

20031273

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

POPs のリスク評価にむけてのヒト曝露長期モニタリングのための  
試料バンクの創設に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小泉 昭夫

平成16(2004)年 4月

目次

I. 総括研究報告書

POPs のリスク評価にむけてのヒト曝露長期モニタリングのための

試料バンクの創設に関する研究 ----- 1

小泉 昭夫

II. 分担研究報告書

1. 過去に採取されたサンプルの整備に関する研究

—全国縦断サンプルの整備 ----- 23

渡辺孝男

2. 採取サンプルの統合バンク化に関する研究 ----- 27

吉永侃夫

3. 新たなサンプルの採取に関する研究-宮城県での採取 ----- 37

中塚晴夫

4. 新たなサンプルの採取に関する研究-秋田県での採取 ----- 40

村田勝敬

5. 新たなサンプルの採取に関する研究-関東地方での採取 ----- 43

大前和幸

6. 新たなサンプルの採取に関する研究-岐阜県での採取 ----- 45

竹中勝信

7. 新たなサンプルの採取に関する研究-和歌山県での採取 ----- 48

竹下達也

8. 新たなサンプルの採取に関する研究-福井県での採取 ----- 51

日下幸則

9. 新たなサンプルの採取に関する研究-兵庫県での採取 ----- 56

和田安彦

10. 新たなサンプルの採取に関する研究-高知県での採取 ----- 64

甲田茂樹

11. 新たなサンプルの採取に関する研究-沖縄県での採取 ----- 67

等々力英美

12. サンプルに関するソフトインフラ整備に関する研究 ----- 69

吉永侃夫

13. バンク化による倫理事項の検討に関する研究 ----- 74

小泉 昭夫

14. バンクの国際動向に関する研究 ----- 88

小泉 昭夫	
15. 国内研究者のバンク利用への要望調査に関する研究	93
小泉 昭夫	
16. 既存の難分解性化学物質の曝露経年変化に関する研究	
—PCBおよびPBDEs	105
小泉 昭夫	
佐藤 俊哉	
17. 既存の難分解性化学物質の曝露経年変化に関する研究	
—メチル水銀	114
蜂谷 紀之	
18. 新たな難分解性化学物質—Perfluorooctane sulfonate	
および Perfluorooctanoic acid 汚染に関する研究	127
小泉 昭夫	
19. 安威川生態系での観察—カメの調査に関する研究	140
小泉 昭夫	
20. 微量定量に関する研究—PCBおよびPBDEs	147
藤峰 慶徳	
21. Perfluorooctane sulfonate および Perfluorooctanoic acid	
の測定に関する研究	153
齋藤 憲光	
22. Perfluorooctane sulfonate および Perfluorooctanoic acid	
の処理に関する研究	160
藤井 滋穂	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	165
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	別冊添付

研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
総括研究報告書

POPs のリスク評価にむけての ヒト曝露長期  
モニタリングのための試料バンクの創設に関する研究

総括研究者 小泉 昭夫 京都大学大学院教授

現在我々は多くの環境汚染物質に曝露されている。特に環境中において難分解性のため生物濃縮を受ける POPs (Persistent organic pollutants) は、化学的に非常に安定であるため新規化合物が次々と産業界に導入される。POPs による健康影響は多くの国民の関心事であり、不安の原因となっている。そのためこれらの化学物質の有害性同定、用量反応関係、曝露評価のプロセスを通しての迅速なリスク評価、リスク管理が望まれている。対象とする化学物質の環境汚染とヒト曝露との関係を把握することは国民の健康衛生上極めて重要であるが、現実には利用可能なデータは限られており、有害性情報が不確実な中で、施策などの意思決定を行わなければならない。こうした現状において、重点的に施策を行うべき物質の選択には、長期的ヒト曝露傾向の評価が重要であり、過去の生体試料および食物の汚染状況を評価できる食事試料からなる試料バンクが早急に必要であると考え、このような状況に対応すべくバンクの創設を行った。本年度は、I. サンプルの収集と系統的整備、II. サンプルバンクのソフトインフラ整備、III. サンプルバンクの有用性の検証を行い、1. 20,000 の血清検体、400 検体の母乳サンプル、3,000 の食事試料からなるバンクを創設、2. 母乳試料採取の困難性、3. 汚染監視には有用であることの証明、4. 国内で極めて強い利用要望のあることが判明した。今後倫理および運営に関して国際動向を見ながら整備してゆく必要があることが確認された。

小泉昭夫	京都大学大学院医学研究科・教授	蜂谷紀之	環境省国立水俣病総合研究センター・室長
大前和幸	慶応大学医学部・教授		
日下幸則	福井大学医学部・教授	藤井滋穂	京都大学大学院工学研究科・教授
甲田茂樹	高知大学医学部・教授	藤峰慶徳	大塚ライフサイエンス事業部・室長
齋藤憲光	岩手県環境保健研究センター・部長	村田勝敬	秋田大学医学部・教授
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科・教授	吉永侃夫	京都大学大学院医学研究科・助教授
竹下達也	和歌山県立医科大学・教授		
竹中勝信	高山赤十字病院・部長	渡辺孝男	宮城教育大学・教授
等々力英美	琉球大学医学部・助教授	和田安彦	兵庫医科大学・助教授
中塚晴夫	宮城大学看護学部・教授		

## I. サンプルバンクの構築

### 課題1 一過去に採取されたサンプルの整備

#### A. 研究目的

当研究班が設立しようとしている生体試料バンクのうち、既に集められた検体として、①1970年代後半から行われた全国縦断型の食事と血液に加えて尿による調査（全国縦断サンプル）、②京大医・環境衛生が収集した（京大サンプル）、③京都市を中心とした府県の住民から集められた血清検体（京都サンプル）がある。本研究の目的は、i) 長期間保存に耐えられ容器の検討とそれへの移し変え、ii). サンプルの系統化、iii) Quality control について検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) サンプル群の記述的性質

(1) 全国縦断サンプル：陰膳方式で食事サンプルと食事サンプルの提供者から採血を1978から1997年にかけて日本縦断で採取を行った。本サンプル群は同一地域にて1980年を中心に行った一次調査と1995年を中心に行った二次調査から得られた3336検体の血液と陰膳方式による2433検体の食事から成り立っている。サンプルには参加した個人の身体属性、栄養属性、生化学的属性、金属無機塩類属性が存在する。これらは20余年の時間経過によって容器劣化進行していた。

(2) 京大サンプル：1987年以降秋田県住民のから提供された血液と母乳からなるサンプルを中心と、バランス研究で用いた成人の血液と食事、尿からなる。サンプル参加者に関する情報として、性、年齢、居住地の情報が存在する。サンプル数は血清3093検体、母乳171検体、

食事71検体から構成されている。

(3) 京都サンプル：1983年から2000年にかけて京都市住民から寄贈を受けたに血清からなる。13242検体とサンプル数は多く、個人属性情報として性、年齢が存在する。

##### 2) 長期保存のための容器の検討

本研究で扱うサンプルの測定対象はPOPsおよび金属等、長期間の保存で変化しない化学物質である。従って本バンクのサンプルを保存する容器はまずこれらの化学物質で汚染されていないこと、容器からの湧出がないことが前提である。これらの問題を解決するための検討を行った。

##### 3) 保存環境の検討

長期保存のための環境について検討した。

#### C. 研究結果

1. 各サンプルの保存状態：今後30年の保管を想定して、全サンプルの容器を身部がポリプロピレン製、蓋が軟質ポリエチレン製でアセトン洗浄をした容器に移し変えた。Quality controlのため、移し変え作業に使用した容器、ピペット、蒸留水の商品名、ロットを記録し、一部を保存した。採集年月日、採集地域、通し番号をラベルされた。食事試料は容量200mlのポリプロピレン容器または容量500mlのポリスチレン製の容器に入っていたのでそのままサンプルの採集年度、地域、通し番号を確認して所定のコンテナに収容した。

2. 容器の検討：現在考えるうえで比較的問題の少ないポリプロピレン、ポリエチレン系の容器を採用した。

3. 保存環境：-20℃で大きな変性は見当たらなかった。

#### D. 考察

-20℃下で保存するため、ガラスに入れられた検体は容易に破壊されるため今後は必要以上に凍結融解を繰り返さないこと、現在の知見では POPs を含まないポリエチレンなど有機物の容器を用いる必要があるであろう。

課題2—本プロジェクトでの新たなサンプル収集（研究班サンプル）

#### A. 研究目的

POPs 曝露による変動は、時間的空間的および個人要因により変動する。これらを総括的把握するために、過去のサンプルと比較可能な地域で、異なる年齢の男女を被験者としてサンプルを採取した。

#### B. 研究方法

1. 地域および集団の選定：曝露の経年変化、地域差を把握するため、1次、2次調査のある地域を優先的に北海道（母乳）、秋田、宮城、東京、岐阜高山、京都、和歌山、高知、山口、沖縄の9地域として選定した。また、集団として男女半数とし年齢はランダムとした。食事は、ほぼ血液提供者の年齢相当が購入する食事を想定し、原則的には必ずしも蔭膳としなかった。

2. 生体試料（血液および母乳）の採取と個人情報：各地域大よそ100名を目標に5mlの採血を行った。採血は採取施設で利用しているEDTA入り採血管を利用し、特に指定はしなかった。採血過程での汚染を検出するために各地域で汚染の対照として使用された採血管等の未使用のものをblankとして2本血清と同時に採取した。採血後速やかに血清分離を行った。

母乳については、授乳開始後の日数に関わらず採取した。採取場所は、授乳外来あるいは入院期間中の医療機関でおこなった。これら生体試料採取時に採取日時、場所、提供者の性、年齢、最も長期にすんでいる居住地域、職業について記録した。

3. 食事試料の採取：蔭膳方式を採用せず、地域購入サンプルとし、ランダムに購入することにした。ただし、秋田においては、地域購入法と蔭膳方式を比較するために例外的に蔭膳方式とした。購入先として、コンビニ、スーパーマーケット、弁当屋、仕出屋、等なるべく地方色豊かになるように配慮することとした。また食事については、食事内容、カロリー、食材内容の重量を記載した。また、飲み物としてペットボトルのお茶とか MILK を同時に購入し重量と種別を記載した。採取された食事は、1食分毎にミキサー等で米粒等個々の食材が判別できない程度までよくブレンドした。これらを含めて1食分の食事の総容積と総重量を記録した。

（倫理的配慮）個人を識別できる情報は残さない（連結不可能匿名化）状態で採取し、個人情報保護の面での問題はほとんど生じないよう配慮した。反面、各個人に POPs 測定結果等の情報を還元することができないため、対象者には、経年的推移、地域比較を含む集団としての結果をインターネット、シンポジウム等の形で社会的還元する旨説明を行った。これら事項については、分担者が各施設の倫理委員会に申請し審査を受けた。

#### C. 研究結果

1. 倫理審査の結果：京都大学医の倫理委員会で審査を受けた外に、多くの施設に

において本研究の倫理的問題点について審査を受けた。その結果、各個人に結果を還元できないことはデメリットである等の意見が出された施設が複数存在した。しかし、連結不可能匿名化とするためおおむね問題なしとの判断となり承認された。

生体試料の採取：各参加施設において、本研究の説明を行った対象者のうち、実際に母乳・血液の提供に協力が得られたのは、平均すると説明者の約半数程度の施設が多い。説明を受けたものの多くのものが自分の血液あるいは母乳中の難分解性物質の濃度を知りたいことを望み、連結不可能匿名化により個人に結果を還元することができないと伝えると参加を見合わせるものもいた。

2. 食事試料の採取：弁当屋、仕出屋、スーパーマーケット、コンビニエンスストアと、様々な店から購入を実施することができた。コンビニエンスストアの食事は、成分、重量、カロリー等がラベルに記載されており、参考データとして重要と考えられた。しかし朝食および昼食が中心であり、夕食に適した食事は乏しかった。また、弁当屋、仕出屋の食事も、ある程度のバリエーションはあるものの定食類がほとんどであり、家庭の食事ほどのバリエーションはなかった。これに対してスーパーマーケットは比較的規模が大きいこともあり、肉、魚、野菜など多様な食品を購入することが可能であった。また、魚のさしみについては、産地の記載もあり非常に有用と考えられた。秋田において、陰膳による方式と購入方式の両方をそれぞれ50食採取した。現在までに集められたサンプル数：血清サンプルは当初予定1950検体に対して2310検体が収集された。また食事サン

プルは950検体の予定で957検体が採取された。一方母乳は、1600検体の予定に対して395検体にとどまり母乳の採取の困難さは際立っている。

#### D. 考察

サンプル採取の問題点：説明を聞いたにもかかわらず、参加が少ない理由として、①連結不可能匿名化であるため個人に結果が還元されないこと、②採血という痛みを伴う過程を経なければならないこと、③母乳保育が奨励されており廃棄が極めて少ない事、④難分解性有機化合物の問題へのなじみが少なく関心が低いこと、などの要因が原因と考えられた。とくに①については、連結不可能匿名化の宿命といえる弱点であり、今後は地域還元の重要さが個人レベルでの値に劣らず重要であることを説明する必要がある。また④の問題点に対して、難分解性有機化合物の環境汚染および母乳への汚染などの現状についてデータを交えながら説明を行うことにより、対象者の本研究への関心を高めていただく努力が重要と考えられた。

また、食事に関しては、いわゆるスーパーマーケットを利用した場合、惣菜には成分および食材の産地まで記載されており、有用と考えられる。一般の多くの人がスーパーマーケットを利用することを考えれば、個人の献立と購入したスーパーマーケットさえ同定できれば購入による採取でも曝露の目的は達成される可能性がある。

## II. サンプルバンクのソフトインフラ整備

### 課題3 - 試料に関連するソフトインフラ

#### A. 研究目的

本研究は、①データベースの構築抽出でするためのシステムを構築すること、②ソフトインフラの整備面、③本生体試料バンクの成果の還元、④、バンクを運用と管理の4点を検討する。

## B. 研究方法と実行

生体試料バンクの設立にあたりソフトインフラの整備は不可欠であり、次に述べる段階を経て整備する。

1) サンプル情報の整備：全国縦断サンプルは、食事および飲料水、血液の3つからなる。また調査時に行った膨大な食事調査がなされている。

京大サンプルは、1977年からはじまるもので秋田県で採取された血清と母乳からなる。京都サンプルは、13200強で最も検体数が多い。データベースは血清番号を軸に採血年月日と性別で構成されている。その他京都サンプルが存在するが個人情報、年齢、性、居住地からなる。

2) 全国研究者へのアンケート調査

## C. 研究結果

1) 全国縦断サンプルにおける情報の多元化：

全国縦断サンプルでは血液(血清)と食事、居住地域、過去の測定データ(鉛など重金属と生化学検査の結果、食事の素材の秤量と献立の記載)の3つが有機的に結合された。

2) 倫理面における配慮—倫理委員会への申請と承認

本試料バンクでは遺伝子に係る分析にはサンプルを提供しない事を前提として設立しているので遺伝子に係る倫理申請は必要がない。バンクという性質上、収集した標品についてはそれを全国の研

究者が使うことの同意を得ているので(包括的合意)と連結不可能匿名化を原則とした。

## D. 考察

連結不可能匿名化のため個人への結果の還元は行えず、研究成果を社会に情報公開することは必須不可欠である。これらの情報公開の手段として先ず当生体試料バンクのホームページを開設する必要がある、現在「POPs広場」と題したホームページの開設を準備中である。

課題4—倫理事項、国際動向および研究者の要望

### A. 研究目的

「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」(Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. 以下、「POPs条約」)は、2004年2月のフランス加盟に伴い、締約国が50ヶ国に達し、2004年5月17日発効が決まった。日本政府は締約国である(2002年8月に締結)ため、POPs条約第7条に基づき、条約発効後2年以内に、POPs対策を行うための国内実施計画を策定することが必要となる。環境省は2004年1月に、POPs条約の対象化学物質についての2002年度モニタリング調査結果をまとめ公表し、日本周辺のPOPs濃度レベルはほぼ横ばいか低減傾向にあるとしたが、直接人体を対象に計測したものは含まれていなかった。

食物連鎖の頂点に立ち、実際に指標の把握やモデル作成を行う疫学研究には、ヒトに関する資料の蓄積が必要になる。諸外国においては、ドイツの環境モニタリングバンク、イギリスのバイオバンクなど国際的にヒト試料バンクが進みつつあり、利用に関



する基本的体制が構築されてきつつある。一方、日本においては、ヒト試料を利用する際の基本的なルールがない。ゲノム・遺伝子解析研究（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省 厚生労働省 経済産業省）や疫学研究（平成 14 年 6 月 17 日 文部科学省 厚生労働省）などヒト試料を利用する研究に関連する倫理指針では、個人の特定可能性に配慮した記述が目立つ。そこでは「匿名化」という手法によって、これらの処理を規制する枠組みが実質的には大幅に簡略化され、個人からの同意取得や有償提供禁止によって、倫理性を担保しようとしている状況にある。

ヒト試料の長期的保存および複数の研究者の複数の研究利用が想定される現在、どのような同意のもとに、どのような体制で臨めば、社会的に受容される方法で安定した研究活動ができるのか、また、積極的にサンプルを提供してもらい将来の研究に役立てていくために現在可能な倫理的認識範囲はどこまでなのか、について早急な検討を要する。

そのため、本研究において疫学研究における 1. ヒト試料利用に関する倫理的諸問題の整理 2. 日本での曝露影響評価に関する倫理的対策の動向 3. アンケート調査による日本人研究者の意識調査 4. 国際的動向の把握 5. 今後の方針の確立を行なう。

## B. 研究方法

### 1. ヒト試料利用に関する倫理的諸問題の整理

POPs 条約の重要項目である「POPs による影響の評価・排出抑制技術等の調査研究、モニタリングの推進等」に関する法体制、

所轄官庁の報告、審議会での意見等を検討し、また、人体組織の研究倫理をめぐる日本での近年の事例をもとに、倫理的諸問題を整理した。

### 2. 日本での曝露影響評価に関する倫理的対策の動向

曝露影響評価に用いられたヒト試料として、遺体由来の臓器、臍帯、母乳、血液があり、それらの倫理的対策の問題点を検討した。

### 3. アンケート調査による日本人研究者の意識調査

今回我々が創設したヒト試料バンク自体の必要性、利用方法、サンプル収集方法、ヒト試料の利用に関する倫理的問題、バンクの運営方法などに関して、実際の研究者がどのように考えているかを把握しておく必要がある。そこでこれらの諸問題について広く研究者の意見を集約するため、108 名の研究者（医科大学・医学部 24、薬科大学・薬学部 16、工学部 5、その他の学部 16、研究所 47）を PubMed、学会、データベース等より選出し、ヒト試料バンクの設立に向けてのアンケート調査を行った。

### 4. 国際的動向の把握

諸外国では「生体バイオモニタリング」(human biomonitoring)が 1970 年代頃より実施され、それらの蓄積情報による動向把握の実績から、最近改めて重要性が認識されるようになった。米国 CDC によるバイオモニタリング事業、系統的な人体組織利用を行なうドイツの環境モニタリングバンク、スウェーデンの人体モニタリング事業、ノルウェーの血清バンク、イギリスでのバイオモニタリング、欧州連合の小児を対象としたバイオモニタリングなどがあるが、これらのうち、既に稼働しているドイツと一

般市民のボランティアで行なうイギリスについて検討した。

#### 5. 今後の方針の確立

上記1~4をもとに、今後我々がヒト試料バンクを運営していくためにどのような方針を立てればいいのかを検討した。

### C. 研究結果

#### 1. ヒト試料利用に関する倫理的諸問題の整理

日本においては、人体の、またその一部である組織・細胞の取扱いに関する社会一般の関心とコンセンサスが、社会が直接に利益を受ける診断や治療に限定され、法的な整備もこの分野に限定されて進められてきた経緯がある。そのため POPs 条約の重要項目である「POPs による影響の評価・排出抑制技術等の調査研究、モニタリングの推進等」については日本の法体制は甚だ深刻な状況にあると言える。しかし、その必要性は繰り返され指摘されてきた。たとえば、

「POPs モニタリングにおいては、生態系の頂点に立つ生物という観点から、ヒト生体試料を媒体とした調査の重要性が指摘されている。このため、環境中の化学物質の環境残留性を把握するため、今後、ヒト生体試料を媒体とした調査の拡充についても検討していく必要があるが、その際には、実施方法の十分な検討とともにプライバシーの保護や同意の取得など倫理的な側面にも配慮しなければならない。」(環境省『化学物質と環境』平成14年度版、298頁)「人にかかわる試料の場合に、何らかの倫理的な配慮をしておかなければならない。これは物すごく難しく、将来になって何か問題が起こったときに元へ戻ってやるわけで

すから、無限定にどんな目的であってもその環境の問題にかかわって役に立つのなら使ってもいいよというようなやり方では多分いかないだろうと思うのですね。始めるときに、だから、そのスペシメンバンキングに入れる段階でどういうふうに配慮した形で動かせばいいのか。・・・実際にそのサンプルをいただく段階で、幾らインフォームド Consent だと言って丁寧に説明して、かくかくしかじかの目的に使うのだからといって承諾を得たとしても、将来になったときには状況が変わっていて、それではもう収まりきらないと。その最初のインフォームド Consent の枠をはみ出してしまっている部分があるとか、全く違った側面が出てくる場合がある。そういう場合にその試料を使っていいかというのをだれがどう判断するか。そこは一番大きな問題になると思いますね。サンプルをくださった方はそのころにはもう亡くなっていらっしやらないわけですから、これはご本人からは承諾をいただくわけにはいかないの、何らかの形の社会的に認められたやり方なり、組織なり、ルールなりをつくって動かしていかないと問題が残るだろうと思うのですね・・・」(環境省独立行政法人評価委員会(第4回)鈴木継美委員の発言)などである。

また、人体組織の研究倫理をめぐる日本での近年の事例としては、1997年3月国立循環器病センターの血管無断採取、1999年6月東京都監察医務院の環境ホルモンによる人体の汚染状況の調査に関する行政解剖で300を越える遺体から遺族に無断で精巣、卵巣、脳の視床下部などを採取していた事例、2002年11月の日本病理学会の調査に

よると、対象施設のうち、病気の診断を目的に患者から採取した組織や細胞を研究や教育に使う際、事前に患者の承諾を得ているところは3割に留まるとする結果などがある。

日本人の生命観・倫理観について国民として一致したものを見出す作業は現実的には困難であるが、しかし、政策決定者、研究者の要求だけで決定されるものではない。とはいうものの、環境問題の進展に伴う研究は緊急性の高いものであり、柔軟性に欠く規制はむしろ障壁になるため、ヒト試料を利用する際の共通かつ最低限のルールを設定し、インフォームドコンセントの不十分さを補う意味でもこれらをセーフガードとして機能させながら、その上で個別のガイドラインが整備されるべきであると考えられる。

また、曝露影響調査において発生や知能、行動などを対象とした研究も増えてきつつあり、どのような研究なら現状で許されるのかなど、一般市民を交えた議論の場を設ける必要がある。

## 2. 日本での曝露影響評価に関する倫理的対策の動向

遺体由来の臓器、臍帯、母乳、血液について検討した。

### ①遺体由来の臓器

1997年に開始された環境庁による「人のダイオキシン類汚染状況等調査」では、利用する人体組織として、「医療廃棄物」と「遺体」の人体組織に注目し、その中で曝露物質の体内の蓄積や器官機能の動向把握の為に遺体由来の臓器(脂肪、肝臓、精巣、脳、血液等)および出産時の臍帯の利用を決定した。しかし、この方針が明確化されてか

ら2年もたない間に、環境庁が遺体の研究利用の中止を決定した。これは人体組織の利用が法的に不明確であり、従来の現場での慣例と社会の意識との間に極めて大きな較差が存在することを示しているためであろう。現在のところ、死体解剖保存法で言及している「研究」以外に、死体からの組織・細胞の研究への利用の合法性を認めている法律は日本には存在しない。すなわち、現代的意味合いでの研究を目的とした死体ならびにその一部の取扱いに関する特別法が、日本には存在しないのである。日本におけるこの法的不明快さが、一方でヒト試料の研究利用についての、社会一般における不信の源泉の一部となっていると考えられる。

### ②臍帯

臍帯の曝露調査目的での利用については環境省より、「臍帯のダイオキシン類分析に関する暫定マニュアル」(環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室、2002年)が作成されている。マニュアルでは臍帯のみならず、胎盤や母体血、臍帯、臍帯血等の試料に加えて出産歴や既往歴、妊娠週数、出生時体重などの情報の習得に関する手順が設定しており、無記名での保管や書式での同意を求めている。倫理審査は、採取協力施設における倫理審査要件のみを記載することとなっており、入手以後のフォローアップが不可能になる点が問題である。

### ③母乳

母乳の利用は胎児への影響などの面から、海外でも曝露調査に広く利用されてきた。日本でも各自治体(東京・大阪など)を中心に利用されている。旧厚生省は2000年に「母乳中のダイオキシン類測定暫定マニユア

ル」(医薬食品局審査管理課 2000 年)を作成した。その大部分は各作業の標準化が目的であり、同意要件、「アドバイス、問診、健康診断」体制の整備に関する簡潔な記述に留まる。

フランスのように妊婦、産婦、授乳婦を対象とした研究を実施する際の保護規定を設定している国もあり、日本でもこの視点から授乳者の研究参加に関して特別な配慮を求める主張がある。特に直接次世代に摂取されるものだけに何らかの情報提供も検討されるべきかもしれない。

#### ④血液

旧厚生省より「血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル」(医薬食品局審査管理課 2000 年)が作成されており、同意要件に加えて医師の立会いや「アドバイス、問診、健康診断」体制の整備に関する簡潔な記述があるだけである。

### 3. アンケート調査による日本人研究者の意識調査

ヒト試料共同バンクの必要性、利用方法、バンクの運営、サンプル収集方法、ヒト試料利用に関する倫理などについて 108 名の研究者(医科大学・医学部 24、薬科大学・薬学部 16、工学部 5、その他の学部 16、研究所 47)を PubMed、学会、データベース等より選出し意識調査を施行した。2004 年 1~2 月にアンケートを送付し、記入後送り返してもらった(回収率 46.3%)。

#### ①バンクの必要性

回答した研究者の 96.0%がバンクの必要性を認め、その理由(複数回答)は、経時的試料の必要性(76.0%)、過去の試料が手に入らない(60.0%)、ヒト試料の必要性(52.0%)、全国的調査の必要性(48.0%)、

自分で試料を収集するのが困難(46.0%)であった。また、46.0%が設立後すぐの試料利用を希望した。

#### ②利用方法

ヒト試料バンクを利用して測定する項目(複数回答)としては、POPs に関しては PCB(32.0%)、ダイオキシン(30.0%)、難分解性有機フッ素化合物(28.0%)、PBDEs(28.0%)、DDT(20.0%)、重金属に関してはカドミウム(28.0%)、鉛(28.0%)、水銀(20.0%)、ヒ素(14.0%)の順であった。

測定に必要な試料(複数回答)については、全血(50.0%)、母乳(46.0%)、陰膳方式の食事(46.0%)、血清(36.0%)、陰膳方式でない食事(22.0%)の順であった。

必要としている試料の年代(複数回答)については 1970 年代後半~1980 年代後半の試料(60.0%)、1990 年代前半~2000 年代前半試料(46.0%)、2004 年 4 月以降に収集予定の試料(44.0%)であり、入手しにくい過去の試料の要望が高かった。

試料の必要量に関しては、全血、血清とも半数以上の研究者(52.0%)が 3.0ml 以下で足りるとしたが、10ml 以上という要望も多く、具体的に 40ml、50ml といった多量の数値を必要としている研究者もいた。母乳については 10ml 以上が多く(45.0%)、食事については、10ml 以上必要とする研究者が、陰膳方式の食事(47.0%)、陰膳方式でなくてもよい食事(54.0%)ともに約 1/2 を占めた。

測定の予定については 2005 年~(34.0%)、2006 年~(10.0%)、2007 年~(2.0%)、2008 年~(4.0%)と多くの研究者がヒト試料バンクの設立と同時に利用を希望して

いた。

測定後、成果発表までにどれくらいの期間を要するかということについては 約 3 ヶ月 (4.0%)、約 6 ヶ月 (14.0%)、約 1 年 (36.0%)、約 2 年 (10.0%) であり、多くの研究者は 6 ヶ月～1 年で成果発表を考えていた。また、発表方法 (複数回答) については学術雑誌 (66.0%)、学会 (54.0%) が多く、web site 上や広報誌というものは少なかった。

### ③バンクの運営

運営資金調達 (複数回答) については、国の機関に移行すればよい (50.0%)、バンク使用を有料にすればよい (46.0%)、企業 (特に化学産業) の基金を得て運営すればよい (14.0%)、広く企業から基金を募ればよい (14.0%)、国民一般から広く寄付を募ればよい (6.0%) であった。

有料とした場合の妥当な価格については全血 1ml につき 1,000 円 (54%)、2,500 円 (23%)、5,000 円 (23%) であった。血清 1ml については 1,000 円 (44%)、2,500 円 (28%)、5,000 円 (28%) であった。母乳 1ml は 1,000 円 (52%)、2,500 円 (17%)、5,000 円 (26%)、10,000 円 (5%) であった。食事 1g は 1,000 円 (56%)、2,500 円 (16%)、5,000 円 (16%) であった。

### ④サンプル収集方法

サンプル収集への協力については是非協力したい (10.0%)、協力したいのはやまやまだが時間がない (18.0%)、協力したいのはやまやまだがだが人手がない (32.0%)、協力したくない (2.0%) であり、サンプルの必要性やバンクの必要性を感じている割合に対して実際の協力は難しいと考えている研究者が多かった。すでに持っている過去

のサンプルを提供する意志については是非提供したい (2.0%)、他のサンプルと交換なら提供してもよい (2.0%)、有償なら提供してもよい (2.0%)、提供したくない (2.0%)、過去のサンプルを所有していない (40.0%) であり、多くの研究者は過去のサンプルを保有していなかった。

### ⑤ヒト試料利用に関する倫理

ヒト試料を利用した研究について倫理委員会にはかった経験がある研究者は 26.0% であった。それに対してはかった経験がない研究者の割合は 18.0% であり、残りの 56.0% は質問に答えていなかった。研究者の所属を考慮すると、医学部では 10 名中 7 名が倫理委員会にはかった経験を持ち、他の所属機関の研究者に比べて高い割合であった。これは倫理委員会が医学部から整備されてきた経緯によるものと考えられる。倫理委員会で実際に指摘された事項は、同意書の内容をどのように書くかということ、同意書に書かれた目的以外での使用禁止、外部への試料の持ち出し禁止などの点についていかにするかということなどであった。ヒト試料を保存し、測定することに対する倫理的問題に関しては (複数回答)、連結不可能匿名化によって 44.0% が問題なしとしている一方で、54.0% は何らかの問題がある可能性を指摘していた。しかし、今回のヒト試料バンクの試料は、京都大学「医の倫理委員会」の承認を受けているので問題がないとしている研究者も 18.0% いた。研究者の意識として連結不可能匿名化に加え、さらに京都大学の倫理委員会の承認が必要であるという慎重な姿勢が認められた。さらに利用する研究者側機関の倫理委員会での審査や承認も必要とすると考えている研

究者が32.0%いた。これらを総合すると、連結不可能匿名化、京都大学「医の倫理委員会」の承認、利用研究者側機関の倫理委員会の承認の3つを得る事が、多くの研究者にとって倫理的な問題の解決となると考えていると思われた。一方、連結不可能匿名化にせず、連結可能な追跡調査が必要であるとする研究者も22.0%いた。

本ヒト試料バンクは基本的に連結不可能匿名化を明記しており、それにより平成14年文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」の対象とはならないものである。「疫学研究に関する倫理指針」の対象でなければ倫理委員会の承認は不要であるが、半分以上の研究者は京都大学または研究者の所属する機関での倫理委員会での審査を想定しており、研究者自身が真剣に倫理性とむきあっていこうとする姿勢が認められた。

#### 4. 国際的動向の把握

既に稼働しているドイツと一般市民のボランティアで行なわれるイギリスについて検討した。

##### ①ドイツ

Umweltprobenbank (Environmental Specimen Bank: ESB) ESBは、a.サンプルの収集 b.分析 c.長期貯蔵 d.従来の判断の再評価の4つを柱としている。サンプルの収集は、環境試料の収集とヒト試料の収集とからなる。ヒト試料を対象とするバンクは、有害物質のヒトへの直接影響を調べることが目的とする。具体的には、人体に有害な物質の同定、人体への短期影響分析、法規制等の効果のモニタリング、既知物質の永続的モニタリング、曝露量確定、従来の判断の再評価などである。ヒト試料は、

ア. RTM (real time monitoring) 試料〔全血、血漿、尿、唾液、頭皮および陰毛(1地域で約100人の学生から提供されるもので、6ヶ月ごとに採集される)〕、イ. 剖検試料〔肝臓、腎臓、脂肪組織、血液、骨〕、ウ. 分娩試料〔母乳、胎盤〕、の3つのタイプがある。試料は連邦環境省の所有にある。しかし、連邦政府の利益と相反しない場合には、分析能力のある研究施設に限り、有料で個々の試料の提供を受け利用することができる。試料の提供を受けることができるのは、予定される研究が、環境、自然、健康保護のための特別な目的に資するもののみであり、広く一般の研究者が利用できるというものではない。利用者は、得られたデータや発見を、ESBのデータベース構築に役立て、使用した方法に関する詳細な情報も示さなければならない。なお、試料から得られた情報は、1990年情報保護法(Federal Data Protection Act of 20 December 1990)や1991年個人情報保護協定(Convention for the Protection of Individuals with Regard to Automatic Processing of Personal Data: Council of Europe, 28 January 1991)によって保護されている。

研究結果は、毎年のレポート(研究機関が前年度の結果を報告)、隔年のレポート(連邦環境当局が2年に1度報告を出版)、即時の公表(連邦環境当局は重要な発見があったときに即座に報告)が要求される。さらに、一般公衆に向けた解説が要求されている。研究のための条件、サンプル採集、輸送、保存、分析のためのSOPs(Standard Operating Procedure)が厳格に決められている。そのために、試料の利用可能な研究

が限定されるという問題がある。

## ②イギリス

UK Biobank は、45 歳から 69 歳の一般市民約 50 万人(当該年齢の人口の 4%に相当)の積極的参加を募り、ヒト試料(血液サンプル)から得られるゲノム解析情報と、今後 30 年にわたり病歴(健康情報)および生活習慣・環境情報追跡結果をデータベース化し、一般疾患の予防・診断・治療に提供しようという趣旨で計画された。イギリスの医療制度では、国民はそれぞれ GP に登録しているため、GP をランダムに選んで、調査への協力を依頼し同意が得られれば対象候補者リストを入手し、それをもとにして個々人に研究参加を呼びかける。

参加者の明示の同意を得て(opt-in)、血液サンプルの採集(30~50mlを採取し、すべて DNA として保存する)、生活習慣、病歴などの情報を提供してもらう。その後、30 年間にわたり、GP を通して参加者の健康状態を定期的に追跡調査する。サンプルや情報の収集は、そのための訓練を受けた調査員(看護職)が専門職として担当する予定である。また、この追跡は NHS(National Health Service)の病歴管理システムを用いて行われる予定で、そのための法的整備も進められている。調整センターは、データ管理、品質保証、システム管理、および財務管理を含めてプロジェクト運営の全責任を負い、収集された DNA および各種データを保管する。さらに、地域科学研究協力センター間の活動を調整する役割も担う。地域科学協力センターは、地域の参加者登録、DNA およびデータ収集を実施する。UK Biobank は、試料の収集と追跡調査だけを目的とし、ゲノム解析は、外部の研究

者によって、承認を受けた計画に沿って行われる。ゲノム解析の費用は試料利用者が負担する予定である。計画自体に関する批判として、科学的評価や監視機関による市民・社会に対する説明責任の不十分さが指摘されている。

プロジェクトの内容としては、遺伝子データの利用を無条件に認める同意を提供者に求めている点が問題となりうると指摘されている。

## 5. 本研究の方針の確立

本ヒト試料バンク運営方針を検討した。

### ①ヒト試料の利用に関する方針

指針の上では、本ヒト試料バンクの血清や母乳などについては疫学指針での「資料」に含まれることになる。倫理審査の上で、十分な守秘や匿名化が実施されることが必要である。また、これら血液、母乳の採取はともに侵襲行為を伴い、採取や保存に関して一般通念にかえりみた十分な配慮が必要になる。

研究者は貴重なサンプルを有効に利用し、結果を社会に還元すべきである。ヒト試料バンク運営委員会は研究結果の社会還元まで責任を持つのが望ましい。そのような監査的な側面を持つ事が理解され、研究者や倫理委員会、バンク運営委員会の真摯な姿勢が社会に理解されるよう努力する必要がある。

法が決めていない事項について、自由を行使するためには、まず公開原則に基づいた自主的なルールを構築しておく必要がある。重要なのは、こうした原則の検討を研究分野や研究対象ごとに個別に、また場当たり的に行うのではなく、包括的な見通しの下に、整合性の取れた適切な全体像を示すこ

とである。そのなかで、厳しくすべきものは厳しく、さほどでなくて良いものはそのように、一般通念、公序良俗に照らして、また実際の研究実施に際しても妥当なルールを検討し明確化すると同時に、常にこれらを改良する作業を維持することが必要であると考えている。

研究成果については、個人への成果の還元は否定的であるが、本研究の成果についての web site での公開や、採取地域での前後の説明会開催など情報・成果の発信をするなどの手段を考える。

#### ②研究従事者の教育

研究の実施に関しては研究倫理に関する認識の醸成が何より必要であり、これは研究自体の信頼性とも大きく関わってくる。現在の生物医学研究・実験の場には多くの専門職以外の人間が入り込んでおり、守秘義務に関する空白が生ずる。同様に、個人情報保護に関する法規体制では公衆衛生や学術・研究目的に関する情報利用について、規制上の広範な空白がある。そして各指針には原則が示されているのみで、具体的な実行力をもたない。この空白は現状としては、各研究プロジェクト単位で埋める必要がある。

研究従事者自ら積極的に研究倫理に係りを持ち、関与していくことができるような場を本研究では提議し、シンポジウム等の開催を行ない、研究者と一般市民が対話していくことで空白を埋めていく努力を行なう。

#### ③研究現場から政策への提言の重要性

実態に合わない点があるとすれば、それらを認識できるのは研究者自身である。それゆえ、研究班の研究作業の進行において明らかになった問題の指摘と改善点を明示す

ることが、国の研究費で研究活動を行う本研究、および研究者の重要な使命の一つであると考えている。

#### ④曝露影響調査の進展への対応についての検討

この検討は本研究の想定範囲を超える。しかし、今後この領域も検討課題になるだろう。

人体を取り巻く環境中の要因を検討する以上、振り返って人間の対応するすべての機能が研究対象になることになる。脳機能や行動研究、生殖や発生に及ぼす影響などは特に注目されている。そしてそれらの多くは種としての人間にも深くかかわるものである以上、検討すべき問題は深刻である。上記の問題意識の喚起においては、これら新たに出現する諸問題についても視野に入れるべきである。

この問題は、研究者のみによって議論されるべきものではなく、広く公開の場で研究方法を模索する必要がある。そのために公開シンポジウムを予定する。市民が何を恐れ、それが現実のものかの判断は、市民の理解、協力なくしては不可能であるからである。

#### D. 考察

ヒト試料バンク運用に関する倫理面の整備について考察した。

まず、現在の日本がどのような状況にあるかを認識し、日本での動向を概観した。加えて、現在日本の第一線で研究に従事している研究者にアンケートを行い、その倫理感を集約した。さらにドイツとイギリスを例に国際的動向を把握し、今後の我々がとるべき方針を模索した。

日本の現状はまだ明確な方針を持っていな



い。そのため今回のアンケートの集計は第一線の研究者たちの考え、要望をまとめることができた点で第一歩を踏み出したと言えると思う。

#### a. 現在の利用方法

研究者はまず、ヒト試料バンクの情報に基づいて研究計画を作成し、所属する機関の倫理委員会の審査を受ける。その上で、必要なサンプルの種類や量をヒト試料バンク運営委員会に提出し、運営委員会はその研究や倫理的妥当性を判断した上で判断する。また、提供者へのインフォームド・コンセントがある以上、目的以外の試料の利用は禁じられる。

#### b. 将来的利用方法

将来的にどのような環境問題が生じるかは予想がつかない面もあり、ヒト試料バンクでの試料の利用はいつ、誰に、どのような目的で利用されるか、現段階で明確にすることは可能でない。その点で個別的・具体的な同意を提供者から得る事は不可能である。試料は数十年にわたって保存される可能性があり、ヒト試料バンクを利用する研究者が、POPs や重金属など難分解性化学物質を測定し、その成果は社会に還元されるということを提供者に理解してもらった上で、包括的合意を得るしかないであろう。加えて同意の時点では視野に入っていなかった事柄については倫理委員会で合意が得られるまで検討を重ねていくことが必要である。

#### c. ヒト試料バンク運営方法

ヒト試料バンク運営においては、将来的には、研究者が支持する公共的な機関が運営することが望ましい。責任を持って、長期間にわたって試料の収集や保管などの管

理を行うには相当の経費とマンパワーが必要であり、運営委員会が研究者にサンプルを公正に提供するという点でも公共的な機関が望ましいと言える。また、研究計画や倫理審査、バンクに関する様々な情報を一元化することができ合理的である。また、サンプルの提供者にとっても自らのサンプルの行方を考えたとき、私企業よりは公共的な機関の方が信頼性は高いと考えるだろう。しかし、そのような公共的な機関を設立するには現実には様々な困難が予想される。当面はサンプルを収集する研究者が中心となった運営委員会によって収集や保管、配布を決めていくことになるだろう。

#### d. ヒト試料の収集方法

試料の収集は今後とも大きな問題である。研究者の必要とする試料はバンクの試料よりも多種・多量であり、バンクを維持するためには多くの試料が必要である。血液や血清に関しては採取に侵襲性があり、提供者にとってはもっとも抵抗がある。無償での研究協力といった形で採血に応じてくれる提供者を集めるのは容易ではない。さらに病院などの治療の現場ではインフォームド・コンセントは患者にとって拒否しにくいものであり、倫理面で問題がある。しかし、国民の健康や化学汚染物質への関心の高さを考えると、人間ドッグ利用者や職場健診、医療看護系学校関係者などに協力を要請するのは有効であろう。

使用する研究者の安全面から見れば、血液試料については、HIV・HBVなどのウイルス検査が必要との考えもあるが、提供者のインフォームド・コンセントの内容や陽性の場合の情報還元の不可能性などを考えると試料はそのまま保存することが適当であ

り、試料の安全性については個々の研究者が対処していくべきであると考え。

母乳については母乳外来の協力を得ているが、母乳の出にくい産婦も多く収集に困難を極める。母乳に蓄積された化学物質が次世代である乳児に移行していくのは環境問題における典型であり、関心を持つ女性は多いが、結果が個人に還元されないために協力を得にくい面がある。

食事に関しては陰膳方式の食事への需要が多く、各地域での協力者を必要とする。陰膳方式の食事は血液あるいは母乳とともに提供してくれる協力者においては、生体バイオモニタリングの一環とみなすことができ貴重なものである。食事の場合はヒト試料と異なり侵襲性がないため、有償で収集し輸送や保管の経費を研究者に負担してもらうことができれば多くの試料を収集できる可能性がある。一部の研究者からの要望のある、脂肪組織や臓器などは収集・保管が困難であり、現段階では、本バンクの対象外とすべきである。

試料提供者・研究者ともに本バンクの試料の種類、扱い方（連結不可能匿名化、遺伝子研究に用いないこと）について周知徹底することが肝要である。今後、さらに多様なバンクとしての発展を考えるとときに再考すべき問題としたい。

#### e. 研究成果の社会還元

バンクのヒト試料を利用する以上は、限られた試料をできるだけ有効に利用することはもちろんであるが、研究結果については試料提供者を含めて国民への研究成果の還元が重要である。研究者自身は試料を受け取って1年以内での学術雑誌や学会での発表を考えているが、それだけでは十分とは

言えない。特に試料提供者、試料採取機関へは研究成果を社会に公表することが唯一、無償での試料提供に報いることとなり、さらにバンクへの試料提供者を増やし、国民全体の環境問題への関心を高めることにもなる。Web site 上での公開はもちろんであるが、試料提供者、機関にはバンクの概要やその時点での研究成果の情報（パンフレットの配布、フロッピーやCD配布等も有効である）を直接伝えること、そのための公開シンポジウムも企画する。公開シンポジウムにおいては広く一般市民の参加を募り、第一線の研究者とじかに対話をする方式で進める。市民の関心とする問題を研究テーマとして取り上げていくことも必要であろうし、実際の曝露影響調査には市民の協力が欠かせないことも理解してもらえよう説明する必要がある。

Web site を使った情報公開は研究者にとってはデータベースとしても重要である。国民もそこから様々な情報を得て、試料提供に協力する意志を持つかもしれない。最終的なインフォームド・コンセントは試料採取の場で行うにしても、研究概要を Web site で知ることによって時間や手続きなどが簡略化されることにもなる。また、この情報公開によって行政への政策提言もより現実的・具体的になるだろう。その結果、環境問題の改善がなされ、国民の健康増進に貢献できれば、研究者もバンクも最大の目的を達成したことになるにちがいない。

### III. サンプルバンクの有用性の検証

#### 課題5－既存の難分解性化学物質の曝露経年変化

##### A. 研究目的

POP s の曝露動向を評価することは、いち早く増加傾向を察知し、規制を遅滞なく導入し曝露をできるだけ少なくするためには有用な手段である。長期の曝露傾向を知るためにサンプルバンクは有用である。本研究では、サンプルバンクの有用性を証明するために、メチル水銀、PCBs (Polychlorinated biphenyl の異性体)、PBDEs (Polybrominated diphenyl ethers の異性体) の 3 物質について長期曝露動向を評価した。また同時に、サンプルバンクは過去に集められた貴重なサンプルであり、測定にあたりできるだけ少量のサンプルの使用が望まれる。そこで、PCB s および PBDEs についてはできる限り少量で測定する方法について検討した。

## B. 研究方法

生体試料および食事試料：試料は 1979 年から 1997 年にかけて、北海道（大樹町）、宮城県（唐桑町）、群馬県（尾島町）、石川県（金沢市）、島根県（斐川町）、愛媛県（松山市）、鹿児島県（始良町・加治木町）、沖縄県（石垣市）の全国 8 箇所で採取したものである。各調査地点について、約 15 年の間隔で 2 回採取した食餌および血液試料をそれぞれ 5 検体ずつ使用した。各地域で対象者は女性とし、生体試料と陰膳で集められた食事のあるものを、対象者とした。食事の中の魚類および脂肪量が、POP s の曝露と相関するという報告があるため、これらについて過去の陰膳採取時の実測重量を引き出した。また一日摂取量は測定した食事の濃度から推定した。

測定：メチル水銀は全血、PCB s および PBDE s は血清を用い測定した。測定に用いた分量は、メチル水銀が全血 1.5 ml、PCB

s が 1 ml、PBDE s は 2 ml を使用した。また食事は、2 ml ずつ用いて分析し、一日摂取量に換算し全量とした。PCB s については、#74、#118、#99、#138、#146、#153、#163&164、#156、#170、#180、#182&187 の Congeners の定量を行った。これらの値を合計し、総量とした。また PBDE s については、#47、#100、#99、#153 の Congeners の定量を行った。これらの値の合計を総 PBDE s とした。検出限界以下の値はゼロと取り扱った。測定方法の詳細については分担研究者の藤峰の報告に記載した。採血された血清の一部を用いて生化学検査が行われており、生化学検査の項目の中には、コレステロールおよび中性脂肪の測定が含まれていた。これらの値より

$TL = 2.27TC + TG + 0.63$  (ng/g lipid 11) の推定式を用いて、血清の脂肪を推定した。推定された脂肪量から PCB s および PBDE s と脂肪当たりの重量で表記した。

(倫理面への配慮については分担研究者の報告に記載した)

## C. 研究結果

メチル水銀の摂取量：体重あたりの摂取量の計算においては、80 例中 15 例は体重の記載がなかったためこれらについては全対象者の平均体重である 55.5 kg を用いた。これらの結果、1 日あたりのメチル水銀摂取量の全平均は 14.34  $\mu$ g であった。厚労省の暫定的摂取限度量は体重 50 kg の成人について週にメチル水銀 0.17 mg (水銀として) と定められている。また、2003 年 6 月に改訂された JECFA の新 PTWI は週に体重 kg あたり 1.6  $\mu$ g としている。得られたメチル水銀摂取量で毎日摂取し続けたときの厚労省基準ならびに新 JECFA 基準との比較

を行った。この結果、地域により厚労省基準に比較して 21.8%から 176.8%に相当するメチル水銀摂取量となり、全平均では 59.1%となっていた。宮城および群馬の平均が基準値を超えていたほか、出産年齢である 30 歳代および 40 歳代については群馬および沖縄で基準値をこえていたことが注目される。体重あたりのメチル水銀 1 日摂取量についての年ごとの変動は 0.10~0.16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の範囲にあり、経時的変化には一定の増加あるいは減少傾向は認められなかった。

血中メチル水銀濃度：年齢依存性が認められ、一般に 20 歳代から 60 歳代にかけて年齢ともに増加する傾向があった。JECFA の新 PTWI に対しては年齢による変動の幅は 121.8~187.6%、地域により 90.5~324.3% の範囲にあり、全体の平均は 157.8%となった。1980 年の 1 回目の血液試料から 1995 年の 2 回目の血液試料において血中メチル水銀濃度の平均が上がった地域は 6 か所、減少した地域は 2 か所あったが、いずれもこの変化は統計学的に有意なものではなかった。

PCBs：総 PCB 濃度 (ng/g lipid) の経年変化をみた。表 2 に示すように有意ではないが血清の PCBs は減少傾向にある。表に示す如く、血清の総 PCBs は北海道、関東地方で有意に低く、四国、九州、中国で高い。それ以外の地域は、これらの中にある。Congener, #74, #118, #99 の有意な減少が認められた。これら異性体の減少は統計的に有意であった。

PBDEs：血清 PBDEs の測定結果は、全国で 1980 年でも PBDEs の汚染は認められたが、8ヶ所中 6ヶ所の地域で幾何平均値は

1ng/g lipid 以下であった。1995 年では、3ヶ所に減少している。関東地域を除き、15 年間で数倍の増加を見ている。注目すべきは、中国地域でこの 15 年間に血清濃度が 58.3 倍の増加を見た点である。

#### D. 考察

メチル水銀の曝露；曝露および血中濃度とも大きな変動は 1980 年と 1995 年の間に認められなかった。血中濃度は食事中からの摂取量にほぼ比例し、地域差もほぼ魚類の摂取量の差で説明できる。2003 年に改訂された JECFA の新 PTWI は胎児影響をより重視して現行の厚労省基準値に比べて 2 倍以上厳しくなっており、わが国の一般集団における安全マージンが問題となっている。本研究においてもこの基準値をこえる曝露例が少なくないことがあらためて確認された。

PCBs および PBDEs：血清中総 PCBs 濃度はほぼ 1980 年 1995 年とも国際水準のレベルにある。また 1980 年代の PBDEs レベルは多くの地域で 1ng/g lipid 以下と極めて低い。1995 年のサンプルでは増加したが、島根斐川町をのぞき概ね非汚染地域と考えられる北欧地域と同レベルである。一方島根県斐川町では、50 倍以上の増加が認められ、中央値は米国の報告にほぼ匹敵する。高濃度汚染が進行している可能性があり汚染源を含め今後の検索が必要である。

課題 6 — 新たな難分解性化学物質 —  
Perfluorooctane sulfonate Perfluorooctanoic acid の汚染状況と今後の対応

#### A. 研究目的

試料バンクの形成と平行して、近年汚染が拡大していると考えられている難分解性