

“シックハウス症原因”13物質

厚生労働省 シックハウス問題に関する検討会「室内空气中化学物質の室内濃度指針値」表より

物質	CAS.No	室内濃度指針値
ホルムアルデヒド	50-00-0	0.08ppm (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
トルエン	108-88-3	0.07ppm (260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
キシレン	1330-20-7	0.20ppm (870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、
パラジクロルベンゼン	106-46-7	0.04 ppm (240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
エチルベンゼン	100-41-4	0.88 ppm (3800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
スチレン	100-42-5	0.05 ppm (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
クロルピリホス	2921-88-2	0.07 ppb (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)小児は0.007ppb
フタル酸ジ-n-ブチル	84-74-2	0.02ppm (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
テトラデカン	629-59-4	0.04ppm(330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
☆フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	117-81-7	7.6ppb(120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
ダイアジノン	333-41-5	0.02ppb (0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
アセトアルデヒド	75-07-0	0.03 ppm (48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
フェノブカルブ	3766-81-2	3.8ppb (33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

☆: non-volatile

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

70

ということで、実はシック・ビルディング・シンドロームのガスを、日本語ですとこちらですね。ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、ずっと吸入しました。最初は肺と肝臓だけだったのですが、脳の海馬も調べ始めました。

SBS gases listed by MHLW

厚生労働省 シックハウス問題に関する検討会「室内空气中化学物質の室内濃度指針値」表より

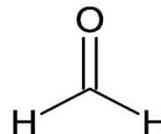
物質	CAS.No	室内濃度指針値
① 済 : Formaldehyde	50-00-0	0.08ppm (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
② 済 Toluene	108-88-3	0.07ppm (260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
③ 済 Xylene	1330-20-7	0.20ppm (870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、
④ 済 , p^-dichlorobenzene	106-46-7	0.04 ppm (240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Xylene isomer⇒ Ethyl benzene	100-41-4	0.88 ppm (3800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑤ 済 Styrene	100-42-5	0.05 ppm (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑥ 済 Chlorpyriphos	2921-88-2	0.07 ppb (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)小児は0.007ppb
☆ フタル DBP ーチル	84-74-2	0.02ppm (220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑦ 済 Tetradecane	629-59-4	0.04ppm(330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
☆ フタル酸シ DEHP ヘキシル	117-81-7	7.6ppb(120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑧ 済 : Diazinon	333-41-5	0.02ppb (0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑨ 済 Acetaldehyde	75-07-0	0.03 ppm (48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
⑩ 済 Fenobucarb	3766-81-2	3.8ppb (33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

☆: non-volatile

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

ホルムアルデヒド
(ホルマリンの主成分)

Formaldehyde



厚労省シックハウス症候群 指針値
Sick Building Syndrome Concentration
MHLW guidance concentration
0.08 ppm

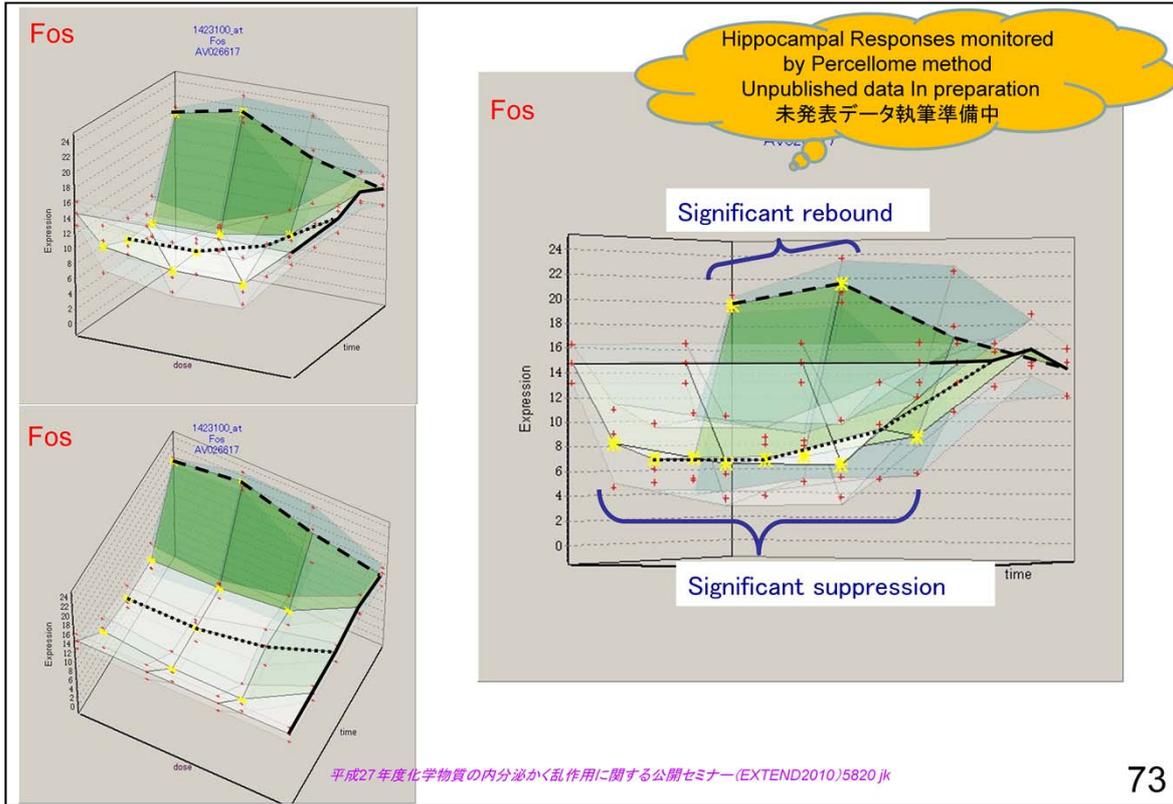
実験時の目標濃度
Study target conc.
1.0, 0.3, 0.1 ppm

実験時の実際の濃度
Real conc.
1.06, 0.31, 0.10 ppm (ITG037) 6時間/日 × 7日間反復暴露 (ITG037)
1.03, 0.30, 0.10 ppm (ITG038) 22時間/日 × 7日間反復暴露 (ITG038)

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

72

ホルムアルデヒド、濃度は実際には0.1ppmです。ですから非常に薄いです。ほとんどにおわない程度。



海馬です。データの見方に慣れていただかないといけないのですが、先にどうやって見たらいいかの絵だけ。これは全部同じデータを3次元の絵を違う角度で見えています。これは真横から見えています。そうすると、ここに黒い線があるのは、対照群です。これも対照群、対照群。何が起こったかという、1日吸わせた後で、これはFosという遺伝子ですが、ガーッと下がっています。黄色い星は有意差ありです。p値0.05の有意差です。これが下がっていて、真ん中の、これは3日目終わった後です。7日目終わった後。ずっと凹んでいます。1日お休みすると上がってきて、リバウンドなんですね。

Intrauterine environment-genome interaction and Children's development (2): Brain structure impairment and behavioral disturbance induced in male mice offspring by a single intraperitoneal administration of domoic acid (DA) to their dams

Kentaro Tanemura, Katsuhide Igarashi, Toshiko-R Matsugami, Ken-ichi Aisaki,
Satoshi Kitajima and Jun Kanno

Division of Cellular & Molecular Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health
Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received February 17, 2009)

OF



オープンフィールド試験
10分

検定項目
総移動量
中央部-滞在時間
移動回数

LD



明暗往来試験
5分

検定項目
明所滞在時間
明暗往来数
初移動時

EP



高架式十字迷路試験
10分

検定項目
総移動量
アーム選択数
開放アーム-滞在時間

FZ



恐怖条件付け試験
6分・3日間

検定項目
学習度 (1日目)
場所-連想記憶 (2日目)
音-連想記憶 (3日目)

PPI



プレパルス驚愕抑制試験
30分

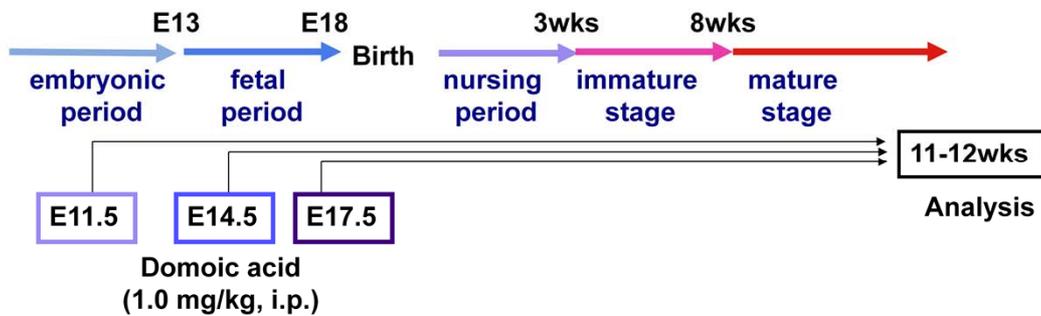
検定項目
プレパルス驚愕抑制度
(80-105db: 120db)

平成27年度化学物質の内分秘かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820jk

74

バッテリー試験というのは普段どうしているかという、オープンフィールドと明暗往来と高架式十字迷路と条件付け記憶試験、フィアコンディショニングですね。あとプレパルス驚愕反応試験、これを5つ又はこのうちの3つを常にやっています。これは非常に単純に示すためにピーチで成績が偏ったかどうか。

Delayed effects on brain function induced by prenatal exposure of domoic acid



平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

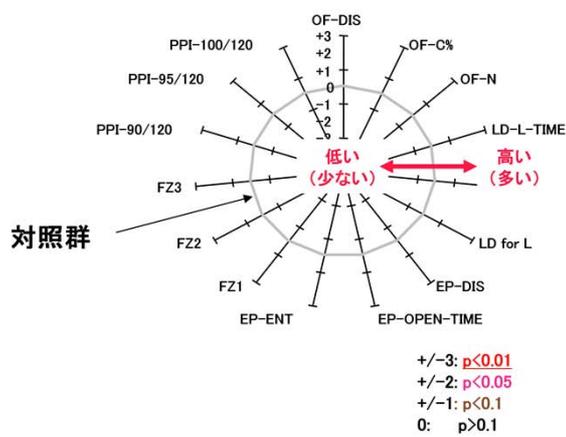
75 75

もう1個、これはもう論文になっているのですが、では胎生期はどうかということで、ドモイ酸を妊娠11.5と14.5と17.5日に母親経路で投与して見ると、11.5では症状がこの程度ですが、14.5と17.5では非常に強い症状が、これは大人にしてから測っていますが、残っているということです。

これは、先ほど受容体がないと反応しない場合があると申し上げましたが、ネズミの神経の発達にお詳しい方はたぶん御存じだと思うのですが、ここでニューロンのstem cellのマチュレーションが起こるのですね。ですから、ここに1つクリティカルな差が起こっている可能性があります。

【行動の逸脱レベルを示すレーダー図】

By Dr Tanemura



OF: オープンフィールド試験-10min

OF-DIS: 総移動量

OF-C%: 中央滞在率

OF-N: 移動回数

LD: 明暗往来試験-5min

LD-L-TIME: 明所滞在時間

LD-N: 明暗往来数

LD for L: 初移動までの時間

EP: 高架式十字迷路試験-10min

EP-DIS: 高所総移動量

EP-OPEN-TIME: 柵無しアーム部滞在時間

EP-ENT: number of entry in arms

FZ: 条件付け学習記憶試験-6min

FZ1: 学習度(短期記憶形成度)

FZ2: 空間-連想記憶

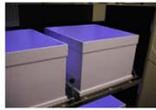
FZ3: 音-連想記憶

PPI: プレパルス驚愕反応抑制試験-30min

PPI-90/120: プレパルス 90db/120db

PPI-95/120: プレパルス95db/120db

PPI-100/120: プレパルス100db/120db



オープンフィールド試験



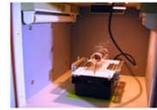
明暗往来試験



高架式十字迷路試験



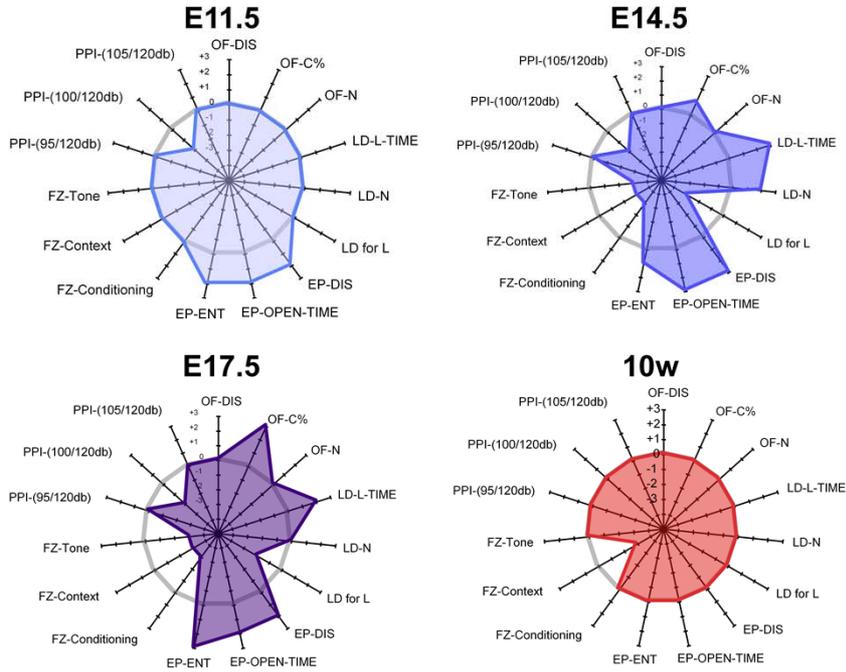
条件付け学習記憶試験



プレパルス驚愕反応抑制試験

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

Summary of behavioral analysis



平成27年度化学物質の内分沁かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

シグナル毒性

Signal Toxicity/ EDC

1. 発生発達期のシグナル毒性は、不可逆性、あるいは、遅発性の障害を起こす。
 - Signal toxicity during developmental and maturation stages leaves Permanent or Delayed-Onset adverse effects.
2. その分子機構の根本は、遺伝子発現修飾、即ち、エピジェネティクス、であると考えられる。
 - Its fundamental molecular mechanism is considered as Gene expression modification, or Epigenetics.

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

78

もう一回まとめさせていただくと、発生発達期のシグナル毒性は、不可逆あるいは遅発性の障害を起こすでしょう。

今日は何もデータをお示ししていませんが、リンダ先生がおっしゃったとおりで、分子機構の根底には、DNAの配列そのものではなくて、エピジェネティクス、要するに発現の調整がかなり永久に変わるようなことが起こっているだろうということです。

シグナル毒性 Signal Toxicity/ EDC

3. シグナル毒性の用量域は、該当する受容体系の感度に依存する。

- Dose-response range of Signal toxicity depends on the sensitivity of the responsible receptor system.

4. シグナル毒性の用量相関性は、その用量域内で「確率論的*」に現れることがある。

- Signal Toxicity may show Stochastic dose-response characteristics within the range.

*：用量の増減につれて症状の強弱ではなく、症状を示す個体の発生頻度が変わる。

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

79

シグナル毒性の用量域は、受容体系の感度に依存するでしょうということと同時に、性周期のデータで説明しそびれたのですが、用量を下げていくと、おそらく確率論的に出てくるのではないかとされています。ストカスティックですね。すべてのネズミの症状が弱くなるのではなくて、症状の出るネズミの出現頻度が下がっていく。ですから、発がん実験で全例発がんする量、半分発がんする量、1割発がんする量というふうにならなくて、下がっていくのと同じで、このような高度な複雑系の症状というのは、用量を下げていくと途中からは、確定的ではなくて確率的になるのではないかと考えています。

付録 Appendix

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820_jk

80

付録はどうでしょうか。あと2分ぐらいしかないと思うのですが。

EDC issue FAQ

- 閾値は無いのか？
- no threshold ?

- 非単調用量作用関係を示すのか？
- non monotonic dose responses ?

- 相乗効果はあるのか？
- synergism ?

よくFrequently Asked Questionというのがあって、閾値は無いのか、あるのか。単調増加はあるのか、ないのか。相乗効果は？ とよく聞かれるのですが、長くなるからやめたほうがいいのかもかもしれませんが、たぶんno thresholdで考えざるを得ないのではないかと。

閾値は無いのか？ No threshold?

- シグナルである: 量子的反応、通常、増幅系
 - 多段階影響であるので、確率論的な現象が起こる。
 - 混合物を考えると、個々の物質の閾値設定は無意味。
 - 通常物質でもカテゴリー評価をした際、個々の物質の閾値設定は無意味
 - Signalling: quantum, usually amplification system (at least at the beginning).
 - Stochastic endpoints for Multistage mechanism (flip-flop)
 - Mixture
 - Even for regular toxicants, threshold cannot be set; category approach, combined exposure
- Cf. Toxic Equivalence Factor (TEF) of Dioxins

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

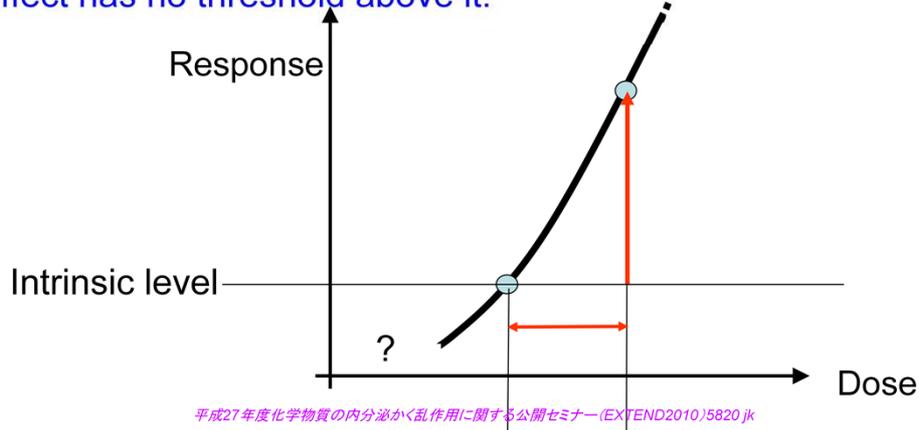
82

いろいろな理由があります。先ほど言ったように、途中からストカスティックになっていくと、閾値を設定しづらいという問題があります。

あと、例えばダイオキシンでいうと、TEFという概念がありますよね。似たような機序のものは合体して、合計してファクターでみる。そうすると、個々の物質の閾値というのはあまり意味がなくなってきた、グルーピングでいくという話になって、いろいろな問題があります。

閾値は無いのか? No threshold?

- 内因性のリガンド(ホルモン等)が存在している系では、追加的な外来性のリガンドの作用は、用量作用関係の途中からの追加となり、追加分については、閾値は設定できない。
- When a system is activated by intrinsic ligand(s), any additive effect has no threshold above it.



83

もう1個は、既に動いている系に足されるときは、閾値は設定しようがないですよという概念は昔からあります。エストロゲンが体内になって、エストロゲン受容体が動いているときに更に足った場合はそこから動かざるを得ないという概念も有名です。

非単調用量作用関係を示すのか？

- 用量作用関係の形は、該当するシグナル伝達システムの特性に依存する。
 - 単一受容体系、帰還・饋還なし- No or Yes (飽和、)
 - 帰還・饋還あり- Yes (including breakdown)
 - 複数受容体, 複合ネットワーク系 – Yes
 - The dose response characteristics is dependent on the signalling system(s) of concern.
 - Single Receptor, Single Network (no feedback) - No or Yes (saturation)
 - Feedback, Feed forward - Yes (including breakdown)
 - Multiple Receptors, Complex Network – Yes
- <<Dose-range (Sensitivity) is determined by the signal system(s)>>

平成27年度化学物質の内分秘かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

84

非単調は、シグナル伝達の特性に依存しますので、生理学者に聞けば、非単調のグラフなんていくらでも見たことがあるとすぐ答えが返ってくるわけで、生理学的な領域からすれば当たり前のことなわけですが、なかなかこれは難しいところがあります。

Original Article

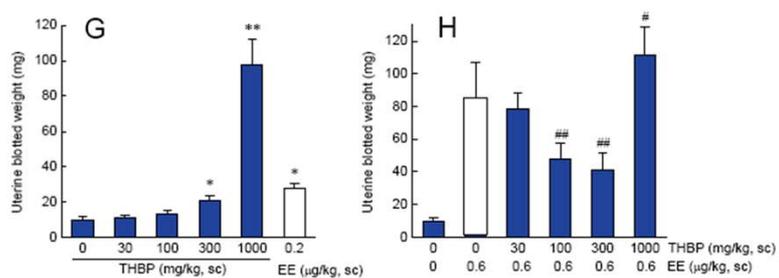
Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals

Ryo Ohta¹, Atsuya Takagi², Hideo Ohmukai¹, Hideki Marumo¹, Yuko Matsushima²,
Tohru Inoue², Hiroshi Ono¹ and Jun Kanno²

¹Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Hatano, Japan

²Division of cellular and molecular toxicology, Biological Safety Research Center,
National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

(Received May 3, 2012; Accepted June 13, 2012)



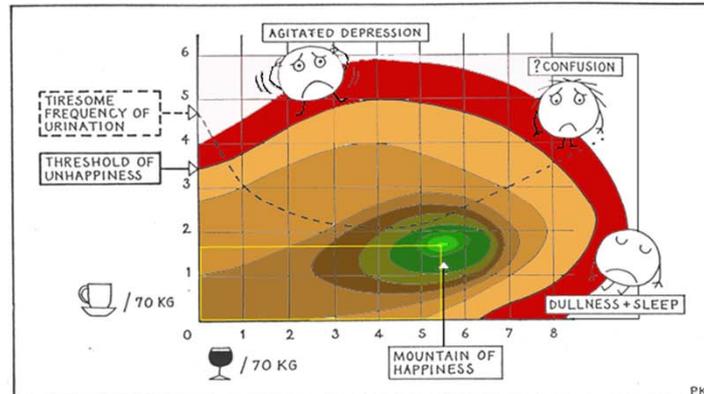
平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

低用量複合暴露で 相乗効果? synergistic?

- そもそも、相乗効果とは?
- How do you define synergism?
- 相加効果が定義できて初めて、相乗、相殺
- What is additive?
- どうして、低用量で?
- Why “At low dose”?

相乗効果はこれまた長くて、

薬効の相乗効果 in case of drug (beneficial effects) = Mountain of Happiness



Mountain of Happiness; modified (colored) from Clinical Pharmacology, D.R. Laurence & P N Bennett, Churchill Livingstone (1980)

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

87

Mountain of Happinessというのだけは覚えておかれるといいかもしれません。これはお薬の場合です。

これはお薬の教科書、ファーマコロジーで、ワインとコーヒーのベストコンビネーション、ワインを5杯飲んだ後、2杯のコーヒーがちょうどいい、ベストであると。それ以上飲みすぎると眠くなるし、コーヒーを飲みすぎるとトイレに行きたくしてしょうがなくなる。

ところが、毒性の場合は一番いい山というのはいないんですね。ですから、“悲しみのスロープ”というか。

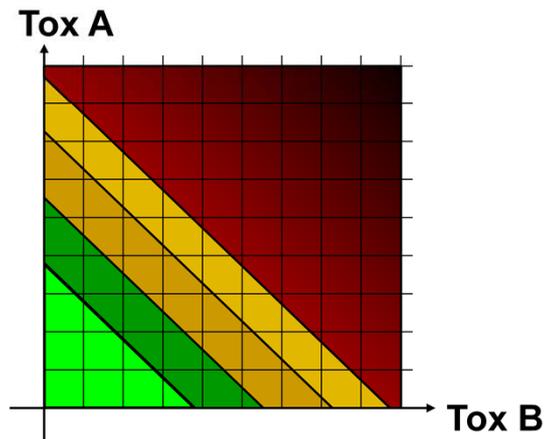
毒性の場合の、相乗効果は？ In case of Toxicity

There is no mountain of Happiness

Sad slope or Sad Cliff

相加効果が分からないと、判断できない

Where is “additive”??

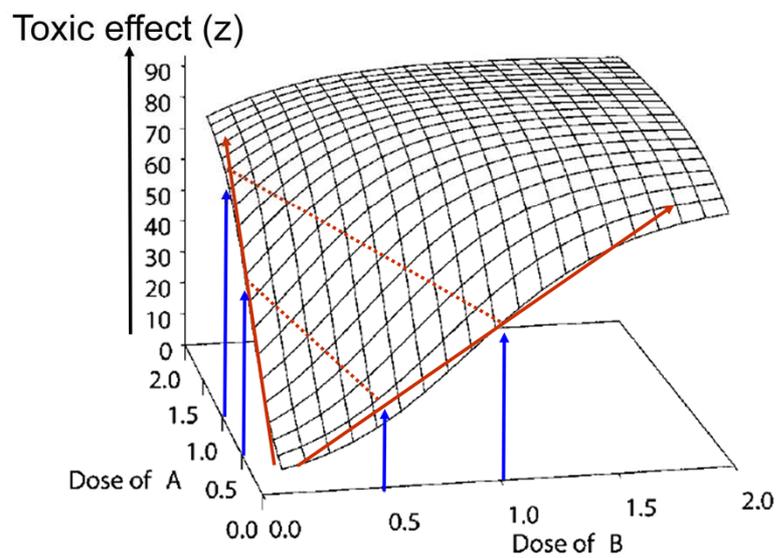


平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

88

もちろんこういう算数を使った研究はたくさんあるのですが、では、これが相加よりも小さいとか、相加よりも大きいとかという話になるので、問題は、相乗効果というのは、まず相加効果って何？というのを決めなきゃいけないので、これはかなり難しいですよという話です。

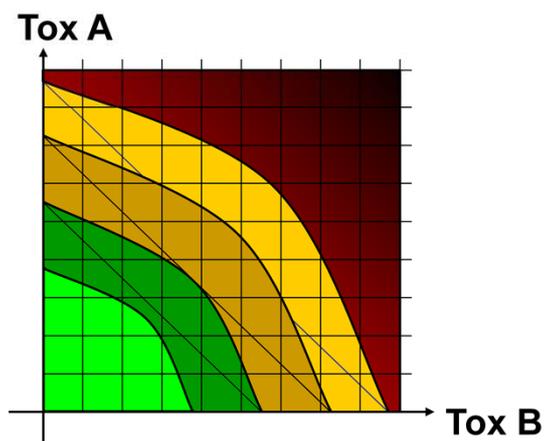
Additive: If A and B is exchangeable;
 $z(A,0) = z(0,B) = z(A/2,B/2)$



平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

相加よりも、小さい変化

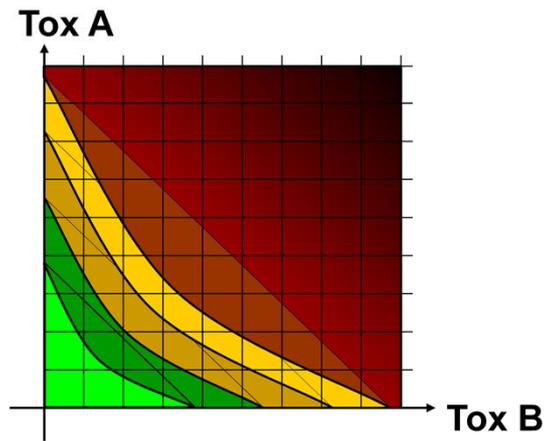
Sad Rodge



平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

相加よりも、大きな変化

Sad creek or Sad valley



平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

相乗効果

When mixed at low doses, synergistic.

- ケースバイケース
 - 単純系＝相加
 - 複雑系＝相乗、相殺があり得る
- Case by case
 - Simple signalling network maybe Additive
 - Complicates Signal Crosstalk maybe Synergistic or Antagonistic.
- 不適切な実験デザインにより、簡単に偽相乗、偽相加の結果をえてしまう。
- Inadequate experimental design/interpretation can easily result in false synergism or antagonism.
- 最も重要なのは「相加」の定義の確認である。
- Definition of “additive” is important.

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

92

これはケースバイケースになると考えています。

EDC issue FAQ

閾値なし？

= 閾値無しと考えることが合理的

no threshold

We have to consider that there is no threshold

非単調用量作用関係

= いつもではないが、Yesの場合がある

non monotonic dose responses

Not always but Yes

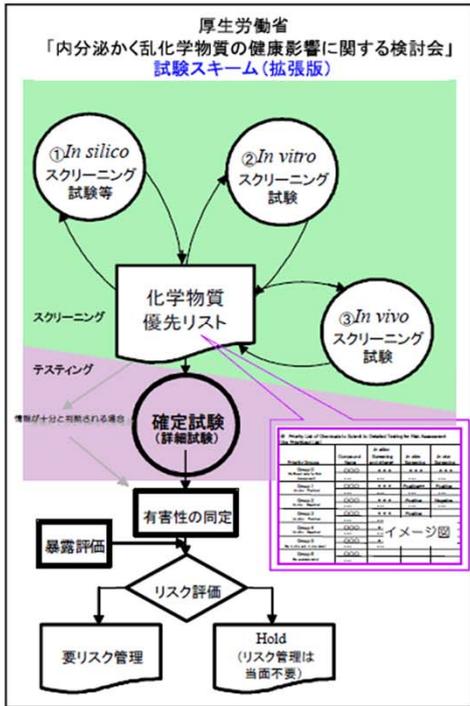
相乗効果

= ケースバイケースだが、「相加」がみられる場合が多い

synergism

Case by case, “additive” is very often seen

<http://www.nihs.go.jp/edc/torikumi/scheme.htm#>
<http://www.nihs.go.jp/edc/english/actions/scheme.htm#>



作用に関

