

博士學位論文

内容の要旨
および
審査結果の要旨

第26編

平成26年度

神奈川工科大学

は し が き

本編は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条によるインターネットの利用により公表を目的として、平成26年度内に本学において博士の学位を授与した者の、論文内容の要旨および論文審査の結果の要旨を収録したものである。

学位記番号に付した甲は、学位規則第4条第1項（いわゆる課程博士）によるもの、乙は、同規則同条第2項（いわゆる論文博士）によるものであることを示す。

（平成27年4月 発行）

< 目 次 >

乙第8号	武 信	揮発性有機化合物の吸入暴露装置の開発と 体内動態研究1
------	-----	-------------------------------	--------

氏名(本籍)	たけ まこと (神奈川県) 武 信
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	乙第 8 号
学位授与日	平成 27 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻名	工学研究科 応用化学・バイオサイエンス専攻
学位論文題目	揮発性有機化合物の吸入暴露装置の開発と体内動態研究
論文審査委員	(主査) 神奈川工科大学 高村 岳樹 教授 神奈川工科大学 齋藤 貴 教授 神奈川工科大学 清瀬千佳子 教授 神奈川工科大学 栗原 誠 教授 静岡県立大学 若林 敬二 教授

内容の要旨

揮発性有機化合物 (VOC) は高い揮発性があり、ヒトは呼気により吸入し、それらは体内に吸収される。そのため健康影響評価は吸入暴露実験の結果に基づいて行う必要があり、従来、小動物を用いた VOC の急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性と発がん性等の吸入暴露試験が実施され、リスク評価に活用されてきた。しかしながら従来の吸入暴露実験を用いた吸入暴露装置では、構造面、安全面等から吸入暴露期間での採血は困難であり、上述の早期試験系による血液中の VOC 濃度の研究は、吸入暴露終了後の結果についての報告のみであり、かつ得られたデータに関しても吸入暴露濃度に対応した正確な血液中濃度が反映されていない問題があった。

そこで本研究では、新規の吸入暴露装置を開発し、その新規な特徴は、従来の装置では困難であった吸入暴露期間中、動物に VOC を暴露させながら血液サンプルを採取できることである。開発した吸入暴露装置の性能について、代表的な VOC であるクロロホルム (CHCl₃) を用いて検証し、吸入暴露環境の再現性を得た。次に、吸入暴露期間中に、動物から血液サンプルを採取し測定した結果、血液中に CHCl₃ の検出を確認した。すなわち、この装置の開発により、吸入暴露実験における吸入暴露期間の VOC の血液中濃度を測定でき、体内に取り込まれた VOC の動態の解析が可能となり、詳細な体内動態を把握することを可能とした。さらに吸入暴露量と吸入暴露終了後の血液中濃度の経時変化と時間曲線下面積 (AUC) の関係に良好な相関関係があることを明らかとした。これは、その関係性から他の投与経路を吸入暴露等価濃度へ推定することが可能とした極めて重要な知見である。近年、化学物質の環境リスク初期評価ガイドラインにおいて、経口投与用量と吸入暴露濃度の相互変換の必要性がもためられている。しかしながら、血液中濃度に関する吸入暴露研究のデー

タが少ないため、経口投与用量と吸入暴露濃度の相互変換の研究は困難であったが、本研究ではこのことを解決している。

本研究ではさらに CHCl_3 の吸入・経口同時投与での体内動態研究を実施するため、吸入暴露で CHCl_3 、経口投与で CDCl_3 を用いて動物に投与し、各投与経路における血液、組織中濃度を測定した。その結果、複数投与での各投与経路の血液、組織中 CDCl_3 の分布と蓄積が明らかになり、複数投与での各投与経路の組織は、各単独投与経路に比べ顕著に高い濃度を示した。また特に、他の組織に比べ脂肪、腎臓への高い蓄積が認められた。これらの知見は、 CHCl_3 をラットに2年間の複数投与（吸入暴露+経口投与）試験における腎臓の毒性と腫瘍発生に顕著に認められた事実を補完するものである。

また発がん性の明らかとなっている1,2-ジクロロエタン（DCE）、1,2-ジクロロプロパン（DCP）さらに1,4-ジオキサン（DX）について、その体内動態をあきらかとし、DCE、DCPの吸入暴露による体内動態の結果、各物質とも脂肪への高い分布、蓄積を確認した。各採取時間での各物質の血液、組織中濃度の比率（各組織/血液）と分配係数の分配比を比較した結果、採取時間ごとの体内分布が明らかになった。また複数投与による各投与経路の血液、組織は、各単独投与経路に比べ顕著に高い濃度を示し、DXの各組織への分布、蓄積は、 CHCl_3 、DCE、DCPとは異なることを明らかとし、これは各化合物の水への溶解性で説明できる。

以上、開発した装置から得られたデータは、VOCの動物からヒトへ外挿できるデータとして活用でき、ヒトへの健康影響評価が可能となるものと期待できる。新たな吸入暴露装置を開発したことにより、これまで研究されてこなかったVOCの吸入暴露による体内動態の詳細な研究を実施することが可能になった。血液、組織中濃度の結果は、吸入暴露での生理学的薬物動態モデル、毒性メカニズムを解明するためのデータとして大いに活用でき、これらの知見によりVOCの吸入暴露による人へのリスクアセスメントのための基本的なデータ、作業現場や一般生活環境等のVOC濃度の規制等の有用なデータとして活用が可能となる。更に、開発した装置で得られたデータは、人に対するVOCの発がん性のメカニズム解析にも活用できる情報である。

審査経過の要旨

1. 審査の経過

- (1) 2014年11月4日に指導教員である高村に対し、日本バイオアッセイ研究センターの武信氏より学位論文が提出された
- (2) 11月17日、応用化学・バイオサイエンス専攻会議にて審議を行い、予備審査の開始と予備審査委員が承認された。
- (3) 12月21日に予備審査会を開催した。提出された各審査員からのコメントに対

し論文を修正さらに推敲を条件に本申請論文は本審査に耐えうると判断され、予備審査を終了した。

- (4) 12月22日の応用化学・バイオサイエンス専攻の会議において論文受理の可否投票の結果、論文受理が決定した。
- (5) 2015年1月9日、研究科委員会にて提出論文の受理が決定され、上記5名を審査員とすることが決定された。
- (6) 2月26日13時～14時まで公聴会を開催した
- (7) 2月26日14時より、学力および英語に関する試験・面接を行った。引き続き審査委員会を開催し、学位にふさわしい新規性に富む内容であること、学力。語学力とも問題ないことを確認した。
- (8) 2月26日17時15分からの応用化学・バイオサイエンス専攻（後期課程担当者のみ）にて可否投票の結果、学位の授与を可とした。
- (9) 3月3日の研究科委員会で、学位授与が可と承認された。

2. 審査結果

従前まで困難であった吸入暴露実験で揮発性有機化合物（VOC）の組織中濃度を測定することを可能とする装置を開発し、本装置を用いて、吸入暴露実験中において体内でのVOCの分布、蓄積の程度を明確とするとともに、呼気一経口暴露の相関性およびこれら複合投与時の相乗的な効果を新たに確認した。また既知の発がん性物質についても本装置を応用し、化合物の疎水性と蓄積性についての関連性を明らかとした。これらのデータは、化合物のヒト発がんを含む健康影響評価に関連してきわめて重要な基礎的知見であり、本データの活用が期待される。特に、申請者は、バイオアッセイ研究センターにて、長年により研究に従事しており、基礎的科学的事項に関して十分な知識を有していること、英語による論文を多数執筆しており、国際学会における発表も行っていることから語学に関しても問題の無いことを確認した。よって申請者は博士（工学）の学位を受けるに十分な資質を有しているものと判断した。