

シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究
－極低濃度吸入曝露の際のマウス海馬Percellome
トキシコゲノミクスによる中枢影響予測－

Studies for preventing sick building syndrome induced by indoor air pollutants
-Percellome inhalation toxicogenomics analysis in mouse hippocampus for prediction of
neurobehavioral toxicity at a very low human-relevant exposure levels

北嶋 聡

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 部長

種村健太郎 (東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学分野 教授)、
菅野 純 (国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員・名誉所員)

(30分(講演25分、質疑応答5分))

厚生労働省の施設等機関の一つ



使命： 国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences) は、医薬品や食品のほか、生活環境中に存在する多くの化学物質について、その品質、安全性及び有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を行っています。

それらの成果は、主に厚生行政に反映され、国民の健康と生活環境を維持・向上させることに役立っています。

沿革

国立医薬品食品衛生研究所は、明治7年(1874年)に医薬品試験機関としての官営の東京司薬場として発足した、わが国で最も古い国立試験研究機関である。その後、明治20年(1887年)に東京衛生試験所と改称された。昭和13年(1938年)に厚生省の発足に伴い、厚生省の所管となった。

昭和21年(1946年)には、神田和泉町の庁舎から世田谷区用賀に移転し、昭和24年(1949年)には、国立衛生試験所と改称され、大阪衛生試験所は大阪支所となった。

昭和53年(1978年)には毒性部、薬理部、病理部、変異遺伝部から成る安全性生物試験研究センターが設置され、近代的な動物実験施設と共に、わが国における安全性試験研究の中心的役割を果たす責務が課せられることとなった。平成9年(1997年)7月、医薬品等の承認審査等薬事行政全般の見直しが行われ、国立衛生試験所から国立医薬品食品衛生研究所に改称

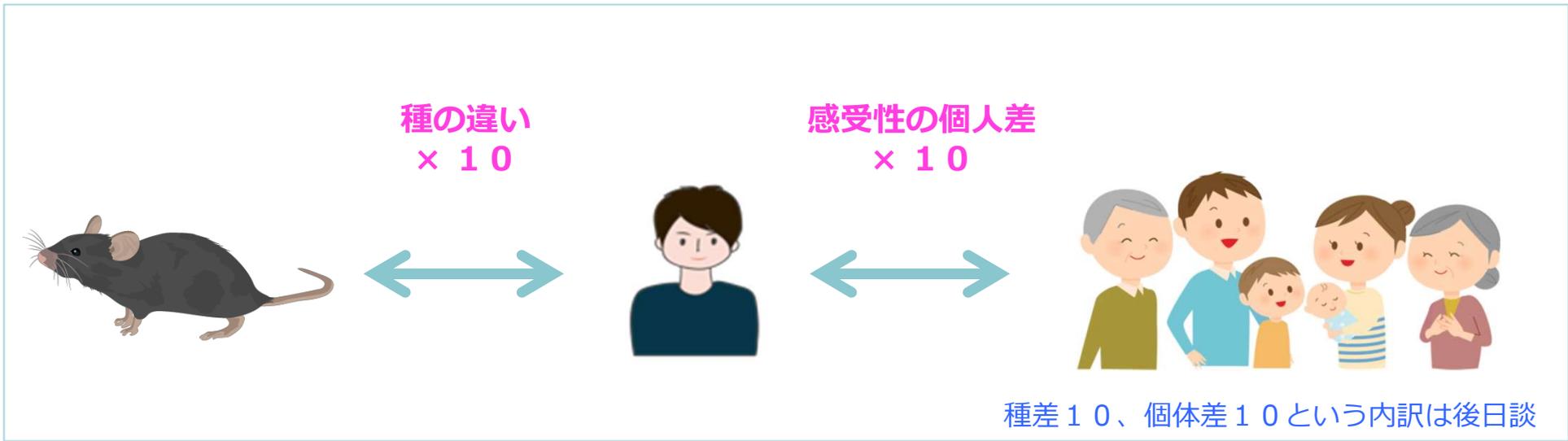


科学技術の進歩によって生み出されたものを、真に国民の利益にかなうよう調整する役割・・・このような研究分野は、“**レギュラトリーサイエンス**”とよばれますが、我々はこのレギュラトリーサイエンスの活発な展開を目指して日々の業務を遂行しています。

リスク評価に対して安全係数が初めて提案されたのは？

1954年に米国 FDA で食品添加物の安全性評価に安全係数 100 を使ったのが定量的評価のはじまりとされる

A.J. Lehman and O. G. Fitzhugh, "100-Fold Margin of Safety," Assoc. Food Drug Off. U.S.Q. Bull. 18, 33-35 (1954).



背景(1)

通常の吸入毒性試験で、明らかな病理所見を誘発するばく露濃度
数ppm～数十ppm



人のシックハウス症候群の発症濃度(厚労省指針値)
数ppb～数十ppb

～1000倍程度の開き
【直接外挿が困難】

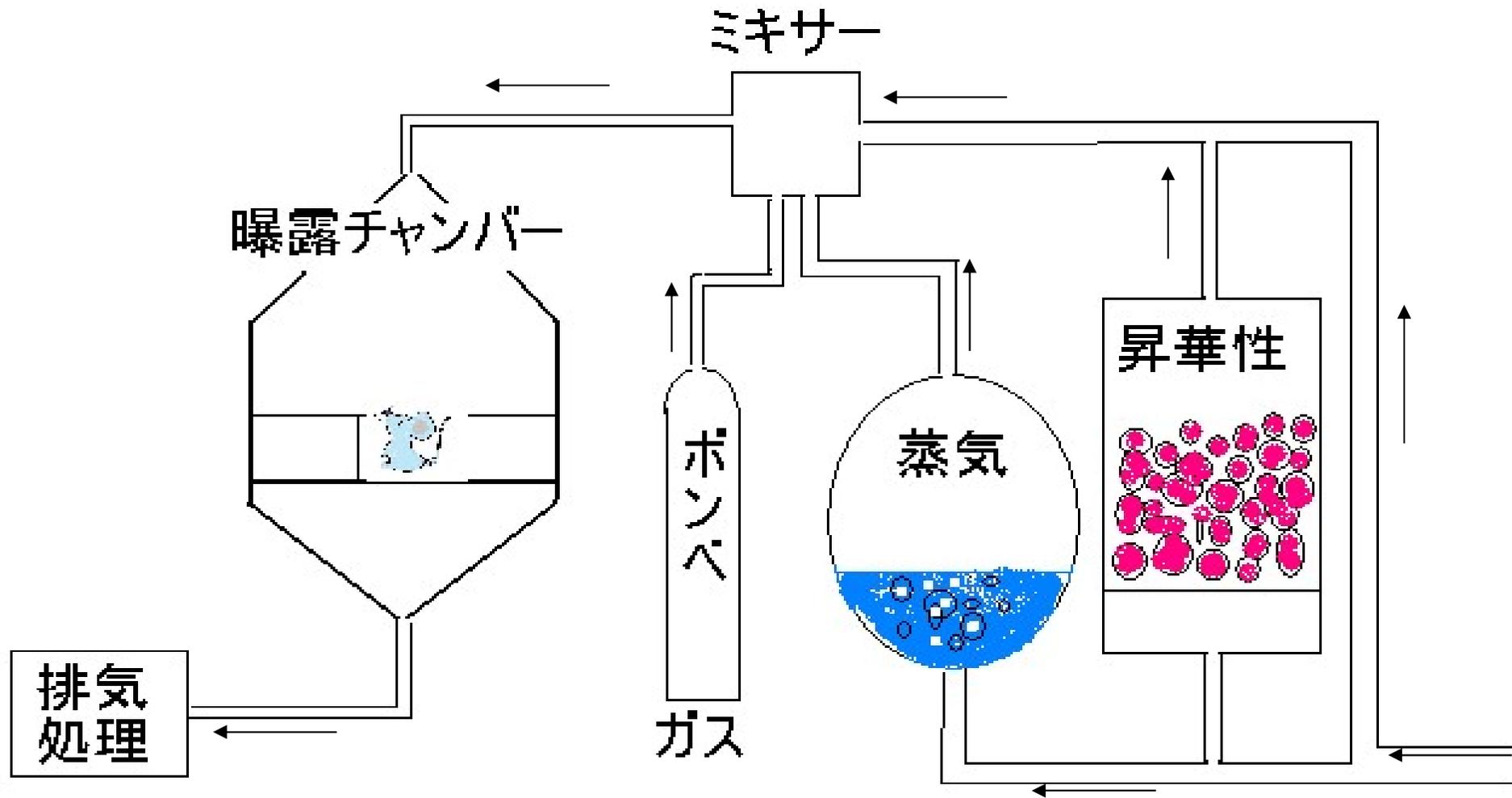
新たな評価法はないか？ 行政的要求あり

先行研究1:

1. 指針値レベルの極低濃度のガス吸入で肺及び肝の遺伝子発現が有意に変動
2. 変動した遺伝子には、組織障害、生体防御に関係するものが含まれていた(毒性示唆)
⇒ ∴トキシコゲノミクス手法により外挿が可能であることを示した⁴

方法1

吸入ばく露装置の概略図



方法2

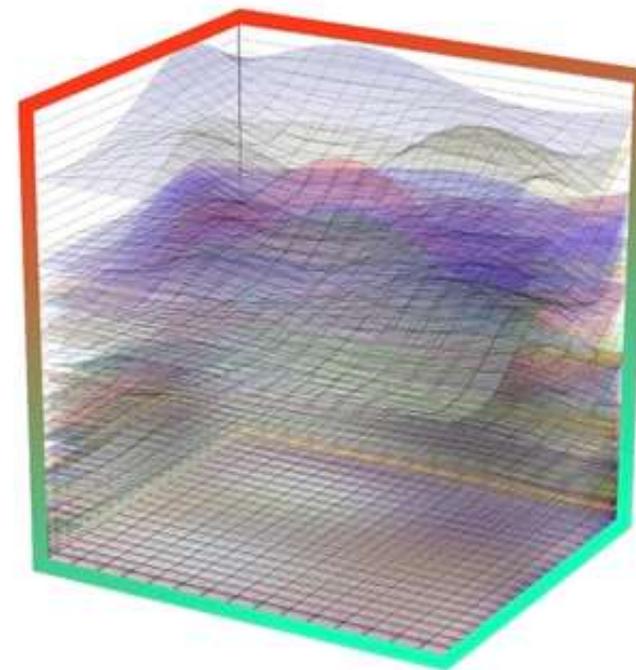
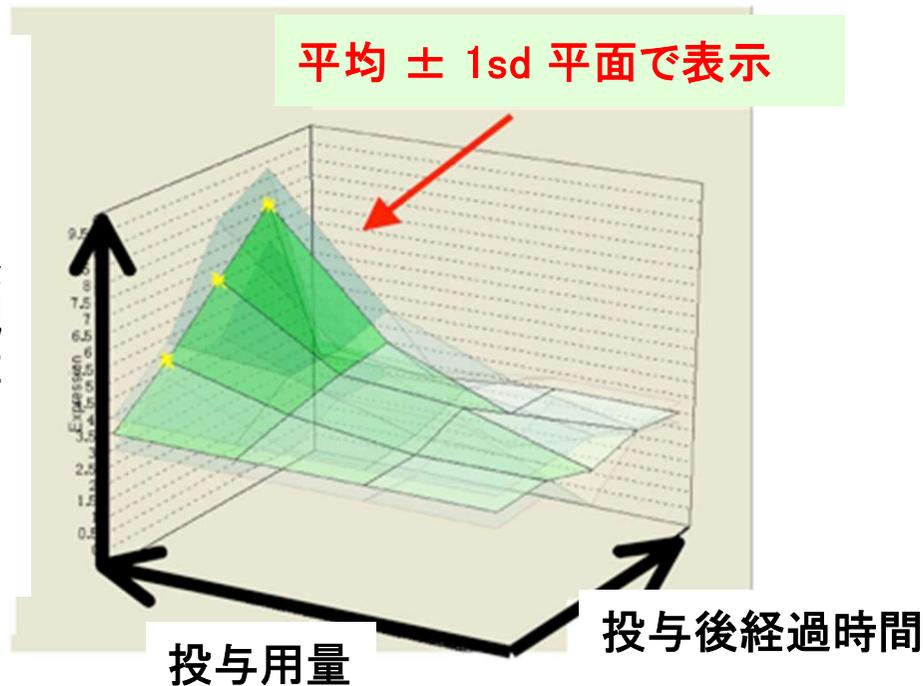
遺伝子発現
データ取得



1化合物のデータ=
約45,000 遺伝子の曲面から
なる多層データ
(「ミルフィーユ・データ」)の取得

Percellome絶対量化手法の適応

細胞一個あたりの「コピー数」
発現量



- ・直接、脳・肺・肝の連関の解析可能
- ・毒性部所有の脳・肺・肝に関する過去のデータとの対比が可能
- ・高感度

Perce llome 法

(Kanno J et al. BMC Genomics 7:64, 2006)

◇従来法：総RNA量に対する相対値

◇Perce llome 法：細胞1個あたりのmRNAのコピー数
(分子数) を得る
= 遺伝子発現量の絶対値化

- 多数の実験からの結果を蓄積する際に有用
- 多臓器連関の際に有用
- その他、いくつかの利点あり

Methodology article

Open Access

"Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays

Jun Kanno ^{*†1}, Ken-ichi Aisaki ^{†1}, Katsuhide Igarashi ¹, Noriyuki Nakatsu ¹, Atsushi Ono ¹, Yukio Kodama ¹ and Taku Nagao ²

Address: ¹Division of Cellular and Molecular Toxicology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan and ²President, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Email: Jun Kanno ^{*} - kanno@nihs.go.jp; Ken-ichi Aisaki - aisaki@nihs.go.jp; Katsuhide Igarashi - igarashi@nihs.go.jp; Noriyuki Nakatsu - n-nakatsu@nihs.go.jp; Atsushi Ono - Atsushi@nibio.go.jp; Yukio Kodama - kodama@nihs.go.jp; Taku Nagao - nagao@nihs.go.jp

^{*} Corresponding author [†]Equal contributors

Open Access

on line journal: *BMC Genomics. 2006 Mar 29;7(1):64*

doi: 10.1186/1471-2164-7-64, PMID: 16571132

トキシコゲノミクス (トキシコトランスクリプトミクス)

DNA → mRNA → たんぱく質 → 形質発現

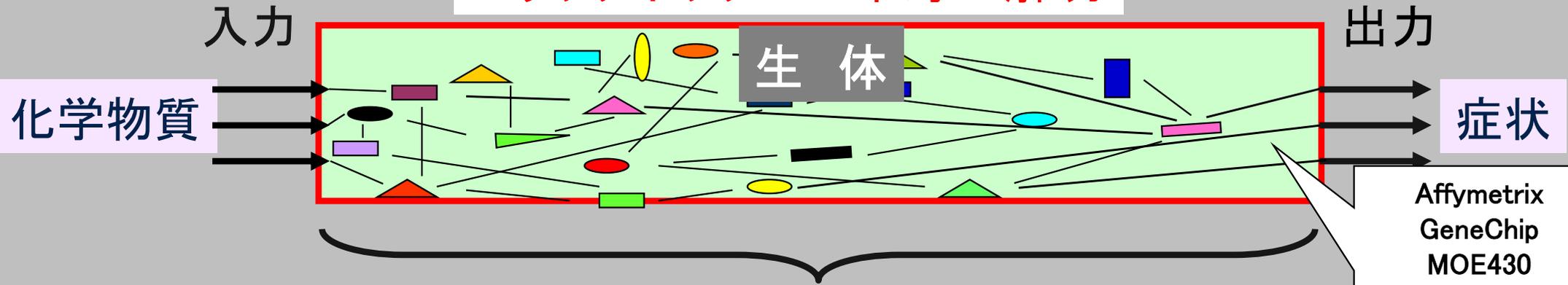
トキシコゲノミクス

トキシコプロテオミクス

毒性病理学 (形態学・機能学)

網羅性、ハイスループット性、信頼性に優れた技術が利用可能 (cDNAマイクロアレイ技術)【全ゲノムが解読されたことが背景にある】

ブラックボックスの中身の解明



全遺伝子の発現情報に基づいたシグナルネットワークの理解：
生体反応・毒性発現メカニズムによる毒性の理解と毒性予測

Affymetrix GeneChip MOE430
約45,000のmRNA情報が一気に得られる

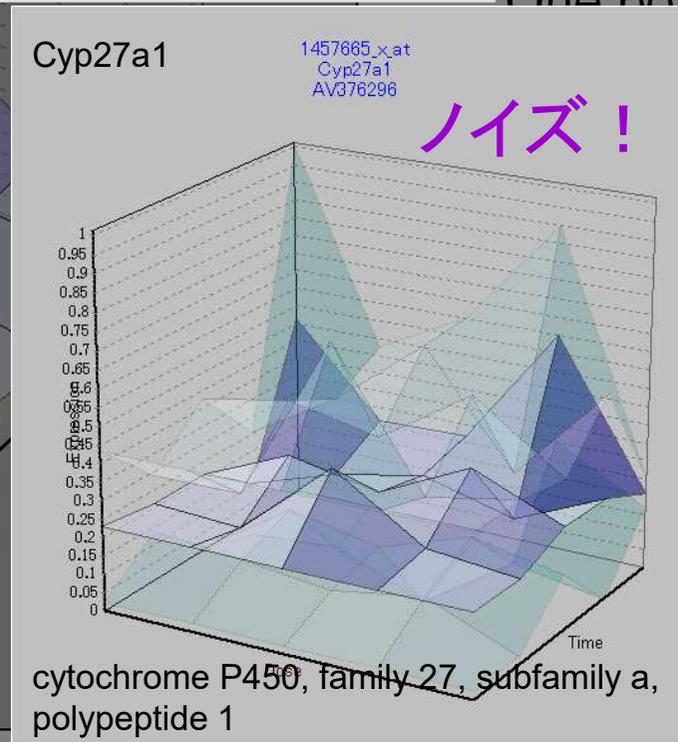
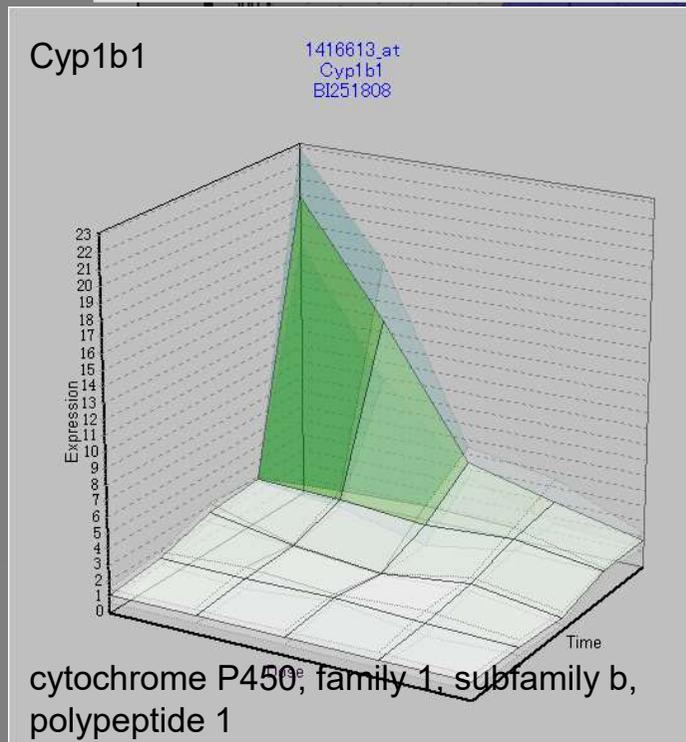
ミルフィーユ・データ Millefeuille data (MF surface data)

生物学研究者にやさしい！

目視で容易に確認できる

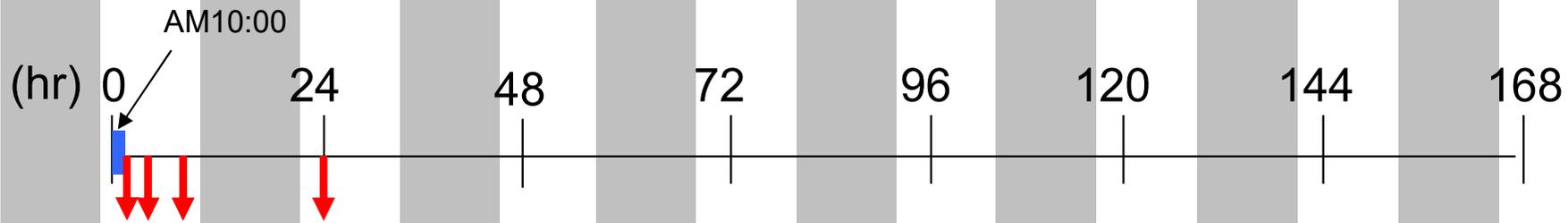
Biologist-friendly!

Easy to check data by eyes



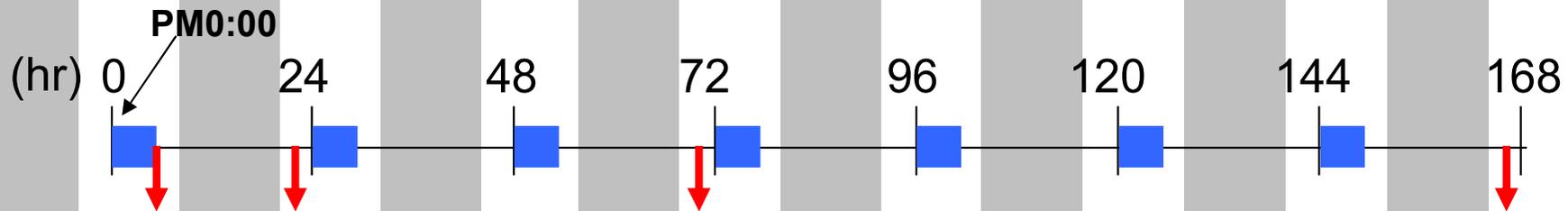
吸入暴露プロトコル 3種類

2時間単回暴露実験



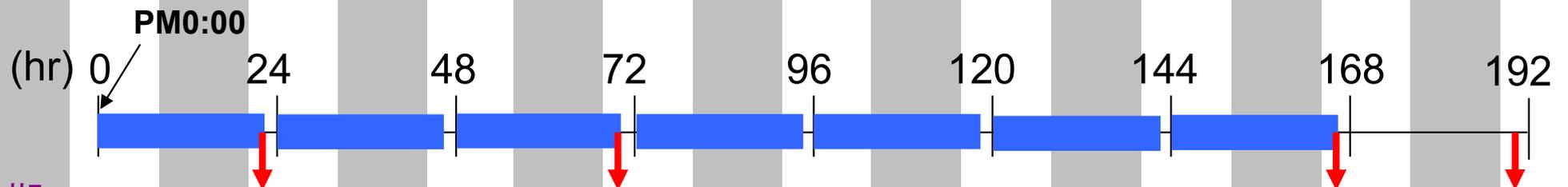
6時間×7日間反復暴露実験

→ 労働暴露



2 2時間×7日間反復暴露実験

→ 生活暴露



照明周期

PM8:00 AM8:00

シックハウス症候群

ヒトでは

特発性 (Idiosyncratic)
の現象と見られている

- 反応するヒト
と
- 反応しないヒト
がいると思われる

吸入トキシコゲノミクス研究で
明らかとなったこと

極低濃度の吸入により、全ての動物が
mRNAレベルで反応している

反応した遺伝子には、

- ・ 肺防御系 [候補分子Cyr61]
- ・ ストレス応答系
- ・ 肺機能に関するもの
→ KOマウス情報
KOマウスで肺炎などにより死亡
- ・ 概日リズム系 [Dbp, Nr1d2等]

毒性の基礎と考えられる変化が確実に
捉えられている

【展 望】

- ・ 極低濃度の長期暴露時の肺を電子顕微鏡等により高精度に解析 ⇒ 慢性暴露による有害性を実証し、先行研究の遺伝子発現変動データの予見性を確認
- ・ 肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析の実施 ⇒ シックハウス症候群等において通常の検査からは病因が特定されない「不定愁訴」の分子実態の把握

背景(2)

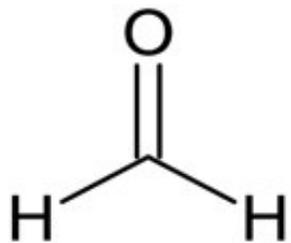
先行研究2:

指針値レベルのホルムアルデヒド、キシレン、及びパラジクロロベンゼンのガス吸入により、海馬の神経活動の指標となる遺伝子群(IEG)の発現が有意に低下

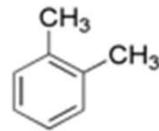


シックハウス症候群の「不定愁訴」の原因解明の可能性

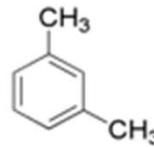
ホルムアルデヒド



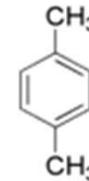
キシレン(異性体混合物)



o-キシレン
(1,2-ジメチルベンゼン)

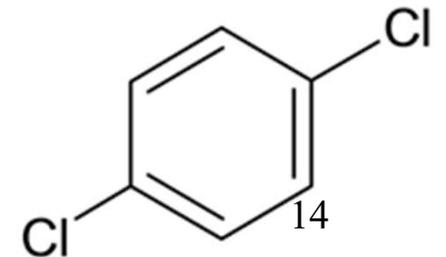


m-キシレン
(1,3-ジメチルベンゼン)



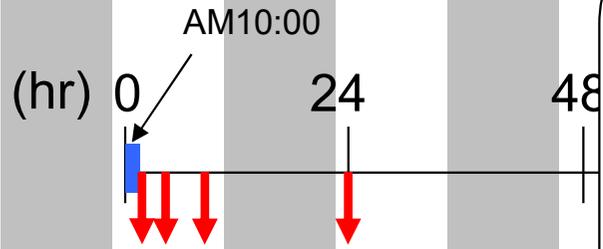
p-キシレン
(1,4-ジメチルベンゼン)

パラジクロロベンゼン

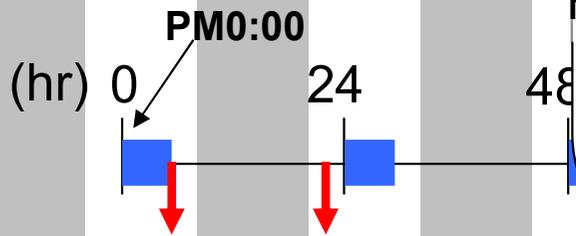


22時間/日 × 7日間反復暴露実験 = 生活暴露モデル

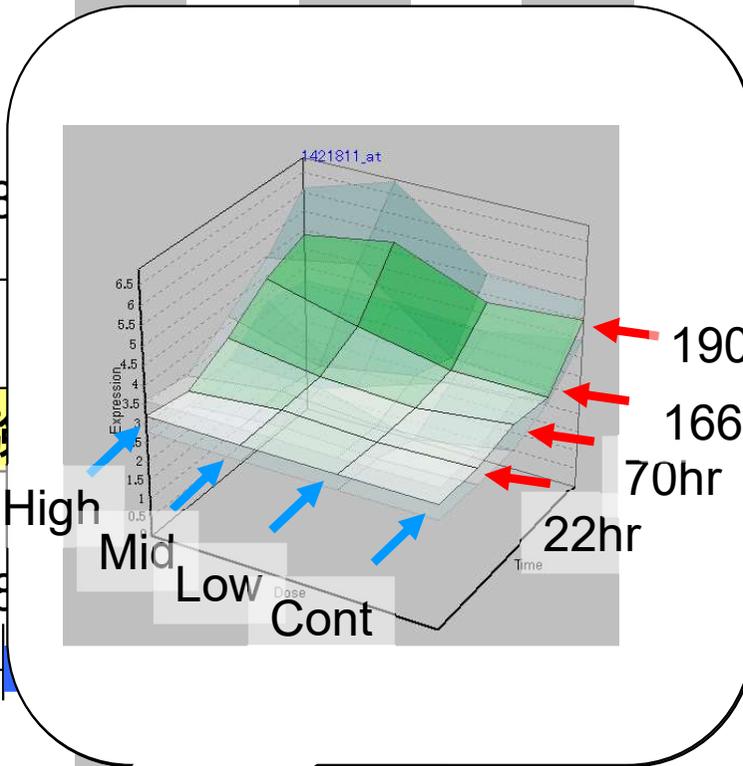
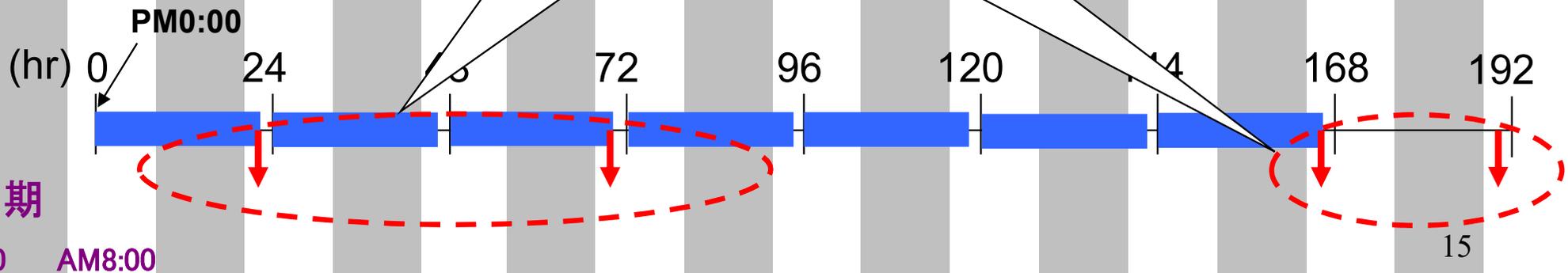
2時間単回暴露実験



6時間/日 × 7日間反復暴露実験



22時間/日 × 7日間反復暴露実験



■ 暴露 ↓ サンプル採取

144 168

190hr 166hr 70hr 22hr

144 168

海馬: 神経活動の指標となる遺伝子群 (IEG*) の発現の抑制

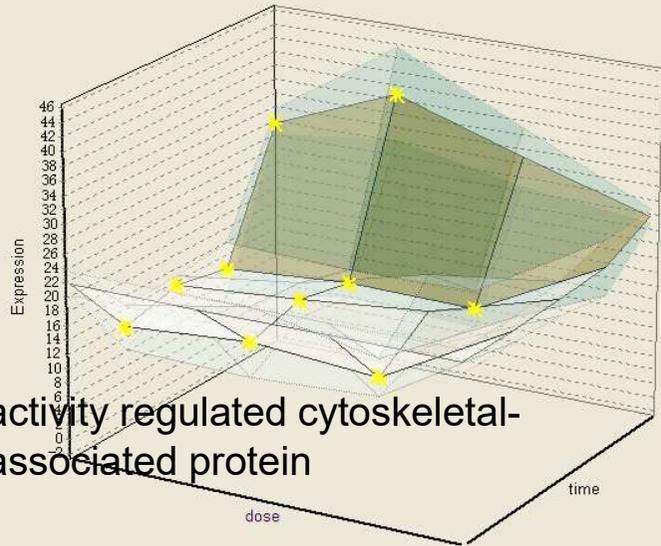
ホルムアルデヒド

22hr/日 x 7日

IEG*: immediate early genes

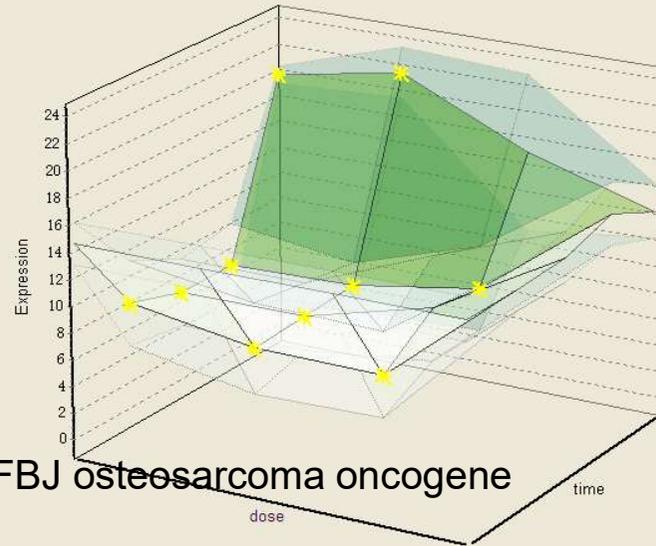
Arc

1418687_at
Arc
NM_018790



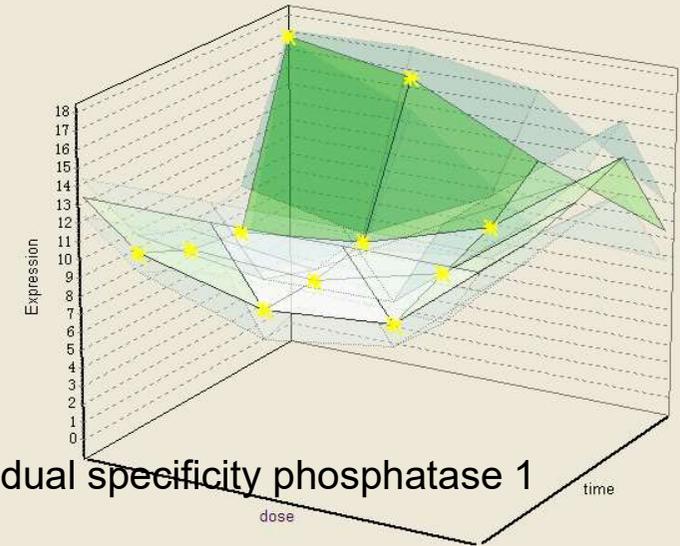
Fos

1423100_at
Fos
AV026617



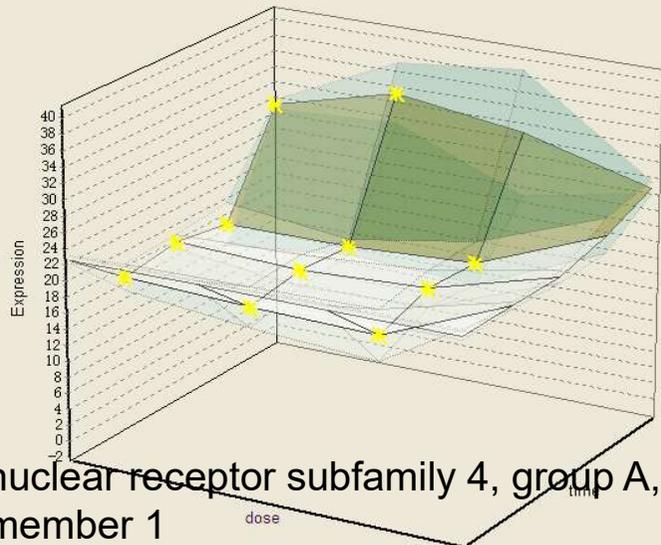
Dusp1

1448830_at
Dusp1
NM_013642



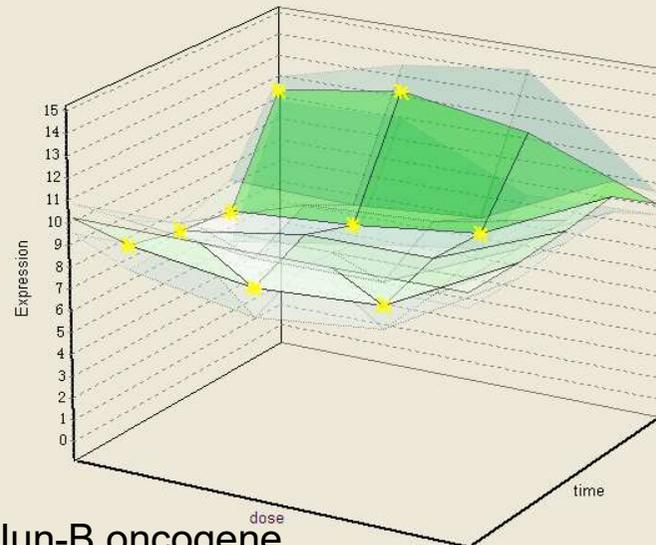
Nr4a1 = NGF1B

1413505_at
Nr4a1
NM_010444



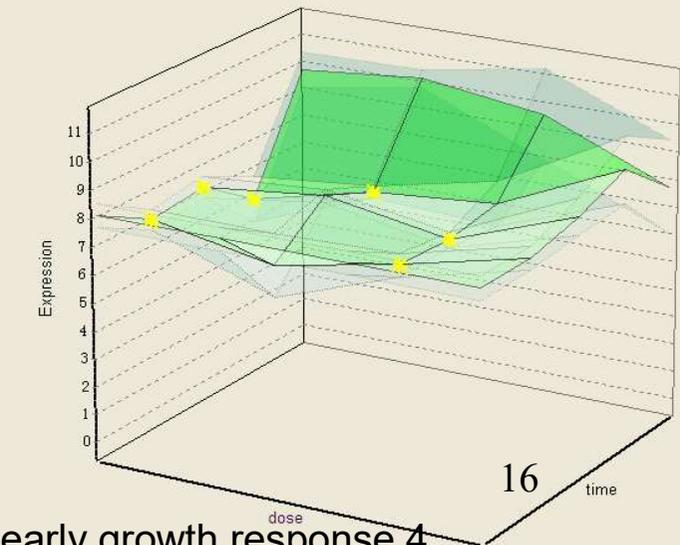
Junb

1415899_at
Junb
NM_008416



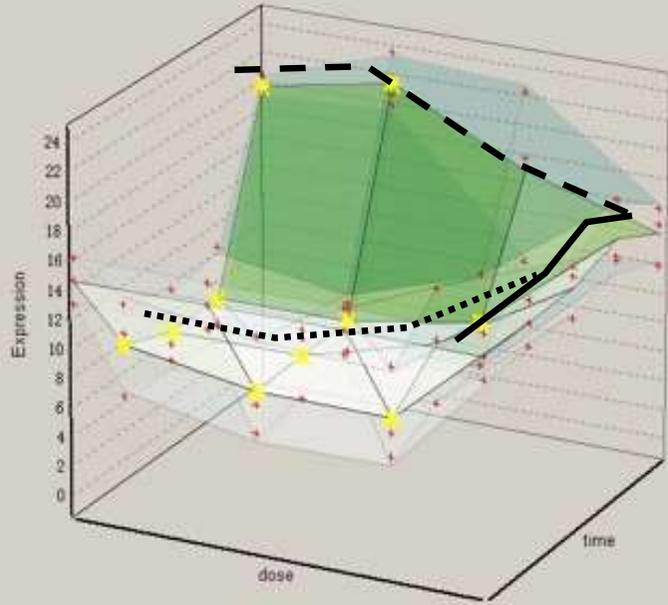
Egr4

1449977_at
Egr4
NM_020596



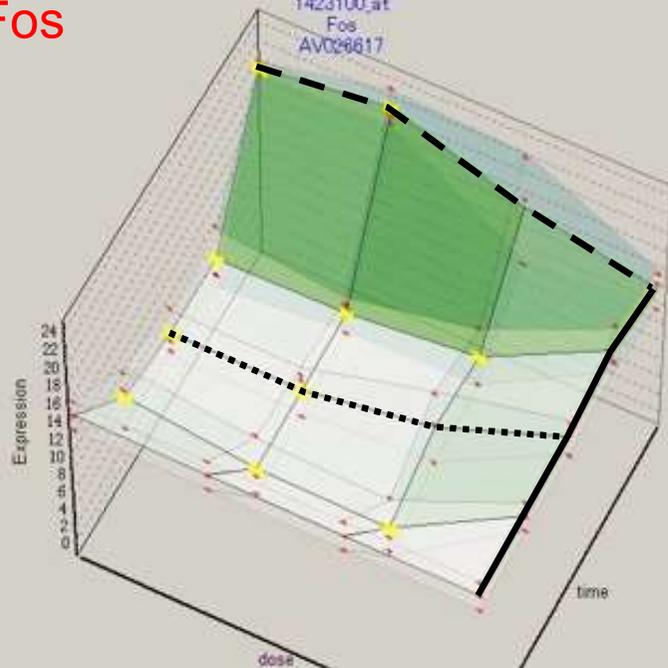
Fos

1423100_at
Fos
AV026617



Fos

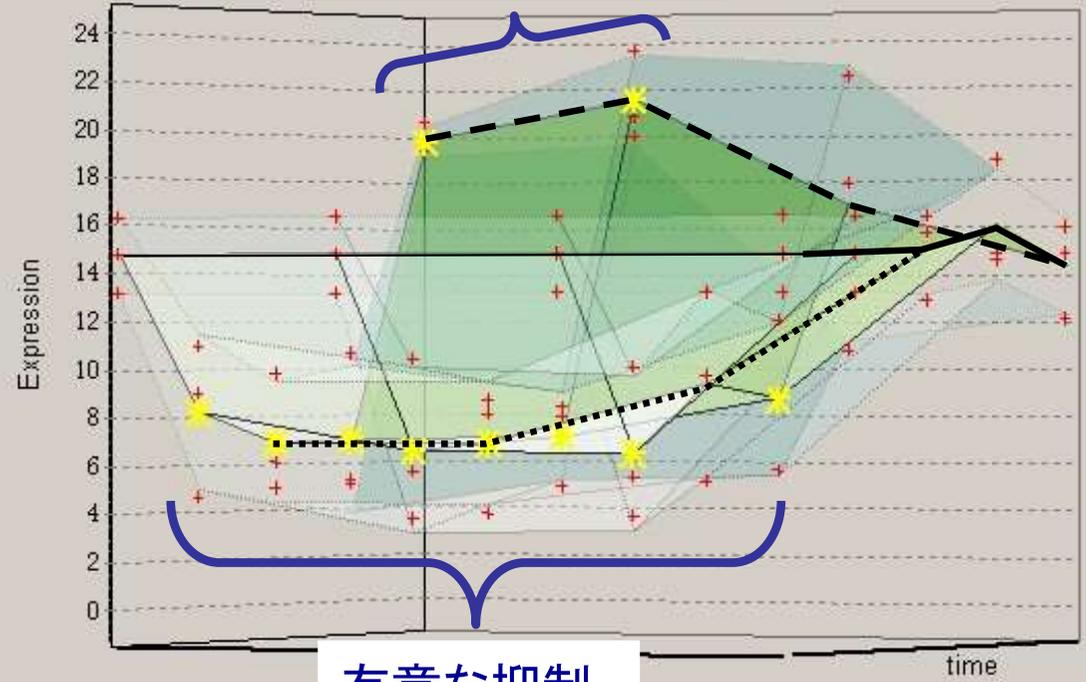
1423100_at
Fos
AV026617



Fos

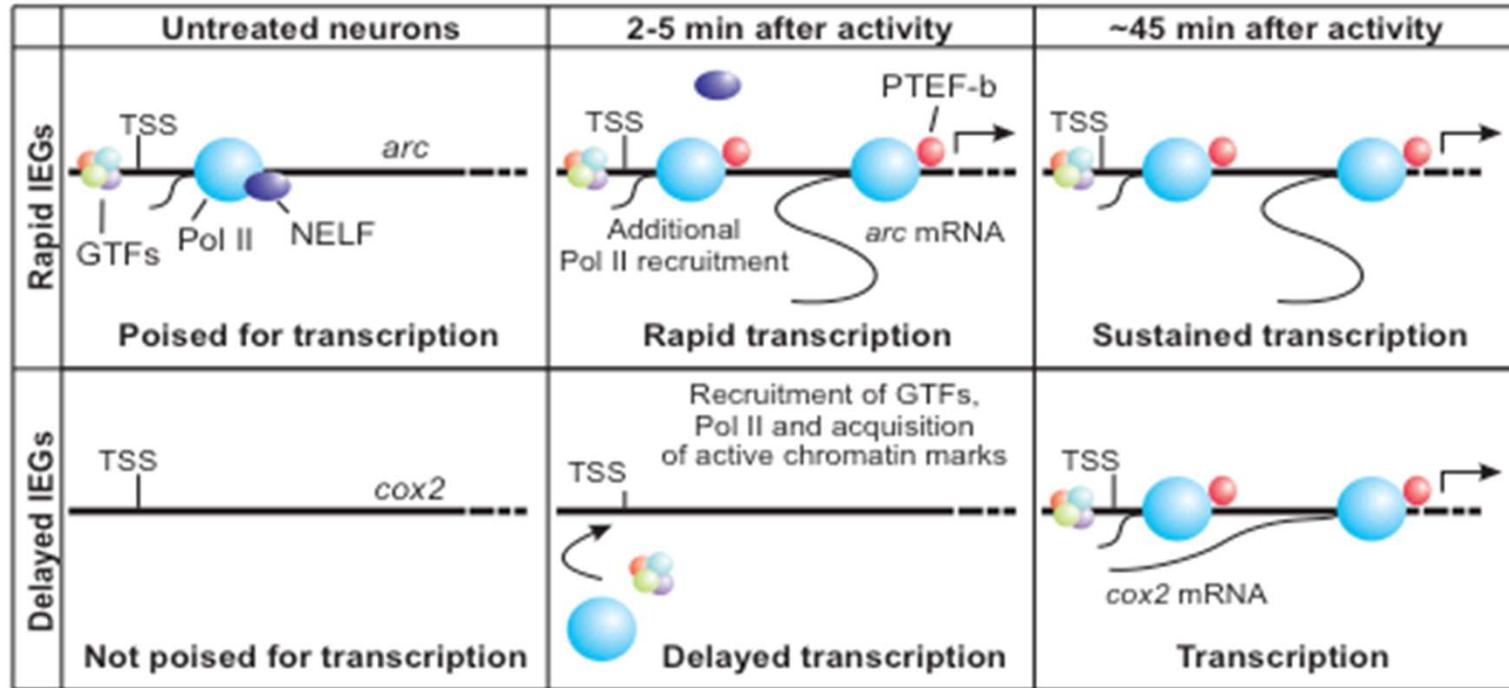
1423100_at
Fos
AV026617

有意なリバウンド



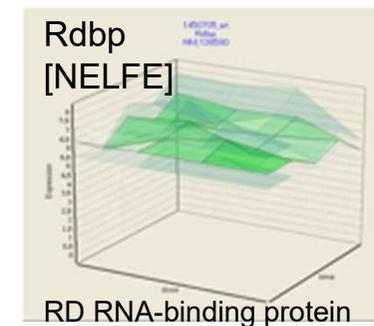
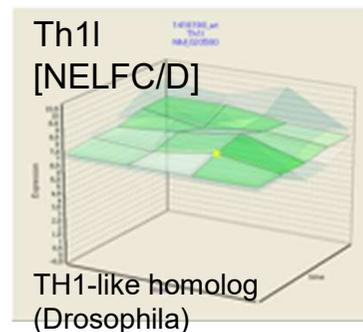
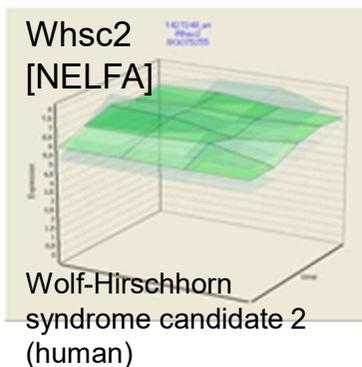
有意な抑制

初期応答遺伝子 (Immediate early gene) が迅速に転写される分子メカニズムの報告



4サブユニット複合体NELF (NELF-A、NELF-B、NELF-C/D、NELF-E)がPol IIに結合して制御 (Saha RN et al., Nat Neurosci 14: 848-856, 2011)

Nelf複合体の各サブユニット遺伝子の発現変動は認められなかった



ラット初代培養神経細胞を用いて、初期応答遺伝子(Immediately early gene)の発現が Negative elongation factor (NELF), a four-subunit complex that binds to Pol II (NELF-A, NELF-B, NELF-C/D and NELF-E)によって制御されているという報告

Rapid activity-induced transcription of *Arc* and other IEGs relies on poised RNA polymerase II

Ramendra N Saha¹, Erin M Wissink^{1,4}, Emma R Bailey^{1,4}, Meilan Zhao¹, David C Fargo², Ji-Yeon Hwang¹, Kelly R Daigle¹, J Daniel Fenn¹, Karen Adelman³ & Serena M Dudek¹

ストラテジー:

胎生18日SDラット由来 初代皮質神経細胞を使用

Na⁺チャネル阻害剤・フグ毒テトロドトキシン処理

→ 洗浄により、神経細胞が脱分極し、転写活性化

→ この活性化された遺伝子をIEGとした

onal Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA.
S National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina,
Sciences, US National Institutes of Health, Research Triangle Park,
uld be addressed to S.M.D. (dudek@niehs.nih.gov).

2839

VOLUME 14 | NUMBER 7 | JULY 2011 NATURE NEUROSCIENCE

背景(3)

先行研究3:

1) 指針値の10倍濃度のホルムアルデヒド及びキシレンの成熟期マウスへの22時間/日×7日間反復ばく露3日後:

ホルムアルデヒドでは不可逆性の、キシレンでは可逆性の学習記憶異常が誘発

2) 指針値の10倍濃度のキシレンの幼若期マウスへの22時間/日×7日間反復ばく露10週後:

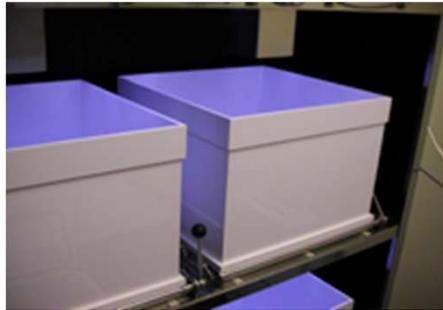
成熟期において遅発性に情動認知行動に影響
= 周産期の脳発達への有害性を示唆



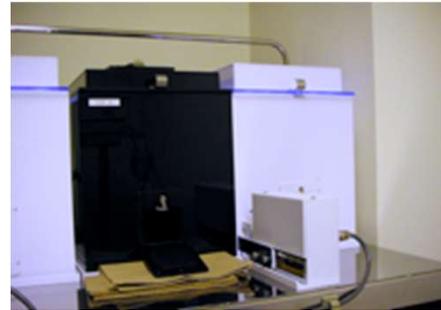
⇒ ∴ 情動認知行動試験により、指針値レベルでの中枢影響を確認²⁰

情動認知行動解析

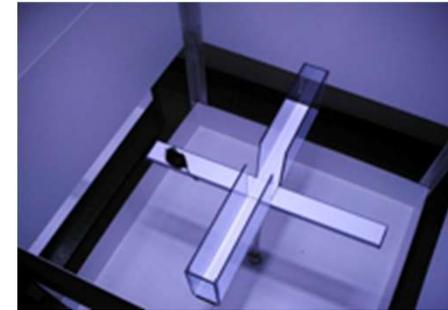
情動行動 状況に対応して急激に生じる行動変化



オープンフィールド試験



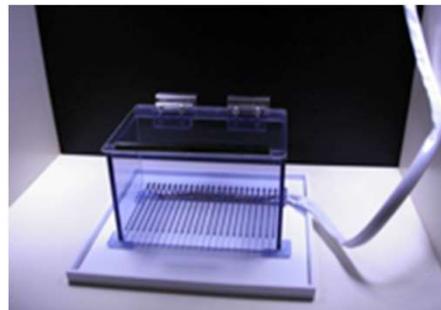
明暗往来試験



高架式十字迷路試験

認知行動-学習記憶

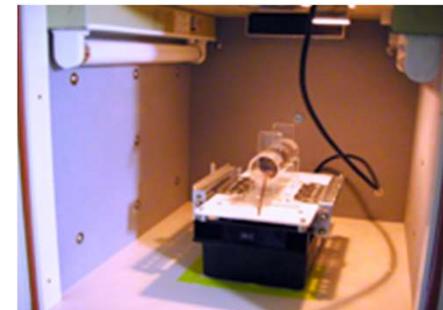
経験によって蓄積された意識の再生



条件付け学習記憶試験

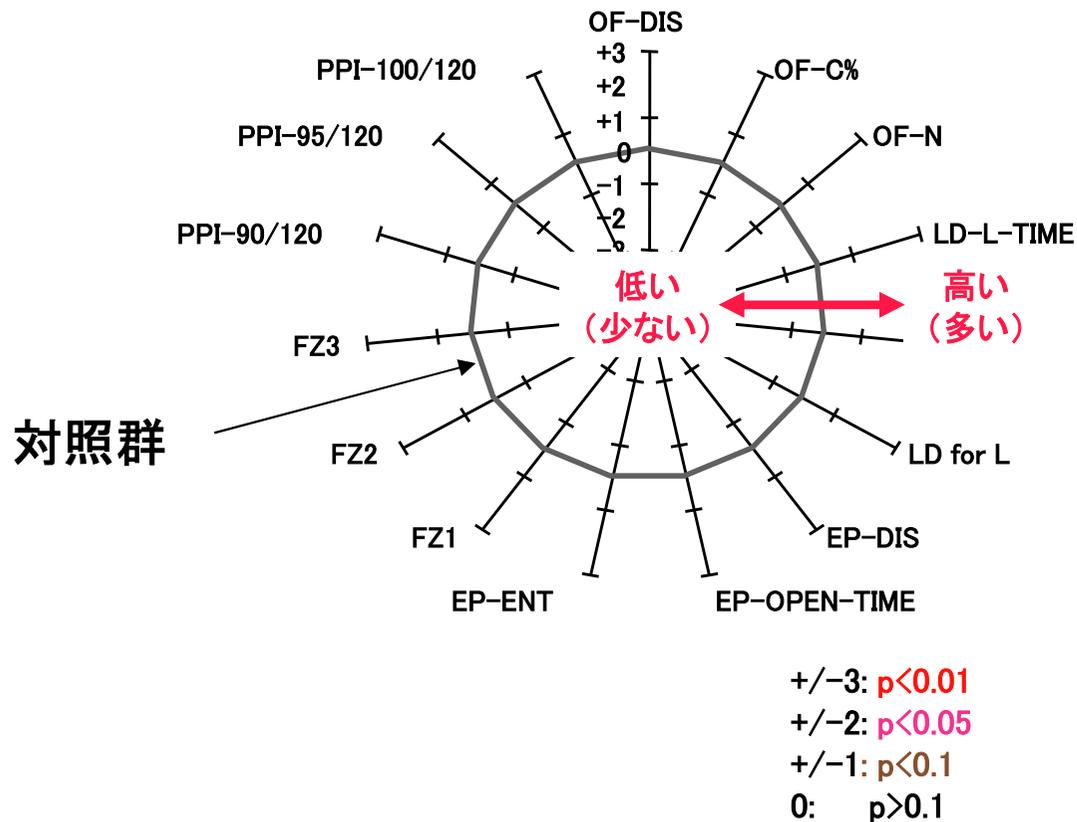
認知行動-情報処理

情報の受理・整理・対応



プレパルス驚愕反応抑制試験

情動認知行動の逸脱をレーダー図にて表示



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

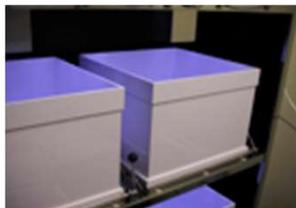
FZ3 : 音-連想記憶

PPI: プレパルス驚愕反応抑制試験-30min

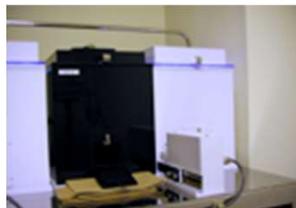
PPI-90/120 : プレパルス 90db/120db

PPI-95/120 : プレパルス95db/120db

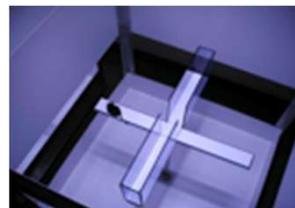
PPI-100/120: プレパルス100db/120db



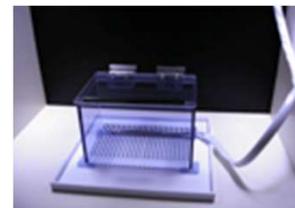
オープンフィールド試験



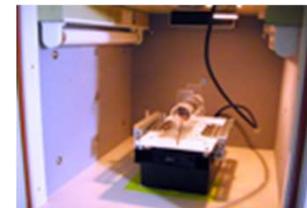
明暗往来試験



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

成熟期吸入ばく露 直後影響 3日後影響

12週齢

7日間反復吸入ばく露

情動認知行動解析

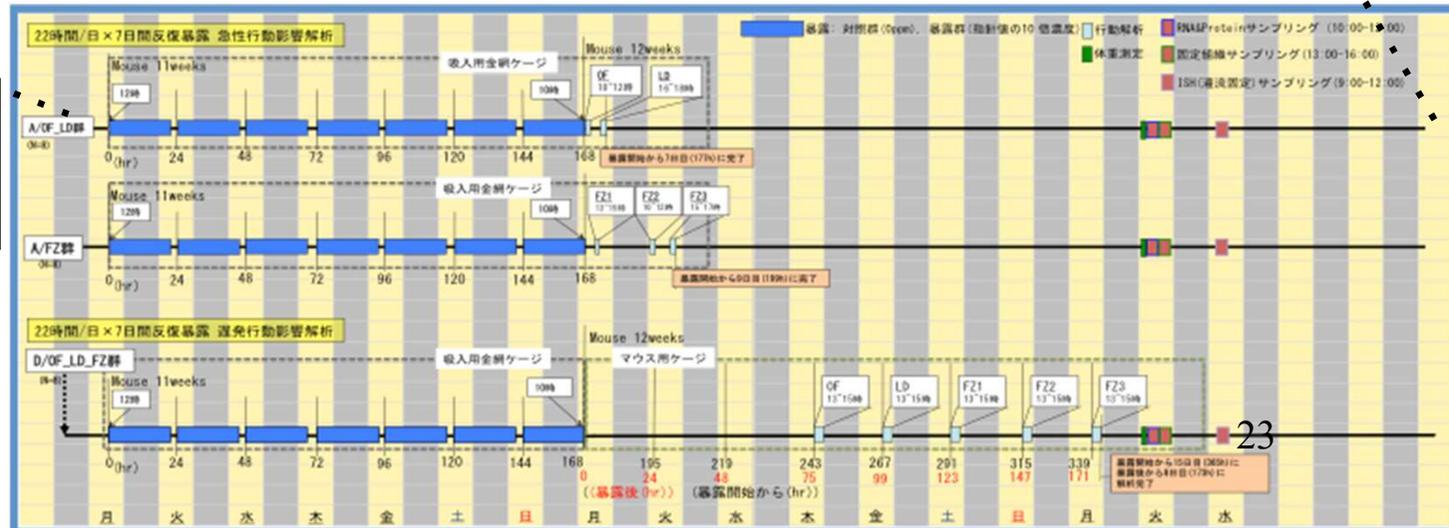
ばく露直後影響

ばく露3日後影響

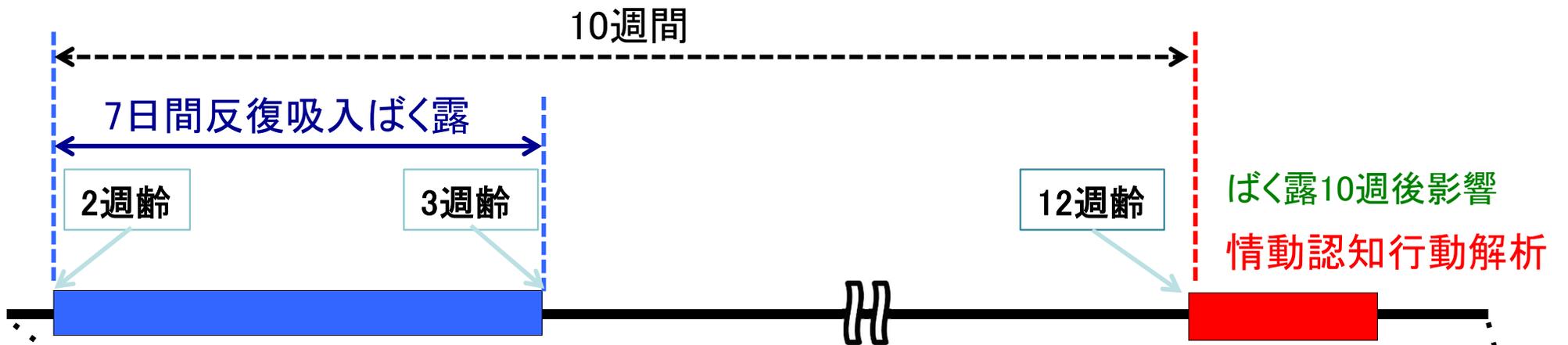
照明周期

PM8:00

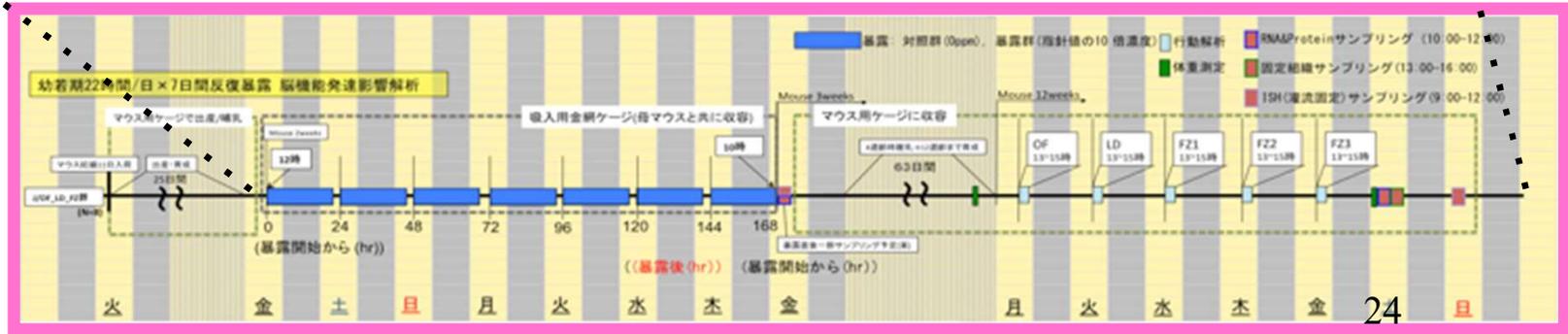
AM8:00
(約50lux)



幼若期ばく露 10週間後の影響



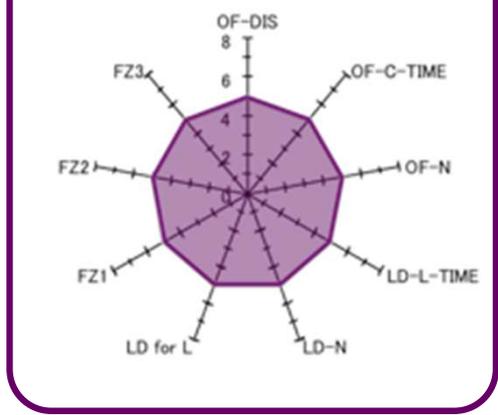
照明周期



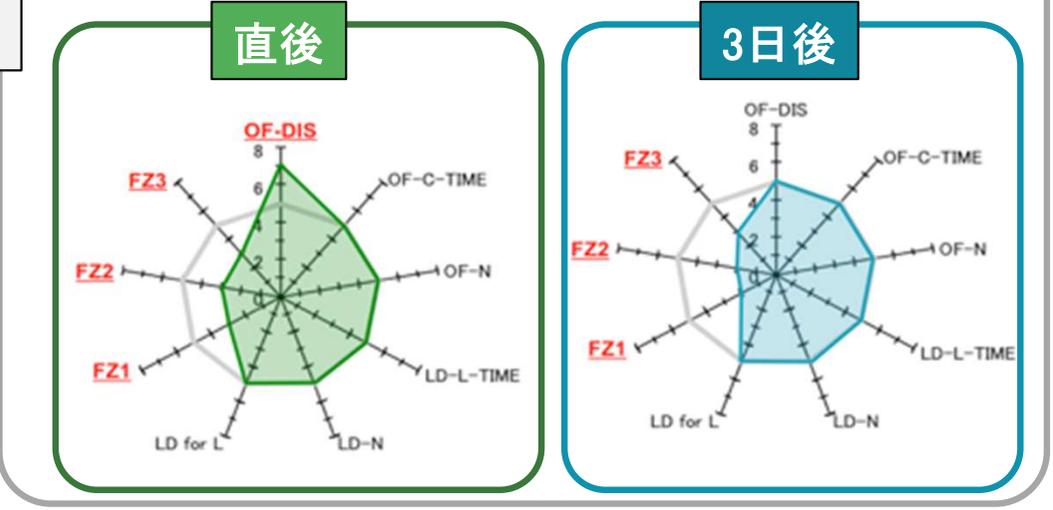
ホルムアルデヒド および キシレン の情動認知行動影響のまとめ

ホルムアルデヒド

幼若期ばく露10週後影響



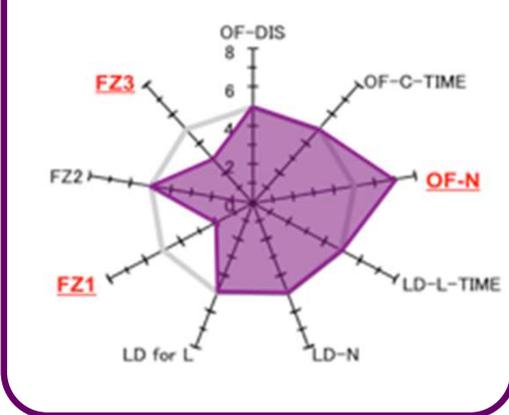
成熟期ばく露影響



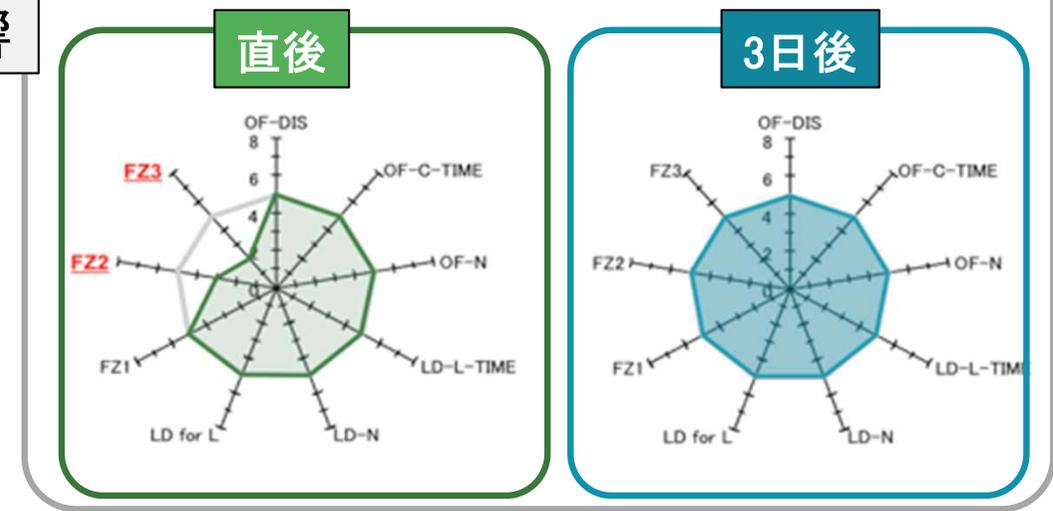
ばく露濃度:
1.0 ppm
(指針値:
0.08 ppm)

キシレン

幼若期ばく露10週後影響



成熟期ばく露影響



ばく露濃度:
2.0 ppm
(指針値:
0.2 ppm)

目的： 評価手法及び基準の一般化を進める

→ 本手法を第21回「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」(H29)が掲げたSHが疑われる新たな室内揮発性有機化合物に適用

- ・先に解析した11物質との異同(ハザード同定・予測)及び、用量相関性を検討
- この3物質がSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供

先行研究

構造骨格の異なる3物質を指針値レベルでマウスに7日間吸入ばく露:

- ・海馬にて、3物質が共通して神経活動の抑制を示唆する変動を誘発し、その分子機序に関わる共通因子を推定

→ 裏付ける情動認知行動の異常を確認する目的で、ホルムアルデヒドとキシレンにつき各指針値の10倍濃度にて7日間吸入ばく露:

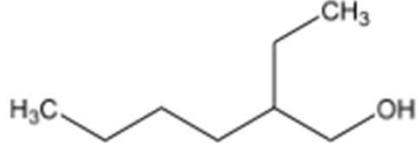
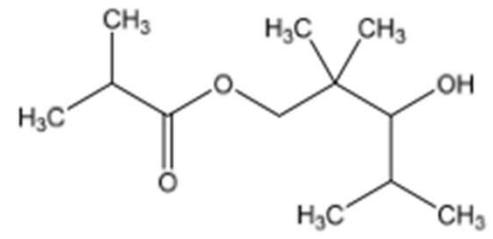
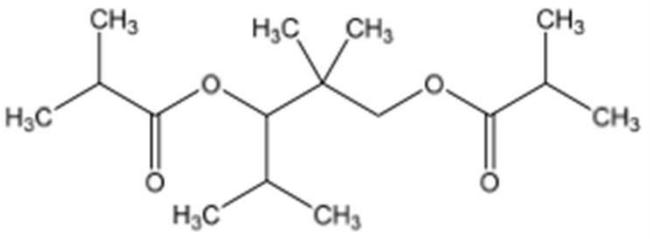
成熟期: 両物質に共通して空間-連想記憶及び音-連想記憶の低下
(暴露終了日)

幼若期: キシレンでは遅発性に(成熟期に)音-連想記憶の低下:
→ 生後脳発達への有害性が示唆された

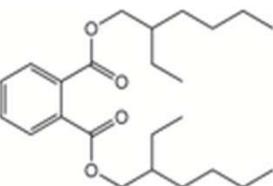
→ 指針値レベルでの中枢影響を確認

第20回「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」(平成28年10月26日)での報告:
 2-エチル-1-ヘキサノール、テキサノール、テキサノールイソブチレートの3物質が、室内において高濃度・高頻度で検出された* * :平成27年度 室内空気環境汚染化学物質調査(100軒; 居間)

→ シックハウス症候群を誘発するか否かは不明

	2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H) CAS No. 104-76-7	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート(TPM) CAS No. 25265-77-4	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート(TPD) CAS No. 6846-50-0
構造式			
GCMSにおける測定イオン	ターゲットイオン: 57 確認イオン: 41, 43	ターゲットイオン: 71 確認イオン: 43, 56	ターゲットイオン: 71 確認イオン: 43, 56
主な用途	可塑剤の中間体 アクリル酸エステルとの中間体 溶剤の中間体	造膜助剤 浮遊選鉱剤の添加剤 紙処理剤の添加剤	合成樹脂可塑剤
室内環境中の発生源として考えられるもの(主な使用例)	可塑剤 (DEHP) 加水分解生成物 接着剤や塗料等の溶剤	ラテックス塗料 (TXIBの加水分解で生じる可能性有) 塗料 シーリング剤等の溶剤や助剤	可塑剤 (ビニール床材, 玩具, 壁紙等) 溶剤 成型助剤
外観的な特徴と性状	無色の液体、特異臭 [沸点] 184~185°C [水溶解性] 難溶 [融点] <-76°C [蒸気圧] 18.1Pa (25°C)	液体 [沸点] 255~260°C [水溶解性] 溶ける [融点] -50°C [蒸気圧] 1.3Pa (20°C)	無色の液体 [沸点] 280°C [水溶解性] 溶ける [融点] -70°C

DEHP

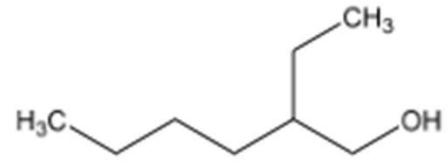
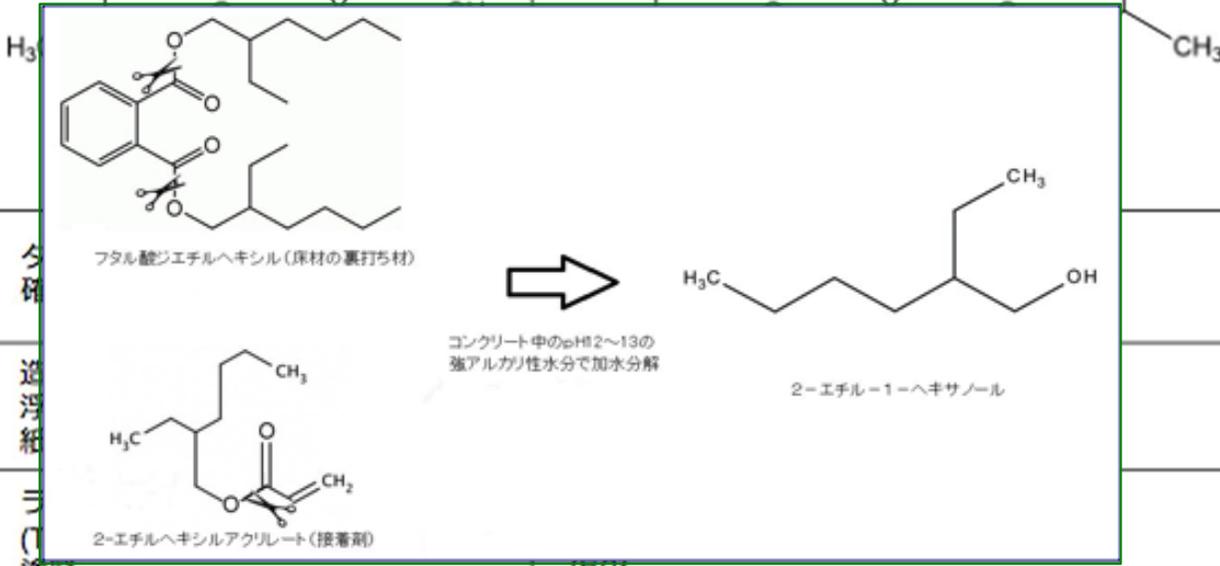
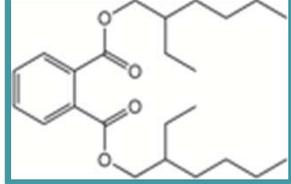


検討物質： 2-エチル-1-ヘキサノール

→ シックハウス症候群を誘発するか否かは不明

指針値(案)は0.02 ppm (130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (平成29年第21回シックハウス検討会)

→ 用量設定： 低濃度を指針値(案)の0.02 ppmとし[0、0.02、0.07、0.20 ppm]と設定

	<p>2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H) CAS No. 104-76-7</p>	<p>2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TPM) CAS No. 25265-77-4</p>	<p>2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート(TPD) CAS No. 6846-50-0</p>
<p>構造式</p>		<p>2-エチル-1-ヘキサノールはDEHPの加水分解で生じる</p>	
<p>GCMSにおける測定イオン</p>	<p>ターゲットイオン: 57 確認イオン: 41, 43</p>	 <p>フタル酸ジエチルヘキシル(床材の裏打ち材)</p> <p>2-エチルヘキシルアクリレート(接着剤)</p> <p>コンクリート中のpH2~13の強アルカリ性水分で加水分解</p> <p>2-エチル-1-ヘキサノール</p>	
<p>主な用途</p>	<p>可塑剤の中間体 アクリル酸エステルとの中間体 溶剤の中間体</p>	<p>塗料 シーリング剤等の溶剤や助剤</p>	
<p>室内環境中の発生源として考えられるもの(主な使用例)</p>	<p>可塑剤 (DEHP) 加水分解生成物 接着剤や塗料等の溶剤</p>	<p>DEHP(フタル酸ジエチルヘキシル)</p>	
<p>外観的な特徴と性状</p>	<p>無色の液体、特異臭 [沸点] 184~185°C [水溶解性] 難溶 [融点] <-76°C [蒸気圧] 18.1Pa (25°C)</p>	<p>液体 [沸点] 255~260°C [水溶解性] 溶ける [融点] -50°C [蒸気圧] 1.3Pa (20°C)</p>	<p>無色の液体 [沸点] 280°C [水溶解性] 溶ける [融点] -70°C</p> 

シックハウス症候群レベルの極低濃度吸入暴露実験 (2-エチル-1-ヘキサノール)

検討対象物質

2-エチル-1-ヘキサノール

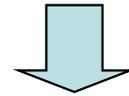
22時間/日 × 7日間反復単回暴露 (生活暴露モデル)

トキシコゲノミクス解析時:

発生方法: 加熱(18°C)バブリング法

濃度制御: 流量計による混合比制御

濃度測定: 捕集管を使用した固相吸着-溶媒抽出法 (二硫化炭素)



目標濃度: 0.02、0.07及び0.20 ppm (室内濃度指針値(案): 0.02 ppm)

実測平均濃度: 目標濃度に対し、それぞれ101.5, 99.4, 98.0 %

目標投与濃度0.02、0.07及び0.20 ppmに対し、
0.0203 ± 0.0030 ppm、0.0696 ± 0.0090 ppm及び0.196 ± 0.030 ppm (平均 ± 標準偏差)

情動認知行動解析時: (室内濃度指針値(案): 0.02 ppm)

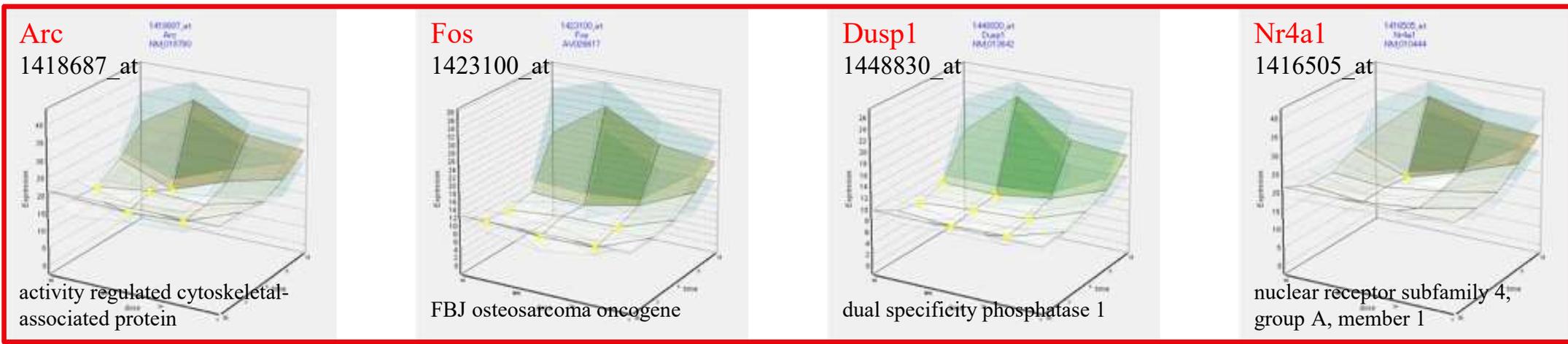
目標濃度: 指針値の10倍濃度 0.2 ppmに対し、

ばく露濃度: 0.3 ppm

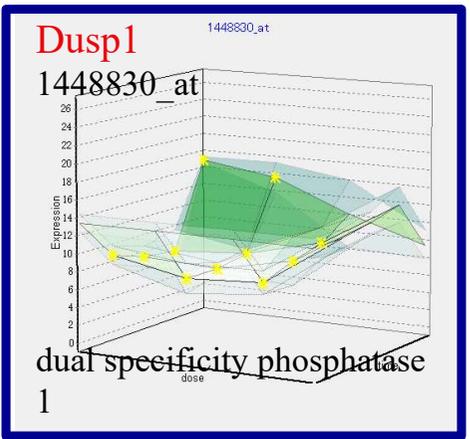
遺伝子発現変動解析

2-エチル-1-ヘキサノール(22 時間/日 × 7日間反復吸入ばく露)の場合でもホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼンと同様に、海馬においてIEG の発現が減少 → SHの誘因となりうる(質的・量的に)

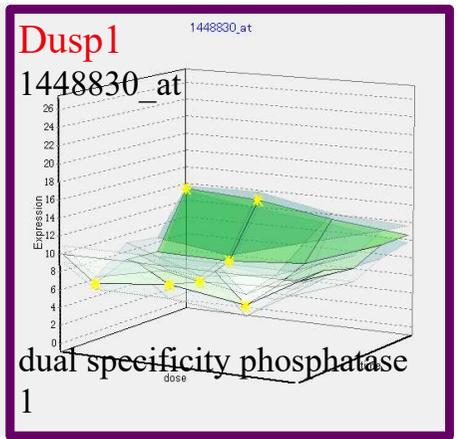
2-エチル-1-ヘキサノール (0, 0.02, 0.07, 0.2 ppm)



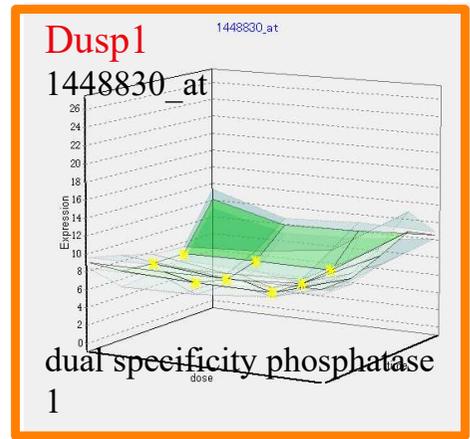
ホルムアルデヒド (0, 0.1, 0.3, 1.0 ppm)



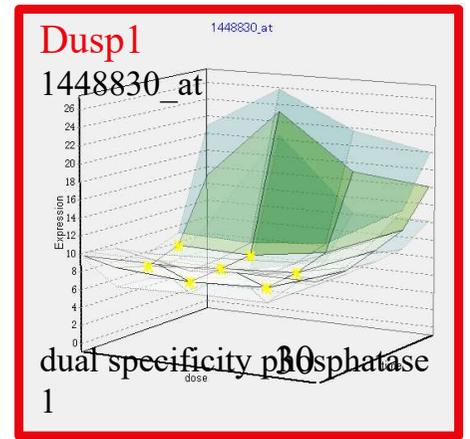
キシレン (0, 0.2, 0.7, 2.0 ppm)



パラジクロロベンゼン (0, 0.04, 0.12, 0.4 ppm)



2-エチル-1-ヘキサノール (0, 0.02, 0.07, 0.2 ppm)

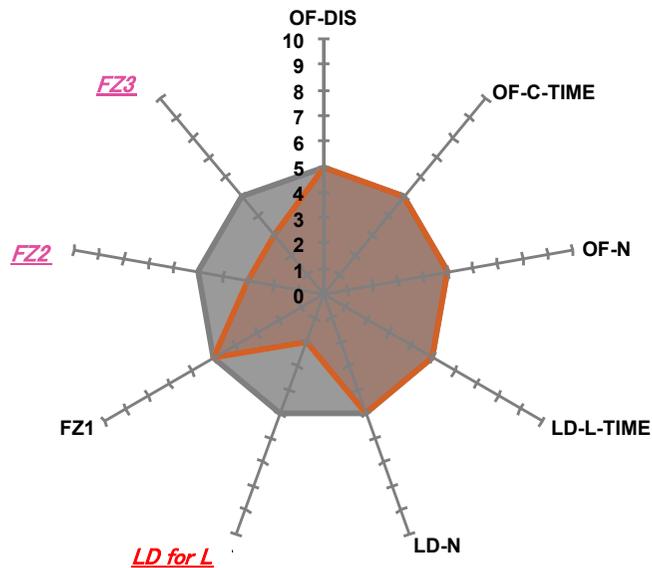


2-エチル-1-ヘキサノールの情動認知行動影響(成熟期)

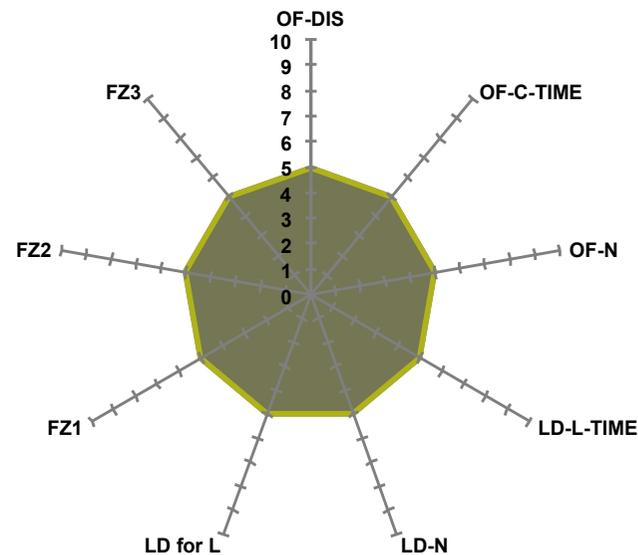
指針値(案)の10倍濃度(目標濃度)の2-エチル-1-ヘキサノールの成熟期マウスへの22時間/日×7日間反復ばく露3日後: **可逆性の学習記憶異常が誘発**

成熟期ばく露影響

直後影響



3日後影響



ばく露濃度:
0.3 ppm
(指針値(案):
0.02 ppm)

+/-3: **p<0.01**
+/-2: **p<0.05**
+/-1: **p<0.1**
0: **p>0.1**

→ 今後、幼若期ばく露を検討する

結 論

2-エチル-1-ヘキサノールの指針値レベルの22時間/日×7日間反復吸入ばく露により、中枢神経障害が惹起されることを確認

■ 指針値レベルの濃度でも、成熟期マウス海馬におけるIEG の発現が減少
→ 神経伝達抑制を示唆

■ 指針値の10倍程度の濃度での成熟期マウスへの7日間反復ばく露直後：
→ 可逆性の学習記憶異常が誘発(ばく露3日後に回復)
→ 中枢に対する有害性を学習記憶異常として実証

■ 2-エチル-1-ヘキサノールがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものとする

・幼若期ばく露後影響： 脳が高感受性を示す子どもの特性に配慮した、幼若期ばく露後の遅発性影響も検討する

・肺、肝、海馬の毒性連関性の確認

→ 神経活動抑制の上流に位置する分子機序と肺・肝の関与の解明

期待される成果

短期・小規模試験に遺伝子発現解析を組み合わせ、既に構築したデータベースとの照合により、格段に高いスループット性をもって



急増する「新規物質」のシックハウス症候群を考慮した室内濃度指針値の新設や見直し等の行政対応の迅速化、正確化に寄与すること

謝辞



[遺伝子発現変動解析]

国立医薬品食品衛生研究所

菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究
センター・毒性部

相崎健一

高橋祐次

森田紘一

森山紀子

[情動認知行動解析]

東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学
分野

種村健太郎

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試
験研究センター・毒性部

古川佑介

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）（H26-化学-一般-001）（平成26～28年度）
化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究-シックハウス症候群を考慮
した不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立-（研究代表者：北嶋 聡）

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）（H29-化学-一般-005）（平成29～31年度）
シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究-「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が新たに指
摘した室内汚染化学物質の、ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究-（研究代表者：北嶋 聡）

Thank you for your attention !

ご清聴をありがとうございました

