

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

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

気道障害性の *in vitro* 評価

研究分担者	香川(田中) 聡子	横浜薬科大学薬学部 教授
研究協力者	大河原 晋	横浜薬科大学薬学部 准教授
研究協力者	神野 透人	名城大学薬学部 教授

研究要旨：TRP (Transient Receptor Potential) チャネルは温度や化学物質の刺激を感知する侵害刺激受容体で、特に TRPA1 と TRPV1 は気道過敏性に重要な役割を果たしている。本研究では、生活環境化学物質による侵害刺激の種差を明らかにする目的で、これまでに確立したヒト TRPA1 評価系に加え、前年度に開発したマウス TRPA1 安定発現細胞株を用いる評価法を用いて、先ず研究班共通検討対象物質に選定した 2-Ethyl-1-hexanol、Texanol および TXIB の 3 物質について作用を比較した。その結果、2-Ethyl-1-hexanol 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 EC<sub>50</sub> 濃度に顕著な差は認められなかった。一方、Texanol 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、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。次に、タバコアルカロイド 4 化合物の TRPA1 に対する影響を検討した結果、文献既知の Nicotine に加え、Nornicotine もヒトおよびマウス TRPA1 を濃度依存的に活性化すること、Nicotine 代謝物 Cotinine による TRPA1 活性化にはヒトとマウスの間に顕著な差異が認められ、マウス TRPA1 のみが活性化されることが明らかとなった。また、化粧品や家庭用品に広範に使用されるテルペン類の TRPA1 に対する影響を検討した結果、(-)-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 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を示した。α-Terpineol、(-)-Citronellal および Linalool はいずれもヒトおよびマウス TRPA1 の両者を濃度依存的に活性化したが、(-)-Citronellal では EC<sub>50</sub> 値に 3 倍程度の差異が認められ、マウスに比べてヒトの方が感受性が高いことが判明した。また、香料アレルゲンとして表示義務のある 17 物質のヒト TRPA1 に対する影響を検討した結果、9 物質が濃度依存的に活性化を引き起こすこと、さらに複数の化合物の曝露により、相乗的な活性化が引き起こされることを明らかにした。また、水の塩素処理によって生じる含窒素消毒副生成物 Bromoacetamide、Tribromoacetamide、Dibromochloroacetamide が濃度依存的にヒト TRPA1 を活性化することが明らかになった。以上の結果から、室内環境中の様々な物質が、ヒト TRPA1 を活性化すること、さらに、化学物質によっては、ヒトとマウスで TRPA1 の応答性に差が認められることから、気道刺激性などに関する安全性評価を行う際には侵害受容チャネルの種差を十分に考慮する必要性が示された。

研究協力者：浅井 理香（名城大学薬学部薬学科）、野中 志保（名城大学薬学部薬学科）、森 陽子（名城大学薬学部薬学科）、桃井 夢子（横浜薬科大学薬学部）

#### A. 研究目的

TRP (Transient Receptor Potential) チャネルは 6 回膜貫通型の非選択的 Cation チャネルで、TRPV、TRPA、TRPM、TRPC、TRPP および TRPML の 6 つの Subfamily で構成され、ヒトでは 28 種類の遺伝子が同定されている。気道において、幾種類かの TRP チャネルが末梢の知覚神経をはじめ、鼻腔や気管支、肺などの上皮系の細胞にも発現しており、咳などの侵害応答や炎症に関与することが明らかにされている。著者らは、既に後根神経節 Total RNA からクローニングしたヒト TRPV1 (hTRPV1) およびヒト TRPA1 (hTRPA1) を安定的に発現する Flp-In 293 細胞株を樹立し、多種多様な生活環境化学物質がこれらの TRP チャネルを活性化することを明らかにしてきた<sup>1,2)</sup>。さらに、昨年度の研究においては、ヒト TRPV1 およびヒト TRPA1 に加えて、気道での侵害刺激への関与が最近明らかにされたヒト TRPM8 (hTRPM8) について安定発現細胞株を用いるアッセイ系の確立を行い、研究班共通検討対象物質の評価を行うとともに、TRPA1 活性化について比較的大きな種差の存在が報告されていることから、生活環境化学物質による侵害刺激の種差を明

らかにする目的で、マウス TRPA1 アッセイ系の開発についてもあわせて行った<sup>3)</sup>。

本研究では、これまでに樹立したヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 安定発現細胞株を用いる TRPA1 活性化のハイスループットアッセイ法を用いて、生活環境化学物質による TRPA1 の活性化とその種差について検討した。

#### B. 実験方法

##### B-1. Calcium Mobilization Assay

ヒト TRPA1 及びマウス TRPA1 安定発現細胞株 (Flp-In-293/hTRPA1 細胞あるいは Flp-In-293/mTRPA1 細胞)はそれぞれ 100 µg/mL Hygromycin を添加した選択培地で培養した。Assay 前日に Flp-In-293/hTRPA1 細胞あるいは Flp-In-293/mTRPA1 細胞を Poly-D-Lysine-coated 96-well Dish に  $3.5 \times 10^5$  cells/mL の細胞濃度で播種した。翌日に培地を除去して FLIPR Calcium 6 試薬溶液に置換し、37°C で 2 時間培養したのちに、分注機能付きマイクロプレートリーダー FlexStation3 を用いて下記の測定条件で被検物質曝露による Flp-In-293/hTRPA1 または、Flp-In-293/mTRPA1 細胞細胞内 Calcium 濃度の変動を記録した。

##### FlexStation3 測定条件

[Temperature]

37°C

[Read Mode]

Fluorescence/Bottom Read

[Wave Length]

Excitation: 485 nm

Emission: 525 nm

Cut off: 515 nm

[Sensitivity]

Readings: 3

PMT: Medium

C. 結果と考察

C-1. Cinnamic Aldehyde による TRPA1 活性化

TRPA1 の陽性対照化合物として Cinnamic Aldehyde による活性化をヒトとマウスで比較した結果を図 1 に示す。Cinnamic Aldehyde 曝露によって、ヒト TRPA1 とマウス TRPA1 ではほぼ同一の濃度-反応曲線が得られ、EC<sub>50</sub> 値にもほとんど差異は認められなかった (ヒト TRPA1; 28 μM、マウス TRPA1; 22 μM)。本研究では、TRP Superfamily の中で、TRPA1 はヒトとげっ歯類の間のホモロジーが比較的低く (80% 程度)、Menthol のように Agonist 作用に種差が認められる化合物が報告されていることから、従来 Assay に用いてきたヒト TRPA1 と比較可能なマウス TRPA1 安定発現細胞を前年度樹立して検討を行った。今回の結果でも、陽性対照物質として評価した Cinnamic Aldehyde による TRPA1 の活性化にはヒトとマウスで顕著な差は認められなかった。

C-2. 2-Ethyl-1-hexanol、Texanol および TXIB による TRPA1 活性化の種差  
研究班共通検討対象物質に選定した 2-Ethyl-1-hexanol、Texanol および TXIB とその代謝物 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol による TRPA1 活性化の種差を検討した。評価化合物の構造式を図 2 に、評価結果を図 3 に示す。2-Ethyl-1-hexanol は、ヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 のいずれのチャンネルに対しても濃度依存的な活性化を引き起こし、その EC<sub>50</sub> 濃度に顕著な差は認められなかった (ヒト TRPA1; 150 μM、マウス TRPA1; 188 μM)。一方、Texanol 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 (EC<sub>50</sub>; 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。

室内環境中で高頻度に検出される TXIB に関しては、本研究条件で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 (data not shown)。しかし、TXIB の加水分解代謝物である Texanol 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ある。

本研究班では分担研究者である埴岡ら

は Texanol がヒトカルボキシエステラーゼによって加水分解されて 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol を生じることを見出している。Texanol の代謝物である 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol は、ヒトおよびマウスいずれの TRPA1 に対しても活性化作用は認められなかった (data not shown)。このことから、ヒトカルボキシエステラーゼが Texanol の解毒代謝に重要な役割を果たしていると考えられる。

### C-3. タバコアルカロイドによる TRPA1 活性化の種差

タバコ葉に含まれる Nicotine 類縁体 (図 4) がヒトおよびマウス TRPA1 に及ぼす影響について検討を行った。その結果、Nicotine の他に、Nornicotine、Anabasin および Anatabin はいずれも濃度依存的にヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 発現細胞株の細胞内カルシウム濃度を増加させた (図 5)。ただし、Anabasin および Anatabin では、TRPA1 を異所的に発現していない Flp-In 293 細胞でも顕著な細胞内カルシウム濃度の増加が認められたことから、TRP チャンネル非依存的な機序も無視できない。

一方、Nicotine の酸化的代謝物である Cotinine (図 4) について TRPA1 に対する影響を検討した結果、マウス TRPA1 では濃度依存的な活性化が認められるのに対し、ヒト TRPA1 では細胞内カルシウム濃度の増加は観察されなかった (図 6)。

喫煙は気管支炎、肺炎や COPD (慢性閉塞性肺疾患) などの呼吸器系肺疾患の原因となることが知られている。その発症メカニズムとして、チャンネルの関与が示唆されている。特に、COPD の発症には気管支や肺の感覚神経 C 線維に発現する TRPA1 が関与することが報告されている。タバコ煙の成分の中で、NNN (N'-Nitrosornicotine)、NNK (4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone)、Formaldehyde や Acrolein などの化合物が COPD の発症に関与していると考えられており、実際に Formaldehyde や Acrolein が TRPA1 の活性化を引き起こすことが明らかにされている。一方、タバコの主要成分である Nicotine にも弱い TRPA1 活性化能が報告されているものの、Nicotine 以外のアルカロイド類の影響については明らかにされていなかった。本研究ではタバコアルカロイド 4 化合物の TRPA1 に対する影響を検討した結果、文献既知の Nicotine に加え、Nornicotine もヒトおよびマウス TRPA1 を濃度依存的に活性化することが明らかとなった。さらに、Nicotine 代謝物 Cotinine による TRPA1 活性化にはヒトとマウスの間に顕著な差異が認められ、マウス TRPA1 のみが活性化されることが明らかとなった。本研究の結果から、タバコアルカロイドによる侵害刺激を評価する際には、代謝物の影響、ならびに種差の存在を考慮する必要があると考えられる。

#### C-4. テルペン類による TRPA1 活性化の種差

単環式モノテルペン類である (-)-Menthol および  $\alpha$ -Terpineol、非環式モノテルペン類である (-)-Citronellal および Linalool (図 7)について評価した。(-)-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、細胞内カルシウム濃度の最高値で比較すると、ヒト TRPA1 の 1/2 ないし 1/3 程度で、100  $\mu$ M 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 (図 8)。3 種類のテルペン類、 $\alpha$ -Terpineol、(-)-Citronellal および Linalool はいずれもヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 の両者を濃度依存的に活性化したが、(-)-Citronellal では EC<sub>50</sub> 値に 3 倍程度の差異が認められ、(-)-Citronellal に対する感受性には種差が存在することが明らかになった。

TRP Superfamily の中で、TRPA1 はヒトとげっ歯類の間のホモロジーが比較的 low (80%程度)、Menthol のように Agonist 作用に種差が認められる化合物が報告されていることから、本研究では Menthol 以外に単環式モノテルペン類と、非環式モノテルペン類について評価した結果、(-)-Citronellal に対する感受性に種差が存在することが明らかになった。これらのテルペン類は香料として化粧品や家庭用品に広範に使用されており、気道刺激性などに関する安全性評価を行う際には侵害受容チャネルの種差を十分に考慮する必要があると考えられる。

#### C-5. 香料アレルゲンによる TRPA1 活性化

香料アレルゲンとして表示義務のある香料の中で、植物エキス等を除く 18 物質 (図 9)のうち、Benzyl cinnamate については、試薬調製の段階で結晶の析出が認められたため、評価対象外とした。終濃度 1000  $\mu$ M を最高濃度として細胞内カルシウム濃度の増加を指標として TRPA1 チャネルの活性化を評価した結果、今回評価可能であった 17 物質中 9 物質が濃度依存的に TRPA1 の活性化を引き起こすことが明らかとなった (図 10)。なかでも、2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde による TRPA1 活性化の EC<sub>50</sub> 値は 33  $\mu$ M であり、この数値は典型的な TRPA1 活性化物質で、本研究において陽性対照物質として評価した trans-Cinnamaldehyde に匹敵することが明らかとなった。本研究で、TRPA1 の活性化を引き起こすことが判明した香料について作用の強さを EC<sub>50</sub> 値で比較した結果、2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde に次いで、Isoeugenol (EC<sub>50</sub>; 103  $\mu$ M)、Citral (EC<sub>50</sub>; 118  $\mu$ M)、*b*-Citronellol (EC<sub>50</sub>; 191  $\mu$ M)、Eugenol (EC<sub>50</sub>; 216  $\mu$ M)、Hydroxycitronellal (EC<sub>50</sub>; 308  $\mu$ M)、Geraniol (EC<sub>50</sub>; 327  $\mu$ M)、Coumarin (EC<sub>50</sub>; 445  $\mu$ M)、Cinnamyl alcohol (EC<sub>50</sub>値は本試験条件下では算定不可) の順であった。なお、今回の実験条件では TRPV1 の活性化は認められなかった (data not shown)。さらに

複数の化合物の曝露により、相乗的な活性化が引き起こされることが判明した(図 11)。

近年、高残香性の衣料用柔軟仕上げ剤や香り付けを目的とする加香剤商品等の市場規模が拡大している。それに伴い、これら生活用品の使用に起因する危害情報も含めた相談件数が急増しており、呼吸器障害をはじめ、頭痛や吐き気等の体調不良が危害内容として報告されている<sup>4)</sup>。このような室内環境中の化学物質はシックハウス症候群や喘息等の主要な原因、あるいは増悪因子となることが指摘されているが、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。

著者らは、これまでに残香をうたった衣類用柔軟剤を対象として、ディスク型 MonoTrap DCC18 (ジーエルサイエンス) に揮発性成分を吸着させ Methanol で抽出し、その Methanol 抽出液についてヒト TRPA1 の活性化能を検討した結果、評価対象とした 20 製品中 18 製品が用量依存かつ溶媒対照 (Methanol) の 2 倍を超える TRPA1 の活性化を示すことを報告した<sup>2)</sup>。さらに、Methanol 抽出液を GC/MS で分析した結果、これら柔軟剤の香料成分として含まれる Linalool に加えて、Rose Oxide にも TRPA1 活性化能があることを明らかにした<sup>2)</sup>。

そこで本研究では、香料成分として欧州連合の化粧品指令でアレルギー物質としてラベル表示を義務付けられた物質を

対象として、TRP イオンチャネル活性化について検討を行った結果、17 物質中 9 物質が濃度依存的にヒト TRPA1 の活性化を引き起こすこと、さらに、複合曝露されることによりその作用が増強されることが判明した。以上の結果より、これら香料アレルゲンが TRPA1 の活性化を介して気道過敏の亢進を引き起こす可能性を示唆しており、シックハウス症候群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。

#### C-6. 消毒副生成物・ハロアセトアミドによる TRPA1 活性化

Chloroacetamide をはじめとするハロアセトアミド類 9 物質 (図 12) についてヒト TPRA1 及び TRPV1 に対する活性化を評価した。その結果、TRPV1 の活性化は認められなかったが (data not shown)、Bromoacetamide、Tribromoacetamide、Dibromochloroacetamide が濃度依存的に TPRA1 を活性化することが明らかになり、その EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 41 μM、107 μM、246 μM であった (図 13)。

塩素による消毒は水道水のみならず公衆浴場や遊泳プール等において広範に用いられているが、その過程で生ずる消毒副生成物の中には発がん性や皮膚・粘膜刺激性等が指摘されているものもある。また、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もあり、消毒副生成物がこれら疾病の発症や

増悪に重要な役割を果たしている可能性も考えられる。本研究では、トリハロメタン類やハロ酢酸類に比べて毒性が強いハロゲン化含窒素消毒副生成物・ハロアセトアミド類が気道過敏性の亢進にも深く関与する TRPA1 を活性化することが明らかになった。塩素消毒によって生じる副生成物によって TRPA1 を介した感覚神経あるいは気道の刺激が引き起こされる可能性を示唆するものであると考えられる。

#### D. 結論

本研究では、これまでに樹立したヒト TRPA1 およびマウス TRPA1 安定発現細胞株を用いる TRPA1 活性化のハイスループットアッセイ法を用いて、生活環境化学物質による TRPA1 の活性化とその種差について検討し、室内環境中の様々な物質が、ヒト TRPA1 を活性化すること、さらに、化学物質によっては、ヒトとマウスで TRPA1 の応答性に差が認められることを明らかにした。本研究結果は、TRPA1 を介する侵害刺激に関して、毒性実験に繁用されるマウスとヒトの間には種差が存在することを示しており、げっ歯類で得られた結果をヒトに外挿する際の妥当性を化合物ごとに検証する必要があるものと考えられる。

#### E. 参考文献

1. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質

リスク研究事業「家庭用品から放散される揮発性有機化合物の気道刺激性及び感作性を指標とするリスク評価 (H22 - 化学 - 一般 - 002)」研究代表者 香川聡子、平成 22 年度～24 年度 総合研究報告書

2. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「家庭用品から放散される揮発性有機化合物の健康リスク評価モデルの確立に関する研究 (H25 - 化学 - 一般 - 006)」研究代表者 香川聡子、平成 25 年度～27 年度 総合研究報告書

3. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「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 (H27 - 化学 - 一般 - 009)」研究代表者 神野透人、平成 27 年度 総括・分担研究報告書

4. 柔軟剤のにおいに関する情報提供、独立行政法人国民生活センター 報道資料、平成 25 年 9 月 19 日

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Hepatic glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans: inter-individual variability and responsible UDP-

- glucuronosyltransferase isoforms. Isobe T, Ohkawara S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hanioka N. Arch Toxicol. 2017 May 12. doi: 10.1007/s00204-017-1982-1.
2. Ephedra Herb extract activates/desensitizes transient receptor potential vanilloid 1 and reduces capsaicin-induced pain. Nakamori S, Takahashi J, Hyuga S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hyuga M, Hakamatsuka T, Odaguchi H, Goda Y, Hanawa T, Kobayashi Y. J Nat Med. 2017 Jan;71(1):105-113. doi: 10.1007/s11418-016-1034-9. Epub 2016 Sep 8.
  3. Glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans, monkeys, rats, and mice: an in vitro analysis using liver and intestine microsomes. Hanioka N, Isobe T, Ohkawara S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Arch Toxicol. 2017 Mar;91(3):1227-1232. doi: 10.1007/s00204-016-1800-1. Epub 2016 Jul 12.
  4. Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate in humans: roles of hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases. Hanioka N, Kinashi Y, Tanaka-Kagawa T, Isobe T, Jinno H. Arch Toxicol. 2017 Feb;91(2):689-698. doi: 10.1007/s00204-016-1708-9. Epub 2016 Apr 12.
  5. 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. Hanioka N, Isobe T, Kinashi Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Arch Toxicol. 2016 Jul;90(7):1651-7. doi: 10.1007/s00204-015-1619-1.
- 学会発表
1. 香川(田中)聡子, 大河原 晋, 埴岡伸光, 神野透人: 香料アレルゲンによるヒト侵害受容器 TRPA1 の活性化, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 名古屋, 2016 年 6 月
  2. 野中志保, 戸邊隆夫, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田康次, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川 (田中)聡子, 神野透人: タバコアルカロイドによる侵害受容チャネルの活性化, 第 62 回 日本薬学会東海支部大会, 名古屋, 2016 年 7 月
  3. 浅井理香, 戸邊隆夫, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田康次, 大河原 晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: テルペン類による侵害受容体 TRPA1 の活性化: ヒトおよびマウスの種差, フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー, 東京, 2016 年 12 月
  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



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
6. 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, 2016年3月

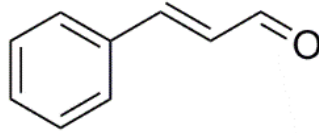
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし



*trans*-Cinnamaldehyde

CAS# 14371-10-9

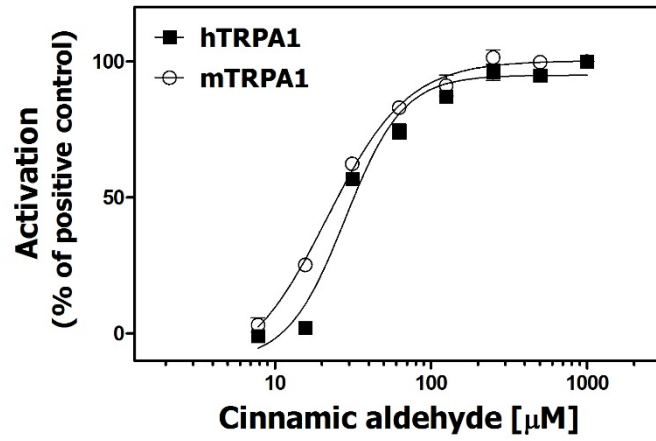
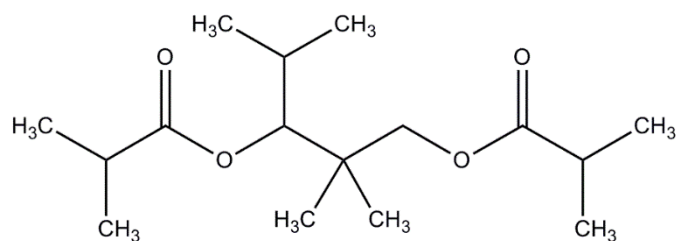
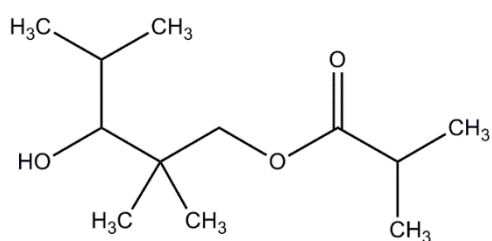


図 1 Cinnamic Aldehyde による hTRPA1 および mTRPA1 の活性化



TXIB; 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate

CAS# 6846-50-0

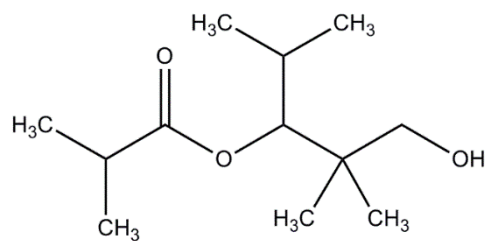


3-Hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl

Isobutyrate

Texanol(60%)

CAS# 74367-34-3

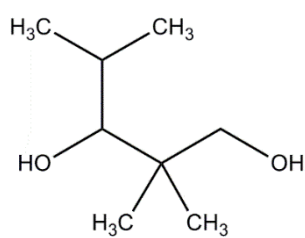


2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol 3-

Monoisobutyrate

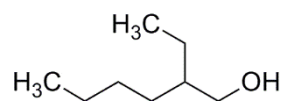
Texanol(40%)

CAS# 25265-77-4



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

CAS# 144-19-4



2-Ethyl-1-hexanol

CAS# 104-76-7

図2 研究班共通検討対象物質

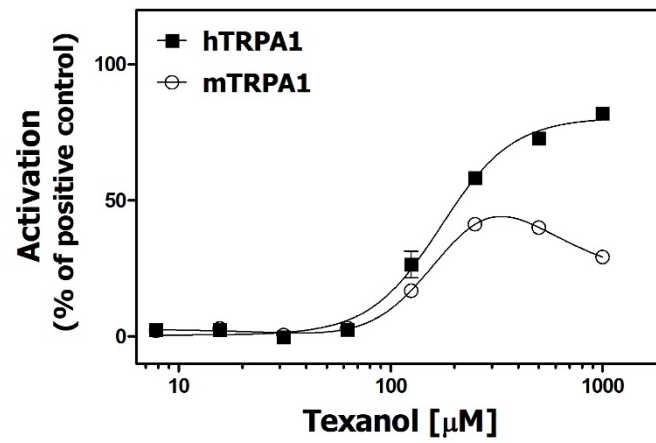
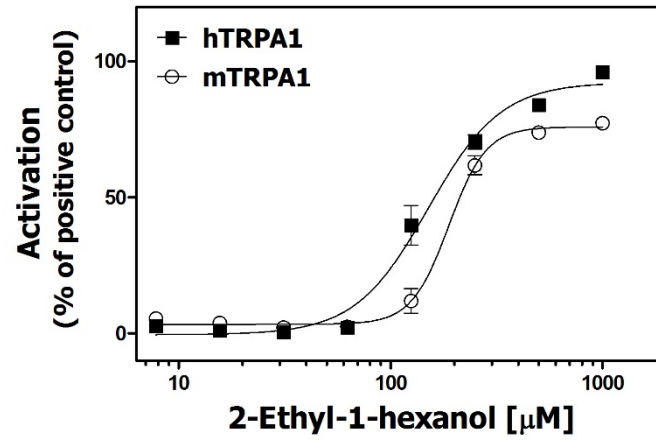


図3 2-Ethyl-1-hexanol および Texanol による TRPA1 活性化の種差

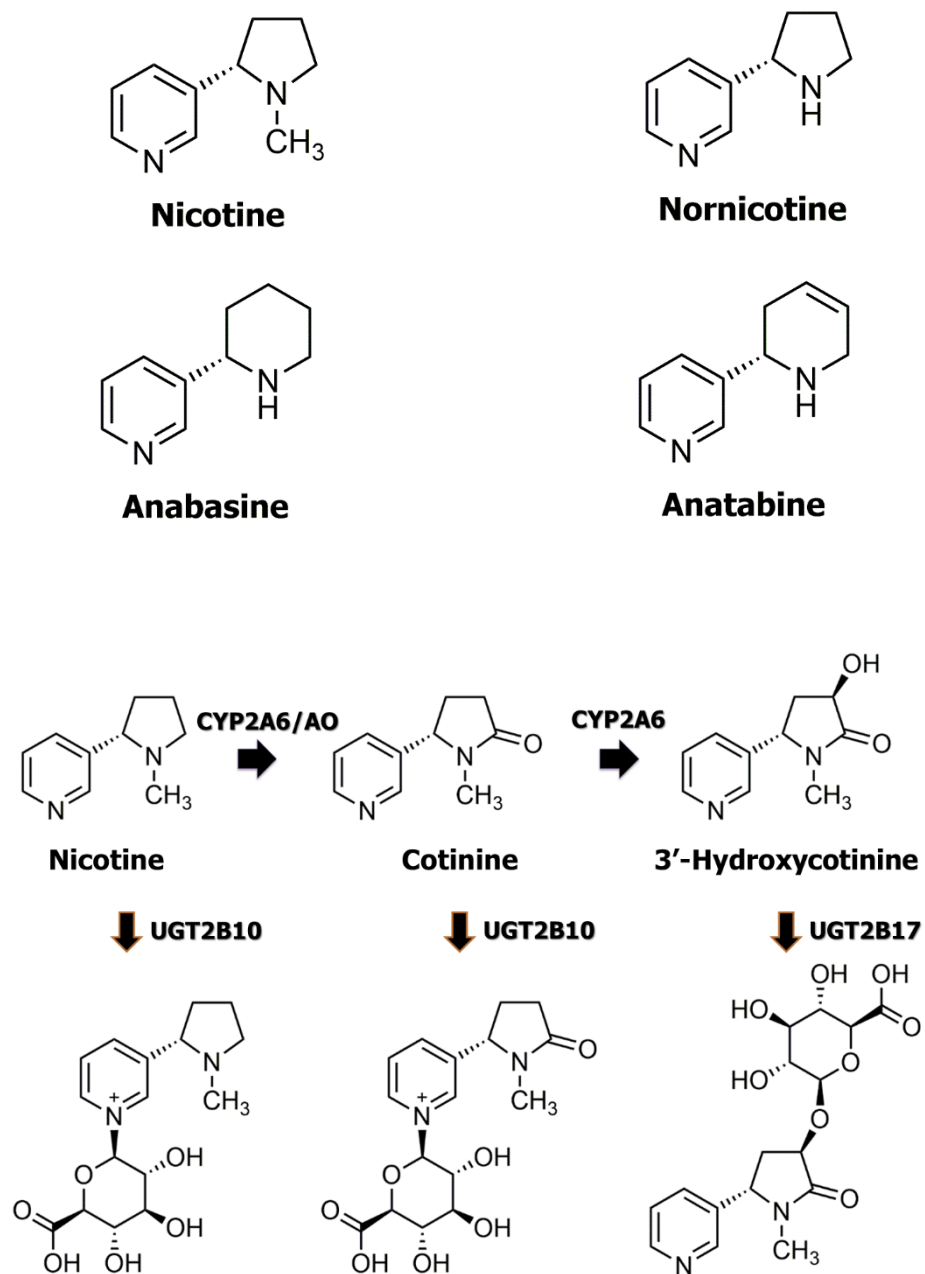


図4 本研究で評価したタバコアルカロイドとその代謝

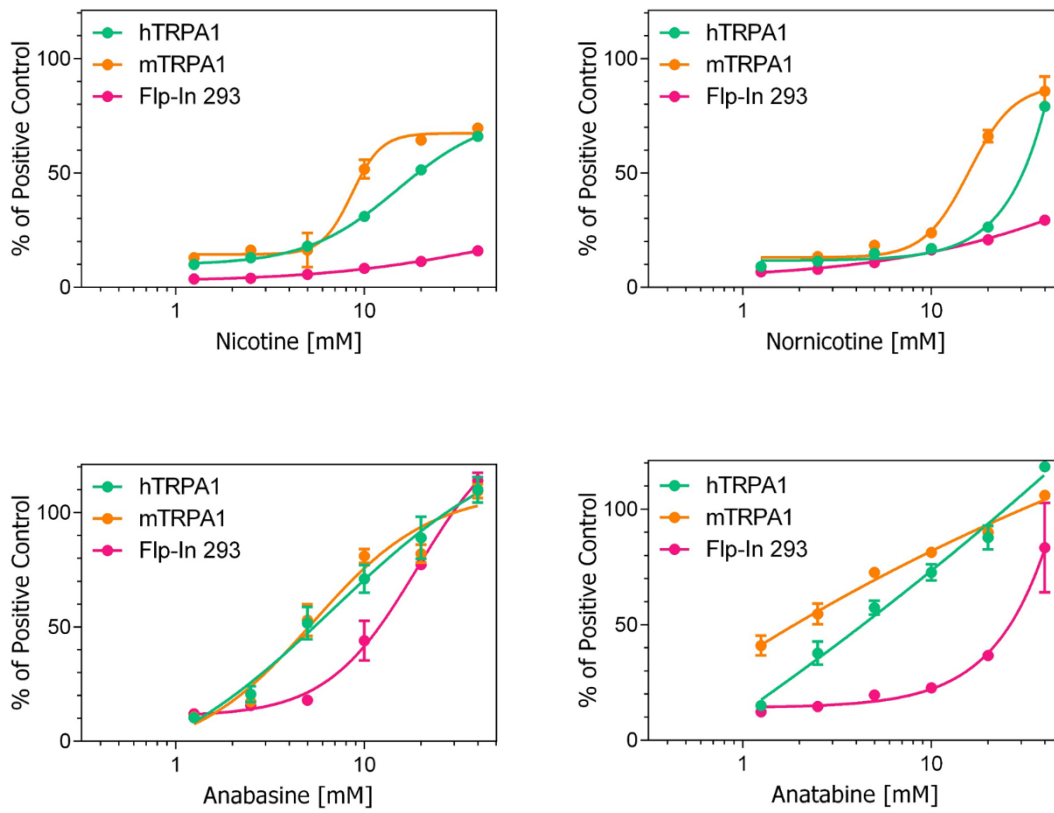


図5 タバコアルカロイドによる TRPA1 活性化の種差

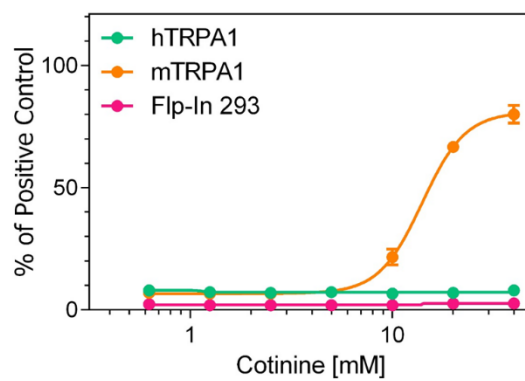


図6 ニコチン代謝物・コチニンによる TRPA1 活性化の種差

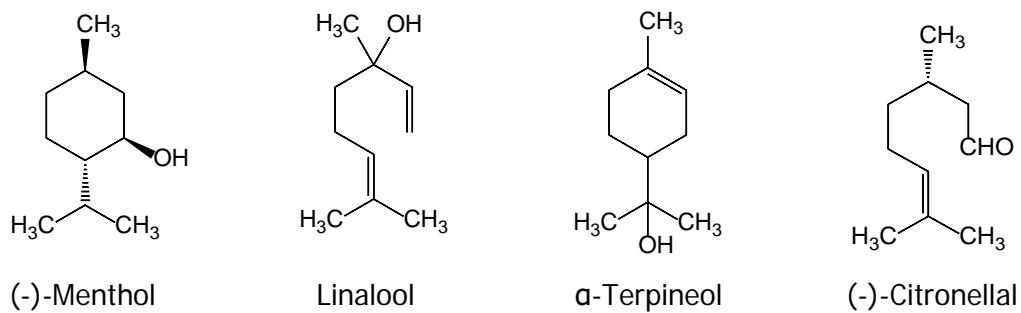


図7 本研究で評価したテルペン類の構造式

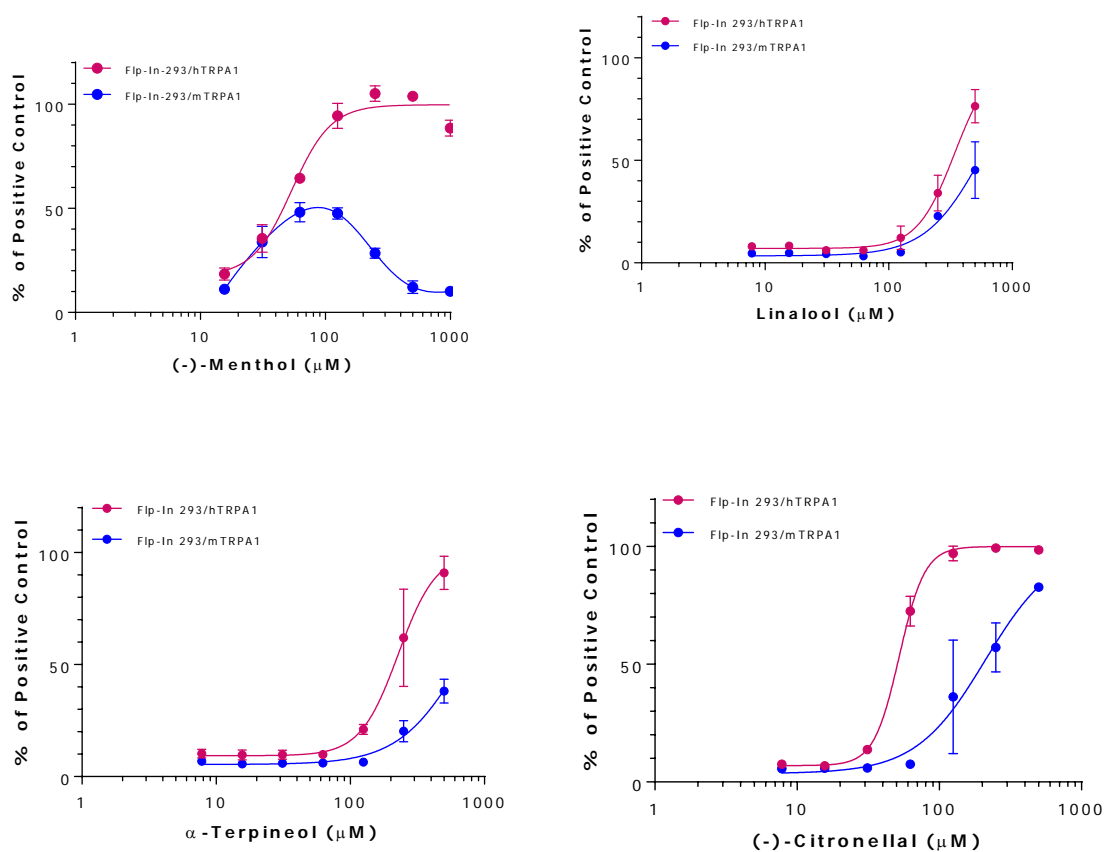


図8 テルペン類による TRPA1 活性化の種差

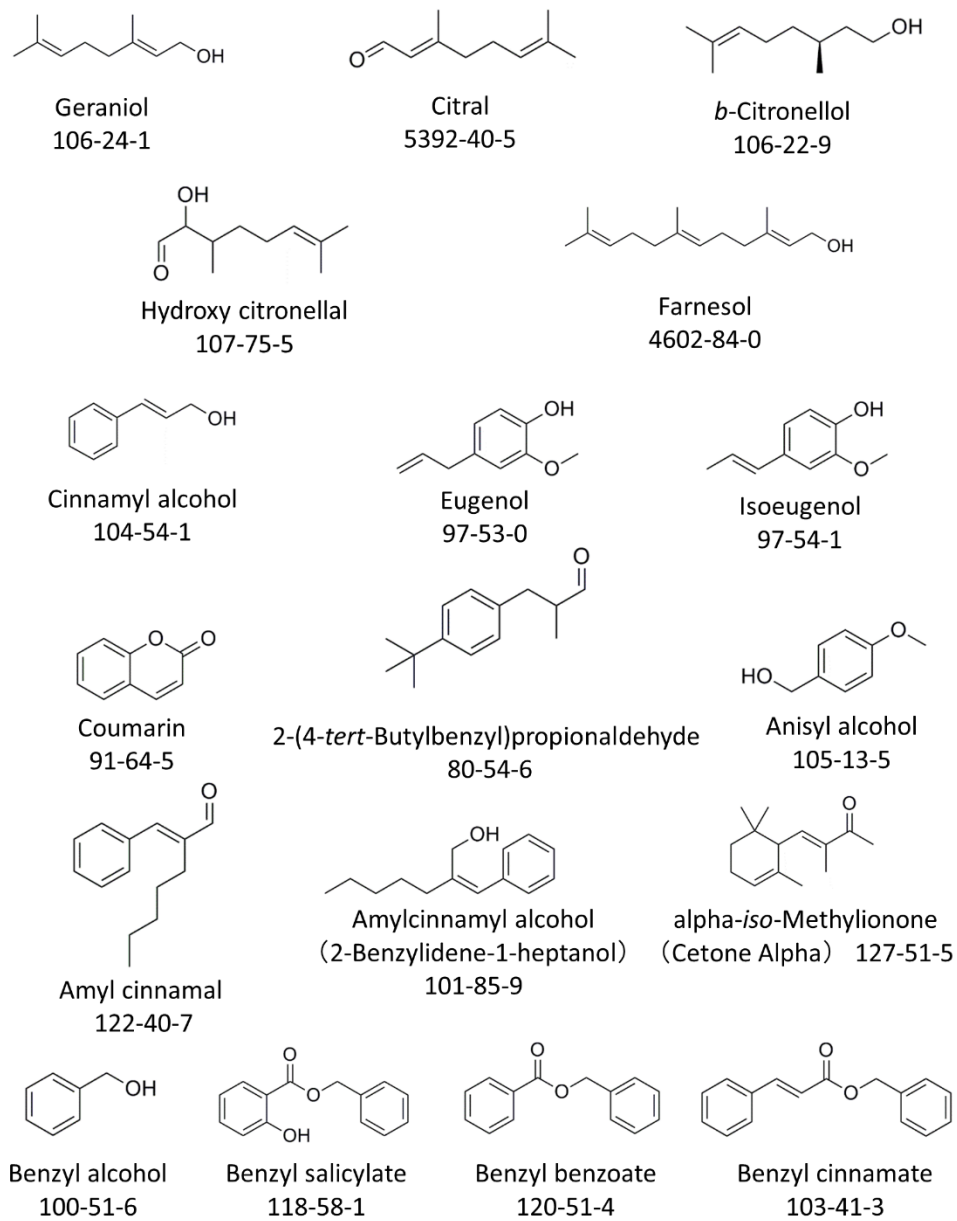


図9 本研究で評価した香料アレルゲン（数字は CAS No.）



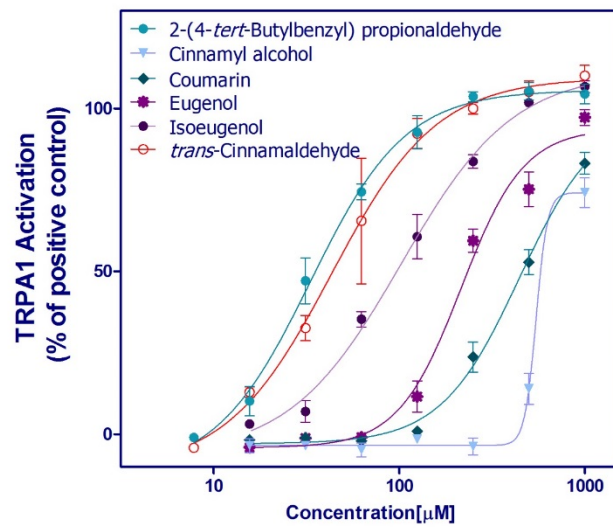
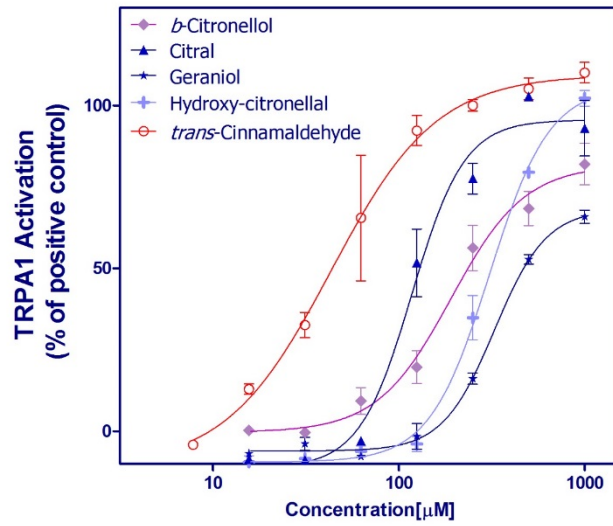


図 10 香料アレルゲンによるヒト TRPA1 活性化

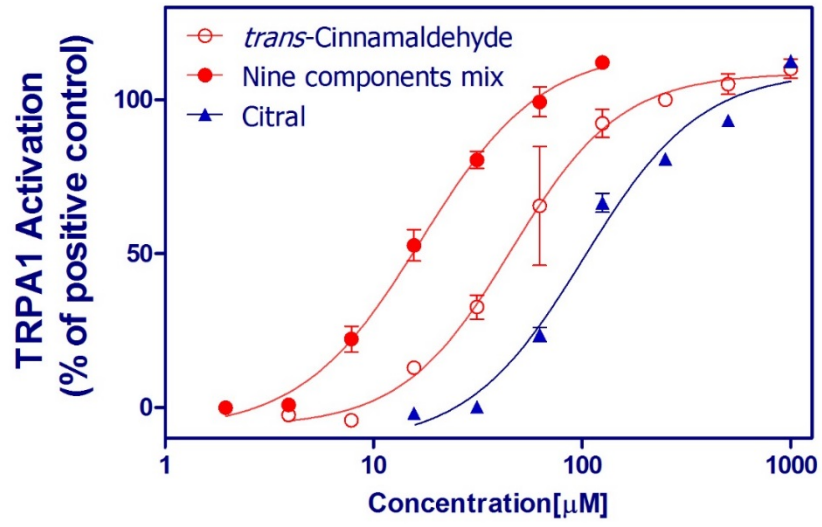


図 11 香料アレルゲン複合曝露によるヒト TRPA1 活性化の相乗効果

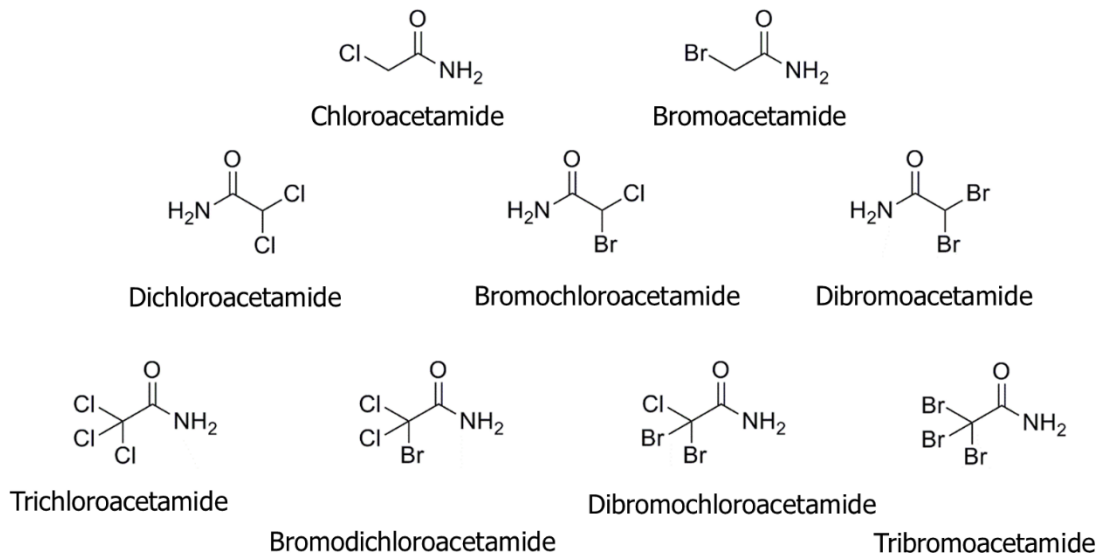


図 12 本研究で評価した消毒副生成物 ハアロアセトアミド

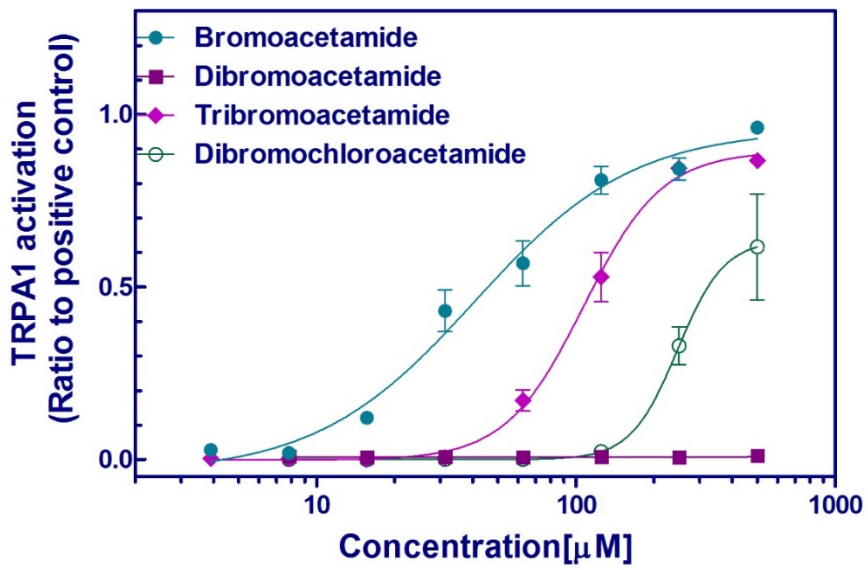
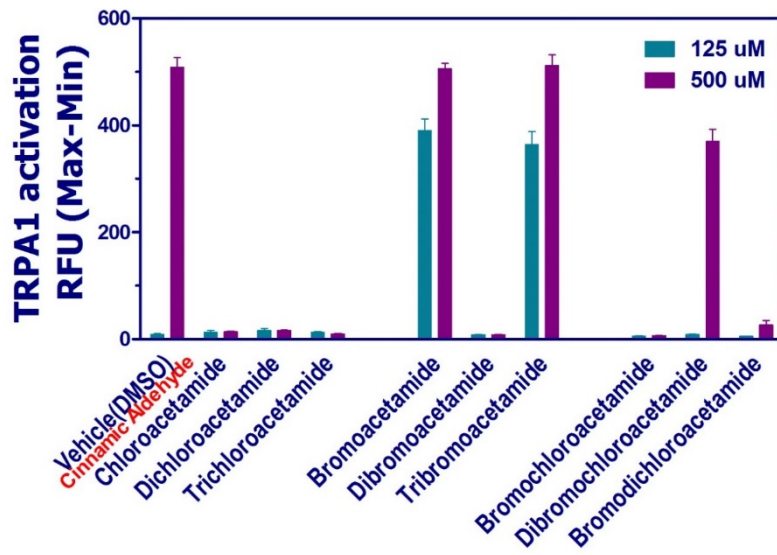


図 13 消毒副生成物・ハロアセトアミドによるヒト TRPA1 活性化