

Ⅱ. 分担研究報告書

ガス状優先評価化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する
短期小規模吸入曝露評価系の開発に関する研究

分担研究報告書

分担研究課題：「吸入曝露実験の実施」

研究分担者	北嶋 聡	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
研究協力者	齊藤洋克	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
	横田 理	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
	森田紘一	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
	菅 康佑	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
	六鹿元雄	国立医薬品食品衛生研究所	食品添加物部
	阿部 裕	国立医薬品食品衛生研究所	食品添加物部
	片岡洋平	国立医薬品食品衛生研究所	食品添加物部

研究要旨

スクリーニング評価の結果得られた、化審法の規制区分「優先評価化学物質」には、長期毒性試験の情報が無いために、長期曝露時のヒトへの健康影響を判定できない物質が多数存在する。この理由として、長期試験に要する多大な労力とコスト高が挙げられる。加えてガス状物質については評価の際に、吸入曝露による長期試験情報が必要となるが、吸入曝露の場合、経口の場合よりもさらに労力とコストがかかり、特にその有害性評価の迅速化・高度化が求められている。実際「優先評価化学物質」にはガス状物質（揮発性有機化合物：VOC）が数多く存在し、また国際がん研究機関（IARC）によりヒトに対する発がん性が認められると分類される物質（ホルムアルデヒド等）も含まれることから、当該VOCの吸入曝露による長期毒性評価の迅速化は喫緊の課題である。さらに長期曝露により中枢影響が重篤なVOC（トルエン等）も含まれ、中枢への影響評価の観点も重要となる。一方、我々は平成17年より、シックハウス症候群（SH）対策に向けたハザード評価研究を実施してきた。ここでは、ホルムアルデヒド等のSH関連物質について指針値レベルの極低濃度下、7日間の短期小規模の動物実験を行い、肺、肝、脳の遺伝子発現変動を高精度に測定し分析し（Percellome法）、毒性予測を行ってきた経験と実績があり、SHに関する毒性試験情報をヒトへ外挿することの困難さを克服し得ることを明らかにしてきた。また中枢影響も予測して実際に情動認知行動にて実証し、その分子機序に関わる共通因子を推定している。しかし高濃度下での吸入曝露の場合、本手法により長期毒性の予測が可能かは不明である。

そこで独自開発の短期小規模のハザード評価手法を、ガス状「優先評価化学物質」に適用し、①吸入曝露時の肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②肺、肝、海馬の毒性関連性を確認し、③情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響及び、④当該物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系となり得るかを検討する。

本分担研究では、この目的に向け、雄性マウスを対象とした吸入曝露実験を、先行研究での曝露条件である22時間/日×7日間反復曝露のプロトコールにより実施する。

令和2年度（昨年度）は予定通り、ホルムアルデヒドについて、トキシコゲノミクスの為の22時間/日×7日間反復吸入曝露試験を実施し、吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度1、3及び10 ppmに対し、測定値の平均は、それぞれ0.99、3.11、9.84 ppmと、目標濃度に対し98～104%の濃度で実施できた。情動認知行動解析の場合、ホルムアルデヒド（0、3 ppm）（3 ppmは指針値の30倍程度の濃度）について、22時間/日×7日間反復吸入曝露試験を実施し、吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度3 ppmに対し測定値の平均は3.00 ppmと、目標濃度に対し100.0%の濃度で実施できた。

令和3年度（今年度）は予定通り、キシレンについて、トキシコゲノミクスの為の22時間/日×7日間反復吸入曝露試験（4用量、16群構成、各群3匹）を実施し、吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度2、7及び20 ppmに対し、測定値の平均±標準偏差（最低～最高値）は、それぞれ2.29±0.64（1.41～2.98 ppm）、7.25±0.20（6.97～7.53 ppm）、20.07±2.62（17.69～23.30 ppm）となり、いずれの場合も、目標濃度に対しそれぞれ114.5、103.6及び100.4%と、100～115%の濃度で実施できた。情動認知行動解析の場合、キシレン（0、20 ppm）（20 ppmは以前の指針値の100倍程度の濃度）について、22時間/日×7日間反復吸入曝露試験（2用量、6群構成、各群8匹）を実施し、吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度20 ppmに対し、測定値の平均±標準偏差（最低～最高値）は、21.83±2.90（25.29～18.71 ppm）と、目標濃度に対し109.2%の濃度で実施できた。コントロール曝露群におけるキシレンの濃度は0.00±0.00 ppmであった。なお、吸入チャンバーが存在する室内のキシレン濃度は0.0005 ppmであった。

A. 研究目的

スクリーニング評価の結果得られた、化審法の規制区分「優先評価化学物質」には、長期毒性試験の情報が無いために、長期曝露時のヒトへの健康影響を判定できない物質が多数存在する。この理由として、長期試験に要する多大な労力とコスト高が挙げられる。加えてガス状物質については評価の際に、吸入曝露による長期試験情報が必要となるが、吸入曝露の場合、経口の場合よりもさらに労力とコストがかかり、特にその有害性評価の迅速化・高度化が求められている。実際「優先評価化学物質」にはガス状物質（揮発性有機化合物：VOC）が数多く存在し、また国際がん研究機関（IARC）によりヒトに対する発がん性が認められると分類される物質（ホルムアルデヒド等）も含まれることから、当該 VOC の吸入曝露による長期毒性評価の迅速化は喫緊の課題である。さらに長期曝露により中枢影響が重篤な VOC（トルエン等）も含まれ、中枢への影響評価の観点も重要となる。一方、我々は平成 17 年より、シックハウス症候群（SH）対策に向けたハザード評価研究を実施してきた。ここでは、ホルムアルデヒド等の SH 関連物質について指針値レベルの極低濃度下、7 日間の短期間小規模の動物実験を行い、肺、肝、脳の遺伝子発現変動を高精度に測定し分析し（Percellome 法）、毒性予測を行ってきた経験と実績があり、SH に関する毒性試験情報をヒトへ外挿することの困難さを克服し得ることを明らかにしてきた。また中枢影響も予測して実際に情動認知行動にて実証し、その分子機序に関わる共通因子を推定している。しかし高濃度下での吸入曝露の場合、本手法により長期毒性の予測が可能かは不明である。

そこで独自開発の短期間小規模のハザード評価手法を、ガス状「優先評価化学物質」に適用し、①吸入曝露時の肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②肺、肝、海馬の毒性関連性を確認し、③情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響及び、④当該物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系となり得るかを検討する。

本分担研究では、この目的に向け、雄性マウスを対象とした吸入曝露実験を、先行研究での曝露条件である 22 時間/日×7 日間反復曝露のプロトコールにより実施する。

令和 3 年度（今年度）は予定通り、キシレンについて、トキシコゲノミクス（Percellome 法）のための吸入曝露実験に向け、雄性マウス（成熟期）を対象とし先行研究での曝露条件である 22 時間/日×7 日間反復曝露実験（4 用量、16 群構成、各群 3 匹）（2、4、8、24 時間後に観測）にて、目標曝露濃度（2、7 及び 20 ppm）下で実施し、またキシレン（0、20 ppm）について、情動認知行動解析のための吸入曝露実験に向け、雄性マウス（成熟期）を対象とし先行研究での曝露条件である 22 時間/日×7 日間反復曝露試験（2 用量、6 群構成、各群 8 匹）にて実施した。

曝露濃度は、長期吸入曝露実験において病理組織学的な変化が観察されない最大の濃度程度とし、この濃度選択の際、SH レベルの 10 倍程度の濃度も考慮する。

<曝露濃度設定根拠>

マウスへの曝露濃度を、以下の計算根拠を基に、公比 $\sqrt{10}$ で 20、7、2、0 ppm を目標値とした。すなわち、1) キシレンの室内汚染化学物質としての室内濃度指針値は 0.20 ppm（→H31 年 1 月 17 日以降、0.05 ppm に変更された）であり、これを受け、先行研究ではこの濃度が低濃度となるように、4 濃度（2.0、0.7、0.2、0 ppm）に亘る吸入曝露群を設定し実験を実施しており、上述の通り、SH レベルの 10 倍程度の濃度を低濃度とすると、4 濃度（20、7、2、0 ppm）の設定が考えられた（先行研究におけるデータとのブリッジングという意味もある）。2) 一方、実験動物を用いた吸入曝露による毒性試験の結果からは（文献調査）、ラットの 3 ヶ月間（6 時間/日）吸入曝露（*m*-キシレン：100、50、0 ppm）では、50 ppm 以上の濃度で痛覚の感受性増加が観察され（Korsak ら、1994）、またラットの 90 日間（6 時間/日）吸入曝露（*o*-キシレン：78、0 ppm）では、56 日目に 1 例の死亡が観察（Jenkins ら、1970）されている。なお、ラット

の13週間(6時間/日)吸入曝露(o-キシレン: 810、460、180、0 ppm)では、異常なしとする報告がある(Carpenterら、1975)。情動認知行動解析を考慮すると、マウスではなくラットの場合の報告ではあるが、痛覚の感受性増加が認められる50 ppm以下の濃度が望ましく、この点、上述の高濃度20 ppm設定はこの条件に適合する。総じて、「長期吸入曝露実験において異常が観察されない最大の濃度程度で、この濃度選択の際、SHレベルの10倍程度の濃度も考慮」という観点から、本実験でのキシレンの濃度として、4濃度(20, 7, 2, 0 ppm)を設定した。

B. 研究方法

B-1: 被験物質

キシレン(xylene; 分子量: 106.17、CAS No.: 1330-20-7)は以下の試薬を使用した。

キシレン

カタログ番号: 244-00081

試薬特級

キシレン濃度: 80% (o-, m-, p-キシレンの含量)

ロット番号: DLJ5960、DLF3233

製造元: 富士フイルム和光純薬(株)

B-2: ガスの発生方法と吸入チャンバー内の濃度測定方法

吸入装置のシステムを図1に示した。3Lの発生容器内のホルムアルデヒドを循環式恒温槽で一定温度(35°C)にしながらか浄空気のバブリングにより蒸発させた。この蒸気をか浄空気(希釈空気)と混合し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給した。ラインミキサー上で新鮮空気と混合し、設定濃度としたホルムアルデヒドを吸入チャンバーに送り込んだ(図1)。

ガス発生方法は、先行研究での検討を基に、キシレンをバブリングし気化させる方法により実施した。

本研究で以後使用するチャンバーは、横層流型(容積3 m³、Photo 1)とし、チャンバー内にサー

キュレーター(Photo 2)を設置し強力に空気を攪拌した状態で動物への曝露を行うこととした(Photo 3)。

キシレン濃度は、捕集管(チャコールチューブ・ジャンボ、カタログ番号: 080150-0532、柴田科学(株))を用いる方法で測定した。捕集時間は曝露時間(曝露開始から曝露停止まで)に合わせ22時間とした。捕集管の曝露1回当たりの使用本数は、対照群は1本、投与群は各濃度とも2本とした。測定に際しては、サンプリング用ポンプとして高負荷型ミニポンプ(MP-Σ100H、柴田科学株式会社製)を用いて、動物を収容したケージの上部に設置した捕集管に吸入チャンバー内の空気を吸引した。

捕集管に吸着したキシレンの前処理及び分析方法は以下の通りとした。捕集管の活性炭(一層及び二層)を10mL容密栓付き遮光ガラス試験管にそれぞれ取り出し、二硫化炭素(富士フイルム和光純薬株式会社製、作業環境測定用)5mLを正確に加え、蓋をしたのち、およそ15分に1回上下に振とうしながら2時間静置し、得られた上清を抽出液とした。各活性炭から得られた抽出液は、検量線の範囲に入るように二硫化炭素で適宜希釈した。次に抽出液又は希釈した溶液2mLを10mL容密栓付き遮光ガラス試験管に採り、内部標準溶液(トルエン-d₈の二硫化炭素溶液、7.5μL/mL)50μLをマイクロシリンジで添加し、これを測定溶液とした。

検量線用の標準溶液は、o-キシレン(純度98%以上、東京化成工業株式会社製)、m-キシレン(純度99%以上、同社製)およびp-キシレン(純度99%以上、同社製)を混合し、二硫化炭素で適宜希釈して0.1~100μg/mLの混合溶液として調製した。これらの溶液2mLに内部標準溶液50μLを添加したものを検量線用の標準測定溶液とした。測定溶液および標準測定溶液を測定用バイアル(0.2mL MS-SPEC Sc-Vial, Thermo Fisher Scientific社製)に移し、キャップ(PTFE/シリコン、スリット入り、同社製)をしてガスクロマトグラフ(7890A GC&5975C MSD又は6890N GC&5975 MSD、いずれもAgilent Technologies社

製)を用いて、以下の分析条件により測定した。

カラム：DB-1MS (60m×0.25mm, 膜厚1µm、Agilent Technologies社製)
オープン温度：40°C-10°C/min-300°C (2分保持)
注入口温度：200°C
注入方式：スプリット
スプリット比：20：1
キャリアーガス：He
流速：1.2 mL/min (定流量)
定量イオン (m/z)：91 (キシレン3種)、
98 (トルエン-d8)

得られた各キシレン及びトルエン-d8の内標比から検量線を作成し定量した。ただし、本分析条件ではm-およびp-キシレンの保持時間が重複し分離定量することができないため、これらは混合比1:1の混合物として定量した。捕集管中のキシレン濃度は、これらの定量値およびo-キシレンの定量値を合算した。さらにこの定量値からチャンバー内のキシレン濃度を計算して求めた。

この測定部分は、国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部の六鹿元雄室長、阿部 裕主任研究官及び、片岡洋平主任研究官の協力を仰いだ。

なお先行研究とは、測定法と測定機器が異なったため、ガス発生 の予備検討に時間を要してしまった。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属する研究機関の指針を遵守した。

C. 研究結果及び考察

C-1: トキシコゲノミクスのための22時間/日×7日間反復吸入曝露実験の場合：

令和3年度(今年度)は予定通りキシレンについて、トキシコゲノミクスの為の22時間/日×7日間反復吸入曝露試験(4用量、16群構成、各群3匹)を実施した。吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度2、7及び20 ppmに対し、測定値の平

均±標準偏差(最低～最高値)は、それぞれ2.29±0.64 (1.41～2.98 ppm)、7.25±0.20 (6.97～7.53 ppm)、20.07±2.62 (17.69～23.30 ppm)と、いずれの場合も、目標濃度に対しそれぞれ114.5、103.6及び100.4%と、100～115%の濃度で実施できた(図2)。コントロール曝露群におけるキシレンの濃度は0.00±0.00 ppmであった。なお、吸入チャンバーが存在する室内のキシレン濃度は0.0005 ppmであった。

いずれの曝露群でも体重変化は有意には認められなかった。解剖時、肺の腫大(+)が、20 ppm曝露群の曝露22時間後と、7及び20 ppm曝露群の曝露70、166、そして曝露休止24時間目にあたる190時間後にも認められた。

C-2: 情動認知行動解析のための22時間/日×7日間反復曝露実験の場合：

吸入曝露に向けた予備検討に手間取り時間を要したが、令和3年度(今年度)は予定通りキシレン(0、20 ppm)(20 ppmは以前の指針値の100倍程度、現在の指針値の400倍程度の濃度)について、成熟期マウスにおける情動認知行動解析の為の22時間/日×7日間反復吸入曝露実験(2用量、6群構成、各群8匹)を実施した。吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標曝露濃度20 ppmに対し、測定値の平均±標準偏差(最低～最高値)は、21.83±2.90 (25.29～18.71 ppm)と、目標濃度に対し109.2%の濃度で実施できた(図2)。トキシコゲノミクスのための吸入曝露実験において、いずれの曝露群においても体重減少が有意に認められなかったため、当情動認知行動解析では高濃度曝露群の濃度である20 ppmを採用した。

D. 結論

令和3年度(今年度)、キシレンについて、トキシコゲノミクスのための吸入曝露実験に向け、目標曝露濃度下、22時間/日×7日間反復曝露を、また情動認知行動解析のための吸入曝露実験に向け、目標曝露濃度下、22時間/日×7日間反復曝露を実施した。その結果、いずれの場合でも、それぞれほぼ目標曝露濃度にて、マウスに安定して吸

入曝露することができた。なお、先行研究の場合と、測定法と測定機器とが異なったため、ガス発生の予備検討に時間を要してしまった。

令和4年度(来年度)は計画に則り、トルエンにつき、同様な実験を実施、検討する予定である。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表(抜粋)

Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata K, Kitajima S: Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals. *Fundam Toxicol Sci* 2021; 8: 169-175. doi.org/10.2131/fts.8.169

Igarashi T, Yasuhiko Y, Ono R, Tachihara E, Uchiyama M, Takagi A, Takahashi Y, Kuwagata M, Kitajima S: Diverse unintended on-target mutations induced by zygote genome-editing using CRISPR/Cas9 system. *Fundam Toxicol Sci*. 2021;8(5):161-167. doi: org/10.2131/fts.8.161

Kuwagata M, Hasegawa, T, Takashima H, Shimizu M, Kitajima S, Yamazaki H: Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species. *J Toxicol Sci* 2021;46(12):553-560. doi: 10.2131/jts.46.553.

Taquahashi Y, Tsuruoka S, Morita K, Tsuji M, Suga K, Aisaki KI, Kitajima S: A novel high-purity carbon-nanotube yarn electrode used to obtain biopotential measurements in small animals: flexible, wearable, less invasive, and gel-free operation. *Fundam Toxicol Sci*. 2022; 9: 17-21. doi.org/10.2131/fts.9.17

Kanno S, Okubo Y, Kageyama T, Yan L, Kitajima S, Fukuda J: Establishment of a Developmental Toxicity Assay based on Human iPSC Reporter to Detect Fibroblast Growth

Factor Signal Disruption. *iScience*. 2022, 25, 103770. doi:10.1016/j.isci.2022.103770

2. 学会発表(抜粋)

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Comprehensive Histone, DNA Methylation and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeatedly Exposed to Chemicals. CTDC11, (2021.6.15)

小野竜一, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: 化学物質の反復投与によるゲノムワイドなヒストン修飾の変化
第48回日本毒性学会学術年会(2021.6.30)

菅野純, 相崎健一, 小野竜一, 北嶋聡: 毒性 Omics と AI による慢性毒性予測
第48回日本毒性学会学術年会、(2021.7.7)

夏目やよい, 相崎健一, 北嶋聡, Samik GHOSH, 北野宏明, 水口賢司, 菅野純: PPAR α リガンドの比較毒性オミクス
第48回日本毒性学会学術年会、(2021.7.7)

栗形麻樹子, 高島宏昌, 羽田亮, 田中加奈子, 長谷川拓郎, 山崎浩史, 北嶋聡: 雄ウサギを用いたサリドマイド経口投与による血漿から精漿中への移行評価
第48回日本毒性学会学術年会(2021.7.7)

Igarashi T, Yasuhiko Y, Ono R, Tachihara E, Uchiyama M, Takagi A, Takahashi Y, Kuwagata M, Kitajima S: Germline-transmission in the knock-in mice of NO generation with diverse and unintended on-target mutations induced by CRISPR/Cas9-mediated genome editing. The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2021.7.7)

菅野純, 高木篤也, 相崎健一, 北嶋聡: 異物発癌に関わるトランスクリプトミクス特性
第48回日本毒性学会学術年会。(2021.7.8)

相崎健一, 小野竜一, 菅野純, 北嶋聡: トランスクリプトミクスから見た発癌物質の特性
第48回日本毒性学会学術年会。(2021.7.8)

齊藤洋克, 北嶋聡, 菅野純, 種村健太郎: 低用量化学物質の発生-発達期ばく露による成熟後の神経行動毒性の検出と評価-発生-発達期マウスへ

のネオニコチノイド系農薬ばく露影響解析を中心に-

第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021. 7. 8)

菅野 純, 北嶋 聡, 相崎健一, 齊藤洋克, 種村健太郎: 肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析

第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021. 7. 9)

菅野聖世, 大久保佑亮, 北嶋聡, 福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いた化学物質のシグナルかく乱作用から発生毒性を予測するハイスループット型代替法試験の構築

第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021. 7. 9)

横田理, 関根尚, 北嶋聡, 押尾茂: マウス精子形態形成へのビタミン A 過剰の関与

第 48 回日本毒性学会学術年会, 兵庫 (2021. 7. 9)

高島宏昌, 羽田亮, 田中加奈子, 関美沙, 長谷川拓郎, 山崎浩史, 北嶋聡, 栗形麻樹子: ウサギを用いたサリドマイド経口投与による催奇形性作用確認

第 61 回日本先天異常学会学術集会 (2021. 8. 7)

Takahashi Y, Uchiyama H, Kitajima S: Epichordal centrum in *Xenopus laevis* is derived from the ventral margin of neural arches.

The 92nd Annual Meeting of the Zoological Society of Japan in Yonago (2021. 9. 2)

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Analysis of Murine Liver mRNA Expression, DNA Methylation, And Histone After Repeated Exposure To Chemicals.

EUROTOX 2021 virtual congress (2021. 9. 29)

五十嵐智女, 安彦行人, 小野竜一, 高木篤也, 高橋雄, 栗形麻樹子, 北嶋聡: CRISPR/Cas9 を介した受精卵ゲノム編集によって生じたオンターゲットの多様な非意図的変異は次世代のマウスに伝達された

日本食品衛生学会第 117 回学術講演会 (2021. 10. 26)

横田理, 河上強志, 久保田領志, 三浦伸彦, 北嶋聡: In vivo 毒性試験のための二酸化チタン分散方法の検討

メタルバイオサイエンス研究会 2021, 神奈川 (2021. 10. 28)

Taquahashi Y, Yamamoto E, Kuwagata M, Saito H and Kitajima S: Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler formulation for small experimental animal and visualizing the spatial localization of an inhalant in rat lungs by mass spectrometry imaging.

The 37th Annual Meeting of KSOT/KEMS (2021. 11. 2)

菅野聖世, 大久保佑亮, 北嶋聡, 福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いたシグナル伝達かく乱作用のダイナミクスに基づく高精度発生毒性スクリーニング法

第 44 回日本分子生物学会年会 (2021. 12. 2)

五十嵐智女, 安彦行人, 小野竜一, 高木篤也, 高橋雄, 栗形麻樹子, 北嶋聡: マウス受精卵の CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集によってオンターゲット部位に生じた多様な非意図的変異の次世代伝達

日本毒性学会・医薬品毒性機序研究部会主催・第 4 回医薬品毒性機序研究会 (2021. 12. 16)

北嶋 聡: 食品トキシコゲノミクス

6 大学共同開催フォーラム「未来に向けての食への社会的ニーズ」(2022. 3. 3)

G. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

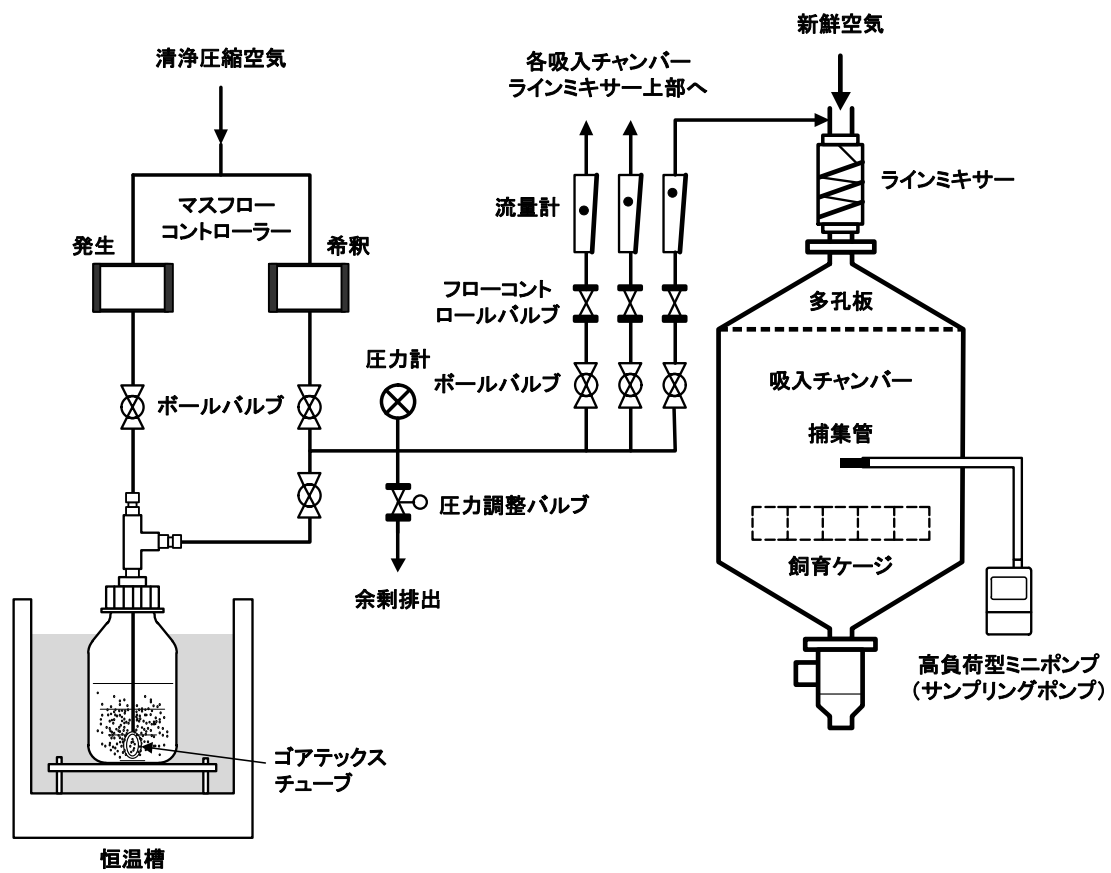


図1 吸入曝露装置のシステム



Photo 1 ガス発生装置（左）と 3m3 横層流方式吸入曝露チャンバー（柴田科学）



Photo 2 チャンバー内空気攪拌用サーキュレーター(ボルネード)

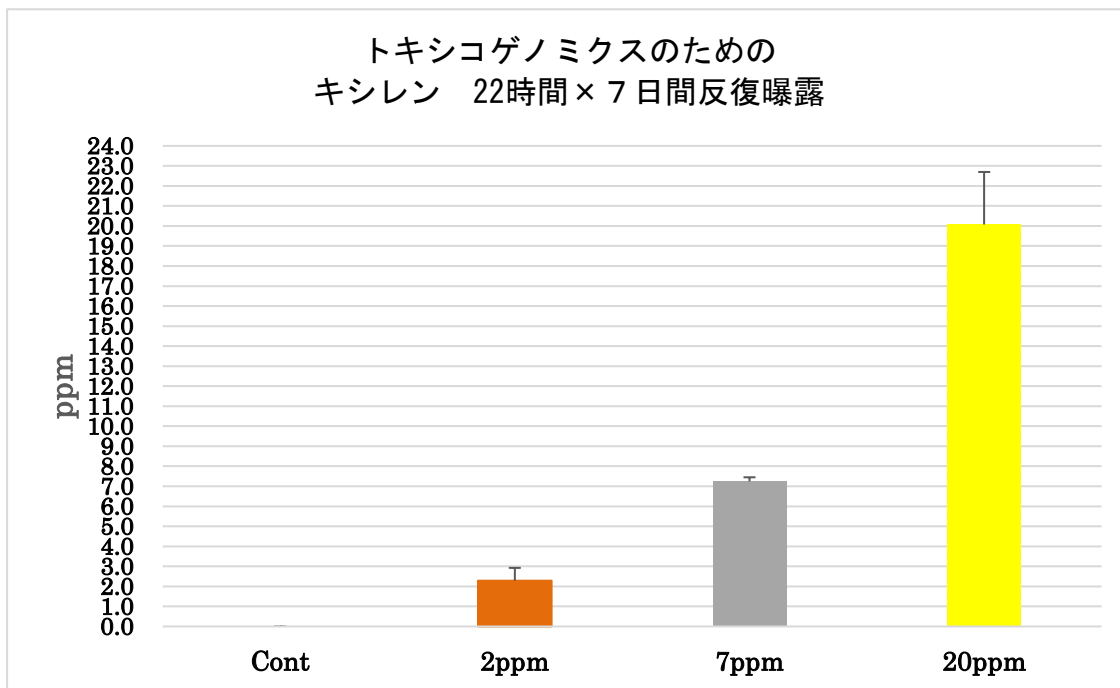


Photo 3 マウスを曝露ケージ(柴田科学)に収容した状態



Photo 4 捕集管採気用ポンプ MP Σ -30、(柴田科学)

A



B

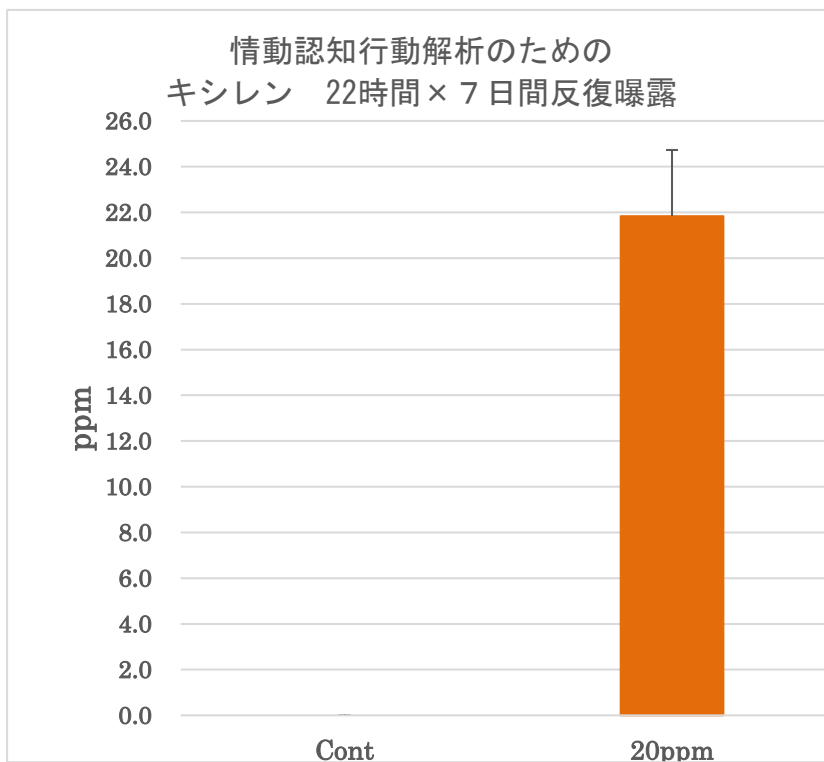


図2 キシレン曝露濃度の測定結果

A: トキシコゲノミクスのための22時間/日×7日間反復曝露の場合、B: 情動認知行動解析のための22時間/日×7日間反復曝露の場合(平均値±標準偏差)。