

1980年前後 (1979年、29.1ng/ml)であった。コンジェナー毎に見ると、C8が全年代を通じてもっとも高く、続いてC9であった (1993年を除く)。全年代を通じてC8が全PFCAsの内の半分以上を占めていた。

東北地方：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1980年代 (1981年、0.4ng/ml) が最も低く、続く1990年代では約13倍に増加していた (1992年、5.2ng/ml)。その後の2000年代 (2003年、69.9ng/ml)、2010年前後 (2007年、67.6ng/day) は大きな上昇は見られなかった。コンジェナー毎に見ると、関西と同様にC8が全年代を通じてもっとも高かったが、続いて高いのは関西とは異なりC11であった。またC8についても関西とは異なり2004年から2011年にかけて減少が見られた。

#### D. 考察

##### 1. 耐容一日摂取量との比較

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PFCAs総摂取量は1482ng/day (内PFOA; 100ng/day) であった (2011年京都の採取試料)。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1500ng/kg-体重/dayと設定されている。体重を50kgと仮定すると、今回のPFOAの分析値はTDIの0.1%であり、十分に下回る結果であった。

##### 2. 食事由来のPFCAs摂取量と・血清中濃度との関連

米国3M社の2002年のC8 PFOA製造中止以降、米国では成人血中のC8

が25%減少し、特定汚染源を持つとされる大阪市でも同様にC8血中濃度は減少が確認されている。しかしながら本研究ではそのC8について、関西地方の対象集団において2003-2004年から2011年においても継続した増加が確認された。一方東北では2004年から2011年にかけてC8の減少が見られるもののC8からC14までを合計した総PFCAs濃度では両方の地域で増加傾向である。食事時のPFCAsも2004年の宮城を除き増加傾向であった。体重50kgと仮定し、1-コンパートメントモデルで評価した場合、食品経路の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2010年代は6.2ng/ml、2000年代は2.9ng/ml、1990年代で1.8ng/ml、1980年前後で0.5ng/mlであり、東北で2010年代は2.1ng/ml、2000年代は0.7ng/ml、1990年代で1.3ng/ml、1980年代で0.4ng/mlであった実際の血清中のC8の測定値と近く、1981年の宮城を除き血清中のC8は3割から9割が食事由来であると推測できる。

#### 炭素鎖の異なる有機フッ素カルボン酸と魚類摂取と関連の不飽和脂肪酸による検討

##### A. 研究目的

有機フッ素化合物は界面活性剤、フッ素樹脂製造の添加剤として用いられてきた。残留性のほか、疫学研究で出生体重の低下が示唆されるなど懸念が示されている。米国3M社が製造を2002年から中止した後、米国では成人血中PFOS濃度が60%、PFOA濃度が25%減少したと報告された。近年ペルフルオロオクタノ酸PFOA(C8)以外の長鎖PFCA類(C9-C13)の血中での増加が認められ

た。長鎖 PFCA<sub>s</sub> の濃度を規定する因子は不明である。そのため、本研究では血清中 PFCA<sub>s</sub> と魚介類摂取の生物学的指標である n-3 系多価不飽和脂肪酸との関連を検討した。

#### B. 研究方法

2013年の京都在住の成人131名の血清試料を京都大学生体試料バンクから選択した。

#### C. 研究結果

C8、C9、C10、C11 が全ての試料で検出された。C8 より鎖長の長い PFCA<sub>s</sub> が全 PFCA<sub>s</sub> の 50%以上を占めており、以前の報告と同様の結果となった。また奇数鎖 C9、C11、C13 が偶数鎖 C10、C12 より高かった。

血清中PFCA<sub>s</sub>濃度と関連する因子について検討を行った。性別で有意な差は見られなかった。単変量解析では、年齢との相関はC8、C9、C10、C11、C12で有意になった。魚介類摂取のバイオマーカーであるエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比(EPA/AA)とC8、C9、C10、C11、C12は正の相関を示した。EPA/AAは年齢と相関していたため年齢、性別をさらに調整し、共分散分析を行ってもEPA/AA とC8、C9、C11、C12との間に有意な相関が認められた。

#### D. 考察

PFCA<sub>s</sub>、特に長鎖PFCA<sub>s</sub>は陰膳食事中で検出され、食事が主要な曝露源であると考えられる。生物濃縮性の高い長鎖PFCA<sub>s</sub>は魚類に比較的蓄積し、食事からの摂取に占める割合が高くなっている可能性がある。

結論として健康な男女血清中PFCA<sub>s</sub>濃度と魚介類摂取の生物学的指標EPA/AA比は有意な相関を示した。

### 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。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PFCA<sub>s</sub>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。

本研究では、マウスおよびヒトにおけるC6-C14 PFCA<sub>s</sub>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PFCA<sub>s</sub>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、マウスを用いて各PFCAは、IVまたは強制経口投与した。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。尿と便を代謝ケージに集めた。

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都大学生体試料バンクの保存試料から採取し

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、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を示した。PFCAs（C7-C14）の分布容積は、鎖長が分布容積の決定要因であることを示した。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PFCAs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、上記と同様の傾向が得られた。

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）。

強制経口投与ではIV投与のものと類似のPFCAsクリアランスパターンを示した。理論的吸収率はPFCAs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。

ヒトのPFCAs尿クリアランスは、マウスのものより2桁以上小さく、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PFCAs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PFCAsが再吸収され腸肝循環する際のPFCAs再吸収率を推定した。この再吸収率が他のPFCAsに適用されると仮定し、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桁以上小さかった。

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。

### D. 考察

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、主に胆汁を経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。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。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可能性が考えられた。

## マウスを用いた母乳中PFCAs分泌割合の検討

### A. 研究目的

PFOA曝露が乳児の発達に与える影響について近年多くの研究がなされてきた。その中で、乳児の曝露経路として母乳を介する経路が注目されている。しかし、母体血中から母乳への移行の動態について十分な知見がない。我々の報告では、母乳中からも炭素鎖が異なるPFCA類(C8-C13)を検出しており、異なる炭素長の有機フッ素カルボン酸の母体から母乳への移行を評価する必要がある。しかしながら、比較的先行研究が豊富なPFOA(C8)を除き、PFCAsの母乳中への移行割合は現在まで明らかにされていない。

本研究の目的は、マウスを用いて、化学物質の母乳中への移行動態を評価する手法を開発することである。

### B. 研究方法

出産14-9日後の野生型FBV/Nマウスの雌(n=4)にPFCAs(C5-C14)各3.17nmol/gを尾静脈注射投与した。24時間後に麻酔下で搾乳を行った。検体に対してイオンペア抽出、誘導体化後ガスクロマトグラフィー・質量分析法により各PFCAs濃度を測定した。

### C. 研究結果

マウス血清中PFCAsはC8をピークに短鎖(C7)もしくは長鎖(C9-C13)ほど低い濃度になった(nmolg/ml-serum; C7:1.43, C8:15.56, C9:13.71, C10:3.82, C11:3.47, C12:1.22, C13:

0.68)。母乳中PFCAsも同様の傾向を示した(nmolg/ml-milk; C7:2.16, C8:5.58, C9:4.73, C10:0.79, C11:0.66, C12:0.39 C13:0.30)。母乳中へのPFCAs分泌割合(母乳/血清)はC7が1.56最も高く、C8からC13までは0.22から0.54の幅に収まった。

### D. 考察

投与24時間後のマウスの血清中と母乳中のPFCAsの関係(母乳中PFCAs/血清中PFCAs)はC7とC8-C13と両者の間で大きく異なり、短鎖PFCAs(C7)と中長鎖PFCAs(C8-C13)の間には血中からの分泌において大きな差があることが確認された。

## 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(図1、2)。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、また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

京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会より、E25「POPs のリスク評価に向けてのヒト曝露長期モニタリングのための試料バンク創設に関する研究」の研究計画の承認を得て、本研究は実施された。

試料収集にあたり、採血器具の違いによるコンタミネーションを極力抑え、均一な状態を確保するため、血液採取については同一の採血針、抗凝固剤（エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩）入り採血管を使用し、同一規格の凍結保存チューブに分取した。母乳試料はアセトン洗浄したポリプロピレン製チューブを京都大学より送付し、各施設で用いている採乳容器から移す、もしくは直接採乳した。

採取された血液はエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩により抗凝固処理された。血液は全血 3 mL を分取した後、遠心分離器により 3000 rpm で 10 分間遠心し、血漿成分を分離し、おおよそ 3 mL を分取した。

試料の提供とともに質問紙の回答をお願いし、年齢、転居歴、生活習慣についての情報を得た。

### 血液試料

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。京都府ではこれまでに 1993 年に血液試料、1996 年から 1997 年に血清試料および陰膳食餌試料が、近年では 2003 年から 2011 年にかけて血清試料および食餌試料に加えて、母乳試料も収集されている。以上の点から今年度も採取対象地域とした。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、協力を前向きな参加者

に、対面での口頭説明を加え、同意書に書面にて同意を頂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

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。

また母乳哺育を推進する日本ラクテーションコンサルタント協会の地方講習会において、母乳を用いた研究の成果と母乳の安全性について講演を行い、研究の意義について理解と協力をお願いした。

### 食事試料

食事検体は成人住民が市場、小売店、自家栽培野菜を利用して一日3食の食事献立とする統一的方法を用い、採取法は陰膳法でおこなった。

また福島県相双地方3地域において陰膳法で一日食の試料を収集した。

調査は、2012年8月と11-12月、2013年8月と11月に行った。各食事検体は献立票に料理名を記録し、食物・食材毎に仕分けしたものを電子天秤で秤量し、重量を記録した。秤量後、一日分の全量を大型ホモキサーで粉碎・ホモジナイズ処理を行った。各検体は凍結乾燥を行い、500mL 容ポリビンに移して常温で、試料バンクに収納した。

### 海外流通食品の収集

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。

### 他機関への試料の提供

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。

### バンクの利用の促進

2014 年 5 月 15 日に京都大学で開催された第 23 回日本環境化学会討論会において、京都大学生体試料バンク：現在までの成果と現状および将来についてのフォーラムを行った。

## C. 研究結果

### 食事検体の収集

陰膳法では福島県で 429 食日分の検体を試料バンクに収納、登録した。

### 血液試料の収集

平成 24 年度を通じて、宇治市において血清、全血試料各 182 検体を収集した。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。

### 母乳試料の収集

平成 24 年度を通じて、国内 3 地域において母乳試料 171 検体を収集した。平成 25 年度を通じて、国内 2 地域において母乳試料 25 検体を収集した。

### 尿試料の収集

平成 26 年度を通じて、京都市、宇治

市において尿試料 294 検体を収集した。

### 海外流通食品の収集

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。

### 他機関への試料の提供

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）、食事からの臭素系難燃剤の摂取を評価するため、血清試料 120 検体（2007 年～2010 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）は分析を完了している。

食事からの塩素系農薬の摂取を評価するため陰膳食事試料 55 検体（2011 年）を大阪府立公衆衛生研究所に提供した。

### バンクの利用の促進

フォーラムで紹介し、利用の問い合わせが 3 件あり、1 件は提供を実施し、他の問い合わせについては詳細について検討を行っている。

## D. 考察

国内での血液、母乳、食事の各検体の採取は 2003 年度の試料バンク創設からほぼ同一方法で行われた。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。また中国で脂溶性物質を含むと考えられる個別品目について採取した。

血液試料、母乳試料は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食事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評価でき、有益な情報をもたらすことが期待される。

尿試料は生物学的モニタリングにより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。

以上のように検体の収集に当たってはこれまで生体試料バンクに収集された試料を考え、それに相応する機関、個人に協力をお願いしたことで、収集された食事、血液、母乳の各試料のほとんどが目標通りに実施できたことが確かめられた。また、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。

## 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。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されている。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的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。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に含む下水処理場の排水も採取した。

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。

### 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。

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。

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。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。

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。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の順で多かった。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。

#### 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、下水処理場を通じた地域からの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、共通の排出源が存在し、一部処理場には別の排出源が影響していることが強く示唆された。

#### パーソナルケア製品（化粧品・日焼け止）とその原料中のPFCAsの検出

##### A. 研究目的

有機フッ素化合物ペルフルオロオクタン酸（PFOA）環境汚染は、近年詳細な研究がなされ、世界的な規模での汚染の広がり・経年動向が明らかにされてきた。

一方、ポリフルオロリン酸エステル（polyfluoroalkyl phosphate esters; PAPs）は、化粧品・日焼け止・油耐性ある食品包装紙等に近年広く使用されている化学物質であるが、PFCAsへの分解がラットを用いた代謝実験にて確認され、同様の代謝経路を持つヒトでもPFCAsに代謝されるため化粧品はヒトへの曝露源の一つである可能性が指摘されている。

本研究では、PAPsを中心に有機フッ素化合物を含む消費者段階のパーソナルケア製品（化粧品・日焼け止）

と PAPs を使用した化粧品原料の PFCAs (鎖長6から14まで) の濃度を測定した。

#### B. 研究方法

2007-2012年に日本で販売されている化粧品15サンプル、日焼け止め9サンプルを入手した。化粧品原料として PAPs で表面加工 (総重量の5%) がされているマイカとタルクを入手した。試料は、臭化ベンジルアセトンで誘導体化の後、Agilent社ガスクロマトグラフィー質量分析機で分析した。

#### C. 結果

本研究では、消費者段階のパーソナルケア製品中の PFCAs の検出に成功した。リカバリーは 77-81%であった。化粧品 15 製品中 13、日焼け止め 9 製品中 8 で PFCAs が検出された。PAPs の表示のある製品からは全て PFCAs が検出された。総 PFCAs (炭素鎖 6-14) の濃度は化粧品で最大 5.9  $\mu\text{g/g}$ 、日焼け止めで最大 19  $\mu\text{g/g}$  であった。

化粧品原料の PAPs 表面加工マイカは 35.0  $\mu\text{g/g}$ 、タルクは 2.5  $\mu\text{g/g}$  と高濃度の PFCAs をそれぞれ含んでいた。

#### D. 考察

これまでに報告されていた consumer products に含まれる PFCAs のレベルを大きく上回っており、この高濃度の PFCAs が含まれたパーソナルケア製品は人への直接曝露の原因、もしくはハウスダストや下水の汚染原因となる可能性がある。PFCAs が PAPs を含んだ化粧品原料中にも高濃度見られたことから、工業用 PAPs が PFCAs のソースであると推測される。

### 大気輸送モデルを用いた短鎖塩素化パラフィン汚染源の推定

#### A. 研究目的

短鎖塩素化パラフィン (SCCPs) は水域、土壌、大気へ排出され、食を汚染する。SCCPs による食の汚染状況の実態を把握するためには、汚染源に関する知見が必要となるが、ほとんど明らかになっていないのが実情である。

2010年秋に京都市左京区の京都大学医学部構内において予備的に大気サンプリングを行い分析したところ、SCCPs の大気中濃度はおよそ 3  $\text{ng m}^{-3}$  という値を記録した。現在も国内に排出源が残っているか、あるいは国外から流入していることが可能性として考えられる。

本研究では、経済統計などを基に推定した、日本、韓国、中国における SCCPs の大気への排出の強度と分布を大気輸送モデルに入力して大気中濃度を計算した。さらに、日本 (関西地方 4 地点)、韓国 1 地点、中国 2 地点において実施した大気モニタリングにより得られた大気中濃度の実測値とシミュレーションによる計算値を比較することにより、SCCPs の排出源に関する検討を行った。

#### B. 方法

日本においては、まず金属加工工程からの SCCPs の排出量を見積もった。塩素化パラフィン (CPs) の国内生産量や金属加工油剤における SCCPs の国内使用量の統計などから推定した。排出量の分布については、2010年度の金属加工製品出荷高に基づいて推定した。中国では60万トンの CPs 年間生産量のすべてが SCCPs であると仮定し、排出係数を4%とした。排出の国内分布については、行政区ごとのプラ

スチック生産量および人口密度で重みづけして分配した。

大気輸送シミュレーションには気象場の予報と大気中物質濃度計算を同時に行うWRF/Chemを用いた。

日本、韓国、中国で大気サンプリングを行っており、それによる大気中濃度の測定値も比較に用いた。

### C. 結果と考察

夏季においては関西地方における大気中短鎖塩素化パラフィンはほとんどが中国から流入したものであることが示され、中国における環境への排出とそれに伴う食の汚染を強く示唆する結果となった。一方、冬季においては中国からの影響は少なく、日本国内に卓越的な汚染源が存在することが示唆された。

### D. 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、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。

## 総合研究報告書

### D. 結論

本研究の目的である食事中試料の汚染化学物質の分析手法の検討、汚染が懸念される物質への対応・モニタリング、系統的持続的な試料の収集について、当初の予定の通りに実施できた。

### E. 健康危険情報 なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Fujii, Y.; Sakurada, T.; Harada, K. H.; Koizumi, A.; Kimura, O.; Endo, T.; Haraguchi, K. Long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cods from coastal areas in northern Japan: A major source of human dietary exposure. *Environ Pollut* 2015, 199, 35-41.
- (2) Zhao, C.; Fujii, Y.; Yan, J.; Harada, K. H.; Koizumi, A. Pentafluorobenzyl esterification of haloacetic acids in tap water for simple and sensitive analysis by gas chromatography/mass spectrometry with negative chemical ionization. *Chemosphere* 2015, 119C, 711-718.
- (3) Fujii, Y.; Niisoe, T.; Harada, K. H.; Uemoto, S.; Ogura, Y.; Takenaka, K.; Koizumi, A. Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylates with different carbon chain lengths in mice and humans. *J Occup Health* 2015, 57, 1-12.
- (4) Yan, J.; Inoue, K.; Asakawa, A.; Harada, K. H.; Watanabe, T.; Hachiya, N.; Koizumi, A. Methylmercury monitoring study in Karakuwacho peninsula area in Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2014, 93, 36-41.
- (5) 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, 311-314.
- (6) Harada, K. H.; 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, E914-923.
- (7) Fujii, Y.; Nishimura, E.; Kato, Y.; Harada, K. H.; 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, 63, 19-25.
- (8) Fujii, Y.; Harada, K. H.; 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, 185, 228-233.
- (9) Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) in personal care products and compounding agents. *Chemosphere* 2013;93:538-44.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) Liu, W.; Tanabe, M.; Harada, K. H.; Koizumi, A. Levels of urinary isoflavones and lignan polyphenols in Japanese women. *Environ Health Prev Med* 2013, 18, 394-400.
- (18) Liu, W.; Takahashi, S.; Sakuramachi, Y.; Harada, K. H.; Koizumi, A. Polyfluorinated telomers in indoor air of Japanese houses. *Chemosphere* 2013, 90, 1672-1677.
- (19) Harada, K. H.; Fujii, Y.; Adachi, A.; Tsukidate, A.; Asai, F.; Koizumi, A. Dietary Intake of Radiocesium in Adult Residents in Fukushima Prefecture and Neighboring Regions after the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: 24-h Food-Duplicate Survey in December 2011. *Environ Sci Technol* 2013, 47, 2520-2526.
- (20) Matsubara, F.; Haraguchi, K.; Harada, K.; Koizumi, A. Screening for antibodies to human T-cell leukemia virus type I in Japanese breast milk. *Biol Pharm Bull* 2012, 35, 773-776.
- (21) Koizumi, A.; Harada, K. H.; Niisoe, T.; Adachi, A.; Fujii, Y.; Hitomi, T.; Kobayashi, H.; Wada, Y.; Watanabe, T.; Ishikawa, H. Preliminary assessment of ecological exposure of adult residents in Fukushima Prefecture to radioactive cesium through ingestion and inhalation. *Environ Health Prev Med* 2012, 17, 292-298.
- (22) Fujii, Y.; Harada, K. H.; Koizumi, A. Analysis of perfluoroalkyl carboxylic acids in composite dietary samples by gas chromatography/mass spectrometry with electron capture negative ionization. *Environ Sci Technol* 2012, 46, 11235-11242.
- (23) Fujii, Y.; Ito, Y.; Harada, K. H.; Hitomi, T.; Koizumi, A.; Haraguchi, K. Comparative survey of levels of chlorinated cyclodiene pesticides in breast milk from some cities of China, Korea and Japan. *Chemosphere* 2012, 89, 452-457.
- (24) 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, 269-274.
- (25) Fujii, Y.; Yan, J.; Harada, K. H.; Hitomi, T.; Yang, H.; Wang, P.; Koizumi, A. Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 2012, 86, 315-321.
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, 2013, Wageningen Academic Publishers. ISBN 978-90-8686-209-2

### 3. 学会発表

- (ア) 藤井由希子、原田浩二、小泉昭夫. 食事中ペルフルオロアルキルカルボン酸 (PFCA) の GC/ECNI/MS 高感度分析. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (イ) 藤井由希子、原田浩二、小泉昭夫. 化粧品・日焼け止めとその原料化成品中のペルフルオロアルキルカルボン酸(PFCA)の検出. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (ウ) 新添多聞、原田浩二、人見敏明、劉万洋、巖俊霞、藤井由希子、石川裕彦、小泉昭夫. 大気中短鎖塩素化パラフィンの排出源の推定. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (エ) 新添多聞、原田浩二、人見敏明、藤井由希子、石川裕彦、小泉昭夫. 福島県川内村における環境中放射線. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (オ) 原田浩二、今中美栄、桑守豊美、尼子克己、藤井由希子、要石真利、新添多聞、小泉昭夫. 福島県相双地方3地域における陰膳法を用いた放射性セシウム摂取量調査. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (カ) 原田浩二、新添多聞、小泉昭夫. 福島県相双地方3地域における放射性セシウムの経気道曝露の評価. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (キ) 小泉昭夫、原田浩二、新添多聞. 福島県の帰村村民の被ばく線量のモニタリングによる推定. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (ク) 要石真利、今中美栄、坂本裕子、上山恵子、尼子克己、藤井由希子、桑守豊美、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村における陰膳法を用いた食品摂取量調査. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (ケ) 趙山、Shanika Nanayakkara、STMLD Senevirathna、巖俊霞、藤井由希子、小林果、劉万洋、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫. 京都府宇治市における腎機能検査:横断的研究. 第83回 日本衛生学会学術総会、2013年3月25日.
- (コ) 新添多聞、小泉昭夫、原田浩二、人見敏明、劉万洋、巖俊霞、藤井由希子、石川裕彦. 大気中短鎖塩素化パラフィンの排出源の推定. 第52回 近畿産業衛生学会、2012年11月17日.
- (サ) 原田浩二、藤井由希子、小泉昭夫. GC-ECNI-MSによる食事試料中ペルフルオロカルボン酸の分析. 第21回 日本環境化学会討論会、2012年7月11日.
- (シ) 尼子克己、今中美栄、坂本裕子、上山恵子、藤井由希子、西田梨那、原田由紀、江間麻美、小笠原晶子、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村民の食品による内部被ばくと栄養摂取状況. 第67回 日本栄養・食糧学会大会、2013年5月24日.
- (ス) 高菅卓三、苗田千尋、原田浩二、

- 小泉昭夫. 短鎖塩素化パラフィンのトピックと環境化学的問題点(日本・韓国・中国における調査結果). 第22回 日本環境化学会討論会, 2013年7月31日.
- (七) 苗田千尋、原田浩二、高菅卓三、小泉昭夫. 短鎖塩素化パラフィンの日本・韓国・中国の食品・母乳における調査結果. 第22回 日本環境化学会討論会, 2013年7月31日.
- (ソ) 要石真利、大原栄二、尼子克己、今中美栄、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村住民の24時間陰膳調査(第1報)ー食品群別分類とセシウム含有量についてー. 第60回 日本栄養改善学会学術総会, 2013年9月12日.
- (タ) 上山恵子、坂本裕子、久木久美子、松岡幸代、今中美栄、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村住民の24時間陰膳調査(第2報)ー栄養摂取状況についてー. 第60回 日本栄養改善学会学術総会, 2013年9月12日.
- (チ) 山本佳奈子、井上登紀子、大畑仁美、今中美栄、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村住民の食環境に関する調査結果. 第60回 日本栄養改善学会学術総会, 2013年9月12日.
- (ツ) :現在までの成果と現状および将来. 第23回 日本環境化学会討論会, 2014年5月14-16日 京都大学.
- (テ) 原田浩二、藤井由希子、趙山、大島匡世、大澤めぐみ、巖俊霞、藤原登司一、新添多聞、小林果、人見敏明、小泉昭夫、ヒト血清中ペルフルオロアルキルカルボン酸とn-3系不飽和脂肪酸との関連. 第23回 日本環境化学会討論会, 2014年5月14-16日 京都大学.
- (ト) 原田浩二、今中美栄、桑守豊美、尼子克己、藤井由希子、藤原登司一、新添多聞、人見敏明、小泉昭夫. 福島県相双地方3地域における放射性セシウムの経口、経気摂取量調査. 第84回 日本衛生学会総会, 2014年5月25-27日.岡山コンベンションセンター.
- (ナ) 趙山、原田浩二、藤井由希子、巖俊霞、人見敏明、小泉昭夫. フルオロベンジル誘導体化による水道水中ハロ酢酸類の簡便・高感度GC-NCI-MS分析法. 第84回 日本衛生学会総会, 2014年5月25-27日.岡山コンベンションセンター.
- (ニ) 藤井由希子、小林果、新添多聞、原田浩二、人見敏明、小泉昭夫. 関西の血清中ペルフルオロアルキルカルボン酸(PFCAs)の経年変化(1980-2010年代). 第84回 日本衛生学会総会, 2014年5月25-27日.岡山コンベンションセンター.
- (ヌ) 今中美栄、坂本裕子、尼子克己、上山恵子、久木久美子、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村支援における食事調査結果から～帰村宣言より2年間の栄養評価と推移～. 第61回 日本栄養改善学会学術総会, 2014年9月20-22日.
- (ネ) 要石真利、藤原登司一、大原栄二、今中美栄、原田浩二、小泉昭夫. 福島県相馬市玉野地区および南相馬市原町区における原発事故後の栄養摂取状況. 第61回 日本栄養改善学会学術総会, 2014年9月20-22日.
- (ノ) 山本佳奈子、井上登紀子、大畑仁美、今中美栄、原田浩二、小泉昭夫. 福島県川内村帰村住民の食環境に関する質問紙調査結果(第2報). 第61回 日本栄養改善学会学術総会, 2014年9月20-22日.
- (ハ) Toyomi Kuwamori, Yoko Miyaji, Masanori Kuwamori, Kouji

Harada, Akio Koizumi.  
Investigating The Effect Of Food  
Preparation On Reducing  
Radioactive Cesium-137  
Concentrations Of Foods In  
Fukushima. The 6th Asian  
Congress of Dietetics. 2014年  
8月21-24日, Taipei.

(ヒ) 武蔵正明、廣野留都、伊永隆史、  
原田浩二、小泉昭夫、ヒト血清中ア  
ミノ酸の窒素安定同位体組成と魚  
介類食習慣の関係について. 第6回  
日本安定同位体・生体ガス医学応用  
学会大会. 2014年10月31-11月1日,  
東邦大学.

(フ) 原田浩二、新添多聞、田中恵子、  
坂本裕子、今中美栄、大島匡世、草  
川浩一、奥田裕子、小林果、小泉昭  
夫、ヒトにおけるネオニコチノイド  
農薬の体内動態の検討. 第85回  
日本衛生学会総会、2015年3月  
26-28日.

(ヘ) 上山純、原田浩二、杉浦友香、大  
坂彩、小泉昭夫、上島通浩、日本人  
における尿中殺虫剤曝露指標濃度

の過去20年間の経年推移. 第85回  
日本衛生学会総会、2015年3月  
26-28日.

(ホ) 新添多聞、原田浩二、藤井由希子、  
Senevirathna Lalantha、人見敏明、  
小林果、巖俊霞、大島匡世、大澤め  
ぐみ、小泉昭夫、淀川流域からの有  
機フッ素カルボン酸排出量の推定.  
第85回 日本衛生学会総会、2015  
年3月26-28日.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を  
含む)

1. 特許の取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

# 資料〔I〕 古典的残留性有機汚染物質 の評価

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）  
総合研究報告書 資料1

汚染が懸念される物質のモニタリング

(1) 全国5地域における食事からのPOPs関連物質の摂取量

研究分担者 原口 浩一 第一薬科大学薬学部・教授  
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

研究要旨

日本人の食事に汚染が懸念される POPs 関連化合物のうち、ジコホール、エンドスルファンおよびハロゲン化ビピロール類の汚染実態調査を行った。試料は京都大学ヒト生体試料バンクに保存されている陰膳方式の食事試料を用いた。全国5地域（北海道、宮城、岐阜、京都、山口）の食事ホモジネート 50 検体について、従来のクリーンアップ法で処理した後、GC/MS/負イオン化学イオン化法で定量した。ジコホールは 50 検体中 41 検体から検出され、平均摂取量は 3.7 ng/day と推定され、5 検体で DDE 量を上回った。エンドスルファンはすべての食事から検出され、 $\alpha$  型および  $\beta$  型の平均摂取量はそれぞれ 33 および 24 ng/day でクロルデン類の摂取量と同じまたはそれ以上であった。地域による摂取量の有意差はみられなかった。摂取量の変動は食事内容によると考えられる。ジコホールおよびエンドスルファンを最大に摂取した例でも、暫定許容量(2  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  = ジコホール, 6  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  = エンドスルファン) をかなり下回っていることから、これらの摂取による健康影響はないと考えられる。一方、ハロゲン化ビピロール類のうち、七塩素化メチルビピロール (Cl7-MBP) が 41 検体から、四臭素化二塩素化ジメチルビピロール (Br4Cl2-DBP) が 31 検体から検出され、平均摂取量はそれぞれ 8.6 および 1.9 ng/day であった。2つのビピロール成分の濃度に相関性は見られないため、Cl7-MBP と Br4Cl2-DBP は異なる発生源に由来すると考えられる。

A. 研究目的

食品への汚染が懸念される POPs 関連化合物として、最近我々は日本人の母乳から新規にジコホールおよびエンドスルファンを検出した (Fujii et al., 2011; 2012a)。このような残留農薬は内分泌かく乱作用や CYP1A 酵素誘導

作用を有することが知られている (Weber et al., 2010; Briz et al., 2011; Hoekstra et al., 2006; Chan et al., 2009)。

ジコホールは DDT の製造過程で合成され、日本では 1994 まで農薬として使用されていた。日本、中国、韓国の母乳中のジコホール濃度は比較的中國で高く、日本人の母乳中には DDT 類

の1/100レベルで残留していた (Fujii et al., 2011)。しかし、食事中的ジコホールレベルとその摂取量についての報告は見当たらない。エンドスルファンは殺虫剤や木材の防腐剤として使用されていたが、2010年に農薬登録が失効した。日本、中国、韓国の食物中にエンドスルファンが汚染物質として検出され (Desalegn et al., 2010)、日本人の母乳からも検出された (Fujii et al., 2011a)。しかし、日本人の食事中的エンドスルファンと他のPOPsとを比較したデータは得られていない。一方、天然由来のハロゲン化ビピロールはビピロール骨格に塩素または臭素が置換した脂溶性成分で、日本近海の哺乳動物や海洋生物に蓄積している (Haraguchi et al., 2006; 2009)。我々は、昨年度、日本人の母乳中にビピロール類が残留することを報告した (Fujii et al., 2012b)。しかし、日本人のハロゲン化ビピロールの食事からの摂取量に関する知見は得られていない。

本研究の目的は、ヒトへの汚染が懸念されるジコホール、エンドスルファンおよびハロゲン化ビピロールの食事における実態調査を行い、暫定許容摂取量とどの程度の差があるのか、またそれらの一日摂取量に地域差があるのかを調査することである。そこで京都大学ヒト試料バンクに保管されている試料のうち、北海道、宮城、岐阜、京都および山口の地域から陰膳方式で収集した食事を調査対象とし、古典的POPs摂取量との比較を行った。

## B. 研究方法

### 1) サンプル収集

食事試料は北海道 (2010年)、宮城 (2005年)、岐阜 (2010年)、京都 (2004年) および山口 (2005年) の試料を用

いた (Koizumi et al., 2009) (Table 1)。陰膳方式により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 (各地域10名) から提供された試料をそれぞれ専用ミキサーで混ぜ均一化して調製し、100g前後の小さなボトルに分け、冷凍保存した。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。

### 2) 化学物質

ジコホールおよびエンドスルファンの標準液はAccuStandard社より購入した。POPs類の標準液はPesticide mix 1111および1037 (関東化学社製) を用いた。ハロゲン化ビピロール類 ( $\text{Cl}_7$ -MBPおよび $\text{Br}_4\text{Cl}_2$ -DBP) は当研究室で合成したものを用いた (Wu et al., 2002; Gribble et al., 1999)。内標準として用いた  $\alpha$ - [ $^{13}\text{C}$ ]endosulfan 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°Cで3時間乾燥させて用いた。

### 3) 精製法

食事ホモジネート中の対象となる汚染物質の分析は、(1) 脂肪抽出、(2) ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC)、(3) シリカゲルカラムによる精製、(4) GC/MS (ECNIモード) による定量の手順で行った (Fig. 1)。

試料10gに0.1% ギ酸 (5 mL)、エタノール: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( $\alpha$ - [ $^{13}\text{C}$ ]endosulfan, 1.0 ng/mL)を加えて、ホモジナイズし、遠心分離により上層を分離した。2回繰り返し抽出した液を濃縮し脂肪含量を測定した。抽出物をジクロロメタン(DCM)で溶解し、Bio-Beads S-X3 カラム (バイオラッド社製) に付した。移動相として DCM : n-ヘキサン(1:1 v/v)、流速 4 mL/minで、最初の64-mL溶出で脂質を除去し、その後の46-mLを回収した。回収した溶出成分をシリカゲルカラム(0.2 g, 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200  $\mu\text{L}$  にまで濃縮し、シリンジスパイクとして4'-methoxy-BDE121 (2ng) を加え、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および定量限界値(LOQ)を示す。化学成分の定量は内標準法による検量線を用いた。

#### 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 2 に記載分について1-100 ng/mL) の食事ホモジネートへの添加回収率は70-91%、相対標準偏差は <15% であった(n=5)。LOQはシグナル/ノイズ比=10 で算出すると、各成分とも0.1 ~1.0 ng/mLの範囲にあった (Table 2)。分析値がLOQ以下である場合、LOQの1/2の値を計算に用いた。検量線は各物質とも0.1 ~ 50.0

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 (SRM 1954, Organic Contaminants in Non-Fortified Human Milk, NIST) を用いて、4,4'-DDE, HCB, trans-nonachlor について分析した結果、定量値は認証値と15%以内で一致した。

### C. 研究結果

#### 1) 食事中的ジコホールおよびエンドスルファンの摂取量

全国5地域の食事から、DDTs, HCHs, CHLs および HCB のほかに、ジコホール、エンドスルファン、ハロゲン化ビピロール類を検出した。その1日摂取量を Table 3 に示す。また各成分の地域ごとのプロファイルを図. 2 に示す。摂取量の平均値をみると、ジコホールは 3.7ng/day と推定され、これは DDTs の摂取量(77ng/day)の約5%に相当した。50 検体中5 検体でジコホールが DDT 類の摂取量を上回った。ジコホールは宮城および山口で高い汚染傾向にあったが、統計的有意差は得られなかった。エンドスルファンの摂取量は  $\alpha$  型、 $\beta$  型がそれぞれ 33 および 24 ng/day と推定され、クロルデン類の摂取量 (18 ng/day) を上回った。エンドスルファンの汚染に地域ごとの有意差はなかった。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)の推定一日摂取量 (EDI, ng/kg  $\cdot$  bw/day)を求めるとジコホールおよびエンドスルファンの EDI はそれぞれ平均 0.074 および 1.14 ng/kg bw/day となり FAO/WHO による暫定耐容摂取量 (PTDI, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day for dicofol) (JMPR, 1992) および許容摂取量 (ADI, 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day for endosulfans) (Lu, 1995) の 0.0037% および 0.018% に相当した。

## 2) 食事中的ハロゲン化ビピロールの汚染実態

食事ホモジネート中にハロゲン化ビピロール類 2 種(Cl<sub>7</sub>-MBP および Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP)を検出した (Table 3)。Cl<sub>7</sub>-MBP は 50 検体中 40 検体から検出され、その平均摂取量は 8.65 ng/day、最大摂取量は 101ng/day (京都) と推定された。Cl<sub>7</sub>-MBP は京都の試料で高く、岐阜の試料で低い傾向が見られたが、地域による統計的有意差はなかった。一方、Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP は 50 検体中 31 検体で検出され、平均摂取量は 1.9 ng/day、最大摂取量は 16 ng/g (北海道) であった。Cl<sub>7</sub>-MBP と Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP の摂取量に相関性はみられなかった。

## D. 考察

### 1) ジコホールおよびエンドスルファンの摂取量

これまでに、我々は日本、中国、韓国の母乳中にジコホールを検出し、日本人の母乳には DDT の 1/100 レベルでジコホールが残留することを報告した (Fujii et al., 2011)。今回、全国 5 地域の食事を調査した結果、ジコホールが約 80% の頻度で検出された。この結果は母乳に残留するジコホールが食事由来である可能性を示唆している。食事中的ジコホールの DDT 類に対する比率は 4.8% で、母乳中の比率より高く、5 検体でジコホールが DDT 類より高濃度であった。このことはジコホールが DDT とは異なる発生源から食事に混入していることを示している。一方、エンドスルファンの食事摂取量について最近の調査では、日本の食事では経時的に変化がなく、食品中には α 型と β 型が約 1:1 で存在すると報告されて

いる (Desalegn et al., 2011)。今回の調査では β 型の比率が低く、この比率に地域差は見られなかった。β 型は環境または生体中で α 型に変換されやすいことが指摘されており (Weber et al., 2010)、今後この比率に注目してモニタリングすると汚染の動向がわかるかもしれない。ジコホールおよびエンドスルファンの大人の推定一日摂取量 (EDI) を暫定許容値 (2 μg/kg bw/day for dicofol, 6 μg/kg bw/day for endosulfan) と比べると、最大に摂取した食事例からみても現在の汚染レベルでは摂取による健康リスクは少ないと思われる。

### 2) ハロゲン化ビピロール類の食事汚染

我々はすでにハロゲン化ビピロール類が日本人の母乳中に残留していることを報告している (Fujii et al., 2012b)。今回、食事から 2 種のビピロール類を検出したことから、日本人の母乳に残留するビピロール類は食事由来である可能性を示唆した。Cl<sub>7</sub>-MBP は食事の約 80% から Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP は 90% から検出されるため、広範囲の食事に分布しているものとみられる。しかし、2 つの成分は相関性が低いいため、異なる発生源に由来すると考えられる。Cl<sub>7</sub>-MBP は南太平洋海域の魚類に高濃度に分布する。一方、Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP は日本近海の海洋生物に蓄積し、沖縄以南の海域の魚介類には検出されない。よってどの地域の海産物を摂取するかにより両成分の摂取量は異なると思われる。Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP は生体影響 (CYP1A 誘導能) が報告されている (Tittlemier et al., 2003) ので、今後もこの動向を注視する必要がある。