

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

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・教授

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24年度においては、食事中試料の新規汚染化学物質の分析手法の検討、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、汚染同定のための環境生態系モデリング手法の検討、摂取した汚染物質の体内動態モデリングおよび試料のバンキングについて理解を得るための医療従事者・市民フォーラムの諸活動を行った。

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。

平成26年度においては、近年使用が増加しているネオニコチノイド農薬を含む汚染が懸念される物質の継続的モニタリング、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、および試料のバンキングについて理解を得るためのフォーラムの諸活動を行った。

以上のように当初の目的を達成した。

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・特定研究員
研究協力者 藤井 由希子
第一薬科大学薬学部・助教
研究協力者 新添 多聞
京都大学大学院医学研究科・特定研究員

全国5地域における食事からのPOPs 関連物質の摂取量

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。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。また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。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比較として天然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。

B．研究方法

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。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。

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。

C．研究結果

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。

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 α 型、 β 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・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 μ g/kg bw/day for dicofol)および許容摂取量(ADI, 6 μ g/kg bw/day for endosulfans)の0.0037%および0.018%に相当した。

食事ホモジネート中にハロゲン化ビピロール類 2 種(Cl₇-MBP および Br₄Cl₂-DBP)を検出した。Cl₇-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。Cl₇-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、Br₄Cl₂-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。Cl₇-MBPとBr₄Cl₂-DBPの摂取量に相関性はみられなかった。

D . 考察

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。

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, 6μg/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。

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。Cl₇-MBPは食事の約 80%からBr₄Cl₂-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ため、異なる発生源に由来すると考えられる。Cl₇-MBPは南太平洋海域の魚類に高濃度に分布する。一方、Br₄Cl₂-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。

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

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¹³C₁₂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。

ネオニコチノイド農薬摂取量を尿試 料により評価する生物学的モニタリ ングの手法の開発

A . 研究目的

ネオニコチノイド系農薬は、稲、果
樹、野菜などに幅広く使用されており、
主要な害虫、特にカメムシに優れた防
除効果を持ち、ヒトや水生生物に対す
る毒性が弱いことから多くの都道府
県で使用されている。食品安全委員会
農薬評価書では日本人の平均推定摂
取量はイミダクロプリド307μg/人/日、
クロチアニジン206μg/人/日、チアメト
キサム265μg/人/日、ジノテフラン
713μg/人/日とされている。しかし、実
測による評価が喫緊の課題である。ま
た個人の曝露量を測定するための簡
便なバイオマーカーを同定し、生物モ
ニタリングを確立することが必要で
ある。

これら4種類のネオニコチノイド農
薬について、摂取による負荷前後の24
時間尿を採取し、負荷量に対応して増
加する尿中代謝産物を見出し、その物
質についてバイオリジカルモニタリ
ングの指標となり得るかどうかを検
討した。

京都府下健康な男女373名の随時尿
試料の採取を行った。モニタリング指
標となる産物の尿中濃度から、373名
の4種類のネオニコチノイド系農薬の
一日摂取量の推定を行った。以上をも
って食品安全委員会の報告された推
定値と実測値との比較を行った。

B . 研究方法

・測定試料

採尿容器を調査対象者に配布し、調査開始後24時間までの尿を採取した。ネオニコチノイド系農薬のうち、安定同位体である重水素化されたものがある、アセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジン、ジノテフランについては、ベースラインを考慮しなくてよいため、摂取量を $2\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 程度と $5\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 程度に分けることで、用量反応関係を評価した。負荷後の24時間尿を採取した。尿中ネオニコチノイドを分析し、24時間での排泄量を計算した。曝露前をコントロールとした。

随時尿は1回を採尿容器に取った。尿中クレアチニン、尿中ネオニコチノイドを分析し、クレアチニン濃度で補正したネオニコチノイド濃度を計算した。

性別・年齢・身長・体重・BMI・職業・既往歴は採尿容器を配布する前に聞き取りを行った。

食事記録は、24時間尿群は採尿開始後48時間後まで記録し、尿試料とともに回収した。随時尿群は、採尿容器を配布する前に採尿前24時間までの内容を聞き取った。

尿中クレアチニンは臨床検査機関で測定した。

尿中ネオニコチノイド代謝産物はLC-MS/MSで測定した。

・実験計画と試験集団

重水素標識ネオニコチノイド(クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリドおよびアセタミプリド)を健康成人9名に $5\mu\text{g}$ の単回経口摂取し、24時間蓄尿を、摂取後の連続した4日間に亘り集めた。非重水素標識ネオニコチノイド($2\mu\text{g}$ の単回経口投与)を使用して、健康成人12人でモデルを検証するために負荷試験を実施した。24時間蓄尿を摂取前後の日に回収し

た後、随時尿試料を摂取後168時間まで24時間毎に採取した。

健康な男女373名の随時尿試料(2009年から2014年)を、宇治市、京都市で収集し、また京都大学生体試料バンクに保存されている試料を使用した。年齢、喫煙習慣、家庭での農薬使用量、前日の野菜の消費量を、自記式質問紙を用いて記録した。

尿試料は、京都大学生体試料バンクで分析まで-30℃で保管した。

書面によるインフォームドコンセントを、すべての被験者から研究への参加前に得た。研究計画書は京都大学医の倫理委員会によって審査、承認された(E25およびE2166)。

C. 研究結果

・体内動態パラメータと摂取量推定

標識化ネオニコチノイド $5\mu\text{g}$ 瞬時投与後96時間で観察された尿中排泄を動態モデルに当てはめてパラメータを得た。 $2\mu\text{g}$ 瞬時投与前後24時間で観察された尿中排泄をモデル化されたものと比較し、有意な相関が見られた。

・健康な男女での尿中排出量と推定摂取量

クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアメトキサム、デスメチルアセタミプリドは半分以上の試料で検出された。平均排出量としてはジノテフランが $3.29\mu\text{g}/\text{day}$ 、デスメチルアセタミプリドが $1.14\mu\text{g}/\text{day}$ 、クロチアニジンが $0.51\mu\text{g}/\text{day}$ となり、ついでイミダクロプリドが $0.07\mu\text{g}/\text{day}$ であった。分布としては正規分布に従わず、大きく裾を引いた形となった。

これを摂取量に換算するとジノテフランが $3.66\mu\text{g}/\text{day}$ 、アセタミプリドが $1.94\mu\text{g}/\text{day}$ 、クロチアニジンが 0.86

µg/dayとなり、ついでイミダクロプリドが0.53 µg/dayであった。本研究の対象者でもっとも高いのはジノテフランで64.5µgであった。これは農薬評価書の推定平均値10%程度であり、一日許容摂取量の1%未満であった。

・ネオニコチノイド濃度と関連する要因の探索

ここでは、検出される割合の高い5物質について検討した。クロチアニジン、デスメチルアセタミプリド、ジノテフラン、チアメトキサムは年齢、出産回数と関連していた。前日の食品摂取量との関係では、クロチアニジン、デスメチルアセタミプリド、ジノテフラン、イミダクロプリドが果実類と関連していた。野菜類とは、ジノテフラン、イミダクロプリドが関連していた。またジノテフランは穀類摂取量とも関連していた。茶類の摂取量、殺虫剤使用数とは有意な相関はなかった。性別との関連は見られなかった。野菜類の摂取習慣が多い群で尿中排出が高い傾向があったが有意ではなかった。クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリドが飲酒、喫煙習慣と関連があったが、理由は分からなかった。

D . 考察

体内動態試験では、クロチアニジンは3日以内、ジノテフランは1日で大部分が未変化体として回収された。イミダクロプリドについては、未変化体の排泄が少なく、アセタミプリドについては、未変化体はごく僅かであり、代謝物である脱メチルアセタミプリドがあり、排出速度も他の化合物よりも遅かった。尿中濃度ではイミダクロプリド、アセタミプリドは低いが、摂取量はクロチアニジンに並ぶ。

ネオニコチノイド排出量と関連す

る要因に年齢があったが、野菜などの摂取量と交絡していると考えられた。関連した食材が農薬ごとに差異が見られたのは、農薬使用パターン、残留度合いに違いがあったためと考えられた。ジノテフランは家庭用殺虫剤で多く使用されているが、相関は見られなかった。一般集団で、ネオニコチノイドの曝露量を推定でき、現時点で大きなリスクはないと考えられた。

新規塩素系難燃剤の分析手法の検討

A . 研究目的

難燃剤は各種プラスチックの発火を防止するために様々な製品に利用されている。しかし難燃剤の多くは燃焼時のラジカル補足剤としてハロゲンを含む。塩素系難燃剤は、これまでに残留性有機汚染物質として指定されている塩素化シクロペンタジエン誘導体(ドリン類、クロルデン類、マイレックス)と同様、塩素化シクロペンタジエンから合成され、難分解性である。Dechlorane 605はDechlorane Plus (DP)と呼ばれ、米国環境保護庁では高生産量化合物に指定している。

生産拠点のある五大湖周辺、中国南部での調査では環境試料からDechlorane Plusが検出されている。日本では調査事例は少なく、屋内、屋外粉じんの調査のみである。

そこで本研究では食事試料中の塩素系難燃剤についてガスクロマトグラフィー電子捕獲負イオン化法質量分析計(GC/ECNI/MS)を用いて測定可能な方法を検討した。

B . 研究方法

陰膳食事試料を攪拌し、凍結乾燥された試料5gを分取し、1:1 (vol / vol) アセトン/トルエンでソックスレー抽出

装置で16時間抽出した。

粗抽出液10mLを酸化銀、40%硫酸シリカゲルカラムに滴下し、1:1 ジクロロメタン/ヘキサン溶液30mLで溶出させた。溶出液を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30mLで洗浄した後、10% ジクロロメタン/ヘキサン溶液30 mLで溶出させ、約1 mLに濃縮させた。これをGC/ECNI/MS分析に供した。

C . 研究結果

陰イオン化学イオン化は、それぞれ分子量関連イオン[M]をベースピークとして与えた。Dechlorane類では 臭素原子を含むDec604では他のDechlorane類より感度が低かった(比1/20)。またキャピラリーカラムが長く、膜厚が長い場合、塩素原子が脱離したと考えられるピークが認められた。そのため、キャピラリーカラムは15mで膜厚は0.25umのものを利用した。硫酸シリカゲルによる分解は見られなかった。フロリジルカラムからの溶出もDechlorane類で大きな差はなく、炭素13標識標準物質DPを内部標準として採用できると考えられた。

試行した4試料の内、1検体でDec602が検出され、食事湿重量16 ng/gで、1日摂取量で39µg/dayとなった。

D . 考察

これまでの残留性有機汚染物質測定の前処理同様、多層シリカゲルカラムで精製しても分解などは生じなかった。このため、他の残留性有機汚染物質の測定と平行してスクリーニングすることが可能である。今回はまだ試行であったが、Dechlorane類が検出される食事試料があったことから、何らかの経路で曝露が生じうる可能性がある。生体中での濃度も今後検討す

る必要があると考えられた。

京都の食事試料におけるフェノール性臭素化合物の残留調査と経年変化

A . 研究目的

食品への汚染が懸念される新規 POPs や POPs 候補物質として endosulfan 、 pentachlorophenol (PCP)、2,4,6-tribromophenol (TBP)、tetrabromobisphenol A (TBBPA)、さらにpolybrominated diphenyl ether (PBDE)の水酸化体(OH-PBDE)が挙げられる。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性、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。しかし、それらの食品汚染およびヒトの摂取量に関するデータは少ない。

本研究の目的は、食品に汚染が懸念される化学物質のうち、フェノール性臭素化合物を中心に汚染実態を明らかにし、摂取量の過去20年間の推移を明らかにすることである。そこで京都地域において陰膳方式で収集した食事を用いて、1993、2004および2011年の時点での汚染実態と汚染物質の摂取量の経年変化を調べた。

B . 研究方法

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。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、(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-液分配抽出と誘導体化 (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

京都の食事 (1993, 2004および2011年) から POPs として DDTs, HCHs, CHLs および HCB を、POPs 候補として dicofol および endosulfan を、フェノール性化合物として PCP, TBP, TBBPA および hydroxy-PBDE を分析した。

食事ホモジネートの1993年の平均摂取量をみると、TBBPA > DDTs > CHLs > endosulfans > Cl₇-MBP > HCHs の順であったが、2011年では DDTs > TBBPA > endosulfans > CHLs の順であった。2011年の POPs 摂取量 (DDTs, HCHs, HCB, CHLs の合計) は1993年に比べて49%に減少した。dicofol は20 ng/day から0.6 ng/day へ、endosulfan は40 ng/day から20 ng/day へ減少した。成人(50kg)の1kgあたりの一日摂取量 (EDI, ng/kg・bw/day) を求めると、dicofol, endosulfans の EDI はそれぞれ最大0.3および5 ng/kg・bw/day となり、FAO/WHOによる暫定耐容摂取量 (PTDI, 2μg/kg bw/day for dicofol) および許容摂取量 (ADI, 6μg/kg bw/day for endosulfans) の0.015%および0.08%に相当した。

フェノール性分画で、TBP をすべての食事試料から検出し、各年代とも平均10.7~27.8 ng/day の摂取量であったが、減少傾向は見られなかった。PCP 濃度は、1993年の19.8 ng/day から2011年の4.0 ng/day へ低下した。TBBPA は30検体中8検体から検出され、平均値は90 ng/day と推定された。

hydroxy-PBDE のうち、6-OH-BDE47 は11試料(平均6.8 pg/g wet) から、2'-OH-BDE68 は5検体(最大12.6 ng/day) から検出されたが、経年変化は推定できなかった。摂取許容量 (ADI) が設定されている TBBPA の EDI は1.8 ng/kg bw/day で、最大摂取した場合でも ADI より4桁以上低い値であった。食事の中性分画で、上記フェノール類の methoxy 体である TBA、PCA および 6-MeO-BDE47 および 2'-MeO-BDE68 を検出した。1993年の食事における TBA の TBP に対する含有比は0.05であったが、2011年では0.09であった。PCA の PCP に対する残留比は1993年で0.01、2011年で0.05であった。一方、6-OH-BDE47 と 6-MeO-BDE47 の食事での濃度比は約1:1であった。TBBPA の dimethoxy 体は今回の食事試料では検出されなかった。

D . 考察

POPs の摂取量については過去20年間に減少傾向がみられた。dicofol, endosulfan および臭素化合物 (HexaBB, TetraBB) でも減少傾向にあった。endosulfan の食品汚染レベルは、最近の調査結果とほぼ同じであった。食品中には -型と 型が1:1~2:1で含まれているが、型は北極大気圏から長距離輸送されて拡散している。したがって、食事以外の曝露として -endosulfan の大気からの吸入にも起因すると考えられる。

TBP は調査したフェノール性成分の中では最も多い摂取量であった。経時的には2004年食事で摂取量が多く、1993年と2010年ではその摂取量に増減は見られなかった。さらに食事中は TBA が TBP の1/10のレベルで混在していた。TBA は環境中の TBP が海洋微生物

物によりメチル化されたものと考えられる。PCPの食品汚染は、1993年では99 ng/dayと推定されたが、2004年、2010年とも20 ng/day以下であった。

水酸化PBDEとして、6-OH-BDE47が検出された。この水酸化体はBDE-47の代謝物の可能性は低く、海洋生物由来と考えられ、食事(海産物)経路で体内に入り、そのまま血液中に残留すると考えられる。

今回、はじめて食事中にdimethoxy-PBDEおよびその脱メチル化体が混入していることがわかった。dimethoxy-PBDE68は2'-methoxy-BDE68との相関性は低かった。このため、dimethoxy-PBDEは独自の発生源に由来すると考えられる。O-メチル化体は高等動物の体内に入ると脱メチル化が起こることが知られている。このようなフェノール類はいずれも内分泌かく乱性が指摘されているため、メトキシ体を含めてモニタリングする必要がある。

長崎の母乳中の臭素系難燃剤および関連化合物の調査

A．研究目的

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性、神経発達毒性、免疫毒性を有し、体内に取り込まれると胎盤や母乳を通じ胎児(乳児)への移行する可能性がある。

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最もよく使われている。これらは物理化学的性質がPBDEsと類似しており、環境生物中でも検出されている。しかし、それらのヒト残留量に関するデータは少ない。また環境中のフェノール性ハロゲン化合物は、メトキシ体に変換し、脂

溶性が高まり、体内曝露量が増加することも考えられる。

本研究の目的は、ヒトへの影響が懸念される化学物質のうち、臭素化合物に焦点を当て、母乳を指標としてヒト曝露の実態を明らかにすることである。今回は、臭素化合物として、TetraBB, HexaBBおよびBDE-47を、フェノール性化合物としてTBP, TBBPAおよびhydroxy-PBDEを、またそれらのメチル化体を調査した。また残留農薬と比較するためdicofol, endosulfansおよびpentachlorophenolを定量し、これらの乳児による許容摂取量(ADI)と比較した。

B．研究方法

ヒト母乳試料は京都大学ヒト由来試料バンクに保存されている試料のうち、2009～2010年に長崎(佐世保市)の18～35歳の女性20名(平均年齢29歳)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。

母乳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/ヘキサンにより分離したフェノール類の誘導体化(メチル化)、(4)シリカゲルカラムによる精製、(5)GC-MSの手順に従った。

C．研究結果

平均値でDDTs (69 ng/g lipid) > CHLs (46.1 ng/g lipid) > HCHs (25.9 ng/g lipid) > HCB (7.4 ng/g lipid) の順に定量された。臭素化合物では、TBPがすべての母乳から検出され、平均15.6 ng/g lipidであった。次いでTBBPAは9検体

から検出され、平均3.6 ng/g lipidであった。ほかに、TetraBB (1.93 ng/g lipid)、endosulfans (1.7 ng/g lipid)、PCP (0.90 ng/g lipid) が微量に検出された。2'-MeO-BDE68 (検出率95%) は0.77 ng/g lipidで、BDE-47 (0.61 ng/g lipid) とほぼ同レベルで定量された。20試料中4試料で6-OH-BDE47が最大0.25 ng/g lipidで検出された。HexaBBの濃度はTetraBBの約1/6の濃度であった。ハロゲン化ビピロール類 (Br₄Cl₂-DBPおよびCl₇-MBP) はそれぞれ0.35, 0.63 ng/g lipidで検出された。

母乳中の濃度から乳児 (5 kg, 700mL授乳の場合) による一日摂取量 (EDI, ng/kg · bw/day) を推定した結果、dicofolおよびendosulfansのEDIはそれぞれ1.0および 4.8 ng/kg bw/dayで暫定耐容量 (PTDI) または許容量(ADI) より3桁低い量であった。TBPおよびTBBPAの平均EDIはそれぞれ44および10 ng/kg bw/dayであった。CHLsのEDIは130 ng/kg bw/dayを示し、ADI (0.5 μg/kg bw/day) の26%に相当した。

D . 考察

Dicofolおよびendosulfanの乳児によるEDI はそれぞれ許容値 (2および6 μg/kg · bw/day) を大きく下回っているため、乳児へのリスクは少ないと思われる。TetraBB は難燃剤であるHexaBBが環境中で脱臭素化されたと考えられる。本年度の食事の残留調査ではHexaBBとTetraBB がほぼ同量混入していた。母乳中にHexaBBよりもTetraBBが高濃度で残留している結果は、HexaBBがヒト体内でTetraBBへ代謝されて残留することを示唆している。PCPは血液残留性が高いことが知られているが、今回の調査で母乳中のPCP濃度はTBPと比べてかなり低かった。したがってPCPは血液から母乳中

には移行しにくいと考えられる。

水酸化PBDEでは、6-OH-BDE47が4検体から検出された。これはBDE-47の代謝物ではなく、海洋生物が産生する6-OH-BDE47が食事を通して体内に取り込まれた後、血液に残留し、一部が母乳に移行したと考えられる。母乳にはOH-PBDEよりもそのメトキシ体が高濃度で検出された。メトキシ体はOH体より脂溶性が高いため血液よりも脂肪を多く含む母乳に移行すると推察される。

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ている。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。

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。

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。

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。

TBBPAは30検体中5検体から最大1080 ng/dayが検出され、平成24年度調査結果と類似した。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。

日本人母乳中の臭素系難燃剤HBCDs, 2,4,6-TBP, TBBP-Aの汚染実態の解明

A . 研究目的

最近二十年の間に、POPsモニタリングの範囲は、現在使用中の臭素化合物へと拡大している。特にポリ臭化ジフェニルエーテル(PBDEs)などの臭素系難燃剤(brominated flame retardants :BFR)は、海洋哺乳動物及びヒトで検出されて注目を集めている。

本研究では現在不足している母乳中HBCD、TBBP-A、2,4,6-TBPの汚染実態の把握とその濃度に影響を与える要因を解明するために、日本の6地域に住む異なる年齢と出産回数の母親から採取した64検体の母乳試料の分析を行なった。

B . 研究方法

2008年から2010年の間に日本の6地域(宮城、東京、岐阜、京都、兵庫、長崎)で採取した母乳を用いた。

C . 研究結果・考察

α-HBCDの幾何平均値は2.2ng/g lipidであり、全HBCD異性体合計の平均値の83% (24-100%)を占めた。一方β-HBCDとγ-HBCDはそれぞれ9.6% (0.08-51%)と7.0% (0.12-75%)であった。HBCD合計では幾何平均値で2.2ng/g lipidであった。フェノール性BFRのうち、2,4,6-TBPとTBBP-Aは90%と97%で検出され、それぞれ幾何平均値で0.9と2.9ng/g lipidであった。今回のα-HBCDの平均濃度(2008-2010年の母乳試料)は先行研究よりも高く、日本の環境中におけるHBCDの濃度の増加を示している。現在の日本のHBCDsの濃度はスウェーデン、ロシア、フィリピン、ノルウェー(0.25-0.86ng/g lipid)よりも高かった。母乳中のHBCDsとTBBP-Aは先行研究のPBDEsと同程度の濃度であった。TBBP-Aは

α -HBCDとPBDEsと同レベルで検出された。TBBP-Aは日本での先行研究が少なく比較はできないが、本研究でのTBBP-A (幾何平均, 2.9 ng/g lipid) は中国の都市部居住者の母乳中濃度(平均 0.4 ng/g lipid)よりも高く、イギリスやフランスと同程度であった。2,4,6-TBPの日本人中濃度についての研究は妊娠中女性についてのみ報告されており (130 pg/g lipid)、本研究の分析結果はそれと同程度であった。

全体として、他の国と比較して大きな違いはなく、特別な曝露はないと考えられる。

日本および韓国人血清中のトリクロサン汚染実態の解明

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) のうち、我々は本研究課題で、これまでに2,4,6-tribromophenol (TBP)、pentachlorophenol (PCP)、tetrabromobisphenol A (TBBP-A)およびhydroxy-tetrabromodiphenyl ether (OH-BDE) の残留実態を母乳を用いて調査してきた。汚染が懸念されるトリクロサン (5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy) phenol; TCS) については、日本の食事、母乳中濃度を昨年度の報告書にまとめた。TCS は、OH-BDE と同様の骨格を有し、広く医療現場で消毒剤として用いられている。また日常の化粧品や歯磨き粉に添加されて利用されており、環境中に流出すると一部は河川や海底に蓄積される。TCS の毒性は低いとされるが、その疎水性や難分解性のため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。TCS は、動物実験で内分泌かく乱性が指摘

されている。また、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。日本における魚介類からもTCSが検出され、ヒトの食事からの摂取量が推定されている。欧米ではヒトの血清や母乳中でTCS残留の報告がなされ、継続的なモニタリングと毒性評価が行われている。我々は前回の報告で日本人の食事からのTCSの曝露量と母乳中濃度を報告した。しかし、血清中の濃度について他のアジア諸国との比較はなされていない。

本研究は、京都大学ヒト試料バンクに保管してある日本および韓国の血清試料を用いて、TCSの血清中濃度を計測するための分析法を確立し、日韓両国での調査結果を海外の先行研究結果と比較検証することを目的とした。また、TCSの比較対象物質として、古典的POPsおよび関連残留農薬であるエンドスルファン、ジコホールについても測定し、相関性を調べたので合わせて報告する。

B . 研究方法

血清収集

京都大学ヒト生体試料バンクに保存されている試料のうち、2007年に韓国(ソウル市)の24~48歳の女性19名(平均年齢35歳)および2009年に日本(京都市)の24~69歳の女性19名(平均年齢52歳)から提供された血清を使用した。この研究に関するプロトコル(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。

C . 研究結果

血清中のTCS (PFB誘導体)

TCSはすべての血清から検出され、その平均値は日本で3.08 ng/mL (0.97

~7.7 ng/mL) 韓国で 1.07 ng/mL(0.4 ~3.5 ng/mL) で、有意に日本の TCS 濃度が高かった ($p<0.001$)。

血清中の POPs 濃度

血清中の中性分画から検出される古典的 POPs のうち、trans-NC、dicofol および PCB153 は日本の血清で有意に高濃度であった。残留農薬のうち、HCB、 β -HCH および α -endosulfan 濃度は $<LOQ \sim 0.66$ ng/mL の範囲で残留したが、日韓両国で有意差は見られなかった。

TCS 濃度の年齢および他の POPs 濃度との関連性

日韓における TCS 濃度と年齢との関連では、両国とも TCS 濃度に年齢との関連性は見られなかった。TCS と他の POPs 濃度との相関係数は、韓国の血清では、TCS は他の POPs と相関性は見られなかったが、日本の血清では、TCS と HCH、trans-NC および PCB153 との間に正の相関性がみられた($p<0.05$)。

D . 考察

1) 血清中の TCS

日本および韓国の血清中の TCS 濃度を比較すると、日本での TCS 曝露量が多いことがわかる。昨年度の報告でも日本人母乳中の TCS が韓国母乳より高い結果がでており、TCS 曝露は日本人に比較的多いことが推察される。Hong Kong で測定された TCS 血清濃度は 0.15 ~ 10 ng/mL であり、本結果と同濃度であった。ベルギーの血清では、0.1 ~ 9.2 ng/mL (total TCS) が検出されている。スウェーデンの血清での TCS 濃度は中央値で 0.52 ng/mL を示した。オーストラリアでは 4.1 ~ 13 ng/mL の範囲で抱合体を含む TCS が

検出され、また、アメリカでも TCS 血清中濃度の平均値は 1.1 ng/mL と示された。ラット授乳による仔の TCS の NOAEL は 50mg/kg/day とされており、前回の母乳中の値はこれの約 1/20 のレベルに相当した。このため現状の TCS 血清レベルがヒトに影響を与える可能性は低いと思われる。

2) 血清中の TCS 濃度と年齢および他の残留農薬との関連性

東アジア(日本と韓国)におけるヒト血清中の TCS 濃度を測定した結果、日本(京都)で 3 ng/mL 前後を示し、韓国(ソウル)のそれより高濃度であった。TCS の血清濃度はほかの POPs と異なり年齢に依存せず、また他の残留性化学物質との相関性は低かった。このことから、TCS は POPs と異なる経路で曝露されていることも示唆された。今回調査した TCS は hydroxy-BDE と同じ骨格を有するハロゲン化合物であり、日本人の TCS 曝露による影響評価を今後も継続する必要があると思われる。

生体試料バンクの保存試料を使用した食事経由の PFCA s 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 (PFCA s) は環境中、生体中で分解不可能でありその多くは環境中に残留する。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。

PFCA s 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。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時のPFCAsの長期動向の把握は重要である。しかしながらその分析法は煩雑であり、食事中PFCAsの長期動向を報告した研究はまだない。

本研究では日本におけるPFCAsの血清中濃度の長期動向に加え、食事経由の摂取量の動向も明らかにすることを目的に、1980年前後から、2010年代にかけて、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・福島)は1981年、1992年、2004年、2011年、関西地域(京都・和歌山)は1979年、1993年、2003-2004年、2011年に採取された各年12-26試料の分析を行った。血清試料は東北地域(宮城)1981年、1997年、2003年、2011年、関西地域(京都・和歌山)で1983年、1993年、2004-2005年、2011年に採取された各年15-30試料の分析を行った。また対象者は全て女性とした。

C．研究結果

1．食事経由のPFCAs摂取量

食事試料の添加回収試験の結果はC8、C9、C10、C11、C12、C13、C14について、それぞれ72±11%、73±15%、79±7%、83±5%、91±11%、89±12%、104±20%であった。

関西地方：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2010年代(2011年、122ng/day)

が最も高く、続いて2000年代(2003-2004年、79ng/day)、1990年代(1993年、67ng/day)、最後は1980年前後(1979年、21ng/day)であった。コンジェナー毎に見ると、C11が1980年前後から2000年代を通じてもっとも摂取量が多かったが、2010年代はC8が上回っていた。C8に関しては1980年前後から一貫した上昇が見られている。C13は1990年代ではC8と並ぶ摂取量があるが、2000年代、2010年代と減少傾向が確認された。C9は1980年前後から1990年代にかけて上昇し、2000年代でいったん下降後、2010年代で再び上昇している。

東北地方：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2010年代(2011年、89ng/day)が最も高く、続いて1990年代(1992年、70ng/day)、2000年代(2004年、45ng/day)、1980年前後(1981年、37ng/day)であった。コンジェナー毎に見ると、C11が全年代を通じてもっとも摂取量が高かった。C11は1980年前後から1990年代にかけて上昇し、2000年代でいったん下降後、2010年代で再び上昇している。同様の傾向は他のコンジェナーではC8、C13で見られた。

2．血清中PFCAs濃度

血清試料の添加回収試験の結果はC8、C9、C10、C11、C12、C13、C14について、それぞれ87±12%、94±8%、87±6%、95±7%、96±5%、99±6%、106±7%であった。

関西地方：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2010年代(2011年、15.2ng/ml)が最も高く、続いて2000年代(2004-2005年、10.2ng/ml)、1990年代(1993年、60.4ng/ml)、最後は

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。食事中の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PFCAs類(C9-C13)の血中での増加が認められ

た。長鎖 PFCA_s 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_s 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_s が全 PFCA_s 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_s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_s、特に長鎖PFCA_s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_s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_s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_s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_s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_s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キサで粉碎・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、京大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ノ酸（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。本研究では淀川水系の河川水を採用し、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地点で河川水を採用した。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%強を占めるといえるものである。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 µg/g、日焼け止めで最大19 µg/gであった。

化粧品原料のPAPs表面加工マイカは35.0 µg/g、タルクは2.5 µg/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 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

スティ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. ¹³⁷Cs 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.
- (セ) 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) - 食品群別分類とセシウム含有量について -. 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) - 栄養摂取状況について -. 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 (PFCA_s) 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.

(七) 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