかかる情報収集および優先順位判定、のサブテーマを設定して検討を行った。また、室内濃度指針値策定/改定の際には室内環境における放散源に関する情報が必要不可欠であることから、平成28年度は4) 定量的VOC放散データベースの構築、を新たにサブテーマに加えて検討を進めた。

B. 研究方法

B-1 気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測

平成27年度に作成した計算流体力学CFD(Computational Fluid Dynamics)解析用の数値気道モデルを、頭部や胴体・手足などの幾何形状を詳細に再現した人体幾何形状モデルに統合し、室内環境中で発生した各種の汚染物質による経気道曝露予測を可能とする総合的な数値人体モデルCSP(Computer Simulated Person)を作成した。このCSPに経気道曝露評価を目的とした生理的薬物動態解析PBPK(Physiologically Based Pharmacokinetic)モデルを組み込むことで、気道内での汚染物質沈着から気道内粘膜上皮を介して体内へ向かう汚染物質動態を解析する一連の解析モデルを構築した。具体的には、気道(Airway)、粘膜上皮(Epithelium)およびMucus)、上皮下組織(Subepithelium)の3層(正確にはCFD解析で1層、PBPKモデルとして2層)からなるPBPK-CFDモデルをCSPモデルに統合した。さらに、床材から放散されたホルムアルデヒドを想定した場合の経気道曝露濃度予測にCSP/PBPK統合モデルを適用し、予備的な解析を行った。

また、上記のCSP/PBPK統合モデルの精緻化に必要な、気道内での異物代謝予測法を確立する目的で、室内濃度指針値の設定に向けた検討が行われているテキサノールおよびTXIBをモデル化合物として、ヒト由来マイクロゾームを酵素源として用いて代謝挙動の推定を行った。

B-2 気道障害性の *in vitro* 評価

ヒトの気道上皮、肺および気道の知覚神経末端で発現する侵害受容チャネルとしてTRPV1、TRPA1およびTRPM8などが同定されている。本研究では、気道障害性にかかる動物実験の結果をヒトに外挿する際の妥当性を検証する目的で、気道の知覚神経刺激の種差について検討を行った。ヒトTRPA1および平成27年度に樹立したマウスTRPA1安定発現細胞株を用いて、細胞内Ca²⁺濃度を指標とするHigh-throughput Screeningにより2-

エチル-1-ヘキサノール、テキサノール、TXIB および室内空气中に存在する可能性のある香料成分としてのテルペン類、タバコ由来のアルカロイド類による侵害受容チャンネル活性化の種差について検討を行った。

一方、感作性については、OECD のテストガイドライン TG 442C ”In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay” (DPRA 法) を用いて評価を行った。二種類のペプチド(システインペプチド・リジンペプチド) と被験物質を混和し、25°Cで 24±2 時間暗所で反応させ、ペプチドの減少率をもとに感作性を評価した。平成 28 年度は、プロピレングリコールエステル類、グリコールエステルアセテート類、ポリ環状シロキサン類および香料類など、揮発性有機化合物 (Volatile organic compound: VOC) および準揮発性有機化合物 (Semi volatile organic compound: SVOC) に分類される 27 化合物について感作性評価を実施した。

B-3 気道障害性にかかる情報収集および優先順位判定

平成 28 年度に構築した JP-GHS データベースを用いて、気道障害性 (気道感作性、気道刺激性) に関する情報とともに、気道感作性、気道刺激性それぞれとの関連がある可能性のある健康影響エンドポイントとして、皮膚感作性、皮膚 (腐食性) 刺激性、眼刺激性 (損傷性) の情報を検索し、物質ごとに整理を行った。また、皮膚感作性、皮膚 (腐食性) 刺激性、眼刺激性 (損傷性) については、陽性のみでなく陰性情報についても GHS から情報が得られるため、陰性・陽性・情報なしの 3 クラスに分類した。一方、気道障害性 (気道感作性、気道刺激性) については、ヒトにおける報告によりラベルされており陰性の情報が得られている物質はないため、陽性・情報なしの 2 クラスに分類し、化学物質の健康影響ラベルを用いたクラスタリング解析に用いた。また、気道障害性のうち特に感作性に着目して、JP-GHS 全物質のうち皮膚感作性について陰性もしくは陽性の情報

が得られている 707 物質について化学構造分類を行い、化学構造群ごとに皮膚感作性と呼吸器感作性との関連について解析を行った。化学構造分類は、OECD QSAR Toolbox に搭載の US-EPA New Chemical Categories スキームによる分類を行った後、分類結果を一部マニュアルで整理して解析に用いた。

また、全国実態調査で検出された化学物質とともに、潜在的に室内環境におけるリスクが高いと想定される経気道曝露の蓋然性が高いと判断された化学物質について、有害性情報を網羅的に収集し、有害性評価を実施した。曝露情報が得られている化学物質に対しては、健康リスクの初期評価を実施し、リスクの大きさを判定するとともに、諸外国における室内空気質規制の情報をあわせて収集した。

B-4 定量的 VOC 放散データベースの構築

ISO規格 12219-3 (interior air of road vehicles; 車室内の VOC 濃度評価に関する実験法) および ASTM 規格 D7706 (rapid screening of VOC emissions from products; 製品からの VOC 放散迅速スクリーニング法) に準拠する超小形チャンバー (Micro-Chamber/Thermal Extractor μ -CTE250, Markes 社) を使用して、壁紙および床用敷物等の内装材 40 検体について放散試験を実施した。

C. 結果と考察

C-1 気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測

PBPK-CFD モデルを CSP モデルに統合した一連の解析モデル (CSP/PBPK 統合モデル) を構築し、解析の一例として、床材から放散されたホルムアルデヒドを想定した場合の経気道曝露濃度予測と PBPK モデルを用いたホルムアルデヒドの体内吸収メカニズムに関する予備的な解析に適用した。本年度の解析結果では、室のホルムアルデヒドの完全混合濃度 (排気口位置での濃度) は 100.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (air) であるのに対し、室の体積平均濃度は 91.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (air) となり、10%程度の差違

が認められた。鼻呼吸を想定した場合の鼻孔開口面でのホルムアルデヒド平均濃度は $62.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (air) となっており、室の完全混合濃度や体積平均濃度とも異なる値となった。さらに、気道内各部位での気相-粘膜上皮相の界面濃度は $2.81 \times 10^{-7} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (air) から $0.21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (air) 程度の分布を有していた。今回の解析では、換気システムや呼吸を含めて定常状態を仮定しており、単純化された条件での解析事例であるものの、室内環境中のホルムアルデヒド濃度と呼吸域濃度、鼻呼吸の場合の鼻孔面濃度、さらには気道内粘膜上皮相濃度の関係を定量的に議論した先駆的な経気道暴露シミュレーションの事例となるであろう。また、室平均濃度や気道内の実質的な曝露濃度に有意な差が存在することは、本研究で示した CSP/PBPK 統合モデルによる解析手法が、制御対象や規制対象とすべき経気道曝露の参照濃度 (Reference Concentration: RfC) の合理的決定のための有効な情報を提供できる可能性を示しているとも考えられる。

エステル型の化学物質の気道内挙動に大きな影響を及ぼすと考えられるカルボキシエステラーゼ (CES) については、鼻粘膜で CES1 および CES2、気管支粘膜では CES1 が主要な分子種であることを平成 27 年度に明らかとした。そこで、室内濃度指針値の設定に向けた検討が行われているテキサノールおよび TXIB (2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate) について、ヒト由来マイクロゾームを酵素源として用いて代謝挙動の推定を行った。その結果、CES が TXIB から 1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate、ならびにテキサノールを構成する異性体の一つである 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate から 2,2,4-trimethylpentane-1,3-diol への加水分解反応に関与することが明らかとなった。これらの知見は、気道粘膜刺激症状への関与が示唆される TXIB およびテキサノールの局所的な曝露濃度を予測するための重要な情報である。

C-2 気道障害性の *in vitro* 評価

ヒト TRPA1 および平成 27 年度に樹立したマウス TRPA1 安定発現細胞株を用いて、侵害受容チャネル活性化の種差について検討を行った。まず、2-エチル-1-ヘキサノール、テキサノールおよび TXIB とその代謝物である 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol による TRPA1 活性化について種差を検討した。2-エチル-1-ヘキサノールは、ヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 のいずれのチャネルに対しても濃度依存的な活性化を引き起こし、その EC₅₀ 濃度に顕著な差は認められなかった。一方、テキサノールは、ヒト TRPA1 に対して濃度依存的な活性化を引き起こし、典型的な Sigmoid 型の濃度反応曲線を示したのに対し (EC₅₀; 173 μM)、マウス TRPA1 では、250 μM を超える濃度範囲で活性が阻害されるベル型の挙動を示した。一方、TXIB については、ヒトおよびマウス TRPA1 に対する活性化作用は認められなかった。しかし、TXIB の加水分解代謝物であるテキサノールがヒト TRPA1 に対する活性化作用を有することから、生体内に取り込まれた TXIB がカルボキシエステラーゼによって加水分解を受けたのちにヒト TRPA1 の活性化を引き起こす可能性も考えられる。

次に、香料としても用いられ、室内空気中からも検出事例のある単環式モノテルペン類 (-)-Menthol および α -Terpineol、非環式モノテルペン類 (-)-Citronellal および Linalool について検討を行った結果、(-)-Menthol と (-)-Citronellal に特筆すべき種差が認められた。(-)-Menthol では、ヒト TRPA1 が典型的な Sigmoid 型の濃度反応曲線を示したのに対し、マウス TRPA1 の場合は 100 μM を超える濃度範囲で活性が阻害されるベル型の挙動が観察された。また、(-)-Citronellal ではヒトおよびマウス TRPA1 に対する EC₅₀ 値に 3 倍程度の差異が認められた。これらの結果は、室内空気中の化学物質による気道刺激性について、動物実験の結果をヒトに外挿する際には慎重な考察が必要であることを示している。

一方、室内環境中に存在する可能性のある 27 化合物について DPRA による感作性評価を実施した結果、香料の Methyl Jasmonate、防腐剤である 2-Bromo-2-nitro-1,3-propanediol (Bronopol) とその分解生成物である Bromonitromethane 並びに 2-Bromoethanol、および芳香族第一級アミンである 2,4-Diaminotoluene の 5 化合物が陽性と分類された。これらの中で、Methyl Jasmonate についてはヒトや動物試験では感作性が認められていない。ホルムアルデヒドドナー型防腐剤 Bronopol の感作性については従来はホルムアルデヒドの影響が指摘されていたが、本研究により分解物生成物である Bromonitromethane および 2-Bromoethanol に起因することが示唆された。また、Bronopol については Lys/Cys が 0.2 を超えていることから、気道感作性を有する可能性も考慮して総合的な評価を行う必要があるものと考えられる。

C-3 気道障害性にかかる情報収集および優先順位判定

健康影響が危惧される室内環境化学物質の詳細リスク評価に向けて、優先順位付けのためのハザード情報の網羅的な収集をおこなうため、平成 28 年度は、我が国の GHS 分類 (JP-GHS) 評価結果をもとに、呼吸器感作性・刺激性に関連すると想定されるエンドポイントである皮膚感作性、皮膚刺激性、眼刺激性について網羅的検索を行い、それぞれの障害性を有する化学物質の共通性について検討を行った。その結果、特に刺激性については共通性が高く、皮膚および目で刺激性が陽性である物質については呼吸器刺激性の蓋然性が高くリスク評価の優先度が高いと結論された。一方、感作性については、ヒトで呼吸器感作性が報告されている概ねすべて化合物が皮膚感作性物質であることが明らかとなった。さらに、化学構造との関連性について解析した結果、気道・皮膚いずれについても感作性が報告されている物質が多く含まれる化学構造的特徴が明らかとなっ

た。すなわち、クロム、コバルト、ニッケルおよび白金の他に、金属元素非含有物質では、カルボン酸無水物、ジイソシアナートに分類された物質群では、皮膚感作性について情報が得られている物質は全て陽性であり、また呼吸器感作性について一部の物質について情報がないものの、大部分の物質については陽性であった。アクリル酸、アニリン、エポキシド、フェノールに分類された物質の多くは、皮膚感作性陽性であったが、呼吸器感作性について情報 (陽性) の得られている物質は限られていた。これらの物質群については、呼吸器刺激性の報告がある物質も多く、現時点では呼吸器感作性を惹起する可能性を否定出来ないことから注意が必要であろう。これらの解析結果から、メカニズム的に関連する他の障害性エンドポイントの情報や化学構造的特徴が、経気道曝露による障害性のスクリーニング評価における補完情報として有用であることが示された。

有害性にかかる情報を網羅的に収集し、n-ブタノール、d-リモネン、 α -ピネン、プロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME)、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート (PGMEA)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル (DEGME)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DEGEE) の RfC を導出した。次に、導出した RfC をもとに、国立医薬品食品衛生研究所が実施した全国調査におけるそれぞれの化学物質の最高濃度に対して MOE を算出した。その結果、優先度 A (MOE が 1 未満) の化合物は既築住宅では存在しなかったものの、新築住宅では冬期のジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテートおよび α -ピネンの 3 物質が該当した。また、さらなる情報収集が必要とされる優先度 B (MOE が 1 以上 10 未満) の化合物には、既築住宅の α -ピネン (夏期、冬期)、新築住宅のジエチレングリコールモノメチルエーテル (冬期) が該当した。これらの評価結果から、今後、グリコールエーテル類やグリコールエ

ステル類などの親水性溶剤の他に、天然由来の化合物についても詳細な曝露評価を進めていく必要があると考えられる。

C-4 定量的 VOC 放散データベースの構築

壁紙および床用敷物等の内装材 40 製品を対象として放散試験を実施した結果、計 48 化合物の多種多様な VOC が同定された。壁紙については 2,4,6-Trimethyloctane、n-Octane 等の飽和炭化水素に加え、Toluene が主要な放散物質として検出された。床用敷物については、クッションフロアから柔軟剤として使用される Formamide が、フロアタイルから 2-Ethyl-1-hexanol が、また、カーペットから 2,2,4,6,6-Pentamethylheptane, 2,2,4,4,-Tetramethyloctane 等が主要な放散物質として検出された。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 については、ほぼすべての製品からの放散が確認された。中でもクッションフロアやフロアタイルからの放散量が高く、可塑剤の加水分解によって生じたものであると推察された。

D. 結論

本研究では、室内濃度指針値策定に必要なハザード情報の網羅的な収集、ならびに不足情報の補完方法の確立を目的として、1) 気道内挙動の *in vitro/in silico* 予測、2) 気道障害性の *in vitro* 評価、3) 気道障害性にかかる情報収集および優先順位判定、および 4) 定量的 VOC 放散データベースの構築の 4 つのサブテーマを設定して研究を実施した。

研究課題 1) では、PBPK-CFD モデルを CSP モデルに統合した一連の解析モデルを構築して床材から放散されたホルムアルデヒドの曝露を想定した予備的な解析に適用し、気道内の部位によって濃度が著しく異なることを示した。気道内での代謝変換にかかるパラメーター、ならびに計算化学による空気-粘液分配係数を導入することにより、一層精緻なモデルの構築を目指す予定である。

研究課題 2) では、気道の感覚神経などで発

現する侵害受容チャネル TRPA1 について、顕著な種差を示す化合物が存在することを明らかにした。この結果から、気道刺激性を評価する際には、ほ乳動物とヒトとの種差を考慮に入れて慎重に外挿する必要があることが明らかとなった。また、DPRA 法が室内環境化学物質の感作性を評価する上で有用な試験系であること示し、防腐剤 Bronopol およびその代謝物が DPRA 陽性物質であることを明らかとした。

研究課題 3) では、わが国の GHS 分類評価結果をもとに、呼吸器感作性・刺激性に関連する可能性のある皮膚感作性、皮膚刺激性、眼刺激性などについて網羅的な検索を行い、それぞれの化合物の化学構造的な特徴を明らかとした。また、室内空気中の化学物質の有害性にかかる情報を網羅的に収集して RfC を導出し、室内空気全国調査における最高検出濃度を基に、初期リスク評価を行った。

研究課題 4) では、放散試験の結果から、2-エチル-1-ヘキサノールの重要な放散源としてフロアタイル、カーペットなどを同定した。

本研究のこれらの成果の一部は、シックハウス検討会において既に有効に活用されている。今後、本研究で得られた知見および要素技術を活用して要検討化合物のリストを作成し、シックハウス検討会に提示することによって、室内濃度指針値の策定/改定作業の一層の加速化が期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1. Isobe T., Ohkawara S., Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Hanioka N.: Hepatic glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans: inter-individual variability and responsible UDP-glucuronosyltransferase

- isoforms. *Arch Toxicol.* 2017 May 12. doi: 10.1007/s00204-017-1982-1.
2. Hanioka N., Isobe T., Ohkawara S., Tanaka-Kagawa T., Jinno H.: Glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans, monkeys, rats, and mice: an in vitro analysis using liver and intestine microsomes, *Arch Toxicol*, 2017, 91(3):1227–1232.
 3. Hanioka N., Kinashi Y., Tanaka-Kagawa T., Isobe T., Jinno H.: Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate in humans: roles of hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases. *Arch Toxicol*, 2017, 91(2):689–698.
 4. Hanioka N., Isobe T., Kinashi Y., Tanaka-Kagawa T., Jinno H.: Hepatic and intestinal glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate, an active metabolite of di(2-ethylhexyl) phthalate, in humans, dogs, rats and mice: an in vitro analysis using microsomal fractions. *Arch Toxicol*, 2016, 90(7):1651–1657.
 5. Isobe T., Kofuji K., Okada K., Fujimori J., Murata M., Shigeyama M., Hanioka N., Murata Y.: Adsorption of histones on natural polysaccharides: The potential as agent for multiple organ failure in sepsis. *Int J Biol Macromol*, 2016, 84:54–57.
 6. Nguyen Lu Phuong, Masato Yamashita, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Prediction of convective heat transfer coefficient of human upper and lower airway surfaces in steady and unsteady breathing conditions, *Building and Environment*, 100, 2016, pp172-185
 7. Kazuhide Ito : Toward the development of an in silico human model for indoor environmental design, *Proceedings of the Japan Academy- Series B*, Vol.92, No.7, 2016, pp 185-203
 8. Kazuhide Ito, Koki Mitsumune, Kazuki Kuga, Nguyen Lu Phuong, Kenji Tani, Kiao Inthavong, Prediction of convective heat transfer coefficients for the upper respiratory tracts of rat, dog, monkey, and humans, *Indoor and Built Environment*, 2016, Accepted, (DOI: 0.1177/1420326X16662111)
 9. Alicia Murga, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Multi-stage downscaling procedure to analyze the impact of exposure concentration in a factory on a specific worker through CFD, *Indoor and Built Environment*, 2016, Accepted, (DOI: 10.1177/1420326X16677331)
 10. Ping Wang, Wenhao Chen, Jiawen Liao, Toshiki Matsuo, Kazuhide Ito, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Mark Mendell, Kazukiyo Kumagai : A Device-independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents, *PLOS ONE* 12(1): e0169811, 2017
 11. Kazuhide Ito : In silico human model for fluid-initiated indoor environmental design, *Indoor and Built Environment*, 2017; 26 (3) Accepted, (DOI:10.1177/1420326X17697290)
 12. Kazuki Kuga, Kazuhide Ito, Sung-Jun Yoo, Wenhao Chen, Ping Wang, Jiawen Liao, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai, First- and second-hand smoke exposure assessment from e-cigarettes using integrated numerical analysis of CFD and a computer-simulated person with a respiratory tract model, *Indoor and Built Environment*, 2017, Accepted, (DOI: 10.1177/1420326X17694476)
 13. Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Numerical Prediction of Tissue Dosimetry in Respiratory Tract using Computer Simulated Person integrated with physiologically based pharmacokinetic (PBPK)-computational fluid dynamics (CFD) Hybrid Analysis, *Indoor and Built Environment*, 2017, Accepted, (DOI: 10.1177/1420326X17694475)

14. Nakamori S, Takahashi J, Hyuga S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hyuga M, Hakamatsuka T, Odaguchi H, Goda Y, Hanawa T, Kobayashi Y. : Ephedra Herb extract activates/ desensitizes transient receptor potential vanilloid 1 and reduces capsaicin-induced pain. *J Nat Med.* 2017 Jan;71(1):105-113. doi: 10.1007/s11418-016-1034-9. Epub 2016 Sep 8.
15. 清水久美子・秋山卓美・伊佐間和郎・河上強志・五十嵐良明: グアニジン系加硫促進剤の感作性評価と家庭用ゴム製品の実態調査, 国立衛研報, 134, 42-49, 2016.
16. M. Matsumoto, H. Todo, T. Akiyama, M. Hirata-Koizumi, K. Sugibayashi, Y. Ikarashi, A. Ono, A. Hirose and K. Yokoyama ; Risk assessment of skin lightening cosmetics containing hydroquinone.; *Regul Toxicol Pharmacol*, 81,128–135 (2016)
17. M. Hirata-Koizumi, R. Ise, H. Kato, T. Matsuyama, T. Nishimaki-Mogami, M. Takahashi, A. Ono, M. Ema and A. Hirose ; Transcriptome analyses demonstrate that Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) activity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole, as possible mechanism of their toxicity and the gender differences.; *J Toxicol Sci*, 41,(5) 693–700 (2016)
18. Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Evaluating prevalence and risk factors of building-related symptoms among office workers: Seasonal characteristics of symptoms and psychosocial and physical environmental factors. *Environ Health Prev Med*, in press, 2017.
19. Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *Proceedings of the 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, 2016, ID168, 7 pages.
20. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*; 11(12): e0168006, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0168006.
21. Azuma K, Kouda K, Nakamura M, Fujita S, Tsujino Y, Uebori M, Inoue S, Kawai S. Effects of inhalation of emissions from cedar timber on psychological and physiological factors in an indoor environment. *Environments*; 3(4):37, 2016. doi:10.3390/environments3040037.
22. Bamba I, Azuma K. Psychological and physiological effects of Japanese cedar indoors after calculation task performance. *Journal of the Human-Environment System*; 18(2):33–41, 2016.
23. 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学*; 25(2), in press, 2017.

学会発表

1. 磯部 隆史, 黒田 勝也, 大河原 晋, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡伸光: 4-tert-オクチルフェノールの肝および小腸ミクロゾームによるグルクロン酸抱合反応の種差, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24–27 日
2. 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人: 消毒副生成物・ハロアセトアミドによるヒト侵害受容器 TRPA1 の活性化, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24–27 日
3. 大河原 晋, 岩田 哲, 磯部 隆史, 埴岡伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: ヒト由来培養細胞株における 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-one に対する感受性の差違,

- 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24-27 日
4. 神野 透人, 浅井 理香, 野中 志保, 戸邊 隆夫, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田 康次, 大河原 晋, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子: タバコ煙による侵害刺激受容体活性化の種差に関する研究, 平成 28 年 室内環境学会学術大会, つくば, 2016 年 12 月 15-16 日
 5. 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人: 香料アレルギーによる気道刺激に関する研究, 平成 28 年 室内環境学会学術大会, つくば, 2016 年 12 月 15-16 日
 6. 大河原 晋, 河野 みどり, 中村 心一, 和田 光弘, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: イソチアゾリン系抗菌剤の BEAS-2B 細胞における細胞毒性およびサイトカイン産生能に対する影響, フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー, 品川, 2016 年 9 月 10-11 日
 7. Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Numerical Prediction of Airway Tissue Dosimetry using PBPK-CFD Hybrid Model integrated into Computer Simulated Person, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:697
 8. Kazuki Kuga, Toshiki Matsuo, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Wenhao Chen, Ping Wang, Jiawen Liao, Jeff Fowles, Dennis Shusterman, Kazukiyo Kumagai, Numerical Prediction of Contaminant Distributions in Human Respiratory Tract for Exposure Assessment to E-Cigarettes, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:748
 9. Yusuke Sano, Alicia Murga, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito, Dynamic downscaling analysis of air quality from urban to human scale: Part 1 Integration of WRF and CFD to predict wind pressure coefficient distribution, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:722
 10. Alicia Murga, Yusuke Sano, Yoichi Kawamoto, Kazuhide Ito, Dynamic downscaling analysis of air quality from urban to human scale: Part 2 Exposure concentration analysis in a Large Factory Space, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:721
 11. Koki Mitsumune, Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Computational modeling of airflows and gas-phase contaminant dispersion in the respiratory tracts of dog, monkey, and humans, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1274
 12. Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, PBPK-CSP-CFD Hybrid Analysis for Estimating Indoor Air Quality and Airway Tissue Dosimetry, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1313
 13. Ji-Woong Kim, Kazuki Kuga, Shin-ichiro Aramaki, Nguyen Lu Phuong, and Kazuhide Ito, Flow Visualization in a Realistic Replica a Model of Monkey Respiratory Tract using Particle Image Velocimetry, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1484
 14. 松本秀真, 久我一喜, 劉 城準, 伊藤一秀: 咳由来の飛沫・飛沫核の輸送モデルと CFD-CSP との連成解析, 日本建築学会九州支部研究発表会・研究報告, 2017.3, pp 385-388
 15. 久我一喜, 伊藤一秀: e-Cigarette を対象とした経気道暴露シミュレーション (第 3 報) 総合的な経気道曝露評価のための下気道モデル: 日本建築学会九州支部研究発表会・研究報告, 2017.3, pp 297-280
 16. 劉 城準, 伊藤一秀: 呼吸器系詳細形状を再現した Computer Simulated Person の開

- 発 (第1報) (第3報) PBPK-CSP-CFD 連成解析による経気道曝露リスクの定量評価: 日本建築学会九州支部研究発表会・研究報告, 2017.3, pp 293-296
17. 光宗航基, 伊藤一秀: ラット・イヌ・サル・ヒトを対象とした上気道内流れ場と換気効率解析: 日本建築学会九州支部研究発表会・研究報告, 2017.3, pp 301-304
 18. 河上強志・伊佐間和郎・香川聡子・神野透人: 家庭用水性スプレー製品中のグリコール類等の実態と製品使用時の平均室内空気中濃度の推定, 第 25 回環境化学討論会 (2016.6)
 19. 河上強志・伊佐間和郎・五十嵐良明: ポリウレタン製繊維製品に使用されたベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の簡易分析法の検討と実態調査, 第 25 回環境化学討論会 (2016.6)
 20. 河上強志・秋山卓美・五十嵐良明: 酸化染毛剤による皮膚障害の防止方策に関する研究, 第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム 2016 (2016.9)
 21. 河上強志・伊佐間和郎・五十嵐良明: 繊維製品中のアレルギー性金属に関する調査, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会 (2016.11)
 22. 河上強志・伊佐間和郎・五十嵐良明: ポリウレタン繊維製品におけるベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の使用傾向, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会 (2016.11)
 23. 河上強志・伊佐間和郎・香川聡子・神野透人: 室内空気中グリコール類濃度に対する家庭用水性スプレー製品の寄与, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会 (2016.11)
 24. 秋山卓美・清水久美子・河上強志・伊佐間和郎・五十嵐良明: グアニジン系加硫促進剤 4 種の感作性及び家庭用ゴム製品中の含有量, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会 (2016.11)
 25. 河上強志・伊佐間和郎・五十嵐良明・神野透人: DPRA による揮発性及び準揮発性有機化合物類の感作性評価, 日本薬学会大 137 年会 (2017.3)
 26. A. Ono, J. Ciloy, M. Matsumoto, M. Takahashi, T. Kawamura and A. Hirose :Development and validation of a QSAR model to classify chemicals for toxic potency of sub-acute repeated dose toxicity. 17th International Conference on QSAR in enviromental and health sciences (2016.6, Miami Beach, Florida, USA)
 27. A. Ono, H. Jinno and A. Hirose : Comparative analysis of respiratory and skin sensitization potential of chemicals using Japanese GHS classification.. The 52nd Eurotox2016 (2016.9, Sevilla, Spain)
 28. A. Ono, H. Jinno and A. Hirose :Evaluation of the OECD QSAR Toolbox in the screening of chemical sensitizer.. The 14th International Congress of Toxicology (2016.10, Merida, Mexico)
 29. Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Ghent, Belgium, 3-8 July, 2016.
 30. Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to cyclic dimethylsiloxanes, glycols, and acetic esters in indoor environments. 28th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference, Rome, Italy, 1-4 September 2016.
 31. 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. 第 25 回日本臨床環境医学会学術集会, 郡山, 2016 年 6 月 17 日.
 32. 東 賢一. 住環境における健康リスク要因とそのマネジメント. 第 87 回日本衛

- 生学会学術総会, 宮崎, 2017年3月26日-28日.
33. 酒井信夫, 田原麻衣子, 遠山友紀, 五十嵐良明 “シックハウス (室内空気汚染) 問題に係る規制状況調査 —低分子環状シロキサナー”第2回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 2016年9月
 34. 酒井信夫, 田原麻衣子, 遠山友紀, 五十嵐良明, 奥田晴宏, 千葉真弘, 高橋美保, 竹熊美貴子, 藺部真理奈, 高梨嘉光, 斎藤育江, 上村仁, 田中礼子, 今井美紗子, 高田博司, 小林浩, 鈴木光彰, 青木梨絵, 南真紀, 中嶋智子, 吉田俊明, 八木正博, 新井清, 荒尾真砂, 中島亜矢子, 濱野晃, 城間朝彰 “平成27年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査” 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016年11月
 35. 酒井信夫, 田原麻衣子, 遠山友紀, 五十嵐良明 “国際機関、諸外国における低分子環状シロキサンの規制状況調査” 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016年11月
 36. 酒井信夫 “シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会の最新動向” 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016年11月
 37. 田原麻衣子, 遠山友紀, 酒井信夫, 五十嵐良明 “壁紙等の内装材から放散される揮発性有機化合物に関する研究” 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016年11月
 38. 田原麻衣子, 酒井信夫, 香川(田中)聡子, 神野透人, 五十嵐良明 “ウレタン製品から放散されるイソシアネート類の分析” 平成28年室内環境学会学術大会, 2016年12月
 39. 斎藤育江, 大貫文, 角田徳子, 香川(田中)聡子, 千葉真弘, 上村仁, 神野透人, 酒井信夫, 鈴木俊也, 保坂三継 “石英繊維フィルターの粒子捕集効率とフタル酸エステル類の粒径分布” 平成28年室内環境学会学術大会, 2016年12月
 40. 鳥羽陽, 中島大介, 遠藤治, 香川(田中)聡子, 神野透人, 斎藤育江, 杉田和俊, 酒井信夫, 星純也 “衛生試験法・注解空気試験法 多環芳香族炭化水素 (新規)” 日本薬学会第137年会, 2017年3月
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし