

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

吸収・分布・代謝・排泄に関する情報収集不足データの補完

研究分担者 埴岡 伸光 横浜薬科大学 教授

研究要旨

近年、室内濃度指針値策定 13 物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっているため、シックハウス検討会では、新たな化学物質の室内濃度指針値が検討されている。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主たる目的とする。今年度は、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うち、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールメチルエーテルおよびジエチレングリコールエチルエーテルについて体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)に関する主立った論文を調査した。その結果、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)は吸収部位、血中および組織のカルボキシエステラーゼにより速やかに PGME へと加水分解された後、プロピレングリコール、PGME の硫酸塩およびグルクロン酸抱合体へと代謝されることが報告されている。PGMEA にばく露されたラットの鼻粘膜で組織学的変化が見られるとの報告もあり、鼻粘膜における加水分解で生じた酢酸の関与が示唆されている。また、ジエチレングリコールメチルエーテル(DEGME)は皮膚から速やかに吸収されると考えられており、ガラス拡散セルを用いた実験によりヒト表皮膜への浸透速度は $0.206 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$ であることが明らかにされている。吸収された DEGME は、アルコールデヒドロゲナーゼとシトクロム P450 により、2-メキシエタノールおよびメキシ酢酸に代謝されることが報告されている。さらに、ジエチレングリコールエチルエーテル(DEGEE)は大部分が 24 時間以内にエトキシエトキシ酢酸及びジエチレングリコールとして尿中へ排泄され、未変化体の尿中排泄は僅かであった。DEGEE の代謝物であるジエチレングリコールの経口投与時の毒性として頭痛が報告されていることから、DEGEE は体内でジエチレングリコールに代謝され、シックハウス症候群の症状の一つである頭痛を引き起こしている可能性が示唆された。以上の実験動物およびヒトにおける PGMEA、DEGME および DEGEE の体内動態に関する情報は、室内濃度指針値の見直しに有用であると思われる。

A. 研究目的

厚生労働省は室内空気環境汚染化学物質のうち 13 種類の揮発性/準揮発性有機化学物質に対して室内濃度指針値を定めているが、近年では室内濃度指針値策定 13 物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっている。そのため、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、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質リストが提案され、それらのばく露評価・リスク評価が室内濃度指針値見直しスキームに基づいて進行中である。

室内濃度指針値の策定に際しては、室内における主要な発生源を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。

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主たる目的として、室内環境中の多種多様な消費者製品から放散される揮発性有機化合物のうち、全国規模での室内環境汚染物質の実態調査において高頻度または高濃度で検出された化合物について、体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄) に関する情報の収集を行った。

B. 研究方法

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うち、今年度はプロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールメチルエーテルおよびジエチレングリコールエチルエーテルについて、体内動態に

関係する主立った論文を調査した。

C. 結果と考察

C-1. 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)

PGMEA をラットに吸入ばく露させると、速やかに吸収され広範囲でプロピレングリコールモノメチルエーテル (PGME) へと加水分解されることが報告されていた。また ^{14}C ラベルした PGMEA をラットへ吸入ばく露させ、分布を調べた研究では、 ^{14}C は皮膚、肝臓、血液への分布がみられた。さらに、脂肪、腎臓、脳でも検出されたが、これらの部位での存在量は血液中よりも低かった (1)。PGMEA は吸収部位、血中および組織のカルボキシエステラーゼにより速やかに PGME へと加水分解された後、プロピレングリコール、PGME の硫酸塩およびグルクロン酸抱合体へと代謝されることが明らかにされており、プロピレングリコールはさらに代謝を受け CO_2 として排泄されると考えられている (2)。 ^{14}C ラベルした PGMEA をラットへ吸入ばく露させた研究から、48 時間以内に約 53% が CO_2 として排泄され、約 26% が尿中に排泄されることが示されている。PGMEA にばく露されたラットの鼻粘膜で組織学的変化が見られるとの報告もあり、鼻粘膜における加水分解で生じた酢酸の関与が示唆されている (1)。

C-2. ジエチレングリコールメチルエーテル (DEGME)

DEGME は皮膚から速やかに吸収されると考えられており、ガラス拡散セルを用いた実験によりヒト表皮膜への浸透速

度は 0.206 mg/cm²/hr であることが明らかにされている (3)。吸収された DEGME は、アルコールデヒドロゲナーゼとシトクロム P450 により、2-メトキシエタノールおよびメトキシ酢酸に代謝されることが報告されている (4)。また、DEGME は生殖毒性が報告されており、代謝物である 2-メトキシエタノールおよび 2-メトキシ酢酸の関与が示唆されている (5)。

C-3. ジエチレングリコールエチルエーテル (DEGEE)

ラットに DEGEE を単回経口投与した場合、血漿中濃度は 15 ～ 30 分後に最大値を示すことが報告されている。また、¹⁴C ラベルした DEGEE では、投与 168 時間後にほとんどの組織で ¹⁴C が検出され、特に下垂体、甲状腺、副腎、および骨髄では高濃度の ¹⁴C が検出されたことから、これらの臓器への選択的な分布が示唆されていた (6)。ラットにおいて DEGEE は、経口投与後、エトキシエトキシ酢酸 (83%) 及びジエチレングリコール (5.4%) へと代謝されることが明らかにされており、ラットでは投与した DEGEE の大部分が 24 時間以内にエトキシエトキシ酢酸及びジエチレングリコールとして尿中へ排泄され、未変化体の尿中排泄は僅かであった (6)。一方、ヒトでは、投与量の約 68% が 12 時間以内にエトキシエトキシ酢酸として尿中排泄されることが報告されている (7)。DEGEE の代謝物であるジエチレングリコールの経口投与時の毒性として頭痛が報告されていることから、DEGEE は体内でジエチレングリコールに代謝され、シックハウス症候群の症状の一つで

ある頭痛を引き起こしている可能性が示唆された (8)。

D. 結論

本研究では、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うち、PGMEA、DEGME および DEGEE について、体内動態に関する論文を調査した。その結果、実験動物およびヒトにおけるこれらの化合物の体内動態に関して、室内濃度指針値の見直しに必要と思われる情報が得られた。

E. 参考文献

- 1) Miller RR, Hermann EA, Young JT, Calhoun LL, Kastl PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75(3): 521–30.
- 2) Domoradzki J Y, Brzak K A, Thornton C M. Hydrolysis Kinetics of Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate in Rats in Vivo and in Rat and Human Tissues in Vitro. *Toxicological Sciences* 2003; 75: 31–39.
- 3) McDougal J N, Pollard D L, Weisman W, Garrett C M, Miller T E. Assessment of Skin Absorption and Penetration of JP-8 Jet Fuel and Its Components. *Toxicological sciences*. 2000; 55: 247–255.
- 4) Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology*. 1990; 62: 265–274.

- 5) Scofield E H, Henderson W M, Funk A B, Anderson G L, Smith M A. Diethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monomethyl ether and the metabolite, 2-methoxyacetic acid affect in vitro chondrogenesis. *Reproductive Toxicology*. 2006; 22: 718–724.
- 6) Sullivan Jr. D W, Gad S C, Julien M. A review of the nonclinical safety of Transcutol[®], a highly purified form of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) used as a pharmaceutical excipient. *Food and Chemical Toxicology*. 2014; 72: 40–50.
- 7) Kamerling, J P, Duran M, Bruinvis L, Ketting D, Wadman S K, de Groot C J, Hommes F A. (2-Ethoxyethoxy)acetic acid: an unusual compound found in the gas chromatographic analysis of urinary organic acids. *Clin. Chim. Acta*. 1977; 77: 397–405.
- 8) Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic γ -glutamyl transpeptidase. *Toxicology*. 1992; 76: 49–57.
- F. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 論文発表
- 1) Hanioka N, Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Hydrolysis of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans, monkeys, dogs, rats, and mice: An in vitro analysis using liver and intestinal microsomes. *Toxicology in Vitro* 2019; 54: 237–242.
2. 学会発表
- 1) 磯部 隆史, 大河原 晋, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡伸光: ヒトの肝臓、小腸および肺における 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラートの加水分解反応: ミクロゾーム画分を用いる in vitro 解析, フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー, 京都, 2019年8月31-9月1日
- 2) 奥村 紗希, 磯部 隆史, 笠松 碧, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 埴岡 伸光: ヒトの肝臓、小腸および肺のミクロゾームによる 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラートの加水分解反応, 第5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, 東京, 2019年9月14日
- 3) 門松 隆夫, 大河原 晋, 磯部 隆史, 香川(田中) 聡子, 金谷 貴行, 羽田 紀康, 大塚 功, 埴岡 伸光: *Hirsutiella rhossiliensis* 糖脂質合成類縁体による THP-1 細胞の LPS 誘導性炎症メディエーター産生の抑制, 日本薬学会第 140 年会, 京都, 2020年3月25-28日
- 4) 藤崎 那菜, 柳田 邦臣, 磯部 隆史, 大河原 晋, 越智 定幸, 小藤 恭子, 村田 慶史, 埴岡 伸光: 河川における汚染化学物質の吸着除去を目指した高分子ゲルビーズの開発, 日本薬学会第 140 年会, 京都, 2020年3月25-28日
- 5) 奥村 紗希, 磯部 隆史, 大河原 晋, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡 伸

光: ヒト肺マイクロゾームにおける吸入	なし
ステロイド薬の加水分解反応に対する	2. 実用新案登録
2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール	なし
ジイソブチラートの影響, 日本薬学会	3. その他
第 140 年会, 京都, 2020 年 3 月 25-28 日	なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得