

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)

総合研究報告書

飲料水中の有機リン化合物の健康影響評価に関する研究

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。

ウォーターサーバーおよび浄水器を通した水中の有機リン化合物の実態調査の結果、本研究で測定対象とした有機リン化合物19種類のうち、4種の化合物がウォーターサーバーの水から検出頻度50%以上で検出され、濃度の中央値が高い順にtriphenyl phosphine oxide (TPhPO) (150 ng L^{-1})、tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) (65 ng L^{-1})、tris(2-chloroisopropyl)phosphate (TCPP) (24 ng L^{-1})、tributyl phosphate (TBP) (1.6 ng L^{-1})であった。汚染要因の検討では、有機リン化合物のオクタノール/水分配係数 ($\text{Log } K_{ow}$) とウォーターサーバー水中濃度の間に統計的な有意差が見られた。一方、浄水器でろ過した水からは測定対象とした有機リン化合物 19 種類のうち、10種類の有機リン化合物が検出された。なかでもtris(2-ethylhexyl)phosphate (TEHP) (410 ng L^{-1})、TCEP (280 ng L^{-1})、tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate (TDCPP) (270 ng L^{-1})、が比較的高濃度で検出された。

*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。評価結果に加え、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の分析結果を考慮して、有機リン化合物の非意図的变化体の分析法を開発した。

研究分担者（所属機関名・職名）

王 斉（労働安全衛生総合研究所・任期付研究員）

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、参照用量は下回るものの、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、非意図的变化体を生じ、毒性が向上する場合もある³。

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。

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（BzIDOP）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31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）。

また、浄水器を通した水については、9台の浄水器を対象とした (Table 2)。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 3に示す。また、有機リン化合物の物性値についてはTable 4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 µL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 µL加え、最終液量を100 µL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) 法を用いた。詳細な分析条件はTable 5と6に示す。

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 (ng kg-bw⁻¹ 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 mL⁴、体重として60.5 kgを用いた⁵。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 (ng kg-bw⁻¹ day⁻¹) を表している。

B.1.4. 統計解析

飲料水中の有機リン化合物の汚染要因として、有機リン化合物の蒸気圧、オクタノール/水分配係数 (Log *K*_{ow})、ウォーターサーバーの使用年数などを候補とし、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度との関係を統計学的に解析した。統計解析にはPearsonの積率相関係数を用いた無相関検定を行った。有意水準は*p*<0.05とした。統計解析にはMicrosoft Excelを用いた。

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) 形式に変換した。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。

B.3. 非意図的変体体の分析法の開発

*in vitro*試験および*in silico*評価により優先順位の高かったリン系化合物の非意図的変体について、分析法の開発を行った。研究方法については、「有機リン化合物の汚染実態調査」における「分析方法」と同様である。

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、4 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、TPhPO (中央値: 150 ng L⁻¹) であり、次に TCEP (65 ng L⁻¹)、TCPP (24 ng L⁻¹)、TBP (1.6 ng L⁻¹) が続いた。

浄水器を通した水からは測定対象とした有機リン化合物 19 種類のうち、10 種類の有機リン化合物が検出された (Figure 2)。特に濃度が高かった有機リン化合物は、TEHP (410 ng L⁻¹) であり、次に TCEP (280 ng L⁻¹)、TDCPP (270 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

ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の曝露量の推算結果を Figure 3 に示す⁶⁻⁸。EDI は、TPhPO および TCEP、TCPP、TBP で、4.9 および 2.1, 0.78, 0.052 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有機リン化合物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 10⁻⁴ から 10⁻⁶ の値となった。

浄水器を通した水に含まれる有機リン化合物の EDI は、TEHP および TCEP、TDCPP で、13 および 8.9, 8.8 ng kg-bw⁻¹ day⁻¹ であった (Figure 4)。これらの結果より、浄水器を通した水の摂取もヒトへの有機リン化合物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 10⁻⁴ から 10⁻⁶ の値となった。

C.1.3. 飲料水中の有機リン化合物の汚染要因の解析

飲料水中の有機リン化合物の汚染要因として、有機リン化合物の蒸気圧 (Figure 5) お

よび Log K_{ow} (Figure 6), ウォーターサーバーの使用年数 (Figure 7) を検討した。

解析の結果, 現時点で得られているデータにおいては, 有機リン化合物の蒸気圧やウォーターサーバーの使用年数と, ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度には統計学的な有意差はなかった。一方で, 有機リン化合物の Log K_{ow} とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に統計学的な有意差がみられ, 本研究で検出された有機リン化合物の Log K_{ow} の範囲内では, Log K_{ow} が低いほど有機リン化合物濃度が高い傾向がみられた。

ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染経路に関する情報を得るため, ウォーターサーバーの製造販売所に対してヒアリングを行った。その結果, ウォーターサーバーの機械部などに有機リン化合物が使用されているが, 飲料水と直接接触する部材については, 有機リン化合物は使用されていないことが明らかとなった。そのため, ウォーターサーバーのウォーターサーバーボトルと取水口の間に使用されているシリコンチューブを介して, 空気中の有機リン化合物がウォーターサーバーの水中へ移行する可能性が示唆された。

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 7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ので, 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 8および9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 8 に示し, また, 結果の例を Figure 10 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⁹, 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, 今後の検討が必要である。

C.3. 非意図的变化体の分析法の開発

*in vitro*評価および*in silico*評価により得られた優先順位の高い変化体のなかから, 有機リン化合物の汚染実態調査の結果も考慮して, TCEP, TDCPP, TEHPの非意図的变化体(BCEP, BDCPP, BEHP)に対して, 標準試薬を入手し, LC-MS/MS (イオン化法: ESI)を用いて分析方法の開発を行った。開発した測定条件をTable 9にまとめる。

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, 特に検出頻度と濃度が高かったのは, TPhPO, TCEP, TCPP, TBPであった。EDIから推算したHQは 10^{-4} から 10^{-6} の値となった。

浄水器を通した水中の有機リン化合物濃度については, TEHP, TCEP, TDCPPが比較的高濃度で検出されたが, それぞれのEDIから推算したHQは 10^{-4} から 10^{-6} の値となった。

ウォーターサーバーの飲料水の汚染要因としては, 現時点で得られているデータにおいては, ウォーターサーバーの使用年数とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度などには統計学的な有意差はなく, 有機リン化合物のオクタノール/水分配係数(Log K_{ow})とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に統計学的な有意差がみられた。

以上の結果から, ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染経路として, ウォーターサーバーのウォーターサーバーボト

ルと取水口の間に使用されているシリコンチューブの透過性が, ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に関連している可能性が考えられた。

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. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2021, 8 (10), 884-889.
- (2)日本紫外線水処理技術協会一般社団法人. ニュースレター No.13. <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. *Sci. Total Environ.* 2021, 795, 148837.
- (4)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. *J. Water Health* 2018, 16 (4), 562-573.
- (5)Ministry of Health, Labor and Welfare. National Health and Nutritional Survey Report. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html.
- (6)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 Res.* 2016, 103 (Supplement C), 182-188.
- (7)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. *Environ. Sci. Technol.* 2014, 48 (12), 6827–6835.

(8)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. *J. Hazard. Mater.* 2016, 318, 686–693.

(9)Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherstone, R. M. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7 (2), 88–95.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

- 1) Tsugumi Uchida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Kazushi Noro, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Occurrence and risk assessment of organophosphorus esters in drinking water collected from water dispenser systems in Japan, *Science of The Total Environment*, in press, 2025.
- 2) Yuna Nishiyama, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Dermal Exposure to Organophosphorus Compounds in Home Video Game Controllers, *Environment & Health*, in press, 2025.
- 3) Mai Shindo, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino,

Determination of Potential Dermal Exposure Rates of Phosphorus Flame Retardants via the Direct Contact with a Car Seat using Artificial Skin, *Chemosphere*, 353, 141555, 2024.

G.2. 学会発表

- 1) 内田 亜美, 徳村 雅弘, 王 斉, 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中に含まれる有機リン化合物の汚染実態調査とその汚染要因の検討, 2024年室内環境学会学術大会, 札幌. (2024年12月)
- 2) 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 澤井 淳, 山本 潤, 戸田 美沙, 羽山 真介, 山口 夏純, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 有機リン化合物の主要な曝露経路特定に向けたバイオモニタリングによる曝露量評価, 2024年室内環境学会学術大会, 札幌. (2024年12月)
- 3) 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 澤井 淳, 山本 潤, 戸田 美沙, 羽山 真介, 山口 夏純, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シートに含まれる有機リン化合物の経皮曝露評価～in vitro試験およびバイオモニタリングによる評価～, 第3回環境化学物質合同大会, 広島. (2024年7月)
- 4) 内田 亜美, 徳村 雅弘, 王 斉, 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中に含まれる有機リン化合物の汚染要因の検討, 第3回環境化学物質合同大会, 広島. (2024年7月)
- 5) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 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中に含まれる有機リン化合物の

- 曝露評価, 2023年室内環境学会学術大会, 那覇. (2023年12月)
- 6) 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用いた予測手法の検討, 2023年室内環境学会学術大会, 那覇. (2023年12月)
 - 7) Tsugumi Uchida, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Ryo Ogamari, Kazushi Noro, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Organophosphorus Compounds in Drinking Water Collected from Water Dispensers in Japan, the 43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) (Dioxin 2023), Maastricht, The Netherlands. (September 2023)
 - 8) Yuna Nishiyama, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Naohide Shinohara, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Dermal Exposure to Organophosphorus Compounds in Home Video Game Controllers, the 43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) (Dioxin 2023), Maastricht, The Netherlands. (September 2023)
 - 9) 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 各種自動車シートにおける難燃剤の経皮曝露評価, 環境科学会2023年会, 神戸. (2023年9月)
 - 10) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 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中に含まれる有機リン系プラスチック添加剤の実態調査, 環境科学会2023年会, 神戸. (2023年9月)
 - 11) Tsugumi Uchida, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Ryo Omagari, Kazushi Noro, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Occurrence of Organophosphorus Compounds in Drinking Water Collected from Water Dispensers, The Water and Environment Technology Conference 2023 (WET 2023), Online. (July 2023)
 - 12) 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品中難燃剤の経皮曝露における皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評価, 第2回 環境化学物質3学会合同大会 (第31回環境化学討論会), 徳島. (2023年6月)
 - 13) 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, 家庭用ゲーム機コントローラーに含まれる有機リン化合物の人工皮膚を用いた経皮曝露評価, 第2回 環境化学物質3学会合同大会 (第31回環境化学討論会), 徳島. (2023年6月)
 - 14) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 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中に含まれる有機リン化合物の初期リスク評価, 第2回 環境化学物質3学会合同大会 (第31回環境化学討論会), 徳島. (2023年6月)
 - 15) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 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)

- 16) 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年室内環境学会学術大会, 東京. (2022年12月)
- 17) 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年室内環境学会学術大会, 東京. (2022年12月)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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) 環境サマースクール2024 「環境浄化と食品,化粧品の意外な関係」, 2024年8月2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)
- 2) 環境サマースクール2023 「環境浄化と食品,化粧品の意外な関係」, 2023年8月4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)
- 3) 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

- 4) 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)

G.4. 業界関係者向け説明会

- 1) プラスチック製品中難燃剤の経皮曝露を含めたヒト健康リスク評価, 2024年11月29日(金), 神戸, 約100名, 臭素化学懇話会, ハロゲンに関する商品を扱っている企業の研究者や大学関係者

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) 公益社団法人自動車技術会 大学院研究奨励賞, 石田 真穂
- 2) 2023年室内環境学会学術大会 大会長奨励賞, 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用いた予測手法の検討 (2023年12月)
- 3) 第2回環境化学物質3学会合同大会 SETAC賞, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室

内製品中難燃剤の経皮曝露における皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評価 (2023年6月)

- 4) 第2回環境化学物質3学会合同大会 ウェリントン ラボラトリーズ ジャパン賞, 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, 家庭用ゲーム機コントローラーに含まれる有機リン化合物の人工皮膚を用いた経皮曝露評価 (2023年6月)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)

- 10) 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

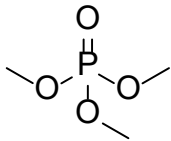
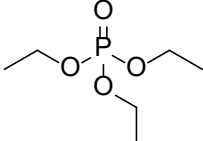
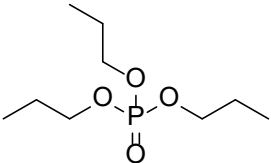
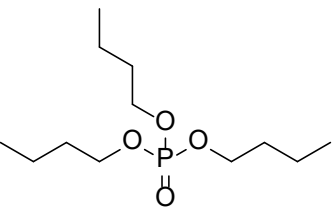
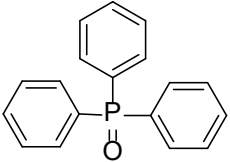
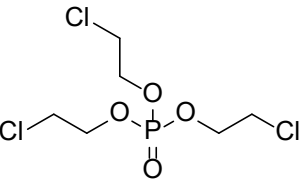
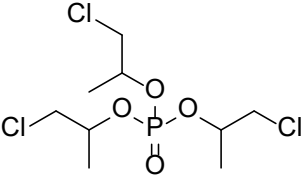
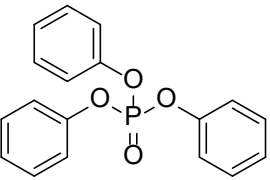
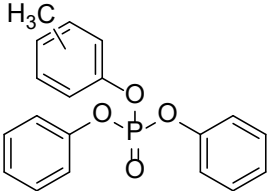
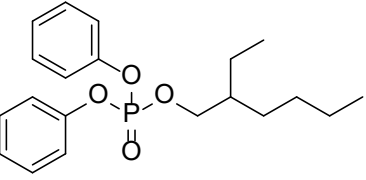
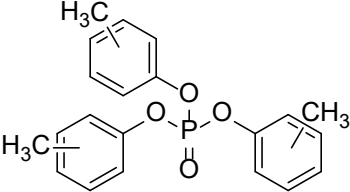
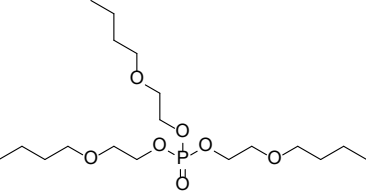
No.	形式	ボトル水 / 源水	製造国	使用 年数
1	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	1 年
2	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	2 年
3	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	2 年
4	リターナブル	ボトルドウォーター	韓国	2 年
5	リターナブル	ボトルドウォーター	韓国	0.75 年
6	リターナブル	ボトルドウォーター	韓国	3 年
7	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	0.25 年
8	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	-
9	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	1.5 年
10	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	-
11	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	-
12	リターナブル	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	-
13	リターナブル	ミネラルウォーター	韓国	-
14	リターナブル	ミネラルウォーター	韓国	5 年
15	リターナブル	ミネラルウォーター	韓国	-
16	リターナブル	ミネラルウォーター	日本	-
17	リターナブル	ミネラルウォーター	日本	-
18	リターナブル	-	韓国	1 年
19	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	3 年
20	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	3 年
21	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	3 年
22	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	韓国	3 年
23	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	中国	3 年
24	ワンウェイ	ナチュラルミネラル ウォーター	中国	-
25	浄水	水道水	韓国	-
26	浄水	水道水	韓国	0.08 年
27	浄水	水道水	韓国	0.25 年
28	浄水	水道水	韓国	-

29	浄水	水道水	韓国	8 年
30	浄水	水道水	-	-
31	浄水	水道水	-	1 年

Table 2 浄水器に関する情報

No.	製造国	材料の種類	ろ材の種類	その他の特徴
1-1	日本	ABS 樹脂	中空糸膜 (PE), セラミック, 活性炭	-
1-2	日本	スチロール樹脂, ポリアセタール, 多孔質平膜 (PVA), シリコーン, ニトリルゴム, EPDM	活性炭, サンゴ化石, 亜硫酸カルシウム	-
1-3	日本	スチロール樹脂, ABS 樹脂, エラストマー樹脂, 合成ゴム	ヤシ殻活性炭, 亜硫酸カルシウム, トルマリン鉱石, 不織布	-
2-1	日本	ABS 樹脂	不織布, 活性炭, セラミック, 中空糸膜	-
2-2	日本	ABS 樹脂	中空糸膜 (PE), 活性炭	-
2-3	日本	ABS 樹脂	中空糸膜 (PE), セラミック, 活性炭	-
2-4	中国	ABS 樹脂, ポリアセタール, シリコーン, ステンレス	活性炭, PVA, 不織布	-
2-5	日本	ABS 樹脂, POM 樹脂, EPDM, ステンレス, セラミック	活性炭, 不織布	-
2-6	中国	-	活性炭, 亜硫酸カルシウム, 不織布	UV 抗菌技術

Table 3 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	

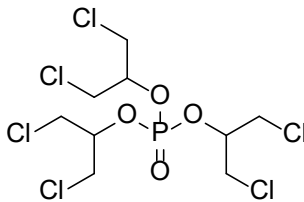
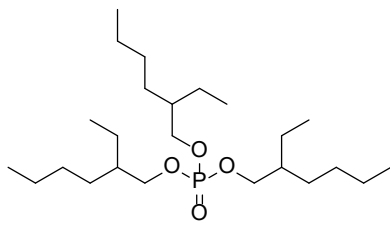
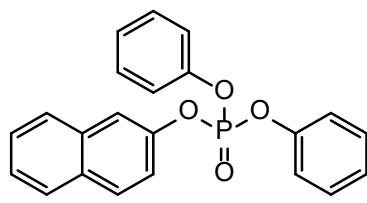
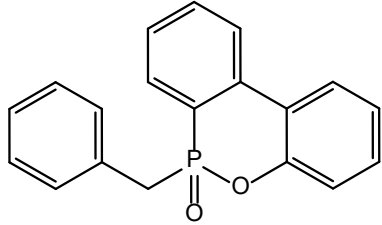
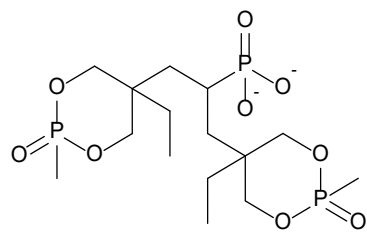
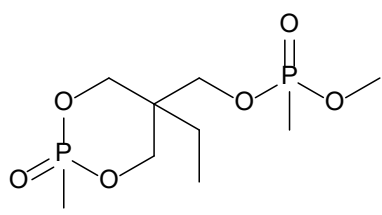
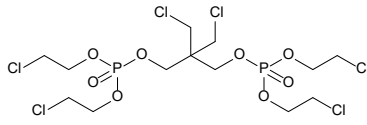
<p>tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate TDCPP</p>		<p>tris(2-ethylhexyl) phosphate TEHP</p>	
<p>naphthalen-2-yl diphenyl phosphate NDPhP</p>		<p>6-benzylbenzo[c][2,1]benzoxaphosphine 6-oxide BzIDPO</p>	
<p>bis[(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl] methylphosphonate BPMMP</p>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

Table 4 本研究にて測定対象とした有機リン化合物の物性値

	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 5 LC-MS/MS 分析条件

HPLC		
Instrument	Ultimate 3000 LC Systems (Thermo Scientific)	
Column	Accucore Vanquish C18 (100 mm×φ2.1 mm, 1.5 μm)	
Mobile	Solvent A: water	
	Solvent B: 20% acetonitrile/methanol	
Flow rate	0.3 mL min ⁻¹	
Column oven temperature	50°C	
Injection volume	2 μL	
Gradient	0~0.5 min	A:95%, B:5%
	~7.0 min	B:100%
	~15 min	B:100%
	~15.1 min	A:95%, B:5%
	~17 min	A:95%, B:5%
MS/MS		
Instrument	TSQ Endura (Thermo Scientific)	
Ionization mode	APCI	
Polarity	APCI (+)	
Positive ion discharge current	4 μA	
Negative ion discharge current	4 μA	
Seath gas (Arbitrary unit)	25	
Aux gas (Arbitrary unit)	5	
Sweep gas (Arbitrary unit)	0	
Ion transfer tube temp	250°C	
Vaporizer temp	300°C	

Table 6 有機リン系化合物のLC-MS/MSの分析条件 (イオン化法: APCI)

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)
TMP	1	4	Positive	141.025	79.217	23	69
	1	4	Positive	141.025	109.086	18	69
TEP	3	7	Positive	183.102	81.129	39	73
	3	7	Positive	183.102	99.114	20	73
TPP	5	8	Positive	225.12	81.191	46	74
	5	8	Positive	225.12	99.116	20	74
TBP	6	9	Positive	267.175	81.155	53	76
	6	9	Positive	267.175	99.088	19	76
TPhPO	5	8	Positive	279.11	77.214	48	148
	5	8	Positive	279.11	201.036	28	148
TCEP	4.5	7	Positive	286.953	81.123	57	97
	4.5	7	Positive	286.953	99.089	26	97
	4.5	7	Positive	286.953	125.06	19	97
TCPP	5	8	Positive	327.002	81.142	59	97
	5	8	Positive	327.002	81.142	59	97
	5	8	Positive	327.002	99.119	25	97
TPhP	6	9	Positive	327.14	215.205	28	166
	6	9	Positive	327.14	250.98	28	166
CsDPhP	6	9	Positive	341.076	152.084	39	114
	6	9	Positive	341.076	229.033	29	114
EHDPhP	7	10	Positive	363.15	77.226	45	88
	7	10	Positive	363.15	251.019	12	88
TCsP	6.5	9.5	Positive	369.12	165.074	44	142
	6.5	9.5	Positive	369.12	243.028	30	142
TBOEP	6	9	Positive	399.225	57.304	25	141
	6	9	Positive	399.225	99.094	30	141
	6	9	Positive	399.225	143.052	21	141
TDCPP	6	8.5	Positive	430.875	75.113	46	109
	6	8.5	Positive	430.875	77.237	44	109

	6	8.5	Positive	430.875	81.153	51	109
	6	8.5	Positive	430.875	99.101	28	109
TEHP	8.5	11.5	Positive	435.327	71.186	22	116
	8.5	11.5	Positive	435.327	81.145	58	116
	8.5	11.5	Positive	435.327	99.107	19	116
NDPhP	6	9	Positive	377.211	127.058	42	140
	6	9	Positive	377.211	202	34	140
	6	9	Positive	377.211	203.032	25	140
BzIDOPO	5	8	Positive	306.971	91.169	31	126
	5	8	Positive	306.971	198.946	25	126
	5	8	Positive	306.971	214.946	24	126
BPMMP	3	6	Positive	449.151	97.097	44	157
	3	6	Positive	449.151	177.058	25	157
	3	6	Positive	449.151	273	20	157
PMMMP	2.5	5.5	Positive	287.031	97.111	26	116
	2.5	5.5	Positive	287.031	135	23	116
	2.5	5.5	Positive	287.031	177	16	116
V6	5.5	8.5	Positive	583.774	359.817	17	164
	5.5	8.5	Positive	583.774	361.817	18	164
TEHP- d_{51}	8.5	11.5	Positive	486.654	102.146	22	108
	8.5	11.5	Positive	486.654	103.134	18	108
	8.5	11.5	Positive	486.654	82.28	24	144
TCsP- d_{21}	6.5	9.5	Positive	390.225	173.1	45	138
	6.5	9.5	Positive	390.225	175.137	36	138
	6.5	9.5	Positive	390.225	254.199	35	138
	6.5	9.5	Positive	390.225	255.114	33	138
TPhP- d_{15}	6	9	Positive	342.151	82.25	43	109
	6	9	Positive	342.151	159.108	44	109
	6	9	Positive	342.151	160.138	44	109
TBP- d_{27}	6	9	Positive	294.325	82.151	59	94
	6	9	Positive	294.325	83.173	59	94

	6	9	Positive	294.325	102.099	22	94
TCEP- d_{12}	4.5	7	Positive	299.001	67.275	27	108
	4.5	7	Positive	299.001	69.621	27	108
	4.5	7	Positive	299.001	102.103	28	108
TCP- d_{18}	5	8	Positive	345.151	102.04	23.298	153
	5	8	Positive	345.151	183	13.236	153

Table 7 *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
Galantamine	−9.3	8.9

Table 8 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

AChE inhibition assay (<i>n</i> =3)			AChE inhibition assay (<i>n</i> =3)		
Compound	IC ₅₀ (μM)	RA ^a	Compound	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

Table 9 有機リン化合物の非意図的変化体のLC-MS/MSの分析条件（イオン化法：ESI）

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (<i>m/z</i>)	Product (<i>m/z</i>)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)
BCEP	1	5	Negative	221.891	37	10.253	75
	1	5	Negative	223.941	39	10.253	77
BDCPP	5	10	Negative	317.501	281.667	10.253	108
	5	10	Negative	317.501	283.595	10.253	107
BEHP	10	15	Negative	321.801	80.556	32.803	263
	10	15	Negative	321.801	210.071	20.82	263

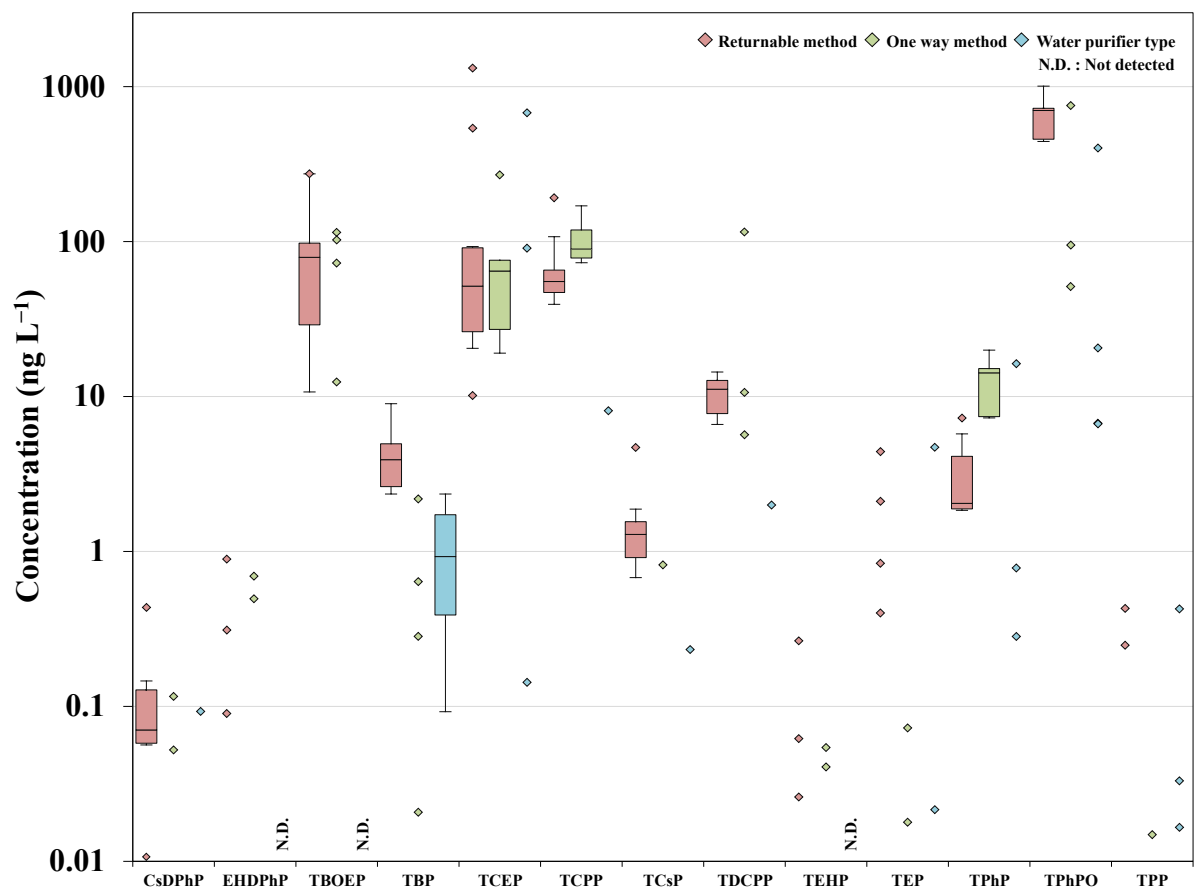


Figure 1 ウォーターサーバーの水に含まれる有機リン化合物の濃度 (ng L⁻¹)

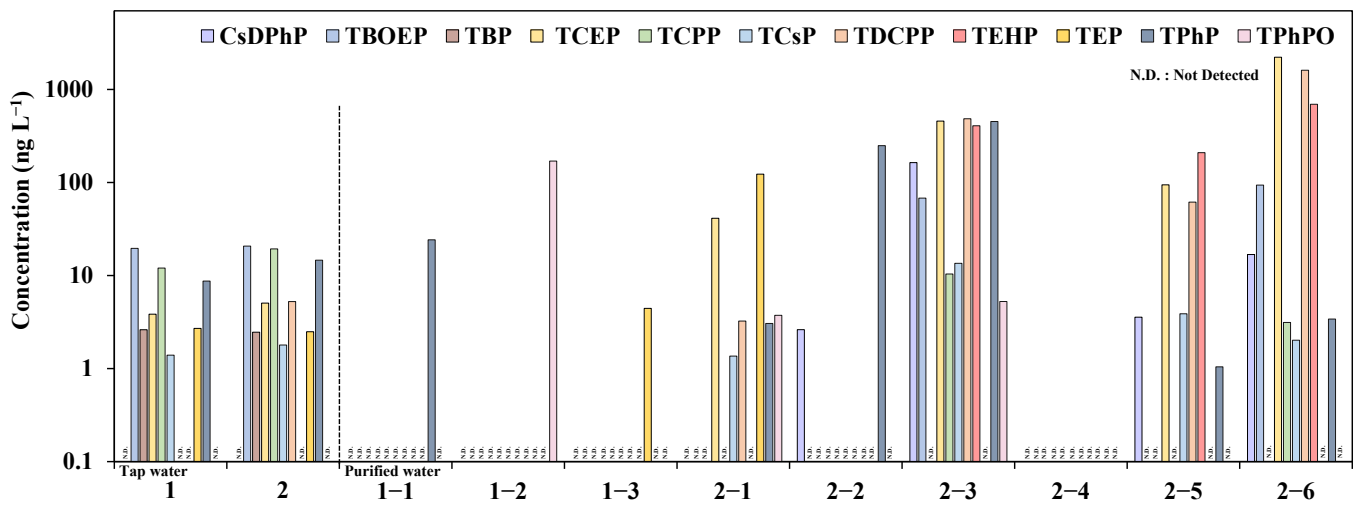


Figure 2 浄水器を通した水に含まれる有機リン化合物の濃度 (ng L⁻¹)

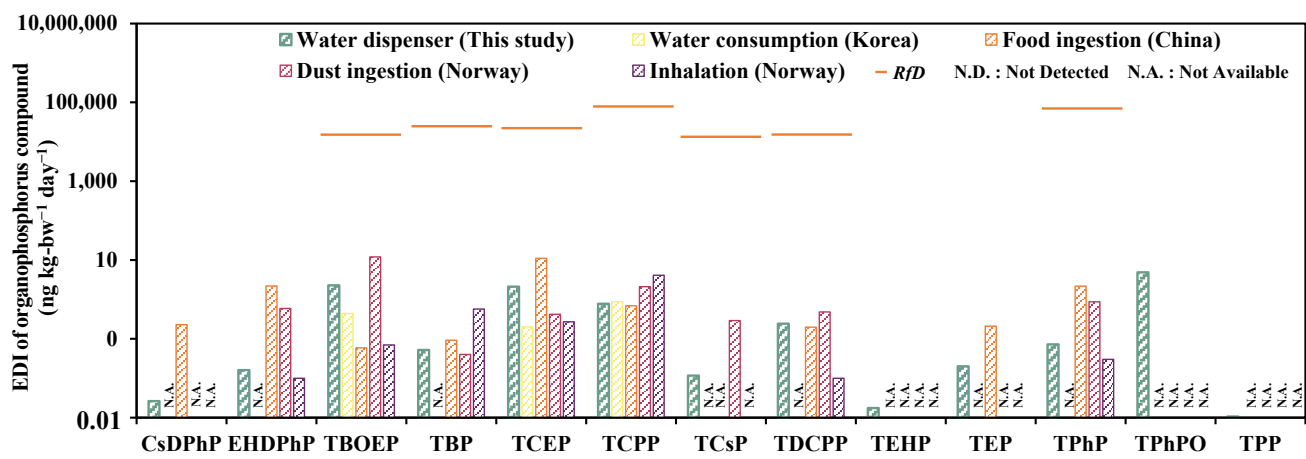


Figure 3 ウォーターサーバーの水の摂取に伴う有機リン化合物の曝露量とその比較⁶⁻⁸

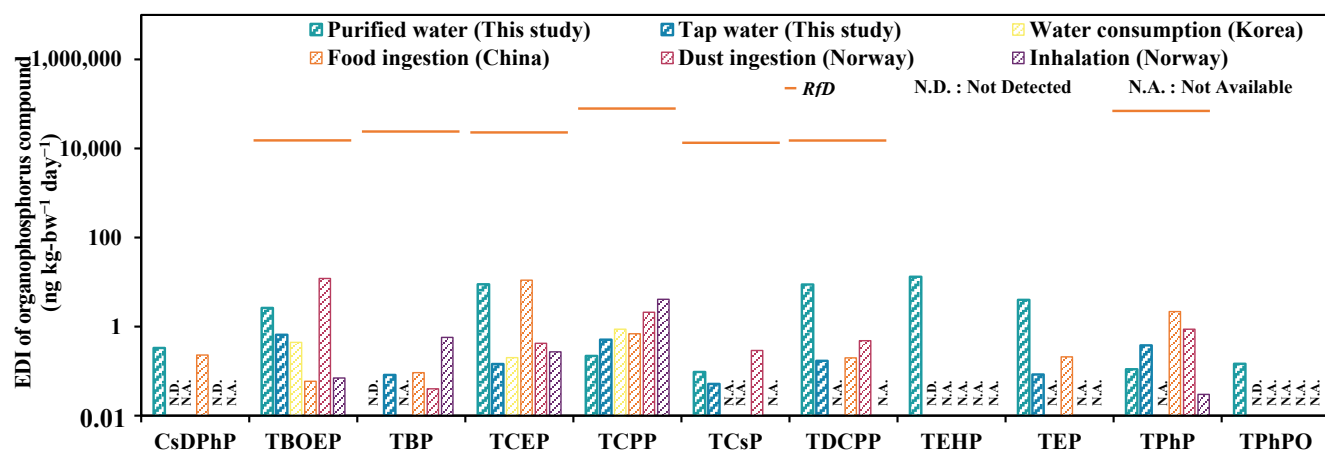
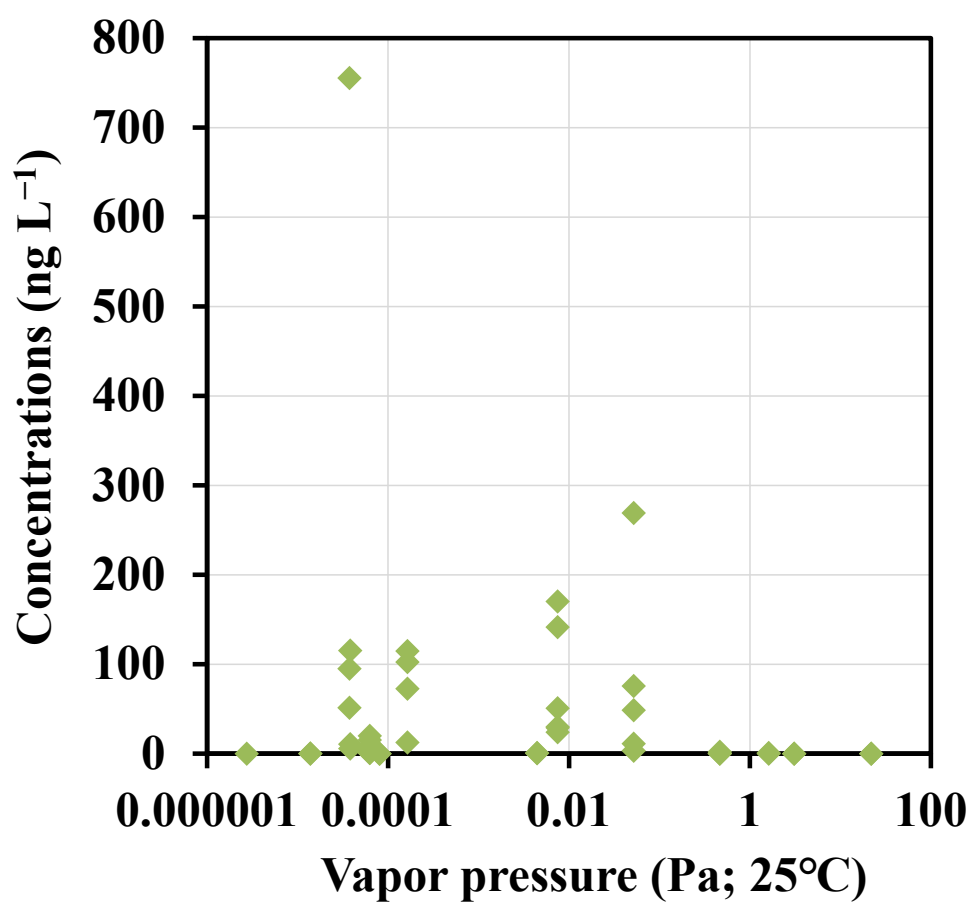
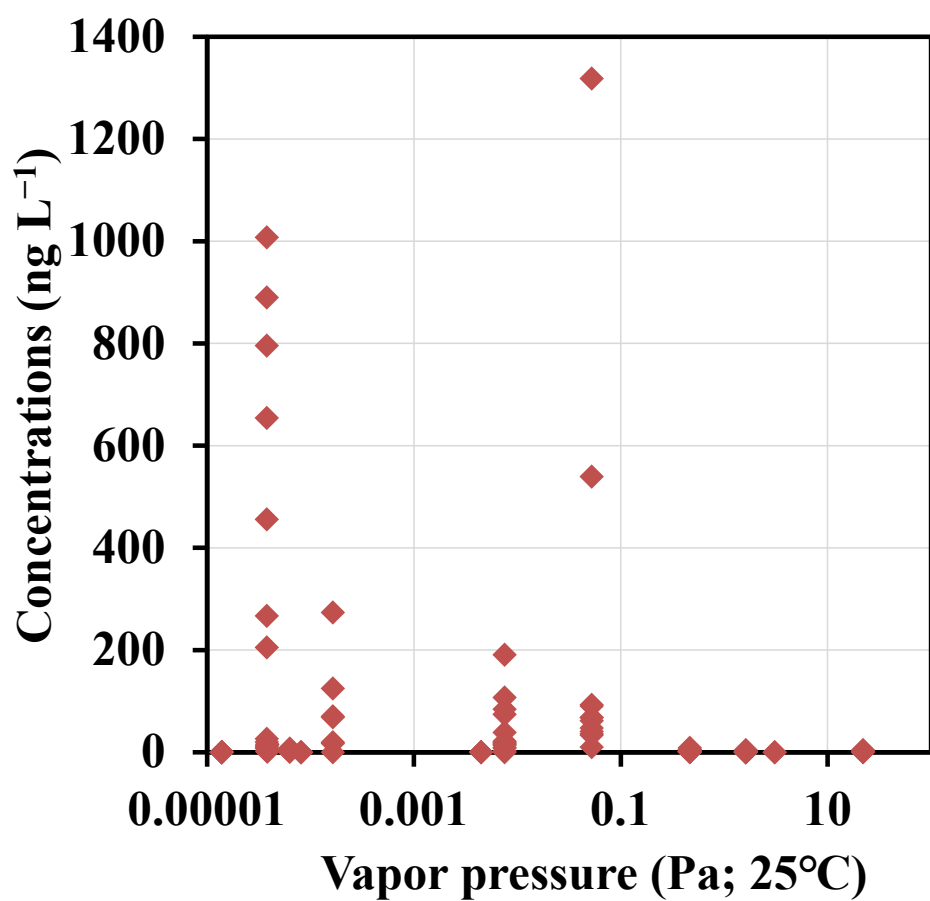


Figure 4 浄水器を通した水の摂取に伴う有機リン化合物の曝露量とその比較⁶⁻⁸



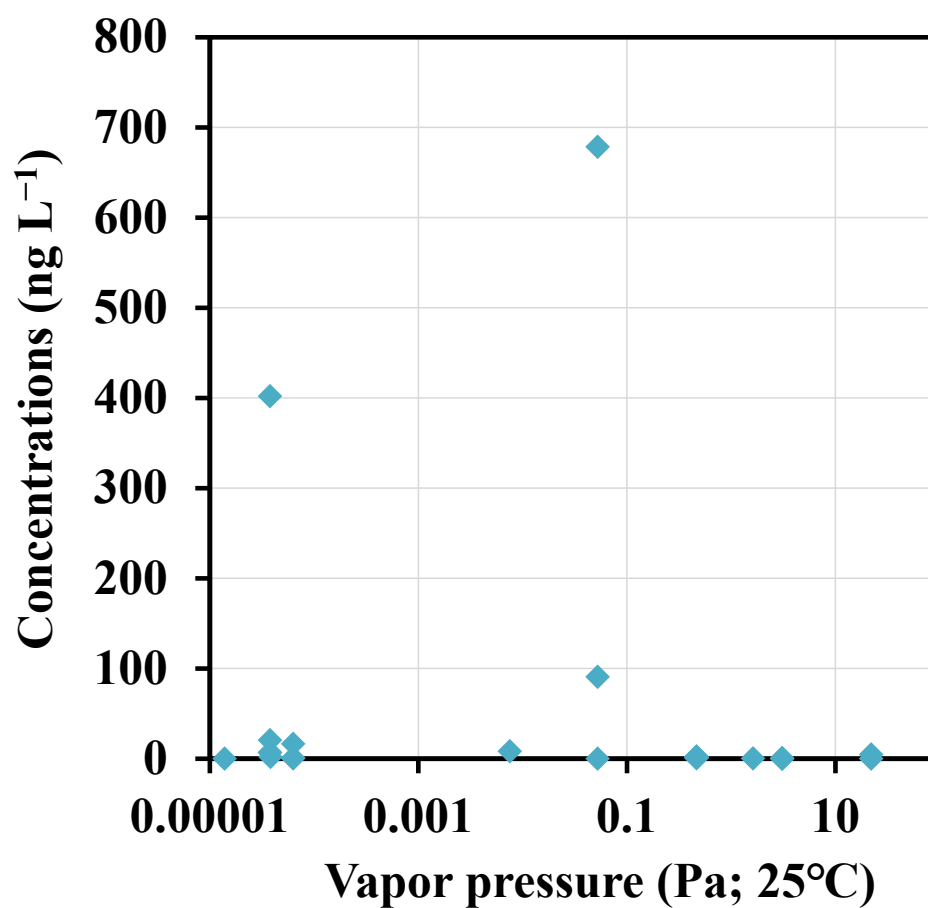
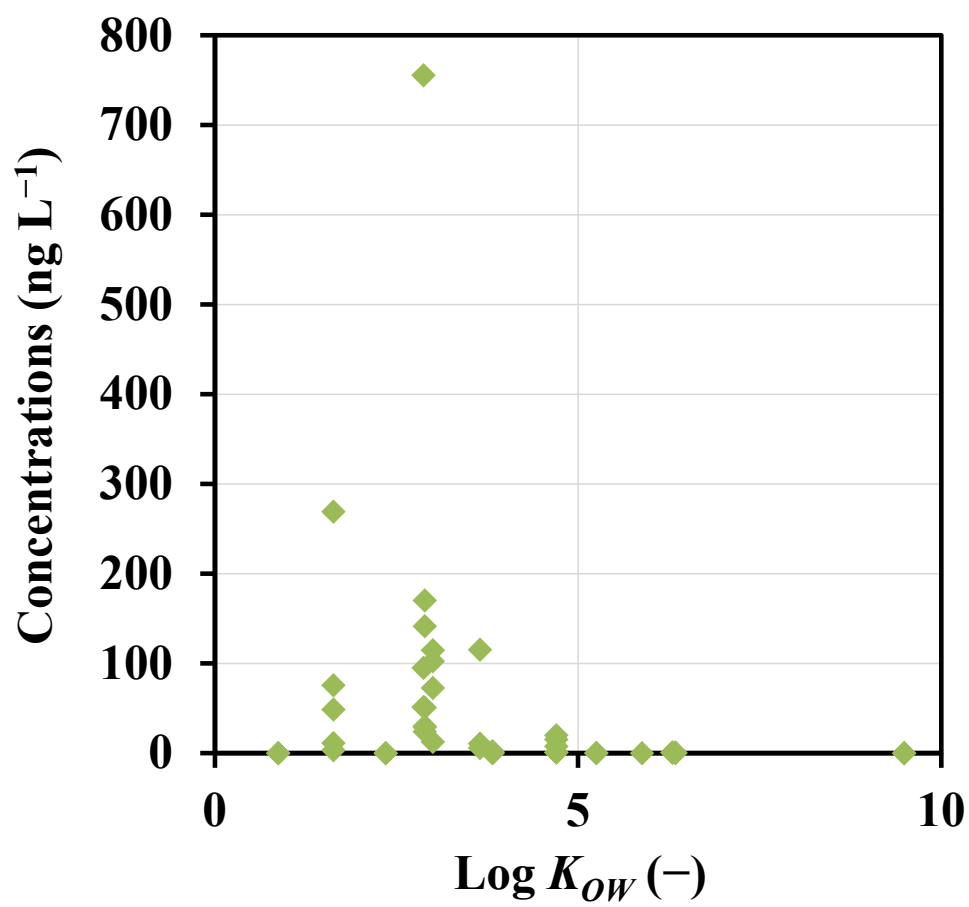
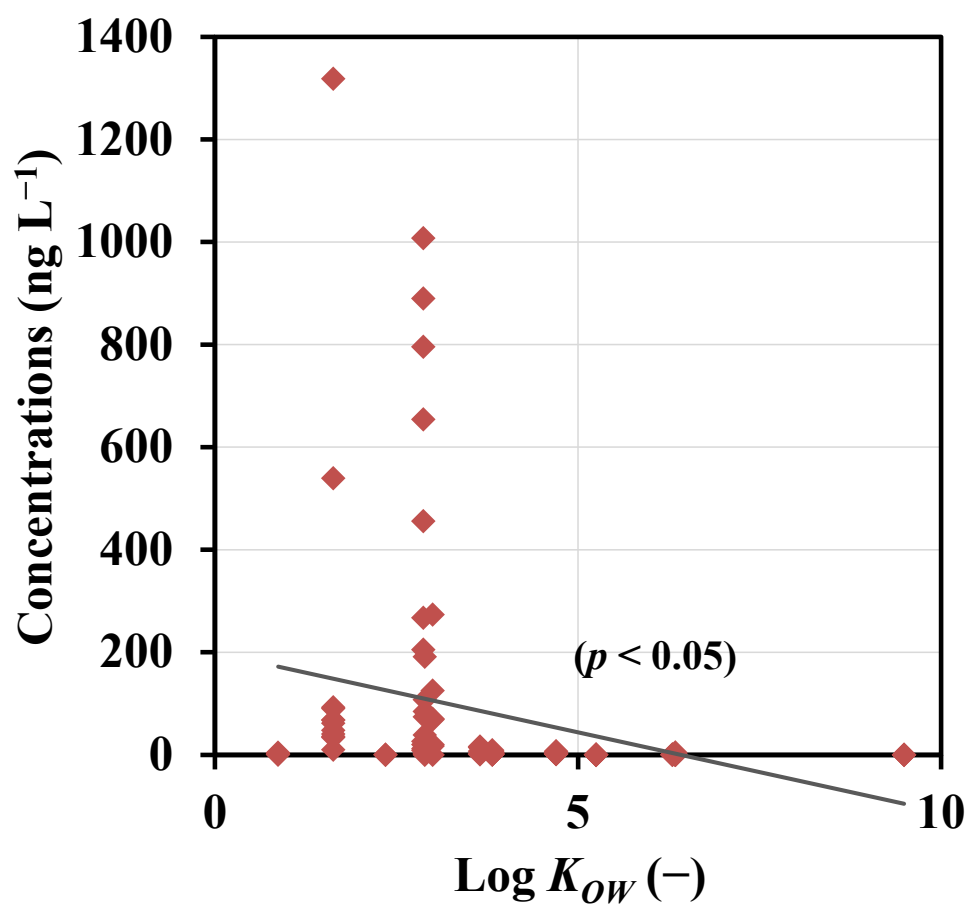


Figure 5 ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染要因の解析
 (有機リン化合物の蒸気圧)
 (上：リターナブル方式，中：ワンウェイ方式，下：浄水器形)



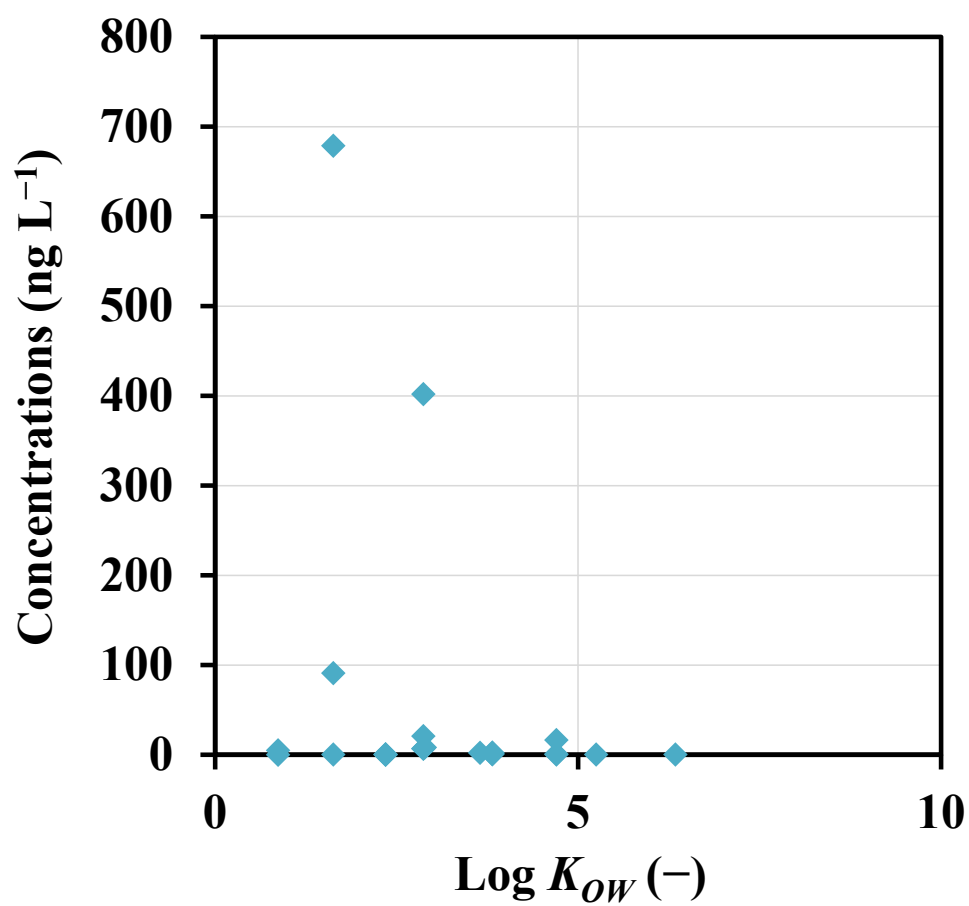
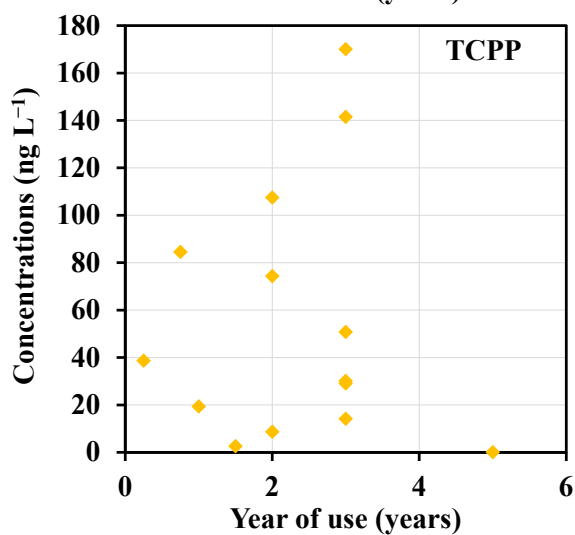
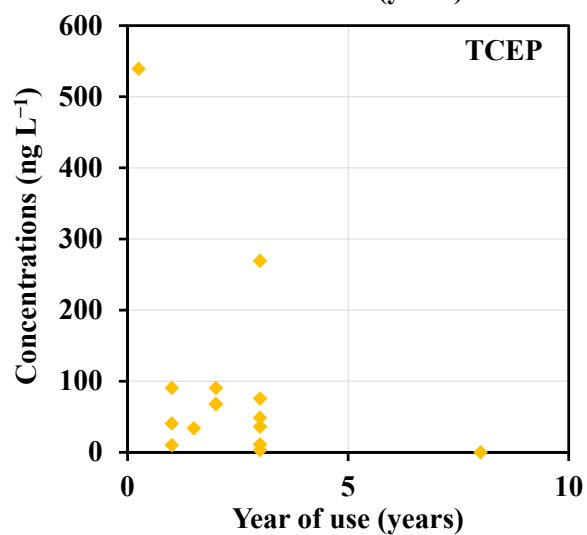
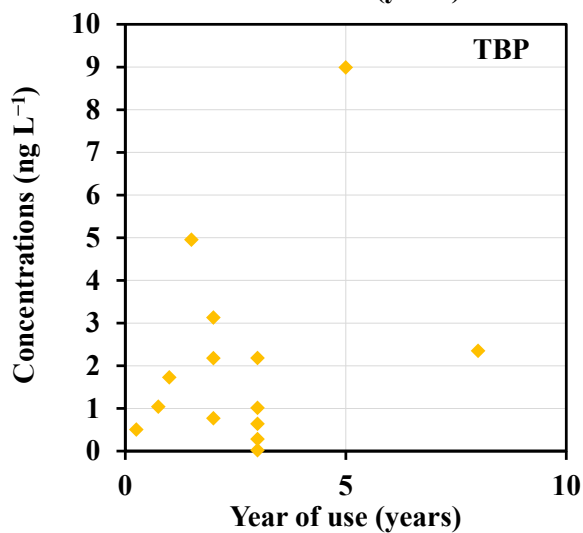
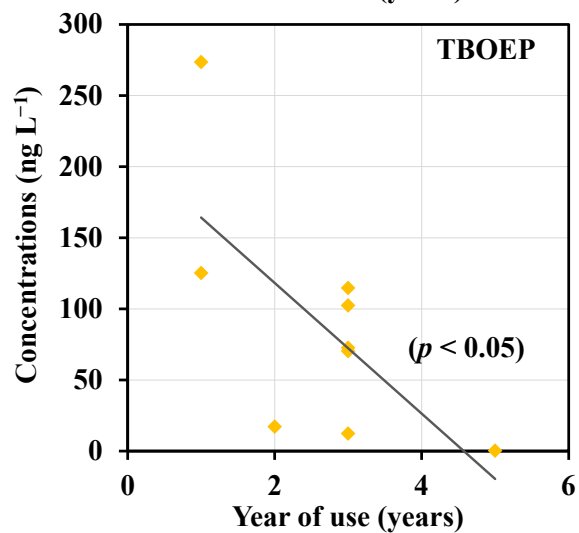
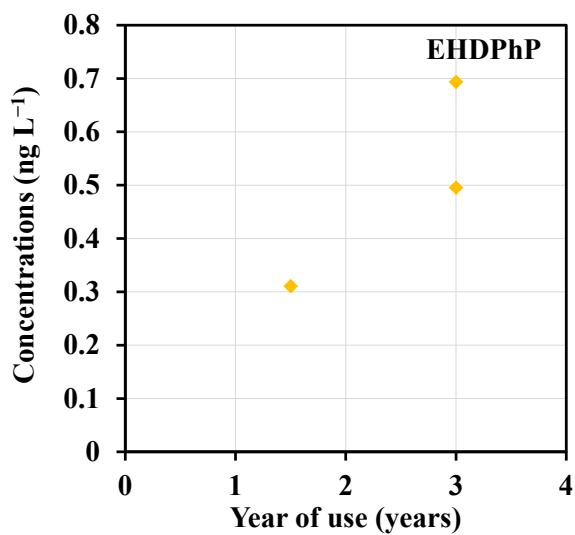
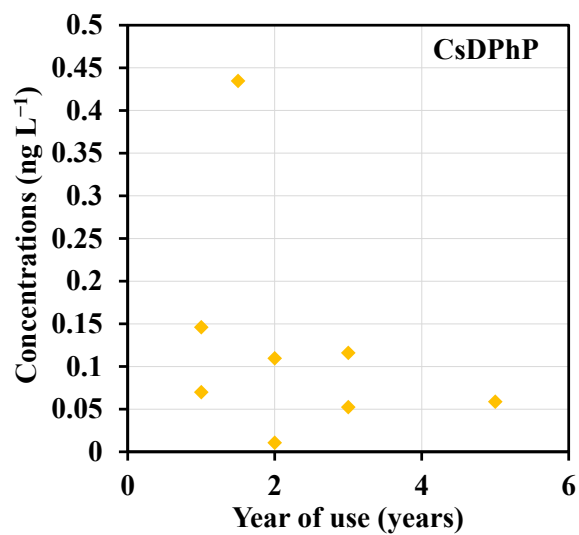
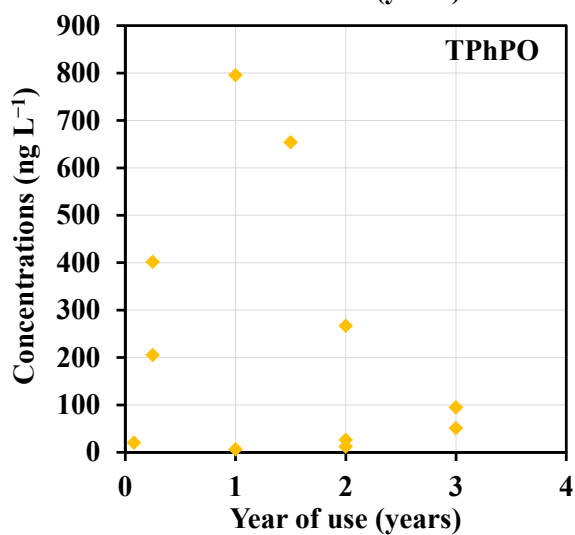
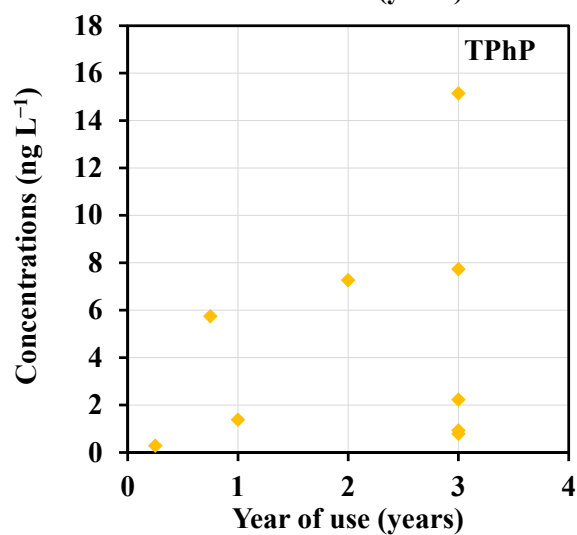
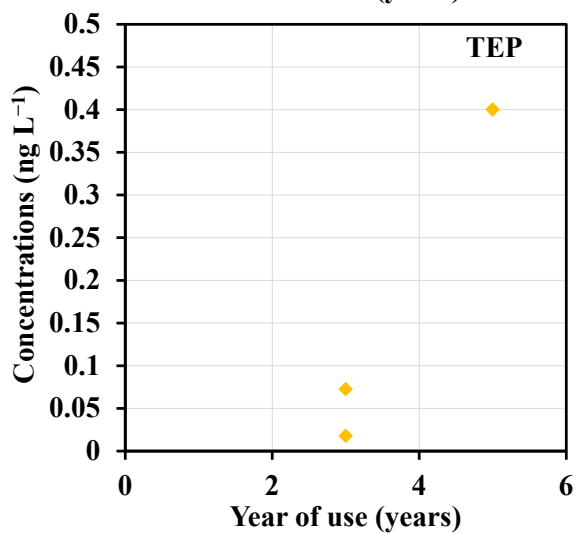
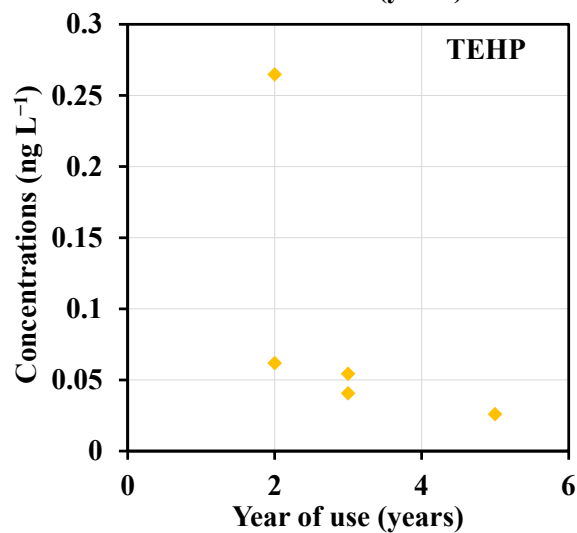
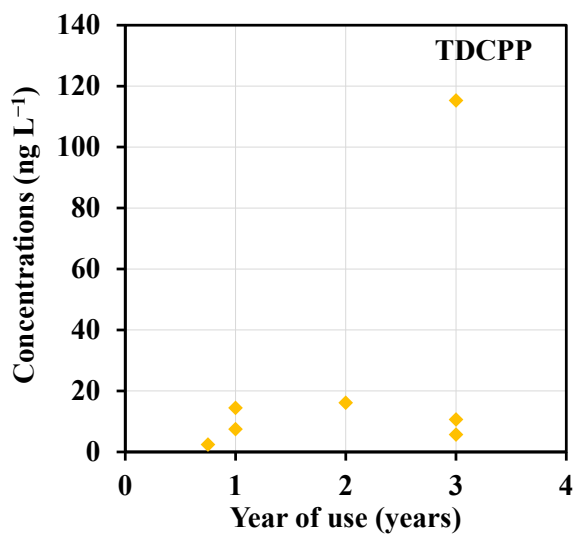
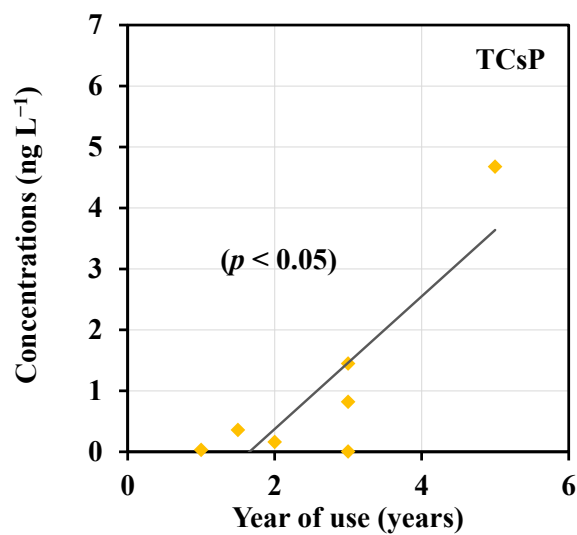


Figure 6 ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染要因の解析
 (有機リン化合物のLog K_{ow})
 (上：リターナブル方式, 中：ワンウェイ方式, 下：浄水器形)





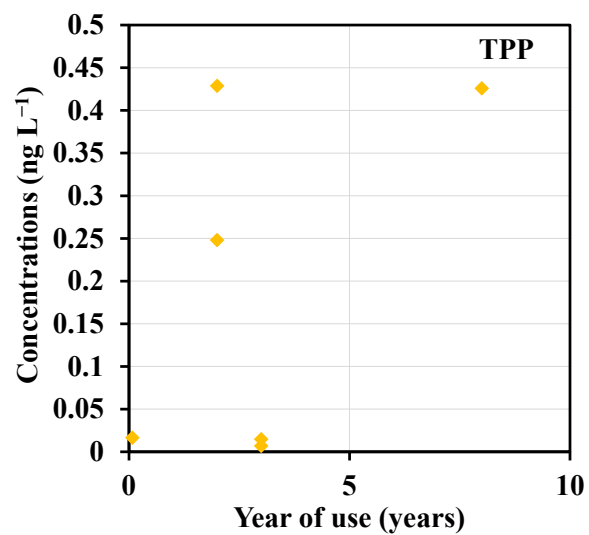


Figure 7 ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染要因の解析
(ウォーターサーバーの使用年数)

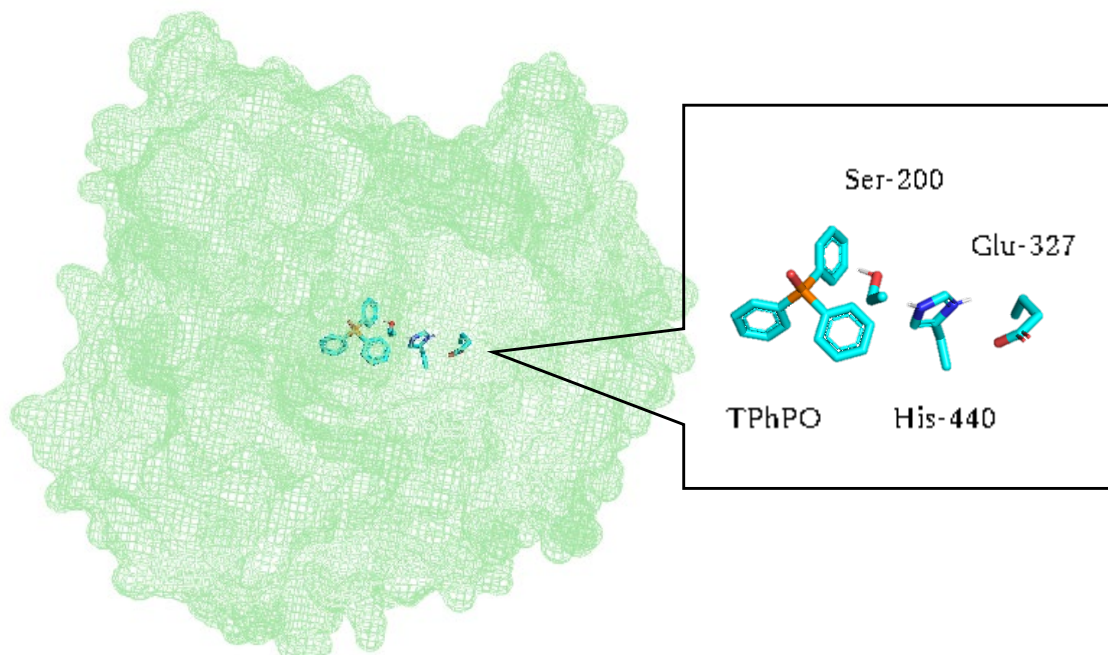


Figure 8 AChEにおけるTPhPOのリガンドドッキング計算結果

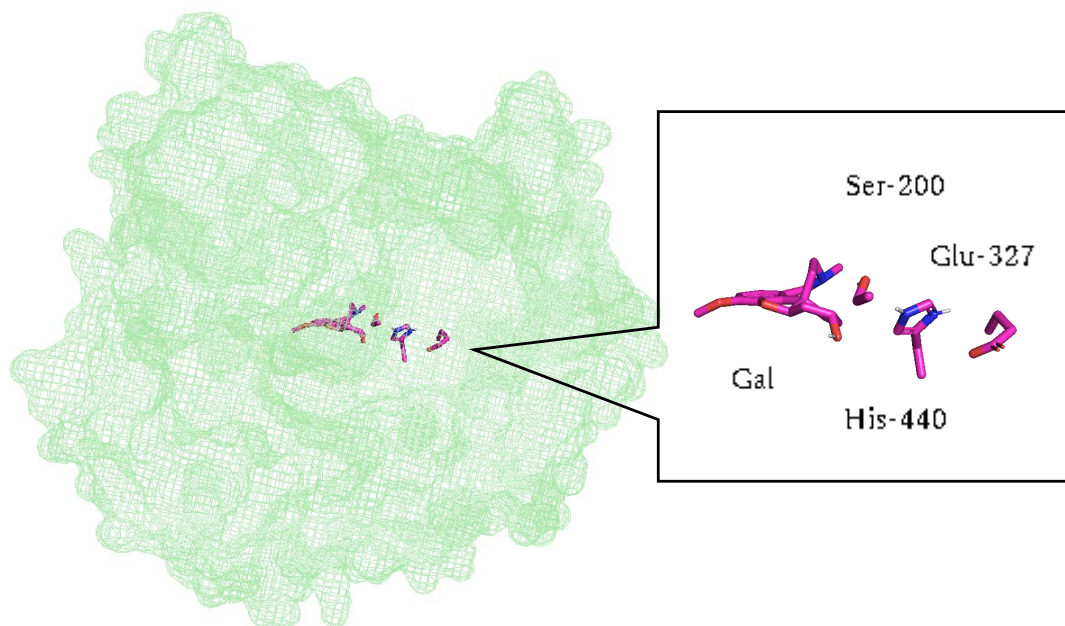


Figure 9 AChEにおけるGalのリガンドドッキング計算結果

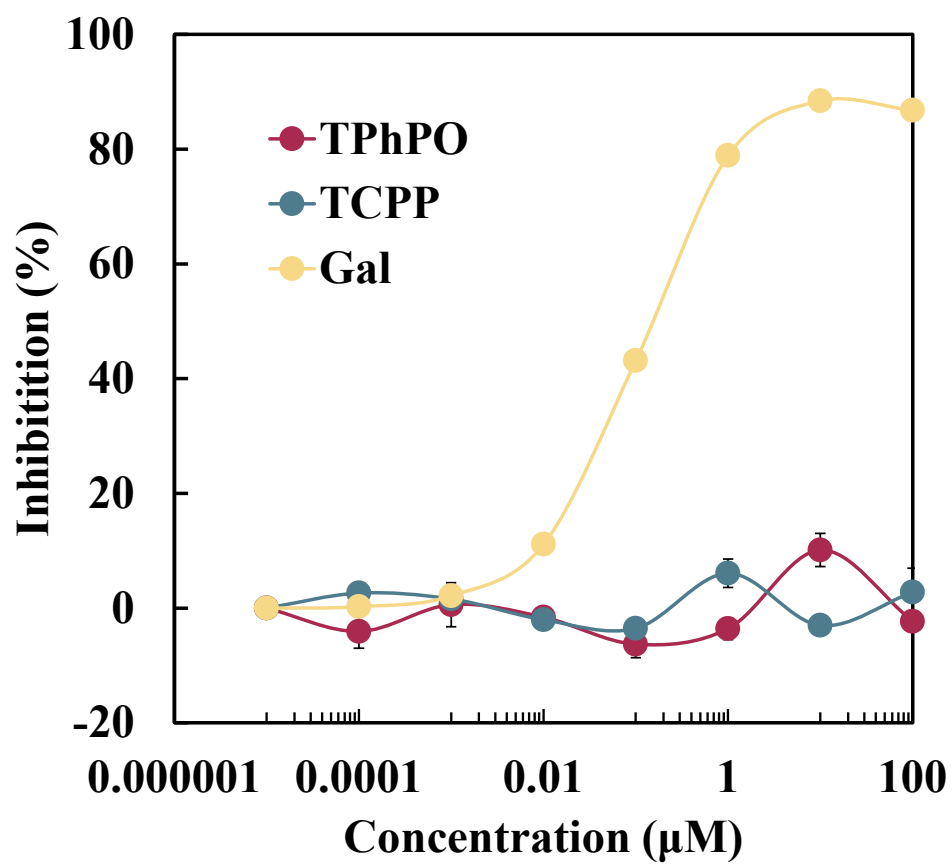


Figure 10 有機リン化合物とGalのAChE阻害能の比較