

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10578

研究課題名(和文)2-エチル-1-ヘキサノールの長期吸入曝露による肝毒性リスクの顕在化

研究課題名(英文)To clarify the risk of hepatotoxicity after chronic inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol in mice

研究代表者

三宅 美緒 (Miyake, Miokagakubusshi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：80128610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2-エチル-1-ヘキサノール(2EH)は、シックビル症候群を引き起こす揮発性有機化合物として注目され、経口投与ではペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体(PPAR)を介した肝毒性を示す。本研究では、3か月(亜慢性試験)及び6か月(慢性試験)吸入曝露によるマウス肝臓の毒性変化を評価した。相対肝重量はいずれの試験においても用量依存的に増加したものの、毒性影響とされる基準を満たさなかった。さらに、本研究における2EH吸入曝露濃度では、PPAR 関連シグナル伝達に限定的な影響しか及ぼさないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2-エチル-1-ヘキサノール(2EH)は、シックビル症候群を引き起こす揮発性有機化合物として注目されている。2EHは、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の加水分解により発生し、竣工後10年以上経過した建物において高濃度検出される事例が報告されている。本研究は2EHのマウスへの吸入曝露は、毒性影響とされる基準を満たさないことが示唆され、ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体(PPAR) 関連シグナルには限定的な影響しか及ぼさないことを見出した。2EHの室内濃度指針値の設定には、肝毒性のみならず、他の毒性学的エンドポイントに基づいて設定する必要性を示した。

研究成果の概要(英文)：2-Ethyl-1-hexanol (2EH) is a volatile organic compound that causes sick building syndrome. It is of interest as a volatile organic compound that causes Sick Building Syndrome and, when administered orally, exhibits peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated hepatotoxicity. In this study, we evaluated the toxicological changes in mouse liver after 3-month (subchronic study) and 6-month (chronic study) inhalation exposure. Although relative liver weights increased in a dose-dependent manner in both studies, they did not meet the criteria for being considered toxic effects. Furthermore, the 2EH inhalation exposure concentrations in this study appeared to have only limited effects on PPAR-related signaling.

研究分野：環境化学物質による健康リスク

キーワード：2-エチル-1-ヘキサノール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

2EH は、主に PVC プラスチック製品の可塑剤である DEHP の原料や化粧品の香料として使われ（McGinty et al. 2010）、床材に含まれる DEHP が、コンクリートと反応し加水分解を起こすことで 2EH が室内環境中に高濃度で検出されるケースがこれまでに報告され（上島ら、2003）、国内外のこのような建物滞在者において眼や鼻の刺激症状、咳、鼻水等の SBS が報告されている（Wakayama et al., 2019）。

2EH は肝発がん性が注目されてきた DEHP の代謝物であるため、これまでに経口投与による動物実験がいくつか行われてきた（Astill et al., 1996、Barder et al., 1995、Keith et al., 1992、Moody et al., 1982）。2EH 経口投与による体重に占める肝臓重量の割合（相対肝重量）の増加、ペルオキシゾーム増殖、酵素活性の上昇、脂肪蓄積の増加などが観察されている。2EH の代謝産物である 2-エチルヘキサン酸（2EHA）はペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体（PPAR）アゴニストとして働く（Maloney and Waxman, 1999）。PPAR の活性化は、脂質代謝、炎症、グルコースホメオスタシス、細胞増殖、アポトーシスなどに影響を与え（Burri et al., 2010）、DEHP の肝発がんメカニズムとしても知られている。

一方、吸入曝露に関する報告は限られており、急性の目、鼻、喉、気道の粘膜刺激症状の報告（Scala et al., 1973）、鼻腔嗅上皮の炎症や嗅神経の減少など嗅覚器系への毒性報告（Miyake et al., 2016）に加え、Wistar ラットで 90 日投与により毒性は見られなかった（最大無毒性量を 120 ppm）という報告（Klimisch et al., 1998）の 3 つのみである。いずれの 2EH 吸入実験においても肝臓の解析は行われていない。吸入曝露の場合は、肝臓による初回通過効果を受けずに直接体内の血液循環に入るため、同じ濃度の化学物質であれば、経口曝露より吸入曝露の方が体内負荷量が多くなる。したがって、室内空気汚染物質として吸入曝露による健康影響評価が求められている。

2．研究の目的

2EH は肝毒性を有する DEHP の代謝物である。これまで実施されている吸入曝露実験においては肝臓について解析がされていない。そこで、経口投与だけではなく、実際の曝露環境に近い吸入曝露においても肝毒性を示すかどうか、また、DEHP の発がんの初期の病変である PPAR 依存的なペルオキシゾーム増殖性の変化が 2EH 吸入曝露後にも観察されたかどうかを明らかにすることを目的とした。

3．研究の方法

9 週齢の雄 ICR マウスを 1 週間馴化した後、10 週齢の雄 ICR マウスに亜慢性試験では 0

(清浄空気) 20、60、または 150 ppm、慢性試験では 0 (清浄空気) 0.5、10、または 100 ppm の 2EH を 8 時間/日、5 日/週、全身吸入曝露し、1 週間毎に体重測定を行った。2EH はバブリング法で気化させた。チャンバー内の 2EH 濃度は、ポンプを用いてチャコールチューブに捕集した後に二硫化炭素で抽出し、ガスクロマトグラフ-質量分析計を用いて測定した。

曝露終了後、肝臓をヘマトキシリン・エオシン染色及びオイルレッド O 染色を施した。肝臓と血漿について 3 種類の脂質量 (トリグリセリド、コレステロール、リン脂質) を測定した。また、血漿を用いて肝細胞障害マーカーとして alanine aminotransferase (ALT) を測定した他、肝臓の PPAR 活性化に関連するタンパク発現量を対照群と比較した。

4 . 研究成果

相対肝重量はいずれの試験においても用量依存的に増加した。亜慢性試験では用量依存的に肝臓の脂肪滴が増加した。亜慢性試験では、肝トリグリセリド量および肝リン脂質量 (150 ppm 群) が有意に増加したが、肝コレステロール量は変化しなかった。血漿 ALT は、対照群と比較して変化しなかった。肝臓からトリグリセリドを転移する microsomal triglyceridetransfer protein (MTTP) は、亜慢性試験において 60 ppm 群および 150 ppm 群で有意に増加したが、慢性試験ではこれらの変化は観察されなかった。

本研究で認められた肝臓の変化は、毒性影響とされる基準を満たさなかった。さらに、PPAR アゴニスト投与後にしばしば観察される小葉中心性肝細胞肥大が認められず、経口投与試験の報告とは対照的に亜慢性試験において肝トリグリセリド量が有意に増加していることから、本研究における 2EH 吸入曝露は、PPAR 関連シグナル伝達に限定的な影響しか及ぼさないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Takanari WAKAYAMA, Yuki ITO, Mio MIYAKE, Karin NOMASA, Kiyoshi SAKAI, Naoko OYA, Hiroataka SATO, Hiroyuki OHNO, Michihiro KAMIJIMA | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol causes hepatomegaly and transient lipid accumulation without induction of peroxisome proliferator-activated alpha in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Industrial Health | 6. 最初と最後の頁 383-392 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2486/indhealth.2020-0252 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Takanari WAKAYAMA, Yuki ITO, Mio MIYAKE, Karin NOMASA, Kiyoshi SAKAI, Naoko OYA, Hiroataka SATO, Hiroyuki OHNO, Michihiro KAMIJIMA | 4. 巻 申請中 |
| 2. 論文標題 Inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol causes hepatomegaly and transient lipid accumulation without induction of peroxisome proliferator-activated alpha in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Industrial Health | 6. 最初と最後の頁 申請中 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 若山貴成、伊藤由起、三宅美緒、酒井潔、大矢奈穂子、佐藤博貴、大野浩之、上島通浩 |
| 2. 発表標題 Hepatic lipidosis after inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol in mice |
| 3. 学会等名 ISES ISIAQ 2019 Joint Annual Meeting（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

| 氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号） | 所属研究機関・部局・職 （機関番号） | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|