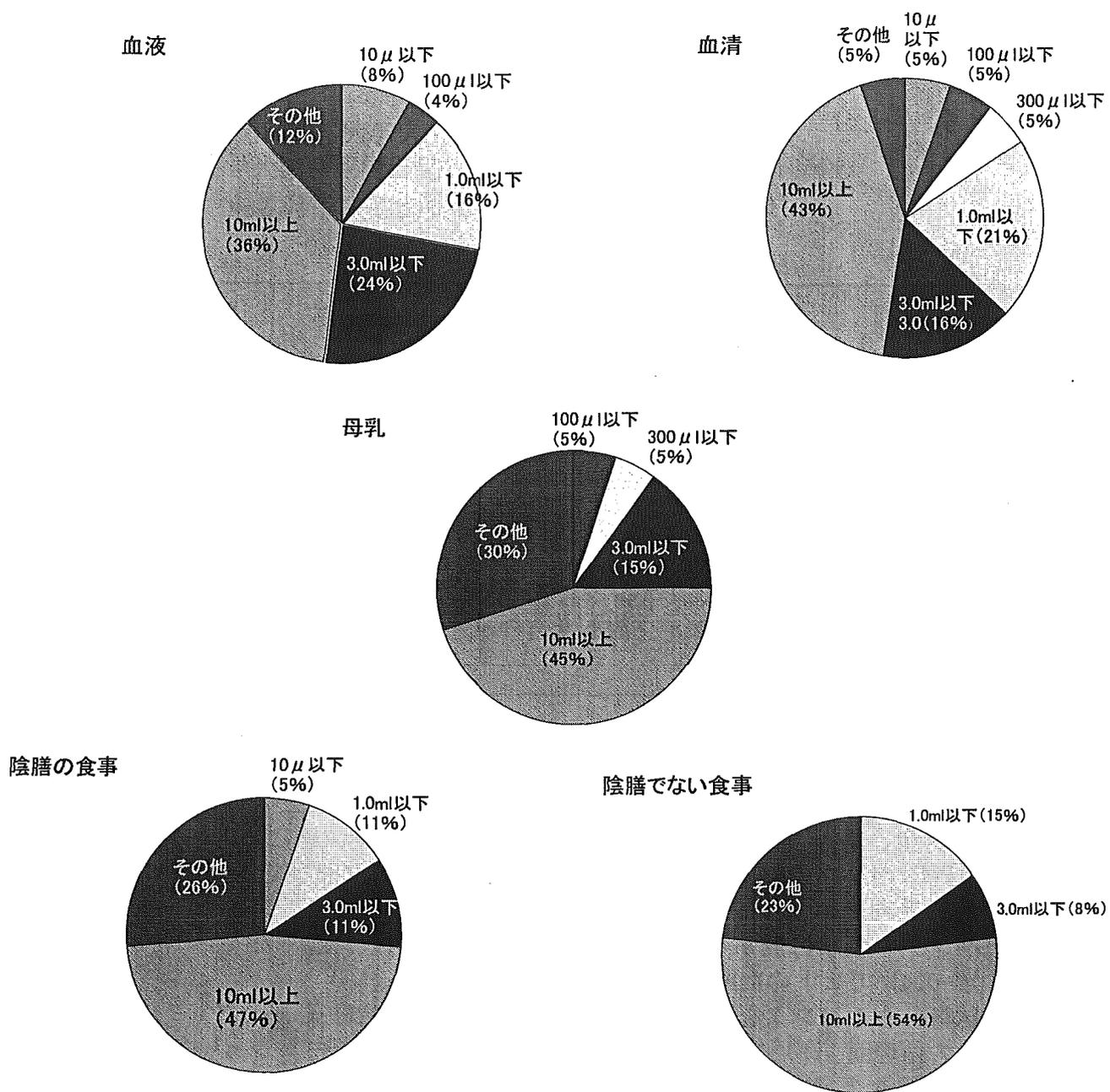


図一 1 必要量



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

市民参加ワークショップによる生体試料バンクの倫理に関する研究 (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 大阪夕陽丘学園短期大学教授
分担研究者 井上佳代子 京都大学大学院講師

研究要旨

「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」ではバンクの創設、バンクの有用性の証明、バンクの倫理面での検討が3本柱になっており本研究で重要な課題の一つである。本研究はPOPs研究に焦点を絞っており、遺伝子解析を行わないために疫学研究に区分される。京都大学に医の倫理委員会では、疫学研究の倫理指針を参考に審査を受けた。本バンクではサンプルは連結不可能匿名化を厳密に行っている。

平成15年度は研究者を対象に、アンケートを行いそこで倫理に関する意見を聴いた。今年度は市民参加のバンクに関わる倫理のワークショップを開催し、有識者と一般市民、専門家が交流し意志の疎通を図った。そのワークショップでの成果を紹介する。

A. 研究目的

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)でヒトの血液、母乳、食事を試料とするバンクを創設したが、バンクの倫理面、運用等に関して市民の意見を聞き今後のバンクあり方を検討するために開催した。

B. 研究方法

2004年10月2日に京大会館でワークショップを開催した。本ワークショップでの発言者はバンクの利用者である研究者の立場から、生体試料バンクの世界での潮流と倫理に関する専門家の立場から、環境問題を取り扱って来

たNPOの立場から二名、本研究の担当者の立場から三名の話題提供を受けた。話題提供後にまとめて参加者を含めた自由な質疑応答を行った。また、参加者に対してアンケートで意見の聴取を行った。

C. 研究結果

[今回のワークショップで話題となった項目]

I. 試料バンクの必要性

①有害物のリスク評価に於いて、不確実性解析の曝露解析で①暴露経路、②暴露量を知ること、③発生源のいずれの段階でも決定的に重要な役割を果たすことが指摘された。

②試料サンプルを使用したPCB、メチル水銀、PBDEs、PFOS・

- PFOA の測定で有用性が明らかになり、新しい知見が得られた。
- ③ 研究者の対するアンケートで大多数がその必要性を指摘し多くの研究者が試料バンクの使用を希望していた。
- II. 試料収集過程での指摘
- ① ランダムサンプリングの徹底化が必要である。
- ② 連結不可能匿名化によって結果が個人の還元出来ないことに対する不満・不備が指摘された。
- ③ 自治体によっては「寝る子を起こさないで」の感覚があり測定結果の取扱いに工夫を要する。
- ④ プライバシーの保護の徹底化をしないとサンプル提供を受ける際に障害となる。
- ⑤ 提供される試料は原則的に無償である。
- ⑥ 職場でのサンプル収集は個人情報との関係が問題となる。個人情報の保護の確立が重要。
- III. 試料バンクの拡充
- ① 血液、母乳、食事以外にもっと容易に集められるサンプル(尿、糞、毛髪)を集めたらどうか
- ② 遺伝子、家系を扱えるバンクが必要だ。
- IV. 倫理上の指摘
- ① 京大の倫理委員会の承認以外に試料収集・試料分析機関での倫理委員会の承認が望ましい。
- ② 試料収集・試料保存・試料分析機関がそれぞれ異なるので個々機関での承認を得辛い、包括的合意に関しては、制度的に未完成である。
- ③ 倫理委員会を承認は、それは政府の主導で社会通念としての意味だけで、外国から観れば法律がないと同然である。連結不可能匿名化をやれば何をしても良い訳ではない。
- ④ 臨床研究の場で人権、被験者の人権を擁護するという法律を作らないといけない。
- ⑤ 制度上の不備がある日本で国際的に認められるバンクの設立や、その試料を使った研究では不偏性と公益性に立脚した理論に基づいてバンクを運営し、研究課題を選択枝、実行する必要がある。
- V. 倫理的取扱いの国際比較
- ① 米国では被験者の経済格差を利用している。
- ② EU のヨーロッパ地域でしっかりした法律がある。法律がないのは途上国だと思っている感覚があり、研究を平等に扱ってもらえない。EU は共通の人権条項があって、ヒトの臓器・各部位の金銭的取引を禁止しているが、アメリカのような振替的手法が取られる。
- ③ 途上国では試料提供者にお金あげなかったら絶対無理である。
- ④ スイスは全部保険の笠の下に、臓器移植に至るまで全部でやっている。
- ⑤ 日本でクソ真面目に無償匿名原則のみを言うことに疑問がある。EU のヨーロッパ地域ではしっかりした法律がある。法律がないのは途上国だと思っている感覚があり、研究を平等に扱ってもらえない。連結不可能匿名化にしたら、何でもしていいというのは、世界には通用しない。
- VI. 市民側からの要望と批判

- ① これまでの環境問題では研究者は積極的に問題解決に取り組んでこなかった印象がある。
- ② これまでの環境問題では研究結果の公表が不十分であった。
- ③ バンクの運営と得られた成果を市民側から観察出来る、開かれた機構が必要である。

[まとめ]

- ① バンクは有害物質のリスクコミュニケーションには重要な働きがあり、本バンクが有効に機能することが明らかにされた。
- ② 検体の収集ではランダムサンプリングが必要で、今後この方向への努力が要求される。
- ③ 倫理的には連結不可能匿名化をするだけでは不十分である。
- ④ バンクから得られた成果の還元には個人への強い要求があり、今後の検討が必要である。

制度上の不備がある日本で国際的に認められるバンクの設立や、その試料を使った研究では不偏性と公益性に立脚した理論に基づいてバンクを運営し、研究課題を選択し、実行する必要がある。

D. 考察

最新の倫理指針によれば連結不可能匿名化処理を施せは法規的にはバンクに組み入れバンクの目的に沿った研究に使用できるが、倫理に関するワークショップでの有識者、市民の意

見を尊重して、その精神を反映させたいと考えている。

E. 結論

当バンクは倫理上の問題をクリアしている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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)

13. 特許取得・実用新案登録

なし

200501147B²/₂

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 - 17 年度 総合研究報告書

主任研究者 小泉 昭夫

平成 18 (2006) 年 4月

2/2 冊

資料 [Ⅲ] ヒト生体試料バンクの
有用性の証明

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

既存の難分解性化学物質の曝露経年変化に関する研究
—PCBs および PBDEs—（平成 15 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 佐藤俊哉 京都大学大学院教授

研究要旨：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 年から 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。

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, 2)。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(3)、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(3)。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

生体試料試料：血清試料は、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・始良町、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。

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とも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、血清試料については、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。

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。

(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。Table2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、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。

(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、1ng/g lipid以下は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。

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) (4) 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 (5)。

2. Congener specific changes

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 (6)、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年の試料で確認された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。

3. PBDEsの国際比較

Thosen et al. (7)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 (8)。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 (9)。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現在のところ汚染の急激な進行は認められていない。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) Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J, Windham G, Riggers 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
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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
- 6) Mio X, Chu S, Xu X (1999) Degradation pathways of PCBs upon UV irradiation in hexane. 39, 1639-1650.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 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

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	

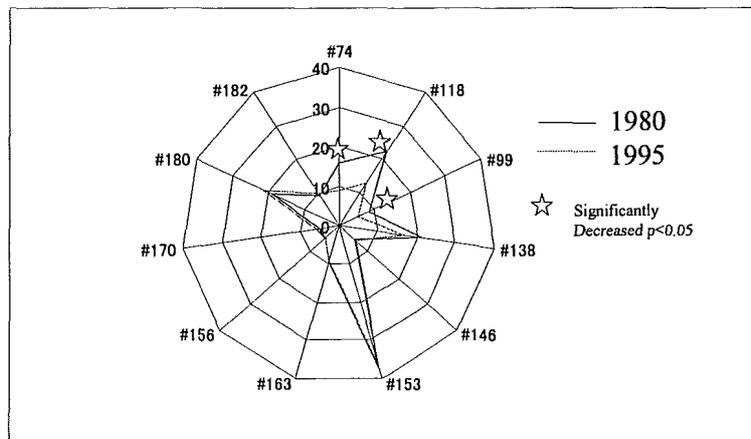
Table 2. Serum PCBs levels in 1980 and 1995

	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 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

Figure 1. A change of PCB congener pattern



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

食事中および血清中ポリ塩素化ビフェニルの経年的調査についての研究
（平成16年度）

主任研究者 小泉昭夫 京都大学大学院教授
研究協力者 井上純子 京都大学大学院教務職員
研究協力者 原田浩二 京都大学大学院博士課程

研究要旨

本研究ではポリ塩素化ビフェニル(PCB)の経年的曝露の変遷を明らかにした。昨年度、1980年代から1990年代にかけての食事中、血液中PCB濃度の変遷について減少傾向にあることを明らかにしたのに続き、2000年代における現状について食事中、血清中濃度の調査を行った。

食事からの摂取量は63.5ng/dayとなり、1980年代に522.8ng/dayであったころから急激に減少してきている。これにともない、血清中でも1980年代で163.0 ng/g-lipidから、86.5ng/g-lipidと減少してきている。1990年代に若年者層で特に減少が見られていたが、これは2000年代でも見られ、20代、30代、40代、50代でそれぞれ48.7, 84.8, 108.2, 231.1 ng/g-lipidとなり、年齢が血清中濃度に強く影響することが明らかになった。

A. 研究目的

我々は昨年度の研究において、食事中のPCBが80年代から90年代にかけて減少し、血清中濃度も同時に減少してきたことを明らかにした。この傾向が2000年代にかけても続いているかを明らかにし、PCB規制がヒト曝露にどのように影響を与えてきたのかを評価することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度の研究により収集された全国からの食餌試料および血清試料を用いて横断的に調査を行った。

食餌試料は秋田県、宮城県、東京都、岐阜県、和歌山県、兵庫県、高知県、沖縄県からの試料から無作為にそれぞれ10試料、計80試料を選定した。

血清試料は秋田県、宮城県、岐阜県、

福井県、和歌山県、兵庫県、高知県、山口県、沖縄県からの試料から女性についてそれぞれ10試料、計80試料を無作為に選定した。

倫理面への配慮

京都大学倫理委員会による審査を受け承認を受けたものである。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、採血時に本人の文書での同意を得ている。

C. 研究結果

参加者の属性を昨年度に実施した1980年初頭、1990年代中期の調査とともに表1に示した。

1995年調査では平均年齢が高くなった。また1980年、1995年調査では農

業従事者の家族を対象とした研究の試料であるのに対し、2003年調査では都市部での調査も含み、背景は必ずしも一致しない。

食餌試料は各地域での購入方式により収集されたものであり、1980年代、1990年代の陰膳方法とは異なる。

2003年での食事中、血清中PCB濃度：総PCB濃度 (ng/g lipid) の経年変化を表2に示す。食事からの摂取量は63.5ng/dayとなり、1980年代で522.8ng/dayであったところから急激に減少してきている。これにともない、血清中でも1980年代で163.0ng/g-lipidから、86.5ng/g-lipidと減少してきている。

血清濃度の変動に影響を与える諸要因：

地域ごとの差を図1に示す。高知と宮城、岐阜、和歌山、沖縄の間に有意差が見られた。しかし、異性体パターンに大きな違いは見られなかった。

また昨年度の研究で示された年齢による影響は2000年代でも見られ、20代、30代、40代、50代でそれぞれ48.7, 84.8, 108.2, 231.1 ng/g-lipidとなり、年齢が血清中濃度に強く影響することが明らかになった。

食事からの摂取量の地域ごとの差を図2に示す。血清中濃度と食餌からの摂取量との間の関連性の有無について検討を行った。

各地域における平均血清中濃度と平均一日摂取量の相関係数は $R^2 = 0.589$ ($p = 0.044$)であった。

D. 考察

食事中、血清中ともに1995年調査より減少してきていることが確認された。しかしながら、現在でも50歳代の

グループでは依然過去の水準に近い値で推移しており、若年層での減少と対照的な結果となった。また食事中PCB濃度の減少の傾向に比べ、血清中濃度の減少は緩やかなものであり、30歳代より高い年齢層では過去の曝露の影響が残っている可能性がある。

地域差は血清の総PCBについて95年調査において見られており、同一地点ではないが四国で高く、東北地方で低い結果となった。血清中濃度の地域差の原因が食事中濃度の地域差によるものなのかは、購入方式であり、採取地点の数の少なさから断定は困難であった。

次に、各異性体の血中濃度の年代間変動では昨年度の調査ではCongener, #74, #118, #99の低塩素化体の有意な減少が80年と95年調査の間で認められたが、95年と2003年調査の間でもさらにこれら異性体の割合の減少は統計的に有意であった(図3)。

食事からの摂取量は大きな減少を辿ってきているが、その異性体パターンはかつてより低塩素化体の比率が上昇してきていた(図4)。環境中での消失過程が異なる可能性、また高塩素化体の脱塩素による低塩素化体への転換が生じている可能性も示唆された。

E. 結論

血清中PCB濃度は年齢により相違はあるが、全体としてこの20年間で減少を続けており、食事中PCB濃度の減少が大きく作用していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Koizumi A et al. Assessment of human exposure to polychlorinated and polybrominated diphenyl ethers in Japan using early 1980s and mid 1990s archive samples.

Environ Res. Available online 22 January 2005

doi:10.1016/j.envres.2004.12.002

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)

14. 特許取得

なし

15. 実用新案登録

なし

16. その他

なし

表 1. 研究参加者の属性

	1980 survey	1995 survey	2003 survey	P
No of Participants	80	80	90	
Age	42.8±10.6	51.9±9.8	36.2±9.8	<0.01

表2. 1980年代から現代にかけての血清中、食事中PCBの変遷

	1980 survey		1995 survey		2003 survey		ANOVA
Total PCBs in serum (ng/g lipid (N=40)	(N=40)		(N=40)		(N=90)		p
GM (GSD)	163.0	(1.7)	142.6	(2.0)	87.1	(2.0)	<0.01
M±SD	184.6	±91.1	184.3	±168.8	109.9	±86.3	
Median	171.5		138.8		85.0		
Total PCBs in food (ng/day)	(N=40)		(N=40)		(N=80)		p
GM (GSD)	522.8	(2.5)	165.9	(3.3)	63.5	(3.2)	<0.01
M±SD	787.1	±809.0	293.3	±316.8	132.3	±197.9	
Median	510.3		196.2		51.5		

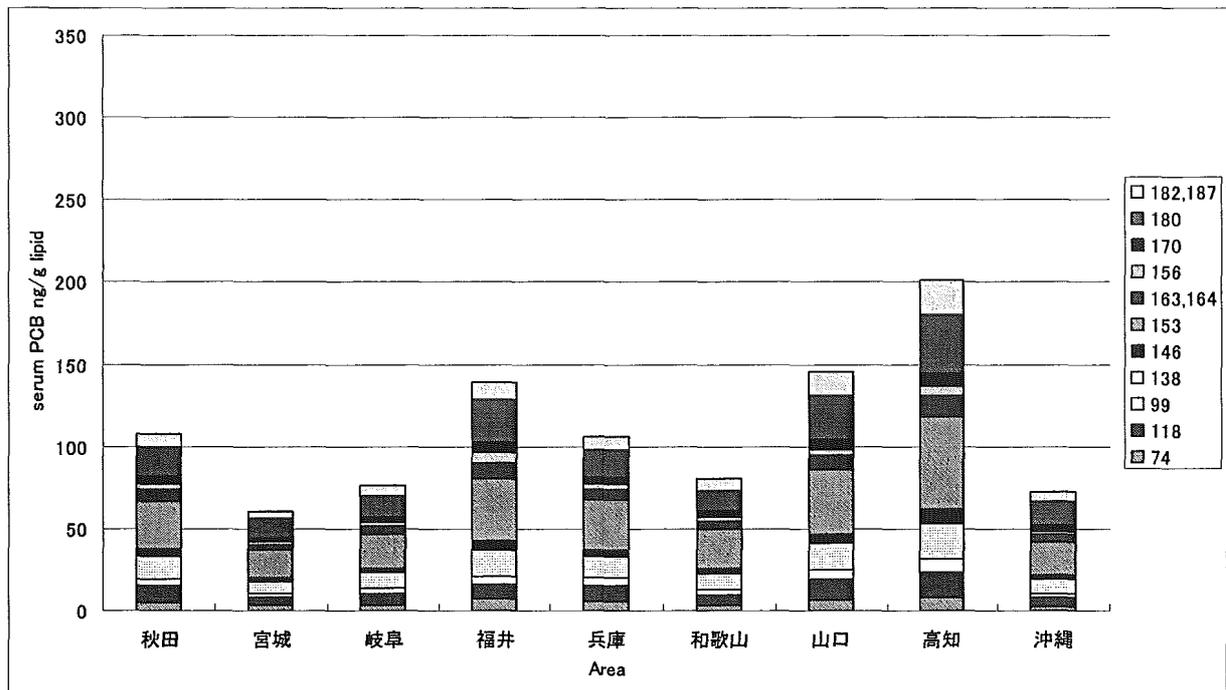


図 1. 2003 年における国内各地域女性の血清中 PCB 濃度

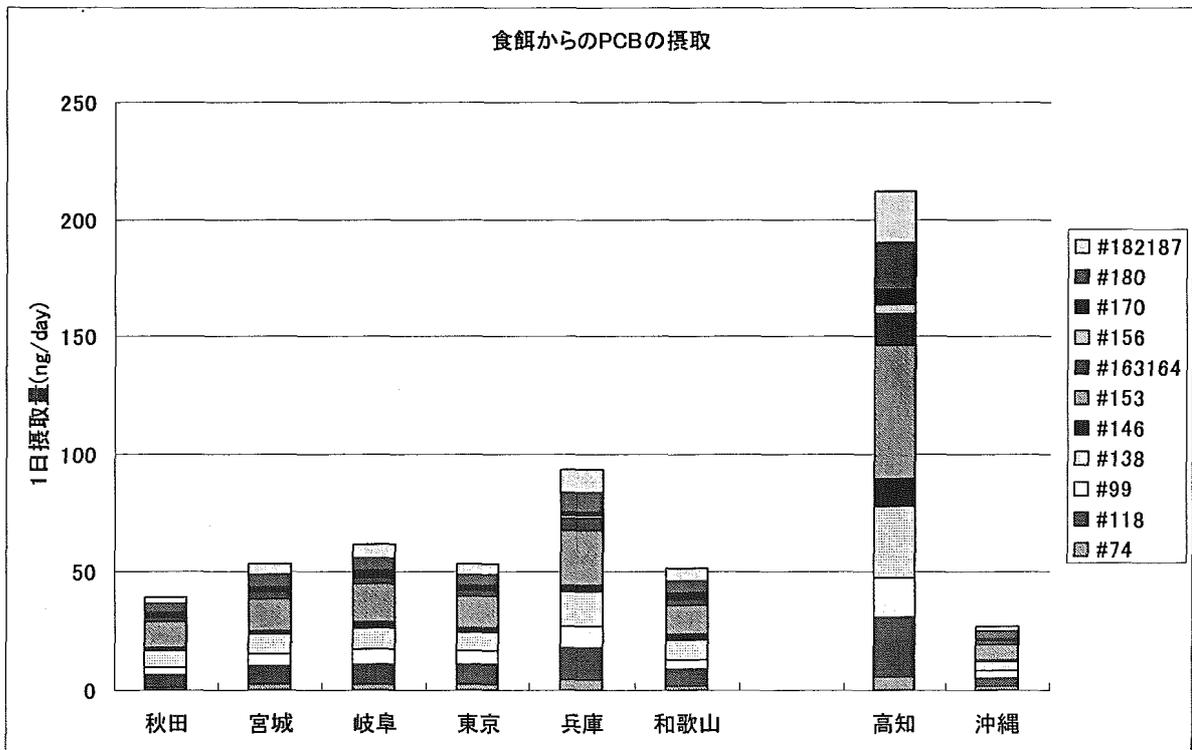


図 2. 2003 年における国内各地域での食餌による 1 日 PCB 摂取量

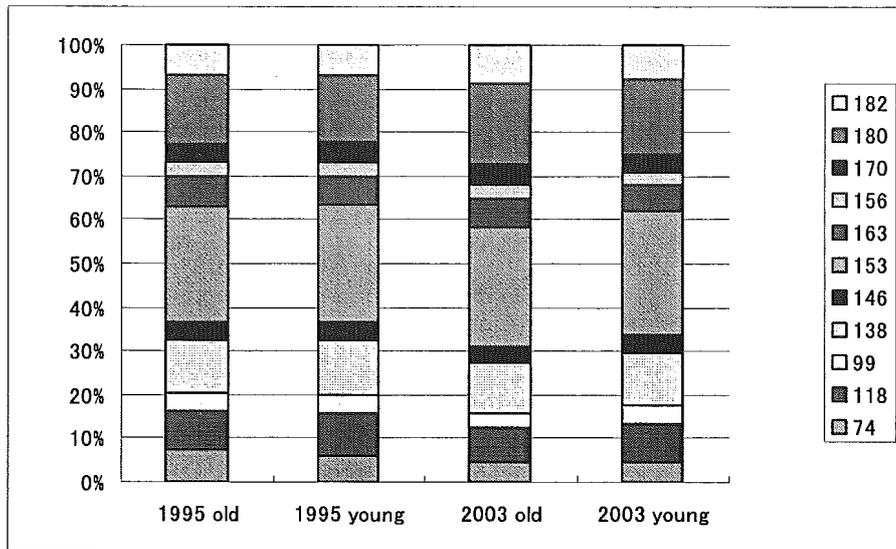


図 3. 95 年から 2003 年調査にかけての血清中異性体パターンの変化

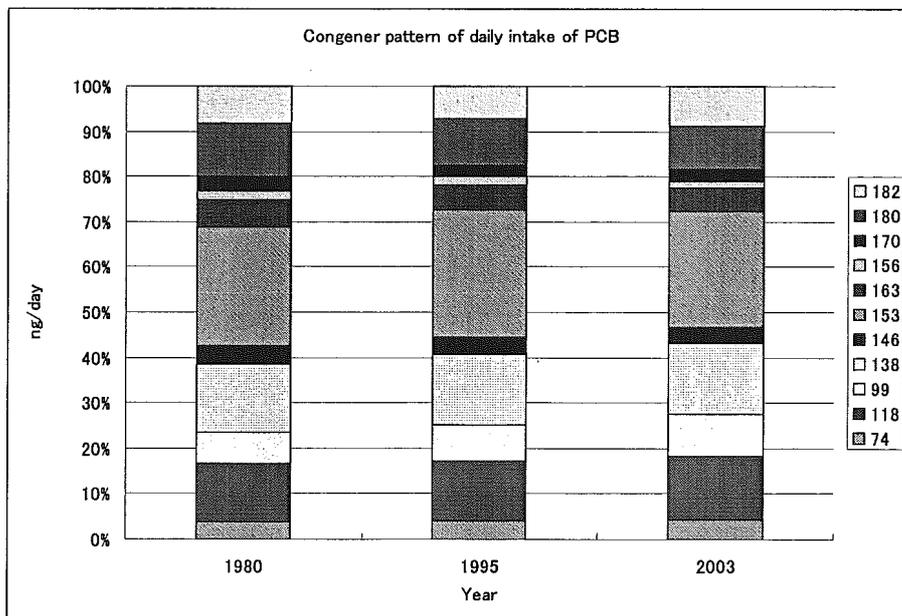


図 4. 80 年から 2003 年調査にかけての食事中異性体パターンの変化

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

血清中ポリ塩素化ビフェニルの経年的調査の修飾因子に関する研究
（平成17年度）

分担研究者 小泉昭夫 京都大学大学院教授
分担協力者 井上純子 京都大学大学院教務職員
分担協力者 原田浩二 京都大学大学院博士課程

研究要旨

昨年度の研究でポリ塩素化ビフェニル(PCB)の約20年間の曝露の変遷を明らかにした。1980年代から1990年代にかけての調査に続いて2000年代における現状について日本各地の食事中、血清中濃度の調査を行った。今年度はこの結果について詳細な要因分析を試みた。

2003年の調査で食事からの摂取量は63.5ng/dayとなり、1980年代に522.8ng/dayであったころから急激に減少した。これにともない、血清中でも1980年代で163.0ng/g-lipidから、86.5ng/g-lipidと減少した。しかし、若年者層での急速な減少と比較して、年齢が上がるほど濃度低下は遅く、特に50代女性では濃度上昇が観察された。血清中濃度の強い年齢依存性の原因には、高齢者におけるPCB高塩素化体の代謝能力低下の可能性があることが、生理的薬物動態モデルを使用したシミュレーションによって示唆された。

A. 研究目的

生体試料バンクの有用性を実証するために、代表的な残留性有機汚染物質(POPs)の一つであるポリ塩素化ビフェニル(PCB)において、その生体試料中濃度の変遷についての検討を行う。

PCBの曝露は、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と報告されている[1-3]。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で変化が認められなかったと報告されている[4]。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されている

[5]。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[6, 7]。

我々は昨年度の研究において、2000年代の食事中のPCBが80年代から90年代に続いて減少し、血清中濃度も同時に減少してきたこと、血清中濃度には年齢の影響が大きいこと、PCB濃度の減少は異性体によって差があることを明らかにした。これらのことから、ヒトのPCB曝露と体内残留にどのような要因が考えられるかをシミュレーションによって評価することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度の研究で全国から収集され

た食事試料および血清試料を用いて横断的に調査を行った。食事試料は秋田県、宮城県、東京都、岐阜県、和歌山県、兵庫県、高知県、沖縄県の試料から各10試料、計80試料を無作為に選定した。血清試料は秋田県、宮城県、岐阜県、福井県、和歌山県、兵庫県、高知県、山口県、沖縄県からの試料から女性のみ各10試料、計90試料を無作為に選定した。

これらの食事試料中および血清中PCBの分析結果について、長期的変遷の傾向とその要因の解析を試みた。さらに、血清中PCBとの関係で大きな要因として認められた年齢依存性について分析するために、生理的薬物動態モデルを使用し、シミュレーションを行った[8]。

倫理面への配慮

京都大学倫理委員会による審査を受け承認を受けたものである。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、採血時に本人の文書での同意を得ている。

C. 研究結果

C-1 参加者の属性

参加者の属性を表1に示した。女性を対象にしたのは単に血清試料の量が多かったからである。職業的曝露はない。食事試料は各地域での購入方式により収集されたものであり、1980年代、1990年代の陰膳方法とは異なる。

C-2 20年間の食事中、血清中PCB濃度の推移

総PCB濃度 (ng/g lipid) の経年変化を表2に示す。食事からの摂取量は63.5ng/dayとなり、1980年代で522.8ng/dayであったころから急激に減少してきている。これにともない、血清中でも全体としては1980年代の

163.0 ng/g-lipid から、86.5ng/g-lipidと減少してきている。しかしながら年齢により顕著な差が観察された(表3)。

C-3 血清中PCB濃度の変動に影響を与える諸要因

昨年度の研究で明らかになったように年齢による影響が大きく、年齢が上がるほど血清中PCB濃度は高く、特に50代ではこの20年間に増加していることが明らかになった。

異性体グループごとの食事中、血清中PCB濃度の変化を表3、4に示した。食事中では20年間に5塩素化体、6塩素化体、7塩素化体はいずれも同様に減少していたが、血清中では6塩素化体、7塩素化体が5塩素化体に比して減少程度が小さく、特に50代以上では顕著であった。

C-4 薬物動態モデルによるシミュレーション

各異性体の生体内での分配係数等を用いた薬物動態モデルを使用し、シミュレーションを行った結果を示した(図1-3)。図1は食物からのPCB摂取の推移の推定である。図2では加齢による代謝能力を2つのタイプに分けた。図3はこれらをもとに1940年生まれと1960年生まれの人における血清中PCB濃度をシミュレートしたものである。結果として、1940年生まれの人では、6塩素化体、7塩素化体については、PCB濃度の変遷を予測するためには、代謝能力の低下を考慮に入れる必要があることが示唆された。

D. 考察

食事中PCB濃度の減少は、1974年のPCB製造禁止後の生活環境中のPCBの減少を反映していると考えられる。血

清中濃度も全体としては有意な減少を示したが、強い年齢依存性を示し、生体内では食事からの摂取と共に、各異性体の代謝されやすさ、個人の代謝能力などのより複雑な要因がPOPsの蓄積・排出に作用することが裏付けられた。年齢の要因については他にも報告がある[9]。

血清中PCB濃度の年齢差は20年間で顕著になってきている。現在でも50歳代のグループでは依然過去の水準に近い値で推移しており、若年層での減少と対照的な結果となった。また食事中PCB濃度の減少の傾向に比べ、血清中濃度の減少は緩やかなものであり、30歳代より高い年齢層では過去の曝露の影響が残っている可能性がある。

各異性体別の血清中濃度は全体ではCongener, #74, #118, #99の低塩素化体の20年間での有意な減少が認められたが、高塩素化体の減少は鈍く、特に50代以上では高塩素化体濃度の上昇が明らかになった。全体的な血清中PCB濃度が低下してきているとはいえ、シミュレーションの結果から示唆されるように、代謝低下などによる高齢人口でのPOPsのリスク上昇を考慮する必要がある[10]。

E. 結論

血清中PCB濃度は全体としてこの20年間で減少しているが、食事中PCB濃度の減少に比べて遅く、特に50歳代では増加がみられた。

シミュレーションの結果、PCB高塩素化体は50歳代以上の年齢層で血清中に残留しやすい傾向があり、高年齢層での化学物質代謝低下によることが示唆された。しかしながら、高年齢層での過去の高濃度曝露の寄与も貢献している可能性があり更なる検討

が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Akio Koizumi, Takeo Yoshinaga, Kouji Harada, Kayoko Inoue, Akiko Morikawa, Junko Muroi, Sumiko Inoue, Bitu Eslami, Shigeo Fujii, Yoshinori Fujimine, Noriyuki Hachiya, Shigeki Koda, Yukinori Kusaka, Katsuyuki Murata, Haruo Nakatsuka, Kazuyuki Omae, Norimitsu Saito, Shinichiro Shimbo, Katsunobu Takenaka, Tatsuya Takeshita, Hidemi Todoriki, Yasuhiko Wada, Takao Watanabe, Masayuki Ikeda. Assessment of Human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Japan using archived samples from the early 1980s and mid 1990s. *Environmental Research* 2005;99:31-39.

2. 学会発表・その他

第14回日本環境化学会討論会、2005年6月15-17日

平井哲也、藤峰慶徳、渡部俊吉、小泉昭夫

血液少量化分析法による健常人PCB主要異性体の分析

第45回 近畿産業衛生学会、2005年11月19日

日本におけるヒト血中PCB濃度の30年間にわたる変遷

井上純子、原田浩二、井上佳代子、小泉昭夫、吉永侃夫、藤井滋穂、蜂谷紀之、甲田茂樹、日下幸則、村田勝敬、大前和幸、齋藤憲光、竹中勝信、竹下