

201327013A

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

生体試料バンクを有効活用した  
食品および母乳の継続的モニタリング

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者・ 小泉 昭夫  
京都大学大学院医学研究科

平成 26 (2014) 年 5 月 28 日

## 目 次

### I. 総括研究報告

生体試料バンクを有効活用した食品および母乳の継続的モニタリング	1
小泉 昭夫	

### II. 分担研究報告

1. 汚染が懸念される物質のモニタリング	
(1) 日中韓の食事および母乳中に汚染の懸念されるフェノール性 ハロゲン化合物の残留調査	19
原口 浩一 (藤井 由希子)	
2. 汚染が懸念される物質のモニタリング	
(2) 生体試料バンクの保存試料を使用した食事経由の PFCAs 摂取量 と血清中濃度の動向調査	35
小泉 昭夫 (藤井 由希子)	
3. 汚染が懸念される物質のモニタリング	
(3) 東日本大震災後の宮城県における母親の母乳中残留性有機汚染物 質の検討	41
小泉 昭夫 原田 浩二 (藤井 由希子)	
4. 炭素鎖の異なる有機フッ素カルボン酸のヒト・マウス体内動態モデル	47
小泉 昭夫 原田 浩二 小林 果 (藤井 由希子) (新添 多聞)	

5. 系統的持続的な試料の収集と他機関への試料の提供 -----76

小泉 昭夫  
原田 浩二  
小林 果  
(人見 敏明)  
(藤井 由希子)  
(新添 多聞)

6. 都市圏水環境における残留性有機フッ素カルボン酸の排出源推定 -----79

小泉 昭夫  
(新添 多聞)  
(藤井 由希子)

※ ( ) は研究協力者。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 106

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 108

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）  
総括研究報告書

生体試料バンクを有効活用した食品および母乳の継続的モニタリング

研究代表者 小泉 昭夫 京都大学大学院医学研究科

研究要旨：

平成23年3月11日に我が国は、東日本大震災という未曾有の災害に見舞われ、同3月15日には福島第一原子力発電所の爆発事故が発生し、東北地域における食糧生産に大きな影響を与えることになった。震災はまた、放射能のみならず化学物質による汚染も引き起こし、多くの国民が重大な懸念を抱いている。平時でも、我が国の食料自給率はカロリーベースで40%程度であり、震災後はより多くを海外に依存している現状がある。食の安全を確保するために、ポジティブリスト制度が導入されたが、実際に検査されるのは約10%であり、諸外国での不正な使用が行われてきたDDTなどのPOPs(Persistent organic compounds：難分解性残留汚染物質)などは捕捉できない可能性がある。適切なリスク管理には、主な生産国および我が国でのランダムサンプリングによる食事からの曝露評価も活用することが必要である。また特殊な事例として乳児に関しては、母乳を通じた間接的な曝露評価を行うことも必要になる。

我々の研究目的は、生体試料バンクを有効活用し、東日本大震災以降の食の化学物質汚染への国民の不安に対して科学的に妥当な情報を提供するとともに、引き続き継続モニタリングを行い、食の安全と安心の基盤を強化することである。

平成25年度においては、汚染が懸念される物質の継続的モニタリング、東北地方の被災地を含む系統的持続的な試料の収集、摂取した汚染物質の体内動態モデリング、大都市における水系への汚染物質負荷から食品の影響推定、および試料のバンキングについて理解を得るための市民フォーラムの諸活動を行った。

研究代表者	小泉 昭夫	京都大学大学院医学研究科・教授
研究分担者	原口 浩一	第一薬科大学薬学部・教授
研究分担者	原田 浩二	京都大学大学院医学研究科・准教授
研究分担者	小林 果	京都大学大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	人見 敏明	京都大学大学院医学研究科・特定講師
研究協力者	新添 多聞	京都大学防災研究所・研究員
研究協力者	藤井 由希子	京都大学大学院医学研究科・大学院生

## 1. 汚染が懸念される物質のモニタリング

### (1) 日中韓の食事および母乳中に汚染の懸念されるフェノール性ハロゲン化合物の残留調査

#### A. 研究目的

ヒトに残留が懸念されるフェノール性ハロゲン化合物(POC)として、我々はこれまでに2,4,6-tribromophenol (TBP), pentachlorophenol (PCP), tetrabromobisphenol A (TBBPA)および hydroxy-tetrabromodiphenyl ether (OH-BDE)の日本人における残留実態を食事、血液および母乳を用いて調査してきた。OH-BDEが海洋生物由来化学物質であるのに対し、これと同じ骨格を有するトリクロサン(5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy) phenol; TCS)は広く病院等で消毒剤として用いられ、また日常の化粧品や歯磨き粉等に添加されて利用されている。TCSは環境中に流出後、一部は河川や海底に蓄積されている。TCSの毒性は不明な点が多く、その疎水性や難分解性から魚介類から飲料水に至るまで検出され、ヒト体内への曝露が報告されている。また内分泌かく乱性が動物実験で指摘されるほか、過剰な使用はTCS耐性菌の出現リスクを高める可能性もある。このため、その継続的なモニタリングと毒性評価が必要となる。欧米ではヒトの血清や母乳中でTCS残留の報告がなされ、ヒトの食事からの摂取量が推定されている。日本における魚介類からTCSが検出されているが、東アジア圏におけるTCSの環境分布、食事やヒト体内の残留実態についての調査はほとんど行われていない。

そこで本研究は、京都大学生体試料バンクに保管してある日本、中国およ

び韓国の食事およびヒト母乳試料を用いて、TCSを含むフェノール性ハロゲン化合物の食事からの摂取量および母乳中の濃度を計測し、3か国での汚染実態を比較することを目的とした。分析対象項目として、古典的POPsの一部も測定したので、合わせて報告する。

#### B. 研究方法

日本、中国および韓国の食事ホモジネートは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(30名)から提供されたものを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、冷凍保存した。

日本、中国および韓国の母乳試料は京都大学生体試料バンクに保存されている試料のうち、2010年に韓国(ソウル市)の30~38歳の女性10名(平均年齢32歳)、2009年に中国(北京市)の25~30歳の女性10名(平均年齢28歳)および2010年に日本(京都市)の21~37歳の女性10名(平均年齢32歳)から提供された母乳を使用した。

この研究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。

食事ホモジネートから汚染物質の分析法は、従来の方法に従った。(1) 脂肪抽出、(2) ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)、(3) KOH+EtOH/ヘキサンによる液-液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、の手順で行い、GC-MSにより定量した。

#### C. 研究結果

TCSはすべての母乳から検出され

た。その平均値は韓国で49 ng/g lipid、中国で47 ng/g lipid、日本で77 ng/g lipidで最高値は中国人母乳の217 ng/g lipidであった。TBPについては韓国および中国の母乳でそれぞれ19 および25 ng/g lipidを示し、日本の母乳では4 ng/g lipidの低い値を示した。TBBPAについては、韓国の母乳10検体中2検体で、中国の3検体で、日本の3検体で検出され、その最高値は日本人の15 ng/g lipidであった。OH-BDEについては、2'-OH-BDE68が韓国および中国の母乳それぞれ1検体で検出されたのみであった。

食事に混入しているPOCsについて、陰膳方式で収集した食事を調査した。TCS、TBPおよびPCPはすべての食事から検出された。韓国では、TCSの一日摂取量は、1990年で約1.5 µg/dayの比較的低い値を示したが、2009年には3.4 µg/dayへ増加した。中国および日本人のTCS摂取量はいずれも2.5~3.7 µg/dayで推移し、経年変化は認められなかった。TBPの摂取量は、韓国で増加傾向を示したが、中国では摂取量に経年変化はなく、日本では減少傾向を示した。一方PCPの摂取量は韓国で増加したが、中国および日本の食事では大きく減少した。OH-PBDEのうち、2'-OH-BDE68が、全食事30検体中13検体から検出された。中国では摂取量の増加傾向を示したが、韓国および日本では減少傾向を示した。6-OH-BDE47は日本の食事5検体から検出され、最高値7.4 µg/dayを示したが、韓国および中国の食事からは検出されなかった。

#### D. 考察

今回の調査で、母乳中のTCS濃度を3か国で比較すると、ほぼ同範囲で分布していることがわかる。母乳中の

TCS濃度はスウェーデンで最初に調査され、そのときの濃度はnd(未検出)~300 ng/g lipidで、今回の調査結果とほぼ同範囲にある。米国での調査では、母乳中に0~2100 ng/g lipidの範囲で検出されている。最近のオーストラリア人の母乳中TCS濃度は平均1.3 ng/g milkと報告されている。この値を脂肪量あたりの濃度に換算すると、脂肪含量を3%とした場合、43 ng/g lipidに相当し、今回のアジアでの調査結果よりやや低い値である。

乳児の1日の母乳の摂取量を800 g/dayと仮定して日本の乳児の曝露量を計算すると、TCS母乳濃度77 ng/g lipid(約2.3 ng/g milkに相当)の場合、乳児のTCS摂取量は平均1.8 µg/day(最大値4.8 µg/day)と推定される。ラット授乳による仔のTCSのNOAELは50 mg/kg/dayとされており、今回の値はこれの4桁低いレベルに相当する。このため現状ではTCS曝露が乳児に影響を与える可能性は低いと思われる。

今回調査したフェノール性ハロゲン化合物のうち、TCSは2009年の食事では、3か国ともほぼ同レベルを示した。3か国での生活用品のなかに含まれるTCSが環境中へ放出されたあと魚介類へ蓄積され、食品へ移行していると考えられる。

TBPはTCSとほぼ同じ、または低い摂取量であった。2009年の食事では韓国で最もTBP摂取量が多く、中国、日本の順であった。TBPは海藻で生産、放出され、海洋魚で39 µg/kg dry wetと推定されている。一方でTBPは難燃剤としても使用され、ハウスダスト成分でもある。このため、TBPのヒト曝露は食事および吸入の両方を考慮する必要がある。

TBBPAは30検体中5検体から最大

1080 ng/dayが検出され、昨年度の調査結果と類似した。TBBPAは関西地域の内海の魚介類(45中26)や海鳥、海棲哺乳動物のほか、土壌でも検出されている。中国の食品では最大2 ng/g wetのTBBPAが報告されている。今回の中国の食事中的TBBPA調査では1280 ng/dayを示している。中国の食事の高いTBBPA値が母乳中濃度に反映されると推察される。事実、中国の母乳中のTBBPAは平均4.5 ng/g lipidで日本、韓国より濃度が高い。日本人の食事によるTBBPAの推定一日摂取量(EDI)は、英国の調査結果より高かった。しかし、欧州の毒性委員会(COT)はTBBPAの毒性評価を低く設定し、ADIを1 mg/kgbw/dayとしている。今回のTBBPAのEDI/ADI比はかなり低いため、母乳の乳児への影響は少ないと思われる。

OH-PBDEとして、2'-OH-BDE68および6-OH-BDE47を定量した。日本の食事では6-OH-BDE47のほうが比較的高濃度で検出されたが、韓国および中国の食事では2'-OH-BDE68のみが検出された。他の異性体は検出されないことから、これらPBDEの代謝物でなく、海洋生物由来と考えられる。

環境中のPOCの動態については、環境微生物によるメチル化体の生成と食事中への混入に伴うヒト曝露が考えられる。対象となったPOCはいずれも内分泌かく乱性が指摘されているため、今後MeO体の動向を含めてモニタリングを継続する必要がある。

## 2. 汚染が懸念される物質のモニタリング

### (2) 生体試料バンクの保存試料を使用した食事経由のPFCAs摂取量と血清中濃度の動向調査

#### A. 研究目的

有機フッ素化合物のペルフルオロアルキルカルボン酸類 (PFCAs)は全ての水素原子がフッ素原子に置換した炭素鎖 (CF<sub>3</sub> (CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-: ペルフルオロアルキル鎖/Rf基)を持つ化学物質である。このRf基は環境中、生体中で分解不可能でありその多くは最終的にカルボン酸、スルホン酸となり安定化し環境中に残留する。カルボン酸の炭素鎖8のものはPFOA (C8)と呼ばれフッ素樹脂合成や界面活性剤として大量に使用され、また疫学研究では出生体重の低下が報告されており、そのヒトへの健康影響が懸念されている。

PFCAsの血清中濃度の経年変化についてはいくつかの先行研究で、2000年前後からの増加が見られている。また最近、ドイツにおいて1982年からの血清中PFCAsの長期動向が明らかにされ、長鎖PFCAs (炭素鎖9, 炭素鎖11) の1990年前後における一時的な増加が報告された。

現在までPFCAsのヒトへの曝露源は不明な点が多いが、食事が主な曝露源とされている報告もあり、曝露管理の視点から食事中的PFCAsの動向の把握は重要である。本研究では日本におけるPFCAsの血清中濃度の動向に加え、食事経由の摂取量の動向も明らかにすることを目的に、新規の分析法(平成23年度の厚生労働科学研究費補助金(食品の安心安全確保推進研究事業)の「食事試料中のPFCAs分析法の確立」にて報告)を利用し、2000年前後の食事試料と血清試料中に含まれるPFCAsの測定を行った。

#### B. 研究方法

京大大学生体試料バンクの保存試料を使用した。陰膳食事試料は東北地域(宮城)は2004年、関西地域(京都)

は2003-2004年に採取された各16-18試料の分析を行った。血清試料は東北地域（宮城）2003年、関西地域（京都）で2004-2005年に採取された各30試料の分析を行った。また対象者は全て女性とした。

食事試料は約1g、血清試料は0.1mLをそれぞれ分注し分析用試料とした。分注後、 $^{13}\text{C}$ 標識のC8, C9, C10, C11, C12の内部標準、*t*-ブチルメチルエーテル(MTBE) 1mL、0.5Mテトラブチルアンモニウム溶液(TBA) 0.3mL、0.5M 炭酸ナトリウム緩衝液0.6mLを加えた。チューブローターにて24時間回転混和させた後、遠心分離を行い、上清を量りとった。さらにMTBEを1mL追加し、24時間回転、遠心分離、上清を取る操作を繰り返した（計2回の抽出）。この溶液を高純度窒素気流で乾固し、1ng 11H-PFUnDAを加えた臭化ベンジルアセトン溶液を添加し、ベンジルエステル誘導体化した。分析は誘導体化後24時間以内に行った。

### C. 研究結果

関西における PFCAs の総摂取量 (C8 から C14 の合計、幾何平均値) は2003-2004年、79 ng/dayであった。東北における PFCAs の総摂取量 (C8 から C14 の合計、幾何平均値) も2004年、45 ng/dayであった。コンジェナー毎に見ると、C11 が最も摂取量が高かった。

関西における血清中 PFCAs 濃度 (C8 から C14 の合計、幾何平均値) は2004-2005年、10.2 ng/mLであった。コンジェナー毎に見ると、C8 が最も高く、続いて C9 であった。C8 が全 PFCAs の内の半分以上を占めていた。東北における血清中 PFCAs 濃度 (C8 から C14 の合計、幾何平均値) は2003

年、5.9 ng/mLであった。コンジェナー毎に見ると、関西と同様に C8 が最も高かったが、続いて高いのは関西とは異なり C11 であった。

### D. 考察

本研究では、食事中PFCAs濃度を測定し、摂取量を計算した。全食事サンプルの分析を通じ、最大の Total PFCAs 摂取量は407.6 ng/day (内 PFOA ; 72.1 ng/day) であった (京都の採取試料)。2014年現在まで長鎖を含むPFCAsの体重あたりの耐容一日摂取量 (TDI)は現在まで設定されていないが、PFOAについては欧州食品安全機関 (EFSA)により1500 ng/kg-体重/dayと設定されている。体重を50 kgと仮定すると、今回のPFOAの分析値はTDIの0.1%以下であり、十分に下回る結果であった。

食事経由の曝露量と血中濃度を関連付けるには体内動態を考慮する必要がある。先行研究により、分布容積、半減期等が明らかにされているC8の1-コンパートメントモデルで評価した場合、食品経由のPFCAs総摂取量 (C8からC14の合計、幾何平均値)から血中濃度を求めると、関西で2.9 ng/mLであり、東北では0.7 ng/mLであった。この値は実際の血清中のC8の測定値と近く、血清中のC8は3割から9割が食事由来であると推測できる。近年PFCAsを含有する化粧品・日焼け止め等の消費者製品の存在も報告されており、それらによる汚染を受けている可能性も考えられる。今後は生活様式等を含めた解析を行う必要がある。

### 3. 汚染が懸念される物質のモニタリング

(3) 東日本大震災後の宮城県にお



## る母親の母乳中残留性有機汚染物質の検討

### A. 研究目的

東日本大震災によって建物が倒壊し、津波により様々な廃棄物が発生、拡散した。これに伴い施設などに保管・管理されていた多様な化学物質が環境中に放出されたと考えられるが、放射性物質を除き、化学物質汚染のヒト曝露調査はほとんど実施されていない。

本研究では、震災時に環境中に流出した化学物質のうち、生物に蓄積して健康を脅かす可能性のある残留性有機汚染物質に着目し、震災以前より継続的にバンキングしている母乳試料を、環境汚染物質の化学分析に使用した。これまでのモニタリング結果により試料中の化学物質濃度の時系列的変動を評価した。環境汚染物質の分析としては、GC-ECNI-MSを用いた高感度分析法を駆使し、これまで監視対象でなかった物質も検索し、それらによる環境汚染の現状を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

平成24年度に宮城県仙台市で収集された母乳試料100検体を、環境汚染物質の化学分析に使用した。平成21年度から23年度における厚生科学研究費による課題で得られた化学物質濃度と比較し、震災後の時系列的変動を評価した。環境汚染物質の分析としては、GC-ECNI-MSを用いた高感度分析法を駆使し、これまで監視対象でなかった物質も検索し、それらによる環境汚染の現状を把握した。

この研究に関する計画書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

認されている(E25)。母乳提供者全員から書面による同意を得ている。

母乳試料を攪拌し、試料5mLをポリプロピレン製遠沈管に分取し、抽出溶媒(2:1:3 (vol/vol) イソプロパノール/ジエチルエーテル/ヘキサン) 9mL、炭素13標識標準物質(PCB類、有機塩素系農薬、Dechlorane plus) 500pgを加えて、ボルテックス攪拌の後、遠心分離した。有機層をナスフラスコに移しとり、再度、抽出溶媒8mLを加えて抽出操作を繰り返した。合わせた有機層を、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮させた。粗抽出液を、メスフラスコを用いてヘキサン10mLに希釈した。一部を量り取り脂質重量を計量した。蒸留水を粗抽出液に加え、ボルテックス攪拌の後、遠心分離した後、水層を除去した。

粗抽出液10mLを8g活性化フロリジルカラム(Florisil PR、和光純薬製)に滴下し、ヘキサン20mLで溶出させ(第一画分)、10%ジクロロメタン/ヘキサン溶液40mLで溶出させた(第二画分)。溶出液はロータリーエバポレーターを用いて約1mLに濃縮させた。ノナン0.1mLに濃縮して<sup>13</sup>C<sub>12</sub>標識CB-111を添加し、GC/MS分析に供した。

### C. 研究結果

PCB総濃度(11 congeners)は15.2-242 ng/g lipid、mean 76.2 pg/g lipidであった。同族体のパターンはこれまでの母乳中PCBを測定した結果に合致している。2005年からの測定値と比較して、2012年はほぼ等しい結果であった。

ヘキサクロロシクロヘキサンの主成分はβ-HCHであり、総HCHsの80%を占めた。2012年の結果は、β-HCHは0.24-58.86 ng/g lipid、mean 10.7

ng/g lipid であり、2008年からの測定結果の変動の範囲内であった。2009年の測定値はプール試料を測定しているため、平均値が下がったと考えられる。

ヘキサクロロベンゼンは2.78-58.93 ng/g lipid、mean 11.58 ng/g lipid であった。

これまでの測定では2007年で突出しているが、その後は10 ng/g lipidから20 ng/g lipidの水準であり、2012年も同程度であった。

ペンタクロロベンゼンは2009年にストックホルム条約に追加指定された物質であり、今回、測定対象とした。0.05-3.45 ng/g lipid、mean 0.55 ng/g lipid であり、経年的な比較対象がないが、ヘキサクロロベンゼンに比べて存在量はわずかであった。

オクタクロロスチレンは有機塩素化合物製造時、塩化マグネシウムの精錬時の副生物である。フィンランドとデンマークで母乳の測定例があるが、それ以外に調査例が無いため、今回測定対象とした。2012年の測定結果は0.04-3.19 ng/g lipid、mean 0.46 ng/g lipid であり、既報の0.05-0.70 ng/g lipid の範囲と同程度であった。

母乳中総クロルデン類の平均値は39.76 ng/g lipidであった。クロルデン製品は trans-chlordane、cis-chlordane および trans-nonachlor のほかに heptachlor を含む。クロルデン類は生体内で代謝物 oxy-chlordane へ変換され、また heptachlor は土壌や生体内で heptachlor epoxide として蓄積する。母乳中では trans-nonachlor、oxy-chlordane が主要な構成となっており、これまでの測定結果と同等であった。

2007年から2009年の測定では総クロルデン類は30-40 ng/g lipid であり、

2012年もこの変動の範囲であった。

トキサフェンおよびマイレックスは日本では農薬登録されなかったが、諸外国での使用の影響を受けて食事から摂取していると考えられている。

2012年のマイレックス分析結果は0.20-6.32 ng/g lipid、mean 1.31 ng/g lipid であり、トキサフェンは0.39-350 ng/g lipid、mean 9.50 ng/g lipid であった。トキサフェンは1例が高濃度で、異性体 P26、P50 ともに高かった。

2008年、2009年の測定と比較しても平均値に著明な変化はなかった。

DDTs類のうち、p,p'-DDEが主要な構成となっている。母乳中総DDT類は3.28-670 ng/g lipid、mean 73.49 ng/g lipid であった。2007年から2009年の測定では総DDT類は107-257 ng/g lipid であり、2012年もこの変動の範囲であった。

Dechlorane類はいずれの試料からも検出されなかった (Dec602, 603, 605の検出限界は1 ng/mL、Dec 604は20 ng/mL)。

#### D. 考察

今回得られた母乳中POPs濃度はこれまでに報告されている定量値の範囲内である。東日本大震災による影響は現時点では確認できなかった。中長期的な変化について、試料バンクを用いた継続した調査が必要である。

今回、これまでに国内で測定例がない塩素系化合物の測定を試みた。ペンタクロロベンゼン、オクタクロロスチレンは、検出されても他のPOPsに比べれば微量であり、他国での測定例と大きな違いはなかった。Dechlorane類は難燃剤としての利用が現在もなされているが、検出される試料がなかったことから、食事などを介した曝露はそれほど大きくないと予想される。

#### 4. 炭素鎖の異なる有機フッ素カルボン酸のヒト・マウス体内動態モデル

##### A. 研究目的

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やペルフルオロオクタン酸 [PFOA, 8個の炭素原子を持ち (C8) と略称する] のような過フッ素化学物質は、環境中に検出されており、それらの毒物動態学は広範囲に検討されてきた。それらの生物学的半減期は、他の実験動物モデルよりもヒトでかなり長い。ヒトにおけるより長い生物学的半減期の理由は明らかでない。

PFOA以外のより短鎖長のペルフルオロカルボン酸塩 (PFCAs)、例えばペルフルオロブタン酸とペルフルオロヘキサン酸 (C4からC6) が、商用アプリケーションに使用されている。これらの短鎖PFCAsはPFOAよりも毒性が低いと考えられ、おそらくそれは、PFOAに比べて比較的短い半減期に起因する。対照的に、ペルフルオロノナン酸 (PFNA, C9) とペルフルオロデカン酸 (PFDA, C10) などの長鎖PFCAsは、げっ歯類においてPFOAよりも比較的長い半減期を示した。長鎖PFCAsレベルの増加は、最近十年でヒト血清中、日常の食事では認められている。

本研究では、マウスおよびヒトにおけるC6-C14 PFCAsの毒物動態学の違いを調査することを目的とした。マウスにおけるPFCA強制経口投与後、静脈内投与 (IV) 後の24時間について、血清濃度、組織分布および排出が評価された。ヒトのPFCAsの尿クリアランス、胆汁クリアランスおよび脳脊髄液 (CSF) 移行は、比較のために収集した。

##### B. 研究方法

動物実験は、8~10週齢 (体重20~30g) マウスを用いて行った。各PFCAは、IVまたは強制経口投与した。PFCAsをエタノール/水/ジメチルスルホキシド (5:4:1) に溶解し、IVおよび強制経口投与の両方にMilli-Q水により最終調製した。単回用量PFCAsを尾静脈 (IV用量0.31  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 、注人体積0.1mL/kg) を介して、または経口投与 (強制経口投与量3.13  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 、注人体積0.1mL/kg) で投与した。各投与群は、9雄マウスと9雌マウスの18匹を含んでいた。PFCA血清中濃度の経時変化を観察するために、全血試料を、IV又は強制経口投与後0、1、3、6、12および24時間後に尾静脈から採取した。追加の採取は、静脈内投与の0.5時間目に行われた。24時間後まで、尿と便を代謝ケージに集めた。次いで、マウスをセボフルラン麻酔下に置き、頸椎脱臼により安楽死させた。全血の一部を採取し、遠心分離し (370g) 血清を単離した。肝臓、腎臓および脳組織を回収し、秤量した。脂肪組織は、腹部腸間膜脂肪から採取した。マウスにおける総血清は、雄マウス56mL/kgマウス体重および雌マウス65mL/kgマウス体重と推定された。総脂肪組織をマウスの総体重の2.3%であると仮定した。全ての実験手順は、京都大学動物実験委員会により承認された (MedKyo11067)。

胆汁、CSFおよび尿、血清データを含むすべてのヒト試料は京大生体試料バンクの保存試料から採取した。24時間胆汁試料は経鼻胆道ドレナージ、経皮経肝胆道ドレナージや経皮経肝胆嚢ドレナージによって撮影された。5mLの血液試料を同じ日にポリプロピレンチューブに肘静脈から採取した。CSF試料は脳室ドレナージ、腰椎ドレナージ、脳室シャントまたは

硬膜形成術の際に採取された。血液試料10mLも同じ日に提供された。24時間の蓄尿試料を健常者から収集し、採尿の最後に10mLの血液を採取した。京都大学の倫理委員会によって研究計画書は検討、承認された(E25)。書面によるインフォームドコンセントは、サンプル採取の前にすべての参加者から得られた。

24時間で、全血と血清との間のPFCAの比は、血清PFCA濃度を全血試料中のPFCA濃度に変換するために使用した。血清濃度データは、2-コンパートメントモデルを用いて分析した。血清中PFCAレベルを最小二乗アプローチと非線形最適化により2-コンパートメント毒物動態学モデルに適合させた。

### C. 研究結果

IV投与後のマウス毒物動態解析では、C6は投与後0.5時間であっても血清中に検出されなかったため、その血中動態を解析しなかった。C7は時間依存的に血清から消失した。他の化合物(C8-14)は血清からの遅い消失が特徴の非常にユニークな動態プロファイルを示した。2-コンパートメントモデルは、マウスにおいてPFCAの動態を十分記載できた。PFCA(C7-C14)の分布容積は、雌雄ともにPFCAの鎖長の増加に相関し、雌雄間で差を示さなかった。その分布容積は、C7は血液、C8とC9は細胞外の水分、C11とC12は体水分の総量にほぼ対応していた。特異的組織結合は、C13およびC14について示唆された。これらの結果は、鎖長が分布容積の決定要因であることを示した。AUCはC8で最大に達し、鎖長が増加すると減少した。投与後24時間のPFCAの組織分布について、C6からC14のPFCAの総回収率は男

性で76%より大きく、雌でやや低かった(58%より大きい)。C6、C7のPFCAについては、投与用量のほぼ全ては、わずかな部分だけ糞便中に排泄され、24時間後までに尿中に回収した。対照的に、C8のごく一部が尿(6~7%)で、さらに少ない量が糞便(<1%)中に排泄された。大部分が血清および肝臓(61~79%)に保持され、腎臓にも部分的に分布した(1.3~1.4%)。C9からC14のPFCAについては、分布パターンはC8と同様であった。しかし、C9からC14のPFCAは雌雄とも尿と糞便中排泄はC8のそれよりもはるかに低く、ほとんどが肝臓に保持された(雄で64~80%、雌で46~55%)。

強制経口投与後、C6は、全てのサンプリング時点の血清中に検出されなかった。C7からC14のタイムコースは性別で違いはなく、よく2-コンパートメント毒物動態モデルによってシミュレートされた。AUCは、C8で最大となり、炭素数の減少に伴って増加した。静脈内投与に対する強制経口投与の投与量調整後のAUC比は炭素数7~13のPFCAでは1に近く、C14では1未満となった。

物質収支の検討では、静脈内投与と比べて強制経口投与でC6、C7、C12およびC14のPFCAの総回収は低かった。C8~11のPFCAの総回収率は類似していた。これらの結果は、IVおよび強制経口投与の両方の分布様式を反映していた。C6、C7のPFCAが尿中に回収され、C8~14のPFCAの大部分は、肝臓や血清中に回収された。PFCAのわずかな量が糞便中に排泄され、腸からの効率的な吸収とそれによる腸肝循環を示唆した。

マウスでのIV投与で、C8の尿クリアランス(雄:13.1 mL/d/kg、雌:9.8 mL/d/kg)は、C7と比較して有意に少

なかった（雄：336.7 mL/d/kg、雌：216.3 mL/d/kg）。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で（雄：347.4 mL/d/kg、雌：265.7 mL/d/kg）、C10が最低であった（雄：2.2 mL/d/kg、雌：2.8 mL/d/kg）。雌雄間の有意な差はなかった。

強制経口投与ではIV投与のものと類似のPFCAスクリアランスパターンを示した。C8尿クリアランス（雄：9.2 mL/d/kg、雌：6.6 mL/d/kg）は、C7（雄：248.8 mL/d/kg、雌：166.7 mL/d/kg）より有意に低かった。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で（雄：292.5 mL/d/kg、雌：190.2 mL/d/kg）、C10が最低であった（雄：3.9 mL/d/kg、雌：2.2 mL/d/kg）。

強制経口投与およびIV投与のPFCAス糞便クリアランスを比較すると、長鎖PFCAス（C13とC14）に違いが存在した。強制経口投与後24時間の糞便は、排出された胆汁と腸を通過し吸収されなかったPFCAス両方を含んでいると考えられた。PFCAスの実質的な糞便クリアランスはIV投与の糞便クリアランスで示される。理論的吸収率はPFCAスが効率的に腸内で吸収されることを示唆し、雌雄とも94%から104%の範囲であった。

マウスの血清中のPFCA濃度に基づいた単純な2-コンパートメントモデルを開発した。このモデルは、3.13  $\mu\text{mol}$  (PFOA 1.3 mg) / kgの用量を強制経口投与後の、血清中濃度の経時変化をよく説明した。このモデルを評価するために、反復強制経口投与（20

mg/kg）での血清濃度の毒物動態に適用した。40mg/kg以上の単回強制経口投与は、マウスにおいてPFOAの非線形薬物動態がみられるため、強制経口投与（20mg/kg）を用いて、用量モデルを推定した。血清PFOA濃度は、初回投与後約8日までに定常状態に達し、最小および最大の血清濃度は、雄マウスでそれぞれ約260および185  $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスでそれぞれ300および400  $\mu\text{g/mL}$ であった。以前の研究では、20 mg/kgを毎日強制経口投与により、7日後には雄マウスで181  $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスで178  $\mu\text{g/mL}$ 、17日後には、雄マウスで199  $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスで171  $\mu\text{g/mL}$ の血清中PFOA濃度を示した。本研究では、モデルによる予測血清濃度は、雌マウスでわずかに高かった一方、雄マウスで同様の結果が得られたことがわかった。これらの結果は、反復投与実験をPFOA単回投与による単純な2-コンパートメント毒物動態学モデルを用いてシミュレートすることができることを確認した。

ヒト血清ではC6は検出されなかったためクリアランスを分析しなかった。ヒトのPFCAス尿クリアランスは、マウスのものより2倍以上小さく、鎖長が長いほど減少した。胆汁クリアランスは、C9で最低であり、C9からC14でPFCAス鎖長が長いほど増加した。糞便への排泄率を計算するために、胆汁中PFCAスが再吸収され腸肝循環する際のPFCAス再吸収率を推定した。マウス実験に基づいて報告された200mL/kgの分布容積とヒトでの3.8年の血清半減期、およびそのC8が尿と胆汁を経由した糞中排泄のみであると仮定して、胆汁排泄されたC8の再吸収率は0.98と算出された。我々は、この再吸収率が他のPFCAスに適用されると仮定した。胆汁クリアランスから推定さ

れたPFCAs糞便クリアランスも同様にヒトでマウスより2倍小さかった。総クリアランス（尿・糞便クリアランス）の鎖長との関係は、ヒトとマウス間で類似していた。クリアランスは鎖の長さの関数として減少し、C9（0.062 mL/d/kg）で最も低かった。それにもかかわらず、ヒトでの総クリアランスはマウスより50~100倍小さかった。

マウスの脳と血清との間でPFCAsの濃度勾配を評価した。勾配は、一般的には鎖長が長いほど増加し、C8、C9とC10で大きく、C11-C14では小さかった。これらの結果は、PFCAsがヒト血液脳関門も自由に通過しない可能性が示唆された。ヒトでは、CSF中のPFCA濃度は、血清濃度の100倍以下であった。脳出血及び髄液漏患者では平均PFCA濃度は1.3pg/mLから70pg/mLの範囲であったのに対し、水頭症患者では、0.38pg/mLから37pg/mLの範囲であった。血清に対するPFCAsの比率は、脳出血や髄液漏患者に比べて水頭症患者で小さかった。CSF中の実質的により高いPFCAs（C11、C12およびC13）が脳出血及び髄液漏患者において検出されたことは興味深い。

#### D. 考察

本研究により明らかにPFCAsの毒物動態は二分類できた。C6およびC7のPFCAsが尿中に体内から急速に排泄され、C8より長いアルキル鎖を有するPFCAsは主に肝臓で堆積していた。尿による排泄は肝臓による排出よりも急速であった。このような毒物動態特性はPFCAsが体内に蓄積されるかどうかを予測することができる。C10からC14のPFCAsの総クリアランスは鎖長に伴い増加し、PFCAsの親油性

との関わりを意味し、主に胆汁を經由して糞中に排出された。それゆえに、C9からC11のPFCAsはマウスではほとんど蓄積した。効率的に尿を通じて排泄されたC6とC7のPFCAsは、他のより長い鎖長のPFCAsよりも有意に短い半減期を示した。

鎖長に伴い生物蓄積を引き起こすメカニズムはよく理解されていない。我々の研究は鎖長とともにPFCAsの分布容積が増加することが観察された。これは長鎖PFCAsの血清および肝臓脂肪酸結合タンパク質との親和性が高いことを示唆し、鳥類の血清タンパク質が短鎖PFCAsとは結合が強くなく、より長い鎖に親和性が増加することを示す以前の研究によって支持される。これらの結果より、未結合のC6とC7のPFCAsは糸球体濾過により排泄され、一方C7より長いPFCAsはタンパク質との親和性から、腎臓での排泄を妨げるのかもしれないと考えられた。長鎖PFCAs (>C8) が肝臓に優先的に蓄積することは、肝臓脂肪酸結合タンパク質との高い親和性に理由があるかもしれない。PFCAsとの結合親和性は、より長鎖PFCAsで増加することが知られている。さらなる研究が、PFCA (>C7) の肝臓での蓄積を理解するために必要である。

本研究では、ヒトとマウスで9種類の炭素鎖長の異なるPFCAsの毒物動態学プロファイルを報告した。総クリアランス（尿・糞便クリアランス）の鎖長依存性が2種間で類似していたが、その速度には大きな違いがあることがわかった。種間のPFCA排出速度の差が生じる機構はわかっていない。3Mが運営するC8 (PFOA)製造工場の退職労働者の疫学研究では、血清半減期が3.8年であったことを明らかにした。別の研究では、C8(PFOA)の血清

消失半減期は、マウス（15～20日）、ラット（< 1～15日）およびカニクイザル（20～35日）とはるかに短いことがわかっている。今回の研究では、ヒトでのPFCAの長い半減期は、腎臓からの乏しい除去に起因していた。マウスでは、C7とC8の尿中クリアランスはヒトのものよりそれぞれ500倍、300倍だった。これとは対照的に、糞便クリアランスの大きさは10倍の範囲内であった。以前のトランスポーター実験では、腎臓におけるトランスポーターが関与している可能性があることを示唆した。

## 5. 系統的持続的な試料の収集と他機関への試料の提供

### A. 研究目的

POPs のリスク評価に向けたヒト曝露の長期モニタリングのための試料バンクの創設が 2003 年に行われた。以降、試料の継続的な収集が続いている。今年度は東日本大震災の被災地での経年的変化を捉えることを含めて、国内の成人男女を対象に血液、母乳、食事の各試料を収集し、ヒト生体試料バンクに収納・登録した。また近年、中国での食品偽装などによりどのような物質に対処すべきかを検討するため、上海市で油脂試料を収集した。

バンクの試料は、他機関の研究者の申請に応じて、提供を行ってきた。

また継続的に試料のバンキングを行っていくため、対象となる地域住民にこれまでの研究の成果、意義を伝え、さらに意見を交換するためのフォーラムを地域の健康推進企画を通じて行った。

### B. 研究方法

血液試料は、これまでの継続性を考慮して、京都府宇治市にて収集した。市民を対象とした健康推進企画において、研究の趣旨を説明して、協力に前向きな参加者に、対面での口頭説明を加え、同意書に書面にて同意をいただいた方を対象とした。またこの際にこれまでの研究の成果についても紹介する講演を行った。

母乳試料は、昨年度、東日本大震災の影響を評価するために宮城県仙台市を選定した。この対照としてこれまでの継続性、また協力機関の状況から、宇治、高山2地点を選定した。母乳の収集においては、各研究協力機関で出産後、母乳外来、乳幼児健診を受診されている母親を対象として説明を行い、書面にて同意書をいただいた方を対象とした。

食事検体は福島県相双地方3地域において陰膳法で1日食の試料を収集した。

上海市で、スーパーマーケットにおいて複数銘柄の油脂試料を購入した。

食事からの農薬摂取を評価する目的で、名古屋大学へ尿試料 102 検体（1990 年代～2010 年）を提供した。食事からの臭素系難燃剤の摂取を評価するため、母乳試料 30 検体（日中韓 2008 年）、陰膳食事試料 30 検体（150 日食分・日中韓 1990 年代、2008 年）を第一薬科大学に提供した。

### C. 結果

平成25年度を通じて、宇治市において血清、全血試料各130検体を収集した。国内2地域において母乳試料25検体を収集した。陰膳法では福島県で201食日分の検体を試料バンクに収納、登録した。上海市における食用油・乳類の試料5検体を採取し、試料バンクに収納、登録した。

第一薬科大学に提供した母乳試料 30 検体（日中韓 2008 年）、陰膳食事試料 30 検体（150 日食分・日中韓 1990 年代、2008 年）の分析結果は本報告書に記載した。名古屋大学へ提供した尿試料 102 検体（1990 年代～2010 年）は現在分析を実施している。

#### D. 考察

2013 年度の試料収集ではこれまでの対象地域で継続することを基本とした。協力機関への依頼、参加が得られ、当初の目標通りに収集がなされた。

血液試料、母乳試料は陰膳食事試料からのデータを補完する目的で採取されており一定の年齢層を対象に提供を依頼し、当初の予定の通り収集できた。東北地方ではこれまでも試料を収集してきたことから、東日本大震災の前後での変化を今後評価できると考えられる。

倫理面にも十分に対応を施した検体収集を進めることができた。また、フォーラムを通じて今後も継続してバンキングを行うための協力関係を維持できると考えられた。また各汚染物質の専門的分析を行う他機関に試料を提供することで食の安全に関する研究の推進に資することができた。拡充された試料バンクは食品衛生、環境保健研究者へ提供できると期待される。

## 6. 都市圏水環境における残留性有機フッ素カルボン酸の排出源推定

### A. 研究目的

有機フッ素カルボン酸（perfluorinated carboxylic acids, PFCAs）のうち、8つの炭素原子を持つペルフルオロオクタン酸

（perfluorooctanoic acid, PFOA）は界面活性剤、撥水剤、塗料、フッ素樹脂製造用添加剤などとして 1940 年代より工業、商業目的で広く活用されてきた。近年その残留性、生物濃縮性に注目が集まるとともに、動物実験で発がん性が示唆され、疫学調査でヒト胎児の成長毒性が示唆されるなど、健康影響が懸念されるようになった。フッ素樹脂製造過程以外の排出源については、その用途や生産量などほとんど明らかになっていない。

北海道、京都、沖縄で採取した食事試料における炭素数 8 から 14 の PFCAs 全体の濃度を 1992 年と 2000 年代後半で比較したところ、有意に上昇していた。また、家庭の掃除機ダスト試料を調べたところ、77 検体のほとんどから PFCAs が検出され、炭素数 9、8、11 の順で濃度が高かった。さらに、原材料として PFCAs の前駆体であるフッ素化合物を含んでいる化粧品等の調査を行ったところ、化粧品 15 製品中 13 製品、日焼け止め 9 製品中 8 製品から PFCAs が検出された。

以上の調査結果はいずれも PFCAs の未知の汚染源が存在し、ヒトの曝露源となっていること、特に炭素数 9 以上の長鎖成分で増加傾向にあることを強く示唆している。従って、食の安全を確保するためにも、環境中 PFCAs の排出源を探る必要がある。

排出源として、特定の事業所における生産活動による排出と不特定の一般家庭などにおける消費活動による排出が考えられるが、いずれの場合も下水処理場を通して河川に放流される。淀川水系は主に宇治川、桂川、木津川から成り、京都府と大阪府の府境



で合流し淀川となる。京都府南部の都市部から出る排水はすべて淀川水系の処理場を通じて淀川に注ぐ。7つの下水処理場の処理人口の総計は200万人を超えており、大都市圏を流域にもつ水系と考えてよい。本研究では淀川水系の河川水を採取し、炭素数7から14のPFCAs (PFHxA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTrA, PFTeA) の濃度を測定して河川による輸送量の推定を行い、下水処理場を通じた大都市圏からの排出量を見積もった。

## B. 研究方法

2013年5月8日に淀川水系の44地点で河川水を採取した。比較のために、PFOAの大規模な排出源として知られてきた摂津市に位置するフッ素樹脂製造拠点を管轄地域を含む下水処理場の排水も採取した。

水試料500mLは石英フィルターで濾過し、逆相陰イオン交換樹脂カートリッジに通水し、1%アンモニアメタノールで溶出した。石英フィルターは50mLメタノールで洗浄し、懸濁物中のPFCAsを抽出した。

メタノール抽出液を乾燥させ、臭化ベンジルでエステル化し、GC/NCI/MSにて分析した。

河川によるPFCAsの輸送量を評価するため、サンプリング当日の河川流量の推定を行った。国土交通省の2000年代前半の河川流量2004年5月3日の値を用いた。

下水処理場からの排水量は処理能力に一定の稼働率を掛けた値とし、桂川と西高瀬川の合流部のバランスから推定した。

測定地点におけるPFCAs濃度に推定流量を掛けた値をその地点における輸送量とした。河川流量とPFCAs

輸送量は河川の合流地点の上流側の和と下流側の値を比較して検証を行った。下水処理場の最も近くの下流側と上流側の測定点における輸送量の差をその下水処理場の管轄地域からの排出量とした。

7つの下水処理場および3つの仮想の下水処理場について、PFCAs排出量を変数として因子分析を行った。軸の回転にはバリマックス回転を用いた。

河川水中PFCAsの排出源について推定するため、面源と点源の可能性について検討を行った。面源の指標として下水道の処理人口、点源の指標として2012年度工業統計の製造品出荷額との比較を行った。その際、工業統計は行政区ごとに与えられるため、各下水処理場の管轄地域について和をとった値をPFCAsの排出量と比較した。

## C. 研究結果

淀川水系で最も濃度が高いのは西高瀬川の下水処理場上流部で、PFOA濃度が45.4 ng/Lであった。比較のために採取した摂津市の下水処理場排水と同程度であったが、流量がほとんどなく、地中に堆積した汚染物質が雨水とともに流れ出して滞留していると考えられる。

琵琶湖から流れ出る宇治川と琵琶湖疏水、上流部に工業地域が存在する木津川、都市部を流れる山科川の測定点は全体が同程度の汚染レベルである。淀川も同程度であるが、河口に近づくにつれて流量が増していくため、濃度は下がっていく。同じく工業地域が上流部に存在する桂川は下水処理場からの排水の流入により濃度が大きく増加するが、それ以前の濃度は非常に低い。また、山間部を源流に持ち、主に住宅地を流れる鴨川および高野川の濃度は低い。

淀川水系における典型的な組成は宇治川、淀川に見られるように、PFOAがおよそ40%を占め、次いでPFHpAとPFNAがそれぞれ20%強を占めるというものである。PFOAの排出源である摂津市での組成も同様であるが、淀川水系の水源である琵琶湖でもすでに同様の組成が見られる。また鴨川、高野川、山科川でも同様である。これに対して、桂川ではPFOAが最大の成分ではあるが、全体に占める割合が小さく、他の河川に比べて長鎖成分（PFNA、PFDA、PFUnA）の占める割合が大きい。木津川ではPFOAの占める割合が他の河川よりも大きく、5割を超える。西高瀬川は下水処理場の上流部と下流部で組成が異なり、上流部では淀川水系に典型的な組成であるが、下流部ではPFNAがPFOAと並んで主成分となった。

河川中PFCAs濃度に推定流量を掛けて淀川水系による輸送量を算出した。淀川の本流である宇治川による輸送量は、琵琶湖から流れ出す時点で既に大きい。宇治川は桂川、木津川と合流するが、木津川による輸送量は合流部での桂川、宇治川よりは小さい。琵琶湖疏水は流量が小さいため輸送量は小さい。山科川による輸送量はさらに小さいが、桂川上流よりも大きい。宇治川水系合流後の輸送量はPFCAs全体で237 g/dayであり、成分としてはPFOA、PFHpA、PFNAの順で多く、それぞれ56%、24%、11%を占める。

下水処理場の下流部と上流部の輸送量の差から、それぞれの排出量を推定した。PFCAs全体の排出量は77.4～64.2 g/dayであった。主要成分であるPFOAの排出量で見ると、38.6～20.1 g/dayである。

PFCAs排出量を変数として2つの因子を抽出したところ、バリマックス回

転後の因子寄与率は第1因子が0.494、第2因子が0.456となり、適合度検定の $p$ 値は0.007となった。因子負荷量から、短鎖成分（PFHpA、PFOA）は第1因子、長鎖成分（PFDA、PFUnA）は第2因子の影響を受け、中間のPFNAは双方の影響を受けていることがわかる。

下水処理場の第1因子得点と処理人口とを比較したところ有意な相関が得られた。工業統計「食料品製造業」の出荷額と高い相関が得られた。特にPFOA、PFNA、PFDA（炭素数8-10）で相関が高いが、PFUnA（炭素数11）は相関が比較的低い。ただし、桂川上流は、該当地域である南丹市、亀岡市での出荷額の大きさに対してPFCAsの排出量が非常に低く、常に回帰直線による予測値との差が大きい。

#### D. 考察

淀川水系の河川水中PFCAs濃度の測定値から河川による輸送量を推定した。成分として卓越するのはPFOAで、その輸送量は桂川、宇治川、木津川合流点の下流側で133 g/dayとなった。これは気象条件による変動を考慮しなければ年間49 kgに相当する。淀川水系の中で最も寄与が大きいのは本流である宇治川であるが、琵琶湖から流れ出す地点でのPFCAs輸送量は木津川との合流点の上流側における輸送量のおよそ3分の1強におよぶ。木津川では上流部の影響はさらに顕著であり、PFOA輸送量は最上流部とあまり変化が見られない。これに対して桂川では京都市内の下水排水が流入するまではPFCAs輸送量は非常に小さかった。

桂川、宇治川、木津川の上流部に、該当する地域に相当する仮想の下水処理場があると仮定し、下水処理場を通した地域からのPFCAs排出という

観点から評価を行った。排出量の最小、最大はそれぞれ2.13~77.4 g/day と幅があった。因子分析の結果、共通の排出源（第1因子）が存在し、一部処理場には別の排出源（第2因子）が影響していることが強く示唆された。また、因子負荷量から、第1因子は短鎖成分、第2因子は長鎖成分に影響を与える排出源であることも示唆される。

面源の指標として処理人口、点源の指標として工業統計の製造品出荷額を用いて比較を行った。第1因子と都市の規模を表す処理人口には有意な相関が見られた。筆者らは化粧品や日焼け止め製品の多くにPFCA<sub>s</sub>が含まれていることを確認しており、生活排水が第1因子に影響している可能性がある。工業統計でPFCA<sub>s</sub>排出量と最も高い相関が得られたのが食料品製造業であった。近年、食品の撥水、撥油性包装材のコーティングにPFCA<sub>s</sub>の前駆種である polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) が使用されており、実際に市場に流通する食品からPAPsおよびPFCA<sub>s</sub>が検出されたという報告がなされている。PFHpAで比較的相関が低いことや回帰直線から大きくはずれる測定点もあることから、因子分析で示された第1因子との関連を断定することはできないが、可能性を否定することもできない。

#### E. 総括の結論

本研究の目的である継続的な食事中試料の汚染化学物質モニタリング、そのための分析手法の検討、動態モデリング、東北大震災被災地を含む系統的持続的な試料の収集、市民とのコミュニケーションについて、当初の予定の通りに実施できた。

F. 健康危険情報  
なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Fujii Y, Harada KH, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Haraguchi K. Temporal trend and age-dependent serum concentration of phenolic organohalogen contaminants in Japanese men during 1989-2010. *Environ Pollut* 2014;185C:228-33.
- (2) Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCA<sub>s</sub>) in personal care products and compounding agents. *Chemosphere* 2013;93:538-44.
- (3) Fujii Y, Nishimura E, Kato Y, Harada KH, Koizumi A, Haraguchi K. Dietary exposure to phenolic and methoxylated organohalogen contaminants in relation to their concentrations in breast milk and serum in Japan. *Environ Int* 2014;63C:19-25.
- (4) Harada KH, Niisoe T, Imanaka M, Takahashi T, Amako K, Fujii Y, Kanameishi M, Ohse K, Nakai Y, Nishikawa T, Saito Y, Sakamoto H, Ueyama K, Hisaki K, Ohara E, Inoue T, Yamamoto K, Matsuoka Y, Ohata H, Toshima K, Okada A, Sato H, Kuwamori T, Tani H, Suzuki R, Kashikura M, Nezu M, Miyachi Y, Arai F, Kuwamori M, Harada S, Ohmori A, Ishikawa H, Koizumi A. Radiation dose rates now and in the future for

- residents neighboring restricted areas of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E914-23.
- (5) Koizumi A, Niisoe T, Harada KH, Fujii Y, Adachi A, Hitomi T, Ishikawa H. <sup>137</sup>Cs Trapped by Biomass within 20 km of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *Environ Sci Technol* 2013;47:9612-8.
- (6) Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X, Koizumi A, Miyata T. Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res* 2013;132:314-5.
- (7) Matsubara F, Sagara Y, Kato Y, Harada K, Koizumi A, Haraguchi K. Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East asian women. *Biol Pharm Bull* 2014;37:311-4.
- (8) Nanayakkara S, Senevirathna S, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne E, Yan J, Hitomi T, Muso E, Komiya T, Harada KH, Liu W, Kobayashi H, Okuda H, Sawatari H, Matsuda F, Yamada R, Watanabe T, Miyataka H, Himeno S, Koizumi A. An Integrative Study of the Genetic, Social and Environmental Determinants of Chronic Kidney Disease Characterized by Tubulointerstitial Damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health* 2014;56:28-38.
- (9) Yan J, Inoue K, Asakawa A, Harada KH, Watanabe T, Hachiya N, Koizumi A. Methylmercury Monitoring Study in Karkuwacho Peninsula Area in Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2014.
- (10) Kato Y, Haraguchi K, Onishi M, Ikushiro S, Endo T, Ohta C, Koga N, Yamada S, Degawa M., 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol Pharm Bull*, 37:504-509, 2014.
- (11) Kimura O, Ohta C, Koga N, Haraguchi K, Kato Y, Endo T. Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem.* 154:145-150, 2014.
- (12) Kato Y, Onishi M, Haraguchi K, Ikushiro S, Ohta C, Koga N, Endo T, Yamada S, Degawa M. A possible mechanism for 2,3',4,4',5'-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 36:1594-1601, 2013.

## 2. 著書

Akio Koizumi, Kouji Harada, Yukiko Fujii. Comparing pesticides in human breast milk from China, Korea and Japan. In: Handbook of dietary and nutritional aspects of human breast milk: Prevention, treatment and toxicity. edited by: Sherma Zibadi, Ronald Ross Watson and Victor R. Preedy, pp. 743-758, 2013, Wageningen Academic Publishers. ISBN 978-90-8686-209-2