

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 福島 麻子

題 目 : LLNA: BrdU-ELISA 法を用いた皮膚感作性定量的リスク評価と  
その応用に関する研究

### 論文要旨 :

化学物質によるアレルギー性接触皮膚炎 (allergic contact dermatitis: ACD) は労働安全衛生及び公衆衛生上、極めて重要な課題である。化学物質の皮膚感作性について定量的リスク評価に基づくリスク管理を行うことが極めて重要と考えられるが、現状では、化粧品などの一部の製品を除き、皮膚感作性の定量的リスク評価手法の検討はほとんど行われていない。化学物質の皮膚感作性を定量的に予測する皮膚感作性試験法としてマウスを用いる Local Lymph Node Assay (LLNA) が挙げられ、LLNA-RI 法で得られる陽性と判定される濃度閾値である EC3 値 (LLNA EC3) は感作性強度の定量的指標として利用が試みられている。本研究では、放射性同位体 (RI) を用いない皮膚感作性試験として開発され利用が広がっている LLNA: BrdU-ELISA 法で得られる EC1.6 値 (LLNA EC1.6) を用いた定量的リスク評価手法の開発を目指し、検討を行った。労働安全衛生の観点からは、化学物質を取り扱う作業現場における職業曝露管理のための基準値として、皮膚感作性強度に基づく設備表面の許容残留限度値の設定が望まれることから、LLNA: BrdU-ELISA 法で得られる EC1.6 値の感作性定量的リスク評価のための評価の起点としての適用性の検討と、作業リスク管理のための許容残留限度値算出への利用可能性の検討を行った。この結果、LLNA EC1.6 はすでに感作性強度の定量的指標としての応用が試みられている LLNA EC3 との同等性が確認されたことから、LLNA EC1.6 を許容残留限度値 (ASL) 算出の起点とするために必要な調整係数 (SAF) の検討を行い、LLNA EC1.6 に基づく許容残留限度値 (ASL) 設定手法を構築した。調整係数 (SAF) の要素としては種間差、個体差、曝露条件 (頻度/期間) を設定し、LLNA EC1.6 に調整係数 (SAF) を適用することで許容残留限度値 (ASL) を算出した。33 物質を対象に LLNA EC1.6 に基づき導出された許容残留限度値 (ASL) を 5 つの範囲に層別化し、これらの範囲と既存の感作性強度情報と比較した結果、GHS 区分 1A に分類される強い感作性物質を使用する際は、許容残留限度値 (ASL) 1 mg/100 cm<sup>2</sup> 未満で曝露管理する必要があることが示された。さらに、既知の感作性物質を例に、開発した手法に基づき算出される許容残留限度値 (ASL) と、全身影響に基づき設定される設備表面残留レベル (SRL) の比較を実施した結果、作業現場において、特に強い感作性を有する化学物質に関しては感作性ベースのリスク評価が重要であることが示唆された。当該評価手法の消費者リスク評価への応用可能性の検討では、デスクマットの抗菌処理剤として添加された 2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン (TCMSP) による ACD 発症事例について検討した手法を用い遡及的な解析を行い、LLNA EC1.6 を用いた消費者製品に含まれる感作性物質の定量的リスク評価手法への応用可能性を検討した。TCMSP の皮膚感作性強度の推定では、OECD テ

(別紙様式第 3 号)

ストガイドラインに準拠した LLNA: BrdU-ELISA の実施により信頼性のある EC1.6 データを取得した上で、LLNA EC1.6 を起点として消費者によるデスクマット使用条件を考慮して設定した調整係数 (SAF) を適用し、許容曝露レベル (AEL) を算出した。曝露評価については、製品タイプから想定される曝露シナリオに基づき、一定の仮定に基づく評価を行った。定量的リスク評価を行った結果、推定曝露レベルは LLNA EC1.6 に基づき設定した許容曝露レベル (AEL) を大きく上回り、事故を起こしたデスクマットは TCMSP による皮膚感作性リスクが高い状態であったことが確認された。この結果、消費者製品中の感作性物質についても LLNA EC1.6 に基づく定量的リスク評価の応用可能性が示された。本研究の結果、消費者製品に含まれる感作性物質についても、上市に先立ち本検討で開発した手法に沿った定量的リスク評価を実施することにより ACD 発症等の製品事故発生を回避することが可能となり、本法開発の社会的意義は大きい。

以上のことから、本研究成果は作業者の職業曝露や消費者製品中に含まれる感作性物質への消費者の曝露による ACD を未然に防ぐための皮膚感作性定量的リスク評価手法として有用であり、化学物質による感作性リスクを最小化する手法として、ヒトへの健康影響の低減に貢献できるものと期待される。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	福島 麻子
審査委員	主査： 山口大学 教授 岩田 祐之
	副査： 鹿児島大学 教授 田仲 哲也
	副査： 山口大学 教授 木村 透
	副査： 山口大学 教授 森本 将弘
	副査： 山口大学 准教授 渋谷 周作
題目	LLNA: BrdU-ELISA 法を用いた皮膚感作性定量的リスク評価とその応用に関する研究
審査結果の要旨：  本論文では、労働安全衛生及び公衆衛生上の重要な問題である化学物質によるアレルギー性接触皮膚炎 (allergic contact dermatitis: ACD) について、皮膚感作性の定量的リスク評価手法の開発とその応用について検討した。第一章で Local Lymph Node Assay (LLNA): BrdU-ELISA 法を用いた作業リスク管理のための皮膚感作性定量的リスク評価手法の開発を行い、第二章で消費者製品に含まれる皮膚感作性物質の定量的リスク評価への応用の可能性について検討した。  第一章では、化学物質の皮膚感作性を定量的に予測する皮膚感作性試験法としてマウスを用いる LLNA 法について、従来法である放射性同位体 (RI) を利用する方法(LLNA-RI 法)を LLNA: BrdU-ELISA 法と比較検討した。その結果、LLNA-RI 法では陽性と判定される濃度閾値は EC3 値 (LLNA EC3) が感作性強度の指標として用いられてきたが、RI を用いない皮膚感作性試験として利用が広がっている LLNA: BrdU-ELISA 法によって得られる EC1.6 値 (LLNA EC1.6) が同等の強度指標となることが明らかとなり、定量的リスク評価手法として有用であることを示した。そこで、化学物質を取り扱う作業現場における職業曝露管理のための基準値として、皮膚感作性強度に基づく設備表面の許容残留限度値の設定が必要であることから、LLNA: BrdU-ELISA 法で得られる EC1.6 値の感作性定量的リスク評価のための評価の起点としての適用性と、作業リスク管理のための許容残留限度値算出への利用可能性について検討した。LLNA EC1.6 はすでに感作性強度の定量的指標としての応用が試みられている	

LLNA EC3 との同等性が確認されたことから、LLNA EC1.6 を許容残留限度値 (ASL) 算出の起点とするために必要な調整係数 (SAF) を検討し、LLNA EC1.6 に基づく ASL 設定手法を構築した。SAF の要素としては種間差、個体差、曝露条件 (頻度/期間) を設定し、LLNA EC1.6 に SAF を適用することで ASL を算出し、33 物質を対象に LLNA EC1.6 に基づき導出された ASL を 5 つの範囲に層別化し、これらの範囲と既存の感作性強度情報と比較した結果、GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 区分 1A に分類される強い感作性物質を使用する際は、ASL 1 mg/100 cm<sup>2</sup> 未満で曝露管理する必要があることが示された。さらに、既知の感作性物質を例に、開発した手法に基づき算出される ASL と、全身影響に基づき設定される設備表面残留レベル (SRL) の比較を実施した結果、作業現場において、特に強い感作性を有する化学物質に関しては感作性ベースのリスク評価が重要であることが示唆された。

第三章では、当該評価手法の消費者リスク評価への応用可能性を検討した。すなわち、デスクマットの抗菌処理剤として添加されていた 2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン (TCMSP) による ACD 発症事例について検討した手法を用いて遡及的な解析を行い、LLNA EC1.6 を用いた消費者製品に含まれる感作性物質の定量的リスク評価手法への応用の可能性を検討した。TCMSP の皮膚感作性強度の推定では、OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) テストガイドラインに準拠した LLNA: BrdU-ELISA の実施により信頼性のある EC1.6 データを取得した上で、LLNA EC1.6 を起点として消費者によるデスクマット使用条件を考慮して設定した調整係数 (SAF) を適用し、許容曝露レベル (AEL) を算出した。曝露評価については、製品タイプから想定される曝露シナリオに基づき、一定の仮定に基づく評価を行った。定量的リスク評価を行った結果、推定曝露レベルは LLNA EC1.6 に基づき設定した AEL を大きく上回り、仮定した条件では、TCMSP による皮膚感作性リスクが懸念される状況で製品が使用されていたことが示された。この結果、消費者製品中の感作性物質についても LLNA EC1.6 に基づく定量的リスク評価の適用可能性が示された。本研究の結果、消費者製品に含まれる感作性物質についても、上市に先立ち本章で開発した手法に沿った定量リスク評価を実施することにより、ACD 発症等の製品事故発生を回避することが可能となり、本法開発の社会的意義は大きい。

一連の研究により、本研究成果は作業者の職業曝露や消費者製品に含まれる感作性物質への消費者の曝露による ACD を未然に防ぐための皮膚感作性定量的リスク評価手法として有用であり、化学物質による感作性リスクを最小化する手法として、ヒトへの健康影響の低減に貢献できるものと期待される。

以上により、本論文は博士 (獣医学) の論文として、妥当なものであると判断された。