

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 2016.3.12

柔軟剤から揮発する化学物質

名城大学 薬学部
神野 透人

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 1

今日のトピック

- ・室内濃度指針値見直しの動向 -健全な室内空気質を衛るために.
- ・TRPイオンチャネル -化学物質による神経刺激の標的高分子.
- ・柔軟剤中の揮発性化合物をはじめとする、さまざまな化学物質がTRPイオンチャネルを活性化する.

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 2

室内濃度指針値

揮発性有機化合物	毒性指標	指針値	設定日
ホルムアルデヒド	ヒト吸入暴露における鼻咽頭粘膜への刺激	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm)	1997. 6
アセトアルデヒド	ラットの経気道暴露における鼻腔嗅覚上皮への影響	48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03 ppm)	2002. 1
トルエン	ヒト吸入暴露における神経行動機能及び生殖発生への影響	260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07 ppm)	2000. 6
キシレン	妊娠ラット吸入暴露における出生児の中枢神経系発達への影響	870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.20 ppm)	2000. 6
エチルベンゼン	マウス及びラット吸入暴露における肝臓及び腎臓への影響	3800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.88 ppm)	2000.12
スチレン	ラット吸入暴露における脳や肝臓への影響	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05 ppm)	2000.12
パラジクロロベンゼン	ビーグル犬経口暴露における肝臓及び腎臓等への影響	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04 ppm)	2000. 6
テトラデカン	C8-C16混合物のラット経口暴露における肝臓への影響	330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04 ppm)	2001. 7
クロルピリホス	母ラット経口暴露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07 ppb) 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007 ppb, 小児)	2000.12
ダイアジン	ラットの経口暴露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppb)	2001. 7
フェノバルブ	ラット吸入暴露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.8 ppb)	2002. 1
フタル酸ジ-n-ブチル	母ラット経口暴露における新生児の生殖器の構造異常等の影響	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppm)	2001. 7
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	ラット経口暴露における精巣への病理組織学的影響	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (7.6 ppb)	2001. 7
総揮発性有機化合物		400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (暫定目標値)	2000.12

厚生労働省 シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会

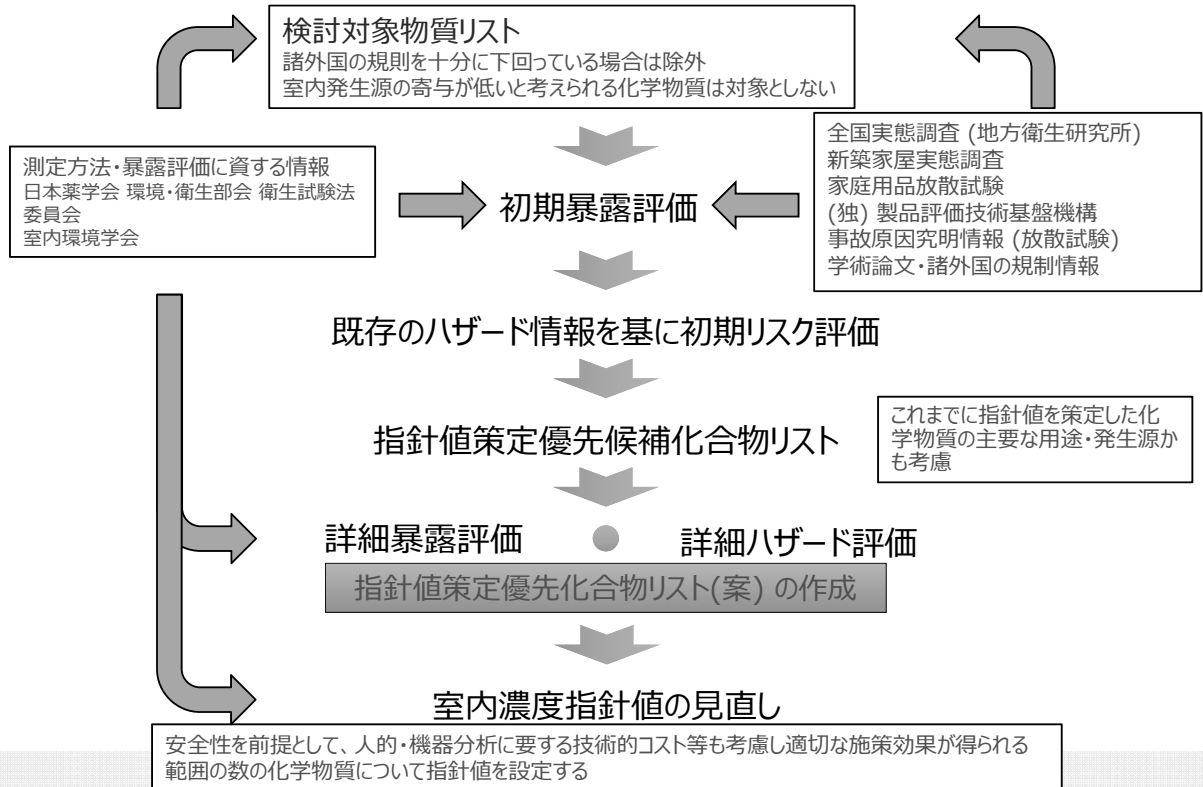
ダイオキシן・環境ホルモン対策国民会議 講演会 3

室内濃度指針値の見直し

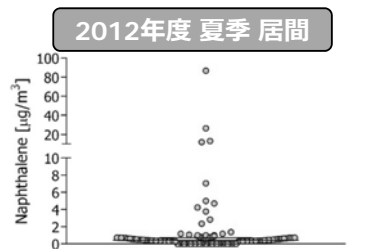
いわゆる「シックハウス問題」に対応するため、平成12年から14年にかけて、「室内濃度指針値」の設定が行われた。その後、約10年を経過したこと、指針値設定物質（クロルピリホス等）の代替として新たな化学物質が使用されるとの指摘があること、SVOCの概念がでてきたこと、細菌由来のVOC類が検出されていること、WHOの室内空気質の基準値の動向と整合を検討する必要があること等から、改めて、当該指針値の超過実態を把握し、化学物質の発生源と室内濃度との関係に係る科学的知見を踏まえた必要な室内濃度指針値の設定のあり方、あり方を踏まえた見直しの方針等について検討する。

ダイオキシן・環境ホルモン対策国民会議 講演会 4

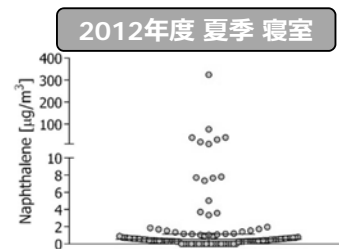
室内濃度指針値見直しスキーム



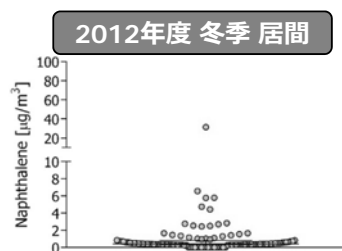
室内空気中のナフタレン濃度



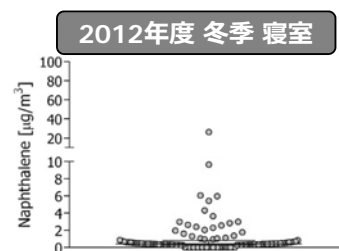
WHOガイドライン超過件数: 4 (4/108; 3.7%)



WHOガイドライン超過件数: 7 (7/108; 6.5%)

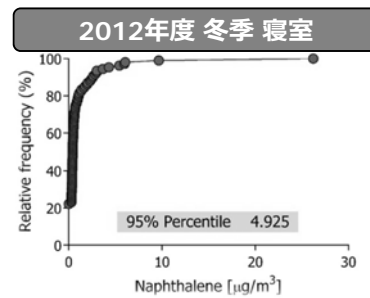
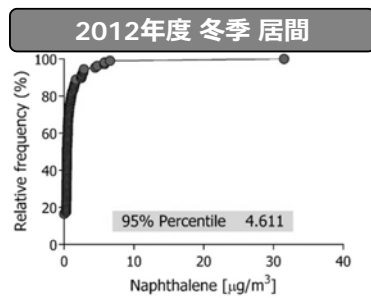
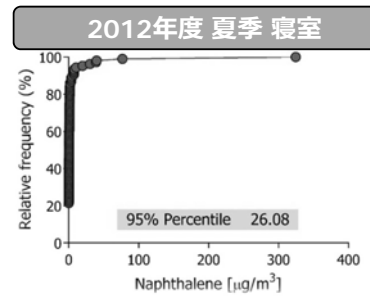
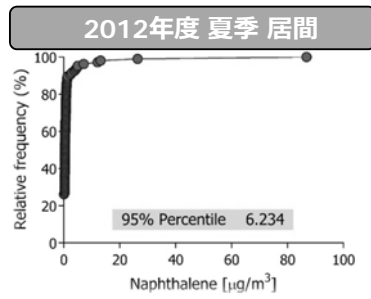


WHOガイドライン超過件数: 1 (1/108; 0.9%)



WHOガイドライン超過件数: 1 (1/108; 0.9%)

室内空气中的ナフタレン濃度



ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 7

室内環境中でのナフタレン曝露

2012年度夏季および冬季の95 Percentile値を基に、ナフタレンの年間平均曝露濃度を推定すると...

2012年度夏季曝露濃度: **16.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$**
(居間6.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、寢室26.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の平均として)

2012年度冬季曝露濃度: **4.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$**
(居間4.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、寢室4.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の平均として)

ナフタレン年間平均曝露濃度: **10.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$**

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 8

ベンゼンの吸入曝露による発がんの ユニットリスク

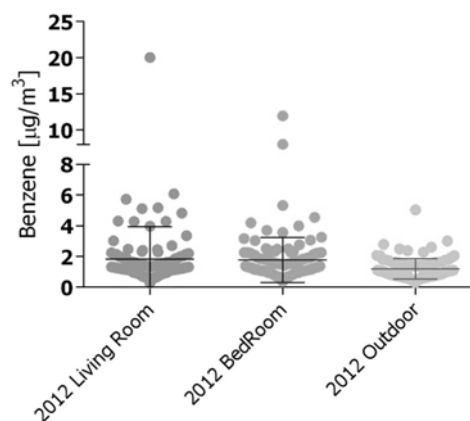
ベンゼンは、ヒト動物実験共に発がん性に関しては十分な証拠があるとして、IARC ではグループ1（ヒトに対して発がん性がある）に分類されている

	Unit Risk ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Conc. Associated with an Excess Lifetime Risk of 10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
WHO Guidelines ¹	6×10^{-6}	1.7
US EPA ²	$2.2 \times 10^{-6} \sim 7.8 \times 10^{-6}$	1.3 ~ 4.5
環境省 ³	$3 \times 10^{-6} \sim 7 \times 10^{-6}$	1.4 ~ 3.3

1. WHO Guidelines for Indoor Air Quality
2. Integrated Risk Information System, US Environmental Protection Agency
3. ベンゼンに係る環境基準専門委員会報告, 環境省中央環境審議会大気部会

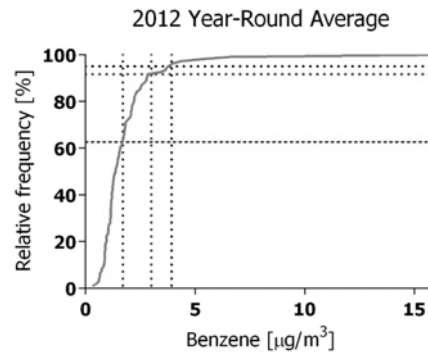
室内空気中のベンゼン濃度

	Benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		
	居間	寝室	屋外
Mean	1.8	1.8	1.2
Median	1.3	1.4	1.1
95 Percentile	5.0	4.1	2.4
Max	20.0	11.9	5.0
$> 3.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$	11.2%	11.2%	1.9%
$> 1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$	29.9%	36.4%	15.0%



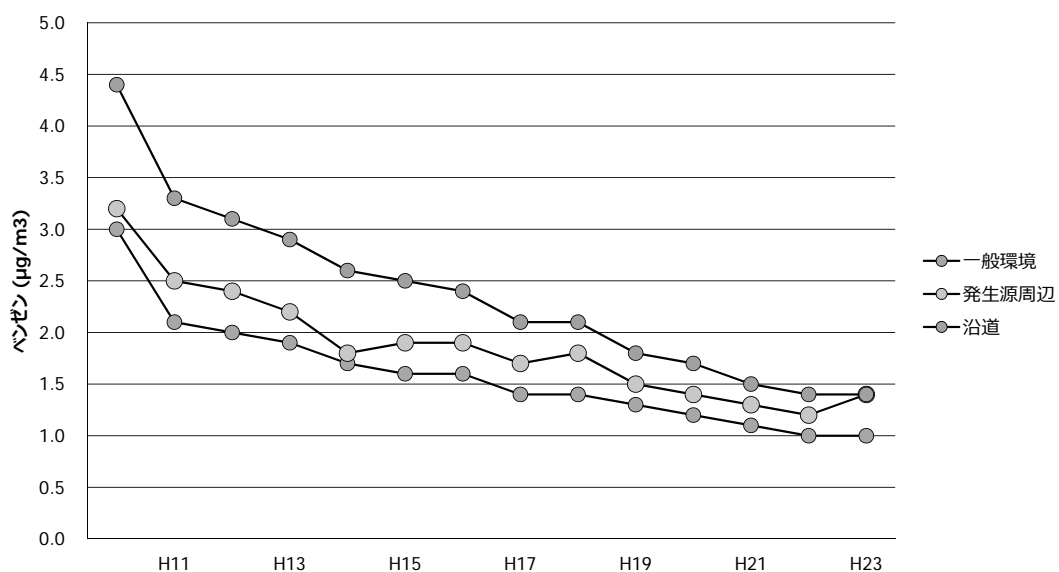
室内空气中的ベンゼン濃度

	Benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
	室内(居間・寝室)年平均
Mean	1.8
Median	1.4
95 Percentile	3.9
Max	16.0
> 3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	8.4%
> 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	37.4%



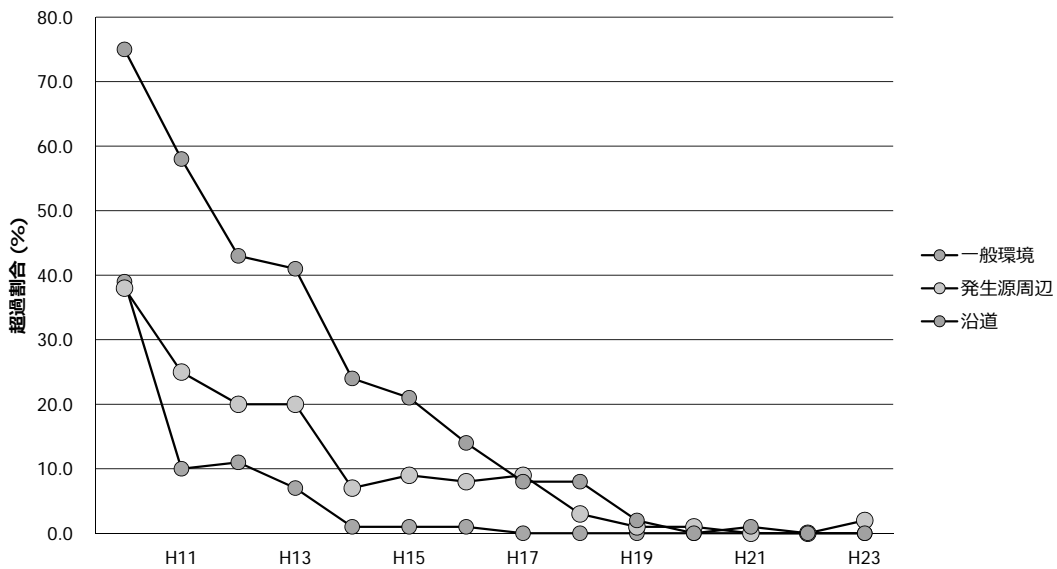
大気中のベンゼン: 年平均値の推移

環境省 平成23年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告

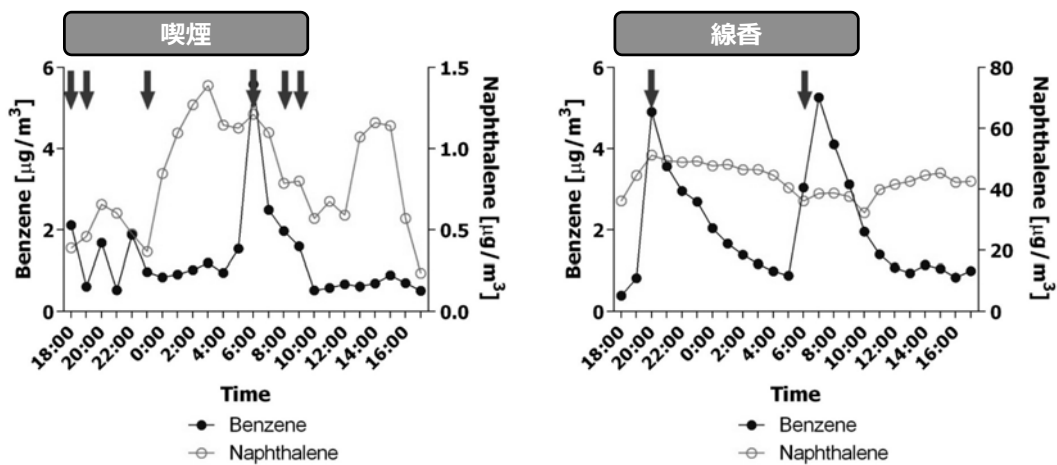


大気中のベンゼン：環境基準超過割合の推移

環境省 平成23年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告



室内空气中ベンゼン濃度の日内変動

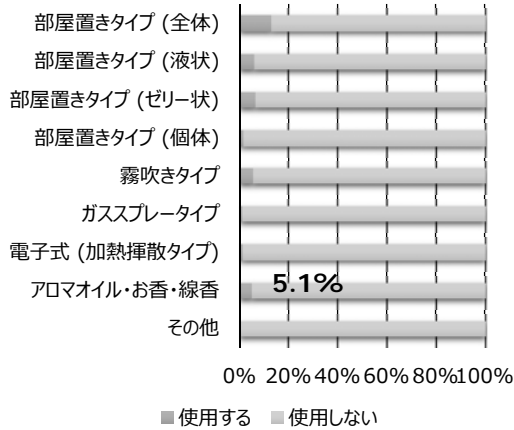


居間・寝室内で使用される消臭・芳香剤

(独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター「室内暴露にかかわる生活・行動パターン情報」(http://www.safe.nite.go.jp/risk/expofactor_index.html)を基に作成

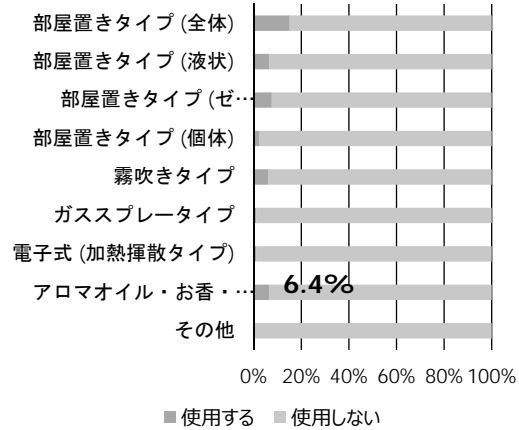
居間

n=1715 (複数回答)



寝室

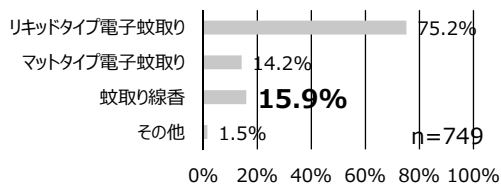
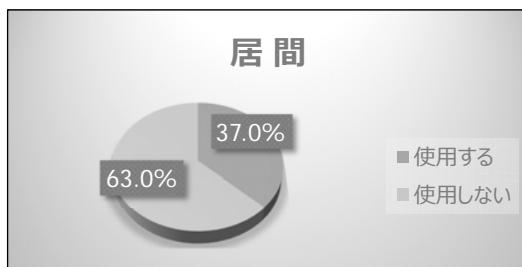
n=1715 (複数回答)



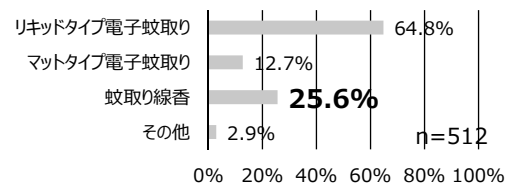
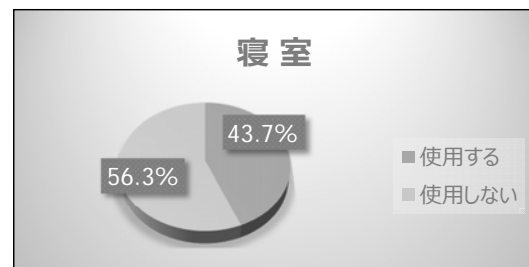
居間・寝室内で使用される蚊取り製品

(独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター「室内暴露にかかわる生活・行動パターン情報」(http://www.safe.nite.go.jp/risk/expofactor_index.html)を基に作成

居間



寝室



室内環境中の化学物質に起因する疾病： シックハウス症候群と化学物質過敏症

シックハウス症候群

- 医学的に確立した単一の疾患ではなく、居住に由来する様々な**健康障害の総称**を意味する用語
- 主な症状：
 - (i) 皮膚や眼、咽頭などの**皮膚・粘膜刺激症状**
 - (ii) 全身倦怠感、頭痛・頭重などの**不定愁訴**
- 発症関連因子：ホルムアルデヒド等**化学物質**、カビ、ダニ等
- 室内濃度指針値は、必ずしもシックハウス症候群を引き起こす閾値ではないため、診断に際しては総合的な検討が必要。

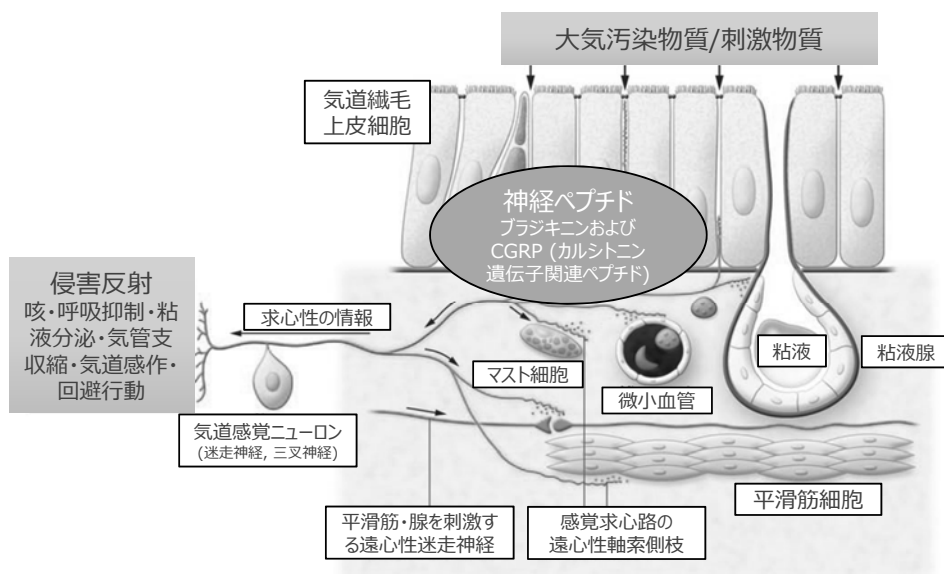
多種化学物質過敏状態/ 化学物質過敏症

- 微量化学物質に反応し、**非アレルギー性の過敏状態**の発現により、精神・身体症状を示すとされるもの。
- その病態や発症機序について、未解明な部分が多い。
- 診断を受けた症例には、中毒やアレルギーといった**既存の疾病による患者**が含まれている。
- 病態解明を進めるとともに、感度や特異性に優れた臨床検査方法及び診断基準が開発されることが必要。

厚生労働省「室内空気質健康影響研究会報告書：～シックハウス症候群に関する医学的知見の整理～」より抜粋

ダイオキシンの環境ホルモン対策国民会議 講演会 17

気道感覚ニューロン単位の模式図

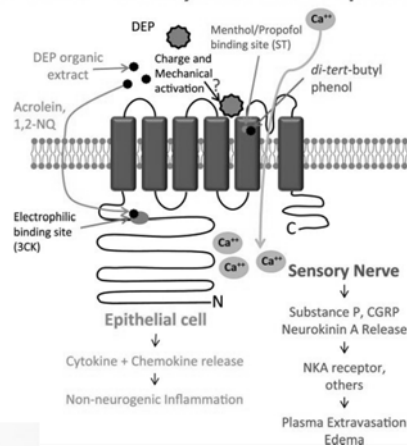


Simon SA and Liedtke W (2008) J Clin Invest. 118: 2383-2386.

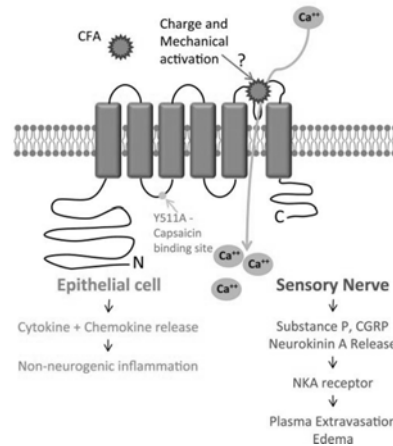
ダイオキシンの環境ホルモン対策国民会議 講演会 18

TRP (Transient Receptor Potential) イオンチャネル

A. TRPA1 – Sensory Neurons and Epithelial Cells



B. TRPV1 – Sensory Neurons and Epithelial Cells



- ✓ 温度、機械的刺激、化学物質を検知する侵害受容器
- ✓ 感覚神経細胞の他に、気道・鼻腔・皮膚上皮細胞にも発現



Fariss MW, Gilmour MI, Reilly CA, Liedtke W, Ghio AJ (2013) Toxicol Sci. 132: 253–267.

TRPイオンチャネル活性化物質のスクリーニング

Human DRG total RNA

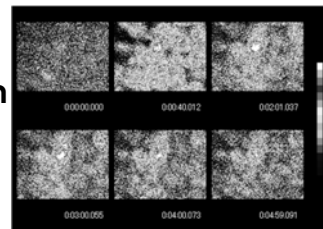
↓ RT-PCR/Cloning

Human TRPV1 & human TRPA1 cDNA

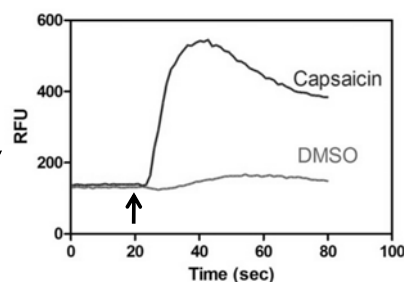
↓ Flp-In Mammalian Expression System

Stable Transformants

Highly Expressing human TRPV1 & TRPA1



Max-Min	Plato#2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	118.56	114.04	105.57	207.48	282.55	288.12	104.38	109.34	106.43	103.29	99.738	103.07
B	118.57	118.70	106.43	302.24	278.38	311.86	108.72	91.641	101.21	116.18	87.514	89.463
C	123.70	113.81	116.27	302.13	319.18	324.57	110.15	95.281	102.05	125.00	126.14	81.307
D	115.27	116.78	114.99	328.34	335.45	325.20	103.16	99.809	97.871	270.57	269.91	253.16
E	111.88	110.79	111.15	337.67	319.04	321.07	90.420	91.985	98.004	298.81	284.47	284.11
F	115.75	125.83	118.72	325.53	307.12	338.29	159.19	91.292	138.33	343.05	329.62	345.78
G	134.00	149.24	141.85	306.50	330.57	317.17	245.89	270.17	260.31	335.95	331.59	337.57
H	209.38	279.35	300.93	316.10	312.69	303.86	294.98	304.79	329.22	321.41	314.41	292.55



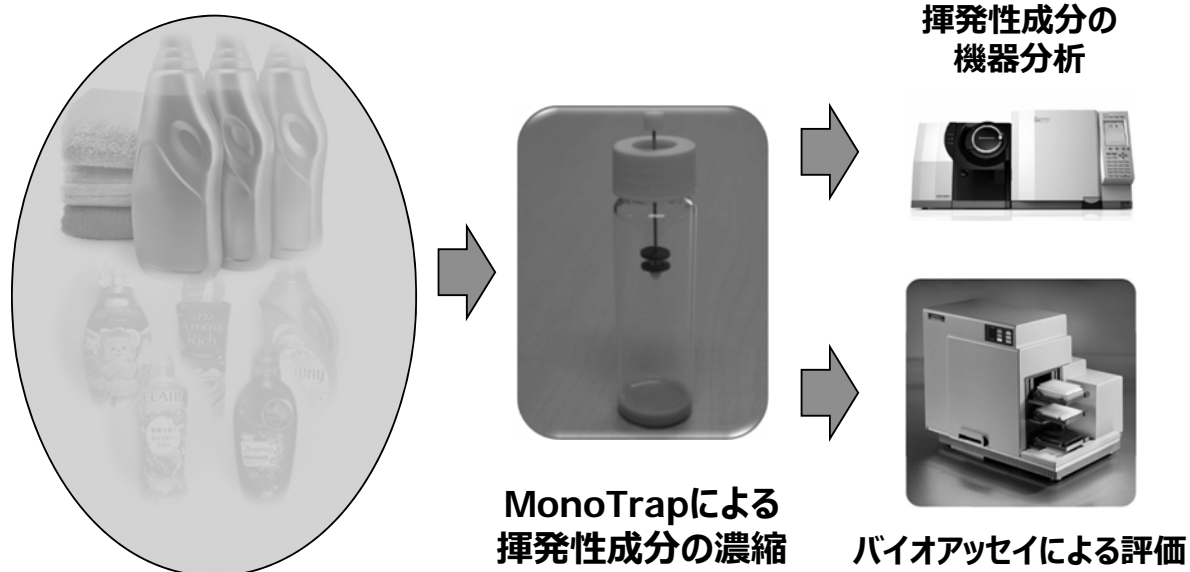
柔軟仕上げ剤ののいに関する相談件数の 年次推移

(独) 国民生活センター 2013.9



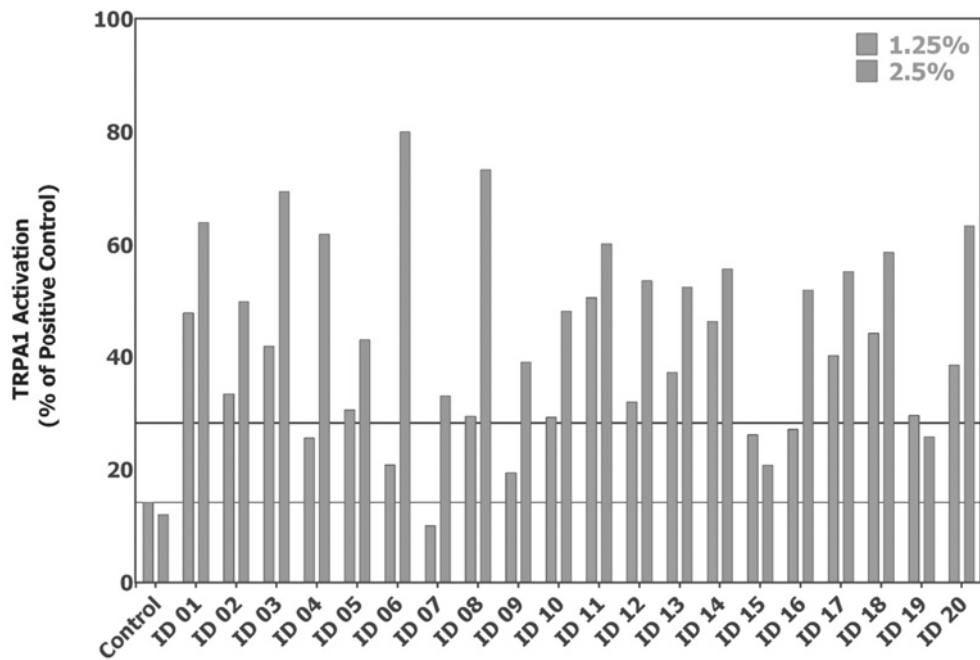
ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 21

柔軟剤から揮発する化学物質の評価方法

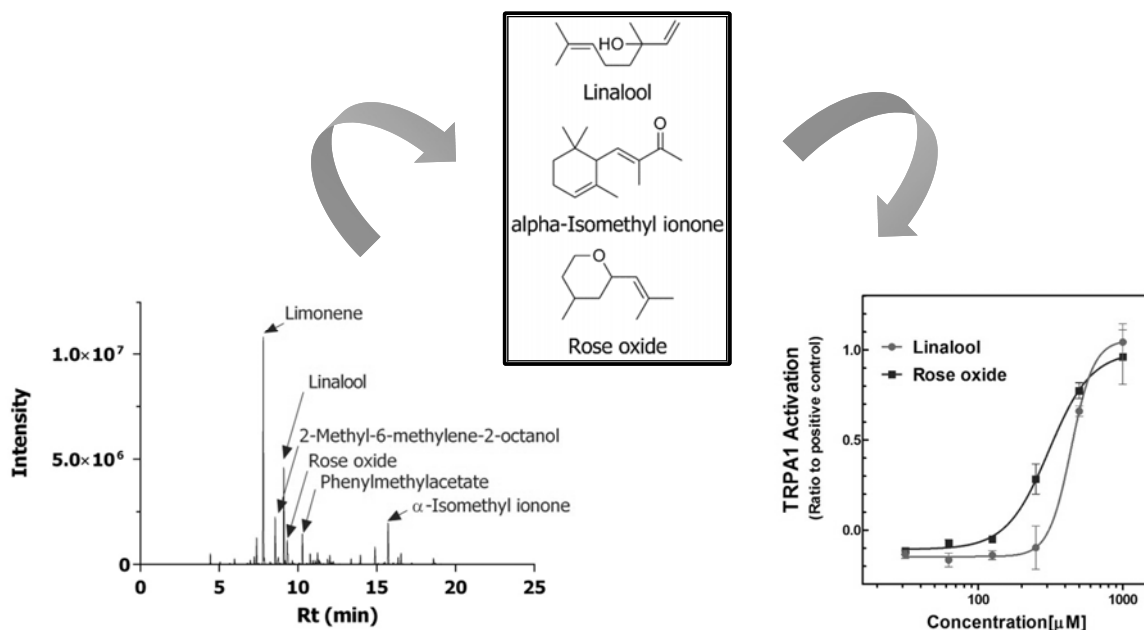


ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 22

柔軟剤の揮発性成分によるTRPA1イオンチャンネルの活性化



TRPA1イオンチャンネル活性化成分の同定

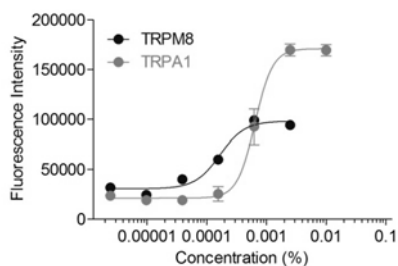


ミント類

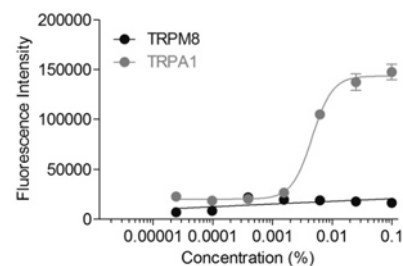
- **Peppermint (*Mentha x piperita*)**
 - Used as a flavoring in tea, confectionery and toothpaste
- **Spearmint (*Mentha spicata*)**
 - Used as a flavoring in chewing gums and toothpaste
- **Pennyroyal Mint (*Mentha pulegium*)**
 - Used for aromatherapy, and as an insect repellent
- **Bergamot Mint (*Mentha citrata*)**
 - Used in perfumery and cosmetics

ミント類の精油によるTRPA1およびTRPM8の活性化

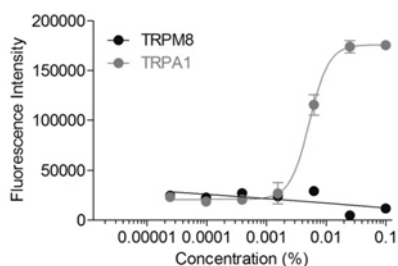
Peppermint



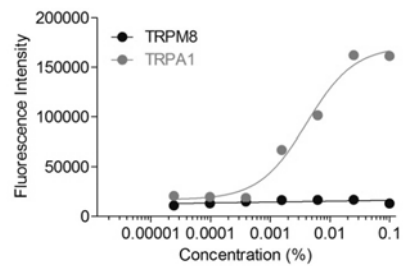
Spearmint



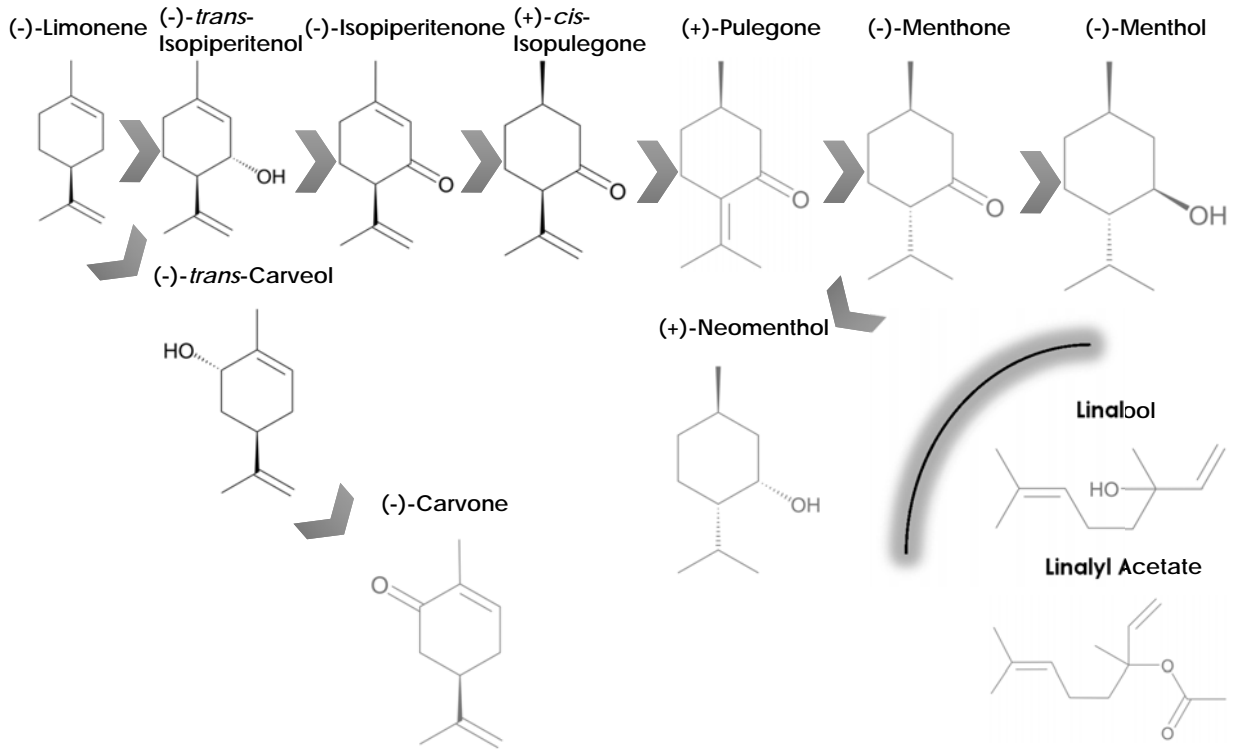
Pennyroyal Mint



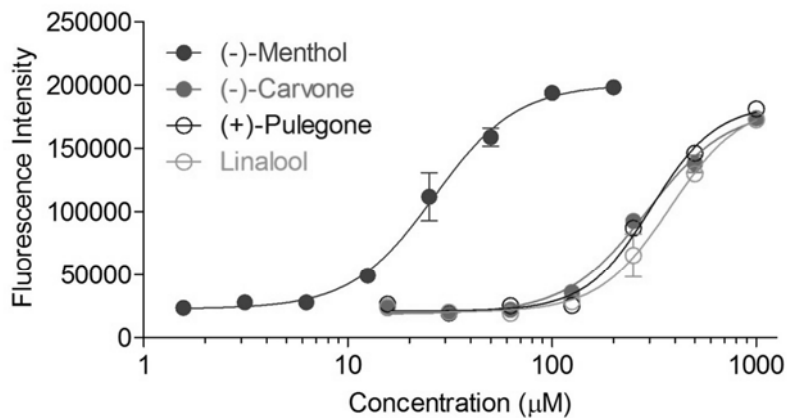
Bergamot Mint



ミント類によるモノテルペン類合成経路



ミント類の成分によるTRPA1の活性化



EC ₅₀ Values:			
(-)-Menthol,	26 μM;	(-)-Carvone,	291 μM
(+)-Pulegone,	305 μM;	Linalool,	377 μM

TRPイオンチャネルを活性化する室内環境 化学物質 (1)

化合物群 () 内の数字は評価化合物数	用途・発生源等	化合物数	
		TRPV1	TRPA1
<殺虫剤・防腐剤>			
ピレスロイド系薬剤等 (24)	殺虫剤	1	4
ネオニコチノイド系薬剤 (7)	殺虫剤	0	0
イソチアゾリン誘導体/サリチル酸エステル類 (7)	防腐剤	3	5
<室内環境化学物質等>			
微生物由来揮発性有機化合物 (17)	カビ, 細菌	7	5
消毒副生成物 (21)	水道, 浴槽水	8	10
ナフトキノン類 (4)	排出ガス	2	3
金属類 (8)	ダスト等	1	4

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 29

TRPイオンチャネルを活性化する室内環境 化学物質 (2)

化合物群 () 内の数字は評価化合物数	用途・発生源等	化合物数	
		TRPV1	TRPA1
<溶剤, 可塑剤・難燃剤等>			
アクリル酸/メタクリル酸エステル類 (14)	塗料や接着剤, アクリル樹脂等の原料	0	2
フマル酸エステル類 (6)	防カビ剤	0	1
アジピン酸エステル類 (3)	可塑剤	0	0
リン酸トリエステル類 (11)	可塑剤/難燃剤	4	3
フタル酸エステル類 (18)	可塑剤	0	8
フタル酸モノエステル類等 (9)	可塑剤加水分解物	1	7
脂肪族アルコール類(2-Ethyl-1-hexanol, テルペン類を含む) (23)	溶剤, 香料等	18	15
グリコール/グリコールエーテル類 (50)	可塑剤, 接着剤, 塗料の溶剤, 化粧品原料	4	4
その他(Texanol, TXIB等) (3)	溶剤, 可塑剤等	1	1

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議 講演会 30

まとめ

- ・室内環境中に存在する様々な化学物質によって、侵害受容に関わるTRPイオンチャネルが活性化されることを明らかとした。
- ・生体内標的高分子の同定によって、相加・相乗作用、感受性の亢進や個人差などのメカニズム解明が可能となる。

謝辞

- ・本日紹介させていただいた研究は、横浜薬科大学 香川聡子 教授、九州保健福祉大学薬学部 大河原晋 准教授との共同研究です。この場をお借りして深謝いたします。

Fin

ご清聴ありがとうございました