

達也、和田安彦、廣澤巖夫、等々力英美、渡辺孝男、新保慎一郎、池田正之

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

- A) 特許取得
なし
- B) 実用新案登録
なし
- C) その他
なし

I. 文献

[1] G. Schade, and B. Heinzow, Organochlorine pesticides and polychlorinated 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 levels of contamination, *Sci Total Environ* 215 (1998) 31-39.

[2] A. G. Craan, and D. A. Haines, Twenty-five years of surveillance for contaminants in human breast milk, *Arch Environ Contam Toxicol* 35 (1998) 702-710.

[3] F. Dallaire, E. Dewailly, G. Muckle, and P. Ayotte, 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 (2003) 1660-1664.

[4] I. Watanabe, T. Yakushiji, K. Kuwabara, S. Yoshida, K. Maeda, T. Kashimoto, K. Koyama, and N. Kunita, Surveillance of the

daily PCB intake from diet of Japanese women from 1972 through 1976, *Arch Environ Contam Toxicol* 8 (1979) 67-75.

[5] S. Sugiyama, S. Tatsumi, H. Noda, M. Yamaguchi, A. Furutani, and M. Yoshimura, Secular changes of PCB concentration accumulated in organs and tissues of Japanese from 1974 to 1989, *Nippon Hoigaku Zasshi* 49 (1995) 466-471.

[6] P. G. Tee, A. M. Sweeney, E. Symanski, J. C. Gardiner, D. M. Gasior, and S. L. Schantz, A longitudinal examination of factors related to changes in serum polychlorinated biphenyl levels, *Environ Health Perspect* 111 (2003) 702-707.

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

[8] W. Maruyama, K. Yoshida, T. Tanaka, and J. Nakanishi. Simulation of dioxin accumulation in human tissues and analysis of reproduction risk. *Chemosphere* 53 (2003) 301-313.

[9] Y. Masuda, K. Haraguchi, S. Kono, H. Tsuji and O. Papke. Concentration of dioxins and related compounds in the blood of Fukuoka residents. *Chemosphere* 58 (2005) 329-344.

[10] M. T. Kinirons and M. S. O'Mahony, Drug metabolism and ageing. *Br. J.*

Clin. Pharmacol. 57 (2004)
540-544.

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、1995年、2003年調査における食事中、血清中PCB濃度

Total PCBs in serum (ng/g lipid)				ANOVA
	1980 survey (N=40)	1995 survey (N=40)	2003 survey (N=90)	p
GM (GSD)	163.0 (1.7)	142.6 (2.0)	86.5 (2.0)	
M±SD	184.6± 91.1	184.3±168.8	109.9± 86.3	<0.01
Median	171.5	138.8	90.7	
Total PCBs in food (ng/day)				
	1980 survey (N=40)	1995 survey (N=40)	2003 survey (N=80)	p
GM (GSD)	522.8 (2.5)	165.9 (3.3)	63.5 (3.2)	
M±SD	787.1±809.0	293.3±316.8	132.3±197.9	<0.01
Median	510.3	196.2	51.5	

表 3 食事中PCB 1日摂取量

PCBs in diet per day														
		Total (ng/day)					Penta (ng/day)			Hexa (ng/day)		Hepta (ng/day)		
Year of survey	No.	GM	GSD *	Q25	Median	Q75	GM	GSD *	Q25	GM	GSD *	Q25	GM	GSD *
1980	40	522.8	2.5 A	284.3	510.3	925.0	121.6	2.6 A	274.7	2.9 A	120.2	2.5 A		
1995	40	165.9	3.3 B	87.0	196.2	403.1	41.0	3.1 B	88.4	3.6 B	33.6	3.4 B		
2003	80	63.5	3.2 C	30.0	51.5	127.1	17.0	3.2 C	32.1	3.3 C	13.4	3.3 C		
Total	160	186.7	4.1	41.1	139.2	447.5	34.7	3.9	70.7	4.3	29.1	4.3		

GM: Geometric mean.

GSD: Geometric standard deviation.

In 1980 and 1995, diets were collected in Hokkaido, Tohoku, Kanto, Chubu, Chugoku, Shikoku, Kyushu and Okinawa.

In 2003, diets were collected in Tohoku, Kanto, Chubu, Kinki, Shikoku and Okinawa.

*: ANOVA revealed that these values differ by category. Values with different letters are significantly different from each other. For example, a value indicated by A differs significantly from values indicated by B or C.

表 4 年齢別・年代別 血清中PCB濃度

Time era- and age-specific total PCBs and isomer concentrations in the serum																	
Survey year	Age (Years)	No.	Total PCBs (ng/g lipid)					Penta (ng/g lipid)			Hexa (ng/g lipid)			Hepta (ng/g lipid)			
			GM	GSD *	#	Q25	Median	Q75	GM	GSD *	#	GM	GSD *	#	GM	GSD *	#
1980	<40	17	185.1	1.8	a	110.2	194.6	290.3	55.0	1.9	a	87.2	1.9	a	37.2	1.7	a
	40-50	11	177.1	1.4		150.2	182.8	228.6	51.3	1.6	a	87.8	1.4		35.2	1.5	
	>50	11	123.3	1.6	a	76.5	125.3	163.6	34.8	1.7		57.7	1.6	a	26.3	1.7	a
1995	<40	2	82.5	2.3	ab	46.1	82.5	147.7	18.3	1.8	ab	42.9	2.3	ab	20.8	2.8	ab
	40-50	15	130.9	2.0		75.4	114.5	179.9	24.9	2.1	b	67.8	2.2		34.0	2.0	ab
	>50	23	158.2	1.9	ab	90.4	162.5	221.2	31.4	2.0		81.2	2.0	ab	40.5	1.8	
2003	<40	59	67.7	1.8	A b	43.0	64.8	106.0	11.7	1.8	A b	35.9	1.9	A b	19.5	1.9	A b
	40-50	21	108.2	1.6	B	68.7	109.9	139.0	17.4	1.6	B c	55.8	1.6	B	34.6	1.6	B
	>50	10	231.1	1.7	C b	174.6	224.5	326.9	35.4	1.9	C	120.9	1.7	C b	73.2	1.7	C b
Total		169	112.7	2.0		67.4	113.8	161.2	22.3	2.3		57.7	2.0		29.7	2.0	

GM: Geometric mean.

GSD: Geometric standard deviation.

Statistical tests were carried out by ANOVA after Scheffe's test.

*: Comparison among the three age groups within the same survey.

#: Comparison among the three surveys within the same age group.

図1 1980年、1995年、2003年調査における食事からのPCB摂取の変遷

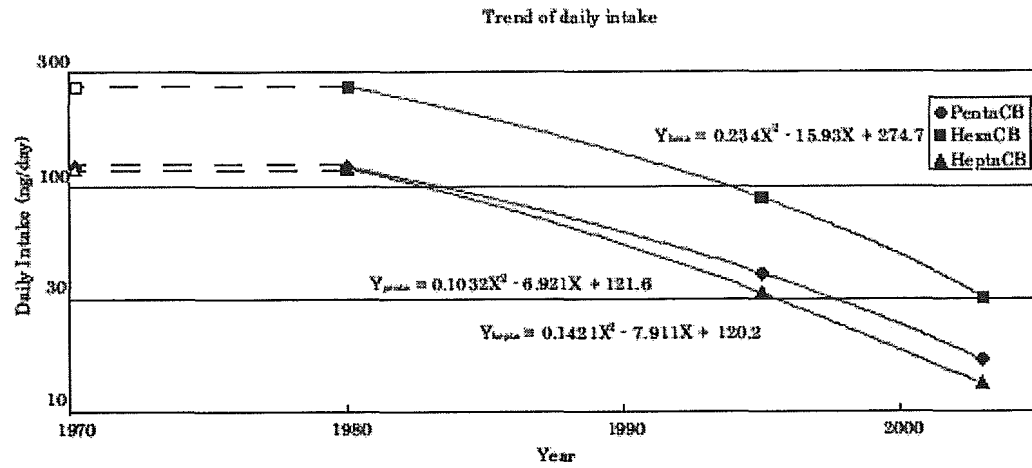


図2 PCBの年齢による代謝低下の2モデル

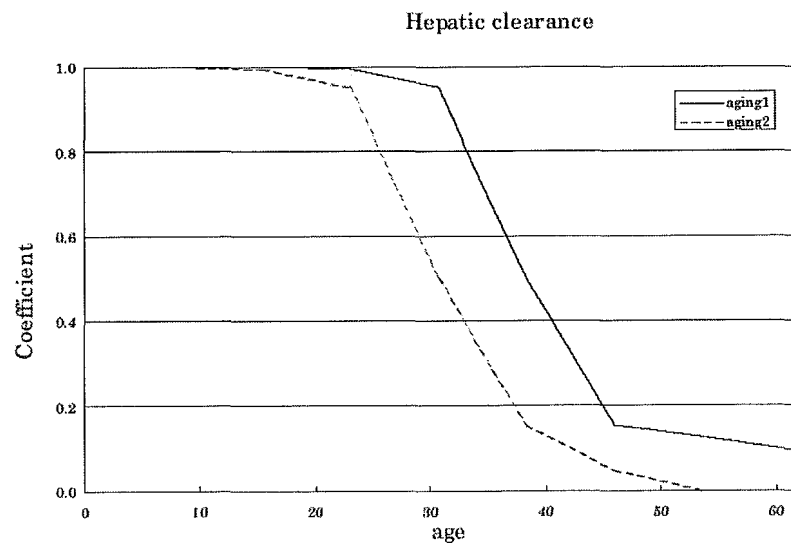
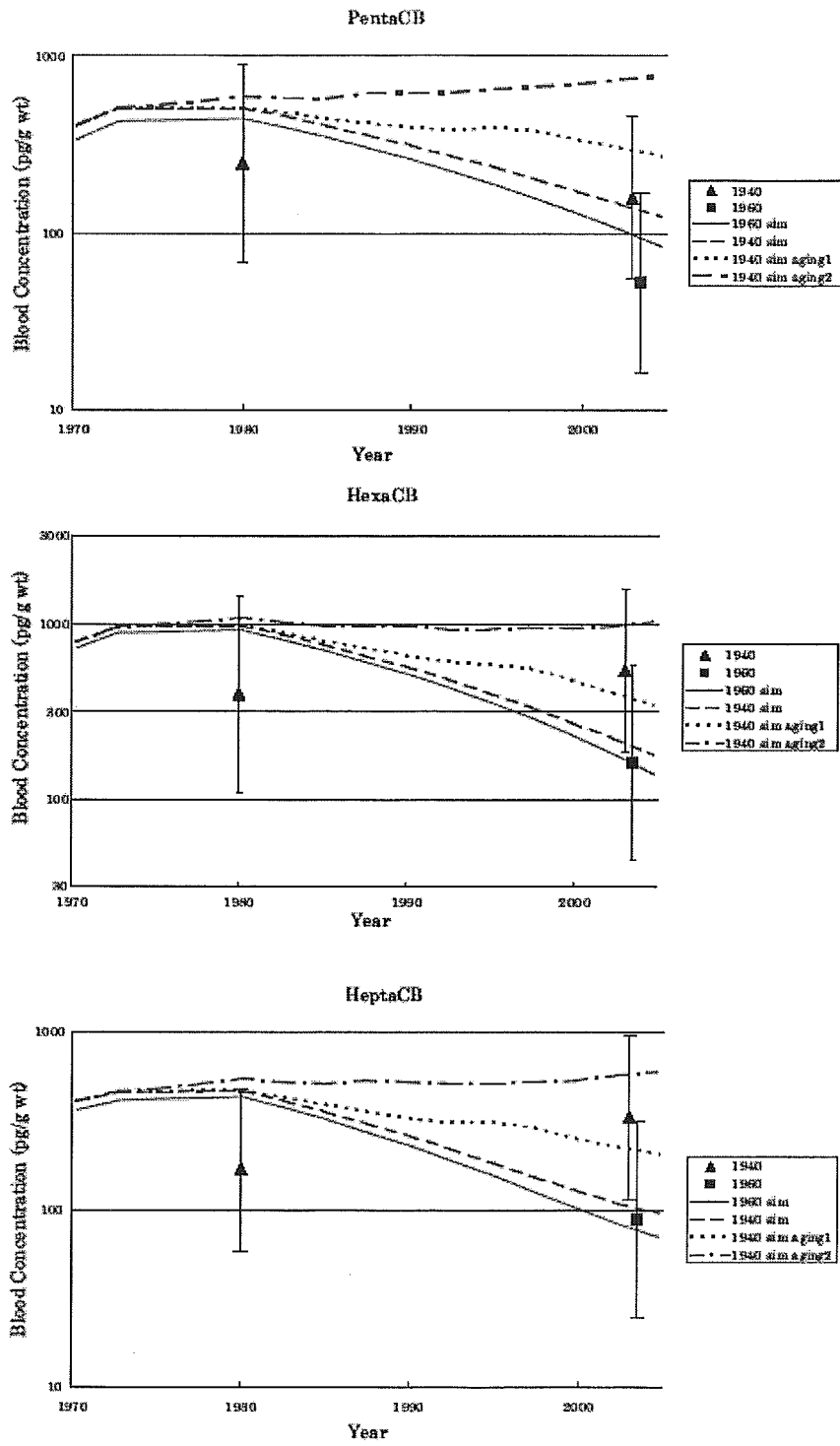


図3 血清中PCB濃度の1940年、1960年生まれのシミュレーション



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

母乳中のポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)の分析（平成16年度）

主任研究者 小泉昭夫 京都大学大学院医学研究科教授
分担研究者 井上佳代子 京都大学大学院医学研究科講師
班友 清水卓 清水産婦人科医院 院長
班友 河野誠 河野産婦人科医院 院長
班友 上原茂樹 東北公済病院産婦人科 部長

研究要旨

ヒト生体試料バンクの16年度に収集された母乳を用いて、日本全国の母乳中のポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)の値を測定した。13地域計105検体の測定は、日本でのヒト曝露状況を初めて大規模に明らかにするものであり、世界的に見ても1999年のSwedenの報告に次ぐものである。105検体の Σ PBDEの範囲は0.11-22.79 ng/g lipidであり、Geometric meanは1.36 ng/g lipid (median 1.28 ng/g lipid)であった。米国、カナダ、英国の報告値よりは低値であったが、Swedenに匹敵する値であった。全国で地域差があり、秋田県、北海道、岐阜県で高値であった。年齢による相関は認めなかった。測定した異性体(#28、#47、#99、#100、#153、#154)のうち、総濃度に対する寄与率の高い異性体は、TetraBDE#47(48%)であった。

A. 研究目的

難分解性有機化学物質(POPs)のヒト曝露状況の経年変化、地域差、すなわち時間的、空間的曝露状況を把握し、的確な施策への反映を目的として、我々は、平成15年度より厚生労働科学研究費補助金により京都大学大学院医学研究科に生体試料バンクを創設し、生体試料の収集・保存をおこなっている。

難燃剤として広く使われてきたPBDEsは、生体内に蓄積しやすい性質のため環境汚染、ヒト曝露が懸念されている。今後のリスク評価に向けて、人体試料中の濃度の推移、および現在

の濃度を知る必要がある。わが国の母乳中の濃度の推移に関しては阿久津らの報告⁽¹⁾および太田らの報告⁽²⁾があるが、3地域21人および1地域21人の限定されたデータである。我々は、昨年この生体試料バンクの全国8地域の過去の試料を用いて1980年代から1990年代半ばまでのヒトの血清中と食事中PBDEsの時間的、空間的曝露状況を明らかにした⁽³⁾。

今回、全国横断的に13地域105検体の母乳を用いて、日本全国の母乳中のポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)の現在の蓄積状況を明らかにする。

B. 研究方法

B-1 測定検体

厚生労働省化学物質リスク研究事業の日本各地の 11 人の分担研究者および班友（北海道：河野誠、宮城：上原茂樹、兵庫：清水卓）によって収集された 2004 年の母乳検体(a)、京都大学で独自に収集した母乳検体(b)、および昨年度当事業研究において PBDEs の血中濃度の経年変化が著しかった島根県の研究協力者により収集された母乳検体(c)を用いた。(a)は北海道 44 検体、秋田県 131 検体、宮城県 101 検体、東京都 50 検体、岐阜県 25 検体、福井県 64 検体、兵庫県 24 検体、和歌山県 191 検体、山口県 17 検体、高知県 155 検体、沖縄県 50 検体のうち、各地域 5 検体を無作為に選んだ。(b)は京都市内の研究協力病院の母乳外来において、直接面接しながら食生活の聞きとり調査をして収集した 136 検体から無作為に抽出した 30 検体であり、(c)は島根県の研究協力保健師により収集された 27 検体から無作為に抽出した 20 検体である。計 105 検体、各 3ml をポリプロピレン製マイクロピペットチップを用いてポリプロピレン容器に入れ保存し、低温条件下で搬送し測定機関に手渡した（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）。

B-2 測定機関

検体の測定は、分担研究者である摂南大学薬学部 太田助教授に依頼した。測定方法の詳細については、太田助教授の分担研究報告書に詳細に述べられているので、ここでは割愛する。

B-3 測定物質

PBDEs の異性体として、TriBDE#28、TetraBDE#47、PentaBDE#99、PentaBDE#100、HexaBDE#153、

HexaBDE#154 を測定した。検出できなかったサンプルに関しては検出限界の 1/2 の値を用いて解析を行なった。

B-4 ヒト曝露状況の分析

日本全国 13 地域 105 検体の異性体の濃度の和 (Σ PBDE) を求め Geometric mean (GM)、Geometric standard deviation (GSD) を求めた。各国の報告⁽⁴⁻⁷⁾ との比較を行った。地域別に、GM (GSD)、median、Quartile 25、Quartile 75 を求め、GM の全国比較を行った。105 検体の個人レベルにおいては年齢との相関、職業との関連を分析した。さらに、京都サンプル 30 検体については、太田らの報告⁽²⁾にある食生活（摂取する魚の種類）と Σ PBDE との関連を分析した。

B-5 研究倫理

この研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会の承認を得て実施した。また、研究期間中、当リスク事業の一環として行った生体バンク試料に関する倫理ワークショップにおいても、国民に正確なデータを提供することが研究倫理において最も肝要なことであるとのコンセンサスを得た。検体は連結不可能匿名化されており、居住地、年齢が記入されている。職業記入に関しては、任意とした。

C. 研究結果

C-1 Σ PBDE

105 検体の Σ PBDE の度数分布は対数正規分布を示した (Figure 1)。105 検体の濃度の範囲は 0.11-22.79 ng/g lipid であり、Geometric mean は 1.36 ng/g lipid (median 1.28 ng/g lipid)、GSD 2.95 であった。

C-2 世界比較

Figure 2 に各国の報告⁽⁴⁻⁷⁾にある Σ PBDE の平均値の比較を示す（幾何平均

で比較できるデータがなかったので算術平均のデータを比較した)。USA (2002年)は47検体の平均値(29.20 ng/g lipid)、Canada (2001年)は20検体の平均値(22.20 ng/g lipid)、United Kingdom (2001-2003年)は54検体の平均値(8.90 ng/g lipid)、Sweden (1999年)は124検体の平均値(2.98 ng/g lipid)、Finland (1996年)は11検体の平均値(1.49 ng/g lipid)である。本研究の日本の105検体の平均値(2.56 ng/g lipid)はSwedenに匹敵する。

C-3 全国比較

Table1、Figure 3に全国13地域間の比較(Geometric mean)を示す。13地域間の差は明らかではないが(ANOVA $p=0.058$)、北海道・秋田県・岐阜県 (GM (GSD) 3.26 (1.55))、宮城県・沖縄県・山口県 (GM (GSD) 1.81 (1.70))、東京都・京都府・和歌山県 (GM (GSD) 1.33 (1.61))、福井県・兵庫県・島根県・高知県 (GM (GSD) 0.84 (1.42))の4グループ間に差が見られた(ANOVA $p=0.000$)。

C-4 個人差

Figure 4に示すように個人差を認めた。個人の地域、年齢、職業、 Σ PBDEおよびその異性体の値をTable 2に示した。個人の年齢と Σ PBDEとの相関は認めなかった($p>0.05$)。職業の記入のあった($n=94$ 90%)人のうち、主婦群($n=23$ GM (GSD) 2.13 (1.95))、事務職群($n=39$ GM (GSD) 1.08 (1.42))、看護師群($n=25$ GM (GSD) 1.01 (1.49))の3つの群間に有意差を認めた(ANOVA $p=0.02$)。主婦群で最も高かった。

C-5 異性体

Figure 5に異性体(#47、#99、#100、#153、#154)の割合の世界比較を示す。全ての国でTetra#47の割合が最も高かったが、5カ国での異性

体の割合に差を認めた(ANOVA $p=0.02$)。また日本の異性体の割合はカナダの割合と有意差があった(ANOVA $p<0.05$)。

Figure 6に日本の13地域の異性体のGM (GSD)の比較を示す。多くの地域で

はTetraBDE#47が総濃度の上昇に寄与しているが、山口ではPentaBDE#100が最も高かった。

C-6 食習慣との関係

京都の30検体で太田らの調査⁽²⁾で Σ PBDEが高値であった魚(アジ、サバ、サケ)をよく摂取する人($n=21$ GM (GSD) 1.37 (1.55))とそうでない人($n=9$ GM (GSD) 1.23 (2.06))の間に有意差を認めなかった(ANOVA $p=0.80$)。

D. 考察

難燃剤として種々の家庭内製品に使用されているPBDEsは、生体内に蓄積しやすい⁽⁸⁾。哺乳類の研究において胎盤や母乳を通して次世代に伝播され⁽⁹⁾甲状腺などの内分泌系の障害や発達神経毒性⁽¹⁰⁾が報告されていることから、ヒト母乳中の濃度は注目されてきた。しかし、血液や尿などの生体試料と異なり、母乳は、妊娠可能な年代にある女性のしかも出産後の一時期だけしか協力を得ることができず、また乳児に与えた後の余った分をいただくため、収集が非常に困難である。そのため、母乳に関する報告は、多くなく、これまでのわが国での曝露量の参考になる報告は阿久津ら⁽¹⁾の3地域21検体と太田ら⁽²⁾の1地域21人の報告だけである。

今回、我々は京都大学大学院医学研究科生体試料バンクの16年度に収集された母乳を用いて、日本で初めて全国の母乳中のPBDEsの曝露状況を明らかにした。異性体のTriBDE#28、

TeBDE#47、PeBDE#99、PeBDE#100、HxBDE#153、HxBDE#154 を測定し、 Σ PBDE を世界のレベルや地域間で比較した。これら 6 異性体だけでは十分でなく日本で多く生産されたとされる DecaBDE#209 なども測定しなければならないが、世界比較はこれら 6 異性体のうちのいくつかで行われているため、今回はこの 6 異性体を測定した。全体の平均値を USA や Canada と比較するとまだ日本は低いレベルにあるが、阿久津らの報告⁽¹⁾の 1999 年の 3 地域 (大阪、神奈川、岡山) 14 人の母乳中の平均値 (GM (GSD) 1.25 (1.74) (1 検体は非常なはずれ値 291 ng/g lipid のため除いた))、太田らの報告⁽²⁾の 2002 年の 1 地域 12 人の濃度の平均値 (GM (GSD) 1.12 (1.53)) からみると、地域の違いはあるものの上昇してきていると考えられる。また、我々の生体試料バンクの試験運用として使用いただいた産業技術総合研究所の東海らの報告 (今回の報告書内別紙) を見れば、母乳中の PBDEs の経年的上昇が明らかである。

日本全国 13 地域を 4 グループに分けた場合の GM (Figure 3) が、北海道、秋田県、岐阜県で高値であったが、原因は不明である。これらの地域での母乳提供者の職業はほとんどが主婦であり、職業的曝露は考えにくい。雪が多く締め切った室内での家具や電化製品からの曝露があるのかもしれない。上記、東海らの報告で 1980 年代、90 年代の秋田県の母乳中の PBDEs を測定しているが、これらの年代でも高値に出る人がおり、何らかの地域的要因か、あるいは個人的要因が曝露あるいは体内動態と関係していると思われる。

母乳中の PBDEs の異性体として TetraBDE#47 が多かったが、これは

DecaBDE まで測定した東海らの報告でも同様であった。山口県において PentaBDE#100 が高値であることに関しては、今後推移を観察したい。

京都サンプルに関しては、魚の種類と母乳中の PBDEs の濃度に有意差を認めなかった。今後個人差の原因の究明には、家庭内の家具、電化製品等の調査なども必要だろう。

E. 結論

日本全国 105 検体のヒト母乳中の Σ PBDEs の GM (GSD) は、1.36 (2.95) ng/g lipid (median 1.28 ng/g lipid) であった。過去の報告と比較して上昇を続けていると考えられる。母乳中の Σ PBDE の GM に地域差があり、特に北海道、秋田県、岐阜県で高値であった。今後さらに全国的に推移を観察していく必要がある。

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
なし

H. 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

I. 文献

(1) K Akutsu, M Kitagawa, H Nakazawa, T Makino, K Iwazaki, H Oda and S Hori. Time-trend (1973-2000) of

- polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk. *Chemosphere* 53 (2003) 645-654.
- (2) S Ohta, D Ishizuka, H Nishimura, T Nakao, O Aozasa, Y Shimidzu, F Ochiai, T Kida, M Nishi, H Miyata. Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing woman in Japan. *Chemosphere* 46 (2002) 689-696.
- (3) A Koizumi, T Yoshinaga, K Harada, K Inoue, A Morikawa, J Muroi, S Inoue, B Eslami, S Fujii, Y Fujimine, N Hachiya, S Koda, Y Kusaka, K Murata, H Nakatsuka, K Omae, N Saito, S Shimbo, K Takenaka, T Takeshita, H Todoriki, Y Wada, T Watanabe and M 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* In Press.
- (4) Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environ Sci Technol*. 2004 Feb 15;38(4):945-56.
- (5) D M Guvenius, A Aronsson, G Ekman-Ordeberg, A Bergman, K Norén. Human Prenatal and Postnatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers, Polychlorinated Biphenyls, Polychlorobiphenyls, and Pentachlorophenol. *Environmental Health Perspectives*, Jul2003, Vol. 111 Issue 9, p1235-1242.
- (6) A Schecter, M Pavuk, O Papke, J J Ryan, L Birnbaum, R Rosen. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in U.S. Mothers' Milk. *Environmental Health Perspectives*, Nov2003, Vol. 111 Issue 14, p1723-1730.
- (7) O I Kalantzi, F L Martin, G O Thomas, R E Alcock, H R Tang, S C Drury, P L Carmichael, J K Nicholson, K C Jones. Different Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Chlorinated Compounds in Breast Milk from Two U.K. Regions. *Environmental Health Perspectives*, Vol. 112 Issue 10, (2004) 1085-1091
- (8) R C. Hale, Mark J. L Guardia, E Harvey, T. M Mainor. Potential role of .re retardant-treated polyurethane foam as a source of brominated diphenyl ethers to the US environment. *Chemosphere* 46 (2002) 729-735.
- (9) J She, M Petreas, J Winkler, P Visita, M McKinney, D Kopec. PBDEs in the San Francisco Bay Area: measurements in harbor seal blubber and human breast adipose tissue. *Chemosphere* 46 (2002) 697-707.
- (10) Meerts Ilonka A.T.M, Letchere R J, Hoving S, Marsh G, Bergman A, Lemmmen J G, van der Burg B, Brouwer A. In vitro estrgenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs, and polybrominated bisphenol a compounds. *Environmental Health Perspectives* (2001) Vol. 109, Issue 4 399-407

Figure1 Frequency of Σ PBDE of 105 breast milk samples in Japan in 2004

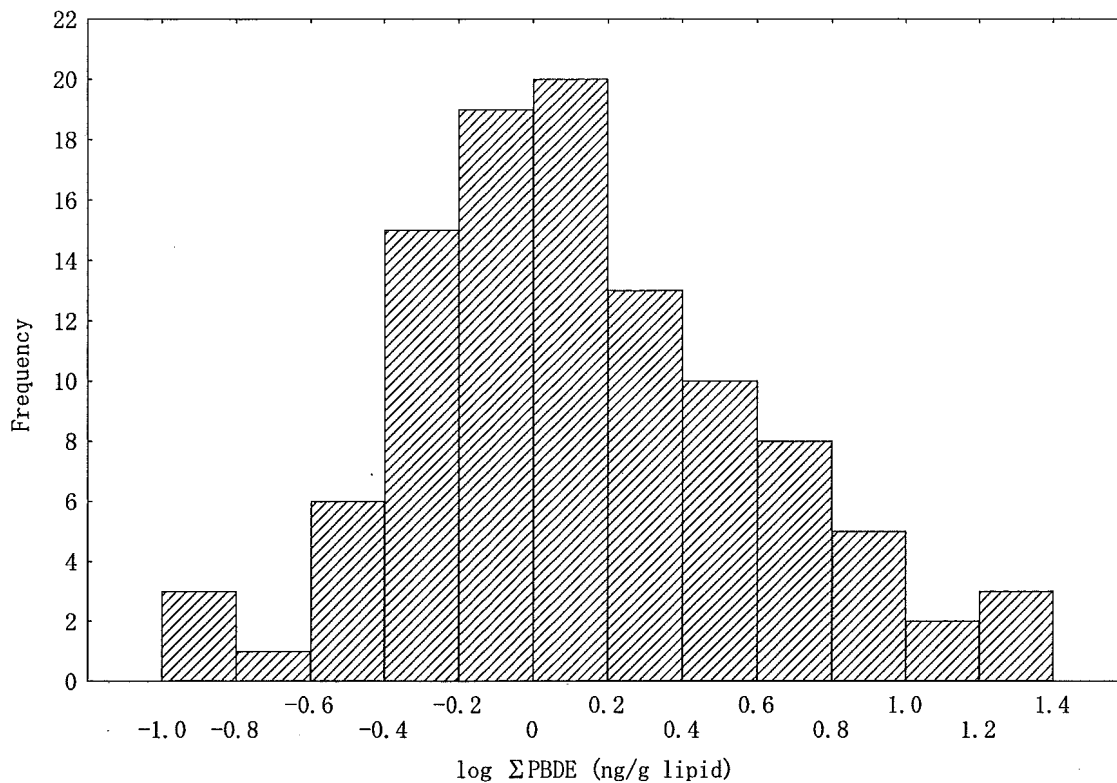


Figure2 Comparison of Σ PBDE in breast milk samples from different countries (Arithmetic mean ng/g lipid)

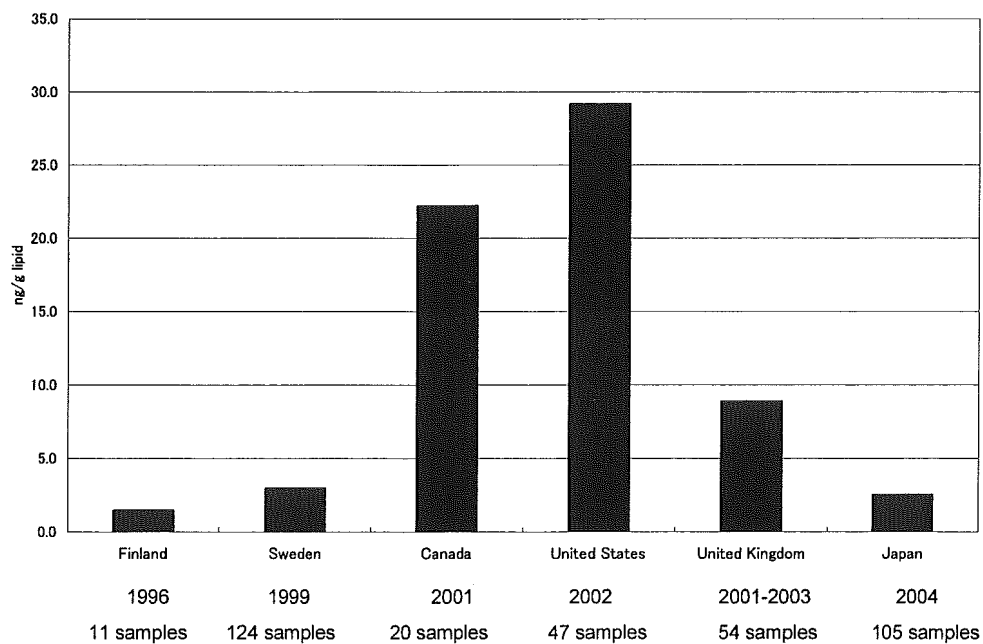


Table 1. PBDEs in Brest milk in 13 regions in Japan in 2004

District	Age mean \pm SD years old	TriBDE #28 GM (GSD) ng/g lipid	TetraBDE #47 GM (GSD) ng/g lipid	PentaBDE #99 GM (GSD) ng/g lipid	PentaBDE #100 GM (GSD) ng/g lipid	HexaBDE #153 GM (GSD) ng/g lipid	HexaBDE #154 GM (GSD) ng/g lipid	Total GM (GSD) ng/g lipid	Total mean \pm SD ng/g lipid	Q25 ng/g lipid	median ng/g lipid	Q75 ng/g lipid
Hokkaido	24.0 \pm 4.7	0.1 (1.97)	1.35 (1.76)	0.09 (7.97)	0.27 (13.47)	0.13 (6.78)	0.03 (4.87)	2.70 (1.71)	3.01 \pm 1.50	1.91	2.74	4.23
Akita	28.8 \pm 7.8	0.02 (6.67)	2.05 (1.89)	1.80 (2.27)	0.02 (17.77)	0.06 (12.20)	0.03 (10.74)	4.50 (2.18)	5.61 \pm 3.81	2.48	5.45	7.45
Miyagi	34.8 \pm 4.2	0.01 (15.26)	1.37 (4.37)	0.05 (20.09)	n.d.	0.04 (7.60)	0.01 (3.43)	1.79 (4.33)	5.36 \pm 9.75	0.99	1.12	1.35
Tokyo	34.0 \pm 4.7	0.00 (4.03)	0.61 (1.51)	0.40 (2.97)	n.d.	0.24 (2.49)	0.01 (5.60)	1.35 (2.14)	1.73 \pm 1.42	0.70	1.59	1.60
Gifu	28.8 \pm 6.5	0.05 (1.98)	1.97 (3.32)	0.12 (40.75)	0.01 (6.49)	0.05 (24.92)	0.03 (12.93)	2.86 (4.75)	6.29 \pm 7.09	1.13	2.25	11.68
Fukui	30.0 \pm 4.7	0.02 (6.21)	0.72 (2.29)	0.04 (11.90)	0.01 (3.27)	0.02 (8.82)	n.d.	1.06 (2.31)	1.32 \pm 0.85	1.12	1.18	1.42
Kyoto	31.6 \pm 4.9	0.02 (5.71)	0.73 (2.69)	0.02 (12.56)	0.01 (12.94)	0.02 (9.12)	0.01 (4.52)	1.33 (2.93)	2.40 \pm 3.71	0.62	1.36	2.62
Hyogo	28.4 \pm 5.7	0.00 (5.70)	0.54 (1.98)	n.d.	0.03 (11.07)	0.02 (19.20)	0.01 (5.26)	1.03 (2.68)	1.63 \pm 2.00	0.65	0.89	1.06
Wakayama	31.0 \pm 6.6	0.01 (9.38)	0.57 (3.55)	0.09 (26.30)	0.01 (12.32)	0.23 (2.67)	0.01 (7.41)	1.35 (3.80)	2.75 \pm 3.77	0.42	1.70	1.92
Shimane	30.7 \pm 4.5	0.00 (6.20)	0.37 (2.45)	0.06 (11.11)	0.01 (7.65)	0.10 (5.90)	0.01 (5.13)	0.85 (2.48)	1.32 \pm 1.58	0.47	0.68	1.39
Yamaguchi	28.0 \pm 6.3	0.00 (5.16)	0.09 (15.74)	n.d.	0.19 (46.10)	0.01 (6.63)	n.d.	1.75 (2.85)	2.66 \pm 2.64	0.70	1.77	3.30
Kouchi	26.0 \pm 3.2	0.01 (5.98)	0.32 (2.03)	0.02 (12.18)	0.02 (10.93)	0.02 (5.35)	n.d.	0.52 (2.56)	0.67 \pm 0.43	0.45	0.74	0.77
Okinawa	26.8 \pm 8.2	0.02 (6.69)	0.98 (2.17)	0.59 (3.15)	n.d.	0.07 (14.53)	0.07 (5.02)	1.91 (2.74)	3.05 \pm 3.69	1.21	1.22	2.58
average	30.1 \pm 5.6	0.01 (6.92)	0.65 (3.39)	0.06 (14.13)	0.02 (12.30)	0.05 (8.71)	0.01 (5.50)	1.36 (2.95)	2.56 \pm 3.78			

GM; Geometric mean
 GSD; Geometric standard deviation
 Q25; Quartile25
 Q75; Quartile75

Figure3 Comparison of Geometric mean of Σ PBDE in 13 regions in Japan in 2004

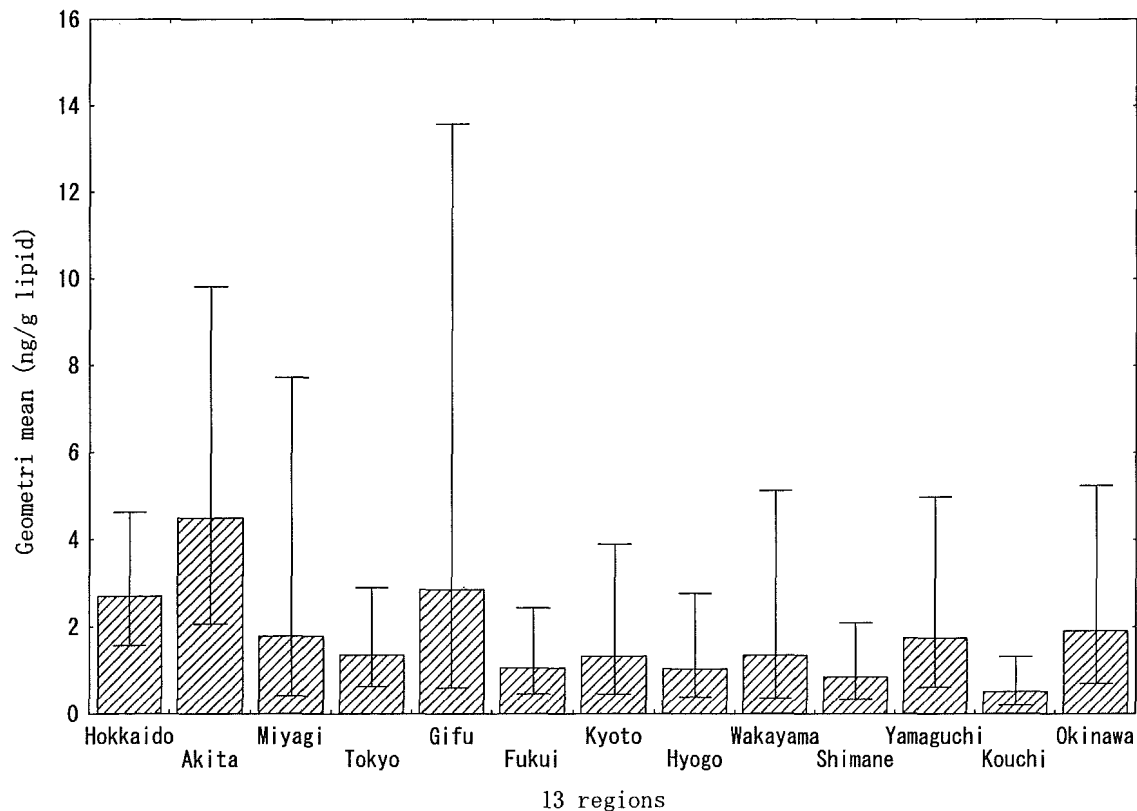


Figure4

ΣPBDE in Brest milk Samples in 2004 in Japan

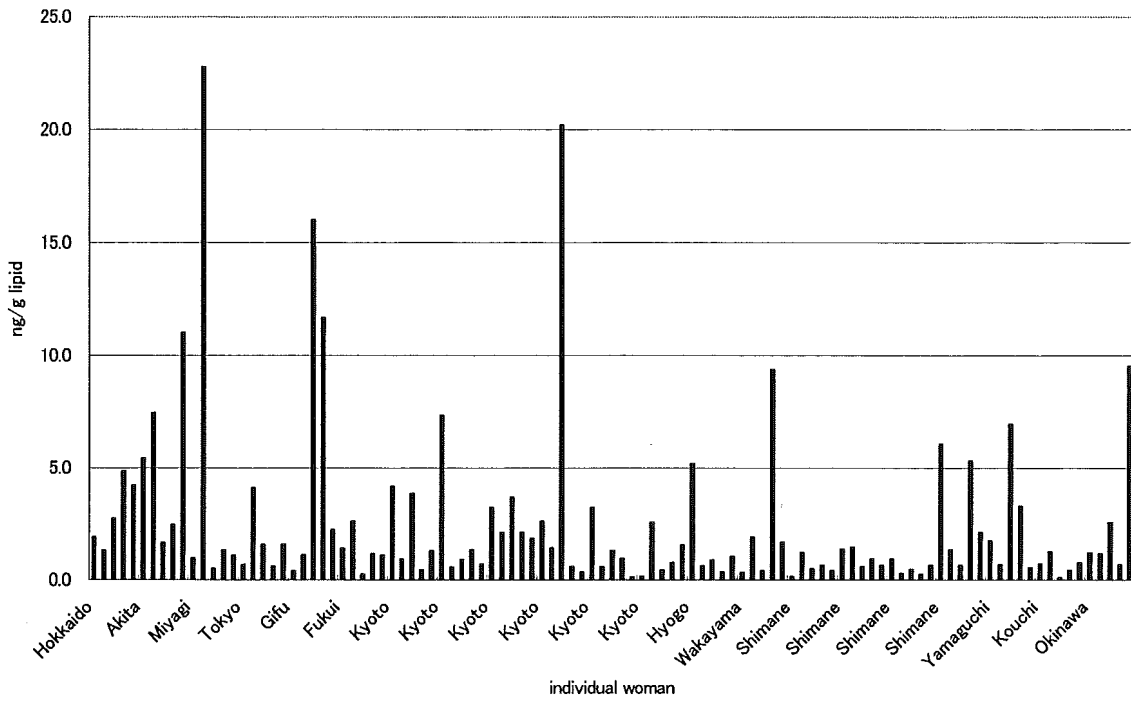


Figure5

Congener Distributions in breast milk Samples in differnt countries

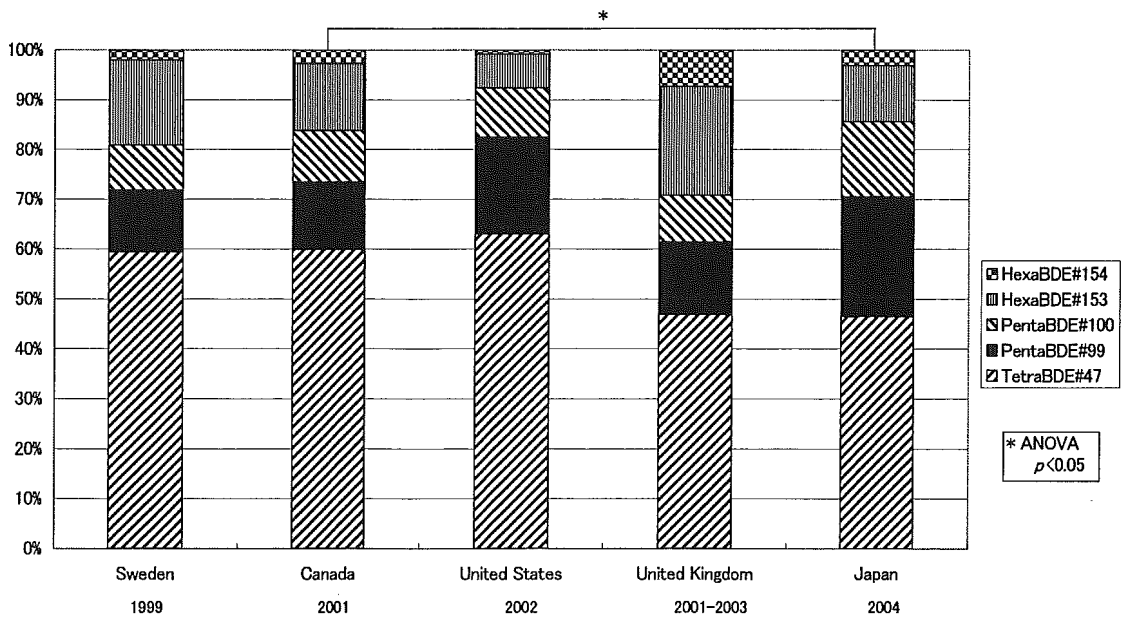


Figure6 Congener pattern of PBDEs in 13 regions in Japan

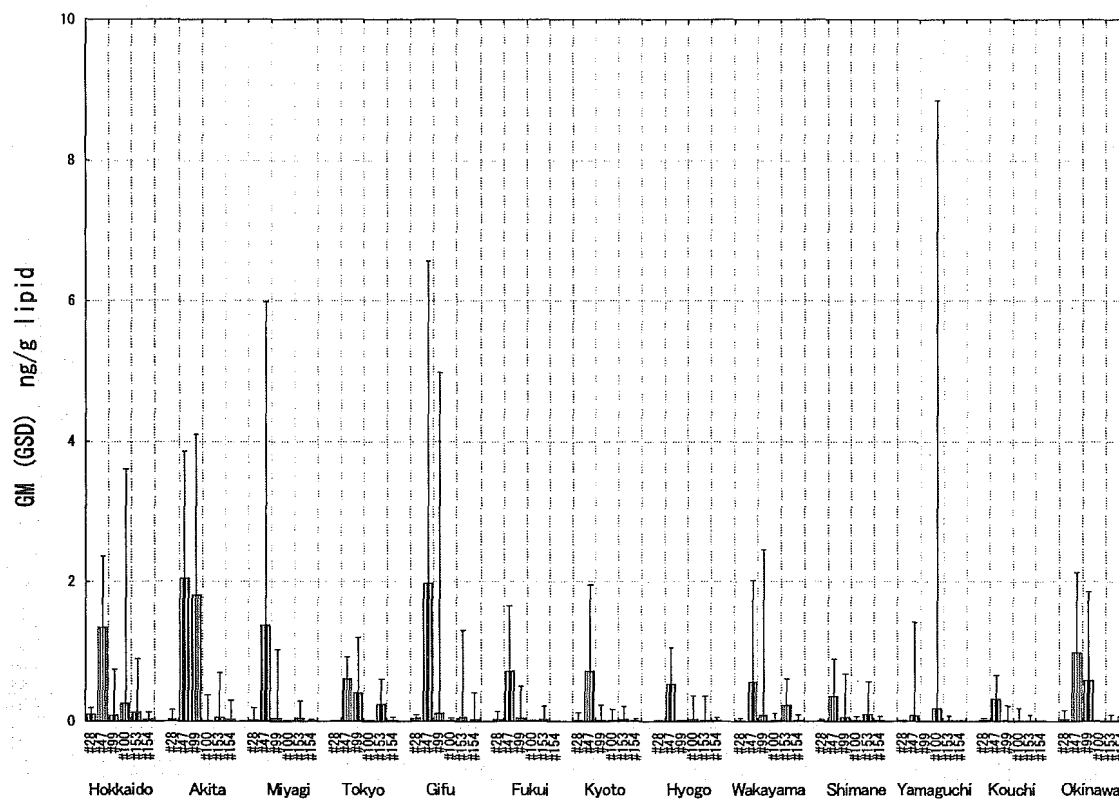


Table 2. PBDEs in Breast milk in individual woman (ng/g lipid)

Number	District	Age	Occupation	TriBDE #28	TetraBDE #47	PentaBDE #99	PentaBDE #100	HexaBDE #153	HexaBDE #154	Total PBDEs
1	Hokkaido	18	Housewife	0.074	0.883	0.134	0.449	0.290	0.081	1.910
2	Hokkaido	21	Housewife	0.060	0.637	0.078	0.395	0.118	0.044	1.333
3	Hokkaido	24	Housewife	0.051	1.643	0.428	0.003	0.470	0.148	2.742
4	Hokkaido	27	Housewife	0.152	2.346	0.518	1.347	0.486	0.005	4.854
5	Hokkaido	30	unknown	0.252	2.057	0.003	1.906	0.005	0.005	4.229
6	Akita	21	unknown	0.001	1.938	1.748	1.750	0.005	0.005	5.447
7	Akita	24	unknown	0.107	3.353	3.045	0.003	0.683	0.260	7.451
8	Akita	25	unknown	0.031	0.962	0.618	0.003	0.045	0.005	1.664
9	Akita	35	Housewife	0.029	1.295	1.145	0.003	0.005	0.005	2.482
10	Akita	39	Housewife	0.098	4.419	5.070	0.092	0.797	0.534	11.010
11	Miyagi	30	Office worker	0.001	0.781	0.003	n.d.	0.200	0.005	0.990
12	Miyagi	32	Housewife	0.706	18.067	4.005	n.d.	0.005	0.005	22.788
13	Miyagi	34	Office worker	0.001	0.440	0.084	n.d.	0.005	0.005	0.534
14	Miyagi	38	Housewife	0.018	0.743	0.115	n.d.	0.393	0.079	1.347
15	Miyagi	40	Housewife	0.026	1.041	0.003	n.d.	0.043	0.005	1.118
16	Tokyo	28	Housewife	0.023	0.410	0.162	n.d.	0.098	0.005	0.698
17	Tokyo	31	Office worker	0.001	0.871	2.284	n.d.	0.726	0.236	4.118
18	Tokyo	34	Housewife	0.001	0.728	0.432	n.d.	0.420	0.005	1.586
19	Tokyo	37	Office worker	0.001	0.371	0.157	n.d.	0.091	0.005	0.625
20	Tokyo	40	Veterinary	0.001	0.856	0.427	n.d.	0.312	0.005	1.601
21	Gifu	21	Housewife	0.022	0.365	0.003	0.003	0.005	0.005	0.403
22	Gifu	25	Housewife	0.034	1.077	0.003	0.003	0.005	0.005	1.127
23	Gifu	28	Housewife	0.139	6.425	6.865	0.196	1.561	0.826	16.012
24	Gifu	32	Housewife	0.052	5.798	3.505	0.003	2.006	0.320	11.684
25	Gifu	38	Housewife	0.056	2.052	0.126	0.003	0.005	0.005	2.247
26	Fukui	24	Office worker	0.048	0.716	0.604	0.042	0.005	n.d.	1.416
27	Fukui	27	Operative	0.039	2.577	0.003	0.003	0.005	n.d.	2.627
28	Fukui	30	Office worker	0.001	0.256	0.003	0.003	0.005	n.d.	0.268
29	Fukui	33	Office worker	0.116	0.588	0.154	0.003	0.320	n.d.	1.180
30	Fukui	36	Office worker	0.028	0.708	0.162	0.003	0.218	n.d.	1.120
31	Kyoto	24	Office worker	0.019	0.264	0.656	3.200	0.054	0.005	4.198
32	Kyoto	24	Office worker	0.027	0.802	0.003	0.003	0.005	0.005	0.945
33	Kyoto	24	Office worker	0.180	2.199	0.734	0.003	0.444	0.301	3.861
34	Kyoto	25	Office worker	0.016	0.345	0.085	0.003	0.005	0.005	0.459
35	Kyoto	25	Office worker	0.001	0.395	0.592	0.003	0.321	0.005	1.317

36	Kyoto	26	Nurse	0.060	0.503	1.238	5.308	0.224	0.005	7.337	
37	Kyoto	26	Office worker	0.049	0.521	0.003	0.003	0.005	0.005	0.586	
38	Kyoto	27	Office worker	0.020	0.896	0.003	0.003	0.005	0.005	0.932	
39	Kyoto	28	Office worker	0.001	0.362	0.003	0.987	0.005	0.005	1.364	
40	Kyoto	29	Office worker	0.028	0.678	0.003	0.003	0.005	0.005	0.722	
41	Kyoto	30	Office worker	0.027	0.408	0.372	2.424	0.005	0.005	3.241	
42	Kyoto	31	Office worker	0.163	1.803	0.162	0.003	0.005	0.005	2.141	
43	Kyoto	31	Office worker	0.204	2.030	0.337	0.034	0.810	0.284	3.700	
44	Kyoto	31	Office worker	0.088	0.969	0.003	0.003	1.074	0.005	2.143	
45	Kyoto	32	Office worker	0.061	0.996	0.065	0.056	0.668	0.005	1.852	
46	Kyoto	33	Office worker	0.043	1.859	0.003	0.049	0.496	0.169	2.620	
47	Kyoto	33	Office worker	0.022	1.406	0.003	0.003	0.005	0.005	1.445	
48	Kyoto	33	Photographer	0.396	8.116	6.540	0.003	3.907	1.235	20.195	
49	Kyoto	34	Researcher	0.035	0.563	0.003	0.003	0.005	0.005	0.613	
50	Kyoto	34	Office worker	0.001	0.357	0.003	0.003	0.005	0.005	0.374	
51	Kyoto	34	Researcher	0.001	0.889	0.003	2.338	0.005	0.005	3.241	
52	Kyoto	34	Office worker	0.024	0.580	0.003	0.003	0.005	0.005	0.620	
53	Kyoto	35	unknown	0.057	1.233	0.003	0.003	0.005	0.005	1.306	
54	Kyoto	35	Office worker	0.055	0.900	0.003	0.003	0.005	0.005	0.971	
55	Kyoto	36	Office worker	0.015	0.058	0.003	0.003	0.048	0.005	0.132	
56	Kyoto	36	Office worker	0.019	0.072	0.003	0.003	0.055	0.005	0.156	
57	Kyoto	37	Office worker	0.070	2.251	0.235	0.029	0.005	0.005	2.595	
58	Kyoto	39	Office worker	0.001	0.445	0.003	0.003	0.005	0.005	0.462	
59	Kyoto	39	Office worker	0.001	0.770	0.003	0.003	0.005	0.005	0.787	
60	Kyoto	42	Researcher	0.036	1.519	0.003	0.003	0.005	0.005	1.571	
61	Hyogo	22	Housewife	0.030	1.243	n.d.	0.003	3.704	0.205	5.185	
62	Hyogo	24	Office worker	0.001	0.633	n.d.	0.003	0.005	0.005	0.647	
63	Hyogo	28	Office worker	0.001	0.783	n.d.	0.097	0.005	0.005	0.891	
64	Hyogo	32	Housewife	0.018	0.290	n.d.	0.055	0.005	0.005	0.373	
65	Hyogo	36	Housewife	0.001	0.248	n.d.	0.805	0.005	0.005	1.063	
66	Wakayama	22	Housewife	0.001	0.169	0.003	0.003	0.173	0.005	0.354	
67	Wakayama	27	Housewife	0.001	0.968	0.491	0.003	0.452	0.005	1.919	
68	Wakayama	32	Housewife	0.001	0.242	0.003	0.003	0.161	0.005	0.415	
69	Wakayama	36	Housewife	0.091	3.960	4.099	0.003	0.780	0.441	9.373	
70	Wakayama	38	Nurse	0.036	0.382	0.393	0.823	0.062	0.005	1.701	
71	Shimane	23	Nurse	0.001	0.061	0.003	0.003	0.086	0.005	0.159	
72	Shimane	25	Nurse	0.017	0.562	0.349	0.096	0.215	0.005	1.245	
73	Shimane	27	Nurse	0.033	0.400	0.003	0.003	0.056	0.005	0.499	
74	Shimane	27	Nurse	0.001	0.220	0.305	0.003	0.131	0.005	0.665	
75	Shimane	27	Nurse	0.001	0.155	0.092	0.003	0.182	0.005	0.438	
76	Shimane	27	Nurse	0.016	0.696	0.661	0.003	0.005	0.005	1.386	
77	Shimane	28	Nurse	0.001	0.740	0.343	0.369	0.005	0.005	1.463	
78	Shimane	29	Nurse	0.001	0.279	0.229	0.003	0.098	0.005	0.615	
79	Shimane	29	Nurse	0.061	0.773	0.059	0.003	0.055	0.005	0.957	
80	Shimane	29	Nurse	0.001	0.543	0.003	0.003	0.005	0.104	0.660	
81	Shimane	30	Nurse	0.020	0.256	0.168	0.003	0.403	0.099	0.949	
82	Shimane	31	Nurse	0.001	0.217	0.003	0.003	0.079	0.005	0.308	
83	Shimane	32	Nurse	0.001	0.186	0.003	0.003	0.276	0.005	0.474	
84	Shimane	33	Nurse	0.001	0.124	0.003	0.003	0.057	0.076	0.264	
85	Shimane	34	Nurse	0.001	0.221	0.003	0.003	0.434	0.005	0.667	
86	Shimane	34	Nurse	0.073	2.344	1.876	0.513	0.996	0.260	6.062	
87	Shimane	35	Nurse	0.001	0.383	0.327	0.375	0.278	0.005	1.369	
88	Shimane	36	Nurse	0.041	0.444	0.179	0.003	0.005	0.005	0.677	
89	Shimane	39	Nurse	0.061	2.248	1.846	0.244	0.693	0.230	5.321	
90	Shimane	39	Nurse	0.023	0.261	0.259	0.003	1.324	0.274	2.144	
91	Yamaguchi	20	Nurse	0.001	0.051	n.d.	1.708	0.005	n.d.	1.765	
92	Yamaguchi	24	Office worker	0.017	0.676	n.d.	0.003	0.005	n.d.	0.701	
93	Yamaguchi	28	unknown	0.001	0.001	n.d.	6.946	0.005	n.d.	6.953	
94	Yamaguchi	32	unknown	0.001	0.860	n.d.	2.435	0.005	n.d.	3.301	
95	Yamaguchi	36	Nurse	0.023	0.202	n.d.	0.003	0.343	n.d.	0.572	
96	Kouchi	22	unknown	0.024	0.358	0.003	0.234	0.123	n.d.	0.742	
97	Kouchi	24	unknown	0.001	0.652	0.529	0.003	0.092	n.d.	1.277	
98	Kouchi	26	unknown	0.001	0.098	0.003	0.003	0.005	n.d.	0.110	
99	Kouchi	28	unknown	0.038	0.401	0.003	0.003	0.005	n.d.	0.450	
100	Kouchi	30	unknown	0.017	0.383	0.131	0.239	0.005	n.d.	0.774	
101	Okinawa	18	Office worker	0.027	0.669	0.362	n.d.	0.069	0.093	1.220	
102	Okinawa	21	Office worker	0.035	0.621	0.441	n.d.	0.005	0.103	1.205	
103	Okinawa	26	Nurse	0.046	1.134	0.833	n.d.	0.467	0.095	2.575	
104	Okinawa	30	Office worker	0.001	0.536	0.157	n.d.	0.005	0.005	0.705	
105	Okinawa	39	Office worker	0.168	3.576	3.403	n.d.	1.966	0.410	9.523	
average ± SD				30.1 ± 5.6	0.046 ± 0.088	1.228 ± 2.111	0.637 ± 1.334	0.397 ± 1.084	0.299 ± 0.626	0.080 ± 0.184	2.558 ± 3.777
range				18-42	0.001-0.706	0.001-18.067	n.d.-6.865	n.d.-6.946	0.005-3.907	n.d.-1.235	0.110-22.788

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

ポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)とポリ塩化ビフェニル(PCB)の
授乳中女性の曝露状況と血液から母乳への異性体の移行に関する研究
(平成17年度)

主任研究者 小泉 昭夫 京都大学大学院医学研究科教授
分担研究者 井上 佳代子 京都大学大学院医学研究科講師
分担研究者 竹中 勝信 高山赤十字病院 脳神経外科部長
班友 清水 卓 清水産婦人科医院 院長
班友 河野 誠 河野産婦人科医院 院長
班友 上原 茂樹 東北公済病院部長

研究要旨

厚生労働省化学物質リスク研究事業として平成15年度に京都大学大学院医学研究科生体試料バンクの試料を用いて、PBDEs、PCBsの血清中濃度および母乳濃度の経年変化を追ってきた。今回、両物質の授乳中の女性における2005年の曝露状況の把握と、新生児の曝露状況を考慮するために両物質の異性体の血液中から母乳への移行の分析をおこなった。4地域より89人の血液と母乳のpaired検体とライフスタイルや食事内容のquestionnaireの提供を受けた。PBDEsにおいては、deca-BDEを含む13異性体を測定し、PCBsにおいても、deca-CBを含む17異性体を測定した。PBDEsの血清中濃度および母乳中濃度の幾何平均値は2.89 ng/g lipidおよび1.56 ng/g lipidであり、PCBsの血清中濃度および母乳中濃度の幾何平均値は37.5 ng/g lipidおよび63.9 ng/g lipidであった。PBDEs値には地域において、PCBs値は授乳期間において有意差が認められた。両物質の異性体の血液中から母乳への移行を構造活性相関を用いて分析し、オクタノール-水分配係数と分子量が顕著な決定因子であることを見出した。日本の授乳中女性はBDE-209に曝露されているが、BDE-209の母乳中への移行は少なく、母乳中にはBDE-47やBDE-153の割合が高かった。PBDEs、PCBsの血清中から母乳中への移行モデルを作成したが、このモデルで授乳10週までの移行をよく説明できた。

A. 研究目的

難分解性有機化学物質(POPs)のヒト曝露状況の経年変化、地域差、すなわち時間的、空間的曝露状況を把握し、的確な施策への反映を目的として、我々は、平成15年度より厚生労働科学研究費補助金により京都大学大学院医学研究科に生体試料バンクを創設

し、生体試料の収集・保存をおこない、曝露状況の経年変化、地域差を分析してきた。

難燃剤として広く生活用品や電気用品に使われてきたPBDEsは、生体内に蓄積しやすい性質があり現在多くの生物から検出されており^{1,2,3)}、ヒト

の母乳や血液中の曝露も我々がこの生体試料バンクの試料を用いて証明してきた^{4,5)}。一方、PCBsに関して1970年代の製造禁止以後、ヒト血液中および食事中濃度が減少してきていることも我々がこの生体試料バンクを用いて証明してきた⁵⁾。

今回、我々は、PBDEs、PCBsの授乳中の女性における2005年の曝露状況の把握と、ライフスタイルや食事内容などの曝露リスク要因の分析を行なう。さらに新生児の曝露状況を考慮するために両物質の異性体の血液中から母乳への移行の分析を構造活性相関を用いて行い、移行説明モデルを構築する。

B. 研究方法

B-1 測定検体と質問紙票

本研究は京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会の承認を得て行ない、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得て実施した。厚生労働省化学物質リスク研究事業の岐阜県分担研究者である竹中勝信および班友（北海道：河野誠、宮城：上原茂樹、兵庫：清水卓）により、2005年4月から6月の3ヶ月間の間に89人の血液と母乳のpaired検体とライフスタイルや食事内容のquestionnaireが収集された。血液10mlと母乳20mlは、同時に採取され、同日に質問票の記載をお願いした。母乳20mlは50mlのポリプロピレン製コニカルチューブに自己採取され-20℃に保存された。10mlの血液は医師あるいは看護師により採血され、5ml採血管2本に分注された後3000g15分間遠心し、血清をポリプロピレン製マイクロピペットチップを用いてポリプロピレン容器に入れ保存し、-20℃で保

存した。母乳、血清ともに低温条件下で測定機関に搬送した（容器・器具はすべてメタノールとアセトン（液体クロマトグラフ用）で洗浄して用いた）。ブランクとして同様に洗浄した8本の空のポリプロピレン容器と蒸留水を入れた8本のポリプロピレン容器を同時に搬送した。質問紙票の内容として、年齢、授乳期間、出産回数、最近5年間の居住地、喫煙習慣、飲酒習慣、薬剤あるいはサプリメント服用歴、食習慣、職業、室内装飾品・生活用品・電気製品の使用の有無と使用期間の記載をお願いした。

B-2 測定機関

検体の測定は、株式会社島津テクニサーチ分析本部事業推進開発室高菅卓三博士に依頼した。

High-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometryを用いた測定方法は、高菅の報告どおりである^{6,7)}。

B-3 測定物質

PBDEsの13異性体（IUPAC Nos. 15, 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183, 196, 197, 206, 207, 209）、PCBsの17異性体（IUPAC Nos. 74, 99, 118, 138, 146, 153, 156, 163/164, 170, 180, 182/187, 194, 199, 206, 209）を測定した。PCBsの異性体の検出限界は、血清、母乳ともに1pg/g wetであり、PBDEsの異性体の検出限界は、血清、母乳ともにdi-BDEからhepta-BDEまでは0.2あるいは2pg/g wet、octa-BDEからdeca-BDEまでは0.3~2pg/g wetである。血清試料を用いてコレステロールとトリグリセライドを測定し、血清中および母乳中のPBDEs、PCBsともに脂肪重量あたりの換算を行い、ng/g lipidで測定結果を表した。

B-4 構造活性相関分析

オクタノール-水分配係数 (Kow) は文献によった^{8,9,10,11)}。定量限界以下の測定値は除外し、50%以上のサンプルで検出できた異性体を構造活性相関分析に用いた。理論的な種々の記述子、たとえば、水溶性、屈折性、極性、Kow などを含めて、Dragon software version 5.0 を用いて解析し、二変数の相関が0.7以上のものは除外した。ステップワイズ重回帰分析は SAS software version 8.2 を用いて行なった。

B-5 質問紙票の解析

質問紙票に記載された項目 (年齢、授乳期間、出産回数、最近5年間の居住地、喫煙習慣、飲酒習慣、薬剤あるいはサプリメント服用歴、食習慣、職業、室内装飾品・生活用品・電気製品の使用の有無と使用期間) において、平均値の差の検定は分散分析あるいは Student' s t-test で行なった。質問紙票の変数の解析は共分散分析を行なった。統計解析には SAS software version 8.2 を用いた。

C. 研究結果

C-1 参加協力者

4地域からの参加協力者89人の属性および質問紙票の内容を表1に示した。89人の平均年齢は 30.1±4.6歳、平均出産回数は 1.45±0.6回、平均授乳期間は 13.6±22.1週であった (表1)。

C-2 PBDEs, PCBs 値

PBDEsの血清中濃度および母乳中濃度の幾何平均値は2.89 ng/g lipidおよび1.56 ng/g lipidであり、PCBsの血清中濃度および母乳中濃度の幾何平均値は37.5 ng/g lipidおよび63.9 ng/g lipidであった。地域別の幾何平均値を表2に示す。

C-3 異性体

PBDEs において、BDE-209は、血清中においてはその38%を占める優位な異性体であったが、母乳中においてはわずか8%であった (Figure1)。母乳中においてはBDE-47、BDE-153が主要な異性体であり、それぞれ28%、23%であった。PCBs において、CB-153、CB-138、CB-180が血清中、母乳中ともに主要な異性体であり、それぞれ血清中では28%、16%、15%であり、母乳中では30%、17%、13%であった。

C-4 地域差

表2に示すように母乳中のPBDEsは北海道で高値であり (p<0.05)、血清中では宮城と岐阜が高値であった (p<0.05)。PCBsにおいては、母乳中、血清中とも、宮城と兵庫が岐阜より高値であった (p<0.05)。

C-5 授乳期間

共分散分析の結果、PBDEsは血清中、母乳中ともに地理的要因が関係し、PCBsは血清中、母乳中ともに授乳期間が関係することがわかった。そのため一地域 (宮城) において解析を行い、血清中のPBDEs (p=0.0187)、PCBsにおいては血清中 (p=0.0002)、母乳中 (p=0.0059) とも授乳期間が有意な因子であることが判明した。

C-6 構造活性相関分析

異性体のうち、50%以上のサンプルで検出されなかった、BDE-154、BDE-183、BDE-196、BDE-206は構造活性相関分析には用いなかった。まず、異性体ごとに、脂質重量あたりの母乳中濃度の、脂質重量あたりの血清中濃度に対する比の平均値を算出した。この平均値とさまざまな因子を用いて重回帰分析を行なったところ、log Kow と分子量の2因子が、必要かつ十分な評価因子であることが明らかになった。

PBDEs, PCBs の血清中から母乳中への

移行は下記の式で表される ($r=0.964$, $p<.001$)。

$\text{Log (分配係数)} = 1.225 - 0.0909 \log(\text{Kow}) - 0.00105 (\text{分子量})$

算出した分配係数の信頼性を知るために、授乳期間を3期間にわけ、24個の異性体の分配係数のモデル式の期待値と観察値の平均の比較をおこなった (Figure 2)。

0-1週 $n=26$ $Y=1.079X-0.101$
($r=0.891$, $p<.001$) (Fig. 2A)

2-10週 $n=38$ $Y=0.890X-0.216$
($r=0.920$, $p<.001$) (Fig. 2B)

11週以降 $n=25$ $Y=0.589X-0.397$
($r=0.781$, $p<.001$) (Fig. 2C)

授乳期間10週までは観察値は、期待値によく近似したが、11週以降はあまり良い近似ではなく、10週までは信頼性の高い結果が導き出せることを確認した。

D. 考察

難燃剤として種々の家庭内製品に使用されているPBDEsは、生体内に蓄積しやすい^{1,2,3)}。哺乳類の研究において胎盤や母乳を通して次世代に伝播され¹²⁾ 甲状腺などの内分泌系の障害や発達神経毒性¹³⁾が報告されていることから、ヒト母乳中の濃度は注目されてきた。しかし、血液や尿などの生体試料と異なり、母乳は、妊娠可能な年代にある女性のしかも出産後の一時期だけしか協力を得ることができないため、血液試料から母乳中濃度を推定する方法が必要であった。

今回我々は、deca-BDE (BDE-209) も含めて、13異性体を、同時に同一人より採取した血清と母乳で測定した。同時にPCBsにおいても同様に17異性体を測定した。これまでの日本人の血清中濃度の報告ではBDE-209の強い曝

露を示していた¹⁴⁾。しかし、今回の研究から、BDE-209は、血清中濃度は高いが、母乳中への移行は少ないことが判明した。血清中濃度、母乳中濃度のどちらか一方だけを測定して他方を類推していたこれまでの方法では、評価が誤ることが判明した。

さらに、我々は、化学物質の血清中濃度から母乳中濃度を推定するモデルを構築するために、PBDEs、PCBsの各異性体の移行を構造活性相関を用いて解析し、分子量とKowが必要十分な因子であることを見出した。このモデルは授乳期間が10週までの母乳への移行を良くあらわしていた。これまで報告されていた血清中から母乳中への移行がPOPsでは授乳期間による^{15,16,17)} とする報告¹⁸⁾ とQSARを使用した薬物の移行モデル¹⁸⁾ の、両者ともを説明する結果であった。

表3に諸外国との比較を示した。日本人女性の母乳中のPBDEsの値は、USA¹⁹⁾、カナダ²⁰⁾、メキシコ²¹⁾ に比べればずっと少なく、イギリス²²⁾、スウェーデン²³⁾、スペイン²⁴⁾、イタリア²⁵⁾、ドイツ²⁶⁾、フィンランド²⁷⁾ と同程度であった。

今後、授乳期間と化学物質の血液から母乳への移行について、また移行しにくい化学物質と女性の乳房疾患について、更なる研究が必要であると思われる。

E. 結論

日本の授乳中女性はBDE-209に曝露されているが、BDE-209の母乳中への移行は少なく、母乳中にはBDE-47やBDE-153の割合が高かった。構造活性

相関を用いてPBDEs、PCBs の血清中から母乳中への移行モデルを作成したが、このモデルで授乳10週までの移行をよく説明できた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Levels of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in serum and breast milk and their concentration ratios in Japanese women *Environmental Health Perspectives* 投稿中

2. 学会発表・その他

Inoue K, Harada K, Takenaka K, Kono M, Shimizu T, Uehara S, Takasuga T and Koizumi K. Octanol-water partition coefficient can predict the partition of POPs from serum to breast milk. Society of Toxicology, 45th Annual Meeting. March 5-9, 2006. San Diego USA.

H. 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

I. 文献

1) Covaci A, Bervoets L, Hoff P, Voorspoels S, Voets J, Van Campenhout K, et al. 2005. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in freshwater mussels and fish from

Flanders, Belgium. *J Environ Monit* 7:132-136.

2) Kajiwara N, Ueno D, Takahashi A, Baba N, Tanabe S. 2004. Polybrominated diphenyl ethers and organochlorines in archived northern fur seal samples from the Pacific coast of Japan, 1972-1998. *Environ Sci Technol* 38:3804-3809.

3) Watanabe K, Senthilkumar K, Masunaga S, Takasuga T, Iseki N, Morita M. 2004. Brominated organic contaminants in the liver and egg of the common cormorants (*Phalacrocorax carbo*) from Japan. *Environ Sci Technol* 38:4071-4077.

4) Eslami B, Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, et al. 2005. Large-Scale Evaluation of the Current Level of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Breast Milk from 13 Regions of Japan. *Chemosphere* 99:31-39.

5) Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, Muroi J, et al. 2005. Assessment of human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Japan using archived samples from the early 1980s and mid-1990s. *Environ Res* 99:31-39.

6) Takasuga T, Senthilkumar K, Takemori H, Ohi E, Tsuji H, Nagayama J. 2004. Impact of fermented brown rice with *Aspergillus oryzae* (FEBRA)