

令和 4 年度 厚生労働科学研究費補助金
(食品の安全確保推進研究事業)

分担研究報告書

飲料水中の有機リン化合物の実態調査

研究代表者 徳村 雅弘 静岡県立大学 助教

研究要旨：

有機リン化合物はプラスチックの難燃剤や可塑剤として使用され、室内空気やハウスダストを介した曝露が主要とされている。一方、近年、我が国においてウォーターサーバーを設置し常飲する家庭が急増しているが、海外の事例では、その水中から水道水と比較して高い濃度の有機リン化合物が検出されたことが報告されている。

飲料水は調理過程にて加熱されることがあり、また、COVID-19の影響から、紫外線照射などの化学反応を伴う浄水器も普及し始めている。有機リン化合物は、加熱や光照射により置換基の脱離など、非意図的变化体を生成し、毒性が向上する場合もある。

本研究では、飲料水に含まれる有機リン化合物の分析方法の精緻化および汚染実態調査を行う。また、非意図的变化体についても測定・毒性試験（アセチルコリンエステラーゼ阻害能評価）を行う。以上により、多様化する飲料水中の有機リン化合物に対し、優先的に取り組みを進めるべき物質や広く事業者がリスク低減に取り組めるような提案を行うことを目的とする。

本分担課題では、開発した飲料水中濃度レベルにおける有機リン化合物の一斉分析法を用いて、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の分析を行った。本研究で測定対象とした有機リン化合物19種類のうち、9種類の有機リン化合物が検出頻度50%以上で検出された。濃度が高かった有機リン化合物は、tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP) であり、次にtris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCPP) が続いた。得られたウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度より推定一日摂取量を推算してハザード比を求めたところ、本研究で対象としたすべての有機リン化合物は 10^{-5} から 10^{-7} の値となった。また、*in vitro*試験および*in silico*評価による有機リン化合物のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害能評価を行った。

A. 研究目的

有機リン化合物はプラスチックの難燃剤や可塑剤として使用され、室内空気やハウス

ダストを介した曝露が主要とされている¹。一方、近年、我が国においてウォーターサーバーを設置し常飲する家庭が急増しているが、海外の事例では、参照用量は下回っている者の、その水中から $170,000 \text{ ng L}^{-1}$ を超える濃度（水道水： $0.1\text{--}100 \text{ ng L}^{-1}$ ）の有機リン化合物が検出されることが報告されている¹。

飲料水は調理過程にて加熱されることがあり、また、COVID-19の影響から、紫外線照射などの化学反応を伴う浄水器も普及し始めている²。有機リン化合物は、加熱や光照射により置換基の脱離など、非意図的変化体を生成し、毒性が向上する場合もある³本分担課題では、飲料水に含まれる有機リン化合物の汚染実態調査を行い、アセチルコリンエステラーゼ阻害能評価を行うことを目的とする。

B. 研究方法

B.1. 有機リン化合物の汚染実態調査

B.1.1. 使用器具・試薬

Trimethyl phosphate (TMP), triethyl phosphate (TEP), tributyl phosphate (TBP), tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP), tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), tris(butoxyethyl) phosphate (TBOEP), tris(2-ethylhexyl) phosphate (TEHP), triphenyl phosphate (TPhP), cresyl diphenyl phosphate (CsDPhP), tricresyl phosphate (TCsP), 2-ethylhexyl diphenyl phosphate (EHDPHP) は東京化成工業(東京都)から購入した。Triphenyl phosphine oxide (TPhPO), tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCPP), tripropyl phosphate (TPP) は富士フィルム和光純薬株式会社(大阪府)から購入した。6-Benzylbenzo[*c*][2,1] benzoxaphosphinine 6-oxide (BzIDOPO) は三光株式会社(大阪府)

より購入した。Naphthalen-2-yl diphenyl phosphate (NDPhP) はBiosynth AG (スイス)より購入した。5-Ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl methyl methyl methylphosphonate (PMMMP) と bis[(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl] methylphosphonate (BPMMP) はMatrix Scientific (USA) より購入した。2,2-Bis(chloromethyl)-propane-1,3-diyltetrakis(2-chloroethyl) bisphosphate (V6) はToronto Research Chemicals (カナダ) より購入した。TBP-*d*₂₇, TCEP-*d*₁₂, TPhP-*d*₁₅, TCsP-*d*₂₁, TEHP-*d*₅₁は林純薬工業株式会社(大阪府)から購入した。

アセトニトリルはシグマアルドリッチジャパン合同会社(東京都)から購入した。アセトン、トルエン、ヘキサン、酢酸エチルは富士フィルム和光純薬株式会社(大阪府)から購入した。すべての実験で、Milli-Q水(Merck Millipore社)を使用した。

B.1.2. サンプル情報

静岡県の商業施設や住宅に設置された5台のウォーターサーバーから水サンプル(100 mL)をガラス瓶に採取した(Table 1)。サンプリング前にはガラス瓶をアセトンとヘキサンで洗浄し、電気炉にて500°Cで5時間加熱して、自然冷却した。

B.1.3. 分析方法

本研究で測定対象とした有機リン化合物をTable 2に示す。また、物質の性質についてはTable 3に示す⁴。

水サンプル100 mLと酢酸エチル:ヘキサン(1:1, v/v) 100 mL, クリーンアップスパイク(*d*体mix4種:TPhP-*d*₁₅, TEHP-*d*₅₁, TCsP-*d*₂₁, TCEP-*d*₁₂)を分液漏斗に加え、振とう機で30分間振とうした。有機層をナスフラスコに移

し、エバポレーターでおよそ1 mLまで濃縮した。窒素パージで約80 μ Lまで濃縮した後、アセトニトリルで溶媒置換し、シリンジスパイクとしてTBP-*d*₂₇を20 μ L加え、最終液量を100 μ Lとした。有機リン化合物の分析には、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS : TSQ Endura Thermo Fisher Scientific) を使用して測定した。イオン化法には大気圧化学イオン化 (APCI) 法およびエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いた。

B.1.4. 経口曝露量の推算方法

以下の式から一日あたりの曝露量を推測した。

$$EDI = \frac{C \times DC \times AP}{BW}$$

ここで、*EDI* は推定一日摂取量 ($\text{ng kg-bw}^{-1} \text{day}^{-1}$)、*C* は飲料水中の有機リン化合物濃度 (ng L^{-1})、*DC* は飲料水の一日本平均摂取量 (mL day^{-1})、*AP* は吸収率、*BW* は体重 (kg-bw) を表している。本研究では、一日平均摂取量として 1957 mL^5 、体重として 60.5 kg を用いた⁶。吸収率については安全側の評価を行うため 100%とした。

ハザード比を求めるための式を下記に示す。

$$HQ = \frac{EDI}{RfD}$$

ここで、*HQ* はハザード比 (-)、*RfD* は参照用量 ($\text{ng kg-bw}^{-1} \text{day}^{-1}$) を表している。

B.2. AChE活性阻害能評価

B.2.1. *in silico*評価によるAChE阻害活性能評価法

本研究では、被検物質のAChEへの結合能をリガンドドッキング計算によりスクリーニングすることで、バイオアッセイ試験とは異なる視点より評価を行った。計算に用いた

パソコンはHP Compaq 8100 Elite SF/CTであり、オペレーティングシステムはWindows 7であった。

リガンドドッキング計算用の初期入力構造を得るため、まず量子化学計算を行った。ソフトウェアはGaussian R 09W (ver. 7.0) を使用した。入力分子構造はGauss View ver. 5.0 を使用し、分子動力学法による構造安定化を実施した後、これを初期構造として計算を行い、最適分子構造とした。この時、Becke型-3パラメーター密度汎関数法でLee-Yang-Parrの相関関数を用いるB3LYPとBase Setとして6-31G**を用いた。また、一部の分子は構成原子数が多いため、あらかじめ半経験的分子軌道計算であるPM6で最適化した後、得られた構造を初期値として上述の量子化学計算を行った。計算過程において、分子内対称性は可能な限り考慮した。また、最適構造の探索にはGEDIISによるBernyのアルゴリズムを用いた。

リガンドドッキング計算ではThe Scripps Research Instituteより提供されているソフトウェアAutoDock Vinaを使用した。まず、リガンド分子の入力データを以下の手順で作成した。上述した量子化学計算により得られた最適化構造を再度Gauss View ver. 5.0で読み込み、PDB (Protein Data Bank) 型式に変換した。次に、AutoDock Tool ver. 1.5.4で読み込み、PDBQT (Protein Data Bank, Partial Charge, & Atom Type) 形式にさらに変更した。この時、重原子 (水素原子以外の原子) 間の全ての単結合を回転可能な結合として設定した。

一方、AChEの構造データは日本蛋白質構造データバンク (PDBj : Protein Data Bank Japan) より入手した。具体的には、AChEの場合ではPDBjのホームページよりシビレエイ由来のAChEを検索した。該当した数種の蛋白 (X-線結晶構造データ) の中から、回折

値が小さいものを選定した。今回は1 qtiをFASTA形式でダウンロードした。このデータをGauss View ver. 5.0で読み込み、水分子、キャップ分子、そして結晶化の際に添加された金属イオン種を同様に消去し、アミノ酸残基の配列のみから成る新たな構造データを作成した。その後、上述のAutoDock Tool ver. 1.5.4により、リガンド-分子の入力位置を確認した。

AChEではリガンド-分子と受容体を構成するアミノ酸残基の距離より、Ser-200, Glu-327, His-440がドッキング時に重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、これら3種のアミノ酸残基については、ドッキング過程において単結合が自由に回転できる「フレキシブル」と設定し、この3種のアミノ酸残基全てを被覆することができる空間内をドッキング領域とし、ドッキング計算を行った。

B.2.2. *in vitro*試験によるAChE活性阻害能評価法

B.2.2.1. 使用器具・試薬

塩化ナトリウム, 0.1 M Phosphate Buffer Solution, Acetylthiocholine iodide (ATCI) は富士フイルム和光純薬株式会社(大阪府)から購入した。塩化マグネシウム六水和物, Albumin from bovine serum (BSA), AChE from electrophorus electric eelは、シグマアルドリッチジャパン合同会社(東京都)から購入した。Galantamine hydrobromide (Gal), 5,5-Dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) は東京化成工業株式会社(東京都)から購入した。

吸光度測定用の透明平底96ウェルアッセイプレート3881-096はAGCテクノグラス株式会社(IWAKI)(静岡県)から購入した。Air-O-Seal Hydrophobic Gas Permeable Seal(マイクロプレート用シール)は日本ジェネティ

クス株式会社(4titude)(東京都)から購入した。

B.2.2.2. 測定方法

本研究では、有機リン化合物のAChE阻害活性を評価するため、Ellmanら⁷の方法を改良した96ウェルマイクロプレート法によるAChE阻害活性試験を行った。なお、ポジティブコントロールとしてガラントミン(Gal)を使用した。具体的には、AChE from electrophorus electric eelを0.1 M Phosphate Buffer Solutionに溶解させた。これをバイアルへ分注し、冷凍保存(-80°C)した。NaClとMgCl₂・6H₂Oを0.1 M Phosphate Buffer Solutionに溶解させた。この発色bufferに、5,5-Dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB)を溶解させ、冷蔵保存(4°C)した。Albumin from bovine serum (BSA)を0.1 M Phosphate Buffer Solutionに溶解させた。次に、BSA bufferを分取し、1000 U/mL AChE溶液に溶解させた。Acetylthiocholine iodide (ATCI)は超純水に溶解させた。マイクロプレートにそれぞれの試薬を分注した後、40秒間ボルテックスミキサーで攪拌し、37°Cのインキュベーターでそれぞれの反応時間0.25 hr放置した。15 mM ATCI溶液を添加した後、3 mM DTNB溶液を添加し、ボルテックスミキサーで攪拌後、アルミホイルで遮光し、室温で30 min放置した。その後、マイクロプレートリーダーで波長412 nmの吸光度を測定し、試料の阻害率を求めた。試料によるAChEの阻害が50%以上みられ、用量-反応関係が有意にみられる場合をAChE阻害活性陽性とする。陽性の時、試料の50%阻害濃度(IC₅₀)を回帰式(シグモイド式)により求め、AChE阻害活性の指標とした。

C. 研究結果および考察

C.1. 有機リン化合物の汚染実態調査

C.1.1. 飲料水中の有機リン化合物の濃度

ウォーターサーバーの水サンプル中の有機リン化合物濃度の結果と、既往研究^{1,8-10}で示されている水サンプル中の有機リン化合物濃度のまとめを Figure 1 に示す。ウォーターサーバーの水からは測定対象とした有機リン化合物 19 種類のうち、9 種類の有機リン化合物が検出頻度 50%以上で検出された。特に濃度が高かった有機リン化合物は、TCEP (32 ng L⁻¹:中央値)であり、次に TDCPP (7.5 ng L⁻¹), TCPP (7.5 ng L⁻¹) が続いた。

C.1.2. 飲料水中の有機リン化合物の曝露評価

飲料水中の有機リン化合物の曝露量の推算結果と既往研究¹¹⁻¹³との比較を Figure 2 に示す。EDI は、TCEP および TCPP, TDCPP でそれぞれ 1.0 および 0.2, 0.2 ng kg-bw⁻¹ day⁻¹ であった。これらの結果より、ウォーターサーバーからの飲料水の摂取がヒトへの TCEP 曝露の重要な曝露経路となる可能性が示唆された。

EDI から推算した本研究で対象としたすべての有機リン化合物の HQ は 10⁻⁵ から 10⁻⁷ の値となった。

C.2. AChE活性阻害能評価

C.2.1. *in silico*評価によるAChE阻害活性能評価

有機リン化合物を対象としてAChEへの相互作用をリガンド-ドッキング法で評価した。AChEと有機リン化合物の相互作用をポジティブコントロール (Gal) のそれと比較しながら評価を行った。結果のまとめをTable 4に示す。リガンド-ドッキング計算で得られた TPhPO, TPhP, CsDPhP, TCsP, NDPhP, BzIDOPO-R, BzIDOPO-SとGalの結合エネルギーを比較したとき、前者はより結合エネルギー

が大きく、安定しているという結果となった。結合エネルギーの大きい有機リン化合物の構造をみたとき、どの有機リン化合物もベンゼン環を有していることが確認できた。このことから、本研究で対象とした化学物質においては、ベンゼン環のような大きな構造をもつものはAChEにはまりやすく、結合エネルギーが大きくなる可能性が考えられた。また、NDPhP, TEP, TPP, TBP, TPhPO, TCEP, TCPP-RRR, TCPP-SRR, TCPP-SSR, TCPP-SSS, EHDPhP-R, EHDPhP-S, TBOEP, TDCPP, TEHP-RRR, TEHP-SRR, TEHP-SSR, BzIDOPO-R, BzIDOPO-SとGalを比較したとき、前者はAChEの活性中心のSer-200と距離がGalより近いことが分かった。リン酸エステル内のP原子と結合しているO原子は、電気陰性度が大きいため、P原子が正に帯電し、AChEの活性中心のSer-200との反応性が高くなり、P原子とSer-200が相互作用することでGalと比較してAChEを阻害する可能性が示唆された。コリンエステラーゼ阻害は安定性に加え、Serとの距離も考慮する必要があるためFigure 3および4の結果やPの電荷、実際の実験結果と合わせた評価が必要である。

C.2.2. *in vitro*試験によるAChE活性阻害能評価

有機リン化合物の AChE 阻害活性試験結果のまとめを Table 4 に示し、また、結果の例を Figure 5 に示す。試験したどの有機リン化合物においても IC₅₀ 値は N.D.となり、AChE 阻害は検出されなかった。今回は反応時間を 0.25 時間として実験を行い⁶、有機リン化合物の AChE 阻害能の評価を試みた。しかし、これまで有機リン化合物の急性毒性の報告はないため、反応時間を長く設定した場合、AChE 阻害が検出される可能性も考えら

れるため、引き続き検討を続けていく。

D. 結論

飲料水中の有機リン系化合物の測定法を開発した。飲料水としてウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度を測定した結果、9種類の有機リン化合物が検出頻度50%以上で検出され、TCEP, TDCPP, TCPPの濃度が高い傾向にあった。EDIは、TCEPおよびTCPP, TDCPPでそれぞれ1.0および0.2, $0.2 \text{ ng kg-bw}^{-1} \text{ day}^{-1}$ であった。EDIから推算したHQは 10^{-5} から 10^{-7} の値となった。

有機リン系化合物の非意図的変化体については、引き続き、より詳細な評価を進めていく。

E. 参考文献

1. Hou, M.; Shi, Y.; Na, G.; Zhao, Z.; Cai, Y. Increased Human Exposure to Organophosphate Esters via Ingestion of Drinking Water from Water Dispensers: Sources, Influencing Factors, and Exposure Assessment. *Environmental Science & Technology Letters* **2021**. DOI: 10.1021/acs.estlett.1c00592.
2. 日本紫外線水処理技術協会, 一. ニュースレター No.13. 2021. <http://www.juva.jp/pdf/newsletterNo13.pdf>.
3. Yao, C.; Yang, H.; Li, Y. A review on organophosphate flame retardants in the environment: Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. *Science of The Total Environment* **2021**, 795, 148837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148837>.
4. EPA. *EPI Suite ver.4.11*. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-tm-estimation-program-interface-v411>.
5. Ohno, K.; Asami, M.; Matsui, Y. Is the default of 2 liters for daily per-capita water consumption appropriate? A nationwide survey reveals water intake in Japan. *Journal of Water and Health* **2018**, 16 (4), 562-573. DOI: 10.2166/wh.2018.281 (accessed 1/25/2023).
6. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告.
7. Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherstone, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology* **1961**, 7 (2), 88-95. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).
8. Ding, J.; Shen, X.; Liu, W.; Covaci, A.; Yang, F. Occurrence and risk assessment of organophosphate esters in drinking water from Eastern China. *Science of The Total Environment* **2015**, 538, 959-965. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.101.
9. Park, H.; Choo, G.; Kim, H.; Oh, J.-E. Evaluation of the current contamination status of PFASs and OPFRs in South Korean tap water associated with its origin. *Science of The Total Environment* **2018**, 634, 1505-1512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.068>.
10. Zhang, S.; Li, Y.; Yang, C.; Meng, X.-Z.; Zheng, H.; Gao, Y.; Cai, M. Application of Hi-throat/Hi-volume SPE technique in analyzing occurrence, influencing factors and human health risk of

organophosphate esters (OPEs) in drinking water of China. *Journal of Environmental Management* **2021**, *291*, 112714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112714>.

11. Lee, S.; Jeong, W.; Kannan, K.; Moon, H.-B. Occurrence and exposure assessment of organophosphate flame retardants (OPFRs) through the consumption of drinking water in Korea. *Water Research* **2016**, *103*, 182-188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.07.034>.

12. Zhang, X.; Zou, W.; Mu, L.; Chen, Y.; Ren, C.; Hu, X.; Zhou, Q. Rice ingestion is a major pathway for human exposure to organophosphate flame retardants (OPFRs) in China. *Journal of Hazardous Materials* **2016**, *318*, 686-693. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.07.055>.

13. Cequier, E.; Ionas, A. C.; Covaci, A.; Marcé, R. M.; Becher, G.; Thomsen, C. Occurrence of a Broad Range of Legacy and Emerging Flame Retardants in Indoor Environments in Norway. *Environmental Science & Technology* **2014**, *48* (12), 6827-6835. DOI: 10.1021/es500516u.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

なし

G.2. 学会発表

- 1) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 齊, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの飲料水の摂取に伴う有機リン化合物のリスク評価に向けた分析法の検討, 第57回日本水環境学会年会, 愛媛. (2023年3月)
- 2) 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 齊, 篠原 直秀, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機の使用に伴うプラスチック添加剤の経皮曝露量の推定, 2022年室内環境学会学術大会, 東京. (2022年12月)
- 3) 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 齊, 高橋 亮平, 宮崎 高則, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内プラスチック製品中難燃剤の経皮曝露評価, 2022年室内環境学会学術大会, 東京. (2022年12月)
- 4) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 齊, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ウォーターサーバーの飲料水中に含まれる有機リン化合物の実態調査, 2022年室内環境学会学術大会, 東京. (2022年12月)
- 5) Maho Ishida, Mana Oishi, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Dermal Exposure to Phosphorus Flame Retardants in Car Seat through Actual Clothing, International Society of Exposure Science (ISES) 2022, Lisbon, Portugal. (September 2022)
- 6) Yuichi Miyake, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Takashi Amagai, Occurrence of Novel Phosphorus-based Flame Retardants in Indoor Dust Collected from Japanese Dwellings, International Society of Exposure Science (ISES) 2022, Lisbon, Portugal. (September 2022)
- 7) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王

斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの水中に含まれる有機リン化合物の初期曝露評価, 環境科学会 2022年会, Web. (2022年9月)

- 8) 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 製品との非接触時における皮膚中残留化学物質の経皮曝露を考慮するためのモデル構築, 環境科学会2022年会, Web. (2022年9月)
- 9) 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機に含まれるリン系難燃剤の実態調査とその使用に伴う経皮曝露量の推定, 環境科学会2022年会, Web. (2022年9月)
- 10) 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品中リン系難燃剤の連続曝露と断続曝露における経皮曝露量への影響の比較, 第30回環境化学討論会, 富山. (2022年6月)
- 11) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの水中に含まれる有機リン化合物の分析法の検討, 第30回環境化学討論会, 富山. (2022年6月)
- 12) 西山 裕那, 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機に含まれるリン系難燃剤の定性・定量分析法の初期検討, 第30回環境化学討論会, 富山. (2022年6月)

G.3. 市民向け説明会

- 1) 車内部材由来物質の車内環境への影響とその評価方法, 2022年9月6日(火), Web, 約30名, 技術情報協会, プレゼンター及び講習会の受講者
- 2) 環境サマースクール2022 「環境浄化

と食品,化粧品の意外な関係」, 2022年8月5日(金), 静岡, 約40名, 静岡県立大学, 教員及びサマースクールの受講者 (高校生)

H. 知的財産権の出願・登録状況

H.1. 特許取得

なし

H.2. 実用新案登録

なし

H.3. その他(受賞)

- 1) 2022年室内環境学会学術大会 大会長奨励賞, 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 篠原 直秀, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機の使用に伴うプラスチック添加剤の経皮曝露量の推定 (2022年12月)
- 2) 2022年室内環境学会学術大会 大会長奨励賞, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 高橋 亮平, 宮崎 高則, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内プラスチック製品中難燃剤の経皮曝露評価 (2022年12月)
- 3) 環境科学会 2022年会 優秀発表賞(富士電機賞), 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 製品との非接触時における皮膚中残留化学物質の経皮曝露を考慮するためのモデル構築 (2022年9月)
- 4) 環境科学会 2022年会 優秀発表賞(富士電機賞), 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機に含まれるリン系難燃剤の実態調査とその使用に伴う経皮曝露量の推定 (2022年9月)
- 5) 環境科学会 2022年会 優秀発表賞(富士電機賞), 内田 亜美, 石田 真穂, 徳

村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの水中に含まれる有機リン化合物の初期曝露評価 (2022年9月)

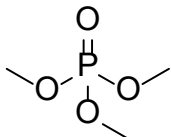
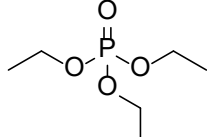
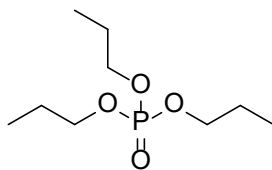
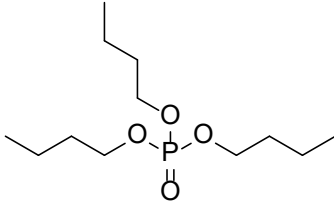
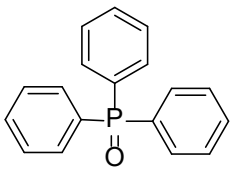
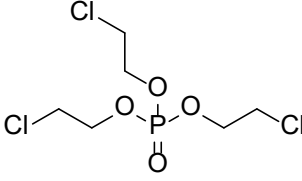
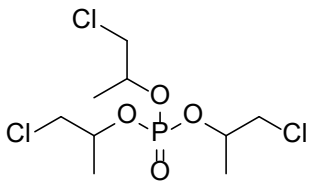
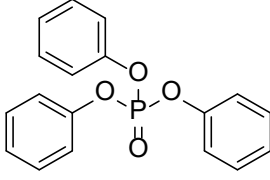
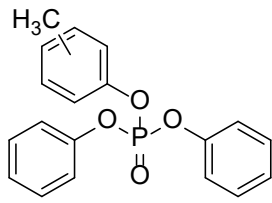
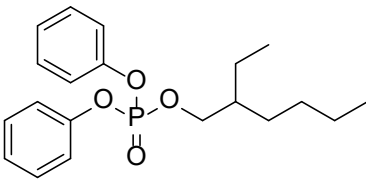
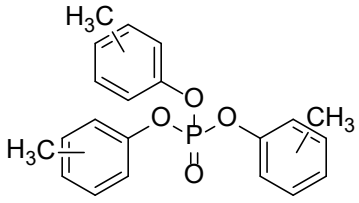
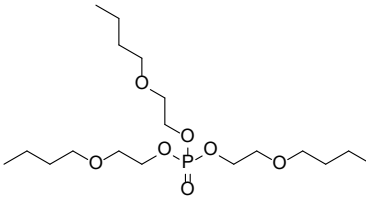
6) 第30回 環境化学討論会 Transtech賞,

西山 裕那, 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機に含まれるリン系難燃剤の定性・定量分析法の初期検討 (2022年6月)

Table 1 ウォーターサーバーに関する情報

	ウォーターサーバーの材質		取水源	使用年数	製造国
	タンク	管			
Sample 1	ポリカーボネート	不明	静岡県 富士宮市	2年	韓国
Sample 2	ポリカーボネート	不明	群馬県 みかなみ町	1年以内	韓国
Sample 3	ポリエチレンテレフタレート	不明	静岡県 富士市	3年	中国
Sample 4	ポリエチレンテレフタレート	不明	山梨県 北杜市 白州町	3年	韓国
Sample 5	不明	不明	水道水	8年	韓国

Table 2 本研究にて測定対象とした有機リン化合物のリスト

	化学構造		化学構造
trimethyl phosphate TMP		triethyl phosphate TEP	
tripropyl phosphate TPP		tributyl phosphate TBP	
triphenyl phosphine oxide TPhPO		tris(2-chloroethyl) phosphate TCEP	
tris(2-chloroisopropyl) phosphate TCPP		triphenyl phosphate TPhP	
cresyl diphenyl phosphate CsDPhP		2-ethylhexyl diphenyl phosphate EHDPHP	
tricresyl phosphate TCsP		tris(butoxyethyl) phosphate TBOEP	

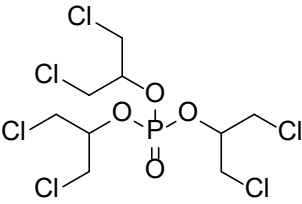
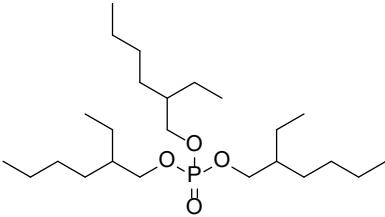
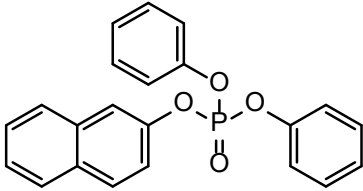
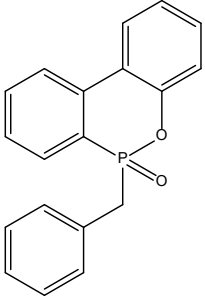
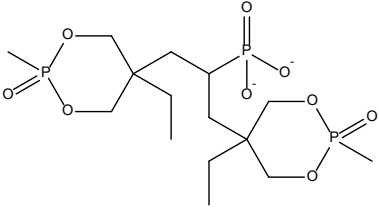
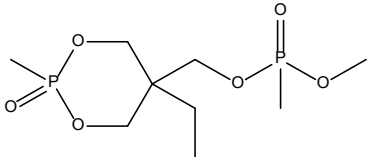
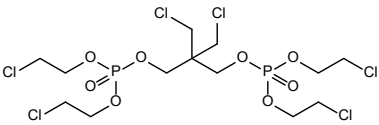
<p>tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate TDCPP</p>		<p>tris(2-ethylhexyl) phosphate TEHP</p>	
<p>naphthalen-2-yl diphenyl phosphate NDPhP</p>		<p>6-benzylbenzo[c][2,1]benzoxaphosphine 6-oxide BzIDOPO</p>	
<p>bis[(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl] methylphosphonate BPMMP</p>		<p>(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl methylphosphonate PMMMP</p>	
<p>2,2-bis(chloromethyl)-propane-1,3-diyltetrakis(2-chloroethyl) bisphosphate V6</p>			

Table 3 本研究にて測定対象とした有機リン化合物の物性値⁸

	CAS	化学式	分子量	融点 (°C)	沸点 (°C)	LogK _{ow}	蒸気圧 (Pa, at 25°C)
TMP	512-56-1	C ₃ H ₉ O ₄ P	140.08	-30.61 (-46)	174.19 (197.2)	-0.60 (-0.65)	55.3 (113)
TEP	78-40-0	C ₆ H ₁₅ O ₄ P	182.16	3.54 (-56.4)	233.27 (215.5)	0.87 (0.80)	22 (52.4)
TPP	513-08-6	C ₉ H ₂₁ O ₄ P	224.23	26.84	284.22 (252)	2.35 (1.87)	3.08
TBP	126-73-8	C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	266.32	64.73 (-79)	327.03 (289)	3.82 (4.00)	0.466 (0.151)
TPhPO	56803-37-3	C ₁₈ H ₁₅ OP	278.29	86.97 (156.5)	405.10 (>360)	2.87 (2.83)	3.76 × 10 ⁻⁵ (3.47 × 10 ⁻⁷)
TCEP	115-96-8	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ O ₄ P	285.49	82.99 (-35)	351.67 (330)	1.63 (1.44)	0.0522 (8.17)
TCPP	13674-84-5	C ₉ H ₁₈ Cl ₃ O ₄ P	327.57	72.27 (-40)	365.49 (>270)	2.89 (2.59)	0.00753
TPhP	115-86-6	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P	326.29	86.50 (50.5)	441.27 (245)	4.70 (4.59)	6.29 × 10 ⁻⁵ (8.37 × 10 ⁻⁴)
CsDPhP	26444-49-5	C ₁₉ H ₁₇ O ₄ P	340.32	87.63	452.87	5.25 (4.51)	1.39 × 10 ⁻⁵ (6.27 × 10 ⁻⁴)
EHDPhP	1241-94-7	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ P	362.41	86.66 (-54)	442.95 (375)	6.30 (5.73)	0.00445 (6.67 × 10 ⁻³)
TCsP	1330-78-5	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	368.37	89.89 (-33)	476.06 (265)	6.34 (5.11)	1.62 (8.00 × 10 ⁻⁵)
TBOEP	78-51-3	C ₁₈ H ₃₉ O ₇ P	398.48	85.78 (-70)	433.84 (221)	3.00 (3.75)	0.000165
TDCPP	13674-87-8	C ₉ H ₁₅ Cl ₆ O ₄ P	430.91	88.20 (27)	458.73 (236-237)	3.65 (3.65)	- (3.82 × 10 ⁻⁵)
TEHP	78-42-2	C ₂₄ H ₅₁ O ₄ P	434.65	86.99 (-74)	446.31 (215)	- (9.49)	8.09 × 10 ⁻⁵ (1.10 × 10 ⁻⁵)
NDPhP	18872-49-6	C ₂₂ H ₁₇ O ₄ P	376.35	90.27	480.00	- (5.88)	2.74 × 10 ⁻⁶
BzIDOPO	113504-81-7	C ₁₉ H ₁₅ O ₂ P	306.30	-	-	-	-
BPMMP	42595-45-9	C ₁₅ H ₃₁ O ₉ P ₃	448.33	90.27	480.00	- (0.06)	2.74 × 10 ⁻⁶
PMMMP	41203-81-0	C ₉ H ₂₀ O ₆ P ₂	286.20	85.46	356.94	- (-0.26)	- (0.00284)
V6	38051-10-4	C ₁₃ H ₂₄ Cl ₆ O ₈ P ₂	583.00	90.27	480.00	3.31	- (2.74 × 10 ⁻⁶)

※カッコ内の数字は実測値を示す

Table 4 *in silico*評価によるAChE阻害活性性能評価の結果のまとめ

Substance name	ΔG (kcal mol ⁻¹)	Å
TMP	-3.975	9.2
TEP	-5.05	7.2
TPP	-6.25	6.5
TBP	-6.475	8.7
TPhPO	-10	7.3
TCEP	-5.45	6.2
TCPP-RRR	-6.525	8.4
TCPP-SRR	-6.5	8.1
TCPP-SSR	-6.425	8.1
TCPP-SSS	-6.425	7.9
TPhP	-10.075	9.3
CsDPhP	-10.45	9.3
EHDPhP-R	-9.15	8.5
EHDPhP-S	-9.275	8.8
TCsP	-10.8	9.4
TBOEP	-6.3	8.0
TDCPP	-6.375	7.8
TEHP-RRR	-7.425	7.8
TEHP-SRR	-7.425	6.9
TEHP-SSR	-7.375	7.5
TEHP-SSS	-7.375	9.7
NDPhP	-11.45	9.1
BzIDOPO-R	-11.3	7.8
BzIDOPO-S	-10.95	7.9
BPMMP-EE	-8.9	8.9

BPMMP-ZZ	-8.925	11.3
BPMMP-EZ-S	-8.65	9.7
BPMMP-EZ-R	-8.675	9.3
PMMMP-RE	-7.125	5.3
PMMMP-SE	-7	3.4
PMMMP-RZ	-7.125	5.4
PMMMP-SZ	-7.05	5.5
V6	-7.05	3.7
<hr/>		
Galantamine	-9.3	8.9
<hr/>		

Table 5 有機リン化合物およびポジティブコントロール (Galantamine) に対する AChE の IC₅₀

Compound	AChE inhibition assay (<i>n</i> =3)		Compound	AChE inhibition assay (<i>n</i> =3)	
	IC ₅₀ (μM)	RA ^a		IC ₅₀ (μM)	RA ^a
TMP	N.D.	–	CsDPhP	N.D.	–
TEP	N.D.	–	EHDPhP	N.D.	–
TPP	N.D.	–	TCsP	N.D.	–
TBP	N.D.	–	TBOEP	N.D.	–
TPhPO	N.D.	–	TDCPP	N.D.	–
TCEP	N.D.	–	TEHP	N.D.	–
TCPP	N.D.	–	NDPhP	N.D.	–
TPhP	N.D.	–	Galantamine	1.10±0.00	1.00

^a : Galantamine に対する相対的な活性

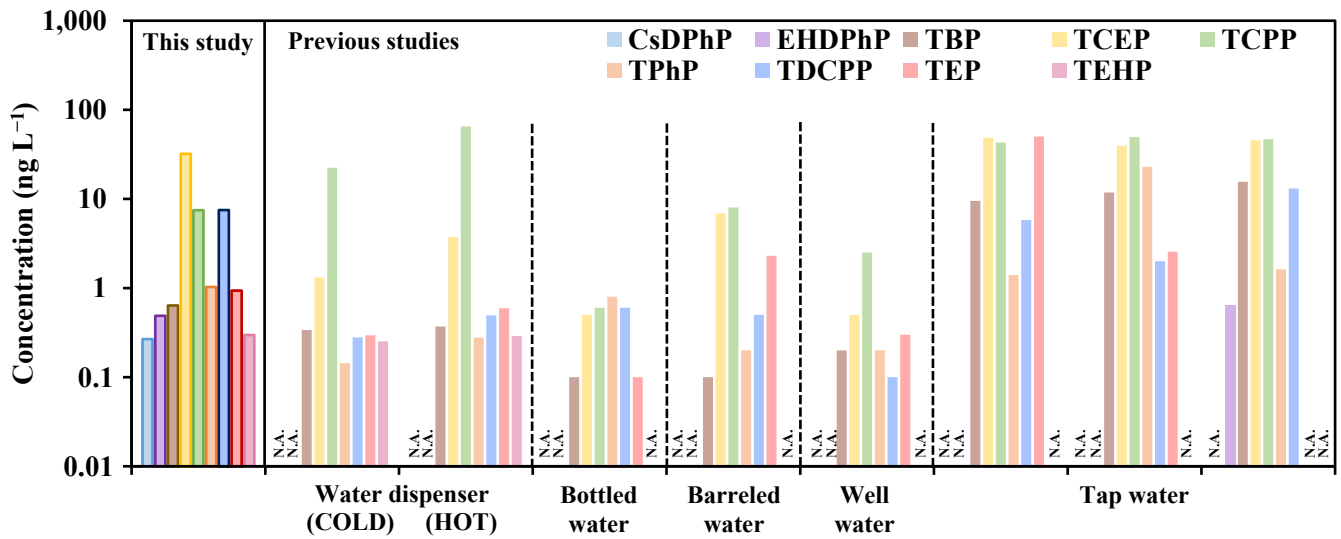


Figure 1 飲料水中の有機リン化合物の濃度 (ng L⁻¹)^{1, 8-10}

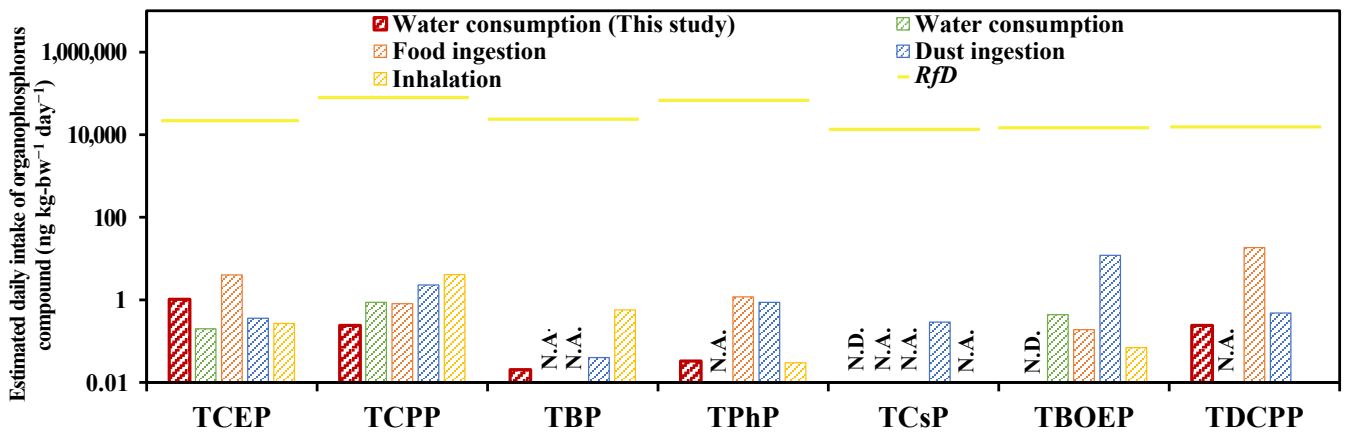


Figure 2 飲料水の摂取に伴う有機リン化合物の曝露量とその比較¹¹⁻¹³

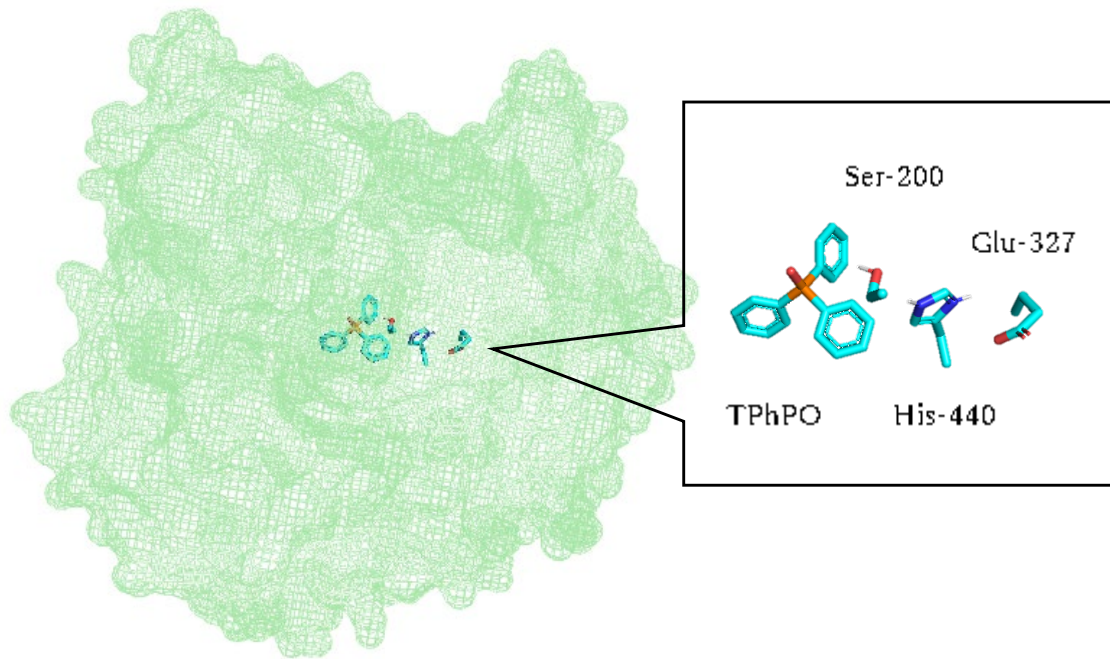


Figure 3 AChEにおけるTPhPOのリガンドドッキング計算結果

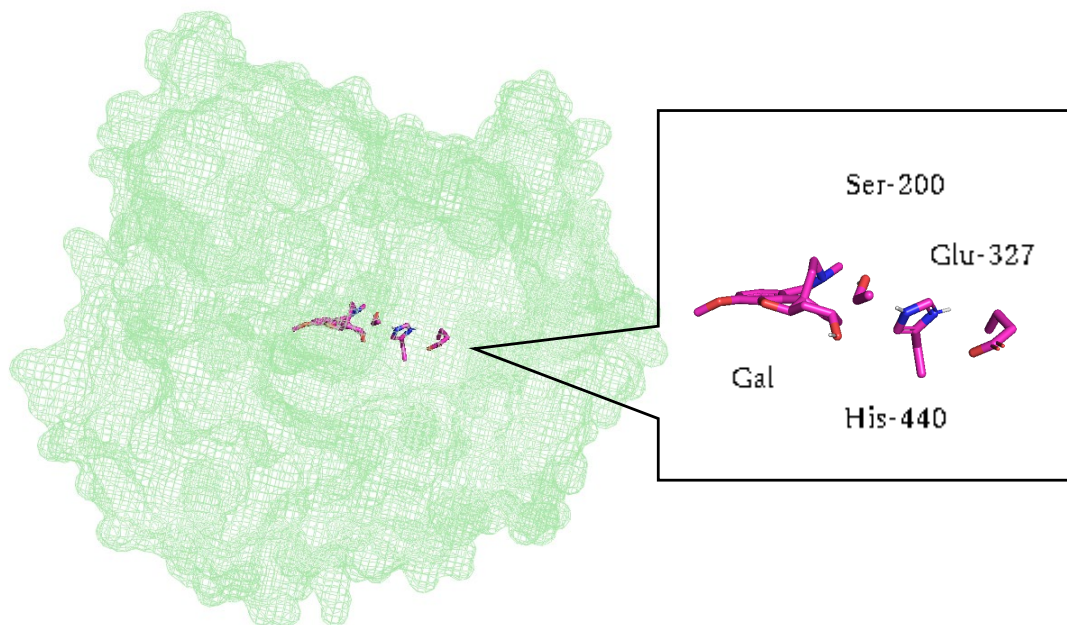


Figure 4 AChEにおけるGalのリガンドドッキング計算結果

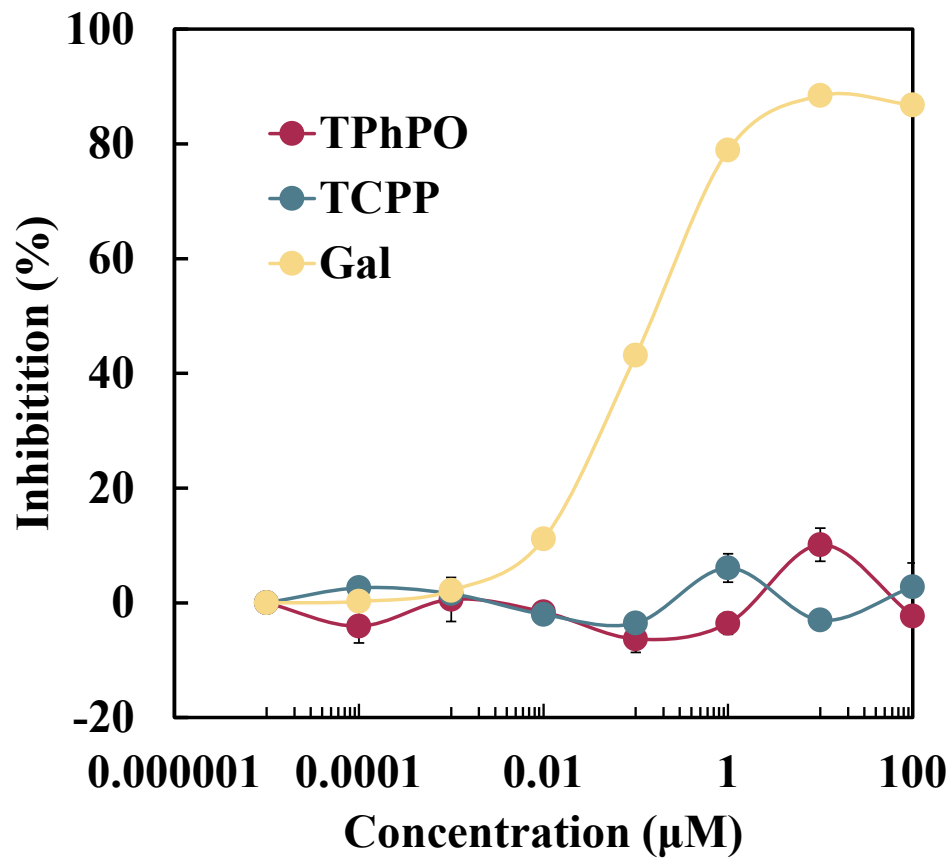


Figure 5 有機リン化合物とGalのAChE阻害能の比較