

厚生労働科学研究研究費補助金

化学物質リスク研究事業

内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児、成人の汚染実態および暴露に関する調査研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 健人

平成 17 年（2005 年）4 月 1 日

目 次

I. 総括研究報告	
内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児、成人の 汚染実態および暴露に関する調査研究	1
山田健人	
II. 分担研究報告	
1. ヒト血液中の内分泌攪乱物質の濃度と職業・生活習慣・食生活について	6
渡辺 昌	
2. 内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児、成人の 汚染実態および暴露に関する調査研究	10
飯田隆雄	
3. ヒト組織中に残留するダイオキシン類等有機汚染物質	14
田辺信介	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	26
IV. 研究成果の刊行物・別冊	27

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

内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児、成人の汚染実態および暴露に関する調査研究

主任研究者 山田健人（慶應義塾大学医学部病理学教室 専任講師）

研究要旨 日本人の各臓器における内分泌かく乱物質の暴露状況を把握し、特定の疾患や病態と蓄積の相関関係を得るための基礎データとすることを目的とし、インフォームドコンセントのもとに、剖検症例の主要臓器、血液、胆汁を採取し、内分泌攪乱物質（PCB、ダイオキシン類、有機塩素系化合物）を測定した。これまでにのべ 108 例の測定が終了し、同一症例における血液、肝、胆汁中の濃度の測定から、血液と胆汁での濃度がよく相関すること、肝では脂肪重量あたりの濃度が血液、胆汁よりも高いこと、が明らかとなった。また異性体により胆汁からの排泄に差異が認められた。腎臓、膵臓、脾臓では、それぞれ 138, 163, 113 pg/g 脂肪(平均値 TEQ)の蓄積が認められ、同族体ごとの蓄積パターンは他の臓器と同様であった。中枢神経および乳腺中のダイオキシン類は、中枢神経では肝より低いレベル、乳腺では脂肪組織と同レベルで蓄積していた。また平成 15 年度から臭素系ダイオキシン（PBDE, polybrominated diphenyl ether）について測定を開始し、血液、胆汁での濃度を明らかにした。PBDE 異性体のうち、2,2',4,4'-tetraBDE(#47), 2,2',4,4',5,5'-hexaBDE(#153), の濃度が高く全体の 70%を占めた。また血液と胆汁の濃度の相関および血液と肝での濃度に相関が認められ、ダイオキシン類と同様に PBDE も胆汁からの排泄のあることが明らかとなった。一方、少量の組織からの抽出の簡便化・迅速化を目的に、新たなダイオキシン類の迅速な抽出方法を検討し、様々な臓器において至適化を行った。また東京近郊在住の人における蓄積状況と比較する目的で、愛媛在住の人についてその剖検例の肝臓および脂肪組織（10 症例）を測定した。TEQ 濃度は、東京近郊在住の人と同等であったが、異性体別でみると 1,2,3,6,7,8-H6CDD の濃度が高かった。なお、この結果は愛媛県での母乳調査と同様の傾向であった。

分担研究者

渡辺 昌 東京農業大学応用生物科学部 教授

飯田隆雄 福岡県保健環境研究所 保健科学部長

田辺 信介 愛媛大学沿岸環境科学研究センター 教授

A 研究目的

内分泌かく乱物質は、農薬やプラスチック、PCB等の生産過程や廃棄物の処理過程等で発生すると考えられているが、人体において、その影響がどの程度起こりえているのかを評価することが必要不可欠である。本研究は、1) 成人および小児の各種臓器の暴露状況を把握し、2) 特定の疾患や病態と蓄積の相関関係を得るための基礎データとする、ことを目的としたものである。さらに我が国におけるバックグラウンド値を明らかにすることによって、人体影響データを比較するためのデータベースが構築される。また脂肪組織、肝、血液、胆汁の測定結果から、内分泌かく乱物質の代謝経路についても研究・考察した。また平成15年度は、多くの症例を迅速に分析しうる方法の確立が急務であることから、特に臓器・組織からの抽出の簡便化・迅速化を図るため、既に環境試料で使用実績のある高速溶媒抽出(ASE)法による様々な臓器からの脂肪およびダイオキシン類の迅速な抽出方法を検討し、至適化した。測定する臓器は、これまでの肝臓、血液、胆汁、脂肪組織とともに腎臓、膵臓、脾臓、中枢神経(大脳)、乳腺、副腎について測定を始めた。近年、臭素系難燃剤を含む廃棄物の焼却に伴って、ダイオキシン類と同様な生体作用と毒性をもつ臭素系ダイオキシン類が発生していることが明らかにされ、その人体汚染が注目されている。そこで、これらの剖検例における polybrominated diphenyl ether (PBDE)の測定法の開発を試み、脂肪組織、血液、肝臓、胆汁中の濃度を測定、異性体ごとに比較した。

一方、現在、ファイリングが進行中の臓器・組織は東京近郊在住患者の剖検症例であることから、食習慣の異なる魚類の摂取量が多い地方との比較を進める目的で、愛媛県に着目し、愛媛大学医学部の協力を得て、同地における病理解剖症例における肝臓・脂肪組織での内分泌かく乱物質の測定を行った。

B 研究方法

方法：1) 剖検症例の主要臓器(項部脂肪組織(褐色脂肪に相当)、腋窩脂肪組織、腸間膜脂肪組織、腹壁脂肪組織、下垂体、脳(開頭症例のみ)、肝、脾、腎、膵、胃粘膜、上行結腸粘膜、乳腺、骨髄)、血液、胆汁を採取した。2) 臓器・組織に含有される内分泌かく乱物質(PCB, HCB, コプラナおよびモノオルト PCB、ダイオキシン類、ブチル化スズ化合物、HCH, DDT、TCP、重金属、微量元素)を測定し、標準的なバックグラウンド暴露値を年齢、階級、性別に得た。測定は、脂質抽出、クリーンアップ後、高分解能ガスクロマトグラフ、二重収束型質量分析計あるいはGCMSで行った。また迅速なASE法の検討のためには、アセトン：ヘキサン比を(1:2)、(1:1)及び(2:1)にて100℃、1500psiで抽出後、さらに150℃、2000psi、アセトン・ヘキサン(1:3)で抽出した。愛媛大学でのヒト肝臓試料は、2002-4年に愛媛大学医学部附属病院での病理解剖によって得られ、分析時まで-80℃で保存したものである。愛媛大学では、ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDD)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)、ポリ塩化ビフェニール(PCB)、DDT及びその代謝物(DDT)、

クロルダン及びその類縁化合物(CHL)、ヘキサクロシクロヘキサンの α 、 β 、 γ 異性体(HCH)、ヘキサクロベンゼン(HCB)などの化学物質を分析対象とした。これら化学物質の分析では PCDD/DF とコプラナ PCBs (ダイオキシン類) の定性・定量は高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計(HRGC-HRMS)で、PCBと有機塩素系農薬(DDTs, CHLs, HCHs, HCB)の定量は電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ(GC-ECD)によった。ダイオキシン類の毒性等量(TEQs)の算出には、WHO が設定したヒト/哺乳動物の毒性等価係数(TEF)を用いた。また少量のヒト組織から内分泌攪乱物質を測定するために高速溶媒抽出器、大量注入装置、ミニチュア化カラムクリーンアップ系を用いた微量抽出分析法を用いた。

(倫理面への配慮) 剖検にあたって研究対象者に対する人権擁護上の配慮および研究方法による研究対象者に対する利益・不利益等の説明を遺族に対して行い、インフォームドコンセントを得て、遺族の同意の署名を剖検承諾書へ記入していただいた。愛媛大学での分析に供した試料についても、愛媛大学医学部付属病院臨床研究倫理委員会承認下に、家族のインフォームドコンセントを得ている。

C 研究結果

これまで保存試料が少ないため分析が困難であった試料についてダイオキシン類の濃度分布を明らかにするため、0.5g 以下の少量の生体試料からダイオキシン類を正確に測定する方法を検討した。すなわち、高速溶媒抽出器、大量注入装置、ミニチュア化カラムクリ

ンアップ系等からなる血液 5g からダイオキシン類を定量する方法を 0.5g 以下の少量の生体臓器試料に応用し良好な結果を得た。

同一症例における血液、肝、胆汁中のダイオキシン類濃度の測定から、血液と胆汁中の濃度がよく相関し、肝では脂肪重量あたりの濃度が血液、胆汁よりも高いことを報告してきたが、平成 16 年度に測定し、増加した症例においても蓄積レベル、ダイオキシンの異性体種類別濃度に相違はなかった。胆汁からの排泄量においても異性体による差異がこれまでと同様に認められた。また農薬を含む有機塩素化合物では、脂肪組織中の残留パターンは、DDTs>PCBs>HCHs>CHLs>HCB>TCPMe>TCPMOH の順であった。TCP の胆汁からの排泄傾向もこれまで同様であった。新たに測定された臓器では、中枢神経(大脳)での蓄積が低く、いずれの症例でも肝臓の 1/4-10 程度であり、骨髄での蓄積は、脂肪組織と同等あるいはそれ以上であった。

一般住民 120 名の血中ダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+PCBs)濃度は、平均値 $28.9 \pm 13.3 \text{pg-TEQ/g lipid}$ であった。体内負荷量を示す Body-burden は $8.2 \pm 4.5 \text{ng-TEQ/kg 体重}$ であった。職業では農業従事者で高く、農薬使用歴との有意な相関関係があった。このように PCB や一部の農薬の体内蓄積量が、ダイオキシン類より数桁多く、PCB 自体の直接的な人体への毒性だけでなく、ダイオキシン類等他の内分泌かく乱物質の人体への複合的な毒性を考える必要性がいまだに存在すると考えられた。さらに国際比較の結果、日本人の PCB 濃度は途上国の一般人より

明らかに高く、先進国の中でも高いレベルにあることが判明した。年齢とダイオキシン・PCB・有機塩素化合物の蓄積に相関があるかどうか検討したところ、年齢に伴ってダイオキシン・PCBの蓄積が増加することが明らかとなったが、性差は認められなかった。東京近郊在住の人における蓄積状況と比較する目的で、愛媛在住の人についてその剖検例の肝臓・脂肪組織（10症例）を測定した。その結果、愛媛県在住の人におけるダイオキシン類の残留濃度に大きな差は認められなかったが、肝臓・脂肪組織中 PCDD/DFs 組成を、これまでの東京在住の人の結果と比較したところ、愛媛県の試料で高い割合の 1,2,3,6,7,8-H₆CDD の残留がみられた。ダイオキシン類を除く化学物質では、HCH および DDT が東京在住者と比べて、愛媛県在住者の肝・脂肪組織で高く、次いで PCBs、CHLs、HCB の順であった。また 1 症例（49 歳男性）においては、肝臓中 HCH 濃度は、東京在住者のデータの最大値を超えていた。最後に本研究過程で、膵癌および悪性リンパ腫で平均値の数倍～10 倍以上の内分泌攪乱物質蓄積例がそれぞれ 1 例見いだされた。特にダイオキシン類の高濃度暴露が明らかとなった膵癌症例（59 歳、男性、腺扁平上皮癌）について、H-ras、K-ras 変異を検索した結果、K-ras において、コドン 12,61 に新たな変異を見出した。一方、悪性リンパ腫においては、K-ras に変異はなかった。ところが、膵癌症例 7 例について各臓器での蓄積濃度を測定し、非癌患者測定結果と比較したところ、年齢・性をマッチさせた場合においても、有意な差は見出されな

った。

D 考察

同一剖検症例における各種の臓器での内分泌かく乱物質の蓄積機状況を明らかにすることで、それぞれの化学物質の臓器別の蓄積傾向が明らかになる。この臓器による蓄積傾向の相違が明らかになることで、特定の臓器・組織の機能と蓄積化学物質との関連や疾患との相関を探索することが可能であり、今後の課題としたい。さらに加齢との相関が明らかであるダイオキシン類や一部の塩素系農薬がある一方、加齢と相関しない化学物質もあり、ヒトにおける代謝経路の解明が必要である。本研究では、血液、肝、胆汁における測定から、化学物質（ダイオキシン類、PCB類、TCP類）の腸肝循環を介した代謝経路の一端が明らかになっており、他の化学物質についても解析しようとする。本研究により難燃剤から発生すると考えられている PBDE のヒトでの蓄積は PCB に匹敵する可能性が示された。しかし PBDE の毒性については、いまだに不明であり、Toxicity Equivalent Factor も数 1、000 分の 1 から数万分の 1 に設定されている。最近はこの PBDE の人体での蓄積が増加してきているとの報告もあり、今後、年齢や疾患との相関を明らかにして必要があると考えられた。日本における内分泌かく乱物質の蓄積状況を地域別に評価する試みは、母乳、血液で行われてきている。その中で、母乳では高い蓄積が見られた愛媛県在住者であるが、その病理解剖症例での蓄積調査の結果は、これまで明らかになってきた東京都在住者での

蓄積状況と比較して有意な差は認めなかった。最後に、バックグラウンドとは言えない濃度のダイオキシン類、PCB、有機塩素系化合物、有機スズ化合物の蓄積を認めた悪性腫瘍症例が見いだされ、新たな癌遺伝子K-Rasの点突然変異を発見したことは、内分泌攪乱物質が関与する悪性腫瘍の存在の可能性を十分に考慮させるものであるが、一方、肺癌7症例での検討では、非癌患者との比較において肺癌患者で有意な蓄積上昇が認められなかったことは、肺癌患者の場合、職業や生活習慣・環境などの要因をより詳細にする必要があると思われた。

E 結論

日本人における内分泌攪乱物質暴露状況を明らかにした。東京近郊あるいは愛媛県在住の患者の、いずれにおいても一定の内分泌攪乱物質の暴露が認められたが、いずれも濃度的にはただちに危険といえる量ではなかった。しかし、多種類の化学物質の複合的な影響を推測すると、日本人における化学物質の暴露実態調査は、今後とも継続する必要があると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1) Minh TB, Watanabe M, Kajiwara N, Iwata H, Takahashi S, Subramanian A, Tanabe S, Watanabe S, Yamada T, Hata J Human blood

monitoring program in Japan: contamination and bioaccumulation of persistent organochlorines in Japanese humans. Archives of Environmental Contamination and Toxicology (in press)

2) Iida T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Matsueda T, Watanabe S, Yamada T Concentration and distribution of dioxins and related compounds in human tissues. Chemosphere (submitted)

3) 渡辺 昌 ダイオキシン類の暴露と健康影響、J Epidemiol 15 (Suppl), 2005

4) 国末達也, 染矢雅之, 渡部真文, 豊田卓枝, 黒田優子, 長山淳哉, 田辺信介. 残留性有機汚染物質 (POPs) による愛媛県在住初産婦の母乳汚染. 環境科学会誌. 17: 37-48, 2004

2. 学会発表

Concentration and Distribution of Dioxins and Related Compounds in Various Organs. Iida T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Matsueda T, Watanabe S, Yamada T: DIOXIN 04 (Berlin), 2004

H 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究 分担研究報告書

ヒト血液中の内分泌攪乱物質の濃度と職業・生活習慣・食生活について

分担研究者 渡辺 昌 (東京農業大学応用生物科学部 教授)

研究協力者 平井哲也 (東京農業大学応用生物科学部)

研究要旨 ダイオキシン類の人への暴露源は9割以上が食品からと言われている。一般住民120名の血中ダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+PCBs)濃度は、平均値 28.9 ± 13.3 pg-TEQ/g lipidであった。体内負荷量を示すBody-burdenは 8.2 ± 4.5 ng-TEQ/kg体重であった。職業では農業が高めで農薬使用歴を関係があった。食事との関係ではPCDDは、穀類・植物性油脂卵類で有意に負の相関がみられた。またPCDFはいも類・緑黄色野菜、きのこ類・海藻類・乳類と正の相関がみられた。PCBでは魚介類との間に正の相関がみられた。今回食事コントロールの悪かった者に少なかった緑黄色野菜や海草類などは、ダイオキシン類のスカーベンジャー効果があり、バランスのとれた食生活の必要性が確認できた。

A. 研究目的

政府は1999年(平成11年)3月30日に開催されたダイオキシン対策関係閣僚会議において、「ダイオキシン対策推進基本指針」を策定(同9月28日改定)し、この基本指針に基づき、基本指針策定後4年以内に、ダイオキシン類の排出総量を平成9年に比べて「約9割削減」することとした。同7月には「ダイオキシン類対策特別措置法」が成立し、翌年1月15日から運用されている。この結果、ダイオキシン類排出量は着実に減少し、大気や水質のダイオキシン類濃度はほぼ全国的に環境基準を達成、平成13年度の調査では 1.63 pg-TEQ/kg/dayであり、耐用一日摂取量(TDI)を下回るなど、ダイオキシン類汚染の改善が進んでいる。ダイオキシン類は体内に入ると長期間滞留する。日本人の臭素化ダイオキシン

も含めたダイオキシン類の測定をおこなってきたが、今年度は食生活に重点をおいた生活習慣との関係を研究した。

B. 研究方法

厚生労働省多目的コホート地域の男女同数の50歳代、60歳代の120名を対象とし、書面によるインフォームドコンセントを得て以下の調査をおこなった。

調査内容は、身長・体重・体脂肪・血圧の身体測定、採血による一般血液・生化学検査、ダイオキシン類濃度測定、生活習慣や食習慣を記したアンケートである。対象者には健康調査、食習慣アンケートの記入と、約60mlの血液を提供してもらい、アンケートの集計結果および血中ダイオキシン類濃度を測定し、暴露の原因を推定した。Dioxin(PCDDs)7種、

Furan (PCDFs) 10種及びPCB (Co-PCBs) 12種、計29種を集計した。ダイオキシン類濃度は大塚製薬(株)大塚アッセイ研究所に、生体指標測定は三菱化学BCLとSRLに測定を依頼した。

C. 結果

対象者の血中ダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+PCBs)濃度は、平均値 28.9 ± 13.3 pg-TEQ/g lipidであった。血中ダイオキシン類濃度と体脂肪率をかけた値で体内負荷量を示すBody-burdenの平均値は、 8.2 ± 4.5 ng-TEQ/kg b. wt. であった。さらに男女別にみると、男性のTotal-Dioxinsの平均値は、 30.0 pg-TEQ/g lipid。女性のTotal-Dioxinsの平均値は、 27.6 pg-TEQ/g lipidであった。男女の平均値は、男性の方が高値を示した。男性のBody-burdenの平均値は、 7.6 ng-TEQ/kg b. wt.、女性のBody-burdenの平均値は、 9.0 ng-TEQ/kg b. wt. であった。男女の平均値は、女性の方が高値を示した。

職業を複数回答してもらった結果、農業22人、林業2人、漁業2人、勤務49人、自営13人、専門職15人、主婦17人、無職6人、その他11人であった。現在農業をしていると答えた人は42.7% (n=50)、していないと答えた人は57.3% (n=67)であった。また農業をしている人のうち、除草剤を使用していると答えた人は26人、殺菌剤を使用していると答えた人は28人、殺虫剤を使用していると答えた人は23人であった。現在農業をしている人のTotalの平均値は 29.2 ± 12.6 pg-TEQ/g lipid、していない人では 28.7 ± 13.8 pg-TEQ/g lipidであった。除草剤を使用している人のTotalの平均値は 31.0 ± 11.7 pg-TEQ/g lipid、使用していない人では 27.5 ± 13.5 pg-TEQ/g lipidであった。殺菌剤を使用している人は 34.2 ± 10.6 pg-TEQ/g lipid、使用していない人では

25.3 ± 12.8 pg-TEQ/g lipidであった。殺虫剤を使用している人は 31.3 ± 11.1 pg-TEQ/g lipid、使用していない人では 26.7 ± 14.0 pg-TEQ/g lipidであった。薬を使用しているの方が、すべてTotalの平均値は高かった。

喫煙状況は、吸ったことのない人が56.9% (n=66)、吸ったことがあるが現在止めている人は22.4% (n=26)、現在吸っている人が20.7% (n=24)であった。(図3-5)女性で現在吸っている人はいなく、過去に喫煙があった人は、一人だけであった。現在喫煙習慣のある人のBrinkman係数は平均値 936.5 ± 428.9 、中央値830、最小値320、最大値1980であった (n=24)。現在喫煙を止めている人のBrinkman係数は平均値 605 ± 677.1 、中央値360、最小値15、最大値2560であった (n=26)。現在喫煙している人のTotalの平均値は 10.8 ± 4.9 pg-TEQ/g lipid、止めている人は 18.0 ± 9.4 pg-TEQ/g lipid、吸ったことのない人は 13.9 ± 8.3 pg-TEQ/g lipidであった。喫煙習慣と血中ダイオキシン類濃度では、有意な正の相関がみられなかった。

子供の頃の受動喫煙と血中ダイオキシン類濃度の相関をみたところ、Mono-orthoPCBsにおいて5%水準(CC=0.214)で有意な正の相関がみられ、子供の頃に受動喫煙があった人ほど前述の濃度が高かった。

飲酒状況は、飲む人が59.5% (n=69)、止めた人が4.3% (n=5)、飲まない人が36.2% (n=42)であった。飲酒頻度は、月に1~3日が8.6% (n=10)、週に1~2日が10.3% (n=12)、週に3~4日が17.2% (n=20)、殆ど毎日が26.7% (n=31)、回答不要が36.2% (n=42)、無回答が0.9% (n=1)であった。酒を飲む人のTotalの平均値は 30.3 ± 14.0 pg-TEQ/g lipid、止めた人では 40.2 ± 17.6 pg-

TEQ/g lipid、飲まない人では、 25.3 ± 10.6 pg-TEQ/g lipidであった。

居住地域別に血中ダイオキシン類濃度を出したところ、Totalの平均値は、農村 29.7 ± 13.9 pg-TEQ/g lipid、住宅地 29.5 ± 13.3 pg-TEQ/g lipid、商業地 27.0 ± 10.6 pg-TEQ/g lipid、その他 21.0 ± 9.8 pg-TEQ/g lipid、工業地と答えた一人は 50.0 pg-TEQ/g lipidであった。

大気汚染があったと答えた人のTotalの平均値は 30.3 ± 10.1 pg-TEQ/g lipid、なかった人では、 28.2 ± 13.5 pg-TEQ/g lipidであった。大気汚染の有無で血中ダイオキシン類濃度と相関をみたが、有意な相関はみられなかった。また、近くの焼却場の有無で血中ダイオキシン類濃度と相関をみたところ、PCDDs、PCDFs、Total-Dioxins、Body-burdenにおいて1%水準(CC=0.246, 0.239, 0.233, 0.259)、PCBsにおいて5%水準(CC=0.230)で有意な正の相関がみられた。

食品摂取との関係

今回対象者の食品群摂取量を平成13年度全国平均摂取量(50~69歳)で比べてみたところ、いも類 43.3 ± 41.1 g(中央値67.2g)、緑黄色野菜類 81.6 ± 52.6 g(中央値112.0g)、卵類 29.0 ± 20.0 g(中央値39.2g)であった。

食生活とダイオキシン類の関係を見るにあたり、各食品群の摂取量に平成15年度水産庁及び、平成13年度厚生科学研究所で調査された各食品中のtotal-dioxin濃度を乗じて、今回の調査で摂取された食品群からのtotal-dioxin類量を算出した。総摂取量に占める各食品群の摂取割合は、魚介類からの摂取量が最も多く、以下、乳類・卵類の順に高かった。

各食品群の摂取量とダイオキシン類濃度(PCDD・PCDF・PCB・Bodyburdenの実測値)との

Speaman相関(両側)をみた。PCDDは、穀類・植物性油脂の間に5%水準(CC=-0.199, -0.200)卵類で1%水準(-0.245)で負の相関がみられた。またPCDFは、きのこ類・海藻類・乳類の間に5%水準(CC=0.210, 0.229, 0.189)、いも類・緑黄色野菜で1%水準(CC=0.267, 0.279)で正の相関がみられた。PCBでは、菓子類の間に5%水準(CC=-0.209)で負の相関が、魚介類との間に5%水準(CC=0.207)で正の相関がみられた。Bodyburdenは緑黄色野菜・海藻類の間に5%水準(CC=0.200, 0.226)で正の相関がみられた。

各栄養素摂取量とダイオキシン類濃度(PCDD・PCDF・PCB・Bodyburdenの実測値)とのSperman相関(両側)をみた。まず男性について、PCDDではレチノールの間に5%水準(CC=-0.285)で負の相関がみられた。PCDFでは、ビタミンDの間に5%水準(CC=0.304)で正の相関がみられた。

PCBは、アルコール・ビタミンDとの間に5%水準(CC=0.279, 0.273)で正の相関がみられた。Bodyburdenには特に相関がみられなかった。

一方女性については、PCDDでは、エネルギー・鉄・多価不飽和脂肪酸・n-6系多価不飽和脂肪酸・水溶性、不溶性食物繊維との間に5%水準(CC=-0.298, -0.280, -0.321-0.305, -0.234, -0.295)で負の相関がみられた。PCDFでは摂取重量・カルシウム・ビタミンA,B1・総食物繊維・リンとの間に5%水準(CC=0.294, 0.297, 0.334, 0.349, 0.256, 0.288)、ビタミンB2の間に1%水準(CC=0.363)で正の相関がみられた。BodyburdenはビタミンB2の間に5%水準(CC=0.291)、ビタミンA1の間に1%水準(CC=0.367)で正の相関がみられた。PCBでは有意な相関はみられなかった。

D. 考察

ダイオキシン類の人への暴露源は9割以上が食品からと言われているが、今回も同様な結果が見られた。特に魚介類の摂取割合が最も多く、どれも8割異常であった。魚介類の中では、魚からの摂取が9割以上を占めており、中でもサバやあじなどの青身魚が最も多く食べられていた。

したがって、ダイオキシン摂取量も青身魚由来が最も多く、全体の43～65%を占めていた。食品群においては、PCDFといも類・緑黄色野菜・きのこ・海藻・乳類が、PCBと魚介類が、Bodyburdenと緑黄色野菜・きのこ類が、正の相関を示した。一方、穀物・菓子類・植物性油脂・卵類で負の相関がみられた。

食物繊維は、ダイオキシン類を吸着させ、便として体外に排出する働きがある。また、穀物や緑黄色野菜、海藻類、種実、豆類に多く含まれているビタミン・ミネラルや、特に今回食事コントロールの悪かった者に少なかった、緑黄色野菜や海藻類などは、スカベンジャー効果がある。偏った食品からでなく、多くの食品からバランスよく摂取することが大切であることが確認された。

E. 報告

1. Hirai T., Furutani H., Myoren M., Fujimine Y., Kodaira T., Hata J. and

Watanabe S. (2002), Organohalogen Compounds, 58, 277-280.

2. 渡邊昌他、ダイオキシン類の暴露と健康影響、J Epidemiol 15 (Suppl), 2005

厚生労働科学研究分担研究報告書

内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児・成人の汚染実態及び暴露に関する調査研究

分担研究者 飯田隆雄 (福岡県保健環境研究所 保健科学部長)

研究協力者 戸高 尊、平川博仙、中川礼子、松枝隆彦、堀 就英、飛石和大
(福岡県保健環境研究所)

研究要旨

少ない試料量 (1g 以下) のヒト臓器試料でダイオキシン分析ができるダイオキシン類微量分析法を確立した。この方法を用いて、剖検症例 20 件の脾臓、腎臓、肺、膵臓中ダイオキシン類を測定した。また、別に膵臓ガンの剖検 7 例の臓器 (骨髄 7、腋窩脂肪 7、肝臓 6) 中ダイオキシン濃度を異性体別に測定した。この 7 例については、ノンオルソ Co-PCBs 及びモノオルソ Co-PCBs の他に 60 種類の PCBs も異性体別に測定した。

A. 研究目的

日本人における内分泌かく乱物質の体内蓄積量と特定の疾患や病態との相関関係を得るための基礎データとすることを目的とし、インフォームドコンセントのもとに、多くの剖検例について各種臓器、組織が採取された。剖検症例 20 例について、平成 11-13 年にかけて、血液、肝臓、腸間膜脂肪組織及び胆汁についてダイオキシン類濃度 (PCDDs : 7 種、PCDFs : 10 種、及びコプラナー PCBs : 12 種、合計 29 種) を測定した。これらの剖検例では、さらに、腎臓、膵臓、肺、脾臓、骨髄、胃体部粘膜、上行結腸粘膜の試料が採取・保存されているが、それらの試料量はダイオキシン類の分析に十分ではない。そこで、まず、少量の試料 (1g 以下) からダイオキシン類を測定できる高感度微量分析法を検討・確立し、この方法を用いて、腎臓、膵臓、肺、脾臓中のダイオキシン類濃度分布を明らかにする。さらに、膵臓がん患者の臓器中ダイオキ

シン類を調査し、膵臓がんとダイオキシン類暴露との関係を検討する。また、モノオルソ Co-PCBs の迅速で効率的な精製方法を検討する。すなわち、ゲル浸透カラムクリーンアップ法による自動化を行い、モノオルソ Co-PCBs を含む全異性体を同時に個別分析する方法を検討する。

B. 研究方法

少量 (0.5g 以下) のヒト臓器試料に対して我々が開発した血中ダイオキシン類の超高感度精密分析法の応用を検討する。この方法を用いて 20 剖検症例の腎臓、脾臓、肺、膵臓中ダイオキシン類濃度分布を明らかにする。さらに、膵臓がん剖検 7 例の臓器 (骨髄 7 件、腋窩脂肪 7 件、肝臓 6 件) 中ダイオキシン類濃度を異性体別に測定する。ノンオルソおよびモノオルソ PCB (12 種類) 以外の PCB についてもヒト臓器中濃度分布を検討する。

(倫理変への配慮)

慶應義塾大学の基準に従ってインフォームドコンセントを文書で得た。

C. 研究結果

これまで保存試料が少ないため分析が困難であった試料についてダイオキシン類の濃度分布を明らかにするため、0.5g以下の少量の生体試料からダイオキシン類を正確に測定する方法を検討した。すなわち、高速溶媒抽出器、大量注入装置、ミニチュア化カラムクリーンアップ系等からなる血液 5g からダイオキシン類を定量する方法を 0.5g 以下の少量の生体臓器試料に応用し良好な結果を得た。20 剖検例の臓器試料のうち、すでに測定している血液、肝臓、腸間膜脂肪および胆汁中のダイオキシン類濃度分布にくわえて、この高感度迅速分析法で、腎臓、脾臓、肺および膵臓中の濃度を測定した。その結果、20 剖検例の主要な 8 臓器についてダイオキシン類の濃度分布データベースが構築された。

腎臓、脾臓、膵臓及び肺臓の湿重量ベースにおけるダイオキシン類同族体の濃度の平均総ダイオキシン類濃度はそれぞれ 1.1、1.2、33 及び 1.6 pg-TEQ/g 湿重量であった。また、各臓器の脂質ベースの平均総ダイオキシン類濃度はそれぞれ 138、113、163 及び 178 pg-TEQ/g lipid であった。湿重量ベースでは膵臓中の濃度が他の臓器と比較して 20~30 倍高濃度であるが、脂質ベースで比較した場合、ほぼ同じ濃度レベルであった。

PCDDs 及び PCDFs 異性体では各臓器ともほぼ同じ濃度レベルであったが、脾臓中のノンオルソ Co-PCBs 及びモノオルソ Co-PCBs 濃度が他の 3 臓器と比較して低い傾向が認められた。今回測定した 4 臓器のうち膵臓中ダイオ

キシン類濃度の測定例は国内外ともに極めて稀で貴重と思われる。

さらに、膵臓ガンの臓器（骨髄、腋窩脂肪、肝臓）中ダイオキシン類濃度を異性体別に測定した。7 例中 6 例の骨髄、腋窩脂肪及び肝臓中のダイオキシン類の平均値は 286、314 及び 226 pg-TEQ/g lipid であった。他に、骨髄及び腋窩脂肪のみを測定した症例では 1296 及び 1496 pg-TEQ/g lipid ときわめて高い値を示したが、湿重量ベースでは 117 及び 226 pg-TEQ/g lipid で、他の試料と変わらない値であった。これは、脂質含量が 0.62% 及び 1.99% と異常に低いことからルイ瘦により脂質中濃度が異常に高値となったものと考えられた。今回、一連のダイオキシン類分析で、活性炭カラムで PCDDs、PCDFs 及びノンオルソ Co-PCBs と分離される「その他の PCBs 群」分画を GPC カラム精製し、高分解能 GC/MS で測定した。その結果、8 種類のモノオルソ Co-PCBs を含む 60 種類以上の PCBs をマトリックスの妨害なく個別分析することができた。本法は、PCBs 分画を活性炭カラムによって 8 種のモノオルソ Co-PCBs を分離精製し測定する方法と比べて、GPC カラムクリーンアップシステムで半自動的の精製することができ、さらに、60 種類以上の PCBs も同時に定量することができるきわめて有用な方法である。

D. 考察

母乳や血液を除いて、ヒト組織中のダイオキシン類に関するデータはきわめて少ない。また、膵臓や骨髄中のダイオキシン類のデータはほとんど存在しない。特に、一般人のデータは少ないし、複数例の複数臓器中データは非常に貴重である。さらに、0.5g 以下という少量の臓器試料から迅速で高精度のダイオ

キシン類分析を実現できたことにより、ダイオキシン類が及ぼすヒト健康影響に関する研究が進展する条件が整った。また、ダイオキシン類とは異なる影響が危惧されている PCBs 類全般の個別分析が同時に実現できた。今後、これらの化合物による健康影響も研究可能となった。

7 例中 1 例で、骨髄及び腋窩脂肪中ダイオキシン類濃度が、それぞれ、1296 及び 1496 pg-TEQ/g lipid という高濃度を示した。この症例では骨髄及び腋窩脂肪中の脂肪含量が 0.62%及び 1.99%と他の 6 例（平均値 13%及び 51%）に比べて著しく低かった。この症例を除いた 6 例の腋窩脂肪及び肝臓中ダイオキシン類濃度は、それぞれ、117 及び 226 pg-TEQ/g lipid で、以前に調べた 20 例の腸管膜脂肪及び肝臓中濃度（平均値 139 及び 228 pg-TEQ/g lipid）と、ほぼ、同程度の濃度であった。骨髄中ダイオキシン類濃度の測定例はほとんど見られないが、脂肪中濃度で見ると、腋窩脂肪中濃度とほぼ同程度の値であった。このことから、膵臓ガンと臓器中ダイオキシンとの関係は特に強いとは考えられない。

6 例の骨髄及び腋窩脂肪中 PCBs 濃度を脂肪中濃度で比べると非常によく一致した。一方、肝臓中濃度は脂肪中濃度で比べても骨髄及び腋窩脂肪中濃度よりかなり高く、余り良い一致が見られず、肝臓と PCBs の親和性は他の臓器とは異なるかもしれないことが示唆された。

E. 結論

高感度迅速ダイオキシン類分析法を少量の臓器試料に応用し、新たに、脾臓、腎臓、肺および膵臓の 4 臓器のデータを取得できた。その結果、8 臓器、20 症例のダイオキシン類

濃度分布データベースを構築した。今回使用した、高感度迅速分析法により、多数の症例について、ダイオキシン類の多臓器の濃度分布調査を実施することが可能となった。さらに、膵臓ガンと臓器中ダイオキシン類濃度の関連を明らかにするため、膵臓ガン 7 症例の臓器（骨髄 7 例、腋窩脂肪 7 例、肝臓 6 例）中ダイオキシン類濃度を調査した。その結果、1 例で骨髄および腋窩脂肪中ダイオキシン類濃度が高濃度を示した。他の 6 例は脂肪中濃度では腋窩脂肪中濃度とほぼ同程度であった。また、腋窩脂肪及び骨髄中 PCB を脂質中濃度で比較するとほとんどの異性体が同じ濃度を示した。しかし、肝臓中濃度は脂質中濃度で比べても、骨髄及び腋窩脂肪中濃度とは一致せず、症例で、それぞれ、大きく変動した。また異性体間での変動も大きかった。膵臓関連の 20 臓器中モノオルソ Co-PCBs は GPC カラム精製システムを用いて高分解能 GC/MS で測定した。本法を用いることによりモノオルソ Co-PCBs の精製操作の省力化、迅速化を達成した。さらに、ダイオキシン類に加え多数の PCBs の同時個別分析が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chemosphere (submitted)

Concentration and distribution of dioxins and related compounds in human tissues

Takao Iida, Takashi Todaka, Hironori Hirakawa, Tsuguhide Hori,

Kazuhiro Tobiishi, Takahiko Matsueda, Shaw Watanabe and Taketo Yamada

2. 学会発表

環境化学討論会、静岡市、2004 年 7 月 7-9

日
24th International Symposium on Halogenated
Environmental Organic Pollutants and Pops
(Dioxin '04) Sep. 6-10, 2004, Berlin

G. 知的所有権取得
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究 分担研究報告書

ヒト組織中に残留するダイオキシン類等有機汚染物質

分担研究者 田辺信介 (愛媛大学沿岸環境科学研究センター 教授)

研究協力者 岩田久人、国末達也 (愛媛大学沿岸環境科学研究センター)

能勢真人、小森浩章、有田典正、植田規史

(愛媛大学医学部病因・病態学講座)

研究要旨

本研究では、2003-04 年に関東地域と愛媛県在住者から採取した臓器・組織の POPs 汚染とその蓄積特性を明らかにした。本研究で検出された POPs 濃度は、他の国に比べて高い値を示したことから、これら汚染物質によるわが国の人体汚染は長期化するものと考えられた。本研究で検出された脂肪組織と肝臓の POPs 濃度は、ほぼ同等であり脂肪依存的な分配がみられた。また、関東地域の試料提供者 2 人について、脂肪組織と肝臓に加え腎臓、膵臓、副腎、乳腺、骨髄そして脳の POPs 分析をおこなったところ、脳を除く全ての臓器・組織でほぼ同等の濃度がみられ、これら汚染物質は脳を除き脂肪依存的に体内分配されていることが判明した。脳のレベルは、他の臓器・組織に比べ低値を示し、これは脳血液関門の存在や脳の脂質成分に起因していると考えられた。一方、HCHs や高塩素化 PCDD/DF 同属体は、脂肪組織に比べ肝臓で高い濃度がみられ、肝臓のタンパクなどに結合していることが推察された。ヒトの HCHs やダイオキシン類の肝集積に関する知見はみあたらないことから、今後さらに検体数を増やして考察を深めるとともに、肝集積に関するリガンドの検証が課題である。

A. 研究目的

ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質 (POPs) は、環境での残留性や生物蓄積性が高いため、ヒトや野生生物から広く検出され、その毒性影響が懸念されている (Tanabe, 2002)。わが国では過去大量にダイオキシン類が環境中に放出されており (Masunaga *et al.*, 2003; Sakai *et al.*, 2001)、DDTs や HCHs などの有機塩素系農薬も 1960 年代に大量に使用されたことから (立川, 1968)、未だヒトを含む多様な生物相からこれら POPs が

検出されている。しかしながら、ダイオキシン類の年間排出量は、平成 9 年の 7,680-8,135 g-TEQs/年から平成 15 年の 376-404 g-TEQs/年と顕著な低減が指摘されており (環境省, 2004)、PCBs や有機塩素系農薬も 1970 年代に使用が禁止されたことから、環境や生物の POPs 濃度は近年減少傾向にあると考えられている (Konishi *et al.*, 2001)。

わが国におけるヒトの POPs 曝露量調査は、平成 10 年に厚生省 (現 厚生労働省) による 1 府 18 県の初産婦から採取した母乳の汚染実態調査が実施されている (厚生

労働省, 1999)。この調査では、POPs 濃度に地域差がみられており、局所的・地域的な汚染源の存在が窺われる。さらに、厚生省の調査対象外地域であった愛媛県の在住初産婦母乳中 POPs 汚染実態調査を実施したわれわれの研究結果では、高い濃度のダイオキシン類や DDTs が検出され、地域固有な汚染源の存在が示唆された(国末ら, 2004)。このように、わが国では未だ局所的な POPs 汚染源が存在し、その曝露はヒトへ及んでいるものと考えられるが、地域レベルの詳細な汚染調査や体内分布等に関する情報は依然として少ない。著者らの研究グループは以前、ダイオキシン類を除く POPs の人体汚染と曝露の現状に関する研究を実施し、腹腔内脂肪、肝臓、胆汁の分析データの解析から、その体内動態について興味深い知見を得た (Minh *et al.*, 2000, 2001)。しかしながら、人体の POPs 汚染に関しては分析部位が限られており、体内分布の詳細データはきわめて少ない。とくに、ダイオキシン類の体内分布に関する研究例は乏しく、その蓄積特性や動態に関する知見も少ない。実験動物を用いた研究によると、ダイオキシン類は肝臓へ集積することが報告されており、体内挙動や毒性発現を理解する上で、肝臓は重要な臓器と考えられている (Van den Berg *et al.*, 1994)。そこで本研究では、慶應義塾大学病院と愛媛大学医学部附属病院の検死解剖により得られた関東地域 (東京都、埼玉県、神奈川県) と愛媛県在住者の臓器・組織中 POPs 濃度を測定し、汚染実態の解明と体内分布の特徴の解析を試みた。

B. 研究方法

ヒトの肝臓および脂肪組織試料 (愛媛県 $n=10$; 関東地域 $n=8$) は、2003-04 年に慶應義塾大学病院と愛媛大学医学部附属病院における病理解剖によって得られた。関東地域在住者 2 人については、肝臓と脂肪組織に加え、腎臓、膵臓、副腎、乳腺、骨髄、そして脳も採取し化学分析に供試した。試料の採取と利用については、慶應義塾大学病院および愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会承認下に、家族のインフォームドコンセントを得た。試料は、分析時まで -80°C で保存した。試料の詳細を表 1 に示す。本研究では、ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン(PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、ポリ塩化ビフェニール(PCBs)、DDT 及びその代謝物(DDTs)、クロルダン及びその類縁化合物(CHLs)、ヘキサクロロシクロヘキサンの α 、 β 、 γ 異性体(HCHs)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)などの POPs を分析対象とした。これら POPs の分析は既法 (Tanabe *et al.*, 2004; Minh *et al.*, 2000) に従った。PCDD/DFs とコプラナ PCBs (ダイオキシン類) の定性・定量は高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (HRGC-HRMS) で、PCBs と有機塩素系農薬 (DDTs、CHLs、HCHs、HCB) の定量は電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ (GC-ECD) によった。ダイオキシン類の毒性等量 (TEQs) の算出には、WHO が設定したヒト/哺乳動物の毒性等価係数 (TEF) を用いた (Van den Berg *et al.*, 1998)。臓器・組織中の POPs レベルはすべて、脂肪重当りの濃度で表示した。

(倫理変への配慮)

慶應義塾大学の基準に従ってインフォーム

ドコンセントを文書で得た。

C. 研究結果

PCBs と有機塩素系農薬

分析したすべてのヒト組織から PCBs および有機塩素系農薬が検出された (表 2)。いずれの検体においても DDTs (愛媛県の平均濃度: 脂肪組織 2200 ng/g・肝臓 980 ng/g、関東地域の平均濃度: 脂肪組織 3200 ng/g・肝臓 1800 ng/g)、PCBs (愛媛県: 脂肪組織 1000 ng/g・肝臓 540 ng/g、関東地域: 脂肪組織 1300 ng/g・肝臓 790 ng/g)、そして HCHs (愛媛県: 脂肪組織 640 ng/g・肝臓 1300 ng/g、関東地域: 脂肪組織 1000 ng/g・肝臓 1600 ng/g) の濃度が相対的に高く、次いで CHLs (愛媛県: 脂肪組織 270 ng/g・肝臓 220 ng/g、関東地域: 脂肪組織 310 ng/g・肝臓 320 ng/g)、HCB (愛媛県: 脂肪組織 29 ng/g・肝臓 21 ng/g、関東地域: 脂肪組織 57 ng/g・肝臓 43 ng/g) の順であり、以前のヒト母乳調査のパターンと一致していた (Konishi *et al.*, 2001, 国末ら, 2004)。しかし、愛媛県と関東地域におけるヒト組織中のこれら有機塩素化合物 (OCs) 残留濃度に有意な差はみられなかった。以前実施した愛媛県のヒト母乳の OCs 調査 (初産婦: 25-34 歳) では、他府県に比べ相対的に高い濃度が検出されている。本研究の試料提供者のほとんどが高齢であったことを考慮すると、愛媛県に過去大きな OCs 汚染が存在していたわけではなく、近年になって相対的に大きな曝露源が出現したものと推察される。

本研究で検出された脂肪組織中の OCs 濃度を、1980 年代に報告された大阪府のデータ (Kashimoto *et al.*, 1989) と比較したところ、HCHs の残留レベルは過去のデータ

に比べ低値を示し、ヒトの体内負荷量は低減していることが示唆された (図 1)。一方、DDTs、PCBs、そして CHLs の残留レベルの低減は認められなかった。ヒト母乳の経年変動の調査でも、PCBs と DDTs 濃度の 1980 年代後半以降の減少率は緩やかであり、CHLs については、減少は認められていない (Konishi *et al.*, 2001)。PCBs 廃棄物からの流出や輸入食品等を介した DDTs の曝露などが、ヒトの汚染レベル低減の鈍化に関与しているものと推察される。また、CHLs は使用禁止が 1986 年と遅れたことから、有意なヒトへの曝露が現在も継続していると考えられた。さらに、本研究データを他の国で報告された濃度と比較したところ (表 3)、日本在住者の PCBs や DDTs、そして HCHs レベルは相対的に高い値を示し、その汚染は長期化していることが示唆された。報告されているデータは少ないが、日本在住者の CHLs 濃度はとくに高い値を示しており、世界的にみても高いレベルで曝露されていることが判明した。一方、HCB は他の国に比べ低値であった。

本研究で検出された脂肪組織と肝臓の OCs 濃度は、ほぼ同程度であり脂肪依存的な分配がみられた。この傾向は、以前実施した関東地域におけるヒト組織の OCs 調査でも報告されている (Minh *et al.*, 2001)。しかしながら HCHs については、肝臓中濃度が脂肪組織に比べいくぶん高い値を示した (図 2)。この要因は明らかでないが、HCHs は他の OCs と比べオクタノール/水分配係数 (K_{ow}) が低いいため脂肪のみに依存しているのではなく、肝臓のタンパクなどに結合している可能性がある。HCHs の体内挙動に関するデータは少なく、今後さらに検

体数を増やして傾向を明らかにする必要がある。また本研究では、関東地域の試料提供者 2 人について、脂肪組織と肝臓に加え腎臓、脾臓、副腎、乳腺、骨髄そして脳の分析を実施し、OCs のヒト体内分布の詳細を明らかにした (表 4)。OCs 濃度は脳を除く全ての臓器・組織でほぼ同等であり、脳を除き脂肪依存的に体内分配されていることが示唆された。脳の OCs レベルは、他の臓器・組織と比べ 1 桁低値を示した。この傾向は以前実施した鯨類の調査結果と一致している (Tanabe *et al.*, 1981)。脳は生体機能の恒常性にとって重要な器官であるため、脳血液関門を有しており、異物の侵入を制御している。また、脳の脂質成分は、他の臓器・組織と異なり、その大部分がリン脂質とコレステロールであることが報告されている (Kawai *et al.*, 1988)。これらの要因により脳の POPs 濃度は低値を示したものと考えられる。

ダイオキシン類

愛媛県の試料についてはダイオキシン類の分析も実施し、その汚染実態が明らかとなった (表 5)。分析したすべてのヒト組織試料からダイオキシン類が検出され、肝臓のダイオキシン類は mono-ortho PCBs (平均 [範囲] = 40000 [7100-97000] pg/g) > PCDDs (1600 [220-7400] pg/g) > non-ortho PCBs (220 [42-500] pg/g) > PCDFs (94 [14-310] pg/g) の濃度順位を示したが、脂肪組織では mono-ortho PCBs (平均 [範囲] = 61000 [7900-160000] pg/g) > non-ortho PCBs (410 [50-1400] pg/g) > PCDDs (360 [56-590] pg/g) > PCDFs (48 [9.8-150] pg/g) の順であった。検出されたほとんどのダイオキシン類同属体は、肝臓と脂肪組織でほぼ同レ

ベルであり、脂肪依存的な分配がみられた。この傾向は、前述した他の POPs と同様であった。しかしながら、肝臓に残留していた H₇CDD や OCDD などの高塩素化同属体は、脂肪組織に比べ高値を示した (表 5)。このことは、これら高塩素化 PCDDs による肝臓への蓄積が脂肪のみに依存しているのではなく、タンパクなどに結合していることを暗示している。わが国のヒト組織中ダイオキシン類汚染に関するデータは少ないが、1998-99 年に採取した (採取地域は不明) ヒト肝臓および脂肪組織中ダイオキシン類の平均濃度は、それぞれ 89 および 88 pg TEQs/g (脂肪重当り) であったことが報告されている (Takenaka *et al.*, 2002)。本研究で分析した愛媛県在住者の肝臓および脂肪組織中ダイオキシン類濃度は、このデータ (Takenaka *et al.*, 2002) と比べいくぶん低値を示した。しかしながら、以前実施した愛媛県在住初産婦の母乳中ダイオキシン類の汚染実態調査では、愛媛県のレベルは他府県と比べ相対的に高いことが示されている (国末ら, 2004)。これらの結果は、前述した他の POPs と同様、近年になってダイオキシン類汚染源が増大したことを暗示している。また、日本のヒト組織に蓄積しているダイオキシン類濃度がどの程度のレベルであるかを検証するため、他の国で 1990 年以降に報告されたデータと比較した (表 6)。ヒト組織中のコプラナ PCBs、そして肝臓に関するダイオキシン類のデータは、世界的にみても少ないことから、脂肪組織中の PCDD/DFs 濃度で比較した。その結果、1980 年代に試料が採取されたドイツやフィンランドの濃度に比べ低値であったが、1990 年代の脂肪組織データと比べると高

い値を示した。このことから、ダイオキシン類によるわが国の人体汚染は長期化することが推察された。愛媛県在住者の暴露の特徴を検証するため、脂肪組織に蓄積していた PCDD/DFs 組成を以前報告されたデータ(Takenaka *et al.*, 2002)と比較した(図3)。その結果、両データともに OCDD の汚染が最も顕著であったが、愛媛県の試料では高い割合の 1,2,3,6,7,8-H₆CDD の残留がみられた。この傾向は、以前のヒト母乳調査でも認められており(国末ら, 2004)、愛媛県に 1,2,3,6,7,8-H₆CDD の汚染源が存在し、在住者が相対的に高いレベルで曝露されていることを示唆している。わが国の主要なダイオキシン類放出源は、除草剤の PCP と CNP、そして一般廃棄物や医療廃棄物の焼却由来が挙げられている(Masunaga *et al.*, 2003)。Sakai ら(2001)が報告している一般廃棄物焼却場の排ガスや Masunaga ら(2001)が報告している PCP と CNP のダイオキシン類組成をみると、1,2,3,6,7,8-H₆CDD は検出されているものの、その残留割合は低い。ヒト組織中のダイオキシン類残留組成から汚染源を推定することは、ダイオキシン類の環境中での移動・拡散や分解、そして食物連鎖を通じた生物濃縮の過程で代謝や排泄が関与するため一般に困難であり、南ベトナムのように枯葉剤の影響で明らかに高い 2,3,7,8-TCDD 濃度がみられるような事例を除けば、通常汚染源の推定は難しいことが指摘されている(Schecter *et al.*, 1994)。しかしながら、1,2,3,6,7,8-H₆CDD が排ガス、PCP、CNP 中に普遍的に含まれることを考慮すると、愛媛県在住者は、これらの曝露源に加え、他の特異な汚染源の影響を受けていることが考えられ、その特定が今後の

課題となった。愛媛県在住者に蓄積していたコプラナ PCBs に関して、non-ortho PCBs では P₅CB126 および H₆CB169 が、そして mono-ortho PCBs では P₅CB118、H₆CB156 および P₅CB105 が顕著であった(表5)。この傾向は、Takenaka ら(2002)のヒト組織、そして愛媛県および福岡県のヒト母乳データ(国末ら, 2004)でも観察されており、日本の一般人に普遍的にみられるパターンであると考えられた。

前述したように、本研究で検出されたダイオキシン類同属体の多くが、肝臓と脂肪組織間でほぼ同レベルを示し、脂肪依存的な体内分配がみられた。一方、H₇CDD や OCDD などの高塩素化 PCDD 同属体については、脂肪組織に比べ肝臓で高い値を示し、肝タンパクなどに結合していることが示唆された。本研究で検出された肝臓/脂肪組織の濃度比を解析したところ、H₇CDD や OCDD だけでなく、H₆CDF や H₇CDF などの PCDF 同属体も肝臓へ集積する傾向がみられた(図4)。このような PCDD/DF 同属体による肝集積は、アザラシやカワウなどの野生生物でも認められている(Iwata *et al.*, 2004; Kubota *et al.*, 2004)。実験動物を用いた PCDD/DF 同属体の投与試験では、投与量依存的な肝集積がみられており、同属体によって誘導された異物代謝酵素の CYP1A タンパクとの関連性が指摘されている(DeVito *et al.*, 1998)。さらに、近年の CYP1A2 ノックアウトマウスを用いた研究から、ダイオキシン類による肝集積は CYP1A1 ではなく CYP1A2 の関与が強く示唆されている(Diliberto *et al.*, 1999; Hakk and Diliberto., 2003)。本研究で観察された高塩素化 PCDD/DF 同属体の肝集積も CYP1A2