

令和2年度 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、可塑剤を主な発生源とする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(TPDI)、および2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチラート(TPMI)について、薬物代謝酵素との相互作用を*in vitro*系で検討した。我が国では、超高齢化社会に突入し、生活習慣病患者の増加が問題となっていることから、降圧薬など生活習慣病治療薬との相互作用が重要と考え、これらの化合物による降圧薬エナラプリルの代謝過程への影響を、ヒト肝ミクロゾーム(HLM)を用いた反応系で調査した。その結果、HLMにおけるTPDIおよびエナラプリル加水分解活性に対する阻害様式は、いずれも混合的であり、 K_i 値はそれぞれ $297 \pm 27 \mu\text{M}$ および $556 \pm 30 \mu\text{M}$ であった。これらの結果より、TPDIおよびTPMIは、肝薬物代謝酵素に基づく相互作用を引き起こし、降圧薬などの治療効果に影響をおよぼす可能性のあることが示唆された。

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、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、可塑剤を主な発生源とする 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 (TPDI)、およびその代謝物である 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 (TPMI) について、薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* 系で検討した。

HLMによるエナラプリルの加水分解活性は、エナラプリル (200-4000 μM)、HLM (0.5 mg protein/mL) を含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) の反応液 (200 μL) を 37°C で 60 分間インキュベートし、生成したエナラプリラートを HPLC で定量することにより測定した。阻害試験では、TPDI あるいは 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 (TPMI) を反応系に添加し、生成したエナラプリラートを同様に定量した。

C. 結果と考察

HLMによるエナラプリルの加水分解反応は、Michaelis-Menten のモデルに従う速度論的プロファイル (K_m : 1357 \pm 47 μM ;

V_{max} : 9.73 \pm 0.14 nmol/min/mg protein) を示した。HLMにおける TPDI および TPMI のエナラプリル加水分解活性に対する阻害様式は、いずれも混合的であり、 IC_{50} 値はそれぞれ 531 \pm 93 μM および 820 \pm 63.1 μM であった。また、 K_i 値はそれぞれ 297 \pm 27 μM および 556 \pm 30 μM であった (Fig. 1)。これらの結果より、TPDI および TPMI は、エナラプリルと肝薬物代謝酵素に基づく相互作用を引き起こし、降圧薬の治療効果に影響をおよぼす可能性のあることが示唆された。

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、TPDI および TPMI について、薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* 系で検討した。その結果、TPDI および TPMI は薬物代謝酵素の活性を阻害し、薬物による治療効果へ影響をおよぼす可能性が示唆された。

E. 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, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ohkawara S. *In vitro* glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.* 2020; 13: 1-5.
- 1) Hanioka N*, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans,

monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 2020; 50: 906-912.

2. 学会発表

- 1) 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人: フェルラ酸類による TRPA1 活性化の種差に関する研究, 第 47 回 日本毒性学会 学術年会 Web 開催, 2020 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- 2) 近藤 彩乃, 秋山 希, 長 奈都美, 三浦 伸彦, 河村 伊久雄, 森 葉子, 永井 萌子, 磯部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差, 第 47 回 日本毒性学会 学術年会 Web 開催, 2020 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- 3) 長 奈都美, 近藤 綾乃, 秋山 希, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川 (田中) 聡子: ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, Web 開催, 2019 年 9 月 4-5 日
- 4) 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人: フェルラ酸メチルによる TRPA1 活性化の種差に関する研究, 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021 年 3 月 26-29 日

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

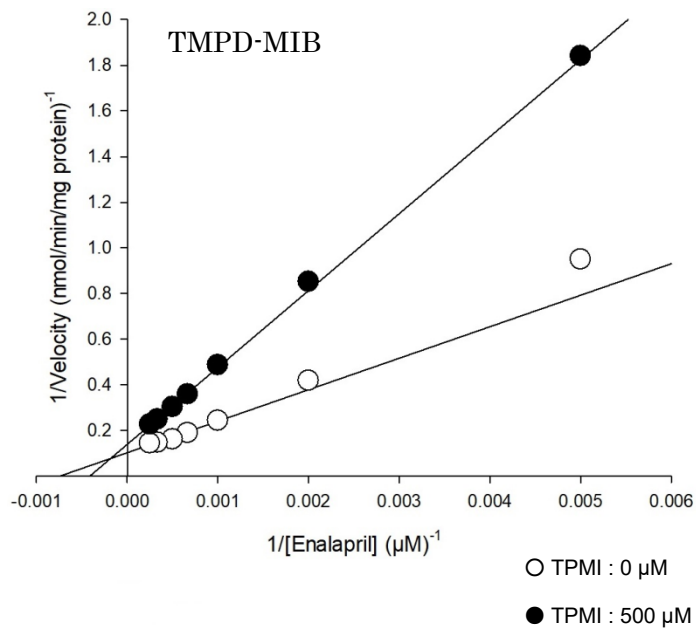
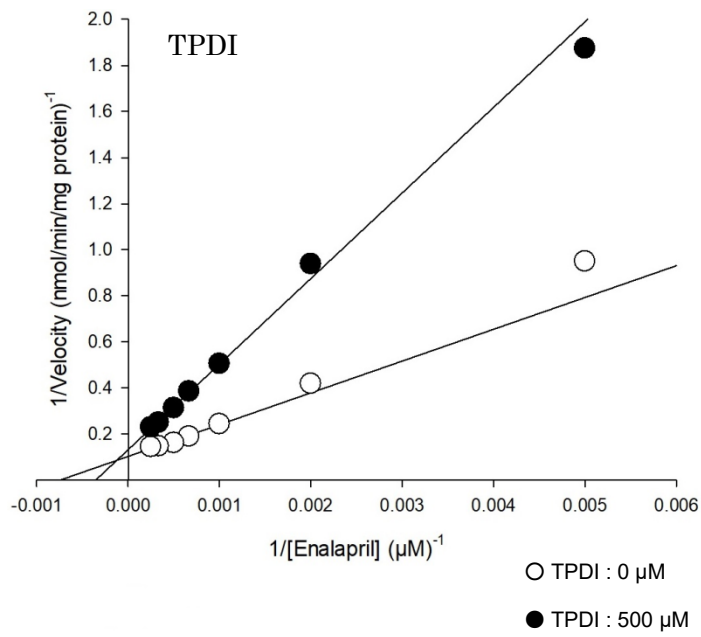


Fig. 1 TPDI および TPMI による HLM のエナラプリル加水分解活性阻害の速度論的解析