

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）
総合研究報告書

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

室内空気中総揮発性有機化合物 (TVOC) 試験法の開発：

研究分担者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

研究要旨: 室内空気中の総揮発性有機化合物 (TVOC) 標準試験法を策定する際に試料採取条件等を決定する上で必要となる情報、ならびに家庭用品等からの TVOC 放散速度を基に室内空気質への寄与 (率) を定量的に評価する際に有効な情報として、平成 30 年度の研究では、実際の居室から単位時間あたりに放散する TVOC 量の評価方法について検討を行った。愛知県内の 20 家屋において、「室内空気中化学物質の測定マニュアル」の新築住宅における採取法にしたがって室内空気を採取し、加熱脱離-GC/MS で TVOC を測定した。換気回数は、一過性に負荷した CO₂ の減衰を基に、Seidel の式を用いて算出した。これらの実測値から、 $ETVOC = n \times TVOC \times V$ (ETVOC: TVOC 放散速度 [$\mu\text{g}/\text{h}$]、TVOC: TVOC 濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、N: 換気回数 [回/h]) として求めた各居室の「TVOC 放散速度」は 546~76200 $\mu\text{g}/\text{h}$ の範囲で、平均値は 6790 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、中央値は 2890 $\mu\text{g}/\text{h}$ であり、最大値と最小値には 140 倍の差異が存在した。本研究で確立した評価方法を用いて、今後、居室の「TVOC 放散速度」と製品等の「TVOC 放散速度」を直接比較することにより、室内空気中の VOC について効果的な低減策にかかる議論が加速化するものと期待される。

令和元年度の研究では、加水分解によって 2-Ethyl-1-hexanol を生成する可能性のあるエステル類 5 化合物について、2 種類の科学計算ソフトウェア、すなわち EPI Suite/HYDROWIN および SPARC を用いて加水分解性の予測を行った。また、ガストリッピング法と加熱脱離-GC/MS 法を組み合わせ、実験的に加水分解性を評価する方法を考案し、予備的に加水分解速度を測定した。その結果、Bis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate については、科学計算による予測値と実験的に求めた加水分解性の間に比較的良好な相関が認められた。

最終年度である令和 2 年度の研究では、従来法よりも内径が小さく、かつ短いキャピラリーカラム (30 m x 0.25 mm i.d.) を用いて、加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による TVOC の迅速分析法について検討を行った。また、併せて、室内濃度指針値が設けられているフタル酸エステル類 2 物質と TVOC の同時分析についても検討を行った。その結果、個別 VOC の同定能を損なうことなく TVOC を 15 min で、SVOC に分類される 2 種類のフタル酸エステル類を加えても 25 min 以内 (ただし TD による前処理時間を除く) で測定可能な、迅速一斉分析法を確立した。本法によって室内空気中の SVOC 領域の化合物についても TVOC と同様の手法で同時に測定することが可能となり、室内空気質のより広範な評価に活用できるものと考えられる。

研究協力者:酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)、河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)、田原 麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)、香川(田中) 聡子 (横浜薬科大学)、岡本 誉士典 (名城大学薬学部)、青木 明 (名城大学薬学部)、森 葉子 (名城大学薬学部)、内藤 光梨 (名城大学薬学部)、

A. 目的

室内空気中の化学物質はシックハウス症候群をはじめとする疾病の原因となるおそれがあることから、厚生労働省では揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compound, VOC) および準揮発性有機化合物 (Semi-volatile Organic Compound, SVOC) 13 物質に室内濃度指針値を設定し、健全な室内空気質を維持するための指標として提示している。また、室内空気質を総体として評価するための指標として、総揮発性有機化合物 (Total VOC, TVOC) に暫定目標値 $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が定められている。

平成 25 (2012) 年 9 月 28 日に開催された第 11 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会において、1) 平成 14 (2002) 年 1 月に最後の 2 物質 (Acetaldehyde および Fenobucarb) に室内濃度指針値が設定されてから約 10 年が経過し、代替物質による問題等が新たに指摘されていること、2) VOC の他に、SVOC や細菌由来の VOC 類 (MVOC) 等、新たな視点での指摘があること、3) WHO (Guidelines for indoor air quality: selected pollutants) の動向と整合を図る必要があること、などから、各種の最新の知見に基づき、室内濃度指針値の設定等の対策について検討が行われることとなった。

その後、12 回の検討会を経て、平成 31 (2019) 年 1 月 17 日に、「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 中間報告書 - 第 23 回までのまとめ」が発出され、Xylene、Di-n-butyl phthalate および Di-2-ethylhexyl phthalate の 3 物質の室内濃度指針値がそれぞれ

200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に改定された。さらに、2-Ethyl-1-hexanol、2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate および 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate の 3 物質については、パブリックコメント等の意見を踏まえ、ヒトへの安全性に係る情報や代替物の情報等を引き続き集積し、国際動向も踏まえながら、指針値について再検討すること、Ethylbenzene については、海外のリスク評価の状況等を踏まえて指針値改定案を再検討することとなった。

室内濃度指針値にかかる上記のような流れを受けて、厚生労働行政推進調査事業費「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 (研究代表者 酒井信夫) では、「標準試験法の策定」および「リスク評価方法の開発」の両面から研究が進められている。本分担研究課題では、TVOC 標準試験法を策定する際に試料採取条件等を決定する上で必要となる情報、ならびに家庭用品等からの TVOC 放散速度を基に室内空気質への寄与 (率) を定量的に評価するために必要な情報を収集することを目的とする。

平成 30 年度においては、居室からの単位時間あたりの TVOC 放散量の評価方法について検討を行った。

令和元年度においては、室内環境における化学反応によって非意図的な生成物を生じ、それが室内空気汚染の原因となるおそれを予め予測し、対応策を講じるための方法論を提示することを最終的な目標として、エステル類の加水分解によって生じる 2-Ethyl-1-hexanol の予測方法について検討を行った。

最終年度の令和 2 年度においては、VOC および SVOC の包括的な分析法の確立を主眼として、TD-GC/MS による TVOC 試験法の迅速化、ならびにフタル酸エステル類との同時分析の可能性について検討を行った。

B. 実験方法

<室内空气中 TVOC 試験法の開発>

B.1 室内空気のスAMPLING

2018年12月～2019年3月に、愛知県内の20軒の家屋を対象に調査を実施した。室内空気のスAMPLINGは、「室内空气中化学物質の測定マニュアル」(厚生労働省)の新築住宅における採取法にしたがって実施した。あらかじめ30分以上換気した調査対象居室を5時間以上密閉したのちに、GSP-300FT-2ポンプ(GASTEC社)を用いて、不活性処理ステンレス製 Tenax TA 吸着管(CAMSCO社)に100 mL/minの流速で28分間室内空気を吸引した(採取量2.8 L)。同時に屋外の空気も採取した。居室の気積はレーザー距離計を用いて測定した3辺の長さから概算した。

B.2 換気回数の測定

調査対象の居室を密閉したのちに、ドライアイスを用いてCO₂濃度が約3000 ppmとなるまで、一過性にCO₂を負荷した。その後、無人の居室内のCO₂濃度の減衰をTR-76Ui(T&D社)を用いて記録した。観察されたCO₂濃度の経時変化を基に、Seidelの式を用いて換気回数(回/hr)を算出した。非線形回帰による曲線のフィッティングにはGraph-Pad Prism(version 6)を使用した。

B.3 加熱脱離-GC/MSによるTVOCの測定

加熱脱離-GC/MSによるTVOCの測定にはTD-20およびGCMS-TQ8030(島津製作所)を用いた。主要な測定条件をTable 1に示した。TVOC濃度はn-Hexaneからn-Hexadecaneの保持時間の範囲で検出されたVOCのピーク面積の総和をToluene濃度に換算して算出した。

Table 1

加熱脱離-GC/MSによるTVOC測定条件

[Thermal Desorption]	
Desorption:	300°C, 8 min, 50 mL He/min
Cold Trap:	-20°C
Trap Desorption:	280°C, 5 min
Line Temp.:	250°C
Valve Temp.:	250°C
[GC]	
Column:	SH-Rtx-1 (0.32 mm i.d. × 60 m, 1 μm)
Carrier Gas:	He, 40 cm/sec
Injection Method:	Split (Split Ratio: 1:10)
Oven Temp.:	40°C - (5°C/min) - 280°C (4 min)
[MS]	
Interface Temp.:	250°C
Ion Source Temp.:	200°C
Scan Range:	m/z 40 - 450
Scan Rate:	5 Hz

<2-Ethyl-1-hexanol 含有エステルの加水分解性評価に関する研究>

B-4 対象化合物

本研究では、アルコールとして2-Ethyl-1-hexanolを含むエステル類として、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Adipate (CAS RN: 103-23-1, SMILES: O=C(CCCCC(OCC(CC)CCCC)=O)OCC(CC)CCCC)、Tris(2-ethyl-1-hexyl) Phosphate (CAS RN: 78-42-2, SMILES: O=P(OCC(CC)CCCC)(OCC(CC)CCCC)OCC(CC)CCCC)、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate (CAS RN: 117-81-7, SMILES: O=C(OCC(CC)CCCC)C1=CC=CC=C1C(OCC(CC)CCCC)=O)、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate (CAS RN: 103-11-7, SMILES: CCC(CCCC)COC(C=C)=O) および Tris(2-ethyl-1-hexyl) Trimellitate (CAS RN: 3319-31-1, SMILES: O=C(OCC(CC)CCCC)C1=C(C(OCC(CC)CCCC)=O)C=C(C(OCC(CC)CCCC)=O)C=C1) の5化合物について検討を行った。これらの化合物の構造式をFig. 1に示した。

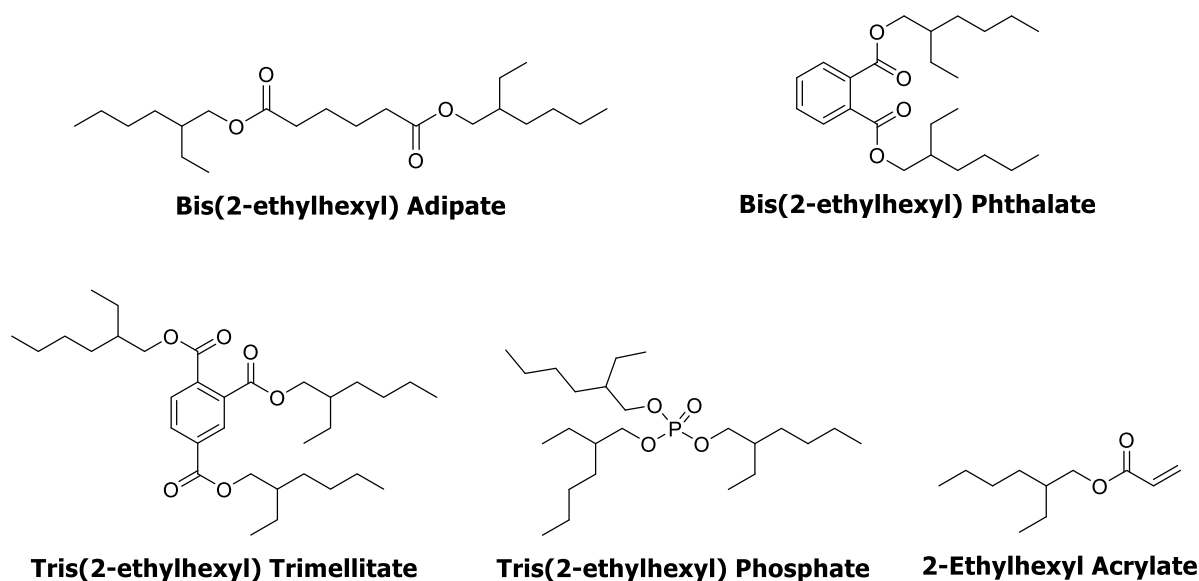


Fig.1 対象とした 2-Ethyl-1-hexanol を含有するエステル類の構造

B-5 科学計算による反応性予測

本研究では、EPI Suite および SPARC の 2 種類の科学計算ソフトウェアを用いて加水分解パラメーターを算出した。前者は米国環境保護庁 (U.S. EPA) と Syracuse Research Corporation によって開発された、化学物質の物理化学的性状や環境動態を定量的構造活性相関 (QSAR) により推定する一群のプログラムであり、本研究ではそのうちの HYDROWIN ver. 2.00 を使用した。

一方、後者の SPARC (SPARC Performs Automated Reasoning in Chemistry) は、もともと Carreira et al. (1991) が開発した、力学摂動モデルによる物性計算ソフトウェアであり、現在は SPARC Calculator として ARChem 社が Web 上で運営している (<http://www.archemcalc.com/sparc.html>)。

B-6 実験化学的手法による加水分解性の評価

ページ・トラップ用 40 mL スクリューバイアルに 0.1 mM NaOH 溶液 5 mL を採り、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate、Bis(2-ethylhexyl) Adipate あるいは Tris(2-ethylhexyl) Phosphate を 1 µg/mL の濃度で添加したのちに、バイア

ルを転倒した状態で 40°C、1 時間反応させた。次いで、バイアルを室温まで冷却し、シリンジで HCl 溶液を加えて中和したのちに、セプタムに Peek チューブを通し、N₂ ガスを 50 mL/min の流速で反応溶液に 1 時間通気した。このページガスを不活性処理ステンレス製 Tenax-TA 吸着管に通し、揮散した 2-Ethyl-1-hexanol を捕集した。

Tenax TA 吸着管に捕集した 2-Ethyl-1-hexanol を、サーマルデソープションシステム Shimadzu TD-30 およびトリプル四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計 Shimadzu GCMS-TQ8030 を用いて、加熱脱離-GC/MS 法で定量した。He ガスを 50 mL/min の流速で通しながら、Tenax TA 吸着管を 280°C で 8 分間加熱した。脱離した 2-Ethyl-1-hexanol を予め -20°C に冷却したトラップ管で再捕集したのちに、トラップ管を 280°C まで急速に加熱して、脱離した成分を GC に導入した。GC の昇温条件および 2-ethyl-hexanol の測定は TVOC の測定条件に準じて行った (Table 2)。

Table 2

加熱脱離-GC/MS による TVOC 測定条件

[Thermal Desorption]	
Desorption:	300°C, 8 min, 50 mL He/min
Cold Trap:	-20°C
Trap Desorption:	280°C, 5 min
Line Temp.:	250°C
Valve Temp.:	250°C
[GC]	
Column:	SH-Rtx-1 (0.32 mm i.d. × 60 m, 1 μm)
Carrier Gas:	He, 40 cm/sec
Injection Method:	Split (Split Ratio: 1:10)
Oven Temp.:	40°C - (5°C/min) - 280°C (4 min)
[MS]	
Interface Temp.:	250°C
Ion Source Temp.:	200°C
Scan Range:	<i>m/z</i> 40 - 450
Scan Rate:	5 Hz

<TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発>

B-7 試薬

Methanol は、残留農薬・PCB 試験用 Methanol 5000 (富士フィルム 和光純薬) を使用した。Indoor Air Standard (50 components, 100 μg/mL) は Merck から、フタル酸エステル類混合標準液 (9 物質, 100 μg/mL) は GL サイエンスから購入した。

B-8 TD-GC/MS

TD 装置は Shimadzu TD-30、GC/MS は Shimadzu GCMS-TQ8030 を使用し、下記の条件で分析を行った。

<TD>

加熱脱離温度：280°C

加熱脱離時間：8 min

ガス流量：50 mL/min, He

Trap 冷却温度：-20°C

Trap 加熱温度：280°C

Trap 加熱時間：5min

バルブ温度：250°C

トランスファーライン温度：250°C

スプリット比：10

<GC>

キャリアガス：He, 40 cm/sec (線速度一定)

カラム：RESTEK Rxi-5ms (30 m x 0.25 mm, 0.25 μm)

オープン昇温：40°C (2 min) - 12°C/min - 280°C (3 min)

インターフェイス温度：250°C

<MS>

イオン源温度：200°C

測定モード：Q3 Scan

Scan Range：*m/z* 40 - 500, 10 Hz

B-9 Deconvolution 解析

GC/MS クロマトグラムの Deconvolution 解析には、AnalyzerPro ver. 6.0.0.246 (SpectralWorks) を使用した。

C. 結果と考察

<室内空気中 TVOC 試験法の開発>

C-1. TVOC 濃度

愛知県内の 20 家屋において、「室内空気中化学物質の測定マニュアル」の新築住宅における採取法にしたがって室内空気 2.8 L を採取し、加熱脱離-GC/MS で TVOC を測定した。その結果、20 家屋の TVOC 濃度は 33~3240 μg/m³ の範囲で、平均値は 374 μg/m³、中央値は 156 μg/m³ であった。これらの中で、TVOC の暫定目標値である 400 μg/m³ を超えたものは 6 家屋であった。図 1 に TVOC 濃度の分布を示した。

C-2. 換気回数

一過性に負荷した CO₂ の減衰を基に各家屋の居室の換気回数を算出した結果、0.19~1.7 回/h の範囲で、平均値は 0.79 回/h、中央値は 0.65 回/h であった。20 家屋の換気回数の分布を図 2 に示した。

C-3. TVOC 放散速度

各家屋の居室において実測した TVOC 濃

度と換気回数から、各居室に固有の「TVOC 放散速度」を次式にしたがって算出した。

$$E_{\text{TVOC}} = n \times \text{TVOC} \times V$$

ただし

E_{TVOC} : TVOC 放散速度 [$\mu\text{g}/\text{h}$]

TVOC: TVOC 濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]

N : 換気回数 [$\text{回}/\text{h}$]

なお、換気にもなって居室に流入する空気は TVOC 成分を含まないものと仮定して TVOC 放散速度を算出した。

図 3 に示したように、各居室の TVOC 放散速度は 546~76200 $\mu\text{g}/\text{h}$ の範囲で、平均値は 6790 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、中央値は 2890 $\mu\text{g}/\text{h}$ であった。最大値と最小値の比についてみると、TVOC 濃度では 98 倍、換気回数では 9 倍であるのに対し、TVOC 放散速度には 140 倍の差異が認められた。これらの結果は、それぞれの居室に固有の TVOC 放散速度には大きな差異が存在することを示しており、室内空気中の TVOC 濃度の低減策を講じる際に、貴重な情報となり得るものと考えられる。

図 4 は TVOC 濃度の対数値と TVOC 放散速度の対数値の関係をプロットしたものである。両者には有意な相関 ($p < 0.01$) が認められ、相関係数 r の値は 0.8375 であった。これは、室内空気中の TVOC 濃度が居室からの単位時間あたりの TVOC 放散量に概ね比例することを示している。しかし、一方で、TVOC 濃度を 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満、100 以上 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満および 400 以上 600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の 3 つの範囲に区分して比較すると (図 5)、それぞれの区分内の TVOC 放散速度には 8 倍、5 倍、4 倍の差異が認められることから、TVOC 濃度のみでは居室から放散される TVOC 量を正確に評価することはできない。したがって、建材や持ち込み家具、あるいは家庭用品に由来する TVOC 成分の室内空気質への影響/寄与を定量的に議論するためには、本研究で示した居室の TVOC 放散速度を指標として用いる方が好ましいと考えられる。

C-4. TVOC 放散成分

図 6 は、各家屋の TVOC 構成成分を、芳香族/脂肪族炭化水素類、アルデヒド類、ケトン類、エステル類など、化学構造的な特徴にしたがって分類したものである。TVOC 放散速度が高い 5 家屋についてみると、存在比が最も高い成分は脂肪族炭化水素類 (4 家屋) またはシリコン化合物 (1 家屋) であった。

< 2-Ethyl-1-hexanol 含有エステルの加水分解性評価に関する研究 >

2-Ethyl-1-hexanol (CAS RN : 104-76-7) は常温で無色透明の液体であり、フタル酸エステル (Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate) やアジピン酸エステル (Bis(2-ethyl-1-hexyl) Adipate) などの樹脂可塑剤の原料として、あるいはアクリル酸エステル (2-Ethyl-1-hexyl Acrylate) として接着剤や塗料などの原料に利用されている。

経済産業省生産動態統計では 2-Ethyl-1-hexanol は n-Octanol および iso-Octanol などの総計として「合成オクタノール」の品目名で集計されており、平成 26~30 年の合成オクタノールの生産量は、200,000~230,000 t の間で推移している (平成 30 年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編, <https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/index.html>)。また、フタル酸エステル類 (フタル酸系可塑剤) の生産量は、生産動態統計によれば 180,000~210,000 t (平成 26~30 年) である。可塑剤工業会 (<http://www.kasozai.gr.jp/>) のデータでは、その 50%程度を Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate が占めており、平成 31 年の生産量は 101,746 t と報告されている。フタル酸系可塑剤、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの生産量推移を表 1 にまとめた。

2-Ethyl-1-hexanol は、著者らが進めてきた室内空気質の全国調査において、高頻度もしくは高濃度で検出される化合物として同定された化合物であり、第 21 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 (平成

29年4月19日開催)で室内濃度に関する指針値案(130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)が提示された。その後、2回の検討会での議論を経て、現在は「関係者が対策を講ずるに当たり、科学的知見のさらなる収集が必要であり、また技術的観点から実効性に疑義のある値が提案されている可能性があるとのパブリックコメント等の意見を踏まえ、「ヒトへの安全性に係る情報」、「代替物の情報」等を引き続き集積し、国際動向も踏まえながら、指針値について再検討する」化合物とされている。

2-Ethyl-1-hexanolがそのまま家庭用品や建材などで使用される事例は限られている。したがって、室内空気質にかかる国民の不安を払拭し、健康で快適な生活空間を創出するためには、2-Ethyl-1-hexanolの非意図的な発生源となり得る化学物質やそれを含有する家庭用品・建材の使用を可能な限り低減化する必要がある。

本研究で、2-Ethyl-1-hexanolを含有する5つのエステル類について、HYDROWINおよびSPARCで加水分解性を予測した結果を表2にまとめた。

SPARCで推定した、塩基性水溶液(25°C)中での加水分解反応定数($\text{M}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$)を比較すると、2-Ethylhexyl Acrylate (1.8×10^{-2})およびBis(2-ethylhexyl) Adipate (1.5×10^{-2})が最も加水分解されやすく、次いでTris(2-ethylhexyl) Trimellitate (5.8×10^{-3})、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate (3.4×10^{-3})であり、リン酸エステルTris(2-ethylhexyl) Phosphate (1.0×10^{-7})は加水分解されにくいという推定結果であった。一方、Hydrowinによる加水分解半減期の推定では、Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate (32 days)、次いでBis(2-ethylhexyl) Adipate (117 days)およびBis(2-ethylhexyl) Phthalate (194 days)であり、2-Ethylhexyl Acrylate (1.7 years)およびTris(2-ethylhexyl) Phosphate (11 years)については年単位の半減期が推定された。2種類の方法による推定結果を比べると、Acrylateについては両者の解離が大きいことが分かる。

本研究では、科学計算に基づく予測に加えて、アルカリ水溶液中での加水分解性を実験的に導出する方法についても検討を行った。考案した方法は、水道水の水質試験で用いられるパージ・トラップ用清浄40 mLスクリーバイアル中で加水分解反応を行い、同一の容器を用いてガストリッピング法により2-Ethyl-1-hexanolをTenax TA吸着管に捕集したのちに、加熱脱離-GC/MS法で定量するものである。エステルを構成するアルコール部分の揮発性に依存するものの、汎用性も高く、簡便かつ高感度な試験方法である。本研究では、予備的な実験としてBis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) PhthalateおよびTris(2-ethylhexyl) Phosphateの3化合物について、pH 10、40°Cで1時間アルカリ加水分解反応を行ったときに生成する2-Ethylhexanolを定量した。その結果、図6に示したように、Bis(2-ethylhexyl) Adipateのアルカリ加水分解に対する反応性がもっとも高く、モル数換算で、エステルの初期量の16%に相当する2-Ethyl-1-hexanolが生成した。次いでBis(2-ethylhexyl) Phthalateの8.2%、Tris(2-ethylhexyl) Phosphateではわずか0.32%が加水分解されたのみであった。

これらの結果は、検討を行ったエステル類3化合物については、計算科学で得られるアルカリ加水分解反応性の予測結果は、概ね、実験的に得られる反応性を反映しているといえる。ただし、今回の結果には、HYDROWINとSPARCによる予測結果に乖離がみられた2-Ethylhexyl Acrylateが含まれていないため、両手法の優劣を議論することはできないが、さらに対象物質を追加して、科学計算による方法、ならびに実験化学的手法による測定値を比較することにより、適切な予測系を構築できると考えられる。

<TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法の開発>

室内濃度指針値設定物質のうち、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドについては

DNPH 誘導体化-HPLC 法が用いられており、その他の VOC 6 物質 (トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼン、テトラデカン) については、加熱脱離 (Thermal Desorption, TD)-GC/MS 法または溶媒抽出-GC/MS 法が汎用されている。一方、SVOC に分類される残りの 5 物質 (クロロピリホス、フェノブカルブ、ダイアジノン、フタル酸 ジ-n-ブチル、フタル酸 ジ-2-エチルヘキシル) については ODS フィルターなどを用いた固相吸着-溶媒抽出法が用いられており、全体として煩雑な試験法となっている。SVOC のうち、農薬 3 物質については、建築基準法によりクロロピリホスの使用が禁止されたことや、家庭内で使用される殺虫剤の活性成分がピレスロイド系の物質へと転換したことにより、室内環境測定における重要度は徐々に低下しているのに対し、フタル酸エステル類 2 物質は現在でも普遍的な室内環境汚染物質であることが明らかにされており、曝露実態を把握する上でも極めて重要な物質である。

VOC 50 物質およびフタル酸エステル類 9 物質 (各 100 ng) の GC/MS クロマトグラムを図 7 に示した (ただし Ethanol, Acetone, 1-Propanol, 2-Propanol および Dichloromethane については、2 min よりも前に溶出するため、クロマトグラムには含まれていない)。

本研究で確立した GC/MS 測定条件では、n-Hexadecane (C16) が Retention Time 14.750 min に、Diethyl Phthalate が 14.778 min に溶出するのに対し、室内濃度指針値が設けられている Dibutyl Phthalate (S1) は 18.107 min、Di(2-ethylhexyl) Phthalate (S2) は 22.397 min に溶出する。したがって、VOC 領域 (2 min - 14.75 min) と SVOC 領域 (14.75 min - 25 min) を連続的かつ異なる MS 条件で測定することができ、例えば、低濃度のフタル酸エステル類を測定する場合には SIM 測定により感度を向上させることが可能となる。また、SVOC 領域の Scan 測定により、室内空气中に存在する SVOC をスクリーニングするこ

ともできるであろう。

TVOC は室内空気質の総合的な指標であり、Toluene 換算値として濃度を算出する上では、ピークの良い分離は必ずしも必須の要件とはならない。しかし、その一方で、TVOC のクロマトグラムから室内空気を汚染する主要な VOC を同定することも可能であり、不分離ピークの存在は TVOC 測定から得られる有用な情報を損なうことになりかねない。研究分担者らが既に確立している TD-GC/MS 法による TVOC 測定では、長さ 60 m、内径 0.32 mm、膜厚 1 μm のキャピラリーカラムを用いて、1 回の分析に ~ 60 min の時間が必要である。これに対して、本研究の GC/MS 条件では、Retention Time が比較的短い VOC について良好な分離が得られないのが最大の欠点である。これを克服するために、Deconvolution 解析の適用可能性についても検討を行った。

図 8 は、VOC 50 物質を Scan 測定した GC/MS クロマトグラムについて、AnalyzerPro を用いて Deconvolution 解析を行った結果である。Component 1~10 は、それぞれ、n-Hexane (1)、Ethyl Acetate (2)、Chloroform (3)、2,4-Dimethylpentane (4)、1,2-Dichloroethane (5)、1-Butanol (6)、Benzene (7)、2,2,4-Trimethylpentane (8)、Heptane (9)、Trichloroethylene (10) および Bromodichloromethane (11) と正しく同定されており、本研究で確立した TVOC/フタル酸エステル類の迅速一斉分析法と Deconvolution 解析を組み合わせることによって、従来の TVOC 測定法に匹敵する VOC に関する情報が得られるものと考えられる。

D. 結論

室内空气中の VOC について効果的な低減策を議論するためには、まず室内環境中の放散源を特定し、放散速度を定量的に評価する必要がある。この目的で、20 L 小型チャンバー (JIS A 1901:2015) や μ -CTE と呼ばれる超小形チャンバーを用いる放散試験が汎用されている。この方法では、得られた放散速度

と、換気回数 (一般的には 0.5 回/h) および部屋の気積 (20 m³) および室内での製品の負荷量から定常状態の濃度増分値を予測することになる。ついで、この濃度増分値と、実態調査などで得られる室内空気中の VOC 濃度の比較から、当該製品などの室内空気質への寄与を見積もることが一般に行われている。初年度平成 30 年度の研究では、このような寄与率推定方法の妥当性を確認し、低減化方法の効率を検証するための補完方法を確立する目的で、実際の居室で TVOC 濃度と換気回数を実測し、それらの結果を基にその「居室の TVOC 放散速度」を導出する方法を提示した。本法で得られる「居室の TVOC 放散速度」と製品等の「TVOC 放散速度」を直接比較することで効果的な低減方法にかかる議論が加速化するものと期待される。

令和元年度に実施した 2-Ethyl-1-hexanol 含有エステルの加水分解性評価に関する研究では、加水分解によって 2-Ethyl-1-hexanol を生成する可能性のあるエステル類 5 化合物、すなわち、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Adipate、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate、Tris(2-ethyl-1-hexyl) Phosphate および Tris(2-ethyl-1-hexyl) Trimellitate について、2 種類の科学計算ソフトウェア、すなわち EPI Suite/HYDROWIN および SPARC を用いて加水分解性の予測を行った。その結果、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate 以外のエステル類については、2 つのソフトウェアで得られた加水分解性の予測値は互いに似通った傾向を示した。

また、ガストリップング法と加熱脱離-GC/MS 法を組み合わせ、実験的に加水分解性を評価する方法を考案し、3 化合物について予備的に加水分解速度を測定した。その結果、Bis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate については、科学計算による予測値と実験的に求めた加水分解性の間に比較的良好な相関が認められた。さらに対象物質を追加して、科学計算による方法、ならびに

実験化学的な手法による測定値を比較することにより、適切な予測系を構築できると考えられる。

最終年度の研究では、TVOC の迅速分析法について検討を行い、併せて、室内濃度指針値が設けられているフタル酸エステル類との同時分析についても検討した。その結果、個別 VOC の同定能を損なうことなく TVOC を 15 min で、SVOC に分類される 2 種類のフタル酸エステル類を加えても 25 min 以内で測定可能な、迅速一斉分析法を確立した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

- 1) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *Int J Hyg Environ Health*. 225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh (2020).
- 2) Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice. *Xenobiotica*, 50, 906-912 (2020).
- 3) 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.*, 13, 1-5 (2020).

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, 仙台, 2020 年 6 月
- 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, 仙台, 2020年6月
- 3) 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 神野透人: Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞の Ca²⁺およびリン酸化シグナル伝達に関する研究, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 名古屋, 2020年9月
- 4) 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, 磯部隆史, 大河原晋, 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, 名古屋, 2020年9月
- 5) 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, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 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標準試験法の妥当性評価, 2020年室内環境学会学術大会, 郡山, 2020年12月
- 6) 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 TRPA 1 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
- 7) 田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文, 斎藤育江, 千葉真弘, 大泉詩織, 田中礼子, 山之内孝, 大野浩之, 若山貴成, 横山結子, 遠藤治, 鳥羽陽, 中島大介, 藤森英治, 神野透人, 香川(田中)聡子: 空気試験法: 揮発性有機化合物・捕集剤による乾式採取(アクティブ法) - 溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 8) 金井智久, 中森俊輔, 平岡恵美, 白畑辰弥, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典: Nuphar alkaloid の立体構造による TRPV1 活性化能の活性相関, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 9) 古田貴大, 上野朱璃, 川端雄資, 宇津木貴子, 白畑辰弥, 中森俊輔, 小西成樹, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林 義典: TRPV1 構造活性相関解明に向けた 7 位 - Evodiamine 誘導体の不斉合成研究, 日本薬学会第141年会, 広島, 2021年3月
- 著書
- 1) 神野透人, 香川(田中)聡子, 遠藤 治, 斎藤育江, 酒井信夫, 鳥羽 陽, 中島大介, 空気試験法 有機物質 揮発性有機化合物 捕集剤による乾式採取法(アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量, 日本薬学会編 衛生試験法・注解 2020 追補 2021 (2021)
- 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 |

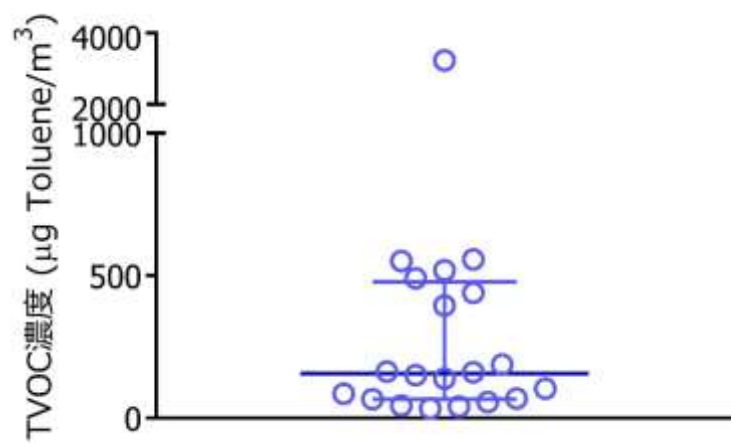


図1 TVOC 濃度の分布

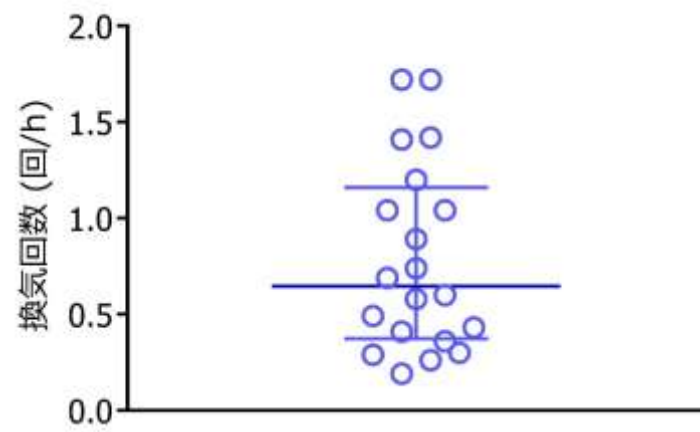


図 2 換気回数の分布

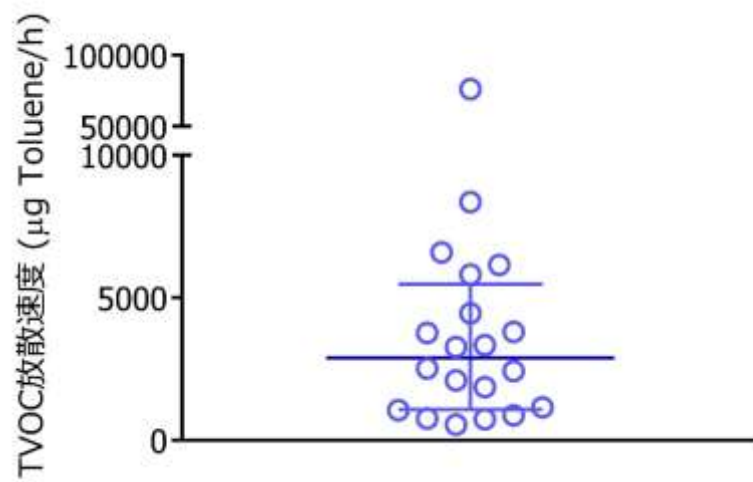


図3 TVOC 放散速度の分布

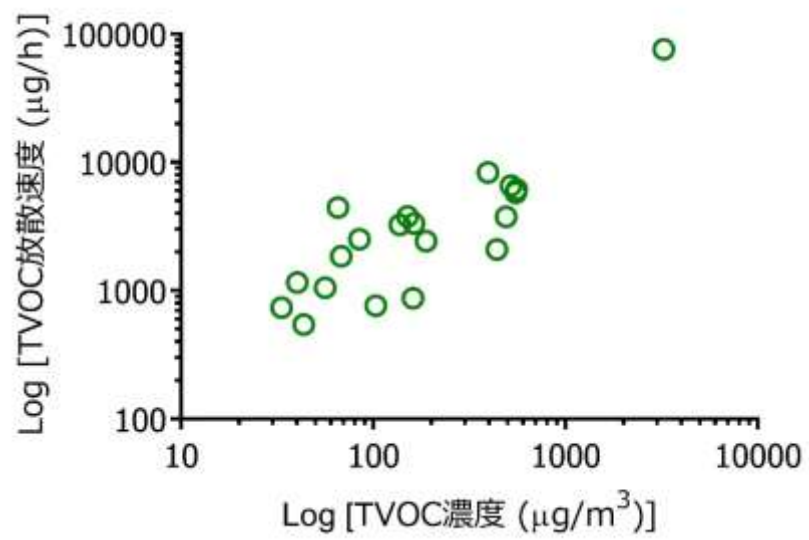


図4 TVOC濃度とTVOC放散速度の相関

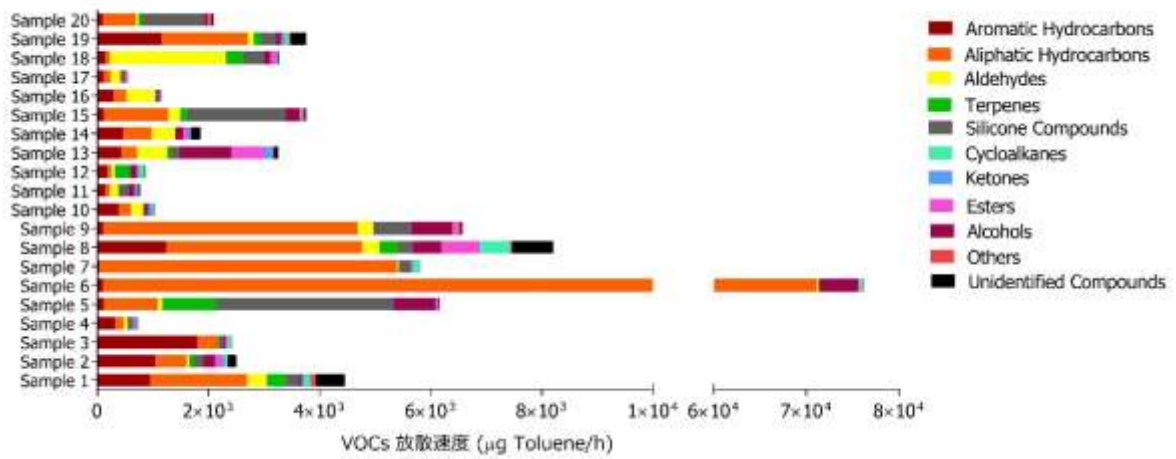


図5 TVOCを構成する主要成分

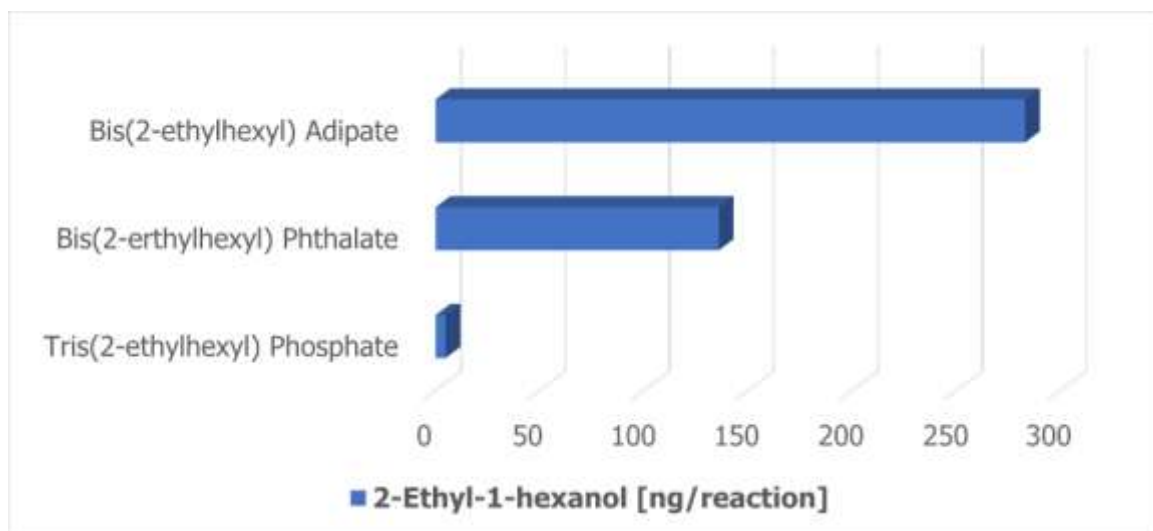


図6 エステル類のアルカリ加水分解による 2-Ethyl-1-hexanol の生成

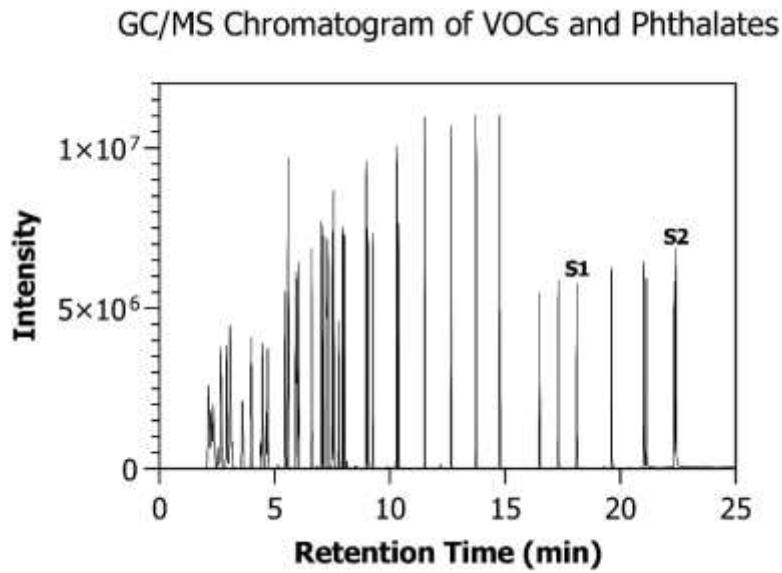


図7 VOC 50 物質およびフタル酸エステル類 9 物質の GC/MS クロマトグラム

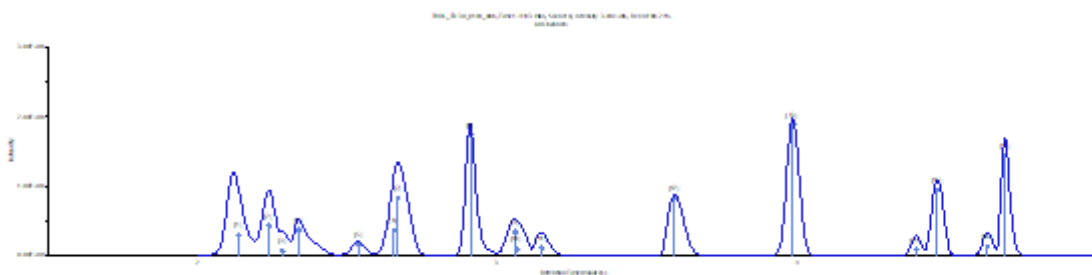


図8 TD-GC/MS クロマトグラムの Deconvolution 解析

表 1 フタル酸エステル、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの生産量

	フタル酸系可塑剤	アクリル酸エステル	メタクリル酸エステル
平成 26 年	182,628	216,980	447,460
平成 27 年	188,087	224,807	404,209
平成 28 年	198,388	228,797	409,916
平成 29 年	209,930	259,989	464,936
平成 30 年	202,507	258,725	412,310

表 2 計算科学による 2-Ethyl-1-hexanol 含有エステル類の加水分解性の予測

Esters of 2-Ethyl-1-hexanol	HYDROWIN	SPARC
	(Half-life at pH8)	(2 nd order rate constant)
Bis(2-ethylhexyl) Adipate	117 days	$1.45 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Bis(2-ethylhexyl) Phthalate	194 days	$3.39 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
2-Ethylhexyl Acrylate	1.65 years	$1.78 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Tris(2-ethylhexyl) Phosphate	10.7 years	$1.02 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate	31.7 days	$5.75 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$