

ドデカンがもっともよく検出された。中国では塩素化数7、8のポリ塩素化トリデカンが全ての試料で検出される一方、炭素鎖が短くなるに従い、検出される頻度および塩素化数が低下した。

D. 考察

北京では平成22年度の食餌試料中SCCPsにつづき、母乳試料中でも日本、韓国に比べて高い濃度で検出された。中国は世界で最大のSCCPs生産国と見なされ(Yuan et al., 2009)、SCCPs生産により北京の母乳からSCCPsが検出されるようになったと示唆される。様々なSCCPの同族体が含まれていたが、取り分け、7塩素体から9塩素化体のドデカン、トリデカンが主要な同族体であった。この組成は、低塩素化体も含まれていた食餌試料中の同族体組成とは異なっていた。韓国では母乳中に7塩素化ウンデカンのみが検出され、食事中SCCPsでは8塩素化ウンデカンが検出されている。日本では食餌試料中では高塩素化ドデカンが見られており、母乳試料中の組成に近かった。

同族体は、物理化学的性質を共有しているが、体内での動態の違いについては情報が少ない。しかしながら塩素含有度と鎖長のパターンは東アジア諸国でSCCPsの曝露源を識別することができるかもしれない。さらなるモニタリングにより同族体パターンの比較することが必要と考えられる。

日本、韓国、中国からの5つ地域を選んだが必ずしもこれらの国々の平均的曝露を示す者ではない。中国における母乳中SCCPsの増加はさらに原因の調査が必要である。

E. 結論

バンク試料を用いて日中韓の母乳試料中の短鎖塩素化パラフィンの汚染レベルを調査した結果、北京試料で有意に高い濃度が確認された。今後の日本を含む東アジアでの汚染動向を把握するために、食事試料を含めて母乳試料について、POPs 候補物質の継続モニタリング調査を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Harada KH, Takasuga T, Hitomi T, Wang PY, Matsukami H, Koizumi A. Dietary exposure to short-chain chlorinated paraffins has increased in Beijing, China. *Environ Sci Technol*. Accepted 20 Jul, 45(16):7019-7027, 2011 doi: 10.1021/es200576d

2. 学会発表・その他

原田浩二、高菅卓三、人見敏明、王培玉、小泉昭夫. 日中韓の食事試料中の短鎖塩素化パラフィンとその汚染源の探索. 第51回 近畿産業衛生学会 2011年11月5日 奈良県立文化会館

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
 Yuan B, Wang Y, Fu J, Jiang G. 2009, organohalogen Compounds, 71,3106-3109
 Serchina news “「下水油」の名で国民関心—中国政府が「生ごみ再生の食用油」厳禁“、2010/03/19
http://news.searchchina.ne.jp/disp.cgi?y=2010&d=0319&f=national_0319_

031.shtml
 Serchina news警察が「新型地溝油」摘発、非力な食品生産監督部門＝中国
 2012/04/04
http://news.searchchina.ne.jp/disp.cgi?y=2012&d=0404&f=national_0404_022.shtml

表1. 研究参加者の年齢、身長、体重、BMI、産児数の概要

Area	Year	n	Age (yr)	HSD test ^a	Height (cm)	Weight (kg)	BMI	Parity
Beijing	2007-2009	85	26.8±2.0	A	163.1±1.7	68.1±5.1	25.4±1.6	1
Seoul&Busan	2007-2010	80	31.3±3.5	B	162.7±2.4	57.3±6.5	21.0±1.5	1.5±0.3
Kyoto&Sendai	2007-2009	220	32.4±4.2	B	158.7±2.4	54.1±3.4	21.0±2.4	1.4±0.3

BMI: body mass index

Data are presented as the mean ± standard deviation.

a Means with different letters differ significantly (p<0.05, Tukey–Kramer HSD test). For example, the letters A and B indicate that the corresponding values differ significantly at

表2 母乳中短鎖塩素化パラフィン濃度の同族体別集計

SCCPs congeners	Beijing (n=17) 2007-2009		Seoul&Busan (n=16) 2007-2010		Kyoto&Sendai(n=44) 2007-2009	
	range (n>MDL)	median	Range (n>MDL)	median	Range (n>MDL)	median
C ₁₀ H ₁₇ Cl ₅	<9000-16000 (2)	-	<9000 (0)	-	<9000 (0)	-
C ₁₀ H ₁₆ Cl ₆	<6000 (0)	-	<6000 (0)	-	<6000 (0)	-
C ₁₀ H ₁₅ Cl ₇	<3000 (0)	-	<3000 (0)	-	<3000 (0)	-
C ₁₀ H ₁₄ Cl ₈	<2000 (0)	-	<2000 (0)	-	<2000 (0)	-
C ₁₀ H ₁₃ Cl ₉	<600 (0)	-	<600 (0)	-	<600 (0)	-
total C ₁₀ Cl _x	<600-16000	-	<600	-	<600	-
C ₁₁ H ₁₉ Cl ₅	<10000 (0)	-	<10000 (0)	-	<10000 (0)	-
C ₁₁ H ₁₈ Cl ₆	<6000-6300 (2)	-	<6000 (0)	-	<6000 (0)	-
C ₁₁ H ₁₇ Cl ₇	<3000-3800 (3)	-	<3000-3400 (2)	-	<3000-3200 (2)	-
C ₁₁ H ₁₆ Cl ₈	<2000 (0)	-	<2000 (0)	-	<2000 (0)	-
C ₁₁ H ₁₅ Cl ₉	<600 (0)	-	<600 (0)	-	<600 (0)	-
total C ₁₁ Cl _x	<600-6300	-	<600-3400	-	<600-3200	-
C ₁₂ H ₂₁ Cl ₅	<20000 (0)	-	<20000 (0)	-	<20000 (0)	-
C ₁₂ H ₂₀ Cl ₆	<9000 (0)	-	<9000 (0)	-	<9000 (0)	-
C ₁₂ H ₁₉ Cl ₇	<6000-11000 (6)	-	<6000 (0)	-	<6000-7500 (2)	-
C ₁₂ H ₁₈ Cl ₈	<3000-5800 (6)	-	<3000 (0)	-	<3000-4400 (4)	-
C ₁₂ H ₁₇ Cl ₉	<2000-4600 (5)	-	<2000 (0)	-	<2000-3800 (4)	-
total C ₁₂ Cl _x	<2000-21400	2400	<2000	-	<2000-14300	-
C ₁₃ H ₂₃ Cl ₅	<30000 (0)	-	<30000 (0)	-	<30000 (0)	-
C ₁₃ H ₂₂ Cl ₆	<9000-25000 (7)	-	<9000 (0)	-	<9000 (0)	-
C ₁₃ H ₂₁ Cl ₇	9300-15000 (17)	12000	<6000 (0)	-	<6000 (0)	-
C ₁₃ H ₂₀ Cl ₈	5100-8800 (17)	6200	<3000 (0)	-	<3000-4800 (2)	-
C ₁₃ H ₁₉ Cl ₉	<2000-6400 (12)	4000	<2000 (0)	-	<2000-3700 (2)	-
total C ₁₃ Cl _x	14400-53800	23100	<2000	-	<2000-8500	-
total C ₁₀₋₁₃ Cl _x	14400-66000 (17)	37600	<600-3400 (2)	-	<600-17500 (6)	-

MDL: method detection limit

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

難分解性汚染物質のモニタリングー日本における水酸化塩素化ビフェニル、臭
素化ジフェニルエーテルの評価

分担研究者原口 浩一 第一薬科大学

研究要旨 PCBやPBDEはヒト体内で代謝され、一部血液にOH-PCB、OH-PBDEとして残留し、内分泌系に影響を与えることが懸念される。そこで、2007-2008年に採取したヒト由来試料バンクの日本人の30-60代の女性の血清を研究材料として、PCB、PBDEとその代謝物の残留の有無および年齢との関連を調べた。日本人100名の血清からPCB、PBDEとともにOH-PCB、OH-PBDEを抽出し、それぞれGC/MS(EIおよびECNIモード)で測定した。血清中にはPCBが0.4-8.5 ng/g wet、OH-PCBが0.06-0.54 ng/g wetで残留し、両者とも年齢とともに増加傾向がみられた。また、PCBとOH-PCBの濃度間には正の相関がみられた。一方、PBDEは0.02-0.03 ng/g wet、OH-PBDEは0.18-0.22 ng/g wetで検出され、その主成分はBDE47および6-OH-BDE47であった。PBDEとOH-PBDEの濃度に相関性はなく、また両者とも年齢による増加傾向は見られなかった。6-OH-BDE47の発生源はBDE47の代謝物ではなく、天然で産生されたOH-PBDEが食品経路でヒト体内(血液)に残留しているものと考えられる。

A. 研究目的

PCBはヒト体内で代謝され、血液にOH-PCBとして残留する。一方、PBDEも一部代謝され、OH-PBDEとして血液中に検出されている (Athanasiadou 2008; Lacorte et al 2009; Qiu et al 2009)。OH-PCBやOH-PBDEは内分泌系に影響を与えることが懸念されている。そこで、本研究では、宮城県仙台市、岐阜県高山市、大阪府大阪市、京都府京都市、京都府宇治市5か所の30-60歳代女性の血清中のPCBおよびOH-PCBを調べ、年齢と濃度の関係を明らかにする。同時にPBDEおよびその代謝物についても検索する。

B. 研究方法

宮城県仙台市、岐阜県高山市、大阪府大阪市、京都府京都市、京都府宇治市5か地域に在住する30、40、50、60代の女性5名(計

100名)の血清1.5mLにPCB分析のISとして¹³C-PCB153を5ng添加した。OH-PCB分析のISとして、¹³C-4-OH-PCB107、¹³C-4-OH-PCB146、¹³C-4-OH-187をそれぞれ0.2ngを添加した。次に塩酸、acetone/hexaneを加え、抽出液を濃縮し脂肪量を測定。GPC処理後、neutralとphenolic fractionに分離した。Neutral fractionはシリカゲルカラムで精製しGC/MS(EI)でPCBの9異性体を分析した。Phenolic fractionは5検体分をpooled sampleとし、HCl酸性としたのちdiethylether/hexaneで逆抽出した。この液を濃縮し、ジアゾメタンにてO-メチル化を行った後、シリカゲルカラムで精製し、GC/MSの試料とした。GC/MSはAgilent GC/MSDのEI-SIM ion channelsでPCBを定量した。phenolic fractionは、6異性体：4-OH-CB107、3-OH-CB153、4-OH-CB146、3'-OH-CB138、4-OH-CB187

および 4'-OH-CB172 を分析対象した。PBDE および OH-PBDE は ECNI-SIM モードで m/79 および m/81 のイオンを用いて定性、定量した。

C. 研究結果

血清(n=100)中の PCB 総濃度(13isomers)は 432-8532 pg/g wet (mean 2008 pg/g wet)であった。年齢と PCB 濃度の関係を Fig 1. に示す。30, 40 代の PCB レベルは 50, 60 代と比べて有意に低かった。一方、OH-PCB 総濃度は 60-536 pg/g wet (mean 249 pg/g wet)を示し、年代の上がるにつれて有意に上昇した(Fig. 2)。OH-PCB の主成分は、4-OH-CB107, 4-OH-CB146 および 4-OH-CB187 で、ほかに 3-OH-CB153, 3'-OH-CB138, 4'-OH-CB172 が検出された。PCB 濃度と OH-PCB 濃度の間に正の相関がみられた (Fig. 3)。一方、PBDE 濃度は 18-29 ng/g wet であり、各年代による濃度の変化に有意差はみられなかった。OH-PBDE を検索した結果、6-OH-BDE47 が主成分として検出され、2'-OH-BDE68 および 2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrabromobiphenyl (2,2'-diOH-BB80)が検出された。これらの総濃度は 202 pg/g wet を示し、PBDE 濃度より 1 桁高い値であった。Neutral fraction には 2'-MeO-BDE68 が 10 pg/g wet 以下の濃度で検出された。

D. 考察

今回得られた血清 PCB, OH-PCB 濃度はこれまでに国内で報告されている定量値の範囲内である (Nomiyama et al.)。日本人血液中の PCB 濃度は欧米と比べ低いことを確認した。PCB の使用が禁止された 1970 年代以降に生まれた 30 代の PCB 濃度はかなり低く、PCB の食品汚染がかなり改善されていることを示唆する。しかし、高年齢世代は PCB 濃度は依然として高い。一方、OH-PCB の濃度では、年齢とともに上昇し、60 代の OH-PCB レベル (440 pg/g wet) は 30 代の OH-PCB (120 pg/g wet) レベルより 3 倍ほど高い。異性体別でみると代謝物-母化合物の濃度の相関性はいずれも有意に高かった (Table 2)。このことは PCB が体内に蓄積されれば血中の OH-PCB レベル

も増加することを意味する。

一方、PBDE レベルは欧米で報告されている値より低く、主成分 BDE47 のレベルは欧米の 1/10 以下であった (Haraguchi et al 2009)。6-OH-BDE47 などの OH-PBDE は血液の transthyretin (TTR) に親和性が高く、TTR と結合して甲状腺ホルモンの恒常性に影響を与えることが指摘されている (Meerts et al 2000; Legner 2002)。血清で検出された 6-OH-BDE47 および 2'-OH-BDE68 の由来は PBDE 代謝物でなく、海藻など (Malmvarm et al 2005) が産出する化学物質 OH-PBDE や MeO-PBDE が食物連鎖を通じてヒトへ到達している可能性がある。

E. 結論

血清中には PCB が 0.4-8.5 ng/g wet、OH-PCB が 0.06-0.54 ng/g wet で残留し、両者とも年齢とともに増加傾向がみられた。また、PCB と OH-PCB の濃度間には正の相関がみられた。

一方、PBDE は 0.02-0.03 ng/g wet、OH-PBDE は 0.18-0.22 ng/g wet で検出され、その主成分は BDE47 および 6-OH-BDE47 であった。PBDE と OH-PBDE の濃度に相関性はなく、また両者とも年齢による増加傾向は見られなかった。6-OH-BDE47 の発生源は BDE47 の代謝物ではなく、天然で産生された OH-PBDE が食品経路でヒト体内 (血液) に残留しているものと考えられる。

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

Park 2008: Chemosphere; Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia.(4-OH-107, 3-OH-CB153, 4-OH-CB146, 3'-OH-CB138, 4-OH-CB187, and 4'-OH-CB172 were quantified. The mean concentrations of 17PCBs and 6OH-PCBs were 6.13 and 0.65 ng/g wet, respectively.)

Park 2009 in press: Hydroxylated PCB metabolites (OH-PCBs) in archived serum from 1950-60s California mothers: a pilot study. (カリフォルニア 1950-1960s の血清 mother PCB 3.1 ng/mL OH-PCB 0.39 ng/mL median The levels of OH-PCBs were dependent on PCB levels ($r=0.58$, $p<0.05$) Ratio 0.14, 4-OH-187>4-OH-CB107 Both interfere with the thyroid system in in vitro, animal, and human studies.)

Dirtu 2009 in press: Distribution of PCBs, their hydroxylated metabolites, and other phenolic contaminants in human serum from two European countries; (Sum PCBs median 3.1 ng/mL for Romanian (n=53) and 3.4 ng/mL for Belgian (n=22). Sum OH-PCB median 0.175 ng/mL Romanian, and 0.310 ng/mL for Belgian. Differences in the PCB profiles between populations can lead to the formation of different OH-PCB profiles)

Nomiyama 2009 in press: Determination and characterization of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in serum and adipose tissue of Japanese women diagnosed with breast cancer. (乳がん患者の血清と脂肪中の OH-PCB 0.63 ng/g wet serum 0.14 ng/g wet adipose OH-PCB と T3/T4 Level に関連性はみられない。)

Park et al 2007: Park J-S, Linderholm L, Charles MJ, Athanasiadou M, Petrik J, Kocan A, Drobná B, Trnovec T, Bergman A, Hertz-Picciotto I. Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites

(OH-PCBs) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* 2007, 115, 20-27. (PCB 5.7 ng/g wet (Michalovce), 2.82 ng/g wet (Svidnik), OH-PCB 0.55 ng/g wet (Michalovce), 0.32 ng/g wet (Svidnik) ratio 0.10

Soechitram et al. 2004. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJJ. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect.* 2004, 112, 1208-1212.(オランダ母親 PCB n=51, 2-293 ng/g lipid plasma, OH-PCB nd-0.62 ng/g fresh weight, cord plasma PCB level は maternal の 50%)

Legner 2002 Legner J, Cenijn PH, Malmberg T, Bergman A, Brower A, Determination of the endocrine disrupting potency of hydroxylated PCBs and flame retardants with in vitro bioassays. *Organohalogen Compds.* 2002, 56, 53-56.

Athanasiadou 2008, Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman Å, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environ Health Perspect.* 2008, 116, 400-408.

Lacorte 2009, Lacorte S, Ikonomou MG. Occurrence and congener specific profiles of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated derivatives in breast milk from Catalonia. *Chemosphere* 2009, 74, 412-420.(OH- and MeO-PBDE in milk)

Malmberg 2005, Malmberg T, Athanasiadou M, Marsh G, Brandt I, Bergman Å. Identification of halogenated polybrominated diphenyl ether metabolites in blood plasma from Polybrominated diphenyl ether exposed rats. *Environ. Sci. Technol.* 2005, 39,5342-5348. OH-PBDE in blood of exposed rat

Malmvorn 2005, Malmvörn A, Marsh G, Kautsky L, Athanasiadou M, Bergman Å, Asplund L. Hydroxylated and methoxylated brominated diphenyl ethers in the red algae *Ceramium tenuicorne* and blue mussels from the Baltic Sea. *Environ. Sci. Technol.* 2005, 39, 2990-2997

Meerts 2000, Meerts IATM, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman Å, Brouwer A. Potent competitive interactions of some

- brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol. Sci.* 2000, 56, 95-104.
- Teuten 2005, Teuten EL, Xu L, Reddy CM. Two abundant bioaccumulated halogenated compounds are natural products. *Science* 307, 2005, 917-920.
- Haraguchi 2007, Haraguchi K, Hisamichi Y, Nishimura E, Endo T. Natural persistent organohalogens in breast milk from Japan. *Organohalogen Compounds*, 2007, 69, 1705-1708.
- Hisamichi 2007, Hisamichi Y, Endo T, Nishimura E, Haraguchi K. Natural and anthropogenic POPs in bluefin tuna from the Japanese market. *Organohalogen compd.* 2007, 69, 1709-1712. MeO-PBDE in fish
- Qiu 2009, Qiu X, Bigsby RM, Hites RA. Hydroxylated metabolites of polybrominated diphenyl ethers in human blood samples from the United States. *Environ Sci Technol.* 2009, 117, 93-98. OH-PBDE in blood
- Inoue 2006; Inoue K, Harada K, Takenaka K, Uehara S, Kono M, Shimizu T, Takasuga T, Senthilkumar K, Yamashita F, and Koizumi A. Levels and concentration ratios of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in serum and breast milk in Japanese mothers. *Environ Health Perspect.* 2006, 114, 1179-1185.

Table 1. Concentrations of major PCBs, OH-PCBs in pooled serum from Japanese women

	Concentration (pg/g lipid)				
	30s(n=5)	40s(n=5)	50s(n=5)	60s(n=5)	Total(n=20)
PCB					
CB105	15±15	26±51	23±15	32±27	23.9±14
CB118	93±48	109±77	184±99	262±169	161±80
CB138	203±73	269±154	455±265	611±342	385±198
CB146	37±13	50±34	91±54	126±69	76±45
CB153	298±127	389±205	747±425	965±510	601±335
CB170	34±20	70±72	107±70	134±66	87±49
CB180	140±72	209±123	336±187	429±209	280±140
CB183	15±7.4	19±12	38±26	43±33	29±15
CB187	81±49	94±68	186±112	243±135	152±85
total	916±199	1234±391	2168±582	2863±840	1795±940
OH-PCB					
4-OH-CB107	39±16	41±4.1	71±29	117±35	67±39
3-OH-CB138	7.5±4.6	6.6±3.4	13±6.7	24±11	12.7±9.5
4-OH-CB146	32±10	37±10	74±17	108±19	63±34
3-OH-CB153	7.9±6.6	8.6±4.0	15±9.3	22±8.2	13±8.9
4'-OH-CB172	2.2±2.2	4.3±17	8.5±1.5	15±4.3	7.6±8.7
4-OH-CB187	51±11	60±12	100±24	132±17	86±37
total	140±45	157±33	280±64	418±75	249±126
Ratio of					
OH-PCBs/PCBs	0.15	0.13	0.13	0.15	0.14

Table 2. Statistical relationships between OH-PCB isomers and their possible precursor PCB isomers in serum.

Metabolites	Possible precursors	<i>r</i> value	<i>p</i> value
4-OH-CB107	CB105	0.870	<0.001
3-OH-CB138	CB138	0.776	<0.001
4-OH-CB146	CB146	0.910	<0.001
3-OH-CB153	CB153	0.715	<0.001
4'-OH-CB172	CB170	0.804	<0.001
4-OH-CB187	CB183	0.891	<0.001

Table 3. Concentrations (ng/g wet) of PBDE and OH-PBDE congeners in serum.

	Concentration (pg/g wet)				
	30s (n=5)	40s (n=5)	50s (n=5)	60s (n=5)	total (n=20)
PBDE congener					
BDE-28	0.7±0.3	0.9±0.7	1.0±0.6	1.0±1.5	0.9±0.4
BDE-47	5.8±0.8	8.4±4.4	9.9±4.4	11±5.3	8.7±4.2
BDE-99	2.5±1.3	5.4±3.7	3.0±1.1	2.0±1.7	3.2±2.4
BDE-100	1.0±0.4	1.5±1.4	2.2±1.1	3.0±1.8	1.9±1.4
BDE-153	6.0±2.1	6.0±2.6	7.6±1.9	8.3±3.1	7.0±2.5
BDE-154	1.7±1.3	2.1±0.9	4.1±1.4	3.9±1.3	3.0±1.6
Total	18±5.8	24±9.5	28±9.6	29±9.8	25±9.2
Phenolic POP					
6-OH-BDE47	207±117	181±194	173±109	173±68	183±120
2'-OH-BDE68	10±7.7	7.7±12	6.7±10	8.8±5.7	8.3±1.9
2,2'-diOH-BB80	2.8±2.6	24±31	9.5±13	3.3±4.6	9.8±4.0
2',6-diOH-BDE68	nd	2.4±3.6	nd	nd	0.6±0.4
Total	220±123	214±230	189±129	185±75	202±31
<i>Ratio</i>					
6-OH-BDE47/BDE47	35	22	17	15	21

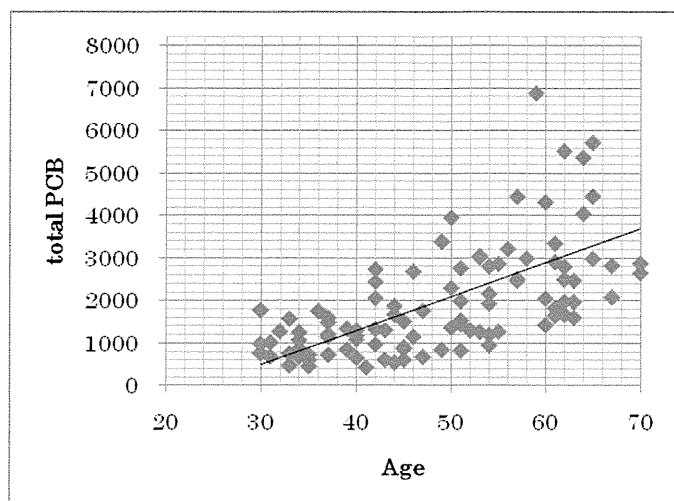


Fig 1. Relationship between total PCB concentrations and age in human serum from Japan

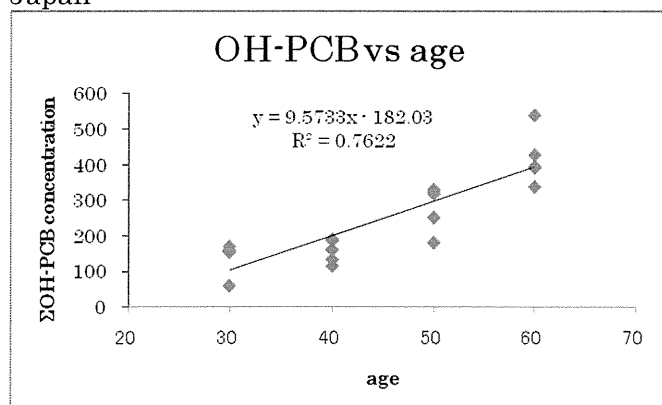


Fig. 2. Relationship between ages and OH-PCB concentrations in human serum from Japan

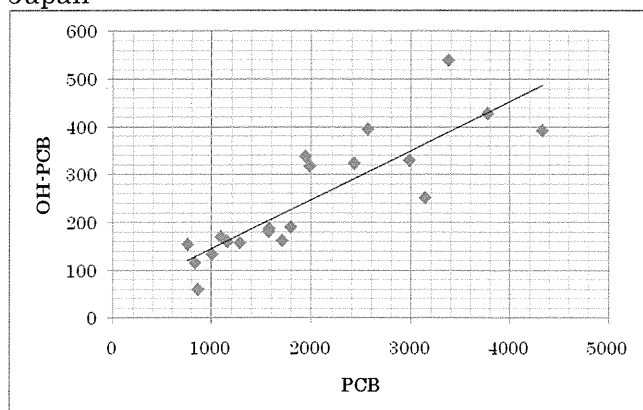


Fig. 3 Correlation between concentrations of PCBs and OH-PCBs in human serum from Japan.

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

汚染が懸念される物質のモニタリングー日本の生体試料：
沖縄試料を用いた、母乳・血液・食事の化学物質の残留分布結果

分担研究者 原口浩一 第一薬科大学・教授
研究協力者 藤井由希子 京都大学大学院医学研究科環境衛生学・大学院生

研究要旨

本研究は、日本の食卓に汚染が懸念される物質について摂取量を調査し、ヒト血液および母乳における残留濃度との関連性を把握することを目的とした。ヒト試料バンクに保存されている沖縄の試料のうち、2004年および2009年の食事ホモジネート、2005年の母乳、2006年の血清について、POPs (4,4'-DDE, hexachlorobenzene (HCB), trans-nonachlor, PCB-153, BDE-99)、POPs候補として α -endosulfanおよびpentachlorophenol (PCP)、フェノール性臭素系難燃剤としてtribromophenol (TBP) および tetrabromobisphenol A (TBBPA)、水酸化PCBとして4-OH-PCB187、水酸化PBDEとして6-OH-BDE47について残留調査を行った。

「陰膳方式」食事の汚染調査では、中性画分で従来の塩素系POPsに加えて、endosulfan が微量に検出され、PBDE-99をPBDEの主成分とする試料があった。フェノール性画分では、食事ではTBPの含有量が高く、TBBPAが16検体から、6-OH-BDE47が7検体から検出された。TBP, TBBPAは母乳に、PCP, 6-OH-BDE47が血液に残留する傾向がみられた。フェノール性画分では食事と母乳・血清の間に濃度の相関性は見られず、それらのヒト曝露は食事だけではないことを示唆した。食事にはフェノール体がメチル化された成分が混在し、それら濃度は母乳、血液で異なる残留比を示した。これらの調査結果はヒト影響を評価する上で参考になるとと思われる。

A. 研究目的

食品への汚染の懸念される化学物質として、我々はPOPs候補であるendosulfan や pentachlorophenol (PCP)、難燃剤であるtribromophenol (TBP) や tetrabromobisphenol A (TBBPA)、さらにPCBやpolybrominated diphenyl

ether (PBDE)の水酸化体に注目している。このような残留農薬やフェノール性ハロゲン化合物は内分泌かく乱作用、神経発達毒性、免疫毒性を有し、胎盤や母乳を通じ胎児（乳児）への移行が報告されている(Sakai et al 2001; Meerts et al 2000; Gerhard 1999; Kawashiro et al 2008)。endosulfan は殺虫剤や木材の防

腐剤として使用されていたが、日本での農薬登録は2010年に失効した。しかし環境中にはかなり放出されている。また、PCPは、dioxinの主な前駆物質で環境分析では重要な対象分析項目になっている(Sakai et al 2001)。これらは食物中に汚染物質として発見されている(Delegn 2010; Sjodin et al 2000; Guvenius et al 2003)が、日本人の体内曝露量については報告が限定的である。

フェノール性難燃剤であるTBPおよびTBBPAは紙類・プラスチック・電気製品に添加剤として現在最もよく使われている(Watanabe and Sakai, 2003)。これらは物理化学的性質がPOPsと類似しており、環境生物中でも検出されるが、それらの食品汚染、ヒト血液、母乳残留量に関するデータは少ない。

一方、PCBや polybrominated diphenyl ether (PBDE)はヒト曝露により体内で代謝活性化され影響を及ぼすことも考えられる。最近、環境中に水酸化PBDEが検出され、甲状腺ホルモンへの影響が指摘されている(Meerts et al 2000; Haraguchi et al 2010)。また、環境中のフェノール性ハロゲン化合物が、メチル化体として脂溶性、体内曝露量を増すことによる影響も考えられる(Fujii et al 2011)。

本研究の目的は、ヒトへの主な曝露源と考えられる食品における汚染物質のうち、フェノール性臭素化合物の実態およびそのヒト曝露量と残留濃度との関連性を明らかにすることである。そこで陰膳方式による食事から汚染物質の摂取量を測定するとともに同一地域(沖縄)における母乳および血液中濃度を調べることにした。分析対象は、POPsの4種、残留農薬(PCPおよび α -endosulfan)、難燃

剤(PBDE, TBP および TBBPA)、水酸化PCB(4-OH-PCB187)および水酸化PBDE(6-OH-BDE47)とし、それらの食事からの摂取量と母乳および血液中の残留量を比較した。

B. 研究方法

1) サンプル収集

食事試料のうち、2004年分は24時間に摂取する食事・飲料(間食等すべて含む)をボランティア(10名)から提供されたものを使用した。2009年分は24時間に摂取する食事・飲料・間食を仮定し、研究員がスーパー等で購入したものを使用した。それぞれ専用ミキサーで混ぜ均一化し、100g前後の小さなボトルに分け、食事ホモジネートとして冷凍保存した。ヒト血清試料は京都大学生体試料バンク(Koizumi et al 2005; 2009)の保存試料のうち、2006年に沖縄の40歳台の男性(10名)から提供された血清(1mL)を使用した。母乳試料は、2005-2006年に沖縄の26-39歳の母親(9名)から提供されたものを使用した。この研究(ヒト試料)に関するプロトコール(E25)は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会により承認され、参加者全員から書面による同意を得た。Table 1に、提供者の地域、採取年、年齢、を示す。

2) 化学物質

POPsのうち、4,4'-DDE, HCB, trans-nonachlor は関東化学より購入した。PCB異性体はBP-MS 標準液(Wellington Laboratories社製)を用いた。TBP, TBBPA および4-OH-PCB187はAccuStandard社製を用いた。内標準として用いた $[^{13}\text{C}]$ PCB-153, $[^{13}\text{C}]$ α -endosulfan,

4-OH^[13C]PCB187および^[13C]PCPはCambridge Isotope Laboratories社製を用いた。シリンジスパイクはストックホルム大学(Dr. G. Marsh)より譲渡された4-methoxy-BDE121を用いた。分析に使用した溶媒は残留農薬試験用または高速液体クロマトグラフィー用を用いた。シリカゲル(Wako gel S-1)は和光純薬より購入し、使用前に130℃で3時間乾燥させた。

3) 精製法

食品、母乳および血清中の汚染物質の分析法は(1) 脂肪抽出、(2) ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)、(3) KOH+EtOH/n-ヘキサンによる分配抽出と誘導體化(メチル化)、(4) シリカゲルカラムによる精製、(5) GC-MS-ECNI-SIMによる定量の手順で行った。その方法をFig 1に示す。

食事ホモジネート：試料10gに1%ギ酸(2mL)、2-プロパノール:ジエチルエーテル:n-ヘキサン(2:1:7)20mLの有機溶媒およびクリーンアップスパイク(^[13C]PCB-153, ^[13C]α-endosulfan, ^[13C]4-OH-PCB187および^[13C]PCP、各0.2-1.0 ng/mL)を加えて、湿潤させてホモジナイズし、遠心分離により上層を分離した。2回繰り返して抽出した液を濃縮し脂肪含量を測定した。

血清：試料1gに、1%ギ酸(2 mL)、2-プロパノール(2 mL)、ジエチルエーテル(1 mL)、n-ヘキサン(2mL)を加え、クリーンアップスパイク(同上)を加え、試験管内で振とう撹拌したあと、上層を分離した。この操作を3回繰り返して抽出液を合わせて濃縮した。なお、脂肪含量の測定は少量の血清であるため行わなかった。

母乳：試料5gに1%ギ酸(5mL)、2-プロパノール:ジエチルエーテル:n-ヘキサン(2:1:3)20 mL溶液および

クリーンアップスパイク(同上)を加え、抽出撹拌後、遠心分離して上層を分離した。この操作を2回繰り返して抽出液を濃縮した後、脂肪含量を測定した。

GPC 精製：食事ホモジネート、母乳および血清からの抽出液はそれぞれBio-Beads S-X3 column (20 g of gel material; バイオラッド社製)に付した。移動相ジクロロメタン(DCM):n-ヘキサン(1:1 v/v)、流速4 mL/minで、最初の50-mL溶出で脂質を除去し、その後の40-mL分を回収した。

KOH/n-ヘキサン分配抽出：GPC溶出液をn-ヘキサン(10 mL)溶液とし、1M KOH-エタノール(7:3)溶液(2mL)で分配抽出を行い、上層(中性画分)と下層(フェノール性画分)を分離した。中性画分は1 mLまで濃縮した。フェノール性画分は2M HCl 1mLを加えた後、n-ヘキサン:tert-butyl-methylether (8:2, v/v)溶液(5 mL)で逆抽出を3回繰り返して、抽出液を濃縮し、ジアゾメタン(ジエチルエーテル溶液)を加えてO-メチル化を行った後、ヘキサン溶液とた。

シリカゲルによる精製：両画分とも、シリカゲルカラム(0.2 g of Wako gel S-1)に付して、DCM/n-hexane(12:88, v/v, 15mL)で溶出した。溶出液はシリンジスパイクとして4-MeO-BDE121を加え、200μLにまで濃縮し、GC-MSの分析試料とした。

4) 分析機器と定量

GC-MSはAgilent GC/MSD-5973iに6890N-GCを接続した装置を用いた。イオン化モードは負イオン化化学イオン化(ECNI)、試薬ガスはメタンを使用した。Table 2にGC/MSの設定条件と分析対象物質の検出イオンを示す。物質の定量はイオンクロマト

グラムのシグナルと内標準との比較によって行なった。

5)品質管理と品質保証

ブランク操作は10サンプル毎に行い、妨害ピークが存在しないことを確認した。標準物質 (Tableに記載分について1-10 ng/mL) の血清への添加回収率は74-91%、相対標準偏差 (relative standard deviations (RSDs)) は <15% であった (n=5)。定量限界 (limits of quantification (LOQs)) はシグナルノイズ比3で算出すると、0.001 から 0.1 ng/g lipid であった (Table 2)。分析値がLOQ以下であった場合、0を計算に用いた。キャリブレーションは各物質とも0.1 ~ 5.0 ng/mLの範囲で直線性を示した (>0.99)。精度管理のため、Standard Reference Material (SRM1957, Organic Contaminants in Non-Fortified Human Serum, NIST) を用いて定量した。4,4'-DDE, HCB, trans-nonachlor, PCB-153, PCB-187 BDE-47について分析した結果、認証値と15%以内で一致した。

C. 研究結果

1. 食事中的汚染物質

食事(2004年および2009年)から抽出した中性画分では、POPs (4,4'-DDE, HCB, PCB-153, t-nonachlor) および α -endosulfan を、フェノール性画分では PCP、TBP、TBBPA のほか、水酸化 PCB の主成分 4-OH-PCB187、さらに水酸化 PBDE の主成分 6-OH-BDE47 を検出した (Table 3)。2004年および2009年の陰膳方式の食事ホモジネート 20 試料中の平均値をみると、4,4'-DDE > TBP > α -endosulfan > HCB > PCB-153 >

BDE-47 の濃度順に検出された。フェノール性画分では、TBP (32-76 pg/g wet) のつぎに TBBPA が 20 検体中 18 検体から検出された。また、2009年の食事から 6-OH-BDE47 が 20 試料中 15 試料 (平均 6.8 pg/g wet) で検出された。PCP 濃度は、1-2 pg/g wet であった。さらに2009年の食事から BDE-99 > BDE-100 > BDE-47 > BDE-153 の濃度組成の試料が4検体みられ、そのうち1検体では BDE-99 濃度が 850 pg/g wet を示した。

2. 母乳中の汚染物質

母乳中の中性画分では、4,4'-DDE > trans-nonachlor > HCB > α -endosulfan の濃度順に定量されたフェノール性画分では、TBP > TBBPA > PCP > 4-OH-PCB187 の高濃度順に定量された (Table 4)。

3. 血清中の汚染物質

沖縄血清 (40-47歳女性) 中の中性画分では DDE > PCB-153 > HCB > α -endosulfan > t-nonachlor の順、フェノール画分では、PCP > 4-OH-BDE47 > 6-OH-BDE187 > TBP > TBBPA の濃度順であった (Table 4)。

4. 推定一日摂取量

食事ホモジネートで検出される各成分の濃度と食事総量から成人 (50kg) の一日の摂取量 (EDI, pg/kg · bw/day) および乳児による母乳 EDI を求めた。その結果を Table 5 に示す。 α -endosulfan および PCP の摂取量はそれぞれ 753 および 82 pg/g wet で基準値よりはるかに低い量であった。BDE-99 濃度の高い試料について EDI を計算すると 0.17 μ g/kg bw/day となり、この値は、PentaBDE の NOEL

(400 µg/kg bw/day)(Viberg et al 2004)よりかなり低いことがわかった。食事中に含まれる 4-MeO-および 4-OH-BDE47 を合計すると EDI は 524 pg/kg bw/day となり、PCB-153 の EDI と同量であった。TBP および TBBPA の EDI はそれぞれ 2332, 185 pg/kg bw/day であった。乳児による母乳 EDI は t-nonachlor が約 60 pg/kg/day を示し、ADI の 0.01% に相当した。ほかの POPs は EDI 値はいずれも ADI の 0.001% 以下であった。

5. 食事、母乳および血液中成分濃度の関連性

汚染物質間の濃度の相関性を食事、母乳および血液ごとに調べた結果、それぞれの試料で POPs は良好な正の相関性を示したが、フェノール性臭素化合物 4 種について相関性は見られなかった。食事-母乳-血清間の相関性は POPs およびフェノール性画分とも有意な相関はみられなかった。

6. フェノール体とメチル化体の濃度比較

食事に検出されるフェノール性画分の TBP、PCP および 6-OH-BDE47 濃度と中性画分で検出されるそれらのメチル化体 TBA、PCA および 6-MeO-BDE47 濃度を、食事、母乳および血液で比較した結果を Table 6 に示す。食事における TBA の TBP に対する含有比率は 0.15 であったが、母乳で 0.38、血清で 0.55 を示した。PCA の PCP に対する含有比率は 0.33、残留比は母乳で 0.06、血清で 0.02 であった。一方、6-OH-BDE47 と 6-MeO-BDE47 の食事での含有比率は約 3:2 であったが、血液では OH-PBDE のみが、母乳では MeO-PBDE のみが検出された。

TBBPA の dimethoxy 体は食事、母乳および血清とも検出されなかった。

D. 考察

1. 食事中の中性汚染物質

本研究班は、日中韓の母乳中に endosulfan を検出したため、今回、α-endosulfan の食品汚染レベルの結果は、2009年沖縄での調査結果 (Desalegn et al 2011) と同範囲である。このレベルは、ヨーロッパでの調査結果 (1000 pg/g serum, 680 pg/g milk) より低い (Cerrillo et al 2005)。α-endosulfan は β 型とは挙動が異なり、北極大気圏より長距離輸送により拡散することが知られている (Shen et al 2005; Halsall et al 1998)。したがって、血清中の α 型は食事摂取の他に、大気からの吸入にも起因するものと考えられる (Weber 2010)。

今回、食事から BDE-99 が比較的高濃度で検出された。この発生源は不明である。PenCB 製品の成分組成は BDE-47 > BDE-99 とされているが、本食事試料のうち 4 検体が BDE-99 が主成分あり、1 検体では BDE-99 が BDE-47 の約 10 倍高濃度であった。この組成比の試料はめずらしく、PenCB 製品の組成が環境中で変化したものと考えられる。最大の BDE-99 濃度の食事でも EDI は基準値の 1% 以下であることから、食事による健康影響はないと思われる (Table 5)。Nomura ら (2007) による PBDE 総量について日本の食事からの EDI は 1690 pg/kg/day と報告され、今回の結果はそれを下回る EDI である。乳児の EDI は平均母乳摂取量をもとに計算を行なった (Oostdam et al 1999) が、いずれも基準値を大きく下回っていたため、乳児へのリスクは少ないと思

われる。母乳、血液とも PBDE の主成分は BDE-47 であり、BDE-99 は検出限界以下の試料が多く、食事成分組成と異なっていた。

2. 食事中的フェノール性物質

2-1. TBP

TBP は食事のフェノール性画分の中では最も高濃度(11-130 pg/g wet)で存在した。TBP は数種の海洋藻や海洋底生動物によって生産、放出されている(Higa et al 1980; Watanabe et al 1983a)。人間の食用部分の TBP 平均含有量は、軟体動物と甲殻類でそれぞれ 198 および 2360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dry wet、海洋魚で 39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dry wet と推定されている(Whitfield et al 1999)。一方で TBP は難燃剤として年間約 3000 トン以上の需要があり(Watanabe and Sakai 2003)、TBBPA とともにハウスダストの成分とされているので、食品への汚染とともに吸入による曝露も考えられる(Suzuki et al 2008)。TBP の母乳、血清濃度はそれぞれ、130-2700 pg/g lipid, 18-101 pg/g lipid で他のフェノール性化合物より低い。TBP は血液よりも母乳で高濃度でみられるので、母乳が体内の TBP の排泄経路の 1 つとなっていると思われる。

2-2. TBBPA

今回の調査で食事の中に TBBPA が最大 14 pg/g wet 検出された。日本の魚介類調査では、関西地域の内海の魚介類(45 中 26)から TBBPA が 10-110 pg/g wet のレベルで検出されている(Ashizuka et al 2008)。TBBPA は土壌から植物への取込みもあるため(Li et al 2011)、食事の TBBPA 汚染は海産物と農産物の両方に由来すると考えられる。食事による TBBPA の EDI

を求めると、欧米での EDI データより高いことがわかる。中国では食事から TBBPA の EDI を 250 pg/kg bw/day と推定しており(Shi et al 2009)、本結果はそれに近い EDI となる。欧州の毒性委員会(COT)は TBBPA の毒性評価を低く設定し、ADI を 1mg/kg bw/day としている(Driffield et al 2008)。これを基準にした場合、EDI/ADI (%)はかなり低い(Table 5)。

一方、今回、母乳サンプルから検出された TBBPA の平均値(720pg/g lipid)は Kawashiro ら(2009)の報告(22 pg/g lipid)より 1 桁高い値であった。中国では母乳 TBBPA 値(平均 961pg/g lipid)が報告されている(Shi et al 2009)が、アジアの母乳 TBBPA モニタリングデータはみあたらない。血清中 TBBPA は 10 検体中 3 検体でのみ検出された。京都地区の 1999 年男性グループの試料中の濃度と同じ範囲になっている。今回母乳提供者が職業的に BFR 曝露しているかどうかかわからないが、この濃度範囲は先行研究(Thomsen et al 2002; Jakobsson et al 2002; Hayama et al 2004)より高い値である。TBBPA は血液で短い半減期を有するため(Hagmer et al 2000)、母乳の TBBPA 検出は過去の曝露の蓄積でなく、直近の曝露を反映していると考えられる(Covaci et al 2009)。屋内環境では、電化製品の廃棄物処理場やコンピュータ室の埃や空気中から TBBPA が検出されている(Sjodin et al 2001)。こうして TBBPA のヒト曝露要因として食品およびハウスダストが考えられ、性差、地域差、職業、年齢が大きな変動要因で不確かさが残るため、今後一定の環境条件でのモニタリングが必要である。

2-3. PCP

PCP の食品汚染は、0.2-5.3 pg/g wet でフェノール性画分のなかでは低濃度であった。しかしヒト体内では、母乳では PCP<TBP であるのに対し、血液では PCP>TBP となっており、PCP の血液残留性が見受けられる。PCP は母乳 PCP の濃度は今回平均 577 pg/g lipid を示し、Hong ら(2005) のデータ (2.15 ng/g) よりかなり低い値となっている。PCP はハウスダスト成分でもあり、吸入による取込みも考えられる (Mardones et al 2009)。

2-4. 水酸化 PCB および 水酸化 PBDE

水酸化 PCB (4-OH-PCB187) は母乳、食事ではほとんど検出されず、血清で検出された。これは PCB が食事経路で生体内に取り込まれた後、水酸化代謝され、血液に残ると説明される。

水酸化 PBDE は食事中には 6-OH-BDE47 が比較的高濃度で検出された。母乳中には検出されず、血液中に残留するという特性は水酸化 PCB と同様である。水酸化 PBDE のうち 6-OH-BDE47 は BDE-47 の代謝物ではなく、天然由来 (Haraguchi et al 2011) と考えられ、食事(海産物)から体内に入り、そのまま血液中に残留すると考えられる。他の異性体 2'-OH-BDE68 も微量に存在するが、母乳ではメチル化体(2'-MeO-BDE68)として検出されている(Fujii et al 2011)。両者の体内挙動の違いについては不明である。こうして、水酸化 PBDE および水酸化 PCB は発生源は異なるものの、ともに体内曝露による発達期の T4 の減少などによる脳神経発達への影響が懸念され、血液残留濃度の再評価が求められる。

3. フェノール体とメチル化体の濃度比

今回の調査で、食事のフェノール性画分に TBP, PCP, 6-OH-BDE47 が検出され、中性画分にはそれらのメチル化体である TBA, PCA および 6-MeO-BDE47 が検出され、それらの残留比は母乳および血液で異なっていた(Table 6)。

食事時の TBA は、環境中で発生した TBP が微生物により一部メチル化され (Allard et al 1987)、TBA として魚介類に残留し (Watanabe et al 1983a; Whitfield et al 1999)、食品中に混在したと考えられる。PCP についても同様に環境微生物(土壌)などによりメチル化された PCA が食品へ混入(Mardones et al 2009; Watanabe et al 1983a)したと考えられる。今回の母乳 PCA 濃度 (7-68 pg/g lipid, Damgaard et al 2006)より低い。一方、天然の海藻類は OH-PBDE とそのメチル化体の両方を生産、放出しているため、両者が海産物を含む食事にも混在していると考えられる (Haraguchi et al 2010)。しかし、母乳には 6-MeO-BDE47 および 2'-MeO-BDE68 が、血液には 6-OH-BDE47 が選択的に検出された。このことから、水酸化 PBDE は血液に残留しやすく、その MeO 体はより脂溶性が高いため脂肪を多く含む母乳に移ることが予想される。TBBPA についても、土壌中でメチル化がおこることが知られているが(George and Haggblom 2008)、海産物では TBBPA の 1/100 レベルでしか検出されていない(Watanabe et al 2003b)。実際に今回 TBBPA のメチル化体は検出限界以下であった。

一方、PCA, TBA および MeO-PBDE は体内で脱メチル化が起こることも知られている。太田ら (2012) は TBA が肝ミクロゾームにより容易に脱メチル化することを明らかにした。また PCA の脱メチル化による PCP の生成もよく知られている (Ikeda and Sapienza 1995)。水酸化 PBDE についても一部は MeO 体が脱メチル化されたものと考えられる (Wan et al 2010)。フェノール性画分はいずれも内分泌かく乱性が指摘されているため、MeO 体の脱メチル化の動向も合わせてモニタリングする必要がある。

E. 結論

今回、「陰膳方式」食事の汚染調査で、中性画分に従来の塩素系 POPs に加えて、endosulfan が微量に検出され、また PBDE のなかで PBDE-99 が主成分の試料がいくつかみられた。残留成分の EDI は基準値の設定された成分についてはかなり下回っており、また母乳の乳児による摂取量にも安全性の点で問題のないことが示された。フェノール性画分では、食事で TBP の含有量が高く、ついで TBBPA, PCP, OH-PBDE の順に検出された。食事と母乳および血清の間には一部の POPs に弱い相関がみられる程度で、フェノール性画分では相関性は見当たらない。このことは、ヒト残留成分が必ずしも食事由来だけではないことを示唆している。食品中には、フェノール体のメチル化した成分が混在し、母乳、血液では異なる残留比で存在した。これらの動態はヒト影響を評価する上で参考になると思われる。

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

Allard, A. S.; Remberger, M.; Neilson, A. H., Bacterial O-methylation of halogen-substituted phenols. *Appl Environ Microbiol* 1987, 53, 839-45.

Ashizuka, Y.; Nakagawa, R.; Hori, T.; Yasutake, D.; Tobiishi, K.; Sasaki, K., Determination of brominated flame retardants and brominated dioxins in fish collected from three regions of Japan. *Molecular Nutrition and Food Research* 2008, 52, 273-283.

Cerrillo, I.; Granada, A.; López-Espinosa, M. J.; Olmos, B.; Jiménez, M.; Caño, A.; Olea, N.; Olea-Serrano, M. F., Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environ Res* 2005, 98, 233-239.

Covaci, A.; Voorspoels, S.; Abdallah, M. A.; Geens, T.; Harrad, S.; Law, R. J., Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. *J Chromatogr A* 2009, 1216, 346-63.

Damgaard, I. N.; Skakkebaek, N. E.; Toppari, J.; Virtanen, H. E.; Shen, H.;

- Schramm, K. W.; Petersen, J. H.; Jensen, T. K.; Main, K. M.; Boisen, K.; Chellakooty, M.; Schmidt, I.; Kaleva, M.; Soumi, A., Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives* 2006, 114, 1133-1138
- Desalegn, B.; Takasuga, T.; Harada, K. H.; Hitomi, T.; Fujii, Y.; Yang, H. R.; Wang, P.; Senevirathna, S. T. M. L. D.; Koizumi, A., Historical trends in human dietary intakes of endosulfan and toxaphene in China, Korea and Japan. *Chemosphere* 2011, 83, 1398-1405.
- Driffield, M.; Harmer, N.; Bradley, E.; Fernandes, A. R.; Rose, M.; Mortimer, D.; Dicks, P., Determination of brominated flame retardants in food by LC-MS/MS: diastereoisomer-specific hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008, 25 (7), 895-903.
- Fujii, Y.; Ito, Y.; Harada, K. H.; Hitomi, T.; Koizumi, A.; Haraguchi, K., Regional variation and possible sources of brominated contaminants in breast milk from Japan. *Environ Pollut* 2012, 162, 269-74.
- Gerhard 1999 Gerhard, I.; Frick, A.; Monga, B.; Runnebaum, B., Pentachlorophenol exposure in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environmental Research* 1999, 80, 383-388.
- George, K. W.; Hagglblom, M. M., Microbial O-methylation of the flame retardant tetrabromobisphenol-A. *Environ. Sci. Technol.* 2008, 42, 5555-61.
- Guvenius 2003 Guvenius, D. M.; Aronsson, A.; Ekman-Ordeberg, G.; Bergman, A.; Noren, K., Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 2003, 111, 1235-41.
- Hagmar L, Sjodin A, Hoglund P, Thuresson K, Rylander L, Bergman A. Biological half-lives of polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol-A in exposed workers. *Organohalogen Compd* 2000;47:198-201.
- Halsall, C. J.; Bailey, R.; Stern, G. A.; Barrie, L. A.; Fellin, P.; Muir, D. C. G.; Rosenberg, B.; Rovinsky, F. Y.; Kononov, E. Y.; Pastukhov, B., Multi-year observations of organohalogen pesticides in the Arctic atmosphere. *Environmental Pollution* 1998, 102, 51-62.
- Haraguchi, K.; Kotaki, Y.; Relox, J. R.; Romero, M. L. J.; Terada, R., Monitoring of Naturally Produced Brominated Phenoxyphenols and Phenoxyanisoles in Aquatic Plants from the Philippines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010, 58, 12385-12391.
- Haraguchi, K., Koizumi, A., Inoue, K., Harada, K.H., Hitomi, T., Minata, M., Tanabe, M., Kato, Y., Nishimura, E., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Takenaka, K., Uehara, S., Yang, H.R., Kim, M.Y., Moon, C.S., Kim, H.S., Wang, P., Liu, A., Hung, N.N., 2009. Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environ Int* 35, 1072-1079.
- Hayama, T.; Yoshida, H.; Onimaru, S.; Yonekura, S.; Kuroki, H.; Todoroki, K.; Nohta, H.; Yamaguchi, M., Determination of tetrabromobisphenol A in human serum by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004, 809, 131-6.
- Higa, T.; Fujiyama, T.; Scheuer, P. J., Halogenated phenol and indole constituents of acorn worms. *Comparative Biochemistry and Physiology -- Part B: Biochemistry and Physiology* 1980, 65, 525-530.
- Hong, H. C.; Zhou, H. Y.; Luan, T. G.; Lan, C. Y., Residue of pentachlorophenol in

- freshwater sediments and human breast milk collected from the Pearl River Delta, China. *Environment International* 2005, 31, 643-649.
- Ikeda, G. J.; Sapienza, P. P., Distribution, metabolism and excretion of pentachloroanisole in the beagle dog and miniature pig. *Food and Chemical Toxicology* 1995, 33, 409-421.
- Jakobsson, K.; Thuresson, K.; Rylander, L.; Sjodin, A.; Hagmar, L.; Bergman, A., Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002, 46, 709-16.
- Kawashiro, Y.; Fukata, H.; Omori-Inoue, M.; Kubonoya, K.; Jotaki, T.; Takigami, H.; Sakai, S.; Mori, C., Perinatal exposure to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in Japan. *Endocr J* 2008, 55, 1071-84.
- Koizumi, A., Yoshinaga, T., Harada, K., Inoue, K., Morikawa, A., Muroi, J., Inoue, S., Eslami, B., Fujii, S., Fujimine, Y., Hachiya, N., Koda, S., Kusaka, Y., Murata, K., Nakatsuka, H., Omae, K., Saito, N., Shimbo, S., Takenaka, K., Takeshita, T., Todoriki, H., Wada, Y., Watanabe, T., Ikeda, M., 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.
- Koizumi, A., Harada, K.H., Inoue, K., Hitomi, T., Yang, H.R., Moon, C.S., Wang, P., Hung, N.N., Watanabe, T., Shimbo, S., Ikeda, M., 2009. Past, present, and future of environmental specimen banks. *Environ Health Prev Med* 14, 307-318.
- Li, Y.; Zhou, Q.; Wang, Y.; Xie, X., Fate of tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane brominated flame retardants in soil and uptake by plants. *Chemosphere* 2011, 82 (2), 204-209.
- Mardones, C.; Von Baer, D.; Silva, J.; Ruff, A.; Gutierrez, L.; Berg, A., Tribromophenol and pentachlorophenol uptake from sawdust to horticultural products. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 2009, 26, 1362-1371
- Meerts, I. A.; Letcher, R. J.; Hoving, S.; Marsh, G.; Bergman, A.; Lemmen, J. G.; van der Burg, B.; Brouwer, A., In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds. *Environ Health Perspect* 2001, 109, 399-407.
- Meerts, I. A.; Assink, Y.; Cenijn, P. H.; Van Den Berg, J. H.; Weijers, B. M.; Bergman, A.; Koeman, J. H.; Brouwer, A., Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci* 2002, 68, 361-71.
- Nomura, T., Yanagi, T., Fukuzawa, E., Kono, Y., Komatsu, K., Morita, M., 2007. Brominated dioxins and PBDEs in diet samples collected from FY2002 to FY2005 on Japan. *Organohalogen Compd.* 69, 2773-2776.
- 太田千穂、原口浩一、遠藤哲也、加藤善久、松原 大、古賀信幸、海洋生物由来の2,4,6-tribromoanisoleの動物肝ミクロゾームによる代謝とその関連化合物の抗酸化活性、中村学園大学研究紀要 2012 in press
- Sakai, S. I.; Watanabe, J.; Honda, Y.; Takatsuki, H.; Aoki, I.; Futamatsu, M.; Shiozaki, K., Combustion of brominated flame retardants and behavior of its byproducts. *Chemosphere* 2001, 42, 519-531.
- Shen, L.; Wania, F.; Lei, Y. D.; Teixeira, C.; Muir, D. C. G.; Bidleman, T. F., Atmospheric distribution and long-range transport behavior of organochlorine pesticides in North America. *Environ. Sci. Technol.* 2005, 39, 409-420.
- Shi, Z. X.; Wu, Y. N.; Li, J. G.; Zhao, Y. F.;

- Feng, J. F., Dietary exposure assessment of Chinese adults and nursing infants to tetrabromobisphenol-A and hexabromocyclododecanes: occurrence measurements in foods and human milk. *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 4314-9.
- Sjödin, A.; Carlsson, H.; Thuresson, K.; Sjölin, S.; Bergman, Å.; Östman, C., Flame retardants in indoor air at an electronics recycling plant and at other work environments. *Environ. Sci. Technol.* 2001, 35, 448-454.
- Suzuki, G.; Takigami, H.; Watanabe, M.; Takahashi, S.; Nose, K.; Asari, M.; Sakai, S.-i., Identification of Brominated and Chlorinated Phenols as Potential Thyroid-Disrupting Compounds in Indoor Dusts. *Environ. Sci. Technol.* 2008, 42, 1794-1800.
- Thomsen, C.; Lundanes, E.; Becher, G., Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: □ A Study on temporal trends and the role of age. *Environ. Sci. Technol.* 2002, 36, 1414-1418.
- Van Oostdam, J., Gilman, A., Dewailly, E., Usher, P., Wheatley, B., Kuhnlein, H., Neve, S., Walker, J., Tracy, B., Feeley, M., Jerome, V., Kwavnick, B., 1999. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *Science of The Total Environment* 230, 1-82.
- Viberg, H., Fredriksson, A., Eriksson, P., 2004. Investigations of strain and/or gender differences in developmental neurotoxic effects of polybrominated diphenyl ethers in mice. *Toxicological Sciences* 81, 344-353
- Wan, Y.; Wiseman, S.; Chang, H.; Zhang, X.; Jones, P. D.; Hecker, M.; Kannan, K.; Tanabe, S.; Hu, J.; Lam, M. H.; Giesy, J. P., Origin of hydroxylated brominated diphenyl ethers: natural compounds or man-made flame retardants? *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 7536-42.
- Watanabe, I.; Kashimoto, T.; Tatsukawa, R., 1983a, Polybrominated anisoles in marine fish, shellfish, and sediments in Japan. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1983, 12, 615-620.
- Watanabe, I., Kashimoto, T., Tatsukawa, R., 1983b, The flame retardant tetrabromobisphenol A and its metabolite found in river and marine sediments in Japan. *Chemosphere* 12, 1533-1839.
- Watanabe, I.; Sakai, S., Environmental release and behavior of brominated flame retardants. *Environ Int* 2003, 29, 665-82.
- Weber, J.; Halsall, C. J.; Muir, D.; Teixeira, C.; Small, J.; Solomon, K.; Hermanson, M.; Hung, H.; Bidleman, T., Endosulfan, a global pesticide: A review of its fate in the environment and occurrence in the Arctic. *Science of the Total Environment* 2010, 408, 2966-2984.
- Whitfield, F. B.; Helidoniotis, F.; Shaw, K. J.; Svoronos, D., Distribution of bromophenols in species of marine algae from eastern Australia. *J Agric Food Chem* 1999, 47, 2367-73.