

厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究

気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集・不足データの補完

研究分担者 香川（田中） 聡子 横浜薬科大学薬学部 教授

研究要旨：本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される可能性のある化学物質の気道刺激性および皮膚刺激性に関する情報収集を実施した。今年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質、すなわち 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、Ethyl Acetate (CAS No: 141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene Glycol Methyl Ether (111-77-3)、Diethylene Glycol Ethyl Ether (111-90-0)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) を調査対象として、気道刺激性および皮膚刺激性等に関する情報を収集した。また、不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、気管及び肺における侵害刺激受容体 TRP チャンネルの発現個体差を評価した。

研究協力者：神野透人（名城大学薬学部）、  
三浦 伸彦（横浜薬科大学薬学部）

#### A. 研究目的

室内環境中の化学物質は、シックハウス症候群や喘息などの病因あるいは増悪因子となることから、厚生労働省では揮発性/準揮発性有機化合物 13 物質に室内濃度指針値を定めている。現在、それら物質についてはシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（シックハウス検討会）において指針値の見直しが行われ、さらに、それ以外の物質について新規に室内濃度指針値を策定する必要性の有無が議論されているところである。本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを目的として、化

学物質の有害性のうち気道刺激性および皮膚刺激性等に注目して情報収集を行った。

評価対象物質としては、初期曝露評価および初期リスク評価が実施され第 20 回 シックハウス検討会（平成 28 年 10 月 26 日開催）において審議され、詳細リスク評価を進めることが妥当であるとして示された 11 物質<sup>1)</sup> すなわち、2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7 ) 、 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4 ) 、 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、Ethyl Acetate (CAS No: 141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene Glycol Methyl Ether (111-77-3)、Diethylene Glycol Ethyl Ether (111-90-0 ) 、 Propylene Glycol

Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) とした。

## B. 研究方法

### B - I. 情報収集

#### B - I - 1. 情報源

以下のデータベースより情報を抽出した。

1. 政府による GHS ( Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類結果 ; 2019 年 7 月更新 , [http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs\\_download.html](http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_download.html)
2. 許容濃度等の勧告 (2019 年度) ; 2019 年 5 月 22 日 日本産業学会, 産業衛生学雑誌, 2019:61 (5) :170-202
3. TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values ( TLVs® ) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs®) 2019 ; アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 ( American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH)

#### B - I - 2. 政府による GHS 分類

GHS 国連文書は 2 年に 1 度改訂されており、GHS 関係省庁等連絡会議が翻訳して仮訳が作成され、原文へのリンクとともに厚生労働省や環境省等のウェブサイト公表されている。2020 年 2 月における最新版は、GHS 国連文書 改定 7 版 : 2017 年<sup>24)</sup> である。

GHS 分類関係者 (事業者など) が分類作業を正確かつ効率的に実施するための手引きとして、関係省庁によって GHS 分類ガイダンスが作成されている。事業者向けと政府向けに分かれている。政府向け GHS 分類ガイダンスの 2020 年 2 月における最新版 (平成 25 年度改訂版 (Ver.1.1) ; 平成 27 年 3 月)<sup>5)</sup> から、関連する事項の抜粋を以下に

示す。なお、定義に関しては国連 GHS (改定 4 版) が採用されている。

#### <皮膚腐食性/皮膚刺激性>

##### 【定義】

皮膚腐食性とは皮膚に対する不可逆的な損傷を生じさせることである。即ち被検物質の 4 時間以内の適用で、表皮を貫通して真皮に至る明らかに認められる壊死である。腐食反応は潰瘍、出血、出血性痂皮により、また 14 日間の観察での、皮膚脱色による変色、付着全域の脱毛、および瘢痕によって特徴づけられる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

皮膚刺激性とは、被検物質の 4 時間以内の適用で、皮膚に対する可逆的な損傷を生じさせることである。

##### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。分類 JIS による分類基準では、腐食性/刺激性の区分は、皮膚腐食性を区分 1、皮膚刺激性を区分 2 の 2 種類で分類し、そのうち皮膚腐食性は、曝露時間、観察期間で細分化される。

GHS における分類基準では、分類 JIS に加えて、区分 3 (軽度刺激性) を設定している。

#### <眼に対する重篤な損傷生又は眼刺激性>

##### 【定義】

眼に対する重篤な損傷生は、眼の表面に試験物質を付着させることによる、眼の組織損傷の生成、あるいは重篤な視力低下で、付着後 21 日以内に完全には治癒しないものをいう。眼刺激性は、眼の表面に試験物質を付着させることによる、眼の変化の生成で、付着後 21 日以内に完全に治癒するものをいう。

##### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。分類 JIS による分類基準では、眼に対する不可逆的な影響をおよぼす場合に眼刺激性物質区分 1、眼に対する影響が可逆的な場合に眼刺激性区分 2A（眼に対する刺激性作用、21 日間の観察期間内で完全に回復）、区分 2B（眼に対する軽度な刺激性、7 日間の観察期間内に完全に回復）に分類される。

GHS の分類基準では、分類 JIS と同様の区分を採用している。

<呼吸器感作性又は皮膚感作性>

#### 【定義】

呼吸器感作性物質とは、物質の吸入の後で気道過敏症を引き起こす物質である。皮膚感作性物質とは、物質との皮膚接触の後でアレルギー反応を引き起こす物質である。

本章では感作性に二つの段階を含んでいる。最初の段階はアレルゲンへの曝露による個人の特異的な免疫学的記憶の誘導（induction）である。次の段階は惹起（elicitation）、すなわち、感作された個人がアレルゲンに曝露することにより起こる細胞性あるいは抗体性のアレルギー反応である。

呼吸器感作性で、誘導から惹起段階へと続くパターンは一般に皮膚感作性でも同じである。皮膚感作性では、免疫システムが反応を学ぶ誘導段階を必要とする。続いて起こる曝露が視認できるような皮膚反応を惹起するのに十分であれば臨床症状となって現れる（惹起段階）。したがって、予見的試験は、まず誘導期があり、さらにそれへの反応が通常はパッチテストを含んだ標準化された惹起期によって測定されるパターンに従う。誘導反応を直接的に測定する局所のリンパ節試験は例外的である。ヒトでの皮膚感作性の証拠は普通診断学的パッチテストで評価される。

#### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。

呼吸器感作性に関する分類 JIS では、「化学物質は、細区分のためのデータが十分でない場合には、ヒトに対し当該物質が特異的な呼吸器過敏症を引き起こす証拠がある場合、又は、適切な動物試験より陽性結果が得られている場合に呼吸器感作性物質区分 1 に分類する」としている。

皮膚感作性に関する分類 JIS では、「化学物質は、細区分のためのデータが十分でない場合には、化学物質が相当な数のヒトに皮膚接触により過敏症を引き起こす証拠がある場合、又は適切な動物試験より陽性結果が得られている場合皮膚感作性物質区分 1 に分類する」としている。

呼吸器感作性および皮膚感作性いずれについても、「化学物質はデータが十分にある場合には、細区分 1A（強い呼吸器感作性物質/強い皮膚感作性物質）又は細区分 1B（他の呼吸器感作性物質/他の皮膚感作性物質）に細かく分類する」としている。

なお、GHS の分類基準では、分類 JIS と同様の区分を採用している。

<特定標的臓器毒性（単回曝露）>

#### 【定義】

本章の目的は、単回曝露で起こる特異的な非致死性の特定標的臓器毒性を生ずる物質を分類する方法を規定することである。可逆的と不可逆的、あるいは急性および遅発性かつ下記毒性に関する章において明確に扱われていない双方の機能を損ないうるすべての重大な健康への影響がこれに含まれる。

- (a) 急性致死/毒性
- (b) 皮膚腐食性/刺激性
- (c) 目に対する重篤な損傷性/眼刺激性
- (d) 皮膚および呼吸器感作性

- (e) 生殖細胞変異原性
- (f) 発がん性
- (g) 生殖毒性
- (h) 吸入毒性

この分類は、ある化学物質が特定標的臓器毒性物質であるかどうか、および、それに曝露したヒトに対して健康に有害な影響を及ぼす可能性が存在するかどうかを特定する。

#### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。分類 JIS では、下記の通り区分 1 から区分 3 が示されている。

区分 1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて単回曝露によってヒトに対して重大な毒性を示す可能性があるものとみなせる化学物質

区分 2: 実験動物を用いた試験の証拠に基づき単回曝露によってヒトの健康に有害である可能性があるものとみなせる化学物質

区分 3: 一時的な特定臓器への影響  
化学物質が上記に規定した区分 1 又は区分 2 に分類される基準に適合しない特定臓器への影響をもつ場合がある。これらは、曝露の後、短期間だけ、ヒトの機能に悪影響を及ぼし、構造又は機能に重大な変化を残すことなく合理的な期間において回復する影響である。この区分は、麻酔作用および気道刺激性を含む。

GHS における特定標的臓器毒性 (単回投与) 区分 3 「気道刺激性」の基準は以下の通りである。

- (a) 咳、痛み、息詰まり、呼吸困難等の症状で機能を阻害する (局所的な赤化、浮腫、かゆみあるいは痛みによって特徴付けられる) ものが気道刺激性に含

まれる。この評価は、主としてヒトのデータに基づくと認められている。

- (b) 主観的なヒトの観察は、明確な気道刺激性 (RTI) の客観的な測定により支持されうる。(例: 電気生理学的反応、鼻腔または気管支肺胞洗浄液での炎症に関する生物学的指標)

- (c) ヒトにおいて観察された症状は、他に見られない特有の反応または敏感な気道を持った個人においてのみ誘発された反応であることより、むしろ曝露された個体群において生じる典型的な症状でもあるべきである。「刺激性」という単なる漠然とした報告については、この用語は、この分類のエンドポイントの範囲外にある臭い、不愉快な味、くすぐったい感じや乾燥といった感覚を含む広範な感覚を表現するために一般に使用されるので除外すべきである。

- (d) 明確に気道刺激性を扱う検証された動物試験は現在存在しないが、有益な情報は、単回および反復吸入毒性試験から得ることができる。例えば、動物試験は、毒性の症候 (呼吸困難、鼻炎等) および可逆的な組織病理 (充血、浮腫、微少な炎症、肥厚した粘膜層) について有益な情報を提供することができ、上記で述べた特徴的な症候を反映しうる。このような動物実験は証拠の重み付けに使用できるであろう。

- (e) この特別な分類は、呼吸器系を含むより重篤な臓器への影響は観察されない場合にのみ生じるであろう。

GHS における特定標的臓器毒性 (単回投与) 区分 3 「麻酔作用」の判定基準は以下の通りである。

- (a) 眠気、うとうと感、敏捷性の減少、反射の消失、協調の欠如およびめまいといったヒトにおける麻酔作用を含む中

中枢神経系の抑制を含む。これらの影響は、ひどい頭痛または吐き気としても現れ、判断力低下、めまい、過敏症、倦怠感、記憶機能障害、知覚や協調の欠如、反応時間(の延長)や嗜眠に到ることもある。

- (b) 動物試験において観察される麻酔作用は、不活発、協調正向反射の欠如、立ち直り反射、昏睡、運動失調を含む。これらの影響が本質的に一時的なものでないならば、区分1 また2 に分類されることが考えられるべきである。

なお、GHS の分類基準では、分類 JIS と同様の区分を採用している。

#### <特定標的臓器毒性(反復曝露)>

##### 【定義】

この章の目的は、反復曝露によって起こる特異的な非致死性の特定標的臓器毒性を生ずる物質または混合物を分類する方法を規定することである。可逆的、不可逆的、あるいは急性または遅発性の機能を損なうすべての重大な健康への影響がこれに含まれる。

この分類は、ある化学物質が特定標的臓器毒性物質または混合物であるか、およびそれに曝露されるヒトに対して健康への悪影響を及ぼす可能性があるものかどうかを識別する。

##### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。分類 JIS では、下記の通り区分1 と区分2 が示されている。

区分1: ヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復曝露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質

区分2: 動物実験の証拠に基づき反復曝露によってヒトの健康に有害である可能

性があるとみなせる化学物質

なお、GHS の分類基準では、分類 JIS と同様の区分を採用している。

#### <吸引性呼吸器有害性>

##### 【定義】

この章の目的は、ヒトに吸引性呼吸器有害性をもつ物質または混合物を分類する方法を示すことである。

誤嚥とは、液体または固体の化学品が口または鼻腔から直接、または嘔吐によって間接的に、気管および下気道へ侵入することをいう。

吸引性呼吸器有害性は、誤嚥後に化学肺炎、種々の程度の肺損傷を引き起こす、あるいは死亡のような重篤な急性の作用を引き起こす。

誤嚥は、原因物質が喉頭咽頭部分の上気道と上部消化官の岐路部分に入り込むと同時になされる吸気により引き起こされる。

##### 【分類基準】

分類 JIS による分類基準と GHS による分類基準が示されている。分類 JIS では、ヒトへの吸引性呼吸器有害性があると知られている化学物質、又はヒトへの吸引性呼吸器有害性があるとみなされる化学物質を区分1 に分類している。

GHS 分類では、分類 JIS に加えて、区分2 (ヒトへの吸引性呼吸器有害性があると推測される化学物質) を設定している。

#### B - I - 3. 日本産業衛生学会による許容濃度等の勧告(2019年度)<sup>6)</sup>

日本産業衛生学会では、職場における環境要因による労働者の健康障害を予防するための手引きに用いられることを目的として、有害物質の許容濃度、生物学的許容値などの各許容基準を勧告している。関連する事項の抜粋を以下に示す。

### <化学物質の許容濃度>

#### 【定義】

許容濃度とは、労働者が1日8時間、週間40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。曝露時間が短い、あるいは労働強度が弱い場合でも、許容濃度を越える曝露は避けるべきである。なお、曝露濃度とは、呼吸保護具を装着していない状態で、労働者が作業中に吸入するであろう空気中の当該物質の濃度である。労働時間が、作業内容、作業場所、あるいは曝露の程度に従って、いくつかの部分に分割され、それぞれの部分における平均曝露濃度あるいはその推定値がわかっている場合には、それらに時間の重みをかけた平均値をもって、全体の平均曝露濃度あるいはその推定値とすることができる。

最大許容濃度とは、作業中のどの時間をとっても曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。一部の物質の許容濃度を最大許容濃度として勧告する理由は、その物質の毒性が、短時間で発現する刺激、中枢神経抑制等の生体影響を主とするためである。最大許容濃度を超える瞬間的な曝露があるかどうかを判断するための測定は、厳密には非常に困難である。実際には最大曝露濃度を含むと考えられる5分程度までの短時間の測定によって得られる最大の値を考えればよい。

### <生殖毒性分類>

【定義】生殖毒性とは、男女両性の生殖機能に対して有害な影響を及ぼす作用または次世代児に対して有害な影響を及ぼす作用とする。女性では妊孕性、妊娠、出産、授乳へ

の影響等、男性では、受精能への影響等とする。生殖器官に影響を示すものについては、上述の生殖機能への影響が懸念される場合に対象に含める。次世代児では、出生前曝露による、または、乳汁移行により授乳を介した曝露で生じる、胚・胎児の発生・発育への影響、催奇形性、乳児の発育への影響とし、離乳後の発育、行動、機能、性成熟、発がん、老化促進などへの影響が明確な場合にも、生殖毒性として考慮する。

生殖毒性物質として、以下の第1群、第2群、第3群に分類する。

第1群：ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質。

第2群：ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質。

第3群：ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質。

### <生物学的許容値>

#### 【定義】

労働の場において、有害因子に曝露している労働者の尿、血液等の生体試料中の当該有害物質濃度、その有害物の代謝物濃度、または、予防すべき影響の発生を予測・警告できるような影響の大きさを測定することを「生物学的モニタリング」という。「生物学的許容値」とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

B-I-4. アメリカ合衆国産業衛生専門官会議（American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; ACGIH）による許容濃度等の勧告（2019年度）<sup>7)</sup>

ACGI（American Conference of Governmental Industrial Hygienists：アメリカ合衆国産業衛生専門官会議）は、毎年3月～4月ごろに、化学物質の許容濃度値（Threshold Limit Values）および生物学的モ

ニタリングの指標（Biological Exposure Indices）を公表し頒布している。

#### <許容限界値>

物質ごとに許容限界値（Threshold Limited Values；TLVs）等を勧告している。

許容限界値（TLVs）は、通常1日8時間および1週間に40時間の労働時間に対する時間荷重平均濃度（Time-Weighted Average；TWA）（TLV-TWA）として、又は15分間の短時間曝露限界（Short-Term Exposure Limit；STEL）（TLV-STEL）として、又は、作業中の曝露のいかなる時でも超えてはならない濃度である上限値（天井値 Ceiling value）（TLV-C）として表示されている。

#### <発がん性等>

また、発がん性について、A1（ヒトに対して発がん性が確認された物質）、A2（に対して発がん性が疑われる物質）、A3（動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明）、A4（ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質）、A5（ヒトに対して発がん性物質として疑えない物質）の5段階のカテゴリーに分類している。

さらに、経皮膚浸入物質、感作性物質も示している。

一部の物質については、生物学的曝露指標（Biological Exposure Indices，BEI）が定められている。

#### B-II. 不足データの捕捉

気管及び肺における侵害刺激受容体 TRP チャンネルの発現個体差に関する研究

正常ヒト気道組織由来 Total RNA および正常ヒト肺組織由来 Total RNA（それぞれ 10 Donors）を BioChain 社より購入した。入手した Total RNA の提供者の情報として、気道組織については21歳から44歳の男性（平均年齢：36.9±11.2歳）、肺

組織については20歳から72歳の男性（平均年齢：40.8±19.1歳）であった。

High-Capacity RNA-to-cDNA Kit（Applied Biosystems；MultiScribe Reverse Transcriptase, random octamers, and oligo dT-16）を用いて Total RNA から cDNA を合成した。TRPA1, TRPV1, TRPM8 について、その mRNA 発現量を標的遺伝子検出用 FAM 標識 TaqMan MGB Probe と内在性コントロール遺伝子（ $\beta$ -actin:ACTB, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase：GAPDH）検出用 VIC 標識 TaqMan MGB Probe を用いる duplex real-time PCR 法により定量し、比較 Ct 法により解析した。なお、各遺伝子について、cDNA の希釈系列から検量線を作成し、直線性と増幅効率を確認した。

#### C 結果と考察

##### C-I. 情報収集

##### C-I-1. 対象物質

本年度の調査対象物質、すなわち初期曝露評価および初期リスク評価の終了した11物質の構造式を図1に示す。また、用途に関する情報<sup>8)</sup>を表1示す。

##### C-I-2. GHS 分類結果

本年度調査の対象とした11物質について、皮膚腐食性／刺激性、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、特定標的臓器毒性（単回曝露）、特定標的臓器毒性（反復曝露）、吸引性呼吸器有害性に関する分類結果を表2-1および表2-1に示す。なお、11物質中、前年度報告書作成時において未分類であった Diethylene Glycol Ethyl Ether については、2018年度に分類が実施された。

#### <皮膚腐食性／皮膚刺激性>

政府による GHS 分類の結果では、11物質中 2-Ethyl-1-hexanol（CAS No:104-76-7）の

み区分2に、それ以外はいずれも「区分外」に分類されている(表2-1)。

<眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) および 3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) が「区分2A(影響が可逆的な眼刺激性)」、区分2Aより軽度な可逆的な眼刺激性、即ち「区分2B」に 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2)、Diethylene Glycol Ethyl Ether (111-90-0)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) 計7物質が分類されている。2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) および 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0) は「区分外」に分類されている(表2-1)。

<呼吸器感作性>

11物質すべてが、「分類できない」と判定されている(表2-1)。

<皮膚感作性>

Ethyl Acetate (141-78-6)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene Glycol Methyl Ether (111-77-3)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6) が「区分外」、それ以外は「分類できない」と判定されている(表2-2)。

<特定標的臓器毒性(単回暴露)>

2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) は区分2(呼吸器)、区分3(麻酔作用)に分類されている。Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) が「区分3(気道

刺激性、麻酔作用)」、Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2) と Diethylene Glycol Methyl Ether (111-77-3) は「区分3(麻酔作用)」、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (CAS No:25265-77-4)、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (CAS No:6846-50-0)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3) は「分類できない」と判定されている(表2-2)。

<特定標的臓器毒性(反復暴露)>

Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) はヒトに対して重大な毒性をもつ化学物質、又は実験動物での試験の証拠に基づいて反復曝露によってヒトに対して重大な毒性をもつ可能性があるとみなせる化学物質「区分1(中枢神経系)」と判定されている。Propylene Glycol Monomethyl Ether (107-98-2) は「区分外」、Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、3-Methoxy-3-methylbutanol (56539-66-3)、Diethylene Glycol Methyl Ether (111-77-3)、Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate (108-65-6)、は「分類できない」と判定されている(表2-2)。

<吸引性呼吸器有害性>

11物質すべてが、「分類できない」と判定されている(表2-2)。

C-I-3. 日本産業衛生学会による評価結果  
<化学物質の許容濃度>

11物質のうち、許容濃度が勧告されているのは、2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7)、Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) の4物質で、それらの許容濃度は、Ethyl Acetate (200 ppm) > Butyl Acetate (100 ppm) > Methyl Isobutyl Ketone (50 ppm) > 2-Ethyl-1-hexanol (1 ppm) である(表3)。



#### <発がん性分類>

11 物質のうち Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) のみが分類されており、評価は 2B (第 2 群 B) である (表 3)。「第 2 群」はヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因である。「第 2 群 A」に分類されるのは、証拠が比較的十分な物質・要因で、疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分である。「第 2 群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない。または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

なお、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) による発がん性分類についても同様の評価で、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) のみが 2B に分類されている (2019 年 2 月 22 日現在) 9)。

#### <生殖毒性分類>

11 物質のうち 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7) のみ生殖毒性分類第 3 群と評価されている。

第 3 群の判定基準を以下に示す。ヒトや実験動物において限定的な証拠が示されているものを分類する。この群に分類されるのは、ヒトでの報告や動物実験等により生殖毒性が疑われる場合である。疫学研究等のヒトでの証拠や動物実験での証拠が第 1 群や第 2 群と判断するには不十分であるものの、生殖毒性を示唆する報告が存在する場合、この群への分類を考慮する。

#### <生物学的許容値>

11 物質のうち Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) のみに生物学的許容値が勧告されている。Methyl Isobutyl Ketone の生物学的許容値は、作業終了時に尿中 Methyl

Isobutyl Ketone 濃度として 1.7 mg/L である (表 3)。

#### C - I - 4. ACGIH による評価結果

11 物質のうち、1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間荷重平均許容濃度 (TWA-TLV) 許容濃度が勧告されているのは、Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) の 3 物質で、Ethyl Acetate (400 ppm) > Butyl Acetate (50 ppm) > Methyl Isobutyl Ketone (20 ppm) である。15 分間の短時間曝露限界 (STEL-TLV) が勧告されているのは、Butyl Acetate (123-66-4) と Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) の 2 物質で、Butyl Acetate (150 ppm) > Methyl Isobutyl Ketone (75 ppm) である (表 4)。Methyl Isobutyl Ketone の許容濃度が最も低いことから、対象とした 8 物質の中で Methyl Isobutyl Ketone の有害性が最も高いと考えられる。

許容濃度の評価根拠としては、Ethyl Acetate (141-78-6)、Butyl Acetate (123-66-4) とともに、上部呼吸器官ならびに眼への刺激性であり、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) では上部呼吸器官の刺激性、めまいおよび頭痛である (表 4)。

発がん性については Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) のみ分類されており、評価は A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明) である (表 4)。

生物学的曝露指標 (Biological Exposure Indices, BEI) が規定されているのは 8 物質中 Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) のみであり、作業終了時に尿中 Methyl Isobutyl Ketone の濃度として 1 mg/L と勧告されている。

#### C - II. 不足データの捕捉

気管及び肺における侵害刺激受容体 TRP チャンネルの発現個体差に関する研究

mRNA 発現レベルを中央値ならびに平均値で比較した結果、気管では(図 1)、TRPV1>TRPA1>TRPC4>>TRPM8、肺では、TRPV1>TRPA1>>TRPM8であった(図2)。なお、検量線の傾きから算出した増幅効率は、0.92~1.11であったことから、比較 Ct 法による定量結果は概ね実際の発現量比を表していると考えられる。

TRPA1 ならびに TRPV1 に関して、気管と肺組織で発現レベルを比較したところ、中央値、平均値および最大値いずれについても、肺よりも気管組織で高かった(図 1&2)。また、TRPV1 については、気管ならびに肺のいずれの組織においてもその発現個体差は数倍であったのに対して、TRPA1 に関しては、肺組織における mRNA 発現レベルは 40 倍以上、気管組織においては 100 倍以上の個体差が認められることが明らかになった(図 1&2)。

我々は、これまでに化学物質による気道刺激のメカニズムを解明する目的で、気道刺激性の *in vitro* 評価系としてこれらヒト TRP を安定的に発現する細胞株を樹立し、その活性化を評価してきた。その結果、さまざまな化学物質が TRPA1、TRPV1、TRPM8 を活性化すること、特に TRPA1 が多様な化学物質によって活性化されることを明かにした。シックハウス症候群の特徴の一つとして、発症や症状の程度には個人差が大きいことが指摘されているが、化学物質に対する感受性の個体差を説明する要因の一つとして、気管組織における TRPA1 が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

#### D. 結論

本研究では室内環境中から経気道・経皮的に曝露される化学物質の毒性情報を収集することを目的とする。本年度は、初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質について、毒性情報を収集し、昨年報告し

た情報を更新した。情報源として、我が国の GHS 分類情報 (JP-GHS)、日本産業衛生学会が勧告している許容濃度等の勧告 (2019 年度) およびアメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists : ACGIH) が公表している化学物質の許容濃度値 (Threshold Limit Values 2019) と生物学的モニタリングの指標 (Biological Exposure Indices 2019) を用いた。健康有害性の分類結果、許容濃度および発がん性の分類結果から判断すると、なかでも 2-Ethyl-1-hexanol (CAS No:104-76-7)、Methyl Isobutyl Ketone (108-10-1) の有害性が高いことが示唆された。

不足データの補完として、シックハウス症候群の特徴の一つであるヒト個体差の要因をあきらかにする目的で、気管及び肺における侵害刺激受容体 TRP チャネルの発現個体差を mRNA レベルで評価した。その結果、化学物質に対する感受性の個体差を説明する要因の一つとして、気管組織における TRPA1 が重要な役割を担っている可能性が考えられる。

#### E. 参考文献

1. 第 20 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 (平成 28 年 10 月 26 日開催) 資料 1 - 1 ; 室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質の初期曝露評価・初期リスク評価の結果について <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000141170.html>
2. GHS (Rev.7) (2017) , [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev07/07files\\_e0.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html)
3. 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) 改訂 7 版国際連合ニューヨーク ジュネーブ、2017 仮訳本編 [http://www.env.go.jp/chemi/chemi/ghs/attach/unece\\_ghs\\_rev07\\_ja.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/chemi/ghs/attach/unece_ghs_rev07_ja.pdf)
4. 化学品の分類および表示に関する世界

- 調和システム (GHS) 改訂 7 版国際連合  
 ニューヨーク ジュネーブ、2017 仮訳附  
 属 書 [http://www.env.go.jp/chemi/chemi/ghs/attach/unece\\_ghs\\_rev07a\\_ja.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/chemi/ghs/attach/unece_ghs_rev07a_ja.pdf)
5. 政府向け GHS 分類ガイダンス (平成 25 年度改訂版 (Ver.1.1)) 平成 27 年 3 月経済産業省、厚生労働省、環境省、消費者庁、消防庁、外務省、農林水産省、国土交通省 [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/int/files/ghs/h25ver1.1jgov.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/h25ver1.1jgov.pdf)
  6. 許容濃度等の勧告 (2019 年度), 2019 年 5 月 22 日, 日本産業衛生学会, 産業衛生学会誌, 資料 2019: 61 (5) : 170-202
  7. 2019 TLVs and BEIs Book, Threshold Limit Values (TLVs®) and Biological Exposure Indices (BEIs®), ISBN: 978-1-607261-06-3
  8. 2019 年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社, 2018 年 8 月 30 日, ISBN978-4-87326-702-9
  9. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
  10. 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受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
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
論文発表  
なし
- 学会発表
1. 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 百井夢子, 磯部隆史, 青木 明, 植田康次, 岡本誉士典, 越智定幸, 埴岡伸光, 神野透人: 室内環境化学物質による侵害刺激の相乗作用, 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018 年 7 月
  2. 香川 (田中) 聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村 仁, 千葉真弘, 大貫 文, 大泉詩織, 武内伸治, 磯部隆史, 大河原 晋, 越智定幸, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中 Dibutyl phthalate および Di (2ethylhexyl) phthalate 標準試験法の構築と妥当性評価, フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 佐世保, 2018 年 9 月
  3. 香川 (田中) 聡子, 長谷川達也, 武内伸治, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村 仁, 大貫 文, 磯部隆史, 越智定幸, 五十嵐良明, 大河原 晋, 埴岡伸光, 神野透人: ハウスダストを介した金属類の曝露に関する研究, メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月
  4. 香川 (田中) 聡子, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村 仁, 千葉真, 武内伸治, 大貫 文, 大泉詩織, 磯部隆史, 越智定幸, 大河原 晋, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人: 室内空气中フタル酸エステル類の固相吸着-溶媒抽出法を用いた GC/MS 標準試験法の確立: 平成 30 年室内環境学会学術大会, 東京, 2018 年 12 月
  5. 斎藤育江, 大貫 文, 酒井信夫, 遠藤 治, 杉田和俊, 外山尚紀, 鳥羽 陽, 中島大介, 星 純也, 河上強志, 田原麻衣子, 上村 仁, 千葉真弘, 大泉詩織, 磯部隆史, 大河原 晋, 五十嵐良明, 埴岡伸光, 神野透人, 香川 (田中) 聡子: 衛生試験法・注解 空気試験法 フタル酸ジ-n-

ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル，日本薬学会第 139 年会，千葉，  
2019 年 3 月

6. 外山尚紀，遠藤 治，斎藤育江，酒井信夫，杉田和俊，鳥羽 陽，中島大介，星純也，神野透人，香川（田中）聡子：衛生試験法・注解 空気試験法 アスベスト，日本薬学会第 139 年会，千葉，  
2019 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

図 1

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質中

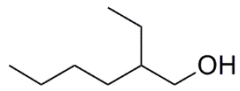
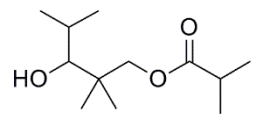
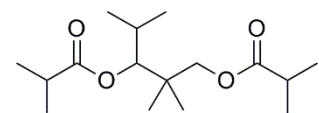
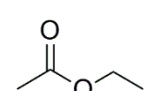
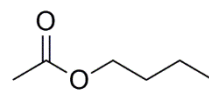
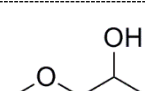
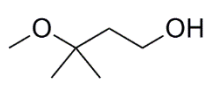
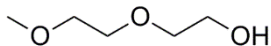
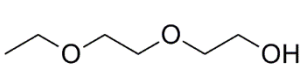
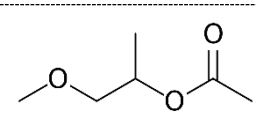
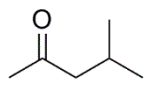
Chemicals	CAS No.	構造式
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	
Ethyl Acetate	141-78-6	
Butyl Acetate	123-86-4	
Propylene Glycol Monomethyl Ether	107-98-2	
3-Methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	
Diethylene Glycol Methyl Ether	111-77-3	
Diethylene Glycol Ethyl Ether	111-90-0	
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	108-65-6	
Methyl Isobutyl Ketone	108-10-1	

表 1

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する用途情報

Chemicals	CAS No.	物質名称	用途*
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	2-エチル-1-ヘキサノール	可塑剤・潤滑油・界面活性剤原料, 溶剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート	溶剤, 可塑剤, ラテックス・塗料・接着剤の造膜助剤
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート	塩化ビニル系可塑剤
Ethyl Acetate	141-78-6	酢酸エチル	溶剤, 有機合成原料
Butyl Acetate	123-86-4	酢酸ブチル	硝酸繊維素原料, 各種溶剤, 医薬抽出剤, 果実エッセンス, 香料
Propylene Glycol Monomethyl Ether	107-98-2	プロピレングリコールモノメチルエーテル	溶剤, 電子材料洗浄剤
3-Methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール	塗料・インキ・シンナー・染料溶剤, 洗浄剤, 可塑剤
Diethylene Glycol Methyl Ether	111-77-3	2-2 (メトキシエトキシ) エタノール	各種樹脂溶剤, 塗料溶剤, ブレーキ液
Diethylene Glycol Ethyl Ether	111-90-0	エチルジグリコール	ブレーキ液, 各種樹脂溶剤, 可塑剤原料
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	108-65-6	プロピレングリコールメチルエーテルアセタート	溶剤
Methyl Isobutyl Ketone	108-10-1	メチルイソブチルケトン	硝酸セルロースおよび合成樹脂製造溶剤, 溶剤

\*2019 年度版 新化学インデックス, 化学工業日報社

表 2-1

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (1)

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	平成 25 年度	区分 2	区分 2A	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol monoisobutyrate	25265-77-4	平成 29 年度	区分外	区分 2B	分類できない
2,2,4-Trimethyl- 1,3-pentanediol diisobutyrate	6846-50-0	平成 29 年度	区分外	区分外	分類できない
Ethyl Acetate	141-78-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Butyl Acetate	123-86-4	平成 26 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene Glycol Monomethyl Ether	107-98-2	平成 25 年度	区分外	区分 2B	分類できない
3-Methoxy-3- methylbutanol	56539-66-3	平成 24 年度	区分外	区分 2A	分類できない
Diethylene Glycol Methyl Ether	111-77-3	平成 20 年度	区分外	区分外	分類できない

表 2-1 (続き)

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (1)

Chemicals	CAS No.	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
		分類年度 最新	皮膚腐食性 ／刺激性	眼に対する重 篤な損傷性／ 眼刺激性	呼吸器感作性
Diethylene Glycol Ethyl Ether	111-90-0	平成 30 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	108-65-6	平成 21 年度	区分外	区分 2B	分類できない
Methyl Isobutyl Ketone	108-10-1	平成 27 年度	区分外	区分 2B	分類できない



表 2-2

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (2)

Chemicals	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器 毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	吸引性呼吸器有 害性
2-Ethyl-1-hexanol	分類できない	区分 2 (呼吸器)、区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
Ethyl Acetate	区分外	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Butyl Acetate	分類できない	区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)	分類できない	分類できない
Propylene Glycol Monomethyl Ether	分類できない	区分 3 (麻酔作用)	区分外	分類できない
3-Methoxy-3-methylbutanol	区分外	分類できない	分類できない	分類できない
Diethylene Glycol Methyl Ether	区分外	区分 3 (麻酔作用)	分類できない	分類できない

表 2-2 (続き)

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する GHS 分類結果 (2)

Chemicals	GHS 分類結果 (2020 年 2 月現在)			
	皮膚感作性	特定標的臓器 毒性 (単回暴露)	特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	吸引性呼吸器有 害性
Diethylene Glycol Ethyl Ether	分類できない	-	分類できない	分類できない
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	区分外-	区分 3 (麻酔作用、 気道刺激性)	分類できない	分類できない
Methyl Isobutyl Ketone	分類できない	区分 3 (気道刺激 性、麻酔作 用)	区分 1 (中枢神 経系)	分類できない

表 3

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する産業衛生学会による許容濃度等の勧告 2018 年度

Chemicals	許容濃度等の勧告（産業衛生学会） 2018 年度								
	提案 年度	許容濃度		経皮 吸収	発がん 性分類	感作性分類		生殖 毒性 分類	生物学的 許容値
		ppm	mg/m <sup>3</sup>			気道	皮膚		
2-Ethyl-1-hexanol	2016	1	5.3					3	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ethyl Acetate	1995	200	720	-	-	-	-	-	-
Butyl Acetate	1994	100	475	-	-	-	-	-	-
Propylene Glycol Monomethyl Ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene Glycol Methyl Ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene Glycol Ethyl Ether	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methyl Isobutyl Ketone	1984	50	200	-	2B	-	-	-	1.7 mg/L*

\*作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として

表 4

初期曝露評価および初期リスク評価の終了した 11 物質に関する ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) による許容限界値等の勧告 2019

Chemicals	許容限界値と生物学的曝露指標 2019 (ACGIH)				
	Documen- tation date	TWA-TLV <sup>1)</sup>	STEL- TLV <sup>2)</sup>	Notations	TLV Basis
2-Ethyl-1-hexanol	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate	-	-	-	-	-
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	-	-	-	-	-
Ethyl Acetate	1979	400 ppm	-	-	URT & eye irr <sup>3)</sup>
Butyl Acetate	2015	50 ppm	150 ppm	-	Eye & URT irr
Propylene Glycol Monomethyl Ether	-	-	-	-	-
3-Methoxy-3-methylbutanol	-	-	-	-	-
Diethylene Glycol Methyl Ether	-	-	-	-	-
Diethylene Glycol Ethyl Ether	-	-	-	-	-
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	-	-	-	-	-
Methyl Isobutyl Ketone	2009	20 ppm	75 ppm	A3 <sup>4)</sup> ;BEI <sup>5)</sup>	URT irr; dizziness; headache

<sup>1)</sup> TWA-TLV : Time-Weighted Average - Threshold Limit Value : 1 日 8 時間、1 週 40 時間の時間荷重平均許容限界値

<sup>2)</sup> STEL-TLV : Short Term Exposure Limite - Threshold Limit Value : 15 分間の短時間曝露限界値

<sup>3)</sup> URT & eye irr : Upper Respiratory Tract irritation & eye irritation : 上部呼吸器官&眼への刺激性

<sup>4)</sup> A3 : 発がん性分類 A3 (動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明)

<sup>5)</sup> BEI : Biological Exposure Indices 生物学的曝露指標, 作業終了時に尿中メチルイソブチルケトンの濃度として 1.0 mg/L

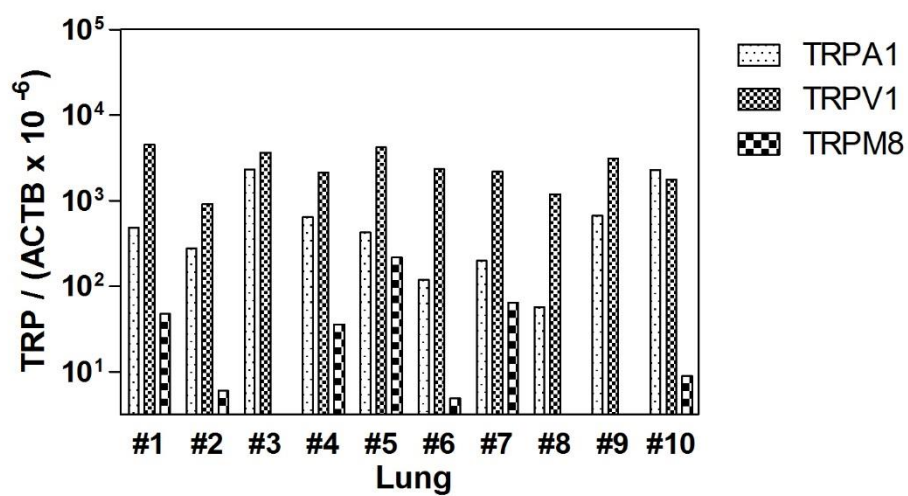
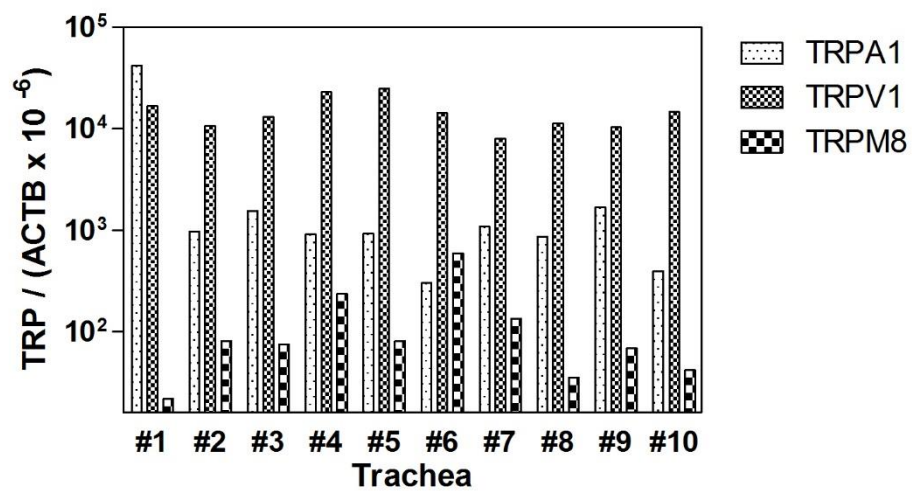


図1 ヒト気管組織における TRPA1, TRPV1 および TRPM8 mRNA の発現個体差

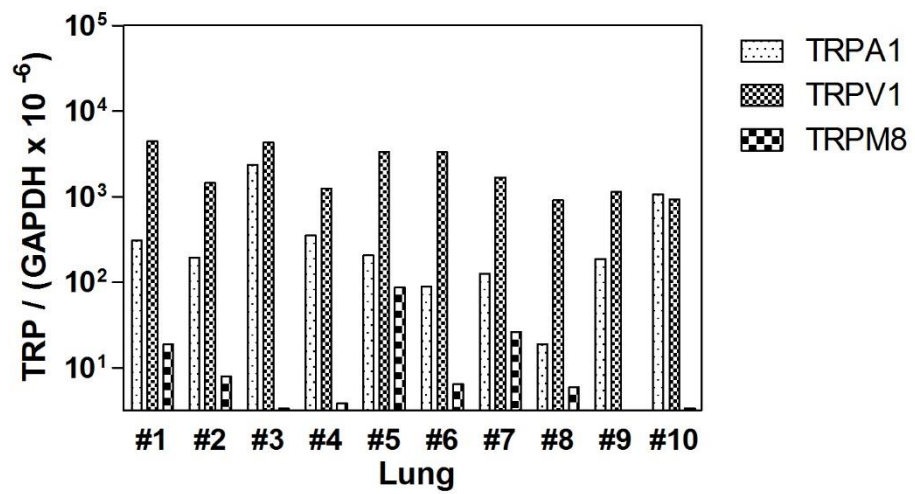
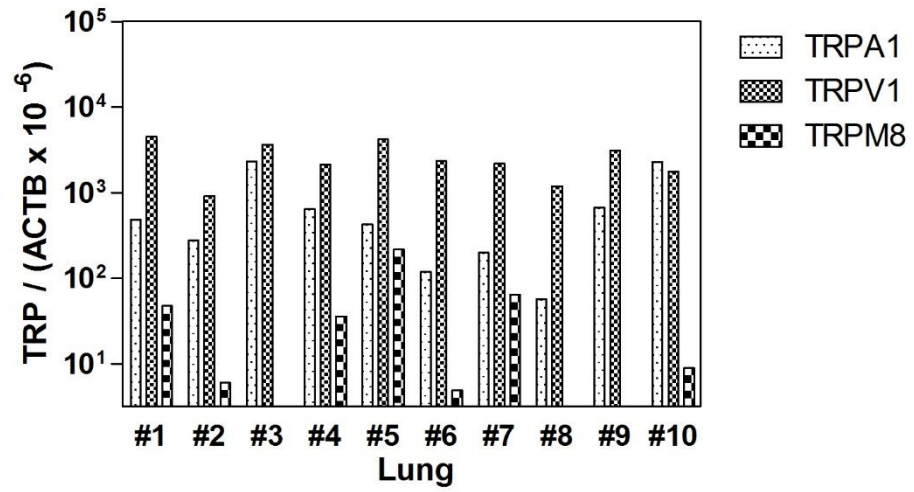


図2 ヒト肺組織における TRPA1, TRPV1 および TRPM8 mRNA の発現個体差