

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
（総合）研究報告書

新たな試料の採取に関する研究－沖縄県での採取（平成15-17年度）

分担研究者 等々力英美 琉球大学医学部医学科助教授
研究協力者 鄭奎城 琉球大学医学部医学科助手

研究要旨

血液（血清、全血）は事業所4箇所における勤労者約250名（最終予定人数）を対象とした。食餌摂取は沖縄における男女が8日間に摂取しうる食事パターンを、県民栄養調査などの資料を基礎にして、管理栄養士がメニューを設計した。30歳代の男女の食事摂取を仮定したメニューを作成した。朝、昼、夕の1日3食、合計約160食分を採取した。母乳試料の収集は最終的に約215名の母乳の採取の予定である。血液、母乳における試料収集は沖縄における固有の問題があり、特に血液採取において、効率を高めるための収集方法の再検討が必要であり、地域特性から採取先が限定される可能性がある。食餌試料の地域の特徴を見るためには離島などからの採取も、今後、考慮に入れる必要がある。

A. 研究目的

- (1) 試料バンク形成の一環として、沖縄県における地域集団から得られた試料を継続的に収集する。
- (2) ヒト曝露の評価と動向予測

ら）で採取した。得られた血液から全血2mlを分取後、血清を遠心分離機により分離した。対象者の性、年齢、これまでの主な居住地、職業について自己記入により記録した。

B. 研究方法

(1) 血液の採取

研究期間中の対象者は、主に産業医および健診事業担当医が勤務している事業所2箇所において実施した。これらの事業所は、県内の大手の航空整備業、港湾作業、タクシー会社、加工肉製造業の2事業所である。

採取時間は何れの事業所も10:00-16:00の時間帯で行った。血液5ml以上を静脈血（基本的に肘静脈か

(2) 食餌試料の採取

沖縄における男女が8日間に摂取しうる食事パターンを、県民栄養調査などの資料を基礎にして、管理栄養士がメニューを設計した。食事試料は、沖縄県那覇市、西原町におけるコンビニエンスストア、ファーストフード並びに仕出し弁当店などから購入方式で収集した。なお、設定した摂取食事パターンは、30歳代の男女の食餌（朝食、昼食、夜食）を仮定した。サンプリングは2004年は2回行

い、1回目は2004年12月、2回目は2005年2月に実施した。2006年は1回で行い、2006年2月に実施した。

(3) 母乳の採取

主として新生児の授乳時に余った母乳を全量または数回に分けて、20ml以上を採取した。母乳を提供頂いた母親の年齢および出産回数の制限はしなかった。被調査者の年齢、これまでの主な居住地、職業について記録した。主な採取場所は沖縄県中部の産科病院である。

(1) から (3) における試料採取の際に、琉球大学医学部倫理委員会および京都大学医学部倫理委員会から承認された基準に従って、対象者の同意を得た後に採取を行った。

C. 研究結果

(1) 血液試料

2005年3月1日現在で、102名の全血および血清を採取した。性別人数は男性90名、女性12名であった。平均年齢は男性 37.2 ± 12.8 、女性 36.5 ± 12.8 であった。男性の年齢分布は、10歳代4名、20歳代31名、30歳代18名、40歳代17名、50歳代18名、60歳代2名であった。女性の年齢分布は、20歳代4名、30歳代4名、40歳代1名、50歳代2名、60歳代1名であった。男性の主な居住地は、沖縄県85名、県外(日本本土)4名、不明1名であった。女性の主な居住地は、沖縄県11名、不明1名であった。2006年3月までに、150名の全血および血清を採取する予定であり、現在、採血を続行中である。対象者の主な居住地は、沖縄県が中心であり勤務形態はタクシー運転手と加工肉業者が中心である。

(2) 食餌試料

沖縄における30歳代の男女の食事摂取構を仮定したメニューを作成した。想定した1日あたりの平均摂取エネルギー量は男性で 2077.1 ± 196.0 kcal、女性で 2065 ± 234.6 kcalであった。

摂取日数は8日間を設定し、朝、昼、夕の1日3食、合計2回とし、96食であった。沖縄の特徴的メニューは全食事の約16%であった。内容的には、ソーミンチャンプルー、ポーク玉子シチキ、ジューシーおにぎり、ゴーヤーチャンプルー、ジューシーおにぎり、フーチャンプルー、タコライス、チキナー炒めなどであった。2006年は朝、昼、夕の1日3食、合計20日(60食分)を採取した。

(3) 母乳試料

2005年3月1日現在65人分の母乳を採取した。2006年2月1日現在75人分の母乳を採取した。被調査者の性、年齢、これまでの主な居住地、職業については現在分析中である。

D. 考察

沖縄における血液、母乳採取に関しては都市化率も全国でも高位にあることから職場健診が中心となる。職場における協力依頼を産業医を通じて行った。沖縄の場合、99%が小企業であり、産業医の専任率は低い状況にある。また、従業員健診率は全国の中でも低位にある。このような状況で、協力的職場を見出すために労力と時間を要する。従って、協力を取り付けるために職場健診の一部を引き受ける形で協力を仰がざるを得ない。地域健診においては、地域住民の協力のとりつけが市町村自治体経由で

は困難である。従って職場健診が中心になった。

食餌サンプリングに関しては、沖縄の地域住民の外出率は高く（県民栄養調査）、試料はファーストフードからの購入割合が高い。これは、栄養素の内容も脂質摂取の割合が高くなり、1日の全摂取エネルギーに対する脂質摂取エネルギー割合が30%を超える結果となっている。これは、沖縄の食事摂取におけるPFC比の脂質摂取割合が30%以上を推移しており、全国で最も高水準であることから考えて妥当であると考えられる。沖縄の場合、食材の供給先は、豚肉、野菜の一部を除くと殆どが県外に依存しており、地域の環境由来の影響が少ないことが予想される。沖縄における特徴的食材は、一部の食材（ゴーヤーなど）を除いて、一般住民の摂取構造の変化により減少傾向にある。

今後、地域的特性を見るためには離島や基地周辺などの住民を対象としたサンプリングも考慮に入れる必要がある。

E. 結論

沖縄における血液試料の収集は、地域特性から採取先が限定される可能性がある。食餌試料の収集は地域の特徴を見るには離島なども考慮に入れる必要がある。また、食餌試料の収集は購入法のみでは、地域代表性を示さない可能性がある。

F. 健康危険情報

今回の研究の範囲では見出されなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kouadio K, Zheng KC, Tuekpe MK, Todoriki H, Ariizumi M. Airway inflammatory and immunological events in a rat model exposed to toluene diisocyanate.

Food Chem Toxicol. 43(8):1281-8 2005.

2) Okubo H, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H. The influence of age and body mass index to relative accuracy of energy intake among Japanese adults. Public Health Nutr 2005.

3) Keohavong P, Lan Q, Gao WM, Zheng KC, Mady HH, Melhem MF, Mumford JL. Detection of p53 and K-ras mutations in sputum of individuals exposed to smoky coal emissions in Xuan Wei County, China. CARCINOGENESIS 26 (2): 303-308 2005.

4) Keohavong P, Lan Q, Gao WM, Zheng KC, Mady H, Melhem M, Mumford JL. Detection of p53 and K-ras mutations in sputum of nonsmoking women exposed to smoky coal combustion emissions in Xuan Wei County, China. ENVIRONMENTAL AND MOLECULAR MUTAGENESIS 44 (3): 209-209 91 2004.

5) Zheng KC, Kouadio K, Tuekpe MKN, Ariizumi M. Eosinophil infiltration in airways of mice exposed to toluene diisocyanate. JOURNAL OF OCCUPATIONAL HEALTH 46 (4): 299-302 2004.

6) Keohavong P, Gao WM, Zheng KC, Mady H, Lan Q, Melhem M, Mumford J. Detection of K-ras and p53 mutations in sputum samples of lung cancer patients using laser capture

microdissection microscope and
mutation analysis ANALYTICAL
BIOCHEMISTRY 324 (1): 92-99 2004.

2. 学会発表・その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
（総合）研究報告書

新たな試料の採取に関する研究－大阪府での採取（平成16年度）

分担研究者 伊達ちぐさ 奈良女子大学教授

研究要旨

化学物質リスク評価手法としての試料バンクの創設のため、大都市住民の食事と血液サンプルを採取した。大阪市食生活改善推進員協議会会員26名（女性、年齢平均値61.2歳、BMI平均値23.3kg/m²）を対象に、平成16年12月に1日分の陰膳法と採血を実施した。対象者は文書を用いて具体的な実施方法の説明を受け、その内容を十分理解したうえで、自署をした同意書を提出した。

24時間の陰膳法が終了後、対象者は収集した飲食物を検査会場へ持参した。管理栄養士が対象者との面接によって収集した飲食物と食事内容記録用紙とを照合して確認した。対象者は食後3時間以上経過した状態で採血された。食事・血液サンプルとも、連結不可能匿名化されて京都大学に送付され、保管された。

A. 研究目的

化学物質リスク評価手法としての試料バンクを京都大学に創設する研究が着手されている。そのための試料のうち、当該分担研究者は都市在住者の試料（血液、食事）採取を担当した。試料（血液、食事）の収集は連結不可能匿名化にて行い、京都大学において保管する。

B. 研究方法

1) 対象者の選定方法

大阪市食生活改善推進員協議会会員を対象者とした。協議会を通じて、研究目的と試料収集の概要を説明し、協力者を募集した。募集に応じた会員を対象に、平成16年12月初旬に説明会を開催し、試料バンクの目的と意義、陰膳法の具体的

な実施方法、採血方法について文書

を用いて説明した。説明を受け、その内容を理解した後、同意書に自署をして提出した者を最終的な研究対象者とした。大阪市は、大きく分けると5ブロックに地域分類される。すなわち中心、北部、西部、東部、南部の各ブロックである。対象者はこれらのブロックから満遍なく選ばれた。

2) 陰膳法の実施方法

対象者が陰膳法で利用する収集容器（後に分析するために前処理が施されたもの）および食事内容記入用紙は、宅配便で対象者の自宅に送付された。陰膳法は説明会の4日後に実施した。対象者は、当日の起床時から翌日の同時刻までの24時間に飲食したすべての食物と同一のものをもう1人前調整し、配布した容器にすべて採取した。食事毎（朝・昼・夕・間食）に容器を分け、さらに主食・副食が混じらないように別の容器を用いた。副食を入れる際、主菜と副菜の仕切にアルミホイ

ルを使用することのないように注意した。仕切りが必要な場合は、ラップを利用させた。汁物や飲料も別の容器に収集した。そのため送付された容器は、予備も含めて主食用5個、副食用8個、汁物・飲料用8個の合計21個であった。対象者は、摂取した飲食物の献立名、そこに含まれていた食品名（調味料を含む）とその目安量を予め配布した食事内容記入用紙を用いて記録した。

翌日に対象者は陰膳法で収集したすべての飲食物を検査会場に持参した。持参された飲食物は対象者別に朝食・昼食・夕食・間食別に写真撮影された。その後、管理栄養士・栄養士が、対象者が記録した食事内容に基づいて持参された食物と照合しながら、摂取されたすべての飲食物がもれなく回収されているかどうかを面接によって確認した。面接所要時間は15～20分であった。

3) 採血

対象者は食後3時間以上経過した状態で、肘静脈から10ml採血された。看護師が医師の同席のもとで採血した。採血後、血液は室温にて15分以上放置された後、血清分離が行われた。

（倫理面での配慮）

本研究は京都大学医学研究科倫理委員会の審査を受け、承認されたものである。

対象者は研究計画書を用いて、研究内容の説明を受け、その内容を理解した上で同意書に自署することによって研究参加の意思を表明した者である。参加の意思を表明した後も参加を取りやめることが可能であると説明されている。また、収集した試料は連結不可能匿名化によって取り扱われるので、個人が特定されることはない。当然のことであるが、採血や食事内容

確認面接は免許を取得している専門家が担当した。

C. 研究結果

当初研究協力を申し出た者は30名であったが、説明を受けた後に同意書を提出した者は27名であった。しかし、陰膳法実施日に都合が悪くなった者が1名いたため、最終的な対象者数は26名となった。大阪市24区のうち、20区から1～2名が参加した。ブロック別では、中心6名、北部4名、西部4名、東部7名、南部5名であった。対象者は全員女性で、年齢は49～69歳に分布し、 61.2 ± 4.7 歳（平均値±標準偏差）であった。身長は 152.6 ± 4.5 cm、体重は 52.1 ± 7.5 kg、BMIは 23.3 ± 2.1 kg/m²であった。全員が食生活改善推進協議会の会員で、職業は「主婦」「家事」「無職」であった。

面接によって内容を確認された食事は、冷蔵宅配便によって容器のまま共同研究者である宮城教育大学渡辺孝男教授の元に、食事内容記録用紙と共に送付された。そこで、食事は献立別にその食材重量が秤量された。26名の対象者についての1日分の摂取重量は1859.8～3634.9gに分布し、平均値：2561.6g、標準偏差：471.6gであった。秤量後、ブレンダーを用いて対象者別に1日分すべての食事が粉碎攪拌され、その一部が保存検体として京都大学に送付された。

血液は血清分離された後、血清が冷凍宅配便によって京都大学に送付され、保存された。

D. 考察

陰膳法は対象者が飲食したのと同じものを別に用意し、予め配布された容器に入れて回収する方法である。対象者は計量などの必要はないが、同

じものを二人分用意しなければならないので、負担が大きい食事調査法である。しかし、食品成分表に収載されていない成分の含有量を化学分析によって明らかにしなければならない時は、この方法が利用できる唯一の方法である。したがって、対象者は協力を得易い者から選ばれることになる。本研究では、大阪市食生活改善推進協議会会員を対象者とした。大阪市24区のうち20区という比較的広範囲から対象者を集めることができたが、全員が中年期以降の女性であった。この年齢構成は、大阪市食生活改善推進協議会会員の全体像を反映したものであった。収集した飲食物は西部ブロックに位置する会館を会場として回収された。対象者の居住地が大阪市全域にわたっていたため、会場まで地下鉄やバスを乗り継がなければならない人もあった。平均2.5kgの飲食物であるので、対象者の中には飲食物を収集することのほうが大変であったという感想も寄せられた。都市部で広範囲な地域に対象者が居住している場合、飲食物の回収方法にも考慮を払う必要があることがわかった。

調査は12月に行われたので、収集された食事を低温に保つための特別な

配慮は必要とされなかった。食品の腐敗を心配する必要がなく、陰膳法に適した時期に実施することができた。ただし、年末であったので忘年会などの飲食を伴う会合に出席する機会が増え、そのため当初研究協力を申し出たが実施できなかった者が4名あった。

E. 結論

大阪市食生活改善推進協議会会員26名について1日分の陰膳法と採血を実施し、食事および血清を試料バンクに保管することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

新保慎一郎、松田尚子、伊達ちぐさ他5名、中年女性の食生活についての栄養学的考察、第76回日本衛生学会、2006年3月、山口
(日衛誌、61(2)、244、2006)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
（総合）研究報告書

生体試料バンクの試用にに関する研究（平成16年度）

主任研究者 小泉昭夫 京都大学大学院教授
分担研究者 吉永侃夫 京都大学大学院助教授

研究要旨

来年度からは始まるバンクの運用に向けて試験運用を行った。試料の運用は産業技術総合研究所によりなされた。現在、当研究所では、環境汚染物の製造から環境分布、ヒトへの曝露、体内動態の全過程を時間と地理的分布を3次元的に予測するシミュレーションシステムを開発中である。開発されたシミュレーションの予測値の妥当性を検証するため我々は経年的情報のある試料を提供した。提供した試料は1980年代、1990年代及び2000年代の全国の食事（28検体）、血液（64検体）と母乳（34検体）の計126検体である。試料数に限りがあるので有効に利用するために、血液、食事は10検体、母乳では4-10検体をプールして1検体とした。地域、年代、性別を反映しした代表性のある試料を提供できた。

A. 研究目的

本研究の最大目的は公的サンプルバンクの設立である。この目的に向け、平成16年度にはサンプルバンクの試運用を行った。この試運用により、サンプルの提供が希望通りに行えるかどうかなど運営上の問題点を検討した。本研究では、現在、世界的に問題となっている環境中の臭素系難燃剤(PBDEs)をとりあげ経年変化と地理的分布の解明をおこなった。解明の具体的報告については産業技術研究所の添付の報告書「生体試料バンクを活用した日本人体内における臭素系難燃剤の動態」を参考にされたい。

B. 研究方法

1. 運営委員会の開催

規定により、バンクのサンプルを外部の研究機関に提供する場合は運営委員会で研究目的の正当性、研

究目的に重要度と緊急性、研究成果達成能力等を審査することになっている。この点について検証した。

2. サンプルの選択

時間的経過と地域的情報を得るために食事と血液は1980年代1995年代中心に同一地点から採取したサンプルが選択できる北海道、宮城、群馬、富山、島根、愛媛、鹿児島、沖縄の8県、母乳は1980年代、1990年代の秋田から、2003年代は秋田、宮城、福井、京都、兵庫、島根、高知、沖縄の9府県を選択した。

さらに定点観測的に京都で採取された血液について1983年から2000年まで一年ごとに選択した。

血液については、10検体ごとに、母乳は5または4検体をプーリングした。プーリングに際して血液と母乳は等量ずつ集めた。

食事は検体によって1日摂取量が異なるため、それぞれの検体の1日量を比例配分して陰膳方式で集めた日本縦断サンプルは10サンプルずつ、一食ごとに集めた研究班サンプルは3食×10の30検体を1検体としてプールした。

プーリングしたサンプルは蒸留水、メタノール、アセトン、高純度のアセトンで処理したポリエチレン製の容器に入れて測定に供した。

容器ブランクとして同一処理したポリエチレン容器をそれぞれ3本ずつ添付した。

3. 臭素系難燃剤(PBDEs)の測定

PBDEsは27の同属体について島津テクノリサーチで高菅らの方法で行った。

一方脂質量は有機溶剤抽出物の重量または酵素法で行った。

4. 測定結果の分析

先ず、時間経過と地域分布を同族体の構成割合、合計量、重量当と脂質重量当で表示する。

PBDEsの生産、ストック量、廃棄量の時間経過を基にシミュレーションする。

PBDEsの体内動態を明らかにするためにOne compartment modelで検討する。

5. 1～3. を実行してその間に生じた問題を検討して、今後のバンクの運用のためのマニュアルを作成する。

C. 研究結果

1. 運営委員会

産業技術総合研究所にバンク保有のサンプルを提供してデカブロムを含むPBDEs測定、各種シミュレーションを行う研究計画を運営委員会にかけて全員の了承を得た。

2. サンプルの選択について。

今回のサンプルの選定には、経年変化が見ることができること、地理的差異が分かること、連続した変化が観察できる事、の3点から、1980年代と1990年代さらに2000年代のサンプルを全国から選択した。また1地点での経年変化を連続的に観察するために、京都で採取されたサンプルを用いた。さらに全国からのサンプルは、年代毎のサンプルがなるべく同一地域で、かつ年令、男女比が等しくなるように選択した。その結果、食事と血液は日本縦断サンプルから1980年代 1995年代中心に北海道、宮城、群馬、富山、島根、愛媛、鹿児島、沖縄の8県、2003年代は研究班サンプルから秋田、宮城、福井、京都、兵庫、高知、沖縄の8府県からを選択した。しかし地域によっては男女比に偏りの出る地域が生じた。

母乳は1980年代、1990年代の秋田からと2003年代は、秋田、宮城、福井、京都、兵庫、高知、沖縄の8府県に島根県を追加して選択できた。ただ母乳に関しては全国縦断サンプルに母乳が含まれていないため全国的なサンプルが選択できなかった。

詳細なPBDEsの測定のための血清の測定は定点の京都で1983年より18年間に亘って男女比を等しく、且つ年令も偏りもなく選択出来た。

3. サンプルの前処理

測定検体数に制限があったため血液では等量ずつ10検体をプーリングして1検体とした。母乳に関しては秋田でのサンプル数に制限があったため4または5検体を等量ずつプーリングして1検体とした。血液・母乳は等量ずつのプーリングで

あったため手間はかかるがそれほど困難な作業ではなかった。

食事サンプルは10名の一日摂取量の平均として1検体設定したのでそれぞれの検体の一日摂取量をプーリングの全体量に対して比例配分し、その重量を容器に秤量しつつ分取した。さらに2003年代の食事は3食分を比例配分した後それを10名ずつプーリングするための比例配分し30食を1検体に分け取った。さらに一食が0.5~1.0Lのポリビンに入れて-20℃で保管しているためにそれを溶かして均一に混合する必要があった。この作業は多大な時間と労力を要した。

4. サンプルの測定は島津テクノロジーで行ったため、添付文書を参照されたい。

C. 結果

測定結果の詳細は今回サンプル提供を行った、産業技術総合研究所が担当したので詳細は同研究所からの報告書を添付した。

ただPBDEsの同属体で10個の臭素が結合したデカブロムディフェニルエーテルを含む27もの同側体について測定出来たのは初めてである。

やはりデカブロムディフェニルエーテルの割合が多食事サンプルでは顕著であったが母乳中の割合は少なかった。食事時のPBDEsは経時的に漸増の傾向にある。母乳についてもPBDEsは経時的に漸増の傾向が観られた。

定点観測としての京都の血清中のPBDEsは多数の検体を使用した測定であったため測定値のバラツキが少なく経時的に増加していることが明確であった。

現時点での産業技術総合研究所が担当した測定結果とそれに対する分析・考察を添付したが、さらにこれらの測定結果をもとにした詳細な解析、製造から廃棄に至るフローおよび各同族体の体内動態のシミュレーション、コンパートメント平衡法によるヒトの体内動態のシミュレーション等の最終報告は来春になる予定である。

D. 考察

今回の試料バンクの試験運用でサンプルの選択が重要であることは自明であるが、選択したサンプルの秤量・分注の過程には多大の時間が必要であることが判明した。特に研究班で集めた食事試料はロットの容量が大きくサンプルの解凍、均一化、分注に時間がかかる、次に解凍した時に小ロットに分注したほうが将来の運用に効率的である。

来年から学内のサンプル室完成によって時間をかけて外部の冷凍倉から使用後にコンテナを運搬する時間とコストが減免できる。

サンプルの選択に当たってサンプルを提供する相手、または共同研究の相手と研究の目的、方法、さらに結果の処置等について十分協議する必要がある。

E. 結論

バンクの設立の際の計画より1年早いバンクの運用を試行して、現在測定結果の解析まで進んできたが、今のところ順調にバンクは機能し、興味深い結果が得られる見通しが出来た。今後は研究結果をどのように社会に還元することの議論を深めなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表・その他

第75回 日本衛生学会総会、2005年3月27-30日

難分解性化学物質を対象とした生体試料バンクの創設に関する研究

吉永侃夫、原田浩二、井上佳代子、森川亜紀子、Eslami Bita、井上純子、湯木知史、研究班グループ、小泉昭夫

第44回 近畿産業衛生学会、2004年11

月6日

難分解性化学物質を対象とした生体試料バンクの創設に関する研究

吉永侃夫、原田浩二、井上佳代子、森川亜紀子、Eslami Bita、井上純子生体バンク研究班グループ、新保慎一郎、池田正之、小泉昭夫

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

生体試料バンクを活用した日本人体内における臭素系難燃剤の動態

独立行政法人 産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター

東海明宏、山口治子、恒見清孝、米澤義堯、富永 衛、中西準子
京都大学大学院医学研究科
小泉昭夫、吉永侃夫

1. 序論

臭素系難燃剤は、難燃効果による資産の長寿命化といった社会的な便益をもたらす一方で、生体内に蓄積しやすい性質のため、一部の物質（オクタ、ペンタ）は使用禁止の措置がとられてきた。これは、排出規制によって環境改善をすることが困難であることから、そもそも製品中に使用することを禁止することで暴露の低減化を目的とするものである。また燃焼工程で臭素系ダイオキシンを発生するため、世界各国で発生源解析、暴露解析、リスク評価に関する研究がなされてきた (Environmental International, 2002)。とくに、人体試料中の濃度の推移に関しては、明確に上昇の傾向がみられている (Akutsu, 2003, anonymous)。

日本では、難燃規制にしたがって、難燃剤が用いられる一方で、管理の態様によっては、暴露濃度の上昇も懸念されるため、適切なリスク管理のためには、人体内中の濃度レベルの把握が不可欠必要である。さらに、生産、消費、暴露の過程で低臭素化といった反応もあり、生産段階の finger print がマテリアルフローの過程で変質していくことがリスク評価上みおとすことのできない現象である。すでに総臭素系難燃剤で測定された例はあるが、同族体ごとの分布に関する情報にもとづいた解析事例は依然として少ない (Koizumi et al. 2005)。

過去にさかのぼった暴露レベルの調査には、その時代の試料が必要であり、国内においてはその種の試料バンクはきわめて利用が限られているのが実態である。本研究では、京都大学が所蔵する生体試料バンクの試料を分析することで臭素系難燃剤の同族体ごとに過去の暴露実態を明らかにした。

2. 既報データのまとめと問題設定

臭素系難燃剤に関する研究として、最近まとまった論文集が刊行されており、暴露解析、リスク評価に必要な基礎データは相当に蓄積されてきている (Environmental International, 2003)。それらを総括し、日本を対象としたリスク評価の予備的検討はすでに進行している ((独) 産業技術総合研究所, 2004)。本報告に直接関係のある既報は次のとおりである。

小泉らは、生体試料バンクの試料を年代別に分析し、特定の年齢の人体試料中臭素系難燃剤の濃度の比をとることで、摂取量と代謝量とのバランスを議論した。PCB と臭素系ジフェニルエーテルを比較することで、懸念のレベルを検討した (Koizumi, 2005)。

暴露モデルにもとづくアプローチとしては (Tokai, 2004) に代表される生産・消費・廃棄の過程の数学モデルで解析し暴露媒体の濃度を求め、体重あたりの

摂取量を指標に物質選択のプロトタイプを提案するものがある。暴露解析を行った結果、デカブロモジフェニルエーテルとその代替品（デカブロモジフェニルエタン）のそれぞれの MOE を推定したところ、肝臓への反復投与毒性をエンドポイントとした場合の NOAEL として、1,120mg/kg/day を用いた時の MOE は、 10^4 のオーダーとなり、デカブロモジフェニルエーテルのみによるリスクはきわめて小さいとの試算結果を得た。精度の改善もさることながら、この物質が単独で問題となる場合は想定しにくいものの、低臭素化物を含めたリスクに関しては、いまだ不明な点が多々あることも見逃せない点である。また、暴露モデルの検証は、今後の検討の余地を残している。

そこで、本研究では、(1) 暴露モデルの検証のため、(2) 過去の暴露量はどのような推移をしめしていたか、に関しデカブロモジフェニルエーテルに注目し、PBDE 個々の成分の挙動を追跡することとした。

3. 試料と方法

3.1 試料

人血液試料、食餌、母乳に関し、表-1 に示す地域別試料を分析に供した。

表-1 分析に供した試料

試料	年代	地域
食餌	80 年代初頭	北海道 (80)、宮城 (80)、群馬 (80)、富山 (79)、島根 (79)、愛媛 (81)、鹿児島 (80)
	95 年前後	北海道 (95)、宮城 (97)、群馬 (95)、富山 (94)、島根 (94)、愛媛 (96)、鹿児島 (95)
	2000 年代	宮城、秋田、福井、岐阜、京都、兵庫、高知、沖縄
血液	80 年代初頭	北海道 (80)、宮城 (80)、群馬 (80)、富山 (79)、島根 (79)、愛媛 (81)、鹿児島 (80)
	95 年前後	北海道 (95)、宮城 (97)、群馬 (95)、富山 (94)、島根 (94)、愛媛 (96)、鹿児島 (95)、沖縄 (95)
	2004 年	秋田、宮城、福井、岐阜、京都、高知、沖縄、兵庫
	1983~2003	京都
母乳	80 年代	秋田
	90 年代	秋田
	2000 年代	秋田、宮城、岐阜、福井、兵庫、京都、高知、沖縄

() 内は、年次を示す。

3.2 サンプルングの手順

3.2.1 検体量

血液試料に関しては、1 検体につき、男女比 1 : 1 として 10 人分サンプルングし、5ml となるようにした。

母乳試料に関しては、1検体につき5人分サンプリングし、5ml となるようにした。

食餌試料に関しては、1検体につき、男女比1：1として、10人分サンプリングし、10g となるようにした。

3.2.2 容器・器具

容器・器具はすべてアセトン（液体クロマトグラフ用）で洗浄して用いた。食餌の分取には、金属スパーテル、ガラスビーカーを用いた。血液、母乳の分取にはポリプロピレン製マイクロピペットチップを用いた。サンプルは、ポリプロピレン容器に保存し、低温条件下で分析機関に自動車で輸送した。

3.2.3 分析方法

3.2.3.1 PBDE の分析

分析は、(株)島津テクノリサーチで実施した。分析は、高菅らによる方法によった (Takasuga, 2004), (株)島津テクノリサーチ, 2004)。検出下限はいずれも湿重量あたりで、食餌試料で 0.1~0.5pg/g、血液は、0.06~0.3pg/g、血清は 0.2~1pg/g、母乳は 0.2~1pg/g であった。

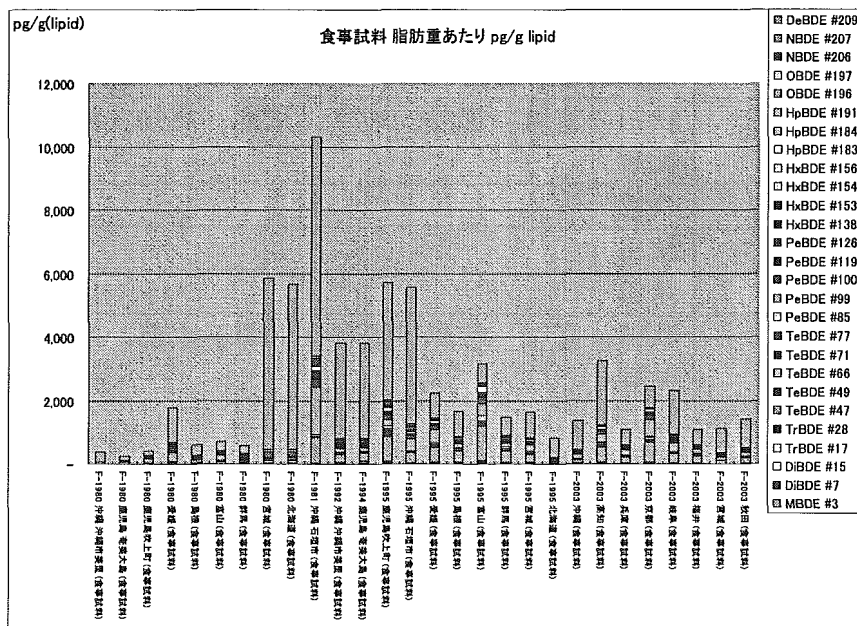
3.2.3.2 脂質含量

血液試料につき 500 μ l 程度を生化学検査用に分取し、トリグリセライド及び総コレステロールを測定した。この値より計算式に従い、脂肪含量を算出した。さらに、全試料につき、重量法による脂肪含量を測定した。

4. 結果と考察

4.1 食餌中 PBDE

食餌中 PBDE 濃度を図—1 に示した。80年初頭から 95年前後にかけて濃度上昇後、2000年代においては、低減の傾向を読み取れる。異性体ごとの明確な特



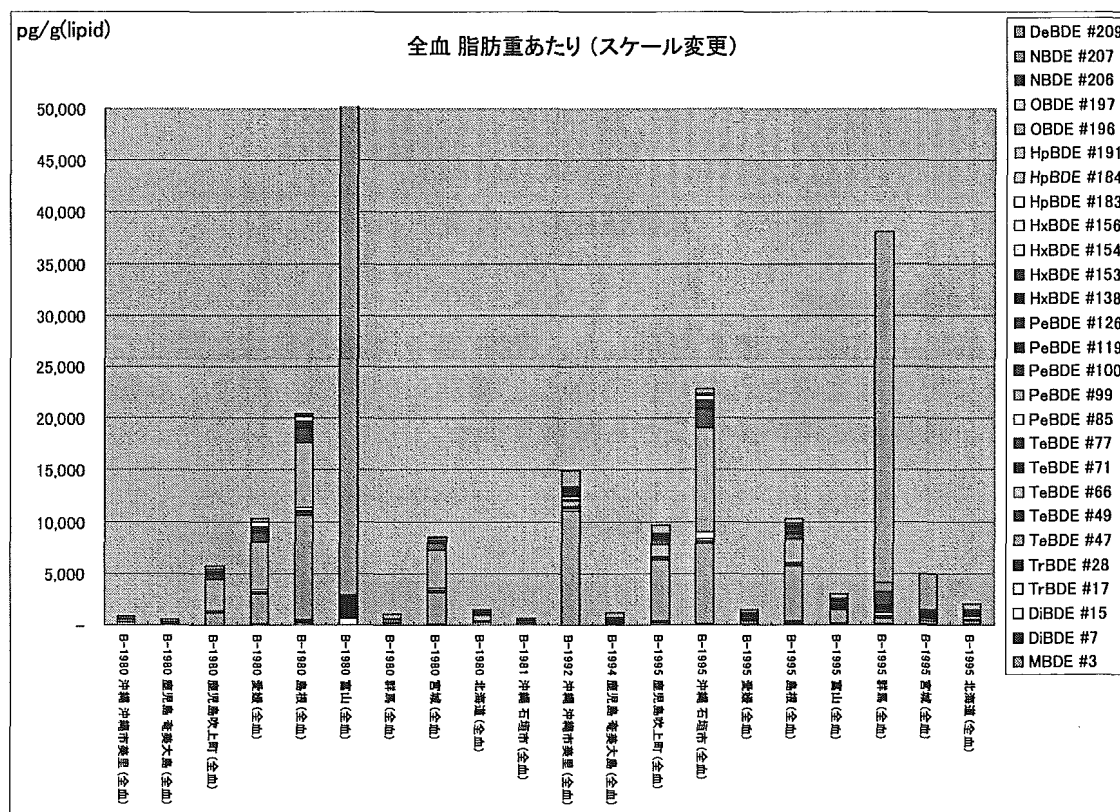
図—1 食餌中 DBDE 濃度

徴はつかみがたいが、デカ (#209) の割合は 20~90%と、かなりをしめる。また、テトラ体も期間を通じて 10~20%しめている。デカの経年的な変化傾向は明瞭ではなく、全体に占めるデカの割合は、若干減少ぎみである。

濃度レベルは、90年代>00年初頭>80年代の順であり、地域による違いのほうがむしろ卓越している。

4.2 全血中の PBDE

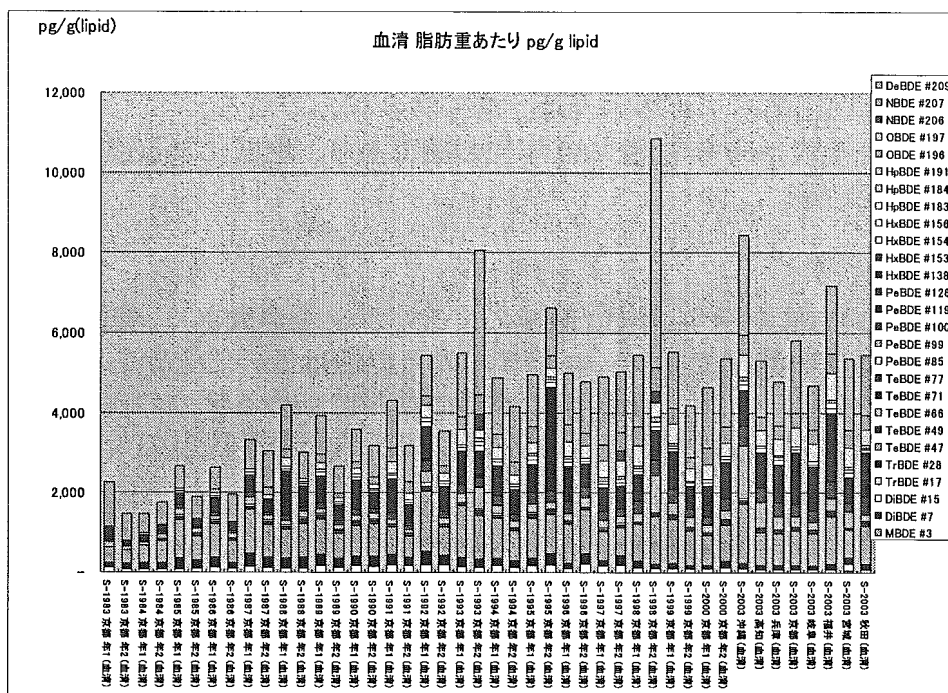
図一2に全血中のPBDEを示す。年代、地域によるバラツキが大きく、特に1980年の富山は桁違いに高い濃度であり、コンタミの可能性は低いことから、別途理由の考察が必要である。また、1995年の群馬の試料にしめるデカの占める割合が極端に高く、地域性の反映であるとすれば、局所的な発生源との対応づけを議論する必要がある。



図一2 全血中のPBDE

4.3 血清中のPBDE

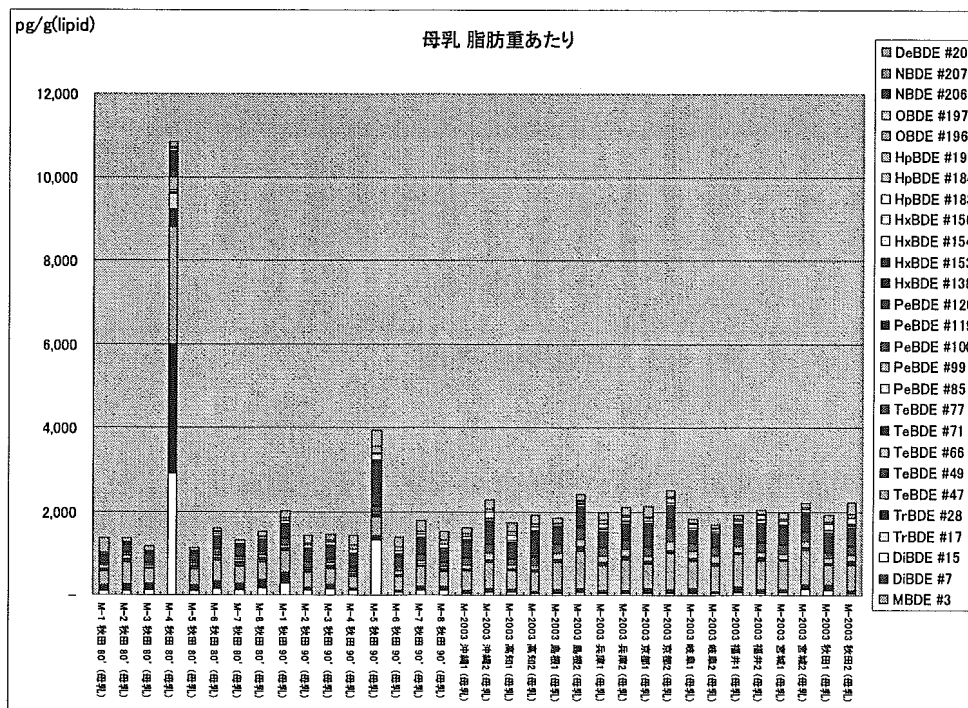
図一3に、血清中の脂肪重あたりの1983年から経年変化傾向を示した。全サンプルで、20~40%デカがしめており、血清脂肪重量あたりの濃度は、経年的に増加傾向が見られる。傾向線の引き方によもよるが、20年間(1983から2003年)で血清中PBDE濃度は、約7倍程度に上昇している。デカのしめる割合も漸増している。



図一3 京都在住者の血清中PBDE

4.4 母乳中PBDEの濃度

図一4に母乳中PBDEの濃度を示した。PBDE個々の成分組成に関しては、20年間の明瞭な変化はよみとれない。しかし、濃度レベルは、約1.5倍程度上昇している。低臭素化体が多いことも特徴である。



図一4 母乳中PBDE

4.5 摂取量と体内濃度と関係の簡易解析

食品の摂取で血中濃度となるかどうかを次の one compartment モデルによる説明を試みた。計算開始初年度における体内中濃度を 0 とおき、翌年の計算の初期値に前年度の計算結果を代入し、逐次計算によって求めた。暴露媒体濃度は、(1)式によって求めており、PRTR の排出量の排出量データから暴露濃度を推定し、その値を(2)式に代入した。

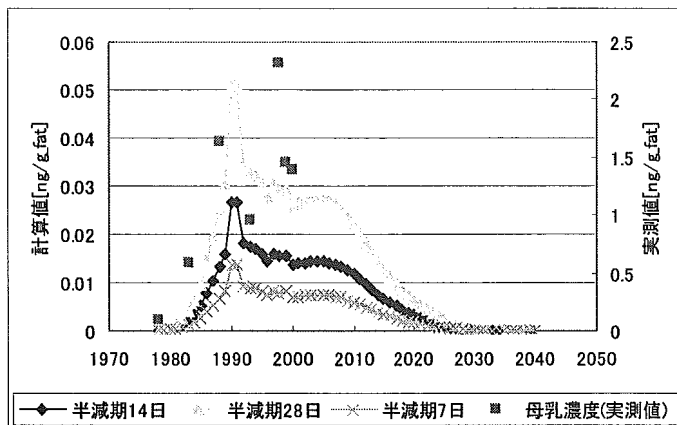
$$\frac{C_i V_i}{dt} = \sum Inflow_i - \sum_i Outflow_i - \sum_j k_j^{deg} V_j C_j + \sum_{i \neq j} k_{ij} V_i (C_i - \frac{C_j}{k_{ij}^{partition}}) \quad (1)$$

$$\frac{C_{fat}(t) V_{fat}}{dt} = BAF_{oral} Intake_{oral}(t) BW + BAF_{inh} Intake_{inh}(t) BW - k C_{fat}(t) V_{fat} \quad (2)$$

表 2 Input parameters for Deca brominated Diphenyl ethers.

Variables & parameters	Explanation	Estimated values	Reference
$C_{fat}(t)$	Chemical concentration in fat tissue	State variable	
$Intake_{oral}(t)$	Oral daily intake of chemicals	Estimated from fate model	Estimated in this study
$Intake_{inh}(t)$	Inhalation daily intake of chemicals	Estimated from fate model	Estimated in this study
BAF_{oral}	Biological Accumulation Factor through oral	0.1	EU (2002)
BAF_{inh}	Biological Accumulation factor through inhalation	0.5	EU(2002)
BW	Body Weight	50 (kg)	Default value
k	Degradation rate constant	18.01 (1/year)	Jacobsen(2004)
V_{fat}	Weight of fatty tissue	10,000 (g)	Assuming 0.2 of fatty tissue proportion

体内中の半減期を 7 日、14 日、21 日にわけて試算したところ、図-5 に示すように、半減期 21 日と設定した場合がもっとも実測値 (Akutsu, 2003) に近接していた。年代別の実測値の数がまばらであるものの、計算結果は濃度レベルに対応していることがわかる。ただし、より実際には、暴露のフラックスとしては製品からの寄与があり、その分を考慮する必要があることに留意が必要である。



図一5 人体脂肪組織中のデカブロモジフェニルエーテル濃度の推定値。

5. 結論

本研究の結論を以下にまとめる。

(1) 日本国内での食餌、全血、血清、母乳に含まれるPBDE各同族体組成の経年的推移、地域的推移・地域間バラツキの実証データをえた。これは、今後の暴露解析、リスク評価を行う貴重なデータである。なお、血液、母乳中濃度は漸増の傾向にあり、特に京都市在住者の血清中濃度の増加傾向が強いことがわかった。

(2) いくつか、分析手順上のコンタミが疑われる試料をのぞけば、今回分析した試料は、当時の暴露状況を反映する情報を内包していると判断できる。

謝辞 本研究は、平成16年度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(H15-化学-004)(代表京都大学大学院教授 小泉昭夫)において維持管理されている試料を使用させていただいた。関係各位のご尽力に対し、ここに記して謝意を表する。

参考文献

- Akutsu, K., Kitagawa, M. et. als(2004) Time-trend(1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk, Chemosphere, 53, pp. 645-654.
- Environmental International, 29, 6, 2003 The State-of-Science and Trends of BFRs in the Environment
- Koizumi, A., Yoshinaga, T., et. als (2004) Assessment of human exposure to polychlorinated and polybrominated diphenyl ethers in Japan using early 1980s and mid 1990s archive samples from the early 1980s and mid-1990s, Environ Res in Press
- Takasuga, T., et. als (2004) Impact of fermented brown rice with *Aspergillus oryzae*(FEBRA) intake and concentrations of polybrominated diphenylethers(PBDEs) in blood of humans from Japan, Chemosphere, 57,

pp. 795-811.

Tokai, A, Yamaguchi, H, Tsunemi, K. Yonezawa, Y., Tominaga, M. Nakanishi, J. (2004) Assessing risk of substitution with the example of decabromodiphenyl ether, Annual meeting of Society for Risk Analysis, Palm springs, California, December 5-8.

(株)島津テクノリサーチ、使用制限物質の解説と分析方法、Vo.6 (WEEE・RoHS 指令、包装廃棄物材指令、ELV 指令、JEITA レベル A 対応, 2004

(独) 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター(2004)技術の社会的受容性—リスク便益解析支援による環境リスク受容型へ H15 年度研究調査報告書。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
（総合）研究報告書

試料バンクの運用に関する研究（平成17年度）

主任研究者 小泉 昭夫 京都大学大学院教授
分担研究者 井上佳代子 京都大学大学院講師

研究要旨

バンクの運用を開始した。バンク運営委員会を開催し、2件の使用申請に対し検討を行ない、受理された。申請者は環境省国立水俣病総合研究センター蜂谷紀之博士と産業技術総合研究所化学物質リスク管理センター東海明弘博士であり、蜂谷博士にはメチル水銀濃度測定のための血液試料を、東海博士には、臭素系難燃剤のうち、デカブロモジフェニルエーテル、エチレンビスペンタブロモフェニル（デカブロモジフェニルエーテルの代替品）、ヘキサブロモシクロドデカン（HBCD）ならびにアンチモンのリスク評価のための食事試料および血液試料を提供した。提供した試料は1980年代、1990年代及び2000年代の全国の食事（100検体）、血液（120検体）の計220検体である。試料数に限りがあるので有効利用するために、臭素系難燃剤ならびにアンチモンの測定では、血液、食事は10検体をプールして1検体とした。地域、年代、性別を反映した代表性のある試料を提供できた。

A. 研究目的

本研究の最大目的は公的試料バンクの設立である。この目的に向け、平成16年度には試料バンクの運用試用を行った。本年度は2件の使用申請を得て、是非を検討し、申請どおりの試料を提供した。今後、運用を拡大していく上での運営上の問題点を検討した。試料使用の研究結果の具体的報告については本報告書に記載されているので参考にされたい。

B. 研究方法

試料の扱いに関しては、京都大学医の倫理委員会で承認を得た倫理に関する方法を遵守した。

B-1. 運営委員会の開催

規定により、バンクの試料を外部の研究機関に提供するための運営委員会を開催し、研究目的の正当性、重要度、緊急性、研究成果達成能力等を審査した。

B-2. 試料の選択

申請どおりの試料提供を行なえるかどうか検討した。試料の選択には、平成16年度に構築したデータベー