

厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究

(H28-食品-指定-010)

平成28～30年度総合研究報告書

研究代表者 穵山浩 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：食品からの塩素化ダイオキシン類（以下、ダイオキシン類）の摂取量推定では、国民平均のダイオキシン類摂取量を推定するため、全国7地区8機関でマーケットバスケット(MB)方式により調製したトータルダイエット（TD）試料を用いた摂取量調査を毎年実施した。平成28年度から平成30年度の全国平均摂取量は0.51～0.65 pg TEQ/kg bw/dayと推定された。日本のダイオキシン類の耐容一日摂取量（TDI）に占める割合は13～16%であった。特に10群からの摂取量が大きく、全体の9割程度を占めた。ダイオキシン類摂取量はここ20年間で緩やかな減少傾向を示しており、平成30年度のダイオキシン類摂取量の平均値は、平成10年度の平均値の29%程度であった。食品からのポリ塩化ビフェニル（PCBs）の摂取量推定では、国民平均のPCBs摂取量を推定するため、全国10地域で調製したTD試料を用いた摂取量調査を毎年実施した。10群（魚介類）と11群（肉類、卵類）についてTD試料を調製し、PCBsの全異性体分析を実施した。平成28年度から平成30年度の総PCBsの全国平均摂取量は5.0～7.3 ng/kg bw/dayと推定された。これらの値は日本の暫定TDIの0.15%以下であった。また、推定された摂取量は、より厳しいWHOの国際簡潔評価文書のTDIと比較しても低い値であったが、TDIの25～36%となった。さらに、リスク評価の為の情報不足している非ダイオキシン様PCBs（NDL-PCBs）の摂取量についても推定した。NDL-PCBsの全国平均摂取量は4.6～6.7 ng/kg bw/day、NDL-PCBsの指標異性体として用いられる6異性体の全国平均摂取量は1.6～2.4 ng/kg bw/dayと推定された。GC-MS/MSによる魚中のダイオキシン類分析の基礎検討では、GC-MS/MSを用いた魚中のダイオキシン類分析を検討した。認証標準試料を分析した結果、定量下限値以上であったダイオキシン類異性体については全て認証値又は参考値の平均値±2SDの範囲内であった。次に、ダイオキシン類濃度が比較的高い魚試料（14試料）をGC-MS/MS並びに高分解能GC/MSによるダイオキシン類分析を行い、ダイオキシン類異性体の実測濃度を比較した。GC-MS/MS分析で定量下限値以上となった殆どのダイオキシン類異性体の実測濃度は、高分解能GC/MS分析の実測濃度の±20%以内に収まり、両者の濃度は良く一致していた。PCDD/PCDFs及びCo-PCBsの毒性等量濃度についても、両者で良く一致していた。GC-MS/MSによるダイオキシン類の分析は高分解能GC/MSと比較すると装置の感度は劣るものの、ダイオキシン類濃度が比較的高い魚試料については高分解能GC/MSと良く一致した分析値が得られた。全国10地域の地方衛生研究所等においてMB方式により調製したTD試料の分析を通じ、鉛、カドミウム、ヒ素（総ヒ素並びに無機ヒ素）、水銀（総水銀並びにメチル水銀）を含む計17種の元素類（ホウ素；B、アルミニウム；Al、ニッケル；Ni、セレン；Se、カドミウム；Cd、アンチモン；Sb、バリウム；Ba、ウラン；U、鉛；Pb、スズ；Sn、クロム；Cr、コバルト；Co、モリブデン；Mo 総ヒ素；totalAs、無機ヒ素；iAs、総水銀；totalHg、メチル水銀；MeHg）の全国・全年齢層平均摂取量（全国摂取量ave.）を推定した。2016年～2018年に推定された各種元素類の全国摂取量ave.を以下に示した。2016年に推定された全国摂取量ave.；B:1471 μg/man/day、Al:2598 μg/man/day、Ni:144 μg/man/day、Se:96.6 μg/man/day、Cd:18.1 μg/man/day、Sb:1.1 μg/man/day、Ba:462 μg/man/day、U:1.0 μg/man/day、Pb:9.9 μg/man/day、Sn:175 μg/man/day、Cr:27.6 μg/man/day、Co:9.3 μg/man/day、Mo:216 μg/man/day、totalAs:246 μg/man/day、iAs:16.6 μg/man/day、totalHg:6.5 μg/man/day、MeHg:5.1 μg/man/day。2017年に推定された全国摂取量ave.；B:1432 μg/man/day、Al:2735 μg/man/day、Ni:150 μg/man/day、Se:92.0 μg/man/day、Cd:17.8 μg/man/day、Sb:0.8 μg/man/day、Ba:430 μg/man/day、U:1.2 μg/man/day、Pb:10.0 μg/man/day、Sn:179 μg/man/day、Cr:62.5 μg/man/day、Co:9.4 μg/man/day、Mo:218 μg/man/day、totalAs:232 μg/man/day、iAs:21.9 μg/man/day、totalHg:7.2 μg/man/day、MeHg:6.1 μg/man/day。2018年に推定された全国摂取量ave.；B:1474 μg/man/day、Al:2242 μg/man/day、Ni:138 μg/man/day、Se:94.4 μg/man/day、Cd:19.1 μg/man/day、Sb:0.9 μg/man/day、Ba:460 μg/man/day、U:1.5 μg/man/day、Pb:10.1 μg/man/day、Sn:62.6 μg/man/day、Cr:25.7 μg/man/day、Co:9.7 μg/man/day、Mo:214 μg/man/day、totalAs:230 μg/man/day、iAs:16.8 μg/man/day、totalHg:6.5 μg/man/day、MeHg:5.8 μg/man/day。2013年から2018年にかけて蓄積してきた6年間分の上記元素類の摂取量推定値をまとめて解析した結果、ホウ素、セレン、バリウム、モリブデンの摂取量は、地域及び年間の変動が小さく、6年間分の平均値がより頑健な全国摂取量ave.の推定値であると考えられた。以下に上記元素類の全国摂取量ave.の6年間分の平均値とその変動（相対標準偏差%）を示した。B:1432 μg/man/day(14%)、Se:92 μg/man/day(9%)、Ba:456 μg/man/day(21%)、Mo:214 μg/man/day(15%)。その他の元素類の全国摂取量ave.の変動は、上記の元素類に比べれば大きい。また変動の大きさは元素によって大きく異なる。ただし、6年間分の平均値がより頑健な全国摂取量ave.であることは間違いがない。以下に、ホウ素、セレ

ン、バリウム、モリブデン以外の元素の全国摂取量 ave. の 6 年間分の平均値とその変動を示す。Al:3048 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (108%)、Ni:145 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (27%)、Cd:18.3 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (28%)、Sb:1.2 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (134%)、Pb:10.0 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (89%)、U:1.2 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (54%)、total As:225 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (33%)、iAs:18 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (35%)、Sn:142 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (217%)、Cr:32 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (138%)、Co:9.0 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (28%)、total Hg:7.5 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (38%)、MeHg:6.2 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ (45%)、デクロラン類摂取量推定では、Dechlorane 602(Dec 602)、Dechlorane 603(Dec 603)、Dechlorane 604(Dec 604)、Dechlorane Plus(DP、*syn* 体と *anti* 体の 2 種異性体)、Chlordene Plus(CP) 及び Dechlorane の計 7 種類の化合物をデクロラン類とした。2016 年と 2017 年には、2016 年に全国 10 地域で調製された TD 試料を、2018 年には、2016 年～2018 年に特定 1 地域で調製された TD 試料をそれぞれ分析することにより、デクロラン類の全国摂取量 ave. を推定した特定 1 地域における摂取量の変動について検討した。その結果、化合物ごとの全国摂取量 ave. は以下の通り推定された。Dec 602 : 3,600 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、Dec 603 : 150 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、Dec 604 : 21 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、*syn*-DP : 990 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、*anti*-DP : 2,300 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、CP : 61 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 及び Dechlorane : 410 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 。また、これら 7 種類の化合物の全国摂取量 ave. の総和として、デクロラン類の全国摂取量 ave. は 7,600 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ と推定された。さらに、特定 1 地域におけるデクロラン類の摂取量は、2016 年では 7100 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、2017 年では 5200 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ 、2018 年では 4800 $\text{pg}/\text{man}/\text{day}$ と推定された。世界の食品安全担当機関が評価している各種汚染物質の暴露マージン (MOE) についての情報を継続的に収集した。また 2018 年に欧州食品安全機関 (EFSA) がダイオキシンの TWI を再評価したが、その関連情報についてまとめた。有機フッ素化合物 (PFCs) を対象として、国際的および国内の情報をもとに、食品からのヒト曝露調査に関する調査研究を進めている。2018 年度は、ストックホルム条約残留性有機汚染物質検討委員会第 14 回会合および European Food Safety Authority から PFCs に関連する報告がなされた。それらの報告を参考に、PFCs のトータルダイエットスタディに基づく、その摂取量推定を再検討することとした。分析法には、LC-MS/MS を採用し、分析対象を 15 種類に絞り込んだ。目標とする定量値を Commission Recommendation 2010/161/EC の 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下が望ましいとの報告と本分析結果に基づくバックグラウンド値から試料量 10 g から再溶解を 0.5 mL として、定量範囲を 0.05~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とした。平成 9 年度より厚生労働科学研究班では継続的に母乳内のダイオキシン類濃度を測定するとともに、児の健康発達へ影響調査を行ってきた。この継続的な調査結果により、母乳中ダイオキシン類濃度は 1970 年代に比して著明に改善していることを明らかになってきている。ただし、第 1 子が母乳で育てられている場合に、生後 1 か月の時点でダイオキシン類対策特別措置法にて規定されている耐用一日摂取量 (TDI) の基準の 20 倍近いダイオキシン類を摂取しており、ダイオキシン類汚染は母乳栄養の上で課題として残されている。本研究では引き続き、乳児への栄養食品という観点でダイオキシン類汚染の状況の評価を行った。初産婦の出産後 1 か月の母乳中のダイオキシン濃度を測定した母乳中のダイオキシン濃度 (PCDDs+PCDFs+Co-PCBs の合計) は、WHO2006 年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の計算では平成 28 年度平均 8.00 $\text{pg-TEQ}/\text{g-fat}$ 、平成 29 年度平均 9.26 $\text{pg-TEQ}/\text{g-fat}$ 、平成 30 年度平均 8.10 $\text{pg-TEQ}/\text{g-fat}$ であった。厚生労働科学研究として平成 9 年から同様の条件で測定を継続しているが、平均値の経緯は平成 9 年から 23 年度までは長期漸減傾向を認めていたが、平成 25 年度以降、7.3 から 9.78 $\text{pg-TEQ}/\text{g-fat}$ の間を推移しており、それまで認められた漸減傾向が明らかではなくなっている。平成 28 年から平成 30 年については、ほぼ横ばいの値を示しており、ダイオキシン対策が進んだ中で、母乳中のダイオキシン類濃度はプラトーに達してきていることが推察された。母体のダイオキシン類汚染は乳児の母乳栄養に関わっており動向について今後も調査を継続していくことが重要である。世界の食品安全担当機関が評価している各種汚染物質の暴露マージン (MOE) についての情報を継続的に収集した。食品中汚染物質の一つである PFASs (ペル (パー) およびポリフルオロアルキル化合物) および 2018 年の欧州食品安全機関 (EFSA) によるダイオキシンの TWI の再評価についての情報を収集した。また 2017 年には欧州において、鶏卵からフィプロニルが検出されるという事件がおこった。食品に意図せぬ汚染があったことが発覚した場合の危機管理の参考とするため、その経緯と各国の対応をまとめた。ダイオキシン類の摂取量の精密にするために、個人の食事摂取頻度を詳細に調査した食品摂取量のデータと魚介類中のダイオキシン類濃度を用いてモンテカルロシミュレーションにより各年代別 (小児、学童、青年、成人) の摂取量を推定した。小児 (1~6 歳)、学童 (7-14 歳)、青年 (15-19 歳)、成人 (20 歳以上) の中央値は 0.16 $\text{pg TEQ}/\text{kg}/\text{day}$ 、0.19 $\text{pg TEQ}/\text{kg}/\text{day}$ 、0.10 $\text{pg TEQ}/\text{kg}/\text{day}$ 及び 0.32 $\text{pg TEQ}/\text{kg bw}/\text{day}$ であった。両年齢層の摂取量推定の中央値は、TDI を下回っていた。

研究分担者

渡邊敬浩 : 国立医薬品食品衛生研究所 室長
堤智昭 : 国立医薬品食品衛生研究所 室長
井之上浩一 : 立命館大学薬学部 准教授
岡明 : 東京大学医学部小児学科 教授
畝山智香子 : 国立医薬品食品衛生研究所 部長

研究協力者

高附 巧 : 国立医薬品食品衛生研究所食品部
片岡洋平 : 国立医薬品食品衛生研究所食品部
今村正隆 : 国立医薬品食品衛生研究所食品部
前田朋美 : 国立医薬品食品衛生研究所食品部
足立利華 : 国立医薬品食品衛生研究所食品部
林恭子 : 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

佐藤由紀子：国立医薬品食品衛生研究所食品部
小堀さとみ：国立医薬品食品衛生研究所食品部
原朋子：国立医薬品食品衛生研究所食品部
登田美桜：国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
平間祐志：北海道立衛生研究所
橋本 諭：北海道立衛生研究所
林 玲子：北海道立衛生研究所
青柳直樹：北海道立衛生研究所
今井美紗子：新潟県保健環境科学研究所
五井千尋：新潟県保健環境科学研究所
吉崎麻友子：新潟県保健環境科学研究所
細貝恵深：新潟県保健環境科学研究所
櫻井 光：横浜市衛生研究所
高橋京子：横浜市衛生研究所
内藤えりか：横浜市衛生研究所
石井敬子：横浜市衛生研究所
中島正博：名古屋市衛生研究所
加藤陽康：名古屋市衛生研究所
高木恭子：名古屋市衛生研究所
南真紀：滋賀県衛生科学センター
岡田万喜子：滋賀県衛生科学センター
川端彰範：滋賀県衛生科学センター
小林博美：滋賀県衛生科学センター
氏家あけみ：香川県環境保健研究センター
上田淳司：香川県環境保健研究センター
安永恵：香川県環境保健研究センター
豊田みちる：香川県環境保健研究センター
高嶺朝典：沖縄県衛生環境研究所
仲眞弘樹：沖縄県衛生環境研究所
泉水由美子：沖縄県衛生環境研究所
古謝あゆ子：沖縄県衛生環境研究所
大城聡子：沖縄県衛生環境研究所
佐久川さつき：沖縄県衛生環境研究所
宮崎悦子：福岡市環境局保健環境研究所
藤井優寿：福岡市環境局保健環境研究所
戸渡寛法：福岡市環境局保健環境研究所
赤木浩一：福岡市水道局水道水質センター
安武大輔：福岡県保健環境研究所
佐藤環：福岡県保健環境研究所
堀就英：福岡県保健環境研究所
多田裕：東邦大学・名誉教授

中村好一：自治医科大学・地域医療学センター
公衆衛生学部門教授
河野由美：自治医科大学小児科・学内教授
高橋尚人：東京大学医学部附属病院総合周産期
母子医療センター・准教授
永松健：東京大学医学部産婦人科・准教授
金子英雄：国立病院機構長良医療センター・臨
床研究部長
伊佐川 聡：(一財) 日本食品分析センター
柳俊彦：(一財) 日本食品分析センター
飯塚誠一郎：(一財) 日本食品分析センター
小杉正樹：(一財) 日本食品分析センター

A. 研究目的

食品中には、ダイオキシン類 (DXNs)、有害元素、PCB 類や副生成物などの有害物質が含まれている。食品中の有害物質の基準値設定の検討を行うためには、汚染量実態・摂取量実態の把握が重要である。国際規格設定には我が国の汚染実態データは必須となっている。また DXNs 対策特別措置法においても、食品の基準値設定によるリスク管理でなく、摂取量調査によるリスク管理を行うことが方針となっており、継続した摂取量調査が求められている。本研究ではトータルダイエツト試料の分析により濃度を明らかにし、食事を介した有害物質の摂取量を推定することを目的とする。一部の有害物質の摂取量に関しては継続的に推定し、摂取量の経年的推移を明らかにする。また乳児における DXNs 対策の検証や乳幼児への影響を調べるために、人体汚染の指標として母乳中の DXNs 濃度を分析し、その経年的な変化を調査する。さらに母乳からの DXNs 等が乳幼児の発育発達に与える影響を検討する。

B. 研究方法

I. トータルダイエツト試料の分析による塩素化ダイオキシン類摂取量推定

I-1. 試料

TD 試料は、全国7地区の8機関で調製した。厚生労働省が実施した平成23年～平成25年の国民健康・栄養調査の地域別食品摂取量(1歳以上)を項目ごとに平均し、各食品の地域別摂

取量とした。食品は14群に大別して試料を調製した。各機関はそれぞれ約120品目の食品を購入し、地域別食品摂取量に基づいて、それらの食品を計量し、食品によっては調理した後、食品群ごとに混合均一化したものを試料とした。作製したTD試料は、分析に供すまで-20℃で保存した。

14食品群の内訳は、次のとおりである。

- 1群：米、米加工品
- 2群：米以外の穀類、種実類、いも類
- 3群：砂糖類、菓子類
- 4群：油脂類
- 5群：豆類、豆加工品
- 6群：果実、果汁
- 7群：緑黄色野菜
- 8群：他の野菜類、キノコ類、海藻類
- 9群：酒類、嗜好飲料
- 10群：魚介類
- 11群：肉類、卵類
- 12群：乳、乳製品
- 13群：調味料
- 14群：飲料水

1～9群、及び12～14群は、各機関で1セットの試料を調製した。10及び11群はダイオキシン類の主要な摂取源であるため、8機関が各群3セットずつ調製した。これら3セットの試料調製では、魚種、産地、メーカー等が異なる食品を含めた。各機関で3セットずつ調製した10及び11群の試料はそれぞれの試料を分析に供した。一方、1～9群及び12～14群は、各機関の食品摂取量に応じた割合で混合した共通試料とし、分析に供した。

I-2. 分析対象項目及び目標とした検出下限値

分析対象項目は、WHOが毒性係数(TEF)を定めたPCDDs 7種、PCDFs 10種及びCo-PCBs 12種の計29種とした。ダイオキシン類各異性体の検出下限値(LOD)は、1～13群についてはPCDD/PCDFsが0.01～0.2 pg/g、Co-PCBsが0.1～5 pg/g、14群についてはPCDD/PCDFsが0.1～0.5 pg/L、Co-PCBsが1～10 pg/Lを目標とした。

I-3. 分析方法

ダイオキシン類の分析法は、「食品中のダイオキシン類測定方法ガイドライン」(厚生労働省、平成20年2月)に従った。

I-4. ダイオキシン類摂取量の推定

調査結果は、一日摂取量を体重あたりの毒性等量(pg TEQ/kg bw/day)で示した。TEQの算出には2005年に定められたTEFを使用し、分析値がLOD未満の異性体濃度をゼロとして計算(以下、ND=0と略す)した。Global Environment Monitoring System(GEMS)では、分析値がLOD未満となった場合はND=LOD/2として摂取量を推定する方法も示されているが、これはNDとなった試料が全分析試料の60%以下であることが適用の条件になっている。10群と11群以外では異性体の検出率は極めて低くなる。このようなことから、ND=LOD/2により推定したダイオキシン類摂取量の信頼性は低く、摂取量を著しく過大評価する可能性が高いため、ND=0として摂取量を推定した結果のみを示した。

II. トータルダイエツト試料の分析によるPCBs摂取量推定

II-1. 試料

TD試料は、全国10地域の衛生研究所等で調製した。厚生労働省が実施した平成23年～平成25年の国民健康・栄養調査の地域別食品摂取量(1歳以上)を項目ごとに平均し、各食品の地域別摂取量とした。各地の小売店から食品を購入し、地域別食品摂取量に基づいて、それらの食品を計量し、食品によっては調理した後、食品群ごとに混合均一化したものを試料とした。過去の研究からPCBs摂取量に占める割合の高い食品群は、10群(魚介類)と11群(肉類、卵類)であることが判明しているため、これら二つの食品群を分析対象とした。

II-2. 分析方法

1. 試験溶液の調製

均一化した試料 20 g をビーカーに量りとり、クリーンアップスパイクを加えた後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を加えスターラーで攪拌した。このアルカリ分解液を分液ロートに移した後、水及びヘキサンを加え、振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサンを加え同様の操作を 2 回行った。ヘキサン抽出液を合わせ、2%塩化ナトリウム溶液を加えて緩やかに揺り動かし、静置後、水層を除き同様の操作を繰り返した。ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を適量加え、緩やかに振とうし、静置後、硫酸層を除去した。この操作を硫酸層の着色が薄くなるまで繰り返した。ヘキサン層をヘキサン洗浄水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し少量のヘキサンに溶解した。多層シリカゲルをヘキサンで洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサンで溶出した。溶出液は溶媒を留去し、少量のヘキサンに溶解した。アルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサンで洗浄後、20% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサンで溶出した。溶媒を留去し、シリンジスパイクを加え、GC/MS 試験溶液とした。

2.測定条件

高分解能 GC/MS による測定は、以下の条件で行った。

カラム：HT8-PCB（関東化学(株)社製） 内径 0.25 mm×60 m

注入方式：スプリットレス

注入口温度：280℃

注入量：2.0 μL

昇温条件：100℃(1 分保持)-20℃/分-180℃-2℃/分-260℃-5℃/分- 300℃(22 分保持)

キャリアーガス：ヘリウム (流速: 1.0 mL/分)

MS 導入部温度：300℃

イオン源温度：300℃

イオン化法：EI ポジティブ

イオン化電圧：38 eV

イオン化電流：600 μA

加速電圧：~10.0 kV

分解能：10,000 以上

測定モード：SIM モード

II-3. 分析対象項目及び検出下限値

総 PCBs は、全 PCBs 異性体 (209 異性体) の合計値とした。

NDL-PCBs は Co-PCBs である 12 異性体以外の PCBs 異性体の合計値とした。なお、Co-PCBs に分類される PCB 105 は、NDL-PCBs である PCB 127 と GC カラムでのピークの分離が不十分であった。しかし、PCB 127 はカネクロール中での存在量が極めて微量であるため、実質上はゼロとみなせると考えられたため、本研究では PCB 105 のピークとして取り扱った。

6PCBs は PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180 の合計値とした。なお、PCB 52 は PCB 69 と GC カラムでのピークの分離が不十分であった。PCB 69 はカネクロール中での存在量が極めて微量であるため、実質上はゼロとみなせると考えられたため、本研究では PCB 52 のピークとして取り扱った。

各 PCBs 異性体の LOD は 0.014~0.95 pg/g であった。

II-4. PCBs 摂取量の推定

TD 試料における分析対象物の濃度に、各食品群の食品摂取量を乗じて PCBs 摂取量を推定した。TD 試料において LOD 未満の異性体濃度はゼロ (ND=0) として計算した。高分解能 GC/MS による PCBs 分析を実施することで、LOD を十分に低く設定できているため、仮に LOD 未満の濃度で極微量に含まれる PCBs 異性体が存在していても、推定される摂取量に与える影響はごく僅かであった。

III. 元素類摂取量推定

III-1. TD 試料の調製

日本人が日常的に飲食する食事(日常食)からの各種元素類摂取量を推定するため、日常食のモデルとなる TD 試料を MB 方式により調製した。試料に含める食品数を多くすることと、地域による食品摂取パターンの違いを考慮し、TD 試料の調製は、3 年間を通して、全国の 10 地域の衛生研究所等で行った。また、2016 年の研究では、特定 1 地域において、季節ごと(3 月、8 月、10 月、12 月)にも TD 試料を調製し

た。TD 試料の調製に必要な、該当する各地域における個々の食品の消費量は、統計法に基づく申請手続きを経て入手した 2011 年～2013 年の 3 年間分の国民健康・栄養調査の結果を集計し求めた。この集計では、年齢を要素としなかったため、該当する地域における各食品の全年齢層平均摂取量が集計結果である。各地域の担当者は、小売店から食品を購入し、茹でる、焼く等の一般的な調理加工を行ってから、該当する地域における 1 日当たりの摂取量と割合に従って秤量し、混合・均質化することで試料を調製した。

TD 試料は、混合・均質化の際に組み合わせる食品の種類に応じて、下記 14 群に分割して調製した。1 群:米及びその加工品、2 群:雑穀・芋、3 群:砂糖・菓子類、4 群:油脂類、5 群:豆・豆加工品、6:果実類、7 群:有色野菜、8 群:その他の野菜・海藻類、9 群:嗜好飲料、10 群:魚介類、11 群:肉・卵、12 群:乳・乳製品、13 群:調味料、14 群:飲料水。

各地域で調製された TD 試料は、変質等による分析結果への影響に配慮し、不活性容器に入れ冷凍状態を保ちつつ、国立医薬品食品衛生研究所に収集された。全ての分析は、国立医薬品食品衛生研究所で実施した。

本研究を実施した、2016 年～2018 年の 3 年間分のデータを年ごとに解析するとともに、2013 年～2015 年の 3 年間に蓄積したデータと合わせて解析もし、各種元素類摂取量推定値の推移や変動を明らかにし、原因等について考察した。

III-2. 元素類の一斉分析

1. 試薬・試液

- ・水：メルク社製装置(Milli Q Element A10)により製造した超純水。
- ・硝酸：硝酸 1.42 Ultrapur-100 (関東化学株式会社)
- ・過酸化水素水：Ultrapure (関東化学株式会社)
- ・各種元素標準原液 (ウランを除く)：Trace CERT ICP 用 (シグマアルドリッチ社製)
- ・ウラン標準原液：XSTC-289 (西進商事)
- ・混合内部標準溶液：ベリリウム(Be)、ガリウム(Ga)、イットリウム(Y)、インジウム(In)、タ

リウム(Tl)の濃度がそれぞれ 50 mg/L、20 mg/L、2 mg/L、10 mg/L、0.5 mg/L になるように各元素の標準原液から適量を分取し、硝酸 10 mL を加えた後、水で 100 mL に定容した。

2. 機器

- ・マイクロ波分解装置：ETHOS-One 及び ETHOS-TC (マイルストーンゼネラル社製)
- ・ICP-MS：ICP-MS iCAP Q (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)

3. 分析法

測定溶液の調製

分析用試料 0.50 g を石英製分解容器に量りとり、硝酸 5 mL 及び過酸化水素水 2 mL を加えた。水 5 mL 及び過酸化水素水 2 mL を加えた TFM 製分解容器に前述の石英製分解容器を入れ、マイクロ波分解装置により分解した。分解後の溶液に、混合内部標準溶液 0.5 mL を添加後、水で 50 mL に定容した。定容後の溶液を測定溶液として ICP-MS により測定した。

試料の分解条件

マイクロ波分解装置による分解は、以下の条件で行った。

70°C;2 分間→50°C;3 分間→200°C;18 分間(50°C から 200°C までの温度変化に要する時間)。200°C に到達した後、同温度でさらに 10 分間分解させた。

測定条件

- ICP-MS による測定は、以下の条件で行った。
- ・スプレーチャンバー：(ペルチェ冷却ジャケット付)サイクロン型
- ・コリジョンガス：ヘリウム(99.9999%)
- ・測定モード：KED(Kinetic Energy Discrimination:運動エネルギー弁別)モード
- ・元素あたりの測定時間：1 秒
(積分時間(s)：0.1、チャンネル数：1、スペース(u)：0.1、掃引数(回)：10)
- ・繰り返し測定回数：3

分析対象元素の測定質量数

分析対象とした 14 種の元素と測定質量数は以下の通りである。(括弧内の数字が測定質量数)ホウ素:B(11)、アルミニウム:Al(27)、クロム:Cr(52)、コバルト:Co(59)、ニッケル:Ni(60)、ヒ素:As(75)、セレン:Se(78)、モリブデン:Mo(95)、

カドミウム: Cd(111)、スズ: Sn(118)、アンチモン: Sb(121)、バリウム: Ba(137)、鉛: Pb(208)、ウラン: U(238)。

内部標準元素の測定質量数

内部標準とした元素と測定質量数は以下の通りである。(括弧内の数字が測定質量数)

Be(9)、Ga(71)、Y(89)、In(115)、Tl(205)。

III-3. メチル水銀分析

1. 試薬・試液

- ・塩化メチル水銀：ジーエルサイエンス
- ・アセトン及びトルエン：残留農薬・PCB分析用(関東化学株式会社製)
- ・臭化カリウム：特級(和光純薬工業株式会社)
- ・硫酸銅(II)：鹿特級(関東化学株式会社)
- ・L-システイン塩酸塩一水和物：特級(和光純薬工業株式会社)
- ・テトラフェニルホウ酸ナトリウム：和光純薬工業株式会社
- ・ポリエチレングリコール 200：一級(和光純薬工業株式会社)
- ・1 mol/L 臭化カリウム溶液：臭化カリウム 119.0 g を水に溶解し、1 L とした。
- ・硫酸銅(II)飽和 4 mol/L 硫酸：水 600 mL に硫酸 200 mL を加え、放冷後、水を加えて 900 mL にした後、無水硫酸銅(II)を飽和するまで溶解させた。
- ・1% L-システイン溶液：L-システイン塩酸塩一水和物 10.0 g、酢酸ナトリウム三水和物 8.0 g、無水硫酸ナトリウム 125.0 g を水に溶解し、1 L とした。
- ・0.2 mol/L リン酸緩衝液(pH 7.0)：リン酸二水素ナトリウム二水和物 31.2 g を水に溶解して 1 L とし、これを第一液とした。リン酸水素二ナトリウム十二水和物 71.6 g を水に溶解して 1 L とし、これを第二液とした。第一液 380 mL と第二液 610 mL を混合し、必要に応じて、第一液を用いて pH を 7.0 に調整した。

2. 機器

- ・GC-MS/MS：TSQ Quantum XLS (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)

3. 分析法

測定溶液の調製

各分析用試料から 10.0 g を量りとり、アセトン 100 mL を加え 30 秒間振とうした。アセトンを除去後、トルエン 100 mL を加え 30 秒間振とうした。遠心後、トルエンを除去し、1 mol/L 臭化カリウム溶液 40 mL、硫酸銅(II)飽和 4 mol/L 硫酸 40 mL 及びトルエン 80 mL を加え、30 分間激しく振とうした。遠心後、トルエン層を採取した。水層にトルエン 50 mL を加え 10 分間振とう後、同様に操作して得られたトルエン層を合わせた。1% L-システイン溶液 50 mL を加え 5 分間振とうし、静置後、水層を採取した。6 mol/L 塩酸 30 mL、トルエン 30 mL を加え 5 分間振とう後、トルエン層を採取した。水層にトルエン 30 mL を加え 5 分間振とう後回収する操作を二度繰り返す、トルエン層を合わせ、正確に 100 mL とした。トルエン溶液 4 mL に 0.2 mol/L リン酸緩衝液(pH 7.0) 5 mL、1% テトラフェニルホウ酸ナトリウム溶液 1 mL を加え、室温で 10 分間振とう後、遠心した。トルエン層を脱水後、1 mL を採取し、1.5 mg/mL PEG200 0.5 mL を正確に加え混合したものを測定溶液とした。

測定条件

- ・カラム: InertCap 5MS/NP (内径 0.25 mm、長さ 30 m、膜厚 0.25 μ m)
- ・オープン温度: 70°C(1 min)
→10°C/min→160°C(0 min)→20°C/min→280°C(5 min)
- ・注入口温度: 250°C
- ・トランスファライン温度: 280°C
- ・イオン源温度: 280°C
- ・溶媒待ち時間: 6 分
- ・注入量: 1 μ L
- ・キャリアガス(He)流量: 1.0 mL/min
- ・イオン化法: EI
- ・分析モード: SRM
- ・モニターイオン: m/z 294→m/z 279(コリジョンエネルギー: 5 V)

III-4. 総水銀分析

1. 試薬・試液

- ・L-システイン：L-システイン (ナカライテスク)

・水：メルク社製装置(Milli Q Element A10)により製造した超純水(比抵抗 > 18.2MΩ・cm、TOC < 3 ppb)

・硝酸：硝酸 1.42 Ultrapur-100 (関東化学株式会社)

・添加剤 B: 活性アルミナ(日本インスツルメンツ社)

・添加剤 M: 炭酸ナトリウムと水酸化ナトリウムを体積比 1:1 で混合したもの(日本インスツルメンツ社)

・標準原液：ICP-MS 用 1000 mg/L 水銀標準原液(シグマアルドリッチ社)

・0.01% L-システイン溶液：L-システイン 100 mg を量りとり、水 900 mL、硝酸 2 mL を加え溶解後、水で 1000 mL に定容した。

・添加用標準溶液：標準原液を 0.01% L-システイン溶液で希釈し、100 ng/mL 並びに 2 ng/mL の溶液を調製した。

2. 機器

・総水銀計：マーキュリー/MA-3000 (日本インスツルメンツ社)

・セラミック製サンプルポート(日本インスツルメンツ社)

3. 測定条件

加熱モード：標準溶液の測定には装置にあらかじめプログラムされている標準試料用のモードを、試料の測定には TD 試料用に設定した加熱モードを選択した。

測定モード：装置にあらかじめプログラムされている測定モードのうち、標準溶液及び水銀濃度が 0.01 mg/kg 未満の試料の測定には LOW モード、水銀濃度が 0.01 mg/kg 以上の試料の測定には HIGH モードを用いた。

4. 分析前の準備

・添加剤 B 及び添加剤 M: 使用する直前に 750°C で 5 時間加熱した。

・サンプルポート：5M 硝酸溶液に 12 時間以上浸け置きした後、水でよくすすぎ、使用する直前に 750°C で 3 時間加熱した。冷却後、総水銀計により 850°C で 4 分間再加熱した。

5. 分析法

・測定試料の調製

標準溶液は、100 μL をサンプルポートに直接

量り取り、測定試料とした。

食品試料は、1~14 群試料のうち 4 群以外の試料は、100 mg をサンプルポートに直接量り取り測定試料とした。4 群試料は、100 mg をサンプルポートに直接量り取った後、その上から添加剤 B を配し測定試料とした。サンプルポートに添加剤 B のみを配し 4 群試料の空試料とした。

・検量線の作成

標準原液を適宜量りとり、0.01% L-システイン溶液で希釈し、検量線用標準溶液とした。各検量線用標準溶液を総水銀計で測定し、得られた吸光度の水銀量に対する一次回帰式を最小二乗法により求め、検量線とした。各検量線用標準溶液中の水銀量は 0.1、0.25、0.5、0.75、1 ng (LOW モード時)、または 1、5、10、15、20 ng (HIGH モード時)とした。

・測定及び総水銀濃度の算出

各測定試料を総水銀計にセットし、測定値(吸光度)を得た。次いで、作成した検量線の各パラメータを用いて下式に従い、試料の総水銀濃度を逆推定した。

測定試料の総水銀濃度(mg/kg)

$$= \{(\text{Signalanalyte} - \text{intercept}) / \text{slope}\} / 100$$

Signalanalyte: 測定値

Intercept: 検量線の切片

Slope: 検量線の傾き

試料の総水銀濃度(mg/kg)

$$= (\text{測定試料の総水銀濃度}) - (\text{空試料の総水銀濃度}) *$$

*4 群試料のみ。

なお、空試料の総水銀濃度は、空試料を 5 併行分析し得た濃度の平均値として 1 日ごとに求めた。

III-5. 無機ヒ素分析

1. 試薬・試液

硝酸 1.42(超微量分析用)、25%アンモニア水(有害金属測定用)は関東化学社製、25%テトラメチルアンモニウムヒドロキシド(以下、TMAH)(精密分析用)、1-ブタンスルホン酸ナトリウム、マロン酸(特級)、メタノール(液体クロマトグラフィ用)、メチルオレンジ(特級)、は和光純薬

社製のものをを用いた。

水：メルク社製装置(Element A10)により製造した超純水(比抵抗 > 18.2MΩ・cm、TOC < 3 ppb)を用いた。

標準品：下記の2種類を使用した。

亜ヒ酸 As(III)：ひ素標準液(As 100)(関東化学社製)

ヒ酸 As(V)：ひ酸[As(V)] 水溶液(NMIJ CRM 7912-a)

0.3 mol/L 硝酸溶液：硝酸 9.6 mL を量りとり、水で 500 mL に定容した。

メチルオレンジ溶液：メチルオレンジ 0.1 g を量りとり、水で 100 mL に定容後、孔径 0.45 μm の PTFE フィルター(メルクミリポア社製)でろ過した。

5% アンモニア水：25%アンモニア水 10 mL を水で 50 mL に定容した。

HPLC 用移動相：25% TMAH 0.3645 g、1-ブタンスルホン酸ナトリウム 1.922 g、マロン酸 0.416 g、メタノール 0.5 mL を量りとり、水を加え、5%アンモニア水で pH3.0 に調整した後、1 L に定容した。なお、この溶液は用時調製した。

2. 機器

HPLC：島津製作所社製 Prominence を用いた。

ICP-MS：サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 X-Series2 若しくは同社製 iCAPQ を用いた。

3. 測定条件

HPLC 条件

カラム：L-column2 (内径 4.6 mm 長さ 25 cm 粒子径 3 μm) (化学物質研究評価機構社製)

移動相：0.05 (v/v%) メタノール、12 mM 1-ブタンスルホン酸ナトリウム、4 mM マロン酸、1 mM TMAH 溶液(pH3.0)

流速：0.75 mL/min

カラム温度：25°C

オートサンプラー温度：4°C

注入量：10 μL

測定時間：15 min

ICP-MS 条件 (X-Series2)

測定モード：CCT モード

(コリジョンモード)

コリジョンガス：He

測定ポイント時間：100 ms

測定質量数：75

ICP-MS 条件 (iCAPQ)

測定モード：KED モード

コリジョンガス：He

測定ポイント時間：100 ms

測定質量数：75

4. 分析法

・測定試料の調製

試料 2.0 g を量り取り、0.3 mol/L 硝酸溶液 5 mL を加え、100°C で 2 時間静置した。なお、30 分おきによく振り混ぜた。2600 g で 10 分間遠心分離後、水層を 20 mL メスフラスコに移した。残渣に水 5 mL を加え、手でよく振とうした後、同様に遠心分離後、水層を上記のメスフラスコに合わせた。同様の操作を計 2 回行った。メスフラスコにメチルオレンジ溶液を 100 μL 加え、5%アンモニア水で約 pH3.0 (溶液の色が薄い赤色～オレンジ) に調整した後、20 mL に定容した。この溶液を孔径 0.45 μm の PTFE フィルターでろ過し、測定溶液とした。

・検量線の作成

各標準原液を適宜量りとり、0.3 mol/L 硝酸溶液を 5 mL 加えた。メチルオレンジ溶液を 100 μL 加え、5%アンモニア水で約 pH3.0 (溶液の色が薄い赤色～オレンジ) に調整した後、定容した溶液を孔径 0.45 μm の PTFE フィルターでろ過し、検量線用測定溶液とした。各検量線用溶液 20 μL を HPLC-ICP-MS に注入し、得られたピーク面積値の濃度に対する一次回帰式を最小二乗法により求め、検量線を作成した。

III-3. 摂取量の推定及び解析

TD 試料における各種元素類の濃度に、食品摂取量を乗じて種元素類摂取量を推定した。分析結果が ND の場合には濃度は 0 として扱った。当研究課題を実施した 3 年間並びに 2013 年～2015 年に実施した同種研究により蓄積されたデータをまとめて解析し、各種元素類摂取量推定値の推移や変動を明らかにし、原因等について考察した。

IV. デクロラン類摂取量推定

IV-1. 試料

全国 10 地域の TD 試料は、各地域の平成 23 年度～25 年度の 3 年間分の国民健康・栄養調査の集計結果に基づいて全国 10 機関で調製された。各機関は約 160 品目の食品を購入し、それらの食品を計量し、必要に応じて調理した後、食品群ごとに混合均質化したもの試料とした。特定 1 地域における 2016 年～2018 年の 3 年間分の TD 試料も同様に調製された。

IV-2. 標準物質、試薬

・DPs 及び CP 標準液 (Wellington Laboratories 製)

・Dec 602、Dec 603 及び Dec 604 標準液 (Santa Cruz 製)

・Dec 602 及び CP 標準液 (Cambridge Isotope 製)

・シリンジスパイク： $^{13}\text{C}_{12-2,2',3,4,4',5,5'}$ -heptabromodiphenylether (^{13}C -PBDE180)

(Wellington Laboratories 製)

・アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、ノナン及び無水硫酸ナトリウム：ダイオキシン類分析用または残留農薬・PCB 分析用(関東化学製)

・硫酸：有害金属測定用(富士フィルム和光純薬製)

・フロリジルカートリッジカラム：Sep-pak Vac RC 500 mg (Waters 製)

・スルホキシドカラム：Supelclean Sulfoxide 3g (Merck 製)

IV-3. 機器

・高速溶媒抽出装置(ASE)：ASE-350 (Thermo Fisher Scientific 製)

・GC：A 7890 (Agilent 製)

・MS：AutoSpec Premier (Waters 製)

IV-4. 分析法

1. 測定溶液の調製

分析に使用するガラス器具類は予めアセトン、ヘキサンで洗浄し、ダイオキシンフリーオーブンで 450 °C、4 時間加熱処理した。TD 試料(4 群(油脂類)を除く)約 10 g をビーカーに精秤し、凍結乾燥後、ガラスビーズを加えて混合

し、クリーンアップスパイク ($^{13}\text{C}_{10}$ -Dechlorane、 $^{13}\text{C}_{10}$ -Dec 602、 $^{13}\text{C}_{10}$ -syn-DP 及び $^{13}\text{C}_{10}$ -anti-DP を各 250 pg 相当)を添加し、ヘキサンで高速溶媒抽出を行った。抽出液を濃縮し、硫酸処理、フロリジルカラムで精製し、精製液を 2 mL に定容した。DPs 測定のための精製液 1 mL を分取、濃縮し、測定バイアルに移し、シリンジスパイク (^{13}C -PBDE180 を 125 pg 相当) を添加した。ノナンで全量を約 25 μL としたものを測定溶液とし、このうち 1 μL を GC/MS に注入して測定した。

DPs 以外のデクロラン類を測定するために、精製液 1 mL をスルホキシドカラムで精製した。溶出液を濃縮し、測定バイアルに移し、シリンジスパイク (^{13}C -PBDE180 を 125 pg 相当) を添加した。ノナンで全量を約 25 μL としたものを測定溶液とし、このうち 1 μL を GC/MS に注入して測定した。4 群の TD 試料は約 5 g を精秤し、ヘキサンで希釈後、硫酸処理以降は他の食品群と同様な精製を行った。

2. ASE 抽出条件

ASE による抽出は、以下の条件で行った。

- ・セル温度：100 °C
- ・セル圧力：1,500 psi
- ・加熱時間：7 分
- ・静置時間：10 分
- ・抽出サイクル：2
- ・抽出溶媒：n-ヘキサン

3. 測定条件

- ・カラム：DB5 (内径 0.25 mm、長さ 15 m、膜厚 0.1 μm)
- ・オープン温度：120 °C(1 min)→30 °C/min→240 °C→5 °C/min→275 °C→40 °C/min→320 °C(3 min)
- ・注入口温度：280 °C
- ・トランスファライン温度：300 °C
- ・イオン源温度：280 °C
- ・注入量：1 μL
- ・キャリアガス流量：1 mL/min (ヘリウム)
- ・イオン化法：EI
- ・モニターイオン
Dec 602、DP、Dechlorane：271.8102 (定量用)、
273.8072 (確認用)

Dec 603 : 262.8570 (定量用)、264.8540 (確認用)

Dec 604 : 419.7006 (定量用)、417.7026 (確認用)

$^{13}\text{C}_{10}$ -Dec 602、 $^{13}\text{C}_{10}$ -DP、 $^{13}\text{C}_{10}$ -Dechlorane :

276.8269

$^{13}\text{C}_{12}$ -PBDE180 : 415.9096

V.GC-MS/MS を用いた魚中のダイオキシン類分析の基礎検討

V-1. 試料

魚試料は関東地方の小売店で購入した。筋肉部をホモジナイザーで均一化し分析に供した。認証標準試料として、WMF-01 (キングサーモン切り身の凍結乾燥物) を (株) ウェリントンラボラトリージャパンより購入した。

V-2. 分析方法

1. 試験溶液の調製

均一化した試料 50 g (認証標準試料は 2~9 g) をビーカーに量りとり、クリーンアップスパイクを加えた後、2 mol/L 水酸化カリウム水溶液を加え室温で一晩放置した。このアルカリ分解液を分液ロートに移した後、メタノール、ヘキサンを加え振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサンを加え同様の操作を 2 回行った。ヘキサン抽出液を合わせ、2%塩化ナトリウム溶液を加えて緩やかに揺り動かし、静置後、水層を除き同様の操作を繰り返した。ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を適量加え、緩やかに振とうし、静置後、硫酸層を除去した。この操作を硫酸層の着色が薄くなるまで繰り返した。ヘキサン層をヘキサン洗浄水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し少量のヘキサンに溶解した。多層シリカゲルをヘキサンで洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサンで溶出した。溶出液は溶媒を留去し、少量のヘキサンに溶解した。アルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサンで洗浄後、2% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサンでモノオルト PCBs 分画を溶出した。次いで、60% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサンで PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画を溶出した。モノオルト PCBs 分画は溶媒を留去し、

シリジンスパイクを添加し GC-MS/MS に供した。PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画は溶媒を留去した後、活性炭分散シリカゲルリバースカラムに注入し、25% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサンでカラムを洗浄後、カラムを反転させ、トルエンで PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画を溶出した。溶媒を留去後、シリジンスパイク 20 μL を添加し GC-MS/MS に供した。

2.GC-MS/MS 測定条件

①2,3,7,8-TCDD、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF

カラム : DB-5ms UI (内径 0.25 mm \times 60 m、膜厚 0.25 μm)

注入方式 : スプリットレス

注入口温度 : 250 $^{\circ}\text{C}$

注入量 : 3.0 μL

昇温条件 : 120 $^{\circ}\text{C}$ (2 分保持)-25 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -250 $^{\circ}\text{C}$ (5 分保持)-3 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -300 $^{\circ}\text{C}$ (12 分保持)

キャリアーガス : ヘリウム (流速: 1.2 mL/分)

②1,2,3,4,7,8-HxCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD、2,3,7,8-TCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,7,8,9-HxCDF、2,3,4,6,7,8-HxCDF、1,2,3,4,6,7,8-HpCDF、1,2,3,4,7,8,9-HpCDF、OCDF

カラム : DB-17 (内径 0.25 mm \times 60 m、膜厚 0.25 μm)

注入方式 : スプリットレス

注入口温度 : 250 $^{\circ}\text{C}$

注入量 : 3.0 μL

昇温条件 : 130 $^{\circ}\text{C}$ (2 分保持)-30 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -200 $^{\circ}\text{C}$ -3 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -280 $^{\circ}\text{C}$ (30 分保持)

キャリアーガス : ヘリウム (流速: 1.5 mL/分)

③Co-PCBs

カラム : HT8-PCB (内径 0.25 mm \times 60 m)

注入方式 : スプリットレス

注入口温度 : 260 $^{\circ}\text{C}$

注入量 : 3.0 μL

昇温条件 : 130 $^{\circ}\text{C}$ (1 分保持)-20 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -200 $^{\circ}\text{C}$ -1.5 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -230 $^{\circ}\text{C}$ -5 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -240 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -8 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ -300 $^{\circ}\text{C}$ (10 分保持)

キャリアーガス：ヘリウム (流速: 1.6 mL/分)
MS 導入部温度：280°C
イオン源温度：280°C
四重極温度：150°C
イオン化法：EI ポジティブ
イオン化

V-3. LOD 及び LOQ の推定

最低濃度の検量線作成用標準液を GC-MS/MS により繰り返し測定 (10 回) し、測定値の標準偏差 (σ) を求め、 3σ を LOD、 10σ を LOQ とした。また、操作ブランク試験を 6 回行い、操作ブランクが認められる分析対象物については、操作ブランク値の標準偏差の 3 倍を LOD、10 倍を LOQ として求めた。検量線作成用標準液の繰り返し測定から算出した値と比較し、大きい方を本分析法の LOD 及び LOQ とした。

VI. 有害物質 (有機フッ素化合物) 摂取量推定に不可欠な分析法開発

VI-1 試薬及び機器

試薬：本実験に用いた試薬は、アセトニトリル (和光純薬社製)、メタノール (和光純薬社製)、*n*-ヘキサン (和光純薬社製)、ギ酸 (和光純薬社製)、アンモニア水 (和光純薬社製)、酢酸アンモニウム (和光純薬社製) である。

標準溶液の調製方法：PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxS、PFOS、PFBS、PFHpS、ipPFNS、PFDS、PFDoS、NaDONA、F-53、ipPFNA は標準原液からメタノールを用いて、100 ng/mL (ppb) の混合液を調整した。その後、本溶液を段階的に希釈し、検量線用標準溶液を調製した。

遠心分離機：日立社製 CF15RN、ホモジナイザー：SPEC 社製 2010 Geno/Grinder、固相抽出カラム：和光純薬社製 Presep[®] PFC-II (60 mg/3 mL)、LC 装置：Waters 社製 Acquity H Class、MS 装置：Waters 社製 Xevo TQD

移動相には、20 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (A)/アセトニトリル (B) を使用し、A/B：80/20 (2 min) から 5/95 (20 min) のグラジエントモードで

送液した。

カラム：GL サイエンス社製 Inertsil C8-4HP (2.1×100 mm, 粒子径 3 μ m,)、カラム温度：40°C、流速：0.2 mL/min、注入量：10 μ L

MS 装置：測定条件は、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI: ネガティブモード) で行った。

Capillary voltage: 2.0 kV

Extractor voltage: 3 V

RF lens voltage: 2.5 V

Source temperature: 150°C

Desolvation temperature: 400°C

Cone/desolvation gas flows: 50/800 L/hr

MS/daughter scan ranges: *m/z* 50 to 1200

Cone voltage: 15-50 V

Collision energy: 15-50 eV

VI-2 PFCs の前処理方法

食品の前処理の検討：食品試料 10 g に対して、1%ギ酸アセトニトリル溶液 15 mL、ヘキサン 5 mL を加えて、2010 Geno/Grinder (1600 rpm、15 分間) によりホモジナイズを行う。添加回収実験のときは、食品試料に 50 ppb の混合標準溶液を 100 μ L 添加し、室温で 30 分程度馴染ませてから抽出操作を実施した。また、その際、適時、内標準物質溶液も添加している。ホモジナイズの後、試料溶液を遠心分離機で 12000 rpm で 20 分間行い、上清を別の遠心管に移した。本操作は、3 回繰り返した。その後、ヘキサン層は除き、アセトニトリル層を濃縮し、3 mL 程度とした。その溶液に 0.5%ギ酸水溶液を 20 mL 程度加えて混合した。

次に、精製過程を実施する。精製には、和光純薬社製 Presep[®] PFC-II を用いた。コンディショニングには、メタノール 5 mL 及び 0.5%ギ酸水溶液 5 mL で行った。その後、上記の抽出溶液をカラムに添加した。抽出液を通過後、精製水 5 mL でカラムの洗浄を行い、溶出には 1%アンモニアメタノールもしくはアセトニトリルで行った。本溶液を濃縮乾固し、メタノール/水 (50/50, v/v) 100 μ L に希釈した。本溶液を遠心分離し、LC-MS/MS へ注入した。

VII. 母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳

幼児の発達への影響に関する研究

VII-1 母乳採取

初産婦より、産後1か月の母乳の提供を受けダイオキシン類濃度を測定する(岡、金子、河野、)。生後1か月と採取条件を一定とし、経年的な母乳汚染の変化を判断出来るように計画している。母乳中ダイオキシン類レベルは、初産婦と経産婦でその分布が異なるため、本研究では原則として初産婦に限定している。母乳採取の際には、同時に母親の年齢、喫煙歴や児の発育状況などの調査用紙への記入を求めた。本年度は、東京大学医学部附属行院、自治医科大学病院、国立病院機構長良医療センターにて平成28年度19人、29年度22人、30年度21人の合計62人から母乳の提供を受けた。また、母体の健康状態、1か月時の乳児の健康状態について調査用紙による調査を行った。

VII-2. 母乳中のダイオキシン分析

ダイオキシンとしては、PCDD7種類、PCDF10種類、Co-PCB12種類と、母乳中では脂肪含有量を公益財団法人北九州生活科学センターに委託して測定した。ダイオキシン濃度の毒性等価量は、2006年のWHOの毒性等価係数を用いた。脂肪1g当たりの毒性等価量脂肪重量換算pg-TEQ/g-fatとして表記した。実測濃度が定量下限値未満のものは0(ゼロ)として算出した。PCDDs(7種)+PCDFs(10種)+Co-PCBs(12種)を総ダイオキシン類濃度と定義し、母乳中ダイオキシン類はPCDDs(7種)、PCDFs(10種)およびCo-PCBs(12種)を同一施設のGC/MSで測定し、脂肪1gあたりの毒性等価量で示した。
(倫理面への配慮) 調査研究は東京大学医学部、自治医科大学、国立病院機構長良医療センターの倫理委員会の承認を得て実施した。調査時には、研究の目的や方法について文書で説明の上で、書面にて承諾を得た。解析については、個人情報を除いて匿名化したデータベースを用いて解析した。

VIII. 国際動向を踏まえた摂取量推定すべき有害化学物質の探索とその摂取量推定に関する研

究

世界各国の食品安全担当機関やリスク評価担当機関によるここ数年の発表を収集した。学術発表やメディア報道に対応して何らかの発表を行っている場合にはもともとなった文献や報道についても可能であれば情報収集した。

IX リスクを考慮した摂取量推定手法開発

IX-1. 魚介類摂取量の算出

平成22年度受託事業(厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書(平成23年1月28日)の食品摂取量データの個別データを用いた。本データの個別データは小児(1~6歳)227人、学童(7~14歳)381人、青年(15~19歳)288人、成人(20歳以上)3614人の、最大12日(連続しない3日×4季節)のもので、このうち、体重の記録のなかったデータ(青年3件、成人27件)を除く、小児1619件、学童3419件、青年2539件、成人32787件を使用した。淡水魚、海水魚、缶詰等の魚278項目を魚介類13区分に分類し、それぞれの摂取量を算出した。1歳以上の全年齢層の算出に加え(全年齢)、1歳から6歳の小児のみ(小児)の摂取量も算出した。魚介類の13区分は、あじ・いわし、さけ・ます、たい・かれい類、まぐろ・かじき類、その他の生魚、貝類、いか・たこ類、えび・かに類、魚介(塩蔵、生干し、乾物)、魚介(缶詰)、魚介(佃煮)、魚介(練り製品)、魚肉ハム・ソーセージとした。

IX-2. 魚介類中のダイオキシン類濃度

魚介類中のダイオキシン類濃度は、厚生労働省科学研究(平成10~25年度)の調査結果(鮮魚424、魚介類(軟体・甲殻・貝類)及びそれらの加工品384試料)を使用した。TEFはWH02005年の値を用い、測定結果がNDとなった場合に0としたデータを使用した。

IX-3. モンテカルロシミュレーション

魚介類中のダイオキシンデータについて、データ数が30以下であった魚介(佃煮)、魚介(練り製品)、魚肉ハム・ソーセージの3区分は平

均値を用いた。データ数が 30 以上であったその他 10 区分の魚介類は、それぞれの濃度分布に対数正規分布をあてはめて用いた。

魚介類摂取量予測分布については、全年齢層と小児それぞれについて、魚介類の区分ごとに算出した。区分ごとの摂取量分布による乱数と、同じく区分ごとの魚介類に含まれるダイオキシン濃度分布に従う乱数を発生させ、それらを掛け合わせて区分ごとのダイオキシン類予測摂取量を求め、その総和を魚介類からのダイオキシン類予測摂取量とした。尚、推定した予測摂取量は食品安全委員会で定められた日本人の平均体重（小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重当たりの予測摂取量とした。掛け合わせるシミュレーションの試行回数は 20000 回とした。

分布の乱数発生とモンテカルロシミュレーションには Oracle 社製の Crystal Ball (Suite)を使用した。

C. 研究結果

I. トータルダイエツト試料の分析による塩素化ダイオキシン類摂取量推定

国民平均のダイオキシン類摂取量を推定するため、全国 7 地区の 8 機関でトータルダイエツト試料を調製し、ダイオキシン類を分析した。平成 28 年度、平成 29 年度、及び平成 30 年度のダイオキシン類一日摂取量の平均値はそれぞれ 0.54、0.65、及び 0.51 pg TEQ/kg bw/day と推定された。日本における耐容一日摂取量 (TDI) である 4 pg TEQ/kg bw/day の 13~16% に相当した。また調査した 3 年間で最大となった摂取量は、1.77 pgTEQ/kg bw/day (平成 29 年度の最大値)であり、TDI の約 44%であった。ダイオキシン類摂取量に占める Co-PCBs の割合は 67%程度であり、3 年間を通してほぼ一定であった。ダイオキシン類摂取量に占める割合が高い食品群は、10 群 (魚介類) と 11 群 (肉類・卵類) であり、これら 2 つの群で全体のほとんどを占めた。特に 10 群からの摂取量は大きく、全体の 9 割程度を占めていた。過去のトータルダイエツト調査でも同様の結果が得られている。

ダイオキシン類摂取量の平均値は、平成 10 年度以降、若干の増減はあるものの緩やかな減少傾向を示していた。平成 30 年度の平均値は 0.51 pg TEQ/kg bw/day であり、平成 10 年度以降の調査結果の中で最も低い値であった。また、調査開始時の平成 10 年度の摂取量は 1.75 pg TEQ/kg bw/day であり、この値と比較すると平成 30 年度の平均値は 29%程度であった。ダイオキシン類摂取量の減少には、平成 18 年度までは 10 群と 11 群からの摂取量の減少が寄与していたが、平成 18 年度以降は、主として 10 群からの摂取量の減少が寄与していた。

II. トータルダイエツト試料の分析による PCBs 摂取量推定

国民平均の PCBs 摂取量を推定するため、全国 10 地域で TD 試料を調製し、PCBs を分析した。平成 28 年度、平成 29 年度、及び平成 30 年度の PCBs 摂取量の平均値は、それぞれ 7.1、7.3、及び 5.0 ng/kg bw/day と推定された。10 群からの摂取量が合計値の 92~96%を占めていた。日本では PCBs に暫定 TDI (5 µg/kg bw/day) が示されている。これらの摂取量は暫定 TDI の僅か 0.15%以下であった。一見すると総 PCBs の摂取量は暫定 TDI と比較して十分に小さいと考えられるが、暫定 TDI は 1972 年に示されたものであり、その導出の根拠となった長期毒性研究は非常に古い時代のものである。より新しい毒性の知見を踏まえた TDI と比較することも必要と考えられる。2003 年に WHO で PCBs に関する国際簡潔評価文書 No.55 (CICAD : Concise International Chemical Assessment Document) が作成された。この中で PCBs の混合物について TDI として 0.02 µg/kg bw/day が提案されている。この TDI と比較すると総 PCBs 摂取量の全国平均値は 25~36%に相当した。この値はカドミウムなどの有害元素の摂取量の TDI に対する割合に近い。ただし、本評価文書の TDI の導出の根拠になった毒性研究では、人の健康への重要性が明確になっていない免疫毒性学的影響が毒性の指標となっている。また、PCBs に感受性の高いアカゲザルを使用していることもあり、過度の安全

を見込んだ TDI となっている可能性に注意が必要である。また、平成 28 年度、平成 29 年度、及び平成 30 年度の NDL-PCBs の全国平均摂取量は、それぞれ 6.6、6.7、及び 4.6 ng/kg bw/day、NDL-PCBs の指標異性体として用いられる 6 異性体の全国平均摂取量は、それぞれ 2.3、2.4、及び 1.6 ng/kg bw/day と推定された。

Ⅲ. 元素類摂取量推定

Ⅲ-1 各元素類の全国・全年齢層平均摂取量の推定

MB方式により全国10地域でTD試料を調製し、その分析により得られた値、すなわちTD試料における各元素類の濃度と、各地域における食品消費量に基づき、各元素類の地域別全年齢層平均摂取量(地域別摂取量)を推定した。地域別摂取量の平均値を全国・全年齢層平均摂取量(全国摂取量_{ave.})とした。

本研究では、検出下限(LOD)となる濃度が十分に低いことを性能評価により実証した分析法を採用し、1機関内で全ての分析を実施している。そのため、分析による元素類の見逃しが起こる可能性は低く、健康リスク上意味のある大きさで、摂取量を過小に推定することはないと考える。逆に、合理性を欠いたまま保守的な推定を意図して、1/2LODの値を推定に使用することが、健康リスク上は意味のない摂取量推定値を生み出し、誤った懸念にもつながりかねない。本研究においては、同様に分析値の品質を保証したこれまでの研究に引き続き、検出下限を下回った分析結果をNDとし、ND=0として摂取量を推定した。

Ⅲ-2 各元素類の摂取量推定値

2018年に調製した全14群のTD試料の分析を通じ、各元素類の摂取量を推定した。一斉分析法の対象は14元素(B、Al、Ni、Se、Cd、Sb、Ba、Pb、U、total As、Sn、Cr、Co、Mo)、HPLC-ICP-MS法の対象となる無機ヒ素(inorganic As; iAs)、水銀計を用いた分析法の対象となる総水銀(total Hg)である。地域ごとに推定された総摂取量(食品群別摂取量推定値の総和)、すなわち地域別摂取量の値は、

全10地域を通じて元素ごとに以下の範囲にあった。B:1248~1788 µg/man/day、Al:1470~3462 µg/man/day、Ni:93.3~177 µg/man/day、Se:80.8~109 µg/man/day、Cd:14.4~26.7 µg/man/day、Sb:0.3~2.0 µg/man/day、Ba:340~554 µg/man/day、Pb:2.6~27.6 µg/man/day、U:0.59~4.23 µg/man/day、total As:163~354 µg/man/day、iAs:9.6~25.1 µg/man/day、Sn:1.1~543 µg/man/day、Cr:12.2~63.7 µg/man/day、Co:7.3~11.8 µg/man/day、Mo:185~278 µg/man/day、Hg:4.3~9.6 µg/man/day。

上記16種の元素類について、地域・食品群別摂取量推定値を集計し、食品群別摂取量の全国平均値とその総和となる全国摂取量_{ave.}を推定した。耐用摂取量(耐用週間摂取量もしくはその値から便宜的に計算した耐用一日摂取量)が設定されている元素(B、Al、Ni、Se、Cd、Sb、Ba、U)とそれ以外の元素(total As、iAs、total Hg、Pb、Sn、Cr、Co、Mo)に2分割して示した。しかし、健康リスク上意味のある摂取量の表記としては、十分であるとも考える。各元素類の全国摂取量_{ave.}は、以下の通り推定された。B:1474 µg/man/day、Al:2242 µg/man/day、Ni:138 µg/man/day、Se:94.4 µg/man/day、Cd:19.1 µg/man/day、Sb:0.93 µg/man/day、Ba:460 µg/man/day、U:1.52 µg/man/day、total As:230 µg/man/day、iAs:16.8 µg/man/day、total Hg:6.5 µg/man/day、Pb:10.1 µg/man/day、Sn:62.6 µg/man/day、Cr:25.7 µg/man/day、Co:9.7 µg/man/day、Mo:214 µg/man/day。

総水銀の分析結果を踏まえ、含有の可能性が高いと判断した10群、11群のTD試料の分析を通じ、メチル水銀の摂取量を推定した。2018年に推定したメチル水銀の地域別摂取量は、全10地域を通じ、3.5~9.2 µg/man/dayの範囲にあった。また、全国摂取量_{ave.}は、5.8 µg/man/dayと推定された。

Ⅲ-3 各元素類摂取量の変動

これまでの研究において、2013年~2015年の3年間に推定した各元素の地域別摂取量

(TDS実施年ごとにn=10ないし11)をTDSの実施年ごとに解析し、その変動を明らかにした。その結果、TDSの実施年に依らず、ホウ素、ニッケル、セレン、バリウム、クロム、コバルト、モリブデン、カドミウムの地域別摂取量の最大値は最小値の5倍未満の値となり、比較の変動が小さかった。一方で、アルミニウム、アンチモン、スズ、鉛、ウランの地域別摂取量の最大値は最小値の5倍以上となる場合があり、比較の変動が大きかった。

2018年の研究においてもこれまでと同様に、ホウ素、ニッケル、セレン、バリウム、コバルト、モリブデン、カドミウムの摂取量の地域間変動は小さく、過去の結果によく一致した。特に、ホウ素、セレン、バリウム、モリブデンの4つの元素については、2013年以降に推定された地域別摂取量の最大値と最小値の比が2を超えることはまれであり、これら4元素を日本人は毎日安定して摂取していると考えられる。2018年の結果においても、これら元素に関しては、推定摂取量の最大値と最小値の比は最大でも1.6であった。2017年に推定されたクロムの地域別摂取量の最大値は最小値の約36倍の値となり、前年までに得られた推定値に比べ変動が大きかった。2018年の推定では、クロム地域別摂取量の最大値は最小値の約5倍の値となり、変動は小さくなっている。これまでに、一般に、ある特定の食品におけるクロム濃度が高いという情報は得られていない。一方で、2017年度報告書中においても言及したとおり、クロムはニッケル・クロム鋼として、フードプロセッサー等の刃の原料として用いられることのある元素である。そのため、本研究の手法として用いている試料調製法を原因としてクロム摂取量が不正確に推定され可能性がある。このことを防ぐために、TD試料の調製に用いる機器や器具からの汚染に引き続き注意する必要があるだろう。

2013年から摂取量推定を継続する中で、アルミニウム、アンチモン、スズ、鉛、ウランの地域別摂取量の変動が大きいことを明らかにしてきた。2018年の研究においては、こ

れら元素のうちアルミニウムとアンチモンについては、過去に観察された変動に比べ変動が小さくなった。アルミニウムについては、2013年に観察された地域別摂取量の最大値と最小値の比は14を超えていた。一方2018年の推定では、その比は約2と大幅に小さくなっている。またアンチモンについては、2014年の最大値と最小値の比は100を超えていた。一方、2018年の推定では、その比は約6と大幅に小さくなっている。アルミニウムについては、一部の食品添加物として使用される化学物質に含まれており、それを使用した食品をTD試料の調製に含めるか否かで、摂取量が大きく変わることは明らかである。2018年の研究において調製したTD試料には、上記の理由からアルミニウム濃度が他の食品に比べて明らかに高い食品が含まれなかったことにより、偶発的に、地域別摂取量の変動が小さくなったものと考えられる。アンチモンについては、過去の変動の原因として、TD試料を調製した環境(試料調製者が使用していた化粧品を含む)が推察されたが、明らかにはされていない。また、アルミニウムの様に、意図的に食品に添加されることも知られていない。そのため今後、摂取量がどの様に変動するかを予測することは難しい。ただし、摂取量の値が小さい、すなわち極低濃度の分析値に基づく摂取量であるために、分析の観点からは変動が大きくなりやすい元素であると考えすることは妥当であろう。

2018年の研究においても、スズと鉛の地域別摂取量の変動は大きく、過去の結果に一致した。2017年の解析では、スズと鉛それぞれの摂取量の最大値は、対応する最小値の約3000倍と18倍であった。この結果と比較すると、2018年の解析では、スズと鉛それぞれの摂取量の最大値は、対応する最小値の約480倍と11倍であり、変動が小さくなっている。2017年の推定において最大の鉛摂取量(48.7 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$)を与えた地域はFであり、2018年の推定においても同地域における鉛摂取量が最大(27.6 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$)となった。地域Fにおける鉛摂取量への寄与の大きかった食品群は、

2017年の推定では2群、2018年の推定では1群であった。このように、鉛摂取量への寄与の大きい食品群が変化した理由は不明である。地域Fにおいて2018年に推定された鉛摂取量は、2017年に推定された摂取量の約1/2である。また後に示すとおり、鉛の全国摂取量_{ave.}は、調査を開始した1977年以降2000年頃までに漸次的に減少し、2010年以降は一定の水準に下げ止まっている。摂取量の値の大きさ、その地域間並びに年間での変動、さらに中長期的な変動の傾向も合わせて考察すべきであるが、同一地域での摂取量が2カ年連続して高値となった事実に着目しておくことは、リスクベースドシンキング上有益であろう。2018年の推定において、地域Fに次ぐ高値の摂取量が推定された地域はAであるが、寄与の大きい食品群は、地域Fと同じく1群であった。TD試料は、複数の食品を混合して調製されるため、摂取量への寄与を大きくした個々の食品を特定することはできない。しかし、上記の食品群に含まれる食品において鉛濃度が高くなる可能性のあることに留意する必要がある。

スズについては、その濃度が他に比較して突出して高い食品が存在し、その食品が偶発的にTD試料の調製に含められることがこれまでもあり、その場合に摂取量が高くなることを示してきた。この偶発的要因は、アルミニウムと共通のものであると考えられる。スズ摂取量への寄与が高い食品群は、これまでと同様に8群であった。スズの摂取量が高くなる要因は、食品の原料となる農産品における濃度が高いことではなく、調理・保存・輸送の過程で使用される容器からの移行である可能性が高いことをこれまでに考察している。8群に分類される水煮の野菜等と、2018年の摂取量への寄与はほとんど見られなかったが6群に分類される缶詰くだもの類は、上記の容器から移行が考えられる食品である。

総ヒ素摂取量と無機ヒ素摂取量、総水銀摂取量とメチル水銀摂取量の解析結果は一組にして示した。なお、総ヒ素の摂取量の最大値は2013年から2017年にかけて漸次的に増加しているように見えたが、2017年度報告書にお

いて言及したとおり全国摂取量_{ave.}にはその傾向が認められず、2018年の摂取量推定値の最大値は2014年の摂取量推定値の最大値と同水準となったため、やはり偶発的な観測の結果であると捉えるのが適切と考えられた。

これまでに推定されたどの元素類の摂取量からも、特定の地域と元素との組合せにおいて安定して大きくなるといった明確な特徴は認められていない。摂取量の地域間変動が特に小さい、ホウ素、セレン、バリウム、モリブデンの4つの元素の全国摂取量_{ave.}の6年間(2013-2018年)の平均値は以下の通りである。B:1432 µg/man/day、Se:92 µg/man/day、Ba:456 µg/man/day、Mo:214 µg/man/day。昨年度報告書で報告した5年間(2013-2017年)の全国摂取量_{ave.}の平均値は以下の通りであり、ほとんど変化が無いことが分かる。B:1424 µg/man/day、Se:91 µg/man/day、Ba:455 µg/man/day、Mo:214 µg/man/day。

その他の元素類の摂取量については、6年間分の全国摂取量_{ave.}平均値と標準偏差(括弧内は相対標準偏差%)を以下に示す。

Al:3048±3277 µg/man/day (108%)、Ni:145±39 µg/man/day (27%)、Cd:18±5 µg/man/day (28%)、Sb:1.2±1.6 µg/man/day (134%)、Pb:10±9 µg/man/day (89%)、U:1.2±0.6 µg/man/day (54%)、total As:225±74 µg/man/day (33%)、iAs:18±6 µg/man/day (35%)、Sn:142±309 µg/man/day (217%)、Cr:32±45 µg/man/day (138%)、Co:9.0±2.5 µg/man/day (28%)、total Hg:7.5±2.9 µg/man/day (38%)、MeHg:6.2±2.8 µg/man/day (45%)。これらの元素についても、2018年度の推定結果を加えて計算した結果、全国摂取量_{ave.}平均値と標準偏差の変化はごくわずかであった。そのため、これまでに蓄積された結果によって、各元素の平均的な摂取量とどのくらい変動があるかの概要は十分に把握できていると考える。

元素類摂取量の変動の大きな要因の1つには、ある一日にどのような食品を選択し消費するか偶発性が挙げられるものと考察する。極端な例ではあるが、特定メーカーが販売する原材料や製造方法に変更のない同一の食品を

必ず選択する消費者がおり、その製品にある元素が比較的高濃度に含まれていた場合に、その食品の消費者におけるある元素の摂取量は高くなる。後述する耐容摂取量との比較からは、仮にそのような選択と消費の固定が毎日の食事において繰り返された場合であっても、対象としている元素類に関しては、健康リスクの懸念につながるような推定値は得られていない。ただし、本研究で推定されている摂取量が、全国・全年齢層平均値であることには留意しなければならない。

III-4 各種元素類の摂取量に寄与する食品群

各元素類の総摂取量に対する各食品群別摂取量の寄与率の変動を考察するために、2013年～2015年の3年間分の摂取量推定値に基づく平均的な食品群別寄与率と、2016年、2017年、そして2018年の各年の摂取量推定値に基づく食品群別寄与率と求め解析した結果、総摂取量に対する食品群別摂取量の寄与のパターン及び寄与の大きさを表す寄与率は、元素により大きく異なることが明らかとなった。ホウ素、ニッケル、セレン、カドミウム、バリウム、ウラン、総ヒ素、無機ヒ素、総水銀、コバルト、モリブデンの総摂取量に対する各食品群の寄与のパターン並びに寄与率は、2013年～2015年の3年間の平均と2016年～2018年各年の解析結果がよく一致し、安定している。上記元素類のうち、総ヒ素と無機ヒ素とを比較すると、それぞれの摂取量への寄与率の高い食品群を大きく異なる。総ヒ素摂取量に主として寄与する食品群が10群(魚介類)であるのに対し、無機ヒ素の摂取量に主として寄与する食品群は1群(コメ・コメ加工品)である。各摂取量に寄与の大きな食品群は、推定実施年によらず安定している。このうち、総ヒ素摂取量への10群の寄与が大きい結果に関連し、10群に含まれる可能性のある各種の魚において、ヒ素はアルセノベタインを主として蓄積しており、その濃度は、総ヒ素濃度との間で正の相関を持つことも明らかとなった。

アルミニウム、アンチモン、クロム、鉛、

スズに関しては、2013年～2015年の3年間分の摂取量推定値に基づく平均的な寄与のパターン、2016年、2017年あるいは2018年のパターンが少なからず変化している。このパターン変化の1つの要因として、各元素類の濃度の高い個別の食品を消費するか否かの偶発性、実験的にはTD試料の調製に含めるか否かの偶発性が考察される。スズ摂取量に対する寄与のパターンの変化は明確である。2013年～2015年の3年間分の寄与のパターンには、6群が大きく影響しているが、その後の2016年、2017年、2018年の寄与のパターンにその影響を確認することはできない。このことから、2016年以降のTDSで調製されたTD試料にはスズの濃度が高い缶詰フルーツが含められなかったことが考えられる。逆に、2016年以降の寄与のパターンの類似性の高さからは、水煮の野菜を含む8群がスズ摂取量に安定して寄与しているということもできる。

鉛摂取量への寄与率は多くの食品群によって分割されており、特定の食品群ひいては特定の食品からの寄与が大きくなると明確に言うことが難しい。

III-5 元素類の全国・全年齢層平均摂取量の対TDI比

各元素の総摂取量に対する各食品群別摂取量の寄与率(食品群別寄与率)を算出した。寄与率の変動を考察するために、2013年～2015年の3年間分の摂取量推定値に基づく平均的な食品群別寄与率と、2016年、2017年、そして2018年の各年の摂取量推定値に基づく食品群別寄与率とをあわせて算出した。

これまでに明らかにしているとおり、総摂取量に対する食品群別摂取量の寄与のパターン及び寄与の大きさを表す寄与率は、元素により大きく異なる。ホウ素、ニッケル、セレン、カドミウム、バリウム、ウラン、総ヒ素、無機ヒ素、総水銀、コバルト、モリブデンの総摂取量に対する各食品群の寄与のパターン並びに寄与率は、3年間の平均と2016年～2018年各年度の解析結果がよく一致し、安定している。

本研究では、総ヒ素と無機ヒ素とを区別しそれぞれの摂取量を推定するとともに、上記の通りそれぞれの摂取量について、総摂取量に対する各食品群の寄与のパターン並びに寄与率を解析し安定していることを示してきた。一方で、総ヒ素摂取量と無機ヒ素摂取量との間で比較を行うと、寄与のパターンと寄与率はともに大きく異なっている。特に顕著な違いを挙げれば、魚介類を含む10群は総ヒ素摂取量への寄与率が高い一方で、無機ヒ素摂取量への寄与が極めて小さい。総ヒ素とは、ヒ素について知られる有機並びに無機化合物の異なる化学形態を区別することなく、ヒ素として分析する場合の対象を意味する。これまでは、上記10群に観察された総ヒ素摂取量と無機ヒ素摂取量への寄与への顕著な違いについて、魚介類には無機ヒ素以外の有機ヒ素化合物の形態で蓄積していることが原因であろうと推測してきた。この推測を確認し、魚介類に含まれるヒ素化合物の形態を明らかにする目的から、福岡市環境局保健環境研究所並びに福岡市水道局水道水質センターの研究協力者に有機ヒ素化合物を対象とした分析法開発と一部魚の実態調査を依頼した。その結果、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸、トリメチルアルシンオキシド、テトラメチルアルソニウム、アルセノベタイン、アルセノコリンの計6種の有機ヒ素化合物を対象とした分析法(LC-MS/MS法)が開発された。さらに、開発された分析法を用いて10種類計50試料の魚を対象に、有機ヒ素化合物濃度の実態が調査された。その結果、魚種により検出されるヒ素化合物の形態と、その濃度が総ヒ素濃度に占める割合が異なるものの、魚介類に含まれるヒ素の化学形態はアルセノベタインが主であることが明らかとなり、総ヒ素濃度との間に正の相関があることが示された。

アルミニウム、アンチモン、クロム、鉛、スズに関しては、3年間分の摂取量推定値に基づく平均的な寄与のパターン、2016年、2017年あるいは2018年のパターンが少なからず変化している。このパターン変化の1つの要因として、各元素類の濃度の高い個別の食品を消

費するか否かの偶発性、実験的にはTD試料の調製に含めるか否かの偶発性が考察される。スズ摂取量に対する寄与のパターンの変化は明確である。2013年～2015年の3年間分の寄与のパターンには、6群が大きく影響しているが、その後の2016年、2017年、2018年の寄与のパターンにその影響を確認することはできない。このことから、2016年以降のTDSで調製されたTD試料にはスズの濃度が高い缶詰フルーツが含まれなかったことが考えられる。逆に、2016年以降の寄与のパターンの類似性の高さからは、水煮の野菜を含む8群がスズ摂取量に安定して寄与しているということもできる。

2018年の鉛摂取量についてみると、2017年の摂取量において高かった2群の寄与率は減少し、1群の寄与率が高くなっている。これは先に考察したとおり、2017年にある1地域において調製された2群のTD試料から観察された高い鉛濃度が2018年には観察されなくなり、2017年には観察されなかった1群における高い鉛濃度が2地域で調製されたTD試料から観察されたことに関連する結果である。2013年～2015年の3年間分の寄与のパターンとも合わせて考察すれば、鉛摂取量への寄与率は多くの食品群によって分割されており、特定の食品群からの寄与が大きくなると明確に示唆することは困難である。

III-6 鉛、カドミウム、総ヒ素、総水銀の全国・全年齢層平均摂取量の経年変化

これまで30年以上にわたり推定してきた鉛、カドミウム、総ヒ素、総水銀について、2018年の結果を加えた全国摂取量_{ave.}の経年変化を示した。総ヒ素、総水銀、カドミウムの摂取量は、ほぼ一定の値で30年間推移している。カドミウムは、経年的にわずかに減少しているように見えるが、これは食品のカドミウム濃度の減少ではなく、カドミウム摂取量に大きく寄与する1群(米・米加工品)の消費量の減少に伴うものである。鉛は1990年代までに大きく減少して以降ほぼ下げ止まり、以後、安定して推移している。

III-7. 四季による各元素類摂取量の変動

我が国には四季があり、その季節にしか流通しない食品もある。これまでのTDSは全国規模で実施してきたものの、5月～10月を試料調製期間としているために、四季に応じた特徴をもって消費される食品の摂取量への影響は明確にされていなかった。そこで特定1地域において、3月、8月、10月、12月にTD試料を調製し、それを分析することで、各種元素類の摂取量の変動について検討した。各季節に推定されたホウ素、アルミニウム、ニッケル、セレン、カドミウム、アンチモン、バリウム、鉛、ウラン、総ヒ素、無機ヒ素、スズ、クロム、コバルト、モリブデン、総水銀摂取量を算出した。四季を通じて推定された各元素の摂取量は、以下の範囲にあった。B:1366～1550 µg/man/day、Al:1588～2578 µg/man/day、Ni:120～162 µg/man/day、Se:91.7～99.0 µg/man/day、Cd:14.7～22.9 µg/man/day、Sb:0.58～1.2 µg/man/day、Ba:415～541 µg/man/day、Pb:3.0～4.4 µg/man/day、U:0.74～2.5 µg/man/day、total As:251～316 µg/man/day、iAs:15.6～20.2 µg/man/day、Sn:0.30～3045 µg/man/day、Cr:9.9～20.7 µg/man/day、Co:8.4～9.7 µg/man/day、Mo:183～201 µg/man/day、Hg:4.1～6.8 µg/man/day。スズの摂取量は、最大値と最小値の比が1万以上となり、極めて広い範囲に推定されたが、これは3月に調製された8群のTD試料にのみ、水煮の野菜(たけのこ)が含まれたことが原因と考えられる。

IV. デクロラン類摂取量推定

IV-1. TD 試料におけるデクロラン類濃度

2016年から2018年の間に特定1地域で調製されたTD試料を分析して得られた、各年のデクロラン類の濃度を化合物と食品群の組み合わせごとに示した。分析したTD試料のすべてを通じて、各化合物の濃度範囲は以下の通りであった。Dec 602:0.017～27 pg/g、Dec 603:ND～0.71 pg/g、Dec 604:ND(すべて未検出)、*syn*-DP:0.13～6.6 pg/g、*anti*-DP:0.57～20 pg/g、CP:ND～0.46 pg/g、Dechlorane:

ND～3.3 pg/g。

Dec 602、*syn*-DP、*anti*-DP及びDechloraneは、ほぼ全てのTD試料から検出された。Dec 602の濃度は、他の食品群に比べ10群(魚介類)で高値であった。本研究で対象としたデクロラン類のうち、*syn*-DP及び*anti*-DPは、10群及び11群(肉類)以外の食品群からも比較的高い濃度で検出された。Dechloraneの検出頻度は比較的高かった。Dec 603が、脂肪量の少ない6群、7群、8群及び9群から検出されることはまれであった。Dec 604は全ての食品群から検出されなかった。CPの検出頻度は総じて低く、濃度も低かったが、食品からの検出事例そのものがほとんど報告されておらず、非常に興味深い。

IV-2. デクロラン類の摂取量推定

2016年から2018年の間に特定1地域で調製されたTD試料の分析結果に基づき推定された各年のデクロラン類各化合物の摂取量と、その総和として求めた総デクロラン類摂取量を求めた。なお、本研究では、各化合物の分析結果がNDの場合、摂取量はゼロとして推定した。当該地域における3年間のデクロラン類各化合物の摂取量は以下の範囲であった。Dec 602:1100～2700 pg/man/day、Dec 603:130～400 pg/man/day、Dec 604:0 pg/man/day、*syn*-DP:860～1,200 pg/man/day、*anti*-DP:2100～2400 pg/man/day、CP:0～340 pg/man/day及びDechlorane:250～310 pg/man/day。上記7種類の化合物について、各年の食品群別摂取量推定値をもとに、食品群別摂取量の平均値とその総和を求めた。各化合物の3年間の平均摂取量は、以下の通り推定された。Dec 602:1800 pg/man/day、Dec 603:240 pg/man/day、Dec 604:0 pg/man/day、*syn*-DP:1000 pg/man/day、*anti*-DP:2300 pg/man/day、CP:130 pg/man/day及びDechlorane:290 pg/man/day。また、総デクロラン類の3年間の平均摂取量は5700 pg/man/dayであった。

IV-3. 各化合物の摂取量に寄与する食品群

総摂取量に対する食品群別摂取量の寄与率

(食品群別寄与率)をデクロラン類化合物ごとにあるいは総デクロラン類に対して求めた。寄与率の変動を考察するために、TD試料を調製した年ごとに、食品群別寄与率を示した。なお、Dec 604及びCPは検出頻度また濃度ともに低かったため、解析から除外した。デクロラン類に属する各化合物の物理化学的な性質は類似しているが、どの食品群が総摂取量に寄与するかには、化合物ごとに差異が認められた。

Dec 602は、全ての食品群から摂取されているが、3年間を通じた10群の平均寄与率が約70%をとなり、魚介類が主たる摂取源であると示唆される。他の化合物と比較しても、摂取に対する10群の寄与率は、Dec 602において最大となった。このことは、Dec 602が海洋に拡散後、生物濃縮により魚介類に蓄積していることを示唆している。Dec 603、*syn*-DP及び*anti*-DPも全ての食品群から摂取されているが、各食品群の寄与のパターンは異なっている。Dec 603摂取量に大きく寄与する食品群は年ごとに変化した。Dec 603摂取量に主として寄与する食品群は、2016年では1群(55%)、2017年では9群(70%)、2018年では2群(49%)であった。これは、Dec 603摂取量が比較的少ないことから推測可能であるが、各食品群を構成する個別食品のDec 603濃度のばらつきが大きいためと考察される。*syn*-DPと*anti*-DPの摂取量には様々な食品群が寄与しかつ、寄与のパターンが高い類似性を示すことが明らかとなった。このことは、Dec 602の主たる摂取源と考えられる魚介類における蓄積の他に、経路や機構は不明であるがDPが様々な食品を汚染しており、食事を介して日常的に摂取されていることを示唆している。Dechloraneも全ての食品群から摂取されている。特に、3年間の平均寄与率が約70%を占めることから、Dec 602と同様に、生物濃縮による魚介類への蓄積を機構とし、10群が主たる摂取源になることが示唆された。デクロラン類各化合物の摂取に様々な食品(群)が寄与することを反映した結果として、総デクロラン類の摂取には全ての食品群が寄与し、特に10群(32%)、9群(16%)、

1群(13%)および11群(9.2%)の寄与率が高くなった。

V. GC-MS/MS を用いた魚中のダイオキシン類分析の基礎検討

検量線作成用標準液の繰り返し測定、及び操作ブランク試験より本分析法の試料測定時(50g使用時)のLOD及びLOQを推定した。PCDD/PCDFsのLODは0.010~0.069 pg/g、LOQは0.035~0.23 pg/gであった。Co-PCBsのLODは0.0088~0.35 pg/g、LOQは0.029~1.2 pg/gであった。一部のCo-PCBsにおいて操作ブランク値が認められたものの、全ての値が検量線作成用標準液の繰り返し測定の標準偏差から推定した値であった。食品中のダイオキシン類分析の暫定ガイドラインでは、LODや操作ブランク値などの許容性を判断する基準として、目標検出下限値が示されている。本分析法の試料測定時のLODを目標検出下限値と比較すると、PCDD/PCDFsについては、2,3,7,8-TCDFを除き目標検出下限値を達成することができなかった。但し、PCDD/PCDFsのLODは、最大でも目標検出下限値の2倍程度であり、目標検出下限値と比較し著しく高くなかった。一方、Co-PCBsについては、全ての異性体のLODが目標検出下限値を下回った。

GC-MS/MSによるダイオキシン類分析の性能を評価するため、ダイオキシン類濃度が付与されている認証標準試料を分析した。認証値が付与されている異性体については、全ての異性体でLOQ以上の分析値が得られ、認証値の平均値 $\pm 2SD$ の範囲内であった。また、LOQ以上となったその他の異性体についても、分析値は参考値の平均値 $\pm 2SD$ の範囲内であった。

さらにダイオキシン類濃度が比較的高い魚試料(7種計14試料)をGC-MS/MS並びにHRGC/MSによるダイオキシン類分析を行い、ダイオキシン類異性体の実測濃度を比較した。GC-MS/MSはHRGC/MSと比較してLODが高いため、汚染濃度が低いPCDD/PCDFsでLOD未滿となった異性体が多くなった。LOQ以上となった殆どの異性体について、GC-MS/MS

で得られた実測濃度は HRGC/MS の実測濃度の±20%以内に収まり、両者の濃度は良く一致していた。また、各試料の PCDD/PCDFs、Co-PCBs、及びそれらの合計の毒性等量 (TEQ) 濃度についても比較した。LOD 未満となった異性体の実測濃度はゼロとして TEQ 濃度を算出した。GC-MS/MS で得られた各試料の TEQ 濃度は、HRGC/MS と比べ、PCDD/PCDFs で平均 100% (範囲：88~108%)、Co-PCBs で平均 103% (範囲：88~111%) であった。また、PCDD/PCDFs と Co-PCBs の合計値で平均 103% (範囲：90~110%) であった。TEQ 濃度についても両者で良く一致していた。

GC-MS/MS は HRGC/MS と比べると装置の感度は劣るものの、ダイオキシン類濃度が比較的高い魚試料に限れば、ダイオキシン類分析の測定法として有効であると考えられた。

VI. 有害物質 (有機フッ素化合物) 摂取量推定に不可欠な分析法開発

VI-1. 食品からの PFCs 分析に関する方向性について

EFSA からの報告を含め、本研究方針を明確に示すこととする。EFSA からの Per-/Polyfluoroalkyl substances は、C4~C16 を PFOS 及び PFOA を含め、ひとつの定義としている。POPRC14 では、PFHxS (C6) に注目していることから、C4 以上を対象とすることで妥当と考えられる。また、昨年度までの報告において、炭素鎖が C11 以上となると、固相抽出カラムに吸着し、溶出が困難であった。また、C3 以下では、逆にカラムへの吸着が難しく、試料添加のときに溶出してしまふことが確認された。以上より、本研究では、C4~C10 を対象とすることとした。また、その他の化合物として、昨年度までに報告しているように今後注目される化合物を追加した。一部、標準品の入手が困難であったものを除外し、表 1 を最終的な目標と定めた。また、EFSA の報告書では、直鎖及び分岐鎖の PFOS や PFOA も生産され、環境やヒト曝露サンプルで検出されていることから注意が必要であると述べている。これについては、今後の検討とする。

VI-2. LC-MS/MS による分析法の検討

EFSA の報告においても、LC-MS/MS が一般的に PFCs に利用されており、食品や生体サンプルに応用できることが述べられている。そこで、本研究でも昨年度より検討している LC-MS/MS を利用した PFCs の分析法を再評価することとした。Commission Recommendation 2010/161/EC において、定量限界 (LOQ) が $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以下が望ましいと報告されている。つまり、食品試料を 10 g と設定した場合、10 ng 絶対量として LOQ を求めることになる。LC-MS/MS による分析法開発としては、最大の最終溶液に調製する体積量は 10 mL となる。しかし、更なる感度を求めるため、どの程度、濃縮できるのか、検討した。PFCs はオーバーブランクの問題や吸着なども考えられるため、濃縮倍率を検討した。これらより、再溶解量を 0.5 mL とした。以上より、食品の目標 LOQ ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以下) を達するためには、20 ng/mL (ppb) を定量範囲内にする必要はある。

感度を求めるために、イオン化の最適化と分離条件を再検討した。いずれも、昨年までの報告を基盤とした。また、分離についても、昨年までの条件を修正した。クロマトグラムを示した。次に、検量線を LOQ から 100 ppb の範囲で作成した。いずれも、対象とする PFCs は分析可能な条件を確定した。

VI-3. 食品試料からの前処理の検討

和光純薬社製 Presep PFC-II を用いて、トータルダイエットスタディに基づく、食品試料のバックグラウンドデータを検討した。また、試料量から、今回は試料前処理としては $n=1$ 、繰り返し測定 $n=3$ として、その平均値を示した。今回は、添加回収実験などを行っておらず、あくまでもバックグラウンドのデータとして求めた。その結果、数~数千 pg/g レベルでバックグラウンドが検出された。つまり、2010/161/EC で推奨する検出レベルでは、その殆どが LOQ 以下となることが分かった。次に、LC-MS/MS の LOQ は、0.005~0.39 ng/mL となり、十分に担保できると推定される。そこで、検量線の最低濃

度を 1 ng/mL (LOQ×10) として、100 ng/mL まで作成した場合、その定量範囲は、0.05~5 µg/kg となる。一部、PFOS で定量範囲を超える可能性が示唆されるが、殆どの化合物と食品群で定量範囲に入るものと思われる。また、食品群としては、4 群及び 7 群で多く検出されているが、今後の検討と考えられる。

VII. 母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究

VII-1 初産婦の出産 1 か月後の母乳中のダイオキシン類濃度

初産婦の出産 1 か月後の母乳中のダイオキシン類濃度:ダイオキシン類として PCDD7 種類、PCDF10 種類、Co-PCB12 種類について測定をした (表 1~3)。2006 年の WHO の毒性等価係数による総ダイオキシン類量は、平成 28 年度平均±標準偏差 7.995±3.483pg-TEQ/g-fat (中央値 7.358、範囲 3.509~17.208)、平成 29 年度平均±標準偏差 9.266±5.770 pg-TEQ/g-fat (中央値 8.096、範囲 3.800~31.120)、平成 30 年度平均±標準偏差 8.098±4.347pg-TEQ/g-fat (中央値 7.369、範囲 2.637~23.649) であった。

VII-2 経年的な母乳中のダイオキシン類濃度の変化

経年的な母乳中のダイオキシン類濃度の変化:厚生労働科学研究として Co-PCB12 種類を含めて測定を開始した平成 10 (1998) 年度からの傾向として、平成 25 (2013) 年度までは漸減傾向が認められ、その後平成 27 年度まではやや漸増傾向が認められた (図 1)。平成 28 年から 30 年度は、ほぼ横ばいで、明らかな傾向を示さなかった。

VIII. 国際動向を踏まえた摂取量推定すべき有害化学物質の探索とその摂取量推定に関する研究

MOE については 2018 年まで収集したものを表にまとめた。

また国際的に注目されている化学物質の安全性関連情報として、世界各国のペルおよびポ

リフルオロアルキル化合物 (PFASs) 関連ニュースや行政対応の年表を PFAS 年表としてまとめた (2019 年第一四半期まで)。

2017 年に欧州を中心に問題になった卵のフィプロニル汚染事件について年表と各国の FAQ をまとめた。

欧州食品安全機関(EFSA)がダイオキシンの再評価により TWI を改訂した。各国の意見をまとめた。

IX リスクを考慮した摂取量推定手法開発

実際の喫食量詳細データと魚介中のダイオキシン類濃度分布を用いてモンテカルロシミュレーションにより魚介類からのダイオキシン類の摂取量を推定した。小児 (1~6 歳)、学童 (7-14 歳)、青年 (15-19 歳) 及び成人 (20 歳以上) の魚介類からのダイオキシン類予測一日摂取量を算出した。ND=0 とし、全年齢層の日本人平均体重は 55.1kg、日本人小児の平均体重は 16.0 kg、学童の平均体重は 36.5 kg、青年の平均体重は 56.5 kg、成人の平均体重は 58.6 kg として摂取量を算出した。横軸は摂取量、縦軸は頻度を示している。ダイオキシン類の 1 日摂取量の分布は値の小さい側にピークがあり、高い側に長く裾を引いた分布になった。小児層の中央値は 0.16 pg TEQ/kg/day、95% タイル値は 7.48 pg TEQ/kg/day であった。学童層の中央値は 0.19 pg TEQ/kg/day、95% タイル値は 4.94 pg TEQ/kg/day であった。青年層の中央値は 0.10 pg TEQ/kg/day、95% タイル値は 3.47 pg TEQ/kg/day であった。成人層の中央値は 0.32 pg TEQ/kg/day、95% タイル値は 5.24 pg TEQ/kg/day であった。青年層では、魚の喫食量が低いことが、中央値が一番低い要因と考えられる。

青年層を除く小児層、学童層、成人層のダイオキシン摂取量 95% タイル値は、ダイオキシン類の耐容一日摂取量 (TDI) である 4 pg TEQ/kg/day を超過していた。

D. 考察

I. トータルダイエツト試料の分析による塩素化ダイオキシン類摂取量推定

ダイオキシン類摂取量はTD 試料中のダイオキシン類濃度と各食品群の食品摂取量を乗じて求められる。ダイオキシン類摂取量が減少した要因について考察するため、ダイオキシン類摂取量に占める割合が大きい10群及び11群の試料中のダイオキシン類濃度の経年変化を調べた。10群及び11群のダイオキシン類濃度の平均値は、ダイオキシン類摂取量とよく似た減少傾向を示していた。日本ではCo-PCBsを含むPCB製品の使用が1972年に禁止されている。また、PCDD/PCDFsを不純物として含むことが知られている農薬(クロロニトロフェン及びペンタクロロフェノール)の農薬登録が1970年代に失効している。さらには、平成11年に制定されたダイオキシン類対策特別措置法により、焼却施設等からのダイオキシン類の排出が大幅に抑制されている。10群及び11群のダイオキシン類濃度の低下についてはこれらの行政施策の効果が窺われた。また、各年の調査で用いた10群と11群の食品摂取量の経年変化をみると、11群の食品摂取量は調査開始時の平成10年度からほぼ横ばいで推移しているが、10群の食品摂取量は近年ゆるやかな減少を示しており、平成30年度の10群の食品摂取量は平成10年度と比較して約75%に減少していた。食生活の多様化に伴う魚介類摂取量の減少も部分的にダイオキシン類摂取量の減少に寄与していると考えられた。

本研究の調査結果と、過去10年間に主な諸外国で実施されたダイオキシン類摂取量調査の結果を比較した。ダイオキシン類摂取量の推定には、分析法のLOD、LODの取り扱い、また対象とした年齢層などの違いが影響するため、各国のダイオキシン類摂取量を単純に比較することは難しい。これらの点に留意する必要があるが、日本のダイオキシン類摂取量(平成28年度～平成30年度)は諸外国で報告されているダイオキシン類摂取量の範囲内であり、特に高いことはなかった。

II. トータルダイエット試料の分析によるPCBs摂取量推定

1977年以降の総PCBs摂取量の平均値の経年変化を見ると、総PCBs摂取量は1990年頃までは急激に減少しているが、それ以降の減少傾向は鈍化している。行政指導により1972年にPCBs製品の製造・使用が中止となり、1973年にはPCBsは化審法により特定化学物質(現在の第一種特定化学物質)に指定された。1990年頃までの急激な摂取量の低下はこれらの行政施策の効果が反映されているものと考えられる。平成30年度の総PCBs摂取量は調査開始以来、最も少ない摂取量を示した。調査開始時と比較すると、平成30年度の総PCBs摂取量は1/13程度であった。

本研究の調査結果と、主な諸外国で実施されたPCBs摂取量調査の結果を比較した。日本の総PCBs摂取量(平成28年度～平成30年度)は、主な諸外国で報告されているPCBs摂取量の範囲内であり、特に高いことはなかった。また、NDL-PCBsの指標異性体として用いられる6PCBsの摂取量については、日本の6PCBs摂取量(平成28年度～平成30年度)は諸外国で報告されている6PCBs摂取量よりも低い値であった。

III. 元素類摂取量推定

国外でのDPsの摂取量として、推定時期や方法に違いがあるもの下記の報告がある。韓国：11200 pg/man/day、ベルギー：4800 pg/man/day、スペイン：5370 pg/man/day。本研究において推定された全国平均DPs摂取量は*syn*-DPと*anti*-DPの摂取量の和として3300 pg/man/day、特定1地域における3年間の平均DPs摂取量は3300 pg/man/dayであり、韓国におけるDPs摂取量と比較すると1/3未満と低くなったが、ベルギーやスペインにおける摂取量と同水準にあると考えられた。

これまでに私たちは、本研究の対象地域と同一の地域において、同じ方法を用いて、様々な臭素系難燃剤の摂取量を推定してきた。TD試料の調製や分析の年が異なるが、各臭素系難燃剤の摂取量は以下のように推定されている。HBCD：120000 pg/man/day、PBDEs：110000 pg/man/day、デカブロモジフェニルエタン

(DBDPE) : 560 pg/man/day、ヘキサブロモビフェニル(HxBBs) : 240 pg/man/day。本研究により推定された総デクロラン類の平均摂取量は、上記の HBCD や PBDEs の摂取量よりも低く、HxBBs や DBDPE の摂取量よりも高かった。HBCD や PBDEs には ADI が設定されているが、上記の推定摂取量がそれら ADI に占める割合は 1% を大きく下回る。本研究により推定されたデクロラン類には ADI が設定されていない。しかし、少なくとも HBCD や PBDEs のような、難燃剤として使用されるその他の化合物に比べ 100 倍程度高い毒性が示されない限り、現在の摂取量が健康に対する懸念材料になることはない。現在のデクロラン類摂取量が推定されたことは有益である。しかし、毒性に関する新たな知見が得られその必要性が明確にならない限り、TD 試料を用いた平均的な摂取量推定の必要性は少ないと考える。一方で、デクロラン類の生産量や使用量が増加すれば、その物理化学的特性から食品を汚染する濃度が高くなる可能性も考えられる。今回の検討でデクロラン類は魚介類に頻度高く検出されたことから、魚介類を食材とした一食分試料を用いた摂取量調査の必要性が考えられた。

2016年に推定された対応する元素の地域別摂取量の変動を指標に、上記各元素摂取量の季節変動の大きさについて検討した。変動は RSD%として表し、スズを除く元素類の比較結果を示した。いずれの元素類についても四季を通じた摂取量推定値の変動は、全国における摂取量の変動と同じかそれ以下の大きさであることが明らかとなった。他の元素類とは変動の大きさが大きく異なるためスズについても同様であった。季節による各元素の摂取量への影響をより明確に捉えるため、本TD試料の調製では、四季を通じて変わりなく消費される、米・米加工品といった食品は、可能な範囲で同一の製品を選び用いた。そのことが摂取量の変動を小さくした一因となることは考えられる。しかし、季節を要素とする変動が純粋に観察されており、その大きさは地域を要素とする変動と同等かそれ以下になると考察される。この考察からは、より大きな

変動の要素を考慮し推定されている全国摂取量_{ave}が、我が国における各元素類摂取量をより適切に代表する値であると言える。また、これまでの報告においても言及しているとおり、特定の地域における摂取量が常に高いあるいは低いという事実は確認されていないことから、TD試料の調製に含められる食品の多様性、すなわち国民が消費する食品の多様性を失わずに、全国摂取量_{ave}が推定されていると捉える方が適切かも知れない。

推定した全元素について、2016年の全国摂取量_{ave}に対する季節ごと摂取量の比を求めた。多くの元素について算出された比は1付近となり、季節による違いもわずかである。鉛とクロムの比は常に1を下回り、0.5付近となることがあった。またウランでは、季節による比の違いが大きく、3月の推定値に対する比は2.5程度となった。鉛とクロムに対し得られた結果は、指標とした2016年の全国摂取量_{ave}が、偶発的に高めであったためにもたらされた可能性も考えられる。また、ウランについては季節変動が観察されている可能性もある。しかし全国規模の調査でも、ウランの摂取量推定値は小さく、かつ変動が大きいことが示されているため、現時点で季節変動であると判断することはできない。

IV. デクロラン類摂取量推定

本研究により推定された現時点の摂取量からは、健康への影響を懸念する蓋然性が低い、デクロラン類が食事を介して日常的に摂取されていることが明らかとなった。デクロラン類が食品を汚染する経路や機構には不明な点が多いが、大気環境調査でもデクロラン類の検出が報告されており、特に都市部で高濃度となる傾向にあることから、デクロラン類の発生源は身の回りであることが示唆されている。

V. 有害物質（有機フッ素化合物）摂取量推定に不可欠な分析法開発

昨年度に引き続き、PFCs のヒト曝露調査の結果、近年では EFSA を含めて、総合的な食品分析の結果に基づく、リスクアセスメントが必

要であることが判明した。そこで、本研究では、LC-MS/MSによるPFCsの分析法に関して、再評価を行った。今回、主課題としたのは、EFSAなどで問題としている定量値及び分析対象物質の算定を行った。昨年度の食品リスク評価および標準品の入手などの条件から25種類PFCsを対象に分析法を検討していたが、分析結果に基づく信頼性やEFSAなどでの対象物質なども考慮して、15種類のPFCsに絞った。いずれも、PFOS、PFOA及びPFHxSも含まれ、十分な検討項目と考えられる。しかしながら、今回は、直鎖のみを対象としており、分岐鎖は今後の検討とする。定量値においては、Commission Recommendation 2010/161/ECが、LOQを1 µg/kg以下が望ましいと報告している。その一方で、分析条件の最適化やトータルダイエツトスタディに基づく、食品試料のバックグラウンドデータから、試料量10gに対して、定量範囲を0.05~5 µg/kgと設定した。

VI. 母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究

平成30年度は乳児へのダイオキシン類汚染の原因として重要な初産婦の母乳中のダイオキシン類濃度の測定を全国3地域で行なった。時期をそろえる必要がある理由として、母乳は、出産後の時期によって母乳内の脂肪成分などの組成も変化し、脂肪中に含まれるダイオキシン量についても影響を受ける可能性があり、出産後1か月時に測定時期をそろえて測定を行った。

全体の毒性等価量の計算では、平成30年度は平成29年度よりもやや低い値であったが、過去5年間と比較してほぼ同レベルであった。平成9年度の調査開始以来平成25年度まで認められていた長期漸減傾向は、25~27年度では確認できなくなってきていたが、28~30年度はほぼ横ばいと考えられた。これは環境内のダイオキシン汚染が改善し、すでに基本的に下げ止まってプラトーに達している可能性が考えられる。

研究協力者のAe等は、1998年から2015年度までの厚生労働科学研究としての継続的に

行われた全1194検体分の初産婦の母乳中のダイオキシン類濃度調査のデータを統計的に解析し、調査開始時の20.8 pg-TEQ/g-fatから統計的に有意に低下していることを明らかにした(Ae R, et al. An 18-year follow-up survey of dioxin levels in human milk in Japan. J Epidemiol 2018)。この間、初産婦の年齢が上昇しており、初産までにダイオキシン類が蓄積する期間はむしろ長くなってきていたが、逆に母乳中のダイオキシン類濃度は低下しており、母体のダイオキシン類汚染が改善していることが示された

現在の母体のダイオキシン類汚染が今後さらに低下するかどうかについては、今後も調査を継続していくことが必要である。

VIII. 国際動向を踏まえた摂取量推定すべき有害化学物質の探索とその摂取量推定に関する研究

VIII-1. MOEについて

これまでの知見と大きく異なるようなものはない。近年注目されているのはピロリジジナルカロイドで、広範な食品から検出されているものの、ハーブティーなどは妊娠可能年齢の女性のような特にリスクについて注意する必要のある集団が好んで飲む傾向があるため注意喚起されている。欧州では食品中濃度を集中的に調査中で、規制値等の設定があるかもしれない。日本でも妊娠中や授乳中にカフェインを避けたいと考える人たちがリスクを知らずに選んでいる可能性があるため実態把握と注意喚起は検討してもいいかもしれない。フランは瓶詰めや缶詰ベビーフードを与える場合に暴露量が多くなる傾向があるが、加熱により減少する。鉛については従来から遺伝毒性発がん性ではないものの安全な量が設定できないとみなされて暴露マージンで評価されている。MOEの値は小さく、優先的に暴露量を削減すべきものである。そのため各国政府はこれまでも各種削減対策を行って来ている。日本では現在食品安全委員会が鉛の評価を予定している段階であり、コーデックスで設定されている農産物中の鉛基準についても設定はしていないため今

後の検討課題である。

VIII-2. 有害物質に関する最新情報について

EFSA のダイオキシンの再評価による TWI 引き下げに対して、国際的な反応はこれまでのところ特にない。EU 域内での反応も直ちに食事助言を見直すという動きは観察されておらず、魚を食べることのメリットについての評価が行われるまで具体的な対応はとられない可能性が高いと思われる。日本のダイオキシンの TDI は 4 pg TEQ/kg 体重/日であるが、この値を急いで見直す理由は現時点ではなさそうである。

なお現在の日本人の食事からのダイオキシン類の推定摂取量は 4 pg TEQ/kg 体重/日を下回っているが、母乳中の濃度から計算される乳児の推定摂取量では TDI を上回る。このことについて簡単に考察する。

日本の TDI の設定根拠は、妊娠中のラットに投与した場合の雄の子どもが大きくなってからの精子数の減少や陰茎重量の低下などの生殖機能に関連するパラメーターの変化である。いくつかの試験で、そのような影響がみられる動物実験での体内負荷量が報告されていて、最も低い値が Faqi らの 1998 年の報告による 27 ng/kg であり、日本はこの研究を含む多くの研究を総合的に評価した結果、概ね 86 ng/kg という値を用いている（平成 11 年、1999 年）。このことは資料に示した COT の意見でも指摘されているように、Faqi らの結果が再現できなかった（2007 年に Bell らが TCDD の精子への影響は確認できなかったと *Toxicol Sci.* に発表している）ことを考えると妥当であり、現在でも Valid であると考えられる。EPA や EFSA の再評価で導出した TWI あるいは参照値はヒトの疫学データを用いて導出したもので動物実験の値に安全係数を用いて導出するというアプローチとは単純に比較できない。ダイオキシンの暴露量とヒト疫学研究で報告されている健康影響の関係について、強制力のある基準値を導出できるだけのしっかりした用量-反応データがあるというコンセンサスは無い。

ダイオキシン類による有害影響の発現可能

性の指標は妊娠したときに体内にどのくらいあるか（体内負荷量）、である。妊娠中の体内負荷量が 86 ng/kg になるには毎日の摂取量が 43.6 pg/kg/日の場合で、これに安全係数 10 を用いて導出したのが 4 pg TEQ/kg 体重/日という値である。毎日 TDI の 4 pg TEQ/kg 体重/日のダイオキシンを摂っていたら 8.6 ng/kg の体内負荷量になると考えられる。当然のことながらこれは出産可能な年齢の女性が対象集団として想定されている。

母乳を飲む赤ちゃんの場合、赤ちゃんが産することはないので、その赤ちゃんが産可能な年齢になった時の体内のダイオキシン類の量に、乳児の時の母乳由来のダイオキシンがどのくらい影響するか、が問題になる。

乳児（0-12 ヶ月）、この期間の平均体重 10kg と仮定し、この 1 年間に母乳のみで育てられた赤ちゃんが毎日 TDI の 10 倍のダイオキシンを摂取（40 pg TEQ/kg 体重/日）、粉ミルクの赤ちゃんはダイオキシン摂取量ほぼゼロだと仮定すると

摂取量の違いは $40 * 10(\text{kg}) * 365(\text{日}) = 146000$
pgTEQ=146 ng

吸収率 0.5 で 73 ng

生物学的半減期 7.5 年なので子どもを産む可能性のある 20 年後の量としては

$$N = 73 \times (1/2)^{(20/7.5)}$$

$$= 73 \times 0.5^{2.67}$$

$$= 73 \times 0.157$$

$$= 11.47$$

約 11.5ngTEQ 母乳で育った場合の方が体内のダイオキシン量が多い。

体重 50kg なら 0.23 ngTEQ/kg。

これは最小毒性量の体内負荷量 86 ng/kg の 0.26%、TDI と同じ量を取り続けた場合の 2.6% に相当する。従って乳児期の母乳由来のダイオキシンによる有害影響は想定されない。日本人の平均摂取量 0.64 pg TEQ/kg 体重/日だと体内負荷は 1.376 ng/kg と想定されるが、その 16% に相当し、魚を多く食べるかどうかといった、その後の日々の食事内容の違いによる個人の暴露量の差に埋もれてしまう。

従って母乳のダイオキシン濃度のみから「乳

児の摂取量は許容量の 10 倍以上である」と主張するのは適切ではない。

一般論として、慢性毒性から守ることを目的とした一日摂取量の目安を短期間超過してもそれが継続しなければ問題になることはない。ダイオキシンのような生体内に蓄積するような物質については特に長い時間の影響を考慮しているので、母乳を与えている期間（推奨では 6 か月）全体でも「短期間」とみなせる。成人してからの身体の大きさに比べて小さいため、特にそうである。

注：実際には赤ちゃんは生まれた時点で体内負荷はゼロではないが母乳でもミルクでも同じ、赤ちゃんもダイオキシンは排出するし離乳食も食べるので体重も摂取量も時間とともに変わるが計算が煩雑になるので極端に簡略化して計算した。

VI リスクを考慮した摂取量推定手法開発

小児層、学童層及び成人層の 95% タイル値については、TDI である 4 pg TEQ/kg/day を超えたことから、脂肪含量が高い魚介類の摂取量や摂取頻度が著しく高いと、TDI を超えてしまうことが判明した。しかしながら、魚の栄養価のベネフィットを考慮すると、魚の喫食量を極端に減らすことではなく、食品の摂取量や摂取頻度のバランスを心掛けることがダイオキシンのリスク低減化に重要と考えられた。

E. 結論

全国 7 地区 8 機関で調製した TD 試料によるダイオキシン類の摂取量調査を実施した結果、平成 28 年度から平成 30 年度の国民平均の一日摂取量は 0.51~0.65 pg TEQ/kg bw/day と推定された。ダイオキシン摂取量は行政施策の効果などもあり経年的な減少傾向が示唆されている。しかし、依然として TDI の 13~16% を占めており、この値は有機塩素系農薬等のその他の多くの有害化学物質と比較すると高い値である。今後もダイオキシン摂取量調査を継続し、ダイオキシン類摂取量の動向を注意深く観察していく必要がある。

全国 10 地区で調製した TD 試料による PCBs

の摂取量調査を実施した結果、平成 28 年度から平成 30 年度の国民平均の一日摂取量は 5.0~7.3 ng/kg bw/day と推定された。これらの値は日本の暫定 TDI の僅か 0.15% 以下であった。また、より厳しい WHO の国際簡潔評価文書の TDI と比較しても低い値であったが、TDI の 25%~36% に相当した。その他、平成 28 年度から平成 30 年度の NDL-PCBs の平均摂取量は 4.6~6.7 ng/kg bw/day、NDL-PCBs の指標異性体として用いられる 6 異性体の平均摂取量は 1.6~2.4 ng/kg bw/day と推定された。

有害物質の摂取量推定値は、健康リスクの管理を目的とする規格値策定等の行政施策の検討、及び効果検証のための科学的根拠となる。また、自らがどのような有害物質のどのくらいの量を摂取しているかという、国民の関心への答えでもある。日常的な食事から国民が平均的に摂取する鉛、カドミウム、ヒ素（総ヒ素並びに無機ヒ素）、水銀（総水銀並びにメチル水銀）を含む元素類、及び塩素系難燃剤（デクロラン類）の量を、全国 10 地域、並びに特定 1 地域の複数年間あるいは四季を通じて調製した TD 試料の分析結果に基づき推定した。

GC-MS/MS によるダイオキシン類の分析は HRGC/MS と比較すると装置の感度の面では劣るものの、ダイオキシン類濃度が比較的高い魚試料については HRGC/MS と良く一致した分析値が得られた。近年、より高感度な GC-MS/MS が各メーカーから発売されている。これらの GC-MS/MS を用いれば、HRGC/MS に近い感度が得られることから、ダイオキシン類分析における有力な選択肢の一つになり得ると考えられる。

PFCs 分析に関しては、高精度かつ有用な多種類へ対応できる前処理を構築することが望まれた。LC-MS/MS により、15 種類の PFCs の一斉分析を提案した。試料量 10 g に対して、定量範囲を 0.05~5 μ g/kg と設定した。また Presep PFC-II を用いる前処理法について、バリデーションが望まれる。これらの要点より、様々な食品に対応できる PFCs の前処理法の確立が重要なこととであり、今後、更なる改良と改善を行う必要がある。

平成 28～30 年度に提供を受けた初産婦の母乳中のダイオキシン類濃度は、調査開始時からの長期間の漸減傾向の後、平成 25 年以降は同レベルで推移しており、現時点では定常的なレベルに達していることが考えられた。母体のダイオキシン類汚染は乳児の母乳栄養に関わっており動向について今後も調査を継続していくことが重要である。

鉛については従来から遺伝毒性発がん性ではないものの安全な量が設定できないとみなされて暴露マージンで評価されている。MOE の値は小さく、優先的に暴露量を削減すべきものである。近年話題になっている食品中汚染物質の一つである PFASs (ペル (パー) およびポリフルオロアルキル化合物) および 2018 年の欧州食品安全機関 (EFSA) によるダイオキシンの TWI の再評価についての情報を収集した。

ダイオキシン類の摂取量の精密にするために、個人の食事摂取頻度を詳細に調査した食品摂取量のデータと魚介類中のダイオキシン類濃度を用いてモンテカルロシミュレーションにより摂取量推定した。小児層の中央値は 0.16 pg TEQ/kg/day、学童層の中央値は 0.19 pg TEQ/kg/day、青年層の中央値は 0.10 pg TEQ/kg/day 及び成人層の中央値は 0.32 pg TEQ/kg/day であった。すべての年齢層の摂取量推定の中央値は、TDI を下回っていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 堤 智昭, 松田 りえ子: 食品からのダイオキシン類の摂取量推定 -厚生労働科学研究による調査結果 (平成 25～27 年度) の紹介-, 食品衛生研究, 2017:67:25-39.
2. Tsutsumi T, Takatsuki S, Teshima R, Matsuda R, Watanabe T, Akiyama H: Dioxin concentrations in dietary supplements containing animal oil on the Japanese market between 2007 and 2014, *Chemosphere*, 2018: 191: 514-519.
3. Tsutsumi T, Matsuda R, Yanagi T, Iizuka S, Isagawa S, Takatsuki S, Watanabe T, Teshima

R, Akiyama H: Dietary intake of dioxins in Japan in 2016 with time trends since 1998, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2018:35:1553-1564.

4. Takahashi K., Yasutake D., Hori T., Kogiso T., Watanabe T.: Investigation of dietary exposure to Dechlorane Plus and related compounds in Kyushu district, Japan. *Organohalogen Compounds*, 78, 1191-1195 (2016)
5. Yasutake D., Hori T., Sato T., Watanabe T.: Estimation of Dietary Intake of Dechlorane Flame Retardants in Japan, FY 2016. *Organohalogen Compounds*, 79, 623-626 (2017)
6. 安武大輔「食品中のハロゲン系難燃剤の分析法と摂取量について」 食品衛生学雑誌, 58, J147-J152 (2017)
7. Yasutake D., Sato T., Hori T., Watanabe T.: Estimation of Dietary Intake of Dechlorane Plus and Related Compounds in Japanese National Survey. *Organohalogen Compounds*, 80, 92-960 (2018)
8. Takeshi Morita and Chikako Uneyama: Genotoxicity assessment of 4-methylimidazole: regulatory perspectives, *Genes and Environment*, 38, 20(2016)
9. 登田美桜、畝山智香子: 食品安全の国際的課題～汚染物質に関するFAO/WHOコーデックス委員会の取り組み, *オレオサイエンス*, 16(12), 563-569, (2016)
10. 畝山智香子, 登田美桜: トランス脂肪酸を巡る国内外の対応について, *食品衛生学雑誌*, 57(6), 179-186, (2016)
11. 畝山智香子 安全な食べものってなんだろうー食品のリスクを考えるー, *環境と健康*, 30(3), 188-196 (2017)
12. 畝山智香子 リスクアナリシスで考える食の安全、バイオサイエンスとインダストリー、76(1), 69-73(2018)
13. 登田美桜、畝山智香子、「食品安全情報 (化学物質)」から最近のトピックスについて、*衛研報告* 135, 31-38 (2017)
14. 畝山 智香子, いわゆる「健康食品」につい

- て薬剤師が知っておくべきこと,薬学雑誌,138(12), 1509-1510,(2018)
15. 登田 美桜, 畝山 智香子, 海外のいわゆる「健康食品」に関する状況について, 薬学雑誌,138(12), 1531-1536,(2018)
 16. 登田美桜、畝山智香子,「食品安全情報(化学物質)」のトピックスについて —平成29年度(2017) —, 国立医薬品食品衛生研究所報告,136, 70-75 (2018)
 17. Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Int.* 58(6):527-530, 2016.
 18. Hoshino A, Saitoh M, Miyagawa T, Kubota M, Takanashi J, Miyamoto A, Tokunaga K, Oka A, Mizuguchi M. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. *Genes Immun.* 17(6):367-9, 2016.
 19. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R1, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology.* 87(19):2006-2015, 2016.
 20. Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y. Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 32(5):801-809, 2017.
 21. Ohta S, Isojima T1, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. Partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome in two patients. *Pediatr Int.* 59(1):99-102, 2017.
 22. Shitara Y, Takahashi N, Aoki Y, Kato M, Nishimura R, Tsuchida S, Oka A. Cytokine Profiles in Pericardial Effusion in a Down Syndrome Infant with Transient Abnormal Myelopoiesis. *Tohoku J Exp Med.* 241(2):149-153,2017.
 23. Tamura M, Isojima T, Kasama T, Mafune R, Shimoda K, Yasudo H, Tanaka H, Takahashi C, Oka A, Kitanaka S. Novel DHCR7 mutation in a case of Smith-Lemli-Opitz syndrome showing 46,XY disorder of sex development. *Hum Genome Var.* 4;17015, 2017.
 24. Fujii T, Oka A, Morioka I, Moriuchi H, Koyano S, Yamada H, Saito S, Sameshima H, Nagamatsu T, Tsuchida S, Inoue N; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening based on Clinical Manifestations and Evaluation of DNA-based Assays for In Vitro Diagnostics. *Pediatr Infect Dis J.* 36(10):942-946, 2017.
 25. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Fujii H, Yamada S, Harada S, Oka A, Mizuguchi M, Taniguchi S, Saijo M. Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *J Infect Dis.* 215(6):865-873, 2017.
 26. Takeuchi M, Inuzuka R, Hayashi T, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Kagawa J, Harita Y, Oka A. Novel Risk Assessment Tool for Immunoglobulin-Resistance in Kawasaki Disease: Application Using a Random Forest Classifier. *Pediatr Infect Dis J.* 36(9):821-826, 2017.
 27. Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M. Brain edema with clasmotodendrosis complicating ataxia telangiectasia. *Brain Dev* 2017;39(7);629-632.

28. Inoue T, Nakamura A, Fuke T, Yamazawa K, Sano S, Matsubara K, Mizuno S, Matsukura Y, Harashima C, Hasegawa T, Nakajima H, Tsumura K, Kizaki Z, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects. *Clin Epigenetics*. 9;52, 2017.
29. Kuroda Y, Mizuno Y, Mimaki M, Oka A, Sato Y, Ogawa S, Kurosawa K. Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy. *Clin Dysmorphol*. 26(4);224-227, 2017 .
30. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 49(8);1274-1281, 2017.
31. Tamura M, Ishizawa M, Isojima T, Özen S, Oka A, Makishima M, Kitanaka S. Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia. *Sci Rep*. 7(1);5102, 2017.
32. Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 28(8);646-649, 2017.
33. Inoue T, Nakamura A, Matsubara K, Nyuzuki H, Nagasaki K, Oka A, Fukami M, Kagami M. Continuous hypomethylation of the KCNQ1OT1:TSS-DMR in monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A*. 173(10);2847-2850, 2017.
34. Maki W, Asakai H, Shiraga K, Shindo T, Hirata Y, Inuzuka R, Hirata Y, Oka A. Minimally invasive, pericardial implantable cardioverter-defibrillator placement in a young child. *J Arrhythm*. 33(5);523-524, 2017.
35. Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N, Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. More than two years follow-up of infants with congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Pediatr Int*. 60(1);57-62, 2018:.
36. Nakamura M, Kita S, Kikuchi R, Hirata Y, Shindo T, Shimizu N, Inuzuka R, Oka A, Kamibeppu K. A Qualitative Assessment of Adolescent Girls' Perception of Living with Congenital Heart Disease: Focusing on Future Pregnancies and Childbirth. *J Pediatr Nurs*. 38;e12-e18, 2018.
37. Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Watanabe M, Sato K, Hoshino N, Uotani C, Kutsukake M, Hirata Y, Oka A. Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 60(2);179-182, 2018.
38. Hayakawa I, Harita Y, Oka A. Mild Chest Pain After Gymnastic Backflip in a 14-Year-Old Boy. *Glob Pediatr Health*. 4;2333794X17745766, 2017.
39. Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J. Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget*.;8(64);107513-107529,2017 doi: 10.18632/oncotarget.22495.

40. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep.* 8(1);23512018. doi: 10.1038/s41598-018-20731-4.
41. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Taniguchi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Human Parainfluenza Virus Type 3 Infections in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplants: the Mode of Nosocomial Infections and Prognosis. *Jpn J Infect Dis.* 71(2);109-115, 2018.
42. Isobe T, Seki M, Yoshida K, Sekiguchi M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Kimura S, Yoshida M, Inoue Y, Yokoyama A, Kakiuchi N, Suzuki H, Kataoka K, Sato Y, Kawai T, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Kato M, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kiyotani C, Iehara T, Hosoi H, Oka A, Sanada M, Tanaka Y, Hata K, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Integrated Molecular Characterization of the Lethal Pediatric Cancer Pancreatoblastoma. *Cancer Res.* 78(4);865-876, 2018.
43. Shiozawa Y, Inuzuka R, Shindo T, Mafune R, Hayashi T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Harita Y, Kawahara T, Oka A. Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 60(4);334-341, 2018.
44. Ae R, Nakamura Y, Tada H, Kono Y, Matsui E, Itabashi K, Ogawa M, Sasahara T, Matsubara Y, Kojo T, Kotani K, Makino N, Aoyama Y, Sano T, Kosami K, Yamashita M, Oka A. An 18-Year Follow-up Survey of Dioxin Levels in Human Milk in Japan. *J Epidemiol.* 28(6);300-306,2018.
45. Nakagama Y, Inuzuka R, Ichimura K, Hinata M, Takehara H, Takeda N, Kakiuchi S, Shiraga K, Asakai H, Shindo T, Hirata Y, Saitoh M, Oka A. Accelerated Cardiomyocyte Proliferation in the Heart of a Neonate With LEOPARD Syndrome-Associated Fatal Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 11(4):e004660,2018.
46. Suganuma E, Oka A, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Oguma E, Yamaguchi A, Furuichi M, Uejima Y, Sato S, Takano T, Kawano Y, Tanaka R, Arai T, Oh-Ishi T. 10-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection complicated with severe neurological findings in infancy: a case report. *BMC Pediatr.* 2018 Nov 23;18(1):369.
47. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16) mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology. *J Med Genet.* 2018 Sep 21. pii: jmedgenet-2018-105463.
48. Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Akiyama M, Koh K, Imamura T, Manabe A, Hayashi Y, Kobayashi M, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J. NOTCH1 pathway activating mutations and clonal evolution in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Cancer Sci.* 2019 Feb;110(2):784-794.
49. Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto YI, Oka A, Itoh M. A Pilot Study of Soluble Form of LOX-1 as a Novel Biomarker for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2019 Mar;206:49-55.e3.
50. Takehara H, Hirohata K, Mutoh H, Irisa C, Kakiuchi S, Nishimura R, Oka A, Takahashi N. Critically Severe Case of Neonatal Herpes with High Viral Load and Hemophagocytic Syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2019 Mar;247(3):149-152.

2. 学会発表

1. Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Akiyama H, Watanabe T: Estimation of dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons by duplicate diet method in Japan. 36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2016.8)
2. 堤 智昭, 足立利華, 松田りえ子, 穠山 浩, 渡邊 敬浩: 加熱調理方法が食品中の多環芳香族炭化水素濃度に及ぼす影響, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会 (2016.11)
3. 高附 巧, 植草 義徳, 前田 朋美, 渡邊 敬浩, 穠山 浩, 堤 智昭: 市販ベビーフード中のダイオキシン類実態調査, 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会 (2016.11)
4. Imamura M, Takatsuki S, Tsutsumi T, Maeda T, Akiyama H: Estimation dioxin intakes from commercial baby foods in Japan. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2018.8)
5. 今村正隆, 堤 智昭, 高附 巧, 前田 朋美, 伊佐川聡, 柳 俊彦, 飯塚誠一郎, 穠山浩: マーケットバスケット方式によるダイオキシン類の一日摂取量調査, 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11).
6. 安武大輔、堀 就英、小木曾俊孝、高橋浩司、梶原淳睦、渡邊敬浩「食品中のデクロランプラス類の摂取量調査」第 25 回環境化学討論会 (2016. 6)
7. Takahashi K., Yasutake D., Hori T., Kogiso T., Kajiwara J., Watanabe T. 「Investigation of dietary exposure to Dechlorane Plus and related compounds in Kyushu district, Japan」 36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2016.8)
8. 安武大輔、小木曾俊孝、堀 就英、高橋浩司、梶原淳睦、渡邊敬浩「食品中のハロゲン系難燃剤の摂取量推定」第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
9. Yasutake D., Hori T., Sato T., Watanabe T. 「Estimation of Dietary Intake of Dechlorane Flame Retardants in Japan, FY 2016」 37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2017.8)
10. 安武大輔、佐藤 環、堀 就英、渡邊敬浩 食事を通じた塩素系難燃剤摂取量の全国調査(2016) 第 113 回日本食品衛生学会学術講演会 (2017. 11)
11. Yasutake D., Sato T., Hori T., Watanabe T., 「Estimation of Dietary Intake of Dechlorane Plus and Related Compounds in Japanese National Survey」 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2018.8)
12. 安武大輔、佐藤 環、堀 就英、渡邊敬浩 「トータルダイエット試料によるデクロランプラス類の摂取量推定 (全国調査)」 第 27 回環境化学討論会(2018.5)
13. 安武大輔、佐藤 環、堀 就英、渡邊敬浩 「マーケットバスケット方式によるポリ臭素化ジフェニルエーテルの摂取量推定」 第 55 回全国衛生化学技術協議会 (2018. 11)
14. 柿本幸子, 吉光真人, 阿久津和彦, 渡邊敬浩, 服部努, 梶村計志; ベニズワイガニ中の総水銀およびメチル水銀分析法の妥当性確認と実態調査. 第 26 回環境化学討論会(2017.6)

H. 知的財産権の出願, 登録状況
なし

I. 健康危機情報
なし

