

ったため、また、「このようなサンプル」を利用する機会がなかった事、さらに疫学指針による倫理委員会の承認を必要とされるようになったのが平成14年6月からである事などによると思われる。また、研究者の所属を考慮すると、医学部では10名中の7名が倫理委員会にはかった経験を持ち、その他の所属機関の研究者に比べて高い割合である。これは疫学的な研究が医学部を中心に行われ、疫学指針に基づいた倫理委員会の承認のもとに研究が行われているためであろう。

倫理委員会で問題になった点として、同意書の内容をどのようにするのかという指摘があった。さらに同意書にかかれた目的以外での使用の禁止や外部への試料の持ち出しを禁じているという指摘もあった。

また、ヒト試料を保存し、測定することに対する倫理的な問題については（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%は何らかの問題を指摘していた。しかし、京都大学の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のが18.0%であった。研究者の意識として連結不可能匿名化に加え、さらに倫理委員会の承認が必要であるという慎重な姿勢を示している。さらにバンクの利用者側での倫理委員会での審査や承認を必要とすると考えている研究者が16名（32.0%）であった。これらを総合すると、連結不可能匿名化に加え、京都大学・医の倫理委員会の承認、さらにバンク利用者側での倫理委員会の承認を得る事によって多くの研究者は倫理的な問題を解決できると考えていると言える。一方、連結不可能匿名化にせず、追跡調査をする必

要があるとする研究者も22.0%あった。

連結不可能匿名化は本サンプルバンクの基本であり、これによって疫学指針の第1基本的な考え方における2適用範囲の中で②試料として既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる疫学研究の場合には「この指針の対象としない。」とされる。

しかし、本サンプルバンクがこの場合に適用されるかどうか、研究者の解釈が分かれたものと思われる。指針の対象とされ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いる。このことはヒト試料を扱うに当たって慎重な研究者が多いためであろう。

同様に連結不可能匿名化された資料の所属機関以外への提供についても指針以上に慎重な研究機関もあることがわかった。

D. 考察

望ましいバンクのあり方

（試料図—3 サンプルバンク概念図参照）

以上のような研究者のアンケートにより、望ましい試料バンクのあり方について様々な点から考察してみたい。

まず、運営において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であろう。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が必要とされるであろうし、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、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。しかし、そのような公共的な機関を設立するには実際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。

研究者はまず、サンプルバンクの情報に基づいて、研究計画を所属する機関の倫理委員会に提出し、審査を受ける。その上で、必要なサンプルの種類や量をサンプル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、所属する倫理委員会の審査を受けることになる。試料の有効利用のためにサンプルバンク運営委員会は研究計画等厳しくチェックすべきである。ただ、当面京都大学にサンプルバンクがおかれるので京都大学の関係者およびサンプルバンク自身がすでに京都大学医の倫理委員会の審査を受けている。このように複数の倫理委員会が審査をするよりは、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ために、サンプルバンクが主体となって倫理申請を一括化の方が合理的ではないだろうか。

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や試料の売買、移譲、特許権も禁じられる。しかし、サンプル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は完全に明確ではない。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、サンプルバンクを利用する研究者が、POPsや重金属など難分解性物質を測定し、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、同意を得るしかないであろう。それに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検討する必要があるだろう。

サンプル提供者はいわば試料の所有権を放棄し、研究参加の撤回は不可能な状況にある。そのことをふまえた上で、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。サンプルバンクの倫理委員会や運営委員会は研究結果や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的に理解されれば、現在も各機関が所有している移譲できないサンプルもサンプルバンクに移譲し、より有効な活用が可能になるのではないだろうか。

血液試料については、使用する際に研究者の安全を考えると、HIV・HBVなどの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の還元、さらに将来的なウイルス検査の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行かなくてはならない。

サンプル提供は必要な経費面から有償で配布するのはやむを得ないであろう。現段階で収集のみの経費はおおよそ血液1mlにつき1000円、母乳1mlにつき250円、食事1gにつき35円程度である。これ以外に維持や管理・輸送などの経費が加算される。有償については研究者も支持しており、サンプルバンクの形態如何に関わらず、サンプル提供は有償で行うということになる。

ただ、その場合でも研究者に開かれたバンクという点から価格はできるだけ押さえるべきである。

試料の収集は大きな問題である。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は拒否しにくいものであり、倫理面でも問題あるとされる。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、例えば、それらに関心の高い人間ドッグ利用者や職場での健診、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。

母乳については母乳の出にくい産婦も多く、収集に困難が付きまとう。それでも、産婦人科や保健所の健診などの機会などが有効ではないだろうか。生物濃縮によって母乳に蓄積された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と思われる。

食事に関しては陰膳方式の食事への需要が多く、各地での協力者を必要とする。しかし、食事の場合はヒト試料と異なるので有償で収集し、輸送や保管の経費を研究者に負担してもらうことでより多くの資料を収集できるのではないだろうか。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、本バンクの対象外とすべきだろう。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。

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も重要である。研究者自身は試料を受け取って1年程度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だろう。特に資料提供者へは研究成果を伝えることが唯一、無償での試料提供に報いることとなり、さらにバンクへの資料提供者を増やし、国民全体の環境問題への関心を高めることにもなるだろう。ホームページ上での公開はもちろんであるが、試料提供者にはバンクの概要やその時点での研究成果の情報(フロッピーやCD配布等も有効である)を直接伝えることもバンクや研究への国民の理解を促し、環境問題に対する関心をより高めることになるだろう。同時に試料採取機関(場所)へは研究結果をのせたポスターやパンフレットの配布することなども試料提供者を増やし、情報を還元するという点で意味があるだろう。

E. 結論

ホームページ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、まず、包括的な同意をホームページ上で行う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。

F. 健康危険情報

特になし。

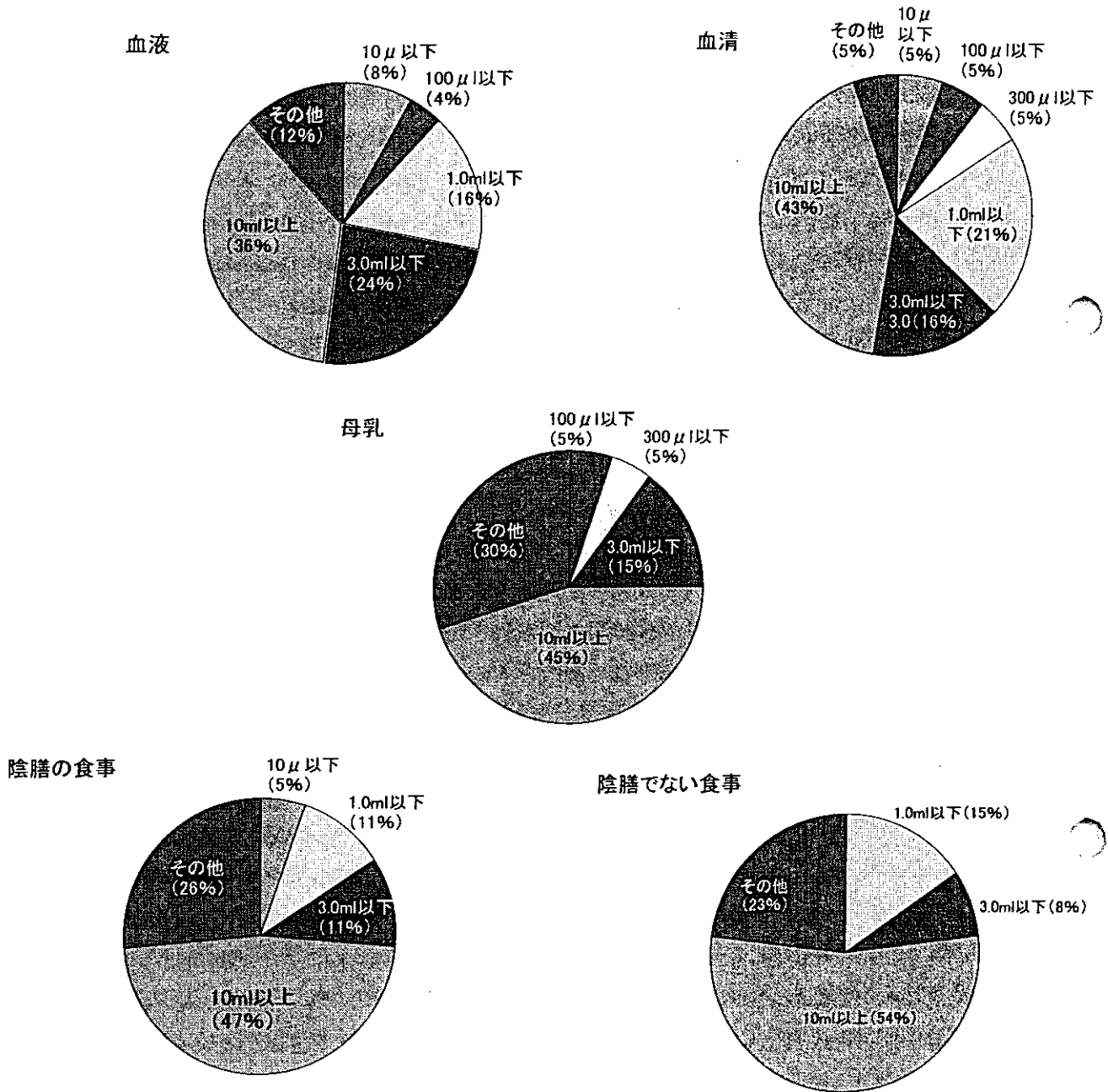
G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産の出願・登録状況

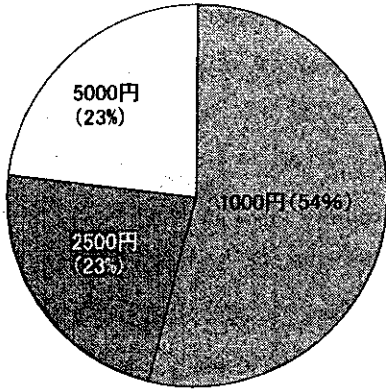
特になし。

図一1 必要量

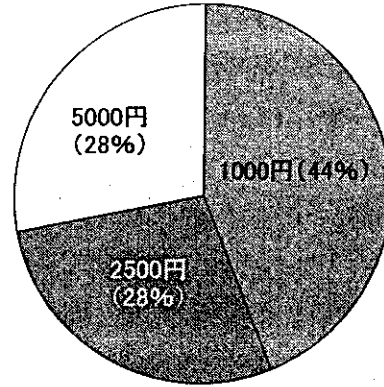


図一2 価格

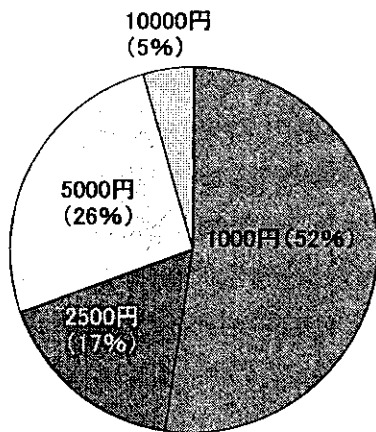
血液



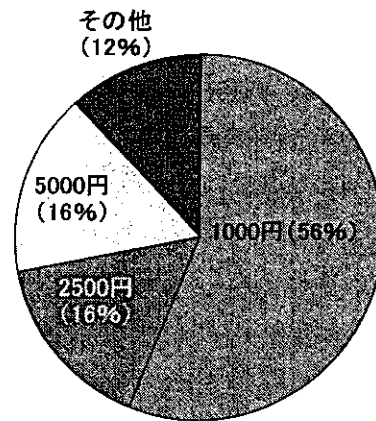
血清



母乳



食事



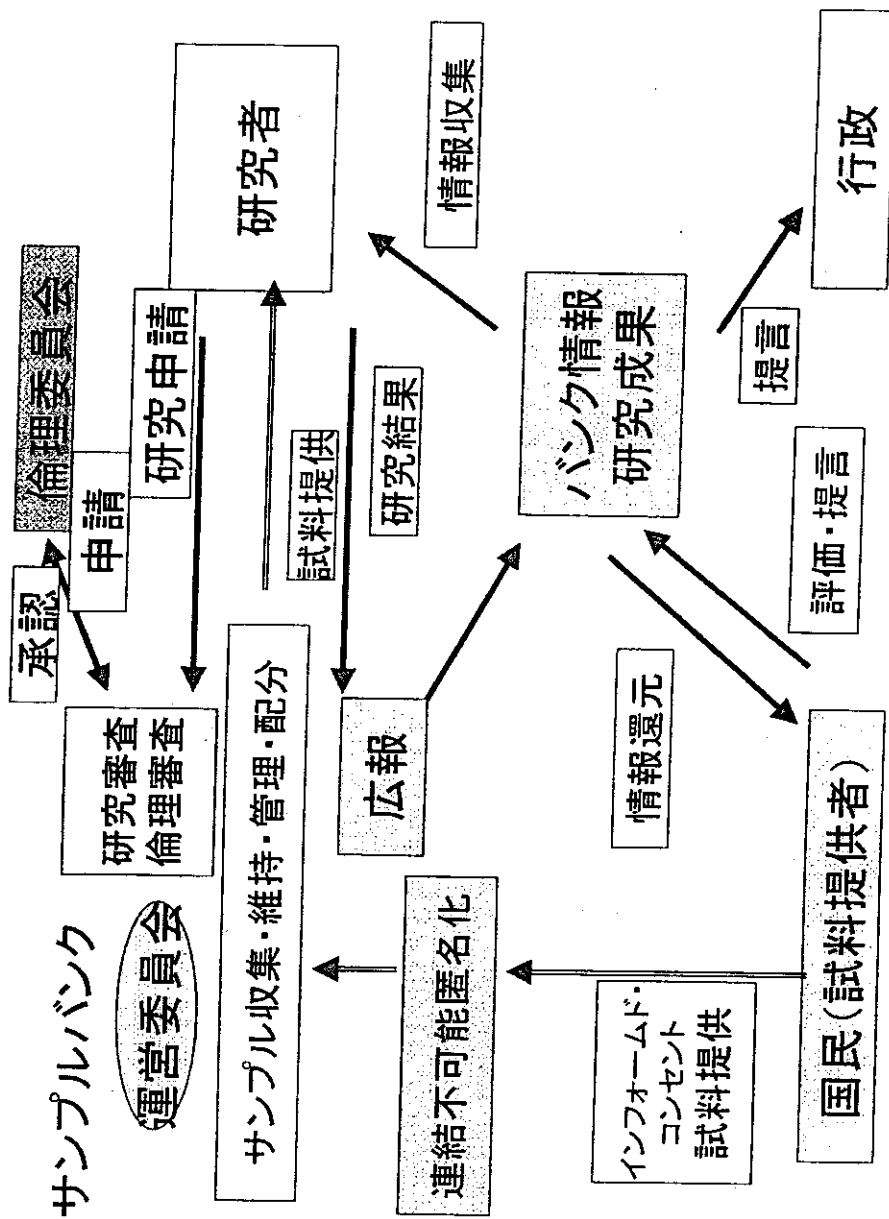


図-3

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 小泉 昭夫 京都大学大学院教授
分担研究者 佐藤俊哉 京都大学大学院教授

研究要旨：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。本研究では、既に我々が過去に蓄積した試料バンクを用いて、1970年代から問題となっているpolychlorinated biphenyls (PCBs)と近年急速な汚染の拡大が懸念されるpolybrominated diphenyl ethers (PBDEs)について1980年代以降のヒト曝露の長期にわたる変動を評価した。北海道、東北、関東、北陸、中国、四国、九州、沖縄の8地区において1977-1981年(1980年)と1994年-1997年(1995年)の2回にわたり同一地区で採取した血清を用いて評価した。各地域で5名の女性を選び、血清中のPCBsおよびPBDEsの測定を行った。その結果、PCBs [ng/g lipid 幾何平均(幾何標準偏差)]で1980年では、160.3(1.7)、1995年では147.9 (2.2)と大きな変動は無く、国際レベルで見ても低い値であった。

また PBDEs [ng/g lipid 幾何平均(幾何標準偏差)]では、1980年では、6地域で<1ng/g lipid であり、最大の地域では1.62(1.99)であった。1995年では、関東を除きすべての地域で増加した。特に中国地域では58倍もの増加が観測された。中国地域を除いた1995年の値は、汚染が未だ進行していない北欧諸国の値以下であった。以上からバンクを用いた経年変化の有用性が示されるとともに、PBDEsについては中国地域について監視を続ける必要があると結論された。

A. 研究目的

難分解性化学物質 (Persistent Organic Pollutants : POPs)による汚染は20世紀の後半から徐々に進行している。近年スウェーデンの研究者により母乳中のPolybrominated diphenyl ethers (PBDEs)が1970年代が1990年代の中期にかけての25年間で約60倍以上増加した(1)

と報告され、多くの人々の関心を集めた。

この報告は、POPsによる汚染を事前に予測したものとして注目され、経年変化を追跡することの重要性をあますことなく示唆した。

1990年代初頭から現在に至るまで、ドイツ、北欧諸国を中心として、難分解性化学物質の曝露を評価する目的で環境サン

プルバンクの試みがなされている。規模、制度、サンプルの多様性で、ドイツのサンプルバンク (<http://www.unweltbundesamt.de/unweltprobenbankdesBundes>)はぬきんでており POPs の長期曝露モニタリングには極めて有効と考えられる。

POPs の長期曝露評価のためには、生体試料からなるバンクが有用であると考えられる。しかし、POPs の曝露が、主たる曝露経路である食物については、食習慣など歴史的文化に関係が深いこと、POPs の生産活動は産業構造の影響を受けること、米国の5大湖周辺、わが国の瀬戸内海など自然環境地理的特性をうけることなどから、各国独自のサンプルバンクが必要と考えられる。

本研究課題の全体の目的はすでに我々が収集したサンプルを用いて、サンプルバンクの有用性を実証することである。そのため我々は、わが国の食生活および過去の産業活動、自然環境などの特性が曝露を決める要因であると考えられる、金属水銀およびメチル水銀、PCBs、PBDEs の3種類の化合物を選定し1980年代初頭から1990年代中期にかけての曝露評価を行った。このうち水銀およびメチル水銀については分担研究者の蜂谷が述べるのでここでは、PCBs と PBDEs について報告する。

PCBs および PBDEs 選定の理由は以下の研究による。

PCBs の曝露強度は、世界の各国で1970年代から1990年代後半にかけて、約40-50%の減少が認められた報告されている(2-4)。日本人における研究では、1972-1976年の経年追跡では、

一人当たり一日摂取量は10 μ g で変化が認められ無かったと報告されている(5)。大阪における成人の肝臓および脂肪組織における濃度は、1974-1989年の間に大きな変化は無いとしている(6)。PCBの主たる汚染源は食事であり魚類の摂取によると報告されている(7-8)。

PBDEs の曝露強度は、スウェーデンの報告をはじめ世界の多くの国でこの25年間に指数関数的に増加している(1、9)。米国の婦人はスウェーデンに比較し3-10倍脂肪組織および血清中濃度が高く生産活動による曝露の違いが示唆された。またわが国の研究者による脂肪組織を用いた検討では(10)、40倍の増加が認められた。さらに、1970年ではBDE-47が主たる異性体であったが、2000年には、BDE-153が主たる異性体となり汚染源の変化が示唆された(10)。PBDEs の汚染経路については現在も不明であるが食事を介する経路が考えられている。現在の世界の生産量はおよそ4万トンと考えられており主たる用途は消火剤である。

本分担研究の本年度の目的は、

生体試料バンクに貯蔵されている1980年代初頭から1990年代中期にかけて採取された血清を用いて、個人要因(BMIや年齢、居住地)を考慮し、PCBs と PBDEs の血清濃度の推移を評価することである。

B. 研究方法

生体試料サンプル:血清サンプルは、1979年から1981年および1994年から1996年の2度にわたり、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・姪良町、沖縄県・石垣市の女子の住民

から集められた。参加者の職業は、農業でありほぼ人生の大半をその土地で過ごし、その地域の食習慣をよく受け継いでいる人々である。参加者からは、採血時に同時に前日の食事1日分を蔭膳方式で採取を依頼した。蔭膳では、被験者が摂取したものと同じ分量の食事、飲み物、および菓子、果物を採取した。

血液は、採血後、24時間以内に血清分離を行い、蔭膳は食事内容を提出された献立表と比較し料理ごとに計量した。食事は、水分と混合され homogenate 化された。全量を計量し、そのうちの400gを採取し保存にまわした。

サンプルは、血清はガラス製の試験管(10ml) 食事は200mlの容器に保存された。これらは-20℃で保存された。

血清のコレステロールおよび中性脂肪：採血された血清の一部を用いて生化学検査を行った。生化学検査の項目の中には、コレステロール(TC) および中性脂肪(TG) 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) (1) 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 PCBs および PBDEs とともに脂肪当たりの重量で表記した。

PCBs および PBDEs の定量：PCBs 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 PBDEs 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 PBDEs 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。

倫理面への配慮

本プロジェクトへの参加は自発意志によるものであり、血清サンプルについては、採血時に本人の口頭での同意を得ている。また、その後、京都大学医の倫理委員会による審査を受け承認を受けたものである。

Table 1 Demographic features of the participants

	1980	Mid 1990s	P
N	120	120	
Age	43.3±10.4	52.0±9.4	<0.001
Height	151.8±5.8	151.8±5.2	ns
Weight	54.3±7.4	56.0±8.9	ns
BMI	23.5±2.8	24.3±3.8	ns
Fish consumption (g/day)			
GM (GSD)	78.2(3.0)	47.9(3.4)	<0.001
Upper 75% tile	147.9	100.0	

C. 研究結果

1980年初頭(以下1980と略)および1990年代中期の(以下1995と略)の参加者の属性をTable1に示した。

Table 2. Serum PCBs levels in 1980 and 1995

	1980	1995	T-test
No of participants	40	40	
Serum (ng/g lipid)			
GM (GSD)	160.3 (1.7)	147.9 (2.2)	ns
Upper 75% tile	244.9	207	
Range	54.7-413.5	42.4-1944.9	

Table 3. Associations among serum PCB levels and known determinants

	Age	BMI	LOG_FISH	Dietary fat	LOG_PCB
Age	1	0.221467	-0.07319	-0.33545277	0.101875681
BMI	0.221467	1	-0.16097	-0.23884315	-0.263144792
LOG_FISH	-0.07319	-0.16097	1	0.251605672	0.146756014
Dietary fat	-0.33545	-0.23884	0.251606	1	0.110417135
LOG_PCB	0.101876	-0.26314	0.146756	0.110417135	1

(1) PCBs

(1)・1. 血清濃度の変動に影響を与える諸要因：総 PCB 濃度 (ng/g lipid) の経年変化をみた。Table 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。次に、血清の PCB s の濃度に影響を与えることが報告されている要因との相関関係をみた (Table 3)。PCB 濃度と有意な相関を示すものとして BMI が認められた。BMI との相関は、負の相関であり体重の増加により血中の濃度が減少していた。BMI と血清中濃度との関係は、1995 年の集団では確認されないが、1980 年の集団でも確認された

($r = 0.49, p < 0.05$)。既に報告されているように、食事の魚介類の一日摂取量および一日脂肪摂取量と血清 PCB s との相関は認められなかった。

1980 年および 1995 年の値の変化が統計的に有意でないことから、年代をまとめて、地域ごとの差を見た (Table 4)。

Table に示す如く、血清の総 PCB s は北海道、関東地方で有意に低く、四国、中国、九州、北陸で高い。それ以外の地域は、これらの中間にある。

Figure 1. A change of PCB congener pattern

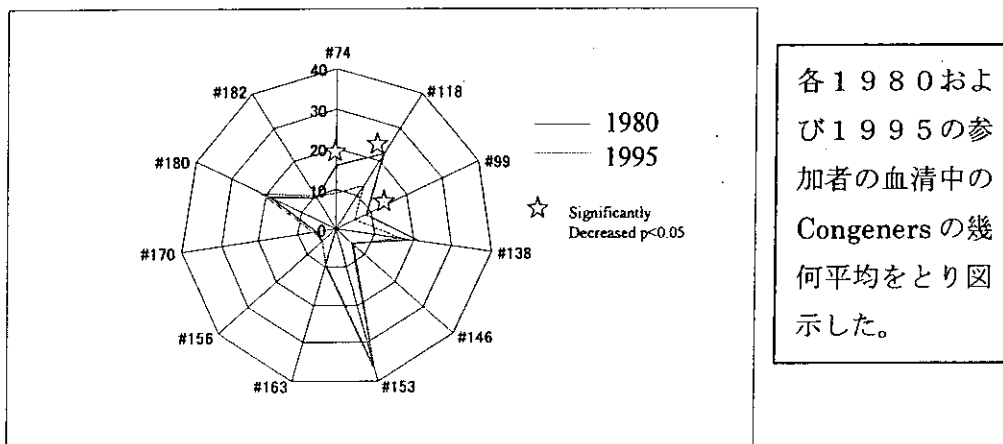


Table 4. Serum PCBs levels in inhabitants in various geographic areas.
PCBs (ng/g lipid)

	GM	GSD	ANOVA (P<0.05)
北海道	84.9	1.3	C
東北	125.0	1.6	ABC
関東	81.3	1.6	C
北陸	207.2	1.5	AB
中国	243.8	2.1	AB
四国	257.9	1.3	A
九州	205.6	1.4	AB
沖縄	118.3	1.4	BC
全グループ	152.3	1.8	

次に、各異性体の血中濃度の年代間変動を検討した。図1に示すように、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。

Table5に各異性体の濃度を示す。

(2) PBDEs

血清PBDEsの測定結果をTable6に示す。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。この地域では1995年調査において幾何平均値25.96、中央値41.36、最小値3.49、最大値159.61を記録した点である。急激に汚染が進行しているものと思われる。

年齢、BMI、魚の摂取量、脂肪の摂取量と総PBDEs濃度との関連を、1980年、1995年の2つの時代に分け検討した。順位相関を求めたところ、2つの時代においてどの要因も有意な相関は認められなかった。

D. 考察

1. PCBsの値の国際比較

今回我々が測定した値の国際的な比較比較的大規模で女性の血液を測定した値では、610±257(ng/g lipid) (1989) (11)また1996年から1997年にかけて採血された比較的大規模な値ではCongeners #118が大よそ50(ng/g lipid以下同様)、#138が110、#153が240、#156が19、#180が160であり我々の1995年の値とほぼ同じレベルであった(12)。

2. 血清PCBsの変動に与える要因群

血清PCBsの変動に与える要因として、既に性、年齢、BMI、出産・授乳履歴、魚類の摂取、脂肪成分の摂取が報告されているが、我々は、血清PCBsレベルに与える要因としてBMI、居住地域を有意な要因として見出した。BMIは、既報に反してよりBMIの低いものにPCBsレベルが高い傾向が認められた。さらに、居住地域では、瀬戸内沿岸を中心に高い傾向が認められこれらの地域での汚染が他の地域よりも高いと推定された。

3. Congener specific changes

また、1980年、1995年の間でPCBs総量には大きな変動は認められなかったが、3

つの Congeners #74, 118, 99 では、有意な減少が認められた。これら Congeners は、いずれも tetra, penta 異性体であり、塩素数が少ない。PCBs 異性体においては、塩素数およびその位置のより化学的安定性の規定要因であることが知られており(13)、環境中では、紫外線などの影響を受け脱塩素化反応を受け分解してゆくと考えられる。今回 1995 年のサンプルで確認された Congeners 特異的減少はおそらく環境中の PCBs 分解過程をあらわしているものと考えられる。

4. PBDEs の国際比較

Thosen et al (14)は、ノルウェーにおける報告では、1977年に採血されたプール血清の濃度は 0.44ng/g lipid その後の 1999年には 3.3ng/g lipid であった。本報告では PBDEs の congeners として、#47, #100, #99, #154, #153 を測定しており、#154 は

ごく微量であり、ほぼ我々の総 PBDEs に相当する。彼等の値と我々の 1980 年の値はよく一致し、1995 年の値は、彼等の値の約 50%程度である。一方米国の研究者は、#47のみを測定し 5-510 ng/g lipid の値を報告している(15)。また別の研究者は #47,99,100,153,154,183 を測定し 15-580 ng/g lipid を得ている(16)。この研究者の値においても #154,183 は無視できるほど少なくほぼ我々の総 PBDEs に相当する測定項目と言える。

以上から、わが国における値は、おおむね米国に比べ各段位低く、汚染が未だ進行していない北欧地域の値よりも更に低い値である。しかし、中国地方における値は近年急激に汚染が進行し、米国の値に近づいている。このことはわが国においては、地域ごとに異なる汚染源が存在し、ごく狭い地理的環境の中で急激に進行していること

Table 5. Congener specific changes between 1980 and 1995 studies
PCBs (ng/g lipid) in 1980 study (n=39)

PCB Congener	PCBs (ng/g lipid) in 1980 study (n=39)					PCBs (ng/g lipid) in 1995 study (n=40)					標準偏差	1980年と1995年の比較
	GM	GSD	Median	Min	Max	GM	GSD	Median	Min	Max		
#74	15.89	1.93	12.30	6.01	66.76	9.02	2.07	9.00	2.56	51.16	9.72	p=0.000484
#118	22.16	1.77	19.81	8.36	63.90	12.96	2.06	12.75	3.50	107.05	19.53	p=0.000506
#99	8.49	1.77	8.08	2.94	25.98	5.48	2.09	5.79	1.13	34.94	6.79	p=0.00425
#138	21.14	1.73	20.73	7.50	83.85	16.88	2.06	18.14	4.63	166.60	29.78	ns
#146	5.53	1.69	5.68	1.78	18.07	5.67	2.09	5.72	1.67	44.95	8.24	ns
#153	36.84	1.68	39.48	11.45	114.79	36.65	2.02	36.06	10.93	294.47	51.58	ns
#163	9.39	1.73	10.11	3.02	34.24	9.22	2.10	8.57	2.72	91.45	16.02	ns
#156	4.63	1.76	4.74	1.48	18.08	4.63	2.13	4.05	1.38	47.88	8.98	ns
#170	5.07	1.65	5.46	1.55	10.79	5.63	1.92	5.31	1.63	23.01	5.05	ns
#180	21.16	1.66	20.99	5.67	41.50	21.20	1.91	21.56	5.86	74.10	17.08	ns
#182	9.08	1.66	9.81	2.84	22.50	9.69	1.95	9.51	2.53	41.79	9.18	ns
Total	163.02	1.68	171.49	54.73	413.55	142.61	1.97	138.80	42.41	895.42	168.79	ns

Table 6. Total Serum PBDEs levels in 1980 and 1995

	総Serum PBDEs (ng/g lipid)							Median Ratio 1995/1980
	1980			1995				
	GM	GSD	Median	GM	GSD	Median		
北海道	0.91	1.45	1.12	2.80	2.26	1.95	1.7	
東北	0.20	1.72	0.26	0.97	1.56	1.01	3.9	
関東	1.62	1.99	1.38	1.66	1.47	1.38	1.0	
北陸	0.44	2.81	0.23	0.64	2.39	0.60	2.6	
中国	1.29	4.81	0.71	25.96	4.99	41.36	58.3	
四国	0.10	2.99	0.16	0.87	1.31	0.95	6.0	
九州	0.40	3.97	0.00	1.17	1.31	1.07	infinite	
沖縄	0.60	1.95	0.61	1.20	1.18	1.26	2.1	

を示唆している。

5. PBDEsの変動要因

既に報告されている年齢、BMI、魚の摂取量、脂肪摂取量は変動要因ではなく、地理的要因が重要な要因であった。全国で一律に汚染が進行している米国とは対照をなしている。

現在、PBDEsの汚染源は不明であり今後わが国においても中国地方を中心に監視を強め汚染源を見出す必要がある。

E. 結論

本研究では、経年変化を追う事の重要性を示すため、PCBsとPBDEsの2物質を選定しモニタリングを行った。その結果、PCBsでは、汚染は進行していないことを証明しえた。また、血清中のより塩素化の少ない異性体の濃度が特異的に減少しており、自然環境下での脱塩素化が進行している結果と考えられた。

一方PBDEsでは、中国地方を除き汚染は北欧地域より低く未だ汚染の急激な進行は認められない。しかし、中国地方では汚染は急激に進行しており現在の血清濃度は米国の一般住民の血清濃度に匹敵する。今後引き続き監視が必要と考えられると同時に汚染源の同定が急がれる。

文献

1) Meironyte D, Noren K, Bergman A (1999) Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Sweden human milk. A time related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health* 58, 329-341.

2) Shade G, Heinzon B (1998)

Organochlorine pesticides and polybrominated biphenyls in human milk of mothers living in Northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997, and factors that influence the level of contamination *Sci Total Environ* 1998, 15:31-39.

3) Craan AG, Haines DA (1998) Twenty-five years of surveillance for contaminants in human breast milk. *Arch Environ Contam Toxicol* 35,702-710.

4) Dallaive F, Dewailly E, Muckle G, Yotte PA. (2003) Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of inuit infants born in Nunavik (Quebec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ health Perspect* 111, 1660-1664.

5) Watanabe I, Yakushiji T, Kuwabara K, Yoshida S, Maeda K, Kashimoto T, Koyama K, Kunita N, (1979) Surveillance of the daily PCB intake from diet of Japanese women from 1972 through 1976 *Arch Environ Contam Toxicol* 8 67-75.

6) Sugiyama S, Tatsumi S, Noda H, Yamaguchi M, Furutani A, Yoshimura M (1995) Secular changes of PCB concentration accumulated in organs and tissues of Japanese from 1974 to 1989. *Jpn J Legal Med* 49, 466-471.

7) Kiviranta H, Vartiainen T, Tuomisto J (2002) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in fishermen in Finland. *Environ Health Perspect* 110, 355-361.

- 8) Tee PG, Sweeney AM, Symanski E, Gardiner JG, Gasior DM, Schantz SL (2003) A longitudinal examination of factors related to changes in serum polychlorinated biphenyl levels. *Environ Health Perspect* 111, 702-707.
- 9) Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J, Windham G, Rogers E, Zhao G, Bhatia R, Charles MJ. (2003) High body burdens of 2,2,4,4-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environ Health Perspect* 111, 1175-1179
- 10) Choi JW, Fujimukai S, Kitamura K, Hashimoto S, Ito H, Suzuki N, Sakai S, Morita M. (2003) Polybrominated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and diphenylethers in Japanese human adipose tissue. *Environ Sci Technol* 37, 817-821.
- 11) Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernet JT, Henderson LO, Needham LL (1989) Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 18, 495-500.
- 12) Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I. (2000) Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention* 9, 487-493
- 13) Mio X, Chu S, Xu X (1999) Degradation pathways of PCBs upon UV irradiation in hexane. 39, 1639-1650.
- 14) Thomsen C, Lundanes E, Becher G (2002) Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: A study on temporal trends and the role of age. *Environ Sci Technol* 36, 1414-1418.
- 15) Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J, Windham G, Rogers E, Zhao G, Bhatia R, Charles MJ (2003) High body burdens of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environ Health Perspect* 111, 1175-1179.
- 16) Mazdai A, Dodder NG, Abernathy MP, Hites RA, Bigsby RM. (2003) Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ Health Perspect* 111, 1249-1252.
- F. 健康危険情報
なし。
- G. 研究発表
- 1) Inoue K, Harada K, Yoshinaga T, Koizumi A. Establishment of the public sample bank to monitor a long-term trend of human exposure to persistent organic pollutants (Pops). Annual meeting of Society of Toxicology at Baltimore, 3/22-26/2004
- 2) Harada K, Inoue K, Yoshinaga T, Koizumi A. A long-term trend of serum levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in Japanese. Annual meeting of Society of Toxicology at Baltimore, 3/22-26/2004
- 3) Saito N, Harada K, Inoue K, Yoshinaga T, Koizumi A. Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate

concentrations in surface waters in
Japan. Annual meeting of Society of
Toxicology at Baltimore, 3/22-26/2004

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 蜂谷 紀之 国立水俣病総合研究センター室長

研究要旨：全国8ヶ所で採取した1980年頃と1995年頃の血液と食事サンプルについてメチル水銀を測定した。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。

A 研究目的

環境中の難分解性汚染物質(POPs)等のリスク評価・リスク管理において利用可能な長期的人体曝露評価のための生体試料および食餌試料バンクの創設に際して、これまで全国で収集されてきた試料についてメチル水銀濃度の定量を行う。これにより、わが国における過去のメチル水銀曝露量の推移を含む曝露量評価を行うとともに、その曝露規定因子について解析し、化学物質曝露量評価における本バンクの有用性を検証する。

B 研究方法

試料

メチル水銀の測定に用いた試料の提供者はすべて女性(80名)で、各人から同時に

採取した食餌試料と血液試料(全血)の両方を使用した。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、2年以上の間隔で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。これら採取地区および採取年ごとの対象者数を表1に示す。

メチル水銀の分析

生体試料の可溶化と脱脂

50mlのプラスチック製遠心管に1~2gの生体試料を精秤採取し、1mlの0.5%システインと2mlの5N NaOHを加え、湯煎にて70°Cで60分間時々攪拌しながら加熱した。

表1. 採取年別対象者数

採取場所	1979	1980	1981	1994	1995	1996	1997	総計
愛媛			5			5		10
沖縄			5		5			10
宮城		5					5	10
群馬		5			5			10
鹿児島			5		5			10
石川	5				5			10
島根		5		5				10
北海道			5		5			10
総計	5	15	20	5	25	5	5	80

表2 採取地域・採取年別の平均年齢と地域内の平均年齢差

採取場所	1979	1980	1981	1994	1995	1996	1997	総計	年齢差
愛媛			44.4			57.0		50.7	12.6
沖縄			41.2		48.4			44.8	7.2
宮城		49.8					63.4	56.6	13.6
群馬		47.2			43.2			45.2	-4.0
鹿児島			45.4		57.6			51.5	12.2
石川	34.4				46.2			40.3	11.8
島根		49.2		48.6				48.9	-0.6
北海道			42.8		52.2			47.5	9.4

表3 地域ごとの年齢階級別分布

採取場所	AGECLASS					総計
	20	30	40	50	60	
愛媛	1	1	1	5	2	10
沖縄	1	2	4	2	1	10
宮城			2	4	4	10
群馬		2	6	2		10
鹿児島		1	3	4	2	10
石川	1	5	2	2		10
島根			3	7		10
北海道		3	2	4	1	10
総計	3	14	23	30	10	80

表 4 年齢別食餌試料中平均メチル水銀濃度 (ppb)

採取場所	AGECLASS					総計
	20	30	40	50	60	
愛媛	2.67	2.40	2.98	2.48	2.85	2.62
沖縄	1.07	0.44	10.95	1.35	1.33	4.98
宮城			8.57	21.02	10.98	14.51
群馬		48.69	2.19	5.49		12.15
鹿児島		2.24	1.70	3.33	2.52	2.57
石川	1.57	3.85	3.03	3.75		3.44
島根			1.87	2.66		2.43
北海道		1.59	4.36	3.13	1.07	2.71
総計	1.77	9.07	4.46	5.40	5.70	5.67

表 5 年齢別メチル水銀平均一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

採取場所	AGECLASS					総計
	20	30	40	50	60	
愛媛	6.88	6.53	9.13	6.11	7.33	6.78
沖縄	2.24	0.84	26.19	3.35	2.28	11.77
宮城			21.48	71.28	25.31	42.94
群馬		107.81	5.39	14.16		27.63
鹿児島		6.97	4.09	8.63	7.06	6.79
石川	2.65	8.81	8.50	6.75		7.72
島根			6.90	5.37		5.83
北海道		3.64	6.92	6.49	2.16	5.29
総計	3.92	20.41	11.00	15.41	13.45	14.34

冷却後これに純水を加えて一定量(10.0ml)にし、20mlのクロロホルムを加え、10分間振盪し10分間遠心し、下層のクロロホルムを吸引除去した。次に20mlのヘキサンを加え、10分間振盪し10分間遠心して上部のヘキサンを除去して、残った水溶液でメチル水銀を分析した。

メチル水銀の測定

血液や食事試料の可溶化脱脂処理液の1.0ml又は2.0mlを15mlプラスチックチ

ューブに移した。これをハロゲン酸酸性にする為に3.0mlの4N HBrを加え、メチル水銀遊離剤としての2M CuCl_2 を0.5mlを加え、更にトルエンの6.0mlを加えて振盪(10分間)遠心(10分間)し、トルエンの4.0mlを別のプラスチックチューブに分取した。これにシステイン-アセテート(0.5% Cysteine-HCl-1.2% CH_3COONa)溶液の1.0mlを加え、振盪(10分間)遠心(10分間)し、上層のトルエンを除去した。

残ったシスチン-アセテート溶液を用いて加熱気化原子吸光法によりメチル水銀を測定した。検量線は、メチル水銀の標準品によりシスチン溶液調整し、試料と同様に酸度や溶液量を調整し、抽出分離しメチル水銀を測定して作成された。この方法は、日本国のメチル水銀分析の公定法（旧厚生省）の一部を修正し適用したものである。

本報告書においては、メチル水銀量は慣例にしたがって水銀量で表す。

倫理

本研究の遂行にあたっては、国立水俣病総合研究センター研究倫理安全委員会の承認を受けた。

表6 年齢別メチル水銀体重あたり平均一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

採取場所	AGECLASS					総計
	20	30	40	50	60	
愛媛	0.121	0.121	0.147	0.111	0.130	0.121
沖縄	0.042	0.016	0.440	0.059	0.049	0.200
宮城			0.383	1.416	0.452	0.824
群馬		1.936	0.094	0.255		0.494
鹿児島		0.111	0.074	0.167	0.128	0.126
石川	0.048	0.167	0.152	0.110		0.141
島根			0.128	0.102		0.110
北海道		0.071	0.135	0.104	0.046	0.094
総計	0.070	0.370	0.192	0.296	0.242	0.264

表7 年齢別メチル水銀摂取量の厚生労働省基準値に対する割合(%)

採取場所	AGECLASS					総計
	20	30	40	50	60	
愛媛	28.3	26.9	37.6	25.2	30.2	27.9
沖縄	9.2	3.4	107.9	13.8	9.4	48.4
宮城			88.5	293.5	104.2	176.8
群馬		443.9	22.2	58.3		113.8
鹿児島		28.7	16.9	35.6	29.1	28.0
石川	10.9	36.3	35.0	27.8		31.8
島根			28.4	22.1		24.0
北海道		15.0	28.5	26.7	8.9	21.8
総計	16.1	84.0	45.3	63.4	55.4	59.1