

表1 葉酸の経口摂取量と血中葉酸値

筆者	対象者	測定方法 ①経口摂取量の測定方法 ②生体試料測定物質	葉酸値の結果 ①経口摂取量 ②血中葉酸値 ③葉酸の経口摂取量(食事調査)と血中葉酸値の相関
近藤ら(日本、2003)	15歳以上の女性 222人	①3日間食物量測定 ②血清葉酸値	①葉酸経口摂取量 293 $\mu\text{g}/\text{d}$ ②血清葉酸値 8.1ng/ml ③ $r=0.183(p=0.012)$
Timothy et al. (Canada, 1998)	16歳～19歳の女性 105人	①食物摂取頻度調査, 3日間食物量測定 ②血清葉酸値、赤血球葉酸値	①食事摂取量頻度調査: 346 $\mu\text{g}$ 3日間食物量測定 212 $\mu\text{g}$ ②血清葉酸値: サプリメント未使用者 9.1nmol/l・使用者 20.4nmol/l 赤血球葉酸値: サプリメント使用者 1138nmol/l・未使用者 626nmol/l ③ $r=0.05(p<0.01)$
Knutsen et al. (USA, 2001)	ノンヒスパニック 193人(97人の黒人と96人の白人)	①24時間思い出し法 ②赤血球葉酸値	①サプリメント服用者(黒人系 407.3 $\mu\text{g}$ ・白人系 485.0 $\mu\text{g}$ ), 非服用者(黒人系 306.6 $\mu\text{g}$ ・白人系 372.7 $\mu\text{g}$ ) ②赤血球葉酸値: 黒人 315.5ng/ml, 白人 452.6ng/ml ③食事調査と赤血球葉酸値: $r=0.51(p=0.02)$
Pufulete et al. (United Kingdom, 2002)	22歳～65歳の36人, 妊婦は除外	①食事摂取頻度調査, 7日間食物量測定 ②血清葉酸値、赤血球葉酸値	①7日間秤量法: 338 $\mu\text{g}/\text{d}$ 食物摂取量頻度: 373 $\mu\text{g}$ ②平均値等記載なし ③食事摂取頻度調査と血清葉酸値: $r=0.47(p<0.01)$ 食物摂取頻度調査と赤血球葉酸値: $r=0.257$ 7日間食物量測定と血清葉酸値: $r=0.46(p<0.01)$ 7日間食物量測定と赤血球葉酸値: $r=0.27$
Kondo et al. (Japan, 2005)	245人(妊婦41人)	①食物摂取頻度調査, 3日間食物量測定 ②血漿葉酸値	①妊婦の経口摂取量: 356 $\mu\text{g}$ ②妊婦の血漿葉酸値: 11.9ng/ml
Priyali et al. (India, 2004)	妊娠28週以上の18歳以上の女性	①食事摂取頻度調査 ②血漿葉酸値	①51.4 $\mu\text{g}$ ②血清葉酸値 3.0ng/ml未満(葉酸欠乏)の群 2.1 $\pm$ 0.6ng/ml, 血清葉酸値 3.0ng/ml以上の群 7.9 $\pm$ 5.3ng/ml
Petrakos et al. (Greece, 2005)	ギリシャ人の妊婦 200人(第2トリメスター98人, 第3トリメスター102人)	①食事摂取量頻度調査	①第2トリメスターの妊婦 1123 $\pm$ 1906 $\mu\text{g}$ , 第3トリメスターの妊婦: 1852 $\pm$ 3069 $\mu\text{g}$ ②未測定

表2 葉酸サプリメント摂取と血中葉酸値

筆者	対象者	研究デザイン	結果
Hininger et al. (France, 2004)	妊婦65人 (14週～38週)	2重盲検。プラセボ群とサプリメント投与群の血漿葉酸値と赤血球葉酸値を比較した。	血漿葉酸値: プラセボ群 6.28ng/ml, サプリメント投与群 11.24ng/ml 赤血球葉酸値: プラセボ群 526ng/ml, サプリメント投与群 773ng/ml
Lee et al. (Korea, 2005)	131人の妊婦	妊娠初期と後期に葉酸サプリメントを175 $\mu\text{g}$ 、350 $\mu\text{g}$ 投与し、出産時の非投与群(コントロール群)の血清葉酸値と赤血球葉酸値と比較した。	血清葉酸値: 非投与群 4.1ng/ml, 妊娠初期投与群(175 $\mu\text{g}$ ) 7.4ng/ml, 妊娠初期投与群(350 $\mu\text{g}$ ) 8.2ng/ml, 妊娠後期投与群(175 $\mu\text{g}$ ) 7.4ng/ml, 後期投与群(350 $\mu\text{g}$ ) 7.6ng/ml 赤血球葉酸値: 非投与群 198.9ng/ml, 妊娠初期投与群(175 $\mu\text{g}$ ) 286.1ng/ml, 初期2倍量投与群(350 $\mu\text{g}$ ) 303.4ng/ml, 後期投与群(175 $\mu\text{g}$ ) 278.6ng/ml, 後期投与群(350 $\mu\text{g}$ ) 281.1ng/ml

## バイオマーカーcytochrome P450 に関する研究

分担研究者 藤田 正一 北海道大学・大学院獣医学研究科

### 研究要旨

cytochrome P450 (P450, CYP) は細菌、植物から哺乳類まで多くの生物種に存在し、ステロイドホルモンやビタミン、エイコサノイドなどの生理活性物質の生合成・代謝を行うと同時に、医薬品や環境汚染物質など、多くの外来異物代謝も担っている一酸素添加酵素である。P450 には様々な分子種が存在し、哺乳類では数百に及ぶ分子種が報告されている。P450 はダイオキシン類や PCB、フタル酸エステルなどの外来異物によって発現が誘導される。従って、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、鋭敏に外来化学物質が引き起こす初期の生体反応を検出できるだけでなく、PCB、DDT など比較的知られている物質以外の、未知の環境化学物質の影響も評価できる可能性がある。

そこで、胎盤、母体血中の異物代謝酵素 P450 をバイオマーカーとして、環境汚染のヒトへの影響を評価することを本研究の目的とした。今年度は採集したサンプルの中で、ダイオキシン類の分析を行った母体血サンプルについて、CYP1 ファミリーの mRNA 発現量の定量を行い、その相関性について明らかにした。

### 【研究協力者】

石塚真由美

北海道大学・大学院獣医学研究科助教授

Gihan Gamal El Sayed Moustafa

北海道大学・大学院獣医学研究科研究生

### A. 研究目的

cytochrome P450 (P450, CYP) は細菌、植物から哺乳類まで多くの生物種に存在し、ステロイドホルモンやビタミン、エイコサノイドなどの生理活性物質の生合成・代謝を行うと同時に、医薬品や環境汚染物質など、多くの外来異物代謝も担っている一酸素添加酵素である。P450 には様々な分子種が存在し、哺乳類では数百に及ぶ分子種が報告されている。P450 の中でも、CYP1、CYP2、CYP3、CYP4 ファミリーは様々な外来異物によってその発現量が変動することが知られているが、それらのレギュレーターとして、AhR (aryl hydrocarbon receptor) や PXR (pregnane X receptor ; NR1I2)、CAR (constitutive androstane receptor; NR1I3)、PPAR

(peroxisome proliferator-activated receptor) が知られている。これらの受容体群は、ダイオキシン類や PCB、DDT、フタル酸エステルなどのリガンドと結合あるいは活性化され、プロモーター領域に応答配列を持つ異物代謝酵素を誘導する。従って、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、鋭敏に外来化学物質が引き起こす初期の生体反応を検出できるだけでなく、PCB、DDT など比較的知られている物質以外の、未知の環境化学物質の影響も評価できる可能性がある。そこで、胎盤、母体血中の異物代謝酵素 P450 をバイオマーカーとして、環境汚染のヒトへの影響を評価することを本研究の目的とする。

今年度は、採集したサンプルの中で、ダイオキシン類の分析を行った母体血サンプルについて、CYP1 ファミリーの mRNA 発現量の定量を行い、その相関性について明らかにした。

### B. 研究方法

札幌市内病院より妊婦の母体血を採集した。母

体血は液体窒素によって凍結し、分析まで $-80^{\circ}\text{C}$ にて保存した。

TotalRNAはTriReagent (Sigma-Aldrich)を用いて抽出した。)およびTaqMan Probe (ABI: Applied Biosystem, Inc)を用いて、real-time RT-PCRによってCYP1A1のmRNA発現レベルを測定した。Internal standardとしてGAPDHmRNAを用いた。

ポリ塩素化ジベンゾダイオキシン (PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxins)、ポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDF: polychlorinated dibenzofurans)、コプラナーPCB (cp-PCB: coplanar polychlorinated bi-phenyls)のダイオキシン類は、福岡県保健環境研究所によって測定された。

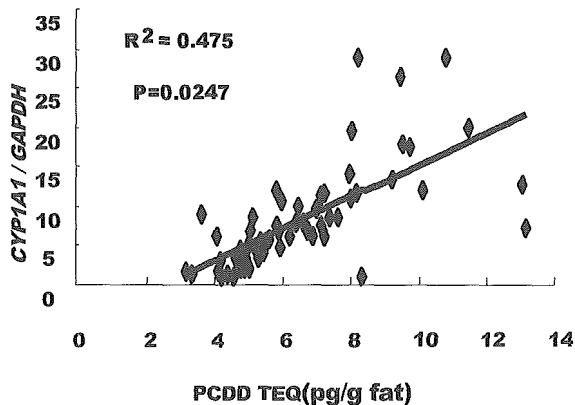
#### (倫理面への配慮)

遺伝子解析に関する本研究は、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。

### C. 研究結果

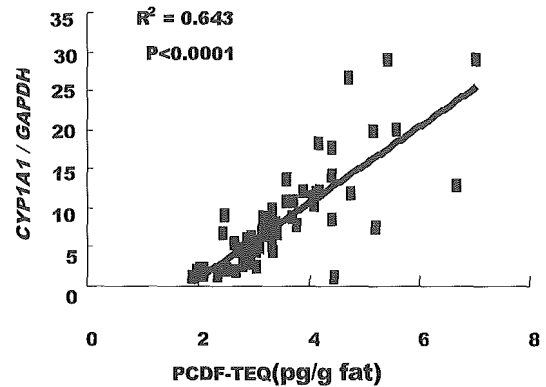
妊婦61人の血液に発現するCYP1A1mRNA発現レベルとPCDDのTEQ値を示す(図1)。直線回帰で、相関係数 $R=0.689$ 、 $P=0.0247$ であった。

図1. PCDD TEQ and CYP1A1 expression in blood



また、PCDFのTEQ値とCYP1A1mRNA発現レベルについては図2に示す。直線回帰で相関係数 $R=0.802$ 、 $P<0.0001$ であった。

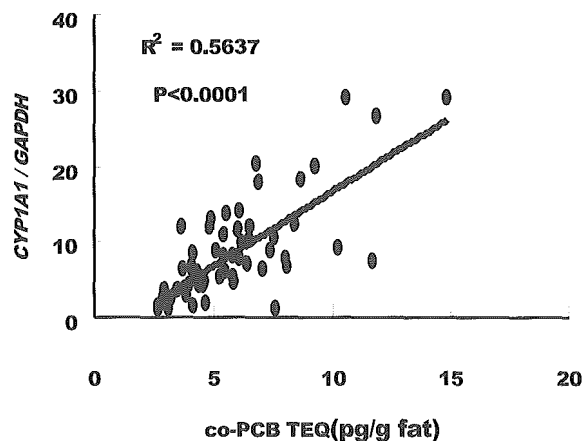
図2. PCDF TEQ and CYP1A1 expression in blood



図には示さないが、PCDDおよびPCDFの合計TEQ値とCYP1A1mRNAレベルとの関係は、直線回帰で $R=0.746$ であった。

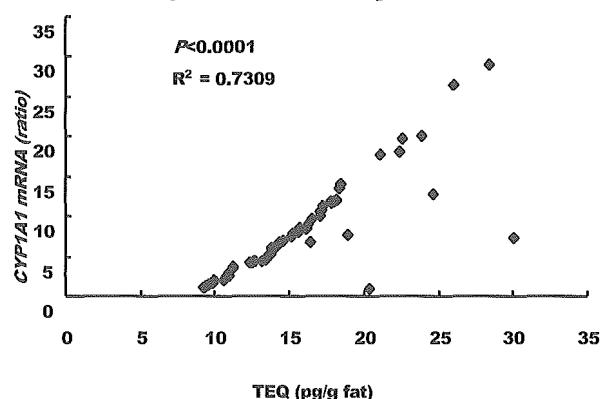
また、ノンオルソ及びモノオルソ co-PCBのTEQ値とCYP1A1mRNA発現レベルについては図3に示す。直線回帰で、相関係数 $R=0.751$ 、 $P<0.0001$ であった。

図3. Co-PCB TEQ and CYP1A1 expression in blood



PCDD、PCDF、co-PCBの総TEQ値とCYP1A1mRNAの相関を図4に示す。直線回帰で、相関係数 $R=0.855$ 、 $P<0.0001$ であった。

図 4. Total TEQs and CYP1A1 expression in bloods



#### D. 考 察

個々のダイオキシン類（PCDD、PCDF、co-PCB）の TEQ 値と CYP1A1 発現レベルは、直線回帰で  $R^2=0.475-0.643$  であった。一方、総 TEQ 値と CYP1A1 mRNA は、非常に高い相関性を示した ( $R^2=0.7309$ )。

これまで、血液中に CYP1A1 mRNA は発現しないという報告がある (Toide et al. 2003)。また、ヒトリンパ球を培養し、ダイオキシン類を曝露した結果、CYP1A サブファミリーの誘導率が異なることから、CYP1A サブファミリーはバイオマーカーとしてふさわしくないとの報告がある (Majorie et al. 2005)。しかし、今回の結果から、fresh なヒト血液サンプルにおいて、総 TEQ と CYP1A 発現レベルに相関が見られたことから、P450 のバイオマーカーとしての有用性が考えられた。

#### E. 結 論

血液中のダイオキシン類の TEQ 値と CYP1A1 発現レベルとの間に相関が得られた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ishizuka M., Lee, J.J., Masuda, M., Akahori F., Kazusaka A., Fujita, S. CYP2D related

metabolism in animals of the CYP1A2 super family — The species difference. *Vet Res Comm.* (In press)

Jinno A, Maruyama Y, Ishizuka M, Kazusaka A, Nakamura A, Fujita S. Induction of cytochrome P450-1A by the equine estrogen equilenin, a new endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2006) 98(1):48-55.

Sakai N, Saito K, Kim HS, Kazusaka A, Ishizuka M, Funae Y, Fujita S. Importance of CYP2D3 in polymorphism of diazepam p-hydroxylation in rats. *Drug Metab Dispos.* (2005) 33(11):1657-60

Muzandu K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Nitric oxide enhances catechol estrogen-induced oxidative stress in LNCaP cells. *Free Radic Res.* (2005) 39(4):389-98.

Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S. Effect of components of green tea extracts, caffeine and catechins on hepatic drug metabolizing enzyme activities and mutagenic transformation of carcinogens. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):185-92.

Ishizuka M, Takasuga T, Senthilkumar K, Tanikawa T, Fujita S. Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects. *Organohalogen compound* (2005) 67:2435-2436

Muzandu K, El Bohi K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Lycopene and

beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):173-84.

El Bohi KM, Sabik L, Muzandu K, Shaban Z, Soliman M, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Antigenotoxic effect of *Pleurotus cornucopiae* extracts on the mutagenesis of *Salmonella typhimurium* TA98 elicited by benzo[a]pyrene and oxidative DNA lesions in V79 hamster lung cells. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):163-72.

Shaban Z, Soliman M, El-Shazly S, El-Bohi K, Abdelazeez A, Kehelo K, Kim HS, Muzandu K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. AhR and PPARalpha: antagonistic effects on CYP2B and CYP3A, and additive inhibitory effects on CYP2C11. *Xenobiotica.* 2005 Jan;35(1):51-68.

Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S. Effect of catechins on mutagenesis of *Salmonella typhimurium* TA 102 elicited by tert-butyl hydroperoxide (t-BuOOH). *J Vet Med Sci.* (2005) 67(1):137-8.

## 2. 学会発表（国際学会のみ記載）

Sakai et al. (2005) IMPORTANCE OF A DEFECT IN CYP2D3 GENE IN POLYMORPHISM OF DIAZEPAM P-HYDROXYLATION IN RATS. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii

Okajima et al. (2005) NOVEL MECHANISM OF WARFARIN RESISTANCE IN ROOF RATS (*RATTUS RATTUS*) OF TOKYO. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii

Ishizuka et al. (2005) Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs), Toronto, Canada

## 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

## オンライン固相抽出-液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計を利用した ヒト母体血中有機フッ素系化合物の分析及び次世代影響の検討

分担研究者 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室  
研究協力者 斉藤 貢一、伊藤 里恵、岩崎 雄介、  
仲田 尚生、勝又 常信、中田 彩子 星薬科大学薬品分析化学教室

### 研究要旨

有機フッ素系化合物（PFCs）は、生体内における蓄積性が高く、また臍帯血を介して胎児へ移行する可能性があることから次世代への影響が懸念されている。本研究では、前向きコホート研究に伴う先天性異常モニタリングとして、PFCsに注目し、ヒト血液試料におけるPFCsの高感度分析法の構築及び次世代影響について検討した。分析法に関しては、オンライン固相抽出-LC/MS/MS法を採用してヒト血漿中PFOS、PFOSA、PFOA、PFNA、PFDAを測定対象とした。本法を用いて検量線を作成したところ、0.5～100ppbの範囲で良好な直線性が得られた。ヒト血漿試料を用いた添加回収試験においては、回収率93.3%以上（RSD<8.9、n=6）と良好な結果が得られた。本分析法を用いて母体血447検体を分析した結果、PFOS及びPFOAがそれぞれ100%、93.1%と高い頻度で検出された。これらの化合物は妊娠する度に減少していく傾向が見られた。次世代への影響は年齢や妊娠回数などを考慮し、統計解析を進めていく必要がある。

本法により、有機フッ素系化合物5種類の高感度・高精度な分析が達成され、さらに、PFCsの暴露状況の把握及び妊娠回数との新たな関連性を知ることができた。

### A. 研究目的

有機フッ素系化合物であるペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、ペルフルオロオクタンスルホンアミド（PFOSA）、ペルフルオロオクタン酸（PFOA）、ペルフルオロノナン酸（PFNA）、ペルフルオロデカン酸（PFDA）は、繊維類の撥水剤、界面活性剤、レベリング剤、消火剤、潤滑油及び消泡剤等として用いられている。また、PFOAにおいては、テフロン加工製品にも応用されていることから、PFCsは、我々の生活環境中で広範囲に存在している。PFCsは、直鎖状に並んだ炭素原子すべてにフッ素原子が結合しており、末端にスルホン酸基またはカルボン酸基を有する構造をしている。炭素原子とフッ素原子の結合は非常に強いため、PFCsは、極めて安定な化学物質であると考えられている。この高い安定性のためPFCsは、河川水、海洋性哺乳類、魚類及び鳥類等、生態系で分解することなく、長期にわたり

残留することが報告されている<sup>1)</sup>。また、実験動物に対して、催奇形性、甲状腺ホルモンへの影響<sup>2)</sup>、ペルオキシソーム増殖作用<sup>3)</sup>が報告されていることから次世代への影響や発ガン作用、コレステロール代謝かく乱作用等が懸念されている。さらに最近の報告では、PFOS及びPFOAがヒト母体血を介して胎児へ移行する報告もある<sup>4)</sup>。それ故、PFCsによる生態系及びヒト、特に子どもへのリスク評価を行うためにサーベイランスが必要となっている。

そこで本研究では、生体暴露評価に応用できる迅速かつ高感度・高精度な分析法を開発し、本法を北海道在中妊婦447名の血液の分析に応用し、得られた結果をもとに、次世代への影響について検討した。

## B. 研究方法

### B. 1 試薬

PFOS (Perfluorooctane sulfonate) : 和光純薬工業社製

PFOSA (Perfluorooctane sulfonamide) : ABCR GmbH & Co.KG 社製

PFOA (Perfluorooctanoic acid) , PFNA (Perfluorononanoic acid) : Fluka 社製

PFDA (Perfluorodecanoic acid) : Lancaster 社製

Internal Standard ( IS ) PFHpA (Perfluoroheptanoic acid) : Aldrich 社製

アセトニトリル : 和光純薬工業社製 HPLC 用及び残留農薬用 300

メタノール : 和光純薬工業社製 HPLC 用

酢酸アンモニウム : 和光純薬工業社製 特級

精製水 : Millipore 社製 EDS Polisher 付 Milli-Q gradient A10 で精製

### B. 2 オンライン固相抽出-LC/MS/MS 法の測定概要

前処理操作の簡便化、測定時のコンタミネーションを軽減化及び高感度化を目的に、前処理操作を閉鎖系で実施するため、オンライン固相抽出-高速液体クロマトグラフィー (LC) /タンデム質量分析法 (MS/MS) からなる測定システムを構築した。本システムは、アセトニトリルで除タンパクした試料溶液をオートサンプラーにより LCへ注入後、5分間 50 mM 酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 (pH=4.7) / メタノール (90/10, v/v) を送液することで、固相抽出カートリッジ上で測定対象物質の濃縮とクリーンアップを行った。次に六方バルブを切り替え、1mM 酢酸アンモニウムを添加した水/アセトニトリル混液をバックフラッシュ法によりグラジエント溶出することで、測定対象物質を固相抽出カートリッジから溶出させ、分離部及び検出部に導入した。

#### 測定試料の調製法

-80℃で凍結保存してある血液試料を常温で

解凍し、転倒混和操作後、ピペッターで正確に 100  $\mu$ l を量り取り、アシストチューブ (アシスト社製、2 ml) に移す。同様に内標準物質 (PFHpA) を添加したアセトニトリル溶液を 200  $\mu$ l 量り取り、ゆっくりと添加する。溶液をよく混ぜ、タンパク質を十分変性させた後、遠心分離 (3000 rpm、10分) で除タンパク操作を行う。遠心後の上清をパスツールピペットで取り、0.20  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過したものを測定試料とした。

#### 標準試料の調製法

各標準品をメタノールに溶解させ、1.0 mg/ml の溶液を調製し、0.5~100  $\mu$ g/ml の範囲で標準溶液を水で適宜希釈して測定用試料を調製した。

#### 測定条件

MS/MS 装置 : Waters 社製 Quattro micro

LC 装置 : Waters 社製アライアンス

HPLC2795 システム

#### LC 条件

・分析用カラム : GL サイエンス社製 Inertsil ODS-3 (2.1×50 mm, 5  $\mu$ m)

・前処理用カラム : OASIS HLB (2.1×20 mm, 25  $\mu$ m)

・移動相 : アセトニトリル+1.0 mM 酢酸アンモニウム/1.0 mM 酢酸アンモニウム溶液 (45 : 55 → 85 : 15 v/v、5-12分)

・流速 : 0.2 ml/min

・カラム温度 : 40℃

・注入量 : 30  $\mu$ l

#### MS 条件

・イオン化法 : Electrospray (ESI)、Negative

・Nebulizer gas : N<sub>2</sub> (35 psi)

・Drying gas : N<sub>2</sub> (50 L/min、350℃)

・キャピラリー電圧 : 0.6 V

・モニタリングイオン (m/z) : 499→80 (PFOS)、498→78 (PFOSA)、369→169 (PFOA)、419→169 (PFNA)、469→169 (PFDA)、319→169 (PFHpA)

## C. 研究結果

### C. 1 分析法バリデーション

本分析法を用い、血漿試料における検出限界 (S/N=3) を求めたところ、それぞれ PFOS: 0.08 ng/ml、PFOSA: 0.11 ng/ml、PFOA: 0.11 ng/ml、PFNA: 0.10 ng/ml、PFDA: 0.14 ng/ml であった。

また、検量線を作成したところ、0.5~100 ng/ml の範囲で良好な直線性(相関係数: r=0.999)が得られた。血漿試料を用いた添加回収試験(n=6)においても、平均回収率 93.3%以上と良好な結果を得ることができた(表1)。

表1 ヒト血漿試料における添加回収試験結果

測定対象物質	添加濃度 (ng/ml)	平均回収率 (%)	RSD (%)
PFOS	5	99.3	3.0
	50	97.5	6.3
PFOSA	1	98.3	4.2
	10	105	4.2
PFOA	1	100	8.9
	10	97.3	4.8
PFNA	1	96.7	8.4
	10	94.7	3.1
PFDA	1	93.3	8.7
	10	103	4.7

(n=6)

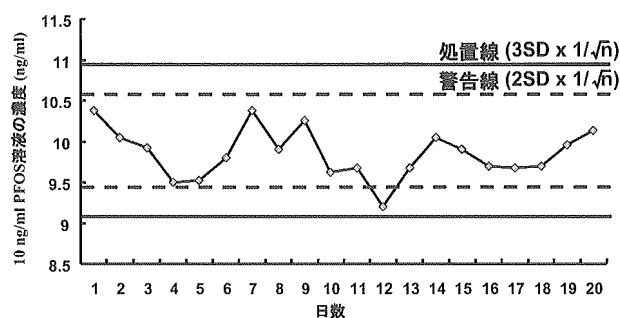
### C. 2 精度管理

#### C. 2. 1 内部精度管理

内部精度管理は、主に再現性の維持、向上を目的としており、このためには同一検体を測定したときの測定値が、いつも一定であるかどうかを評価しなくてはならない。

本研究では、内部精度管理を行うにあたり、10 ng/ml PFOS 標準溶液を用い、一日4検体を20日にわたって測定した。この結果をもとに管理図を作成し、本分析法の再現性について評価した(図1)。その結果、全ての日において、処置線を越える日が存在しなかった。このことから、本分析法の高い安定性が確認された。

図1 PFOS 標準溶液(10 ng/ml)の日差変動



#### C. 2. 2 外部精度管理

外部精度管理とは、自施設及び他施設の測定者が同一の試料を分析して、得られた結果の平均値と個々の測定値を比較することで、その分析法の正確性を評価する方法である。

そこで、本研究では、本分析法の正確性を評価するため、2005年8月にカナダ・トロントで開催されたPFCs国際精度管理プロジェクトに参加した。

この国際プロジェクトでは、測定対象試料として標準試料、環境試料及び生体試料があり、それぞれの試料のPFCs濃度を測定することで測定値の評価を行う。この中で、我々は、標準試料と生体試料の測定を行った。標準試料は、未知濃度のPFCs標準品が0.1%ギ酸水溶液により希釈されており、生体試料は、血漿及び全血試料であった。標準溶液からは、PFOS、PFOSA、PFOA及びPFDA、血漿及び全血試料からは、PFOS、PFOA及びPFNAが検出された。また、測定値の評価については、ほぼ全ての機関が測定対象としていたPFOS及びPFOAについて行われた。参加した全機関のPFOS及びPFOAの測定結果を表2に、Z-スコアを図2に示す。図2より、我々の測定値は、全ての試料において範囲内に入っていることから、本分析法における測定値は、高い正確性を有することを確認した。

#### C. 2 母体血(血漿)の測定結果

本分析法を用いて、北海道在住妊婦ボランティア447名の母体血(血漿)を測定した。その結果を表3に示す。PFOSは全ての検体から、PFOA



及びPFNAに関してはそれぞれ、93.1%、43.9%の検体から検出された。また、検出範囲は、PFOSは1.3~16.2 ng/ml、PFOAはN.D. (< 0.5 ng/ml) ~5.2 ng/ml、PFNAはN.D. (< 0.5 ng/ml) ~1.6 ng/mlであった。PFOSA及びPFDAに関しては、ほとんど検出されることがなく、また検出されても定量限界（0.5 ng/ml）付近と極微量であった。

表3 母体血 (n=447) の測定結果

測定対象物質	検出範囲 (ng/ml)	検出率 (%)
PFOS	1.3~16.2	100
PFOSA	N.D.~0.9	4.8
PFOA	N.D.~5.3	93.1
PFNA	N.D.~1.6	43.9
PFDA	N.D.~2.1	11.8

(N.D. < 0.5 ng/ml, n = 447)

### C. 3 次世代影響の検討

血中PFOS及びPFOA濃度と妊娠期間(図3)、及び新生児の発育(図4)との関連性について調査したところ、新生児の発育とは関連性は得られなかったものの、妊娠回数の増加に伴って、母体血中PFOS及びPFOA濃度が減少していく傾向が見られた。

### D. 結 論

本分析法では、前処理法にオンライン固相抽出法を用いることで、除タンパクのみという簡便な操作でPFCsの高感度・高精度な分析が可能となった。本分析法を母体血447検体に応用したところ、PFOSは全ての検体から、PFOAは93.1%の検体から検出された。このことから、PFOS及びPFOAに広く暴露している危険性が示唆された。さらに、妊娠回数の増加に伴い、母体血中PFOS濃度及びPFOA濃度が減少していく傾向が確認された。今後、次世代影響や妊娠期疾患との関連性を見ていくために、疾病診断の精度や妊娠回数、年齢などを考慮し、統計解析を行う必要がある。

### E. 参考文献

- 1) K. Kannan, S. Corsolini, J. Falandysz, G. Oehme, S. Focardi, J. P. Giesy: *Environ. Sci. Technol.*, 36, 3210 (2002) .
- 2) J. R. Thibodeaux, R. G. Hanson, J. M. Rogers, B. E. Grey, B. D. Barbee, J. H. Richards, J. L. Butenhoff, L. A. Stevenson, C. Lau: *Toxicol. Sci.*, 74, 369 (2003) .
- 3) A. K. Sohlenius, K. Andersson, J. DePierre: *J. Biochem.*, 285, 779 (1992) .
- 4) K. Inoue, F. Okada, R. Ito, S. Kato, S. Sasaki, S. Nakajima, A. Uno, Y. Saijo, F. Sata, Y. Yoshimura, R. Kishi, H. Nakazawa: *Environ. Health Perspect.*, 112, 1204 (2004)

### F. 発 表

#### ①学会発表

- 1) The Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC North America 26<sup>th</sup> Annual Meeting) ( America 2005, November ) 「 Measurement of perfluorooctane sulfonate and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples 」 Hiroyuki Nakazawa, Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Tsunenobu Katumata, Ayako Nakata, Fumio Okada, Koichi Inoue, Rie Ito, Koichi Saito, Yasuaki Saijo, Fumihiro Sata, Reiko Kishi.
- 2) 25<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)-Dioxin 2005 (Canada 2005, August) 「 Development of and analytical method of perfluorochemicals in human plasma and blood by liquid chromatography-tandem mass

- spectrometry coupled with solid-phase extraction using a column-switching technique」 Hisao Nakata, Ayako Nakata, Migaku Kawaguchi, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa.
- 3) Fluoros (Canada 2005, August)  
「 Blood levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its dietary and non-dietary determinants in middle-aged Japanese men from 10 regions nationwide 」 Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Fumio Okada, Koichi Inoue, Rie Ito, Koichi Saito, T. Hanaoka, S. Tsugane, Hiroyuki Nakazawa.
- 4) Fluoros (Canada 2005, August)  
「 Determination of perfluorooctanesulfonic acid in human serum and semen samples by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry」 Hisao Nakata, Migaku Kawaguchi, Terukaki Iwamoto, Koichi Inoue, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Fumio Okada, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa.
- 5) 第66回分析化学討論会（北海道：2005年5月）  
「カラムスイッチング-LC/MS/MSを用いた血液試料中有機フッ素系化合物の一斉分析法の構築」 仲田尚生、中田彩子、岡田文雄、伊藤里恵、井之上浩一、斉藤貢一、中澤裕之
- う中有機フッ素系化合物の一斉分析法の開発 分析化学 54, 877-884 (2005)
- 2) INOUE K., OKADA F., ITO R., KAWAGUCHI M., OKANOUCI N. AND NAKAZAWA H.: Determination of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonylamide in human plasma by column-switching liquid chromatography - electrospray mass spectrometry coupled with solid phase extraction. *J. Chromatogr. B*, 810, 49-56 (2004)
- 3) INOUE K., OKADA F., ITO R., KATO S., SASAKI S., NAKAJIMA S., UNO A., SAIJO Y., SATA F., YOSHIMURA Y., KISHI R. AND NAKAZAWA H.: Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Related Perfluorinated Compounds in Human Maternal and Cord Blood Samples: Assessment of PFOS Exposure in Susceptible Population during Pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 112, 1204-1207 (2004)

## ②発表論文

- 1) 仲田尚生、中田彩子、岡田文雄、伊藤里恵、井之上浩一、斉藤貢一、中澤裕之：オンライン固相抽出 - 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計を用いるヒト血しょう

表 2 各機関の PFOS 及び PFOA 濃度の測定結果

**A：標準品測定結果**

Lab. code	PFOS ( ng/ml )	PFOA ( ng/ml )	Lab. code	PFOS ( ng/ml )	PFOA ( ng/ml )
1	32.7	9.0	21	24.0	5.0
2	28.4	8.2	22	34.7	12.7
3	65.0	6.4	23	31.5	7.5
5	59.1	8.3	24	28.0	7
6	16.0	6.5	25	32.9	7.9
7	29.8	7.7	26	49.7	40.8
8	23.0	12.1	27	29.9	6.5
9	6.2	12.7	28	29.0	9.0
10	49.8	9.7	29	22.0	9.2
11	29.4	4.1	30	-	10
12	31.2	8.4	31	23.8	7.3
13	-	12.5	32	-	12.3
15	35.0	7.2	33	-	9.0
16	30.8	7.4	35	26.7	7.7
17	24.4	7.4	36	24.0	4
19	36.0	46	38	28.7	20.1
20	21.5	7.1			

**B：血漿試料測定結果**

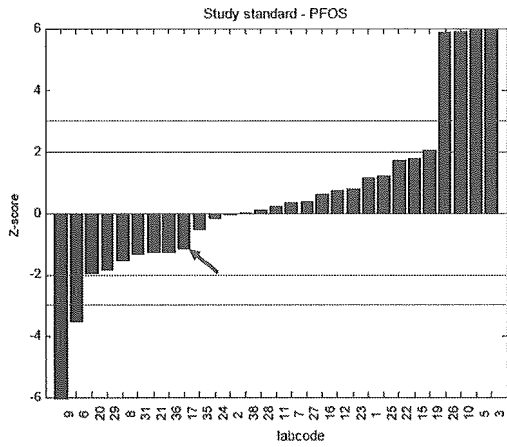
Lab. code	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)
2	34.9	2.1
3	31.0	1.2
5	21.9	1.5
10	7.1	0.5
12	31	2.0
16	19.9	1.5
17	25.3	2.0
22	22.2	3.6
23	31.0	2.4
24	22.0	1.4
25	24.8	2.0
29	11.0	2.0
30	-	5.2
31 <sup>a</sup>	18.8	1.9
31 <sup>b</sup>	19.9	1.8
32	-	2.8
34	22.7	2.2
35	22.7	1.8

**C：全血試料測定結果**

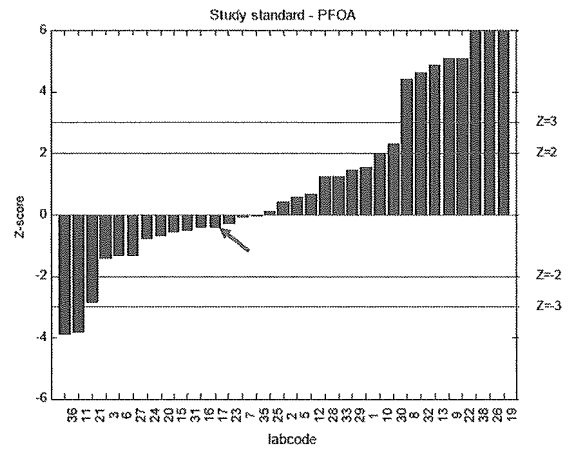
Lab. code	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)
2	9.1	2.2
5	9.3	1.7
12	10.6	2.1
16	7.3	1.6
17	10.0	1.8
22	11.8	4.1
23	24.0	1.4
24	10.0	2.0
29	1.8	1.4
30	-	3.6
32	-	2.6

<sup>a</sup>Lab 31 method denoted “off”

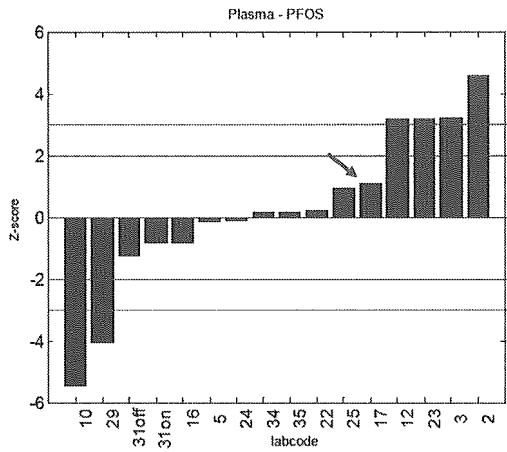
<sup>b</sup>Lab 31 method denoted “on”



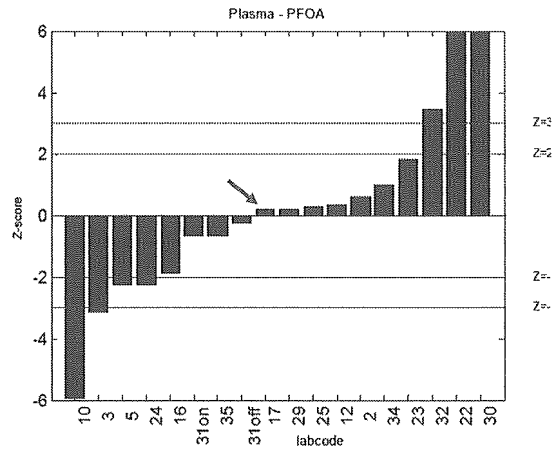
Z-Score plot of PFOS in standard solution



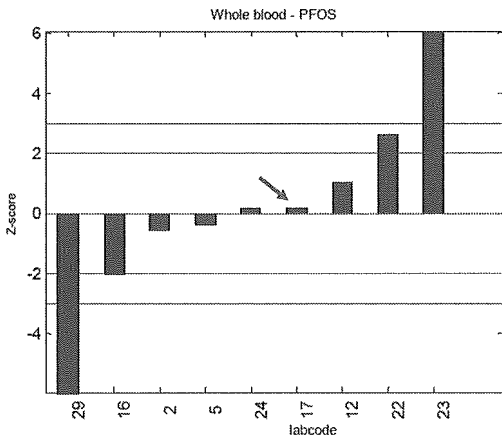
Z-Score plot of PFOA in standard solution



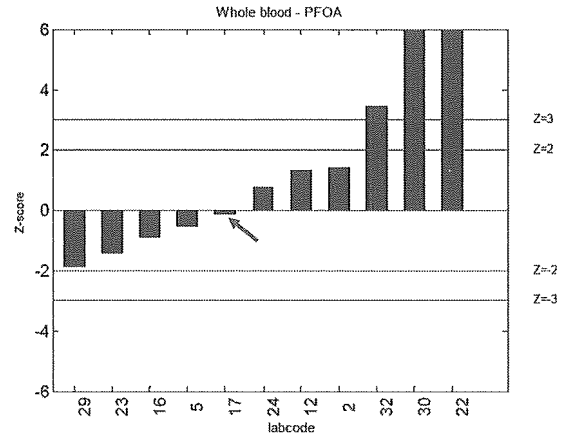
Z-Score plot of PFOS in human plasma



Z-Score plot of PFOA in human plasma



Z-Score plot of PFOS in human whole blood



Z-Score plot of PFOA in human whole blood

図2 標準品中及び生体試料中PFOS、PFOAのZスコアプロット

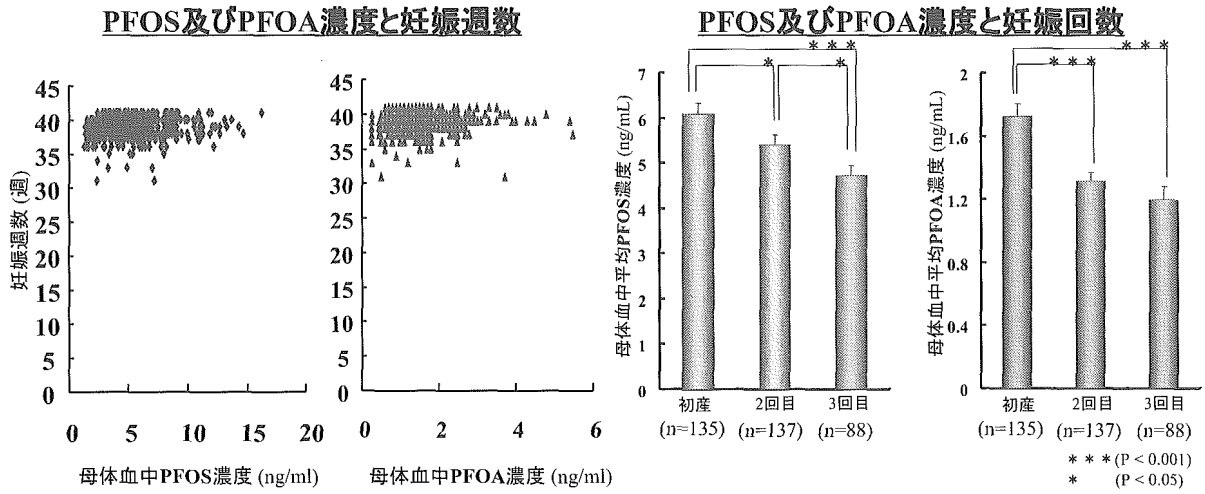


図3 母体血中PFOS及びPFOA濃度と妊娠期間との関連性

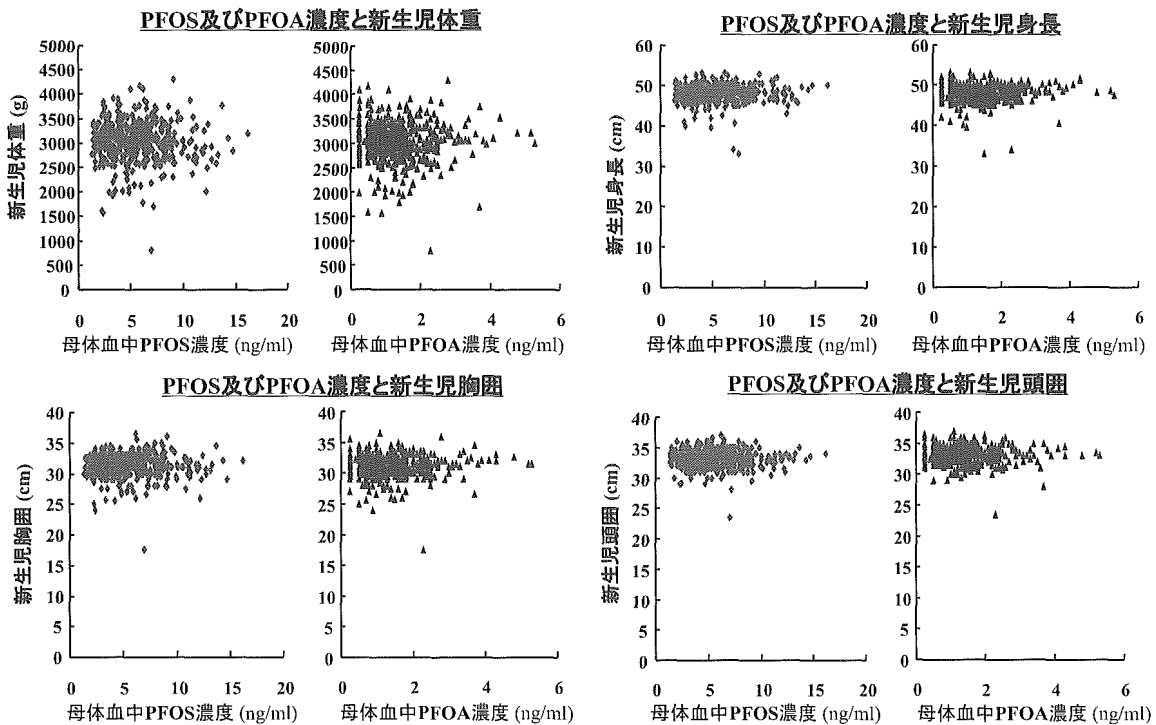


図4 母体血中PFOS及びPFOA濃度と新生児発育との関連性

## 血液及び母乳中のダイオキシン類の濃度

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	中川 礼子		生活化学課長
	松枝 隆彦		専門研究員
	梶原 淳睦		専門研究員
	平川 博仙		専門研究員
	堀 就英		研究員
	飛石 和大		研究員
	芦塚 由紀		主任技師
	吉村 健清		所長
	戸高 尊	厚生労働省	リサーチレジデント

### 研究要旨

血液及び母乳中のダイオキシン類分析のため最新の技術と機器を導入し、血液 5g、母乳 2g からダイオキシン類濃度を正確に測定できる分析法を確立した。この方法を用いて、母体血（末梢血、妊婦 70 名分）と母乳（60 名分）を採取し、血液及び母乳中のダイオキシン類濃度（PCDDs7 種、PCDFs10 種、ノンオルソ Co-PCB 4 種 合計 21 種）を異性体別に測定した。その結果、母体血中ダイオキシン類平均濃度は 13.42 pg-TEQ/g lipid 及び母乳中ダイオキシン類平均濃度は 11.23 pg-TEQ/g lipid であった。

### A. 研究目的

ダイオキシン類は内分泌かく乱物質（EDC）として知られている。ダイオキシン類は環境汚染物質として広く環境中に分布しており、食物連鎖を介してヒト体内に蓄積されている。母体に取り込まれ、蓄積したダイオキシン類が母胎内で胎児におよぼす影響が危惧されている。胎児は EDC の影響を最も鋭敏に受けると考えられる。妊婦体内に蓄積されたダイオキシン類量と児の先天異常との関係を明らかにすることはきわめて重要である。また、蓄積されたダイオキシン類の一部は母乳に移行し、授乳により乳児が摂取することからその影響に関心が持たれている。しかし、ダイオキシン類の人体汚染濃度の調査は困難である。すなわち、個々の妊婦からダイオキシン汚染状況を調査するために血液、母乳、臍帯血等の試料を多数に、しかも（ダイオキシン類を正確に測定するために）大量に採取・収集することは、大きな困難を伴う。

母体試料中ダイオキシン類測定は多額の費用と長時間を要する。最近、我々は少量のヒト血液試料等から正確で迅速にダイオキシン類を測定できる分析法を確立した。本分析法の開発によって 1,000 例、10,000 例という大きな集団を対象としたヒト汚染状況調査が可能となった。本分析法を用いて平成 16 年に収集された妊婦血液 70 件と母乳 60 件のダイオキシン類濃度を精密に測定し、現在の母体に蓄積されているダイオキシン類の把握と母体から胎児への移行による健康影響について検討する。

### B. 研究方法

2004 年に採取した 70 件の妊婦母体血と 60 件の母乳中ダイオキシン類を、超高感度精密分析法で測定した。すなわち、血液 5g、母乳 2g を秤取後凍結乾燥し、ダイオキシン類の内標準を添加し、高速溶媒抽出器で脂質を抽出した。これをヘキサ

ンに再溶解後、硫酸処理し、硝酸銀シリカゲルカラムおよび活性炭カラムを直結して精製し、ダイオキシン類と PCB 等に分離した。ダイオキシン画分は濃縮して溶媒除去大量試料注入装置を装着した高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マススペクトロメーター（HRGC/HRMS）で測定した。

#### （倫理面への配慮）

北大の基準に従ってインフォームドコンセントを文書で得られた。

### C. 研究結果

分析した妊婦母体血 70 件の中 1 件の 33'44'-TCB(#77)が 474.8pg/g lipid という極端な高濃度を示した。異常値を除いた 69 件の妊婦母体血と 60 件の母乳中ダイオキシン類の分析結果を表 1、2 に示す。

妊婦 69 名の内訳は初産婦 35 名、経産婦 34 名であった。全体平均年齢は 30.9 歳で初産婦の平均年齢は 29.0 歳、経産婦では 32.8 歳であった。血中脂質含量は全体平均 0.38% であった。血中ダイオキシン類濃度を TEQ 値で見ると、PCDDs、PCDFs、ノンオルソ-Co-PCBs および Total TEQ 平均値は、それぞれ、6.34、3.22、3.83 および 13.41pg-TEQ/g lipid であった。

母乳を採取した母親 60 名の内訳は初産婦 30 名、経産婦 30 名であり、平均年齢は 30.1 歳と 32.2 歳、全体では 31.2 歳であった。母乳の平均脂質含量は 3.97% であった。母乳中ダイオキシン類濃度を TEQ 値で見ると、PCDDs、PCDFs、ノンオルソ-Co-PCBs および Total TEQ 平均値は、それぞれ、4.58、2.89、3.77 および 11.23pg-TEQ/g lipid であった。

### D. 考 察

33'44'-TCB(#77)が異常値を示した検体について確認検査を実施したがほぼ同様の結果を得た。本検体と同時に抽出精製を行った検体や陽性コントロール、ブランク、同一検体中の他の異性体に

は異常値は見られなかった。従って、この異常値は分析中の汚染や測定時の異常に起因するものではなく、被験者もしくは検体の何らかの特殊な汚染によるものと推察され、異常値として解析から除外した。今後追加の調査が必要である。

図 1、2 に初産婦と経産婦及び年齢が 31 才以下と 32 才以上の血中及び母乳中のダイオキシン類濃度（TEQ-pg/g lipid 表示）の比較を示す。この図から分かるように、初産婦の方が経産婦より高く、年齢の高い方がダイオキシン類濃度は高い値を示した。また、血中及び母乳中のダイオキシン類濃度にしめる PCDDs、PCDFs およびノンオルソ Co-PCBs の割合は初産婦と経産婦あるいは 31 才以下と 32 才以上でほとんど同じであった。このことから出産に伴い母体中に蓄積されていたダイオキシン類が排出または胎児へ移行し減少する一方で加齢に伴いダイオキシン類は体内に蓄積されると考えられる。また、ダイオキシン類の排出または蓄積の比率は PCDDs、PCDFs およびノンオルソ Co-PCBs のそれぞれで大きな差はないと考えられた。初産婦と経産婦では平均年齢で 2.1-3.8 才初産婦の方が若く、出産によるダイオキシン類濃度の減少がどの程度か加齢の影響を除いて推測するため、同年齢の初産婦と経産婦の血中及び母乳中のダイオキシン類濃度を比較した。図 3 に同年齢で 3 名以上ずつ初産婦と経産婦が存在した 29 才の血中及び母乳中のダイオキシン類濃度を示した。出産により Total-TEQ は 25-34% 低下すると示唆された。今後例数を増して検討する必要がある。

今回測定した血中及び母乳中のダイオキシン類濃度を過去の測定結果と比較する。1993 年 6 月から 1994 年 6 月に福岡県内に居住する 50 名の未婚女性（平均年齢 20.2 歳）の血中ダイオキシン類濃度は 24.1 pg-TEQ/g lipid であった。一方、北海道の初産婦（平均年齢 28.8 才）の血中ダイオキシン類濃度は 13.8pg-TEQ/g lipid であった。母乳中ダイオキシン類濃度では 1994-96 年に西日本地区で測定された母乳中ダイオキシン類の Total TEQ は 20-28 pg-TEQ/g lipid、1999 年

に厚生省が報告した国内での母乳中ダイオキシン類の平均濃度は 24.0 pg-TEQ/g lipid であり、今回(2004 年)北海道での母乳中ダイオキシン類濃度は 11.23pg-TEQ/g lipid であった。血中及び母乳中のダイオキシン類濃度は過去の測定値と比較すると約 1/2 に低下している。食物や嗜好性の違いによる地域的特性による影響も考えられるが、ダイオキシン類の環境への排出はこの間、1/10 以下に低減しており、その効果が示唆される。

母乳中ダイオキシン類濃度と同一人の出産前に採取した血中ダイオキシン類濃度の比較を図 4 に示した。母乳の方が Total-TEQ で 32% 低く、個々の異性体毎の濃度も母乳の方が低い値を示した。さらに、高塩素化体の異性体の方が濃度の低下率が大きい傾向が示唆された。乳腺で血液から母乳が作られる際に、高塩素化体になるほど分子サイズが大きく膜透過しにくいのではないかと推察された。

## E. まとめ

2004 年度に北海道で採取された 70 件の妊婦母体血と 60 件の母乳中ダイオキシン類を、超高感度精密分析法で測定した。その結果、血中ダイオキシン類濃度は PCDDs、PCDFs、ノンオルソ-Co-PCBs および Total TEQ の平均値がそれぞれ、6.34、3.22、3.83、および 13.41pg-TEQ/g lipid であり、母乳中ダイオキシン類濃度は 4.58、2.89、3.77 および 11.23pg-TEQ/g lipid であった。

血中及び母乳中のダイオキシン類濃度は出産で低下し、加齢と共に増加する傾向にあるが、10 年前と比較すると Total-TEQ で約 1/2 に低下していると推察された。また、血液から母乳へのダイオキシン類の移行について考察した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

論文作成中

### 2. 学会発表

日本内分泌かく乱化学物質学会、東京都、2005 年 9 月 27-29 日

## G. 知的所有権所得

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表1 妊婦母体血中のダイオキシン類測定結果

Lipid Base (pg/g lipid)	全体(n=69)				初産婦(n=35)				経産婦(n=34)			
	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値
年齢	30.9	5.09	41	18	29.0	4.97	40	18	32.8	4.52	41	20
2,3,7,8-TCDD	0.8	0.43	2.1	ND	0.9	0.48	2.1	ND	0.7	0.36	1.6	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	3.7	1.49	6.6	ND	3.8	1.29	6.6	1.6	3.5	1.66	6.3	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.4	0.71	3.4	ND	1.3	0.65	3.0	ND	1.4	0.78	3.4	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDD	12.5	5.21	25.4	2.6	12.7	4.46	24.3	4.3	12.2	5.94	25.4	2.6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.0	1.14	5.1	ND	2.0	1.08	4.6	ND	1.9	1.20	5.1	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	29.2	13.18	85.4	12.4	27.1	9.25	53.1	12.4	31.4	16.12	85.4	15.9
OCDD	409.9	156.13	1305.8	227.0	378.3	106.14	758.8	227.0	442.5	190.96	1305.8	231.9
2,3,7,8-TCDF	0.8	0.47	2.5	ND	0.7	0.40	2.5	ND	0.9	0.52	2.1	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	0.6	0.25	1.6	ND	0.6	0.26	1.6	ND	0.6	0.24	1.3	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	5.0	2.22	9.6	ND	4.9	1.91	9.3	ND	5.0	2.53	9.6	1.0
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1.8	1.03	5.7	ND	1.9	1.12	5.7	ND	1.8	0.95	4.4	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2.2	1.33	6.5	ND	2.3	1.36	6.5	ND	2.0	1.31	5.0	ND
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.1	0.36	3.7	ND	1.1	0.46	3.7	ND	1.0	0.21	2.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.5	2.77	19.5	ND	2.7	3.34	19.5	ND	2.4	2.06	8.9	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
OCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
344'5'-TCB(#81)	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
33'4'4'-TCB(#77)	11.4	4.71	21.7	ND	10.3	4.49	18.7	ND	12.5	4.73	21.7	ND
33'44'5'-PenCB(#126)	36.3	24.28	114.8	ND	37.1	28.55	114.8	ND	35.4	19.33	71.4	ND
33'44'55'-HxCB(169)	20.3	9.58	49.8	ND	20.0	7.82	38.5	ND	20.7	11.23	49.8	ND
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	6.36	2.31	11.22	1.91	6.62	2.05	11.22	3.20	6.09	2.55	10.82	1.91
T PCDFs-TEQ	3.22	1.29	6.49	0.75	3.23	1.15	6.49	0.75	3.22	1.43	5.95	1.01
T PCDDs/PCDFs-TEQ	9.58	3.37	16.78	3.11	9.85	2.94	16.11	4.97	9.30	3.79	16.78	3.11
T Non-ortho PCBs-TEQ	3.83	2.50	11.87	0.62	3.91	2.91	11.87	0.63	3.75	2.02	7.59	0.62
Total TEQ	13.41	5.20	26.30	4.22	13.76	5.12	26.30	6.51	13.06	5.33	23.25	4.22
脂肪含量(%)	0.38	0.07	0.55	0.21	0.39	0.07	0.55	0.28	0.37	0.07	0.51	0.21

T-TEQ rate

PCDDs	47%	48%	47%
PCDFs	24%	23%	25%
PCDDs/PCDFs	71%	72%	71%
Non-ortho PCBs	29%	28%	29%
Total TEQ	100%	100%	100%

初産婦(n=35、平均29.0才)

経産婦(n=34、平均32.8才)

表1 妊婦母体血中のダイオキシン類測定結果（続き）

Lipid Base (pg/g lipid)	31才以下(n=35)				32才以上(n=34)			
	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値
年齢	26.9	3.34	31	18	35.0	2.70	41	32
2,3,7,8-TCDD	0.8	0.4	2.1	ND	0.8	0.4	1.8	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	3.4	1.4	6.6	1.0	3.9	1.5	6.3	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.3	0.7	3.4	ND	1.4	0.7	3.4	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDD	11.9	5.0	25.4	4.3	13.0	5.4	24.3	2.6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.0	1.3	5.1	ND	1.9	0.9	3.8	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	29.1	15.4	85.4	12.4	29.3	10.6	54.5	15.9
OCDD	422.7	191.5	1305.8	227.0	396.7	110.0	758.8	231.9
2,3,7,8-TCDF	0.7	0.4	2.0	ND	0.8	0.5	2.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	0.6	0.2	1.3	ND	0.6	0.3	1.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	4.5	1.8	9.0	1.2	5.4	2.5	9.6	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1.9	1.0	4.4	ND	1.8	1.0	5.7	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2.3	1.3	6.1	ND	2.1	1.4	6.5	ND
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.0	0.2	2.2	ND	1.1	0.5	3.7	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3.1	3.4	19.5	ND	2.0	1.8	8.6	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
OCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
344'5-TCB(#81)	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
33'44'-TCB(#77)	11.0	4.7	21.7	ND	11.7	4.8	20.5	ND
33'44'5-PenCB(#126)	33.3	21.6	106.2	ND	39.3	26.7	114.8	ND
33'44'55'-HxCB(169)	17.8	7.3	33.6	ND	23.0	11.0	49.8	ND
◆ 【WHO-98】 ◆								
T PCDDs-TEQ	6.02	2.34	11.22	2.68	6.70	2.26	10.82	1.91
T PCDFs-TEQ	3.00	1.04	5.59	1.30	3.45	1.49	6.49	0.75
T PCDDs/PCDFs-TEQ	9.03	3.19	16.24	4.57	10.15	3.51	16.78	3.11
T Non-ortho PCBs-TEQ	3.51	2.22	10.90	0.62	4.16	2.75	11.87	0.62
Total TEQ	12.54	4.68	23.22	6.51	14.31	5.61	26.30	4.22
脂肪含量(%)	0.39	0.07	0.55	0.26	0.38	0.07	0.51	0.21

T-TEQ rate

PCDDs	48%	47%
PCDFs	24%	24%
PCDDs/PCDFs	72%	71%
Non-ortho PCBs	28%	29%
Total TEQ	100%	100%

31才以下(n=35、平均26.9才)

32才以上(n=34、平均35.0才)

表2 母乳中ダイオキシン類濃度測定結果

Lipid Base (dg/g lipid)	全体(n=60)				初産婦(n=30)				経産婦(n=30)			
	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値
年齢	31.2	5.45	47.0	21.0	30.1	5.02	40	21	32.2	5.75	47	21
2,3,7,8-TCDD	0.7	0.41	2.8	ND	0.7	0.50	2.8	ND	0.6	0.30	1.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	2.8	1.28	8.9	ND	3.2	1.35	8.9	1.4	2.3	1.07	4.7	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.1	0.31	3.2	ND	1.1	0.44	3.2	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDD	8.3	4.09	25.3	ND	9.8	4.11	25.3	4.3	6.9	3.59	16.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1.2	0.50	3.0	ND	1.2	0.56	3.0	ND	1.2	0.44	2.6	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	5.4	2.45	14.0	2.2	5.9	2.52	14.0	3.1	5.0	2.33	10.8	2.2
OCDD	37.9	19.70	105.7	8.2	40.1	18.22	105.7	15.3	35.6	21.13	85.5	8.2
2,3,7,8-TCDF	0.5	0.23	1.9	ND	0.5	0.26	1.9	ND	0.5	0.20	1.6	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	4.7	2.56	18.5	ND	5.4	2.89	18.5	2.9	4.1	2.04	8.9	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1.1	0.43	3.8	ND	1.2	0.60	3.8	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	1.2	0.69	5.5	ND	1.4	0.92	5.5	ND	1.1	0.30	2.2	ND
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.0	0.19	2.5	ND	1.0	0.27	2.5	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.2	0.68	5.2	ND	1.3	0.94	5.2	ND	ND	—	ND	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
OCDF	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
344'5-TCB(#81)	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND	ND
33'4'4'-TCB(#77)	5.8	3.40	29.0	ND	6.2	4.57	29.0	ND	5.4	1.53	11.8	ND
33'44'5-PenCB(#126)	35.9	23.06	155.6	ND	38.7	26.43	155.6	17.1	33.0	19.15	94.0	ND
33'44'55'-HxCB(169)	17.9	10.34	64.0	ND	19.6	11.22	64.0	ND	16.2	9.25	45.6	ND
◆ 【WHO-98】 ◆												
T PCDDs-TEQ	4.58	2.09	15.01	1.32	5.22	2.27	15.01	2.59	3.94	1.70	8.19	1.32
T PCDFs-TEQ	2.89	1.39	10.75	0.75	3.24	1.62	10.75	1.94	2.54	1.04	5.04	0.75
T CDDs/PCDFs-TEQ	7.47	3.43	25.76	2.07	8.45	3.84	25.76	4.54	6.48	2.67	12.96	2.07
T Non-orthoPCBs-TEQ	3.77	2.39	16.20	0.55	4.07	2.74	16.20	1.87	3.47	1.99	9.77	0.55
Total TEQ	11.23	5.56	41.96	2.62	12.52	6.31	41.96	7.40	9.95	4.43	20.24	2.62
脂肪含量(%)	3.97	1.10	7.05	1.29	3.87	1.07	7.05	1.41	4.07	1.14	5.91	1.29

T-TEQ rate

PCDDs	41%	41%	40%
PCDFs	26%	27%	25%
PCDDs/PCDFs	66%	68%	65%
Non-ortho PCBs	34%	32%	35%
Total TEQ	100%	100%	100%

初産婦(n=30、平均 31.1 才)

経産婦(n=30、平均 33.2 才)

表2 母乳中ダイオキシン類濃度測定結果（続き）

Lipid Base (pg/g lipid)	30才以下(n=30)				31才以上(n=30)			
	平均値	標準偏差	最大値	最小値	平均値	標準偏差	最大値	最小値
年齢	26.6	2.42	30	21	35.73	3.35	47	31
2,3,7,8-TCDD	0.58	0.22	1.22	ND	0.79	0.53	2.84	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	2.33	0.92	3.93	ND	3.22	1.44	8.93	1.67
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.03	0.18	2.00	ND	1.07	0.40	3.21	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDD	7.00	3.17	15.27	ND	9.70	4.49	25.34	4.45
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1.11	0.44	2.97	ND	1.29	0.56	2.70	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	4.97	2.25	13.98	2.17	5.92	2.59	11.47	2.62
OCDD	30.83	11.45	61.89	8.16	44.89	23.58	105.68	16.64
2,3,7,8-TCDF	ND	-	ND	ND	0.58	0.32	1.92	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	4.00	1.70	7.85	ND	5.42	3.07	18.47	2.67
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1.05	0.27	2.50	ND	1.13	0.54	3.79	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	1.12	0.39	2.60	ND	1.31	0.90	5.50	ND
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND	-	ND	ND	1.05	0.27	2.49	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.23	0.83	5.22	ND	1.09	0.49	3.69	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
OCDF	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
344'5-TCB(#81)	ND	-	ND	ND	ND	-	ND	ND
33'44'5'-TCB(#77)	5.19	1.06	10.80	ND	6.41	4.66	28.95	ND
33'44'5'-PenCB(#126)	28.91	11.24	54.33	ND	42.81	29.25	155.59	17.26
33'44'55'-HxCB(169)	13.26	6.51	24.27	ND	22.55	11.43	63.97	11.03
◆ 【WHO-98】 ◆								
T PCDDs-TEQ	3.88	1.39	6.53	1.32	5.28	2.44	15.01	2.88
T PCDFs-TEQ	2.51	0.87	4.53	0.75	3.26	1.70	10.75	1.83
T PCDDs/PCDFs-TEQ	6.39	2.22	10.48	2.07	8.54	4.07	25.76	4.71
T Non-ortho PCBs-TEQ	3.02	1.17	5.68	0.55	4.51	3.02	16.20	1.92
Total TEQ	9.42	3.22	16.02	2.62	13.05	6.76	41.96	6.73
脂肪含量(%)	3.97	0.92	5.91	2.46	3.96	1.27	7.05	1.29

T-TEQ rate

PCDDs	42%	40%
PCDFs	26%	26%
PCDDs/PCDFs	68%	65%
Non-ortho PCBs	32%	35%
Total TEQ	100%	100%

31才以下(n=30、平均27.6才)      32才以上(n=30、平均36.7才)