

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
手法開発のための研究

令和元年度～令和3年度 総合研究報告書

研究代表者

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 穂山 浩(令和元、2年度)

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 堤 智昭(令和3年度)

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 堤 智昭

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 鈴木美成

立命館大学薬学部 井之上浩一

埼玉県立小児医療センター 岡 明

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 畝山智香子

令和4年(2022年)5月

目次

I. 総合研究報告書

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のための研究. . . 1

穐山 浩、堤 智昭

II. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究

堤 智昭

(1-1) 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 36

(1-2) リスクを考慮した摂取量推定手法開発 40

(1-3) トータルダイエツト試料の分析による PCBs 摂取量推定 43

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのポリ塩化ビフェニルの摂取量調査 49

(1-5) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査 56

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討 62

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究 67

鈴木美成

(3) 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..... 74

井之上浩一

(4) 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... 80

岡 明

(5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害物質の探索とその摂取量推定に関する
研究 89

畝山智香子

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 93

I. 総合研究報告書

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
のための研究

研究代表者 穂山 浩(令和元年度、令和2年度)

堤 智昭(令和3年度)

令和元年度～令和3年度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)

総合研究報告書

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
その手法開発のための研究

研究代表者 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所(令和元年度、令和2年度)
堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所(令和3年度)

研究要旨

本研究では、食品を介した有害化学物質(ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質や有害元素等)の摂取量を適時かつ継続的に調査すること目的として研究を実施した。

(1-1) マーケットバスケット(MB)方式によるトータルダイエツト(TD)試料を用いて、ダイオキシン類(PCDD/PCDFs及びCo-PCBs)の国民平均一日摂取量を推定した。令和元年度から令和3年度に、国民健康・栄養調査による地域別の国民平均食品摂取量に基づいて食品を購入し、飲料水を含め14群から成るTD試料を全国7地区8機関で調製した。年度毎の全国平均摂取量は0.40～0.46 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10～11%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、ダイオキシン類摂取量が最も低かった令和2年の全国平均値は、平成10年度の全国平均値の10%程度であった。

(1-2) ダイオキシン類の摂取量の精密化のために、個人の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、ベイズ法を併用した2次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)を行った。ダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6歳: 1.79 pg TEQ/kg bw/day、7-14歳: 1.28 pg TEQ/kg bw/day、15-19歳: 0.91 pg TEQ/kg bw/day、 ≥ 20 歳: 1.27 pg TEQ/kg bw/dayと推定された。

(1-3) MB方式によるTD試料を用いて、ポリ塩化ビフェニル(PCBs)の国民平均一日摂取量を推定した。令和元年度から令和3年度に、国民健康・栄養調査による地域別の平均食品摂取量に基づいて食品を購入し、TD試料を全国10地域で調製した。過去の研究からPCBs摂取量に占める割合の高い食品群である10群(魚介類)と11群(肉類、卵類)であることが判明していたことから、これらの食品群を分析対象とした。年度毎の総PCBsの全国平均摂取量は6.4～8.4 ng/kg bw/dayと推定された。これらの値は日本の暫定TDIの0.2%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32～42%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5.9～7.8 ng/kg bw/dayと推定された。令和元年度に作製したTD試料を用いて、食品全体のPCBs摂取量において10群と11群が主要な摂取源であるかを検証した結果、これら2つの食品群からの摂取量で食品全体からのPCBs摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

(1-4) 魚介類を含む一食分試料からのPCBs摂取量を調査するため、①ウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(各5試料、計25試料)、並びに②生食用魚介類

を含む寿司・海鮮丼類(計 25 試料)を対象に調査した。弁当の内容物を、魚介類部分とその他の部分(主に米飯等)に分け、各々を均一化して分析試料とした。①については、一食あたりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 341 ng/食、中央値が 227 ng/食、範囲が 16~1,827 ng/食であった。白身魚フライの弁当を除き、総 PCBs 摂取量に占めるその他の部分の割合は、魚介類部分と比較すると総じて低かった。一食あたりの総 PCBs 摂取量の最大値は、日本の暫定耐容一日摂取量(TDI)の 0.73%程度であった。一方、参考としてより厳しい WHO の TDI と比較すると、サバを主菜とする弁当 2 試料からの総 PCBs 摂取量が WHO の TDI を超過していた。また、NDL-PCBs の摂取量は、総 PCBs 摂取量の 9 割程度を占めていた。②の弁当一食あたりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 931 ng/食、中央値が 343 ng/食、範囲が 37~9,320 ng/食であった。全ての弁当試料において魚介類部分に由来する総 PCBs 摂取量が大きかった。一食あたりの総 PCBs 摂取量の最大値は、日本の暫定 TDI の 3.7%であった。参考として WHO の TDI と比較すると、6 試料の総 PCBs 摂取量が WHO TDI を超過していた。NDL-PCBs 摂取量は、総 PCBs 摂取量の 9 割以上を占めていた。その他、魚油(精製魚油や鮫肝油)を原料とする健康食品計 37 試料を分析し、各試料からの PCBs の一日摂取量を算出した。総 PCBs の一日摂取量は平均値が 3.9 ng/day、中央値が 0.44 ng/day、範囲が 0.039~51 ng/day であった。一日摂取量の最大値は、日本の暫定 TDI の約 0.02%(WHO TDI の約 5%)であった。また、NDL-PCBs の摂取量は、総 PCBs 摂取量の 9 割以上を占めていた。

(1-5) 魚介類を含む一食分試料からのハロゲン系難燃剤の摂取量を調査するため、①魚介類を主菜とした弁当類(ウナギ、サケ、サバ、サンマ、白身フライを各々主菜とするもの)を各 5 種類、②生食用魚介を含む海鮮丼や寿司類を 25 種類、を購入した。①の弁当類について、ヘキサブromシクロドデカン(HBCDs)の一食あたりの摂取量は、平均値が 18 ng/食、中央値が 13 ng/食、範囲が 0~82 ng/食であった。デクロラン類の一食あたりの摂取量は、平均値が 2 ng/食、中央値が 2 ng/食、範囲が 0~7 ng/食であった。ポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)の一食あたりの摂取量は、平均値が 20 ng/食、中央値が 7 ng/食、範囲が 0~132 ng/食であった。一食あたりの摂取量を各々の有害性評価値と比較したところ、HBCDs の摂取量は最大 0.003%、デクロラン類の摂取量は最大 0.07%、PBDEs の摂取量は最大 5.3%であった。②の寿司・海鮮丼類について、HBCDs の一食あたりの摂取量は、平均値が 34 ng/食、中央値が 22 ng/食、範囲が 2~190 ng/食、デクロラン類の一食あたりの摂取量は、平均値が 8 ng/食、中央値が 6 ng/食、範囲が 1~35 ng/食、PBDEs の一食あたりの摂取量は、平均値が 39 ng/食、中央値が 23 ng/食、範囲が 2~288 ng/食であった。一食あたりの摂取量を各々の有害性評価値等と比較したところ、HBCDs の摂取量は最大 0.008%、デクロラン類の摂取量は最大 0.35%、PBDEs の摂取量は最大 11.5%であった。その他、魚油(精製魚油や鮫肝油)を原料とする健康食品計 37 試料からのハロゲン系難燃剤の摂取量を調査した。HBCDs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.8 ng/day、中央値が 0.4 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.3 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。PBDEs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.6 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~6 ng/day であった。一日当たりの摂取量を各々の有害性評価値等と比較したところ、HBCDs の摂取量は最大 0.0001%、デクロラン類の摂取量は最大 0.03%、PBDEs の摂取量は最大 0.2%であった。

(1-6) 食品中のダイオキシン類分析の迅速化・省力化を目的として、自動前処理装置の魚、牛肉、及び鶏卵への適用性を検討した。これらの試料のアルカリ分解抽出液を硫酸処理し、自動

前処理装置により精製した。魚試料では一部のダイオキシン類異性体に夾雑物の影響が認められたため、自動前処理装置による精製を2回行った。自動前処理装置の各異性体濃度の平均値(各 n = 5)は、従来法(オープンカラム精製)に対して、スズキで 90~107%、ボラで 97~111%、牛肉で 90~112%、鶏卵で 88~108%であり良く一致していた。種々の魚、牛肉、及び鶏卵を用いて自動前処理装置と従来法における異性体濃度の比較(各 n = 1)を行った。自動前処理装置の異性体濃度は、殆どの異性体について従来法の±20%以内となった。また、これらの試料の毒性当量濃度についても比較した結果、自動前処理装置の各試料の毒性当量濃度は従来法に対して 91~105%であった。次に、ヒラメ、牛肉、及び鶏卵を用いてダイオキシン類の添加回収試験を実施した結果、各異性体における真度はヒラメで 90~106%、牛肉で 88~104%、鶏卵で 90~105%、併行精度はヒラメで 0.9~5.7%、牛肉で 1.1~7.2%、鶏卵で 0.6~5.2%と良好であった。さらに、認証標準試料(キングサーモン)及び標準試料(鶏卵)を分析した結果、検出された異性体は全て認証値又は参照値の許容範囲内であった。これらの結果から、自動前処理装置は魚、牛肉及び鶏卵のダイオキシン類分析の迅速化・省力化に有効であると考えられた。

(2) 令和元~令和3年にMB方式により調製したTD試料の分析を通じ、ヒ素[総ヒ素および無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化学種]、カドミウム、水銀[総水銀及びメチル水銀(Me-Hg)]、鉛を含む41元素および5化学種の全国・全年齢層における平均曝露量(推定一日曝露量)を推定した。健康リスクの高いAs、iAs、Cd、Hg、Pbの曝露量評価においては、ベイズ法を併用した二次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)による確率論的曝露量評価についても検討を試みた。また、年代別の曝露量推定も行った。さらに、新規に検討する化学物質として金属ナノ粒子である銀ナノ粒子(Ag-NP)の曝露量推定も行った。各元素類の推定一日曝露量は3年間の平均値として、B: 1.60 mg/person/day、Al: 2.16 mg/person/day、V: 30.5 µg/person/day、Cr: 53.3 µg/person/day、Mn: 4.22 mg/person/day、Co: 10.3 µg/person/day、Ni: 172 µg/person/day、As: 291 µg/person/day、iAs: 18.7 µg/person/day、Se: 114 µg/person/day、Mo: 215 µg/person/day、Cd: 17.2 µg/person/day、Sn: 296 µg/person/day、Sb: 1.28 µg/person/day、Ba: 436 µg/person/day、Hg: 6.64 µg/person/day、Me-Hg: 5.21 µg/person/day、Pb: 9.59 µg/person/day、U: 1.41 µg/person/dayであった。耐用摂取量等のHealth Based Guideline Value(HBGV)が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定一日曝露量とHBGVの比(ハザード比、HQ)を求めた。その結果、HQはiAsの1.13を筆頭に、Ni、Moが0.70-0.87、Se、Cd、Ba、Me-Hgが0.31-0.52となった。Pbの曝露マージンは2.9-8.8であり、不確かさである1よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。不検出値の存在等による分布パラメーター自体の推定の不確かさを加味した確率論的曝露評価を行うため、ベイズ推定を併用した2D-MCSを行った。2D-MCSは一次元MCSと比較すると、5%タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCSを用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。年代別の曝露量iAsに関しては、19歳以下のグループがEPAのRfDを超過していたことから、iAs濃度の高い食品の喫食頻度を下げようとする提言が必要だと考えられた。これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd、Hg、Pbは減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、Asについては近年上昇傾向に転じていたが、iAsについてはほぼ一定の値を示していた。iAsはハザード比が1.13と高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。ナノ粒子として、Ag-NPの曝露量評価を行ったところ、1.8 µg/person/dayと推定された。この

値は、Hadrup と Lam (2014)が導出した TDI の 1.3%であり、健康リスクは小さいと推定された。

(3) LC-MS/MS 法を用いて、有機フッ素化合物(PFCs)の網羅的な解析法の開発と食品経由のばく露実態解明を検討した。分析法に関してはエレクトロスプレーイオン化法による Negative モードを採用し、分析対象をR-COOH(9種類)、R-SO₃H(8種類)、その他(ADONA、Gen-X、F-53B)、内標準物質(6種類)の26種類とした。国際的な情報収集として、「ワクチン免疫応答とPFCsの関連性」、「飲料水の調査結果」、「食品の調査結果」をまとめた。前処理の検討時、実験前処理での汚染状況を調査した結果、PFNA、PFHxA、PFOAなどの微量のバックグラウンドも観察された。そのため、実験に使用する水の活性炭処理や装置内バックグラウンドをディレーカラムで低減させ、前処理での汚染除去を試みた。そのうえで、今回は、飲料に伴う食品の調査を目的として、添加回収実験を行った結果、良好な回収率や再現性を得ることができた。本分析法を用いて、飲料水や市販飲料などを調査した結果、殆どの試料で5 ng/L以下となった。Oasis WAXの固相抽出カラムを用いた前処理として試料5 gを使用した時の定量範囲を0.1 ng/g~10 ng/gとし、TD調査に向けた分析法の構築を試みた。TD試料は、令和3年度に作製した東京都と大阪府の試料とした。その結果、各食品群によって検出されたPFCsが異なることも分かり、今後さらなる調査が求められる。

(4) 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類濃度は、令和元年が6.87±3.00pg TEQ/g-fat、令和2年度が7.11±2.53pg TEQ/g-fat、令和3年度が5.60±2.24pg TEQ/g-fat(いずれも平均±標準偏差)であった。平均値の経緯をみると長期的に認められている漸減傾向が継続している。ダイオキシン類対策が進んだ中で、母乳中のダイオキシン類濃度が今後さらに低下するかどうか引き続き調査を継続する必要がある。平成25(2013)年度から令和3(2021)年度までの本研究班での調査した中で、児の発育発達について十分なデータが得られた181名を対象として、母乳中のダイオキシン類による影響について、濃度と児の身体発育や発達との関連を検討した。母乳中のダイオキシン類濃度による児の身体発育への影響については、出生時の頭囲と負の相関があり、重回帰分析でも相関は有意であった。これは妊娠中の母体内でのダイオキシン類曝露の影響が推測されるが、母乳中のダイオキシン類濃度と生後の発達については、明らかな影響は認められなかった。

(5) 食品中にはしばしば環境や食品そのものに由来する有害化学物質が含まれるが、その実態やリスクの大きさについては必ずしも十分な情報があるわけではない。国民の健康保護のためには食品の安全性確保は重要課題であるが、全てのリスクを知ることや全てに対応することは不可能である。そこでリスクの大きさに基づいた、リスク管理の優先順位付けが必要になる。本課題では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ている。また欧米でパーおよびポリフルオロ化合物についての研究や評価にいくつか重要な進展があったのでその経緯をまとめた。

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所食品部

堤 智昭

国立医薬品食品衛生研究所食品部

鈴木 美成

立命館大学薬学部

井之上 浩一

埼玉県立小児医療センター

岡 明

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

畝山 智香子

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所

高附 巧、前田朋美、足立利華、鍋師裕美、
登田 美桜、今村正隆、岡本悠祐、難波樹音
北海道立衛生研究所

青柳直樹、市橋大山、平間祐志
新潟県保健環境科学研究所

雅楽川憲子
横浜市衛生研究所

越智直樹、堀里実、五十嵐悠、櫻井有里子、
内藤えりか、吉橋栄吉
名古屋市衛生研究所

宮崎仁志、高木恭子、加藤陽康
滋賀県衛生科学センター

三田村徳子、佐野政文、小林博美、
川端彰範
香川県環境保健研究センター

安永 恵、荻田 幸
沖縄県衛生環境研究所

大城聡子、當間一晃、古謝あゆ子、新垣俊、
宮平松侍、仲眞弘樹、佐久川さつき、
泉水由美子

福岡県保健環境研究所
飛石和大、佐藤 環、新谷依子、古谷貴志、
堀 就英、岡元冬樹

東京大学
高橋 尚人、永松 健

星薬科大学
穉山 浩

愛媛大学
川嶋文人

立命館大学
布目 真梨、五十嵐 由樹

(一財)日本食品分析センター
河野洋一、小杉正樹、柳俊彦、伊佐川 聡
三浦工業株式会社

山本一樹、上田祐子
医療法人成和会山口病院
山口 暁

A. 研究目的

有害物質の摂取量調査の結果は、リスク管理

のための行政施策の策定やその効果の検証に科学的な知見を与えることから、極めて重要となる。本研究では、一般的にリスク管理が難しいとされる食品に非意図的に含まれてくる有害物質を対象として、摂取量調査を適時又は継続的に実施することを目的とした。食品からの摂取量調査の対象物質としては、ダイオキシン対策推進基本指針によりダイオキシン類暴露状況の調査が求められているダイオキシン類の他、ポリ塩化ビフェニル(PCBs)、有害元素類、ハロゲン系難燃剤とした。ダイオキシン類については乳児にとって主要な食品となる母乳からの摂取量と、その経年変化についても調査した。また、近年、健康危害リスクが懸念される有機フッ素化合物については、食品を対象にした分析法を検討した。さらに、リスク管理の優先順位付けに必要となる各種有害物質の暴露マージンについての情報を世界の食品安全担当機関等より収集し整理した。以上の研究を遂行するため下記(1)～(5)の分担課題を実施した。

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究

(1-1) 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

(1-2) リスクを考慮した摂取量推定手法開発

(1-3) トータルダイエツト試料の分析によるPCBs 摂取量推定

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのPCBs の摂取量調査

(1-5) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

(3) 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

(4) 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

(5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害物質の探索とその摂取量推定に関する研究

B. 研究方法

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究

(1-1) トータルダイエツト試料(TD)の分析による塩素化ダイオキシン類摂取量推定

TD 試料

国民平均のダイオキシン類摂取量を推定するための 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 26 年～平成 28 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。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。

ダイオキシン類の分析

「食品中のダイオキシン類の測定方法暫定ガイドライン」に従ってダイオキシン類を分析し、一日摂取量を推定した。

(1-2) リスクを考慮した摂取量推定手法開発

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

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 10～26 年度)の調査結果(鮮魚 454、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 WHO2005 年の値を用い、測定結果が検出下限値(LOD)未満(ND)となった場合に 0 としたデータを使用した。

ダイオキシン類濃度の確率密度分布の推定には、正の実数をとる対数正規分布、ガンマ分布、ワイブル分布を仮定したモデルを用いた。ダイオキシン類濃度は PCDDs、PCDFs、DL-PCBs とそれらの異性体の総和を用いた。必ずしも全ての測定対象物質が検出できているわけではないため、ND のデータがある場合については、下限値-上限値間の累積確率を用いて推定を行った。一方で、体重当たりの喫食量にはすべての小分類において 0 を含んでいたことから、ゼロ過剰を表現できる確率分布として、ゼロ過剰対数正規分布(ZILN)、ゼロ過剰ガンマ分布(ZIG)、Tweedie 分布を仮定したモデルについて検討した。

体重当たりの喫食量に関するベイズ推定においては、サンプルサイズが十分なため、無情報事前分布として $(-\infty, \infty)$ の一様分布を用いた。

ベイズ推定は、R のパッケージである rstan

(ver.2.21.2)を用いた。WAIC が最も低いモデルを最適なものとして採用した。

(1-3)TD 試料の分析による PCBs 摂取量推定

TD 試料

国民平均の PCBs 摂取量を推定するための 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 26 年～平成 28 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(計 13 食品群)ごとに混合均一化したものを試料とした。

1 群、2 群、及び 5 群の前処理

均一化した試料 20 g をナスフラスコに量りとり、クリーンアップスパイクを加えた後、アセトン、ヘキサンを加え振とう抽出した。抽出溶液を吸引ろ過し、残渣にアセトン、ヘキサンを加え、同様の操作を行い抽出液を分液ロートに合わせた。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。無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去したのち 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、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ロート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、溶媒を留去しヘキサンに溶解し分液ロートに移した。ヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン

層にヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド層に水、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、水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。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、シリジンスパイクを加え、GC/MS 試験溶液とした。

3 群、4 群、6 群～9 群、12 群、及び 13 群の前処理

均一化した試料 20 g(4 群は 5 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、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ロート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、溶媒を留去しヘキサンに溶解し分液ロートに移した。ヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド層に水 mL、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、水を

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。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。

10 群及び 11 群の前処理

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。

PCBs の測定

高分解能 GC/MS を使用して下記の条件で測定した。

GC カラム: HT8-PCB (トレイジャン サイエントフィック) 内径 0.25 mm × 60 m

注入方式: スプリットレス

注入口温度: 280°C

注入量: 2.0 µL

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

イオン源温度: 300°C

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

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からの PCBs の摂取量調査

試料

2019 年 9 月～2020 年 9 月にかけて国内のスーパーマーケット及び商業施設でウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、ウナギ弁当、サケ弁当、サバ弁当、サンマ弁当、及び白身魚フライ弁当)(各 5 試料、計 25 試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計 25 試料)を購入した。各弁当について 3～4 個を購入し、弁当の内容物を魚介類部分とその他の部分(主として米飯等)に分け、各々をフードプロセッサーやハンドミキサーを使用して均一化した。

健康食品については、2021 年 7-9 月に国内のドラッグストア及びインターネット(A～AA の 27 販売者等)で魚油を原料とする健康食品の計 37 試料(精製魚油 32 試料、鮫肝油 5 試料)を購入して調査試料とした。

魚介類を主菜とする弁当(魚介類部分)の前処理

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、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。このヘキサン溶液を分液ロートに移し、ヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド抽出液を合わせ水、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、水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。ヘキサン層を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。

寿司・海鮮丼類(魚介類部分)の前処理

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、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。

魚介類を主菜とする弁当、及び寿司・海鮮丼類(その他の部分)の前処理

均一化した試料 20 g をナスフラスコに量りとり、クリーンアップスパイクを加えた後、アセトン、ヘキサンを加え振とう抽出した。抽出溶液を吸引し、残渣にアセトン、ヘキサンを加え同様の操作を行い抽出液を分液ロートに合わせた。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。無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去したのち 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漏斗に移した後、水、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、ヘキサンに溶解後、ヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にジメチルスルホキシドを加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド抽出液を合わせ水、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、水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。ヘキサン層を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。

健康食品の前処理

試料 5g(被包材含む)をビーカーに量りとり、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、攪拌開始 1 時間後にクリーンアップスパイクを加えた。このアルカリ分解液を分液ロートに移した後、水、ヘキサンを加え振とう抽出した。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ロート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。溶出液の溶媒を留去し、ヘキサンに溶解後、ヘキサン飽和ジメチルスルホキシドを加え振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にジメチルスルホキシドを加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド抽出液を合わせ水、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、水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。ヘキサン層を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、シリンジスパイクを加え、GC/MS 試験溶液とした。

PCBs の測定

(1-3)TD 試料の分析による PCBs 摂取量推定と同様に実施した。

(1-5)魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査

試料

2019 年 9～2020 年 9 月にかけて国内のスーパーマーケット及び商業施設でウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、ウナギ弁当、サケ弁当、サバ弁当、サンマ弁当、及び白身魚フライ弁当)(各 5 試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計 25 試料、計 25 試料)を購入した。各弁当について 3～4 個を購入し、弁当の内容物を魚介類部分とその他の部分(主として米飯等)に分け、各々をフードプロセッサーやハンドミキサーを使用して均一化した。なお、購入した弁当類は「(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からの PCBs の摂取量調査」で調査した弁当類と同一である。

2021 年 7-9 月に国内のドラッグストア及びインターネット(27 販売者など)で魚油を原料とする健康食品の計 37 製品(精製魚油 32 製品、鮫精製肝油 5 製品)を購入して調査試料とした。なお、購入した健康食品は「(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からの PCBs の摂取量調査」で調査

した弁当類と同一である。

ハロゲン系難燃剤の分析

弁当類は、魚介類部分及びその他部分、それぞれ約 10 g をビーカーに精秤し、珪藻土 10 g とよく混合した後、凍結乾燥を行った。凍結乾燥した試料を珪藻土と共に ASE 抽出用セル(99 mL)に充填し、高速溶媒抽出を行った。抽出液を濃縮した後、ジクロロメタン 5 mL を加え、ヘキサンで 20 mL に定容し試料液を調製した。

健康食品(被包材含む)は、それぞれ約 1 g をビーカーに精秤し、蒸留水 55 mL および濃塩酸 5 mL を加え、45°C に加温しながら被包材が溶解するまで超音波(180 W)で分解した。分解物を 300mL 分液ロートに移し、蒸留水 40 mL、エタノール 50 mL、ヘキサン 60 mL、ジクロロメタン 20 mL、塩化ナトリウム 20g を加えて 5 分間振とう抽出を行った。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムにて脱水、濃縮後、ジクロロメタン 5 mL を加え、ヘキサンで 20 mL に定容し試料液を調製した。

20 mL に定容した抽出液を一部分取し、濃縮乾固して得られた残渣の重量から脂肪含量(w/w, %)を求めた。健康食品についても弁当類と同様に脂肪含量(w/w, %)を求めた。

試料液 5 mL を分取し、クリーンアップスパイク(¹³C₁₀-Dechlorane、¹³C₁₀-Dec 602、¹³C₁₀-*anti*-DP、¹³C₁₀-*syn*-DP、BFR-LCS を各 250 pg 相当、 α -、 β -、 γ -¹³C₁₂-HBCD を各 5000 pg 相当)を添加した後、硫酸処理を行った。続いて、GPC 装置を用いて精製を行った。ハロゲン系難燃剤の溶出画分として指標物質フルバリネート溶出後 20 分(注入後 12 分~32 分)を分取した。得られた画分を減圧濃縮して、*n*-ヘキサン 1 mL に転溶した後、44%硫酸シリカゲルカラムに負荷し、30%ジクロロメタン/*n*-ヘキサン 8 mL で溶出した。溶出液を窒素気流下で濃縮乾固し、0.1 mL アセトニトリル溶液(シリンジスパイクとして、¹³C₁₂-PCB 111、BFR-ISS、 γ -HBCD-*d*₁₈を含む)としたものを測定試料とした。デクロラン類と PBDEs は高分解能 GC/MS

により測定した。HBCDs は LC-MS/MS により測定した。測定条件は分担研究報告書に従った。

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討

アルカリ分解・溶媒抽出

均一化した試料 40 g をビーカーに量りとり、クリーンアップスパイク(¹³C 標識したダイオキシン類)を加えた後、2 mol/L 水酸化カリウム水溶液を加え室温で約 16 時間放置した。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。ヘキサン層を合わせ、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。得られたヘキサン層を抽出液とした。

オープンカラムによる精製(従来法)

ヘキサン抽出液を「食品中のダイオキシン類の測定方法暫定ガイドライン」に従って精製した。

自動前処理装置(GO-EHT)による精製(魚試料)

ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を約 25 mL 加え、緩やかに振とうし、静置後、硫酸層を除去した。同様の操作を 3 回繰り返した。その後、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した。溶媒を留去し 1 mL 程度に濃縮した後、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。精製カラムは上から順に、硝酸銀シリカゲルカラム、硫酸シリカゲルカラム、炭素系カラム、及びアルミナカラムを連結させた。ヘキサンをカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。アルミナカラムからトルエンでモノオルト PCBs 分画を溶出した。炭素系カラムからトルエンで 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、シリンジスパイク(¹³C 標識体ダイオキシン類)を添加し高分解能 GC/MS に供した。PCDD/PCDFs 及

びノンオルト PCBs 分画については再度、自動前処理装置による精製を行った。当該分画にデカンキーパーとして添加した後、溶媒を留去した。少量のヘキサンを添加し、溶媒を留去する操作を3回繰り返した後、ヘキサン1-2 mLを加え、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。ヘキサンをカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。炭素系カラムからトルエンで PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画を溶出した。溶媒を留去後、シリジスパイク(¹³C 標識体ダイオキシン類)を添加し高分解能 GC/MS に供した。

自動前処理装置(GO-EHT)による精製(牛肉および卵試料)

ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を加え、緩やかに振とうし、1晩放置した。鶏卵では、翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸を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2回繰り返した。牛肉では、翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸を加え緩やかに振とうし、更に1晩放置した。翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸を加え緩やかに振とうし、静置後、硫酸層を除去した。この操作を再度繰り返した。その後、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した。溶媒を留去し1 mL程度に濃縮した後、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。精製カラムは上から順に、硝酸銀シリカゲルカラム、硫酸シリカゲルカラム、炭素系カラム、及びアルミナカラムを連結させた。ヘキサンをカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。アルミナカラムからトルエンでモノオルト PCBs 分画を溶出した。炭素系カラムからトルエンで 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、シリジスパイク(¹³C 標識体ダイオキシン類)を添加し高分解能 GC/MS に供した。PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画は溶媒を留去後、シリジスパイク(¹³C 標識体 40 pg ダイオキシン類)を添加し高分解能 GC/MS に供した。

ダイオキシン類の測定

「食品中のダイオキシン類の測定方法暫定ガイドライン」に従ってダイオキシン類を測定した。

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

分析方法

多元素分析は、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、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。

ヒ素の化学種分析は、0.3 mol/L 硝酸で抽出後、HPLC-ICP-MS法で分析を行った。

総水銀(Hg)は総水銀計を用いて分析を行った。また、メチル水銀は、トルエン抽出後GC-MS/MSあるいは10% TMAH溶液で抽出後HPLC-ICP-MSによる分析を行った。

銀ナノ粒子(Ag-NP)は、酵素溶液による処理を行った後、得られた上澄みを限外濾過することによってナノ粒子画分を得た。この画分を適宜希釈して、sp-ICP-MS分析を行った。

ベイズ推定と二次元モンテカルロシミュレーションによる確率論的曝露量評価

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時不検出例を含むデータの場合には、不検出例に確率密度関数 $f(Y_i|\theta)$ に代わって下限値(L) - 上限値(U)間の累積確率関数 $F(L_j, U_j|\theta)$ を用いることで、以下のように尤度を算出できる。

$$L(Y|\theta) = \prod_{i=1}^{N_{\text{obs}}} f(Y_i|\theta) \times \prod_{j=1}^{N_{\text{cen}}} F(L_j, U_j|\theta)$$

ここで、 N_{obs} は定量できたサンプルサイズを、 N_{cen} は定量下限値(LOQ)未満のサンプルサイズを示す。

喫食量に関するベイズ推定においては、サンプルサイズが十分なため、無情報事前分布として $(-\infty, \infty)$ の一様分布を用いた。食品中元素

濃度のベイズ推定においては、形状パラメータの事前分布には、以下の確率密度関数であらわされるコーシー分布を用いた。

$$f(y|y_0, \gamma) = \frac{1}{\pi} \frac{\gamma}{(y - y_0)^2 + \gamma^2}$$

対数正規分布を仮定した場合には $(y_0, \gamma) = (3, 1)$ を使い、ガンマ分布及びワイブル分布には $(y_0, \gamma) = (1, 1)$ をコーシー分布のパラメーターに用いた。

パラメーターから変換した理論平均値の事前分布には、不検出例に LOQ の半値を代入して求

めた平均値 $\hat{\mu}^{RL/2}$ を用いて、 $N(\hat{\mu}^{RL/2}, \hat{\mu}^{RL/2})$

の正規分布を採用した。

2D-MCS は次のように行った。ベイズ推定により 2000 個の事後予測サンプル得た後、得られた事後予測サンプル毎に 50 個の乱数を生成することで、計 10 万個の乱数を得た。

年代別の曝露量評価

国民健康栄養調査のデータを解析し、年代別 (A: 1~5, B: 6~11, C: 12~19, D: 20~59, E: ≥60 歳) の体重当たり喫食量の平均値を算出した。各食品群について、食品小分類の構成に顕著な差が認めなければ、現在の TD 試料は全年代に共通の食品小分類組成に基づき調製されたとみなせる。そこで、各食品群について、年代間に食品小分類の組成に差異があるかどうか、 χ^2 検定を用いて検討した。多重検定による第一種の過誤の増大を調整するために、 $0.05/13=0.0038$ を有意水準とした。

有害元素曝露量の経年変動

有害元素の曝露量について、経年変動を調査するため、2018 年以前の調査結果を厚生労働科学研究費補助事業の研究報告書より引用した。2013 年以前の調査では ND となったデータに 0 と 1/2LOQ (あるいは 1/2LOD) を代入した平均値が報告されていた。一方で、2013-2018 年の報告では ND となったデータには 0 を代入した値のみが報告されている。そのため、経年変動の解析においては、ND=0 を代入した

値を用いた。ここでは、トレンドに関して変化点も踏まえて解析するために、prophet (ver. 1.0) パッケージを用いた解析を行った。なお、曝露量は正の実数であると考えられるため、対数変換した値を解析に用いた。

金属ナノ粒子の曝露量評価

2020 年に調製した東京と大阪の TD 試料を用いて Ag-NP の曝露量評価を行った。その際には、粒子質量濃度および粒子数濃度の評価を行うとともに、粒径についても評価した。

(3) 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

国際的な研究報告の収集

PFCs 摂取量調査に関連する研究論文を収集するため、立命館大学情報管理システムによる検索から国際的報告 (ワクチン免疫応答と PFCs の関連性、飲料水の調査結果、食品の調査結果) をまとめた。

PFCs 分析

分類としては、フッ素鎖末端にカルボキシル基をもつ PFCs (炭素鎖: 2~17)、スルホン酸基をもつ PFCs (炭素鎖: 3~12)、その他 3 種類 (Sodium dodecafluoro-3H-4,8-dioxanonanoate: ADONA, 6:2 chlorinated polyfluorinated ether sulfonate : F-53B , Tetrafluoro-2-(heptafluoropoxy) propanoic acid : GenX) を対象とする。今回の TD 試料への適用においては、正確な定量値を求めるため、安定同位体による補正が可能な PFBA、PFHxA、PFOA、PFuDA、PFHxS 及び PFOS に分析対象を絞った。

LC 装置: Waters 社製 Acquity H Class

移動相には、酢酸アンモニウム水溶液(A)/メタノール(B)もしくは酢酸アンモニウム水溶液(A)/酢酸アンモニウム含有メタノール(B)を使用した。

カラム: GL サイエンス社製 Inersustain C8 (2.1×100 mm、粒子径 3 μm)、東ソー社製 TSKgelODS-100V (2.0 × 150 mm、粒子径 3 μm)

Delay カラム:GL サイエンス社製 Delay Column for PFAS (3.0×30 mm)

カラム温度:40°C

流速:0.2 mL/min

注入量:10 μL

MS 装置:Waters 社製 Xevo TQD

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 50-1200

Cone voltage 15-50 V

Collision energy 15-50 eV

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。

飲料水及び食品の前処理は、各年度の分担研究報告書に記載された方法に従った。

(4) 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

母乳試料

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。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。令和元年度は東京大学医学部附属病院および医療法人成和会山口病院にて計 15 人、令和 2 年度と令和 3 年度は、医療法人成和会山口病院にて計 10 人および計 20 人から母乳の提供を受けた。

ダイオキシン類分析

ダイオキシン類として、PCDD7 種類、PCDF10 種類、Co-PCB12 種類と、母乳中の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。ダイオキシン類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 1 g 当たりの毒性等価量(脂肪重量換算)を pg TEQ/g-fat として表記した。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た。ダイオキシン類は高分解能 GC/MS で測定し、脂肪 1 g あたりの毒性等価量で示した。実測濃度が LOQ 未満のダイオキシン類は LOQ の 1/2 の濃度として計算した。

母乳中ダイオキシン類濃度と発育発達への影響

1 歳時に郵送にて質問紙表を送付し下記の点について郵送にて回答を依頼した。

・これまでにかった病気:

・1 歳までの発育・発達

運動発達(出来るようになった月齢)

首のすわり、寝返り、お座り(座位)、つかまり立ち、伝い歩き、一人歩き(2~3歩)

精神発達:(出来るようになった月齢)

禁止の理解:「いけません」というと、ちよつと手をひっこめる。

動作の理解:「バイバイ」や「さよなら」に反応する。

指示の理解:「おいで」「ちょうだい」「ねんね」などを1つでも理解できる。

発語:食物のことを「マンマ」という(他の有意義語でも良い)。

動作模倣:ブラシ、鉛筆などを使うまねをする。

母乳中ダイオキシン類濃度と発育発達への影響については、出生時(生下時)の体重、頭囲、1 歳時の身体発育、運動発達、精神発達との関係について、Parson の相関係数、重回帰分析を行った。統計は SPSS ソフトウェア (IBM SPSS Statistics 28.0.0.0)を使用した。

(5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害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に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。MOEについては評価書から抜き出した数値を表にまとめた。近年注目されているパーおよびポリフルオロ化合物(PFAS)については時系列を年表にした。なお収集期間は2019年4月から2022年3月までである。

C. 結果及び考察

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究

(1-1) TD 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

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TD試料を調製し、ダイオキシン類を分析した。令和元年度、令和2年度、及び令和3年度のダイオキシン類一日摂取量の平均値はそれぞれ0.46、0.40、及び0.44 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10~11%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、1.19 pg TEQ/kg bw/day(令和3年度の最大値)であり、TDIの約30%であった。ダイオキシン類摂取量に占めるCo-PCBsの割合は64~69%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TD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経年変化

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。令和2年度の平均値は0.40 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令和2年度の平均値は10%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。

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、令和3年度の10群の食品摂取量は平成10年度と比較して約70%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。

国内外のダイオキシン類摂取量調査との比較

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(令和元年度～令和3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。

(1-2)リスクを考慮した摂取量推定手法開発

ベイズ推定で得られた各魚介類サブグループのダイオキシン濃度に関する事後予測分布の平均値として算出した形状パラメーターは次の通りであった; e^{σ} : 3.3 ± 0.6 、 α : (1.7, 8.2)、 m : 3.8。ほとんどのグループで得られた結果は、設定した事前分布との乖離は小さかったことから、事前分布の設定は適切であったと判断できた。事前分布との乖離が大きかった練り製品と魚肉ソーセージは、LとUの分布がほとんど重なっていなかった。このようなデータの場合は、パラメーターが収束せず、妥当な推定が行えなかった可能性がある。

多くの小分類においてダイオキシン類濃度は対数正規分布への適合が最も良いと判断できた。対数正規分布以外の分布への適合度が高かった、練り製品・魚肉ソーセージについては、分布の相対標準偏差が40%未満であった。これらのグループは、試料自体が均質化されていることから、他の小分類のグループと比較して相対標準偏差が小さくなった可能性も考えられた。

体重当たりの喫食量に関する事後予測分布の結果、ZILN分布が33グループで、ZIG分布が10グループで、Tweedie分布が9グループで適していると判断された。

ベイズ推定で得られた事後予測分布から2000個のモンテカルロサンプルを得たのちに、各事後予測分布の組み合わせから50個の乱数を発生させ、計10万個の乱数を生成した。魚介類を介したダイオキシン類摂取量を13の小分類からの総和として算出した2D-MCSによるダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6歳: 1.79 pg TEQ/kg/day、7-14歳: 1.28 pg TEQ/kg/day、

15-19歳: 0.91 pg TEQ/kg/day、 ≥ 20 歳: 1.27 pg TEQ/kg/dayであった。TDI (4 pg TEQ/kg/day)を超過する確率は以下の通りであった; 1-6歳: 10.0%、7-14歳: 6.7%、15-19歳: 4.2%、 >20 歳: 6.5%。15-19歳よりも20歳以上でTDIを超過する確率が高かった要因は、魚介類の喫食頻度が15-19歳では76%であったのに対して、20歳以上では85%と喫食頻度が高いためと考えられた。

なお、本研究で推定したダイオキシン類摂取量については、次の点から過大推定されている可能性に留意が必要である。本研究では全て未調理の魚介類のダイオキシン類濃度データをシミュレーションに使用している。調理によりダイオキシン類濃度が減少することが知られていることから、魚介類中のダイオキシン類濃度が実際の喫食状態よりも高くなっている可能性が考えられる。また、ダイオキシン類摂取量は経年的に減少していることがTD調査より明らかになっている。今回のシミュレーションに使用した魚介類のダイオキシン類濃度データには過去のデータも含まれていることから、摂取量推定値を大きくした可能性も考えられる。

(1-3)TD試料の分析によるPCBs摂取量推定 継続的なPCBs摂取量の推定

国民平均のPCBs摂取量を継続して推定するため、全国10地域でTD試料を調製し、PCBsを分析した。TD試料は10群及び11群を分析対象とし、PCBs摂取量を推定した。令和元年度、令和2年度、及び令和3年度のPCBs摂取量の平均値は、それぞれ8.4、6.4、及び6.7 ng/kg bw/dayと推定された。10群からの摂取量が合計値の93~95%を占めていた。日本ではPCBsに暫定TDI(5 μ g/kg bw/day)が示されている。これらの摂取量は暫定TDIの僅か0.2%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 $0.02 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ 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 32～42%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、令和元年度、令和 2 年度、及び令和 3 年度の NDL-PCBs の全国平均摂取量は、それぞれ 7.8、5.9、及び 6.1 $\text{ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、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 2.5、2.0、及び 2.3 $\text{ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ と推定された。

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。今回の 3 年間の調査で総 PCBs 摂取量(全国平均値)が最も低かったのは令和 2 年度であった。この値は、調査開始時と比較すると、1/8 程度であった。

国内外の PCBs 摂取量調査との比較

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(令和元年度～令和 3 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(令和元年度～令和 3 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。

食品全体からの PCBs 摂取量に占める 10 群と 11 群の摂取量割合の調査

令和元年度に作製した TD 試料を用いて、食品全体(飲料水を除く)からの PCBs 摂取量において 10 群と 11 群が主要な摂取源であるかを検証した。10 群と 11 群からの PCBs 摂取量については全国平均値を用いた。1～9 群、12 群、及び 13 群については、全地域のコンポジット試料の分析結果から推定した PCBs 摂取量を用いた。総 PCBs 摂取量、NDL-PCBs 摂取量、及び 6PCBs 摂取量のいずれにおいても 10 群の占める割合が最も高く、次いで 11 群の占める割合が高かった。総 PCBs 摂取量、NDL-PCBs 摂取量、及び 6PCBs 摂取量における 10 群と 11 群の合計値が占める割合は、それぞれ 88.0%、87.7%、及び 92.8%であった。これら 2 つの食品群からの摂取量で食品全体からの PCBs 摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からの PCBs の摂取量調査

魚介類を主菜とする弁当からの PCBs 摂取量

弁当全体からの一食あたりの総 PCBs 摂取量は、ウナギ弁当で平均値が 326 $\text{ng}/\text{食}$ 、中央値が 244 $\text{ng}/\text{食}$ 、範囲が 130～731 $\text{ng}/\text{食}$ 、サケ弁当で平均値が 122 $\text{ng}/\text{食}$ 、中央値が 82 $\text{ng}/\text{食}$ 、範囲が 71～238 $\text{ng}/\text{食}$ 、サバ弁当で平均値が 1,013 $\text{ng}/\text{食}$ 、中央値が 955 $\text{ng}/\text{食}$ 、範囲が 464～1,827 $\text{ng}/\text{食}$ 、サンマ弁当で平均値が 198 $\text{ng}/\text{食}$ 、中央値が 228 $\text{ng}/\text{食}$ 、範囲が 85～252 $\text{ng}/\text{食}$ 、白身魚フライ弁当で平均値が 44 $\text{ng}/\text{食}$ 、中央値が 26 $\text{ng}/\text{食}$ 、範囲が 16～128 $\text{ng}/\text{食}$ であった。弁当の種類毎の調査数が 5 と少ないことに

留意する必要があるが、弁当一食あたりの総 PCBs 摂取量は、主菜とする魚介類の種類により大きな違いが認められた。中央値で比較した場合、総 PCBs 摂取量の中央値が最大であったサバ弁当と、最小であった白身魚フライ弁当では 37 倍もの差があった。

現在、日本では PCBs に暫定耐容一日摂取量(TDI) (5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$) が示されている。弁当全体の内、総 PCBs 摂取量が最も高かったサバ弁当でも暫定 TDI の僅か 0.73%であった。暫定 TDI を指標にした場合は、総 PCBs 摂取量によるヒトの健康リスクは小さいと判断できる。しかし、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 WHO TDI (0.02 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$) と比較すると、各種弁当の総 PCBs 摂取量の平均値は WHO TDI の 4~101%、中央値は WHO TDI の 3~96%であった。個々の弁当試料についてみた場合は、サバ弁当 2 試料の一食当たりの総 PCBs 摂取量が WHO TDI を超過 (116%及び 183%) していた。WHO TDI については過度の安全を見込んだ TDI となっている可能性に留意が必要であるが、PCBs 摂取量をより低減する観点からも、特定の種類や製造会社の食品を過度に摂取するのではなく、多様な食品を含むバランスの良い食生活を送ることが重要であると考えられる。

リスク評価のための情報が不足している NDL-PCB の摂取量についても弁当全体からの摂取量を算出した。弁当全体からの一食当たりの NDL-PCBs 摂取量は、ウナギ弁当で平均値が 297 ng/食、中央値が 225 ng/食、範囲が 120~662 ng/食、サケ弁当で平均値が 113 ng/食、中央値が 76 ng/食、範囲が 67~221 ng/食、サバ弁当で平均値が 938 ng/食、中央値が 882 ng/食、範囲が 431~1,698 ng/食、サンマ弁当で平均値が 187 ng/食、中央値が 215 ng/食、範囲が 80~239 ng/食、白身魚フライ弁当で平均値が 41 ng/食、中央値が 24 ng/食、範

囲が 15~118 ng/食であった。弁当全体からの総 PCBs 摂取量に占める NDL-PCBs の割合は、調査した 25 試料で 90~95%であった。現在、NDL-PCBs についてはリスク評価のための毒性試験データなどの情報が不足しており、TDI は設定されていない。そのため、今回得られた NDL-PCBs 摂取量と TDI の比較はできなかった。

寿司・海鮮丼類からの PCBs 摂取量

寿司・海鮮丼類 (計 25 試料) の弁当全体からの一食あたりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 931 ng/食、中央値が 343 ng/食、範囲が 37~9,320 ng/食であった。各弁当試料とも魚介類部分からの総 PCBs 摂取量が多く、弁当全体に占める割合は 85~95%であった。

体重 50 kg と仮定した場合、総 PCBs 摂取量の平均値は暫定 TDI の 0.4%、中央値は暫定 TDI の 0.1%、最大値は暫定 TDI の 3.7%であった。日本の暫定 TDI を指標にした場合は、総 PCBs 摂取量によるヒトの健康リスクは小さいと判断出来る。一方、参考としてより厳しい WHO の TDI と比較すると、総 PCBs 摂取量の平均値は WHO TDI の 93%、中央値は WHO TDI の 34%であった。個々の弁当についてみた場合は、6 試料の一食当たりの総 PCBs 摂取量が WHO TDI を超過していた。最も総 PCBs 摂取量が高かった試料は WHO TDI の約 9 倍であった。WHO TDI については過度の安全を見込んだ TDI となっている可能性に留意が必要であるが、PCBs 摂取量をより低減する観点からも、特定の種類や製造会社の食品を過度に摂取するのではなく、多様な食品を含むバランスの良い食生活を送ることが重要であると考えられる。

また、弁当全体からの一食あたりの NDL-PCBs 摂取量は、平均値が 861 ng/食、中央値が 317 ng/食、範囲が 35~8,592 ng/食であった。弁当全体からの NDL-PCBs 摂取量の総 PCBs 摂取量に対する割合は、調査した 25 試料で 91~97%であった。NDL-PCBs は総 PCBs 摂取量の殆どを占めていた。

健康食品からの PCBs 摂取量

今回調査した魚油を原料とする健康食品(計 37 試料)については、鮫肝油を使用している表示がある試料(以下、鮫肝油)と、その他の魚油を使用していると考えられる試料(以下、その他の魚油)に大別できた。全試料からの総 PCBs の一日摂取量は、平均値が 3.9 ng/day、中央値が 0.44 ng/day、範囲が 0.039~51 ng/day であった。また、NDL-PCBs の一日摂取量は、平均値が 3.8 ng/day、中央値が 0.42 ng/day、範囲が 0.039~51 ng/day であった。総 PCBs の一日摂取量が最も高かった試料は鮫肝油を使用している表示があった。総 PCBs の一日摂取量は 51 ng/day と算出され、体重(50 kg と仮定)あたりの総 PCBs 摂取量は 1.0 ng/kg/day であった。日本の PCBs の暫定 TDI と比較すると、この値は僅か 0.02% 程度であった。また、参考としてより厳しい WHO の TDI と比較すると、5% 程度に相当した。令和 3 年度の TD 調査によると、一般的な食事からの総 PCBs 摂取量の全国平均値は、6.7 ng/kg bw/day と推定されている。全国平均値と健康食品からの総 PCBs 摂取量の最大値を合計した場合でも、日本の暫定 TDI の 0.15% 程度、WHO の TDI の 39% 程度であり、TDI を下回っていた。

鮫肝油試料の調査数は 5 と少ないことに留意する必要があるものの、鮫肝油試料からの PCBs 摂取量は、その他の魚油試料と比較すると概して高い値であった。鮫肝油については鮫が食物連鎖の上位に位置することや、肝臓には PCBs 等の残留性有機汚染物質(POPs)が蓄積しやすいことから、PCBs 摂取量が高くなった可能性が考えられた。鮫肝油を使用した健康食品では PCBs の摂取量が比較的高くなることが報告されており、本研究の結果とよく一致していた。

今回調査した魚油を原料とする健康食品から摂取される PCBs による人の健康リスクは低いと考えられた。しかし、魚油の精製方法は製品により様々であり、精製方法によっては魚油に含まれる PCBs 等の POPs が十分に除去できない場

合も考えられる。過去にはある販売者の健康食品から TDI を超過するダイオキシン類が検出された事例もあることから、種々の製品について調査を継続していくことが望ましい。

(1-5) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査

魚介類を主菜とした弁当類からのハロゲン系難燃剤摂取量

一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量(魚介類部分とその他部分の合計)を算出した。なお、ND となったハロゲン系難燃剤については、ゼロとして摂取量を算出した。弁当類一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量は、ほとんどの試料において魚介類部分からの摂取量割合が大きかったが、PBDEs 摂取量が最大であったサンマ弁当においては、その他部分からの摂取量割合が大きかった。当該試料では、その他部分における PBDEs 濃度が比較的高く、かつ一食分量が魚介類部分より大きいことから、その他部分からの摂取量割合が大きくなった。

弁当の種類別においては、個々の弁当によって摂取量に大きな違いが認められたものの、中央値で比較した場合、サバ弁当の PBDEs 摂取量、ウナギ弁当とサンマ弁当の HBCDs 摂取量が比較的高値であった。他方、白身魚フライ弁当は総じて摂取量が低い傾向であった。

HBCDs の一食当たりの摂取量は、平均値が 18 ng/食、中央値が 13 ng/食、範囲が 0~82 ng/食であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 0.003% であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3 食喫食しても有害性評価値に対する割合は僅か 0.01% であった。

デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 2 ng/食、中央値が 2 ng/食、範囲が 0~7 ng/食であった。デクロラン類の摂取量への寄与

が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD、0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一食当たりの摂取量は、体重 50 kg の人で最大 0.07%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3食喫食しても RfD に対する割合は僅か 0.2%であった。

PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 20 ng/食、中央値が 7 ng/食、範囲が 0~132 ng/食であった。PBDEs についても HBCDs と同様に有害性評価値(DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一日摂取量は体重 50 kg の人で最大 5.3%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3食喫食した場合、有害性評価値に対する割合は 15.8%であった。

以上の結果から、魚介類を主菜とする弁当類から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

寿司・海鮮丼類からのハロゲン系難燃剤摂取量

一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量(魚介類部分とその他部分の合計)を算出した。なお、ND となったハロゲン系難燃剤については、ゼロとして摂取量を算出した。HBCDs の一食当たりの摂取量は、平均値が 34 ng/食、中央値が 22 ng/食、範囲が 2~190 ng/食であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 0.008%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3食喫食しても有害性評価値に対する割合は僅か 0.022%であった。

デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 8 ng/食、中央値が 6 ng/食、範囲が 1~35 ng/食であった。デクロラン類の摂取量への寄与が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD、0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一食当たりの摂取量は、体

重 50 kg の人で最大 0.35%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3食喫食しても RfD に対する割合は僅か 1.1%であった。

PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 39 ng/食、中央値が 23 ng/食、範囲が 2~288 ng/食であった。PBDEs についても HBCDs と同様に有害性評価値(DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 11.5%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3食喫食した場合、有害性評価値に対する割合は 34.5%であった。

以上の結果から、生食用魚介を含む海鮮丼や寿司類から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

健康食品におけるハロゲン系難燃剤の摂取量

健康食品の一日摂取重量をもとに算出した、一日当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量を算出した。なお、ND となったハロゲン系難燃剤については、ゼロとして摂取量を算出した。

HBCDs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.8 ng/day、中央値が 0.4 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一日当たりの摂取量は体重 50kg の人で最大 0.0001%であった。

デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.3 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。デクロラン類の摂取量への寄与が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD、0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一日当たりの摂取量は、体重 50kg の人で最大 0.03%であった。

PBDEs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.6 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~6 ng/day であった。PBDEs についても HBCDs と

同様に有害性評価値 (DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値) と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一日摂取量は体重 50kg の人で最大 0.2% であった。

以上の結果から、魚油を原料とする健康食品から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討

自動前処理装置におけるノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画の精製回数の検討

自動前処理装置を用いて魚試料を分析した結果、一部のダイオキシン類異性体に夾雑物の影響が認められた。スズキとボラの両方において、自動前処理装置による 1 回精製では対象となる 1,2,3,7,8-PeCDF のピークに夾雑物のピークが重なったが、2 回精製することで夾雑物のピークの重なりは認められなくなった。また、1,2,3,4,7,8-HxCDF の分析値についても、自動前処理装置による 1 回精製では従来法と比較すると 2 倍前後の高値が得られたが、2 回精製することで従来法の分析値に近い値となった。以上の結果から、魚試料についてはノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画を自動前処理装置により 2 回精製すれば、夾雑物の影響を受けることなくダイオキシン類分析が可能であると考えられた。一方、肉類と卵類の内、夾雑物を多く含むと考えられた鶏卵を用いて自動前処理装置の精製回数を検討した結果、上記のような影響は認められず、肉類及び卵類については、ノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画の精製回数は 1 回が適切であると判断した。

自動前処理装置と従来法のダイオキシン類異性体濃度の比較

自動前処理装置と従来法によりスズキ、ボラ、牛肉、及び鶏卵 (各 $n = 5$) を分析し、ダイオキシン類の各異性体濃度を比較した。自動前処理装置の各異性体濃度の平均値は、従来法に対

してスズキで 90~107%、ボラで 97~111%、牛肉で 90~112%、鶏卵で 88~108% であり良く一致していた。また、RSD もスズキで 12% 以内、ブリで 12% 以内、牛肉で 16% 以内、鶏卵で 9% 以内であり、従来法 (スズキで 9.3% 以内、ボラで 16% 以内、牛肉で 23% 以内、鶏卵で 12% 以内) と比較して顕著に大きな値となることはなかった。

自動前処理装置と従来法の SIM クロマトグラムを比較すると、牛肉については、自動前処理装置と従来法の SIM クロマトグラムには大きな違いは認められなかった。一方で、スズキ、ボラ、及び鶏卵の自動前処理装置の PCDFs の SIM クロマトグラムには、従来法では認められない夾雑物のピークが多数認められた。PCDFs を含む分画については、従来法と比較すると夾雑物の含有が多いと考えられた。

また、夾雑物の含有量は食品の種類や生育環境などに影響をうけるものと考えられた。今回観察された夾雑物のピークはダイオキシン類の定量に影響することはなかったものの、汚染の著しい地域で育った魚や、鶏の飼育環境によっては夾雑物が多くなると考えられるため、夾雑物の影響については引き続き注意が必要であると考えられる。また、これらの夾雑物については明らかではないが、ポリ塩素化ジフェニルエーテルが PCDFs の SIM クロマトグラム上で妨害となることが報告されている。ポリ塩素化ジフェニルエーテルは環境試料中に広く存在することから、今回認められた夾雑物ピークの原因として有力である。

自動前処理装置の適用性の検証

自動前処理装置の適用性を検証するため、種々の魚 5 試料、牛肉 3 試料、及び鶏卵 2 試料 (各 $n = 1$) を分析し、従来法のダイオキシン類の異性体濃度と比較した。自動前処理装置の異性体濃度は、従来法に対して $\pm 20\%$ 以内となる場合が殆どであり、概してよく一致していた。CS の回収率は全ての試料でガイドラインの許容範囲 (40~120%) に収まったものの、自動前処理装置の CS 回収率は従来法と比較すると全体的に低

く、一部の試料では許容範囲の下限值付近となるため注意を要した。

ダイオキシン類全体のリスク評価やリスク管理のためには、毒性当量濃度が用いられる。自動前処理装置と従来法により分析した試料の毒性当量濃度を比較した。自動前処理装置の各試料の毒性当量濃度は、従来法に対して 91～105%であり、非常に良く一致していた。

ダイオキシン類の添加回収試験

自動前処理装置を用いた DNXs の分析性能(真度、及び併行精度)を添加回収試験により評価した。ヒラメ、牛肉、及び鶏卵に既知濃度(0.1～200 pg/g)の各異性体を添加し、5 併行で分析した際の真度及び併行精度を評価した。ヒラメにおける真度は 90～106%、併行精度は 5.7%以下、牛肉における真度は 88～104%、併行精度は 7.2%以下、鶏卵における真度は 90～105%、併行精度は 5.2%以下であり、分析対象となる全ての異性体について良好な結果であった。

認証標準試料及び標準試料のダイオキシン類分析

ダイオキシン類濃度が付与されている認証標準試料(WMF-01)及び標準試料(EDF-5491、鶏卵の凍結乾燥品)を自動前処理装置で分析した。検出された異性体は全て認証値又は参照値の許容範囲内(付与値±2SD)であった。これらの結果から、自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析により得られた分析結果の信頼性が確認できた。

(2)食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

各元素類の全年齢層平均曝露量の推定

各元素類の推定一日曝露量は 3 年間の平均値として以下の通りとなった。ここでは、ND に LOQ の半値を代入した値を示す。

B: 1.60 mg/person/day 、 Al: 2.16 mg/person/day 、 Ti: 246 µg/person/day 、 V: 30.5 µg/person/day、Cr: 53.3 µg/person/day、Mn: 4.22 mg/person/day 、 Fe: 9.93

mg/person/day、Co: 10.3 µg/person/day、Ni: 172 µg/person/day、Cu: 1.28 mg/person/day、Zn: 11.5 mg/person/day 、 Ge: 1.40 µg/person/day、As: 291 µg/person/day、iAs: 18.7 µg/person/day 、 MMA: 1.17 µg/person/day、DMA: 7.33 µg/person/day、AsB: 83.7 µg/person/day 、 Se: 114 µg/person/day、Rb: 2.28 mg/person/day、Sr: 1.97 mg/person/day、Mo: 215 µg/person/day、Cd: 17.2 µg/person/day 、 Sn: 296 µg/person/day、Sb: 1.28 µg/person/day、Cs: 8.27 µg/person/day、Ba: 436 µg/person/day、REEs: 7.04 µg/person/day 、 W: 3.95 µg/person/day、Hg: 6.64 µg/person/day、Me-Hg: 5.21 µg/person/day、Pb: 9.59 µg/person/day、U: 1.41 µg/person/day。

耐用摂取量等の Health Based Guideline Value (HBGV) が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定一日曝露量と HBGV の比(ハザード比、HQ)を求めた。以下にその結果を示す。B: 0.15～0.30、Al: 0.13～0.27、Ni: 0.87、iAs: 1.13、Se: 0.42～0.52、Mo: 0.78、Cd: 0.31～0.37、Sb: 0.058、Ba: 0.40、Hg: 0.21、MeHg: 0.31～0.41、U: 0.007～0.03。

一方で、HBGV として BMDL が導出されている iAs と Pb に関しては曝露マージン(MOE)を算出した。その結果、iAs の MOE は 8.8、Pb の MOE は 2.9～8.8 の範囲であった。iAs の BMDL の不確かさ(UFs)として、個人差(10)と曝露量推定の不確かさ(4)から 40 とすると、iAs の MOE は UFs である 40 よりも小さいため、健康リスクが懸念された。一方で、Pb に関しては、UF の設定に関する記載はないが、UF=1 としても健康リスクへの影響は小さいとされるため、UF=1 をもちいた。Pb の MOE は UFs である 1 よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。

確率論的曝露量評価

2D-MCS を用いて推定した曝露量の 5、25、50、75、95 パーセンタイル値は、それぞれ As

(1.05、2.60、4.66、7.77、15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)、iAs (0.129、0.238、0.346、0.495、0.810 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)、Cd (0.158、0.242、0.320、0.422、0.641 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)、Hg (0.009、0.032、0.087、0.175、0.377 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)、Pb (0.051、0.087、0.128、0.197、0.447 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)であった。

2D-MCS を用いることによる利点があるかどうかを検討するため、1D-MCS との比較を行った。その際には、不検出値に 1/2LOQ を代入して、幾何平均値と幾何標準偏差を求め、対数正規分布を仮定する方法 [1D-MSC (SMB)]と、ベイズ推定の事後平均値を用いる方法 [1D-MCS (BE)] の両方について検討した。比較を行ったいずれの元素においても、2D-MCS を用いると 90% 区間を広く推定する結果となった。また、1D-MCS と比較すると、5% タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95% タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。

年代別の曝露量評価

χ^2 検定の結果、9 群 ($p = 2.2 \times 10^{-16}$) と 12 群 ($p = 3.8 \times 10^{-6}$) で食品小分類の組成に年代間で有意な差が認められた。他の食品群では食品分類の構成に有意な差異はないと判断できた。

これらの結果を基に、2019-2021 年に行った調査の結果を用いて年代別の iAs、Cd、MeHg、Pb の曝露量を推定した。iAs、Cd、および Pb については、9 群と 12 群由来の曝露量を除いた推定も行った。食品小分類の構成に年代間の差異が認められた 9 群と 12 群に関しては、データを除くことによる影響は小さかった。

iAs に関しては、19 歳以下のグループでは平均曝露量が EPA の RfD である 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}-\text{bw}/\text{day}$ を超過していた。また、20 歳以上のグループでも平均曝露量は RfD と同程度であ

った。年齢が低いグループが EPA の RfD を超過していたことから、iAs 濃度の高い食品の喫食頻度を下げるような提言が必要だと考えられた。

Cd は 5 歳以下のグループにおいて一部の地域で食品安全委員会の TWI (7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) および JECFA の PTMI (25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{month}$) を超過する事例が認められた。しかしながら、平均曝露量はいずれの年代においても HBGV を下回っていた。

MeHg は iAs や Cd と比較すると、年代間の差異が小さかった。また、20-59 歳にくらべて 60 歳以上における MeHg の曝露量が大きかった。60 歳以上の 10 群の体重当たり喫食量は、20-59 歳の約 1.5 倍ほどであることや、魚介類の喫食量が近年減少傾向にあることが、このような傾向に反映したものと考えられた。

Pb は一部の地域で EFSA の BMDL (0.50-1.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) を超過していたが、中央値および幾何平均値はいずれの年代でも下回っていた。

有害元素曝露量の経年変動

As の推定一日曝露量は、調査開始以降減少傾向にあったが、2007 年以降増加傾向に転じていた。一方で毒性の高い iAs については、2014 年からのデータしか無く中長期での変動傾向を判断するのは難しいが、2014 年度以降における変動をふまえてその傾向を判断すると、ほぼ一定の濃度で推移しているといえた。

Cd は 1977 年の調査開始以来曝露量は減少してきており、2013 年以降は曝露量のバラツキが小さくなってきた。1977 年の曝露量と比較すると半分以下まで減少していた。

Hg の推定一日曝露量は 1977-1978 年を除くと 5~12 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ の間を推移していたが、時系列解析の結果、少しずつ減少している傾向にあることが示された。2021 年における Hg の推定一日曝露量は 1977 年の半分以下であった。

Pb の推定一日曝露量は 1977 年の調査以降継続して減少傾向にあった。Pb の推定一日曝

露量における 1977～1982 年における急激な減少には 1975 年の有鉛ガソリンの使用禁止が寄与しており、1996 年以降の緩やかな減少は焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理施設からの環境への排出量が減少したことが要因であると考えられた。これらの要因により、2021 年の推定一日曝露量は 1977 年の 10%以下まで減少していた。

金属ナノ粒子の曝露量評価

2020 年に調製された東京および大阪の TD 試料 14 食品群について Ag-NP 分析を行ったところ、全ての食品群から Ag-NP が検出された。

食事を介した Total Ag および Ag-NP の曝露は、1.91 ～ 4.87 および 1.78 ～ 1.79 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。また、粒子数としては $1.4 \times 10^{10} \sim 1.5 \times 10^{10}$ particle /person/day と推察された。Hadrup と Lam (2014, DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.11.002) は、Ag-NP の TDI を $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}-\text{bw}/\text{day}$ と導出した。この値と比較すると、Ag-NP の HQ は 1.3%と推定された。現在得られたデータから判断すると、健康リスクは小さいと推定された。

(3) 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

国際的な研究報告による PFCs 評価

海外で報告されている飲料水に関する研究結果より、いずれも PFCs について、0.1 ng/L 以上の検出値もあるが、カットオフを 50 ng/L (厚生労働省の検討している水道水の限度値)とした場合、それを超えて検出される確率は 10%程度であり、その 10 分の 1 (5 ng/L)とした場合、30%程度となる。一方で、飲料水における国際的なガイドラインレベルを検討した報告では、PFOA で 14 ～1000 ng/L、PFOS で 13～560 ng/L としている。

ワクチン免疫応答 PFCs の関連性について代表的な研究論文をまとめた。2017 年に報告されている小児を対象とした Systematic Review of the Epidemiologic Literature において、免疫

系、アレルギー、感染症、喘息の関連性を示唆し、ワクチンに対する抗体の影響を詳しく論じている。しかしながら、本研究は、様々な残留性有機汚染物質の関与も疑われ(例えば、メチル水銀)、暫定的な結果と位置付けられる。Granum らは、コホート研究(Norwegian Mother and Child Cohort Study)で、出産時の母体血中 PFCs 濃度と小児の風疹ワクチンに対する抗体値が負の関係性があることを報告した。このように、PFCs ばく露とワクチン接種による免疫応答の関連性は様々見解があるので、現段階では明確な結論は難しいが、全般的な免疫応答低下の影響は数多く報告されている。主な PFCs の食品モニタリングに関して、まとめた。主に魚介類などのモニタリング評価が多く報告されていた。残留性有機汚染物質のばく露要因として、魚介類に注目されているため、その傾向があったものと思われる。PFOA 及び PFOS を中心に高いもので数十 ng/g (ppb)レベルである。近年では食品用容器包装から PFCs が汚染される可能性が指摘されている。例えば、2021 年 3 月に米国農業研究事業団(USDA-ARS)より、食品包装材から PFCs ばく露に関する総説が発表され、その削減を訴えている。

飲料水からの PFCs 分析に関する検討

令和元年度では、定量限界値の目標値を 5 ng/L とした。しかし、前処理過程でのブランクピークが観察された。そのため、最も危惧される実験用水をすべて活性炭処理(InertSep Slim-J AC、GL サイエンス社製)をすることで、低減化を目指した。それらを考慮して、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA の測定の定量限界値を 15 ng/L とした。また、それ以外の PFCs の LOQ は 5 ng/L と設定した。飲料食品(飲料水、お茶、ジュース)を用いた添加回収実験を実施した上で、本手法を用いて、国内で入手可能なボトル飲料水(国内産:14 種類、海外産:10 種類)、ペットボトル入りお茶(12 種類)、ジュース(18 種類)について分析を実施した。その結果、いずれも LOQ 未満であった。また、厚生労働省の示す水

質管理目標設定項目の PFOS 及び PFOA 合算値 50 ng/L (暫定目標) よりも低い値であった。

食品の PFCs 分析に関する検討

令和 2 年度では、PFBA は分析装置環境からの汚染が確認され、その削減と逆相系カラムによる保持が重要な課題であった。まずは、昨年までの LC-MS/MS 用分離カラムには、InertSustain C₈を用いていたが、PFBA の保持が困難であった。そこで、カラムを各種検討した結果、TSKgel ODS-100V を用いた条件において、いずれも分離分析することができた。その後、装置(特に移動相)からの影響によるバックグラウンドが観測され、その削減が必須となった。検討の結果、GL サイエンス社製 Delay Column for PFAS を用いることで装置内のブランクピークの影響を防ぐことが可能であった。次に、前処理過程におけるバックグラウンドを評価した結果、LC バイアルのセプタム、精製水、有機溶媒、プラスチック製器具類など、多くの実験室環境から汚染されていることが明らかになった。そこで、いずれも、セプタムをアルミ箔に変更、精製水の活性炭による精製、各種プラスチック器具の利用削減、メタノール洗浄などを実施し、定量値 1 ng/mL ピーク強度以下に低減させる努力を実施した。今回、定量下限の検出値を 1 ng/mL 標準液濃度として、装置バックグラウンドはすべての PFCs において削減された。前処理バックグラウンドについては、PFBA 及び PFPeA で LOQ 濃度 (1 ng/mL) に対して 1/2 程度、PFHxA、PFHpA 及び PFNA において、1/5 程度まで削減することができた。食品の前処理として、FDA の報告でも WAX SPE cartridges のような逆相-弱陰イオン交換ミックスモードの水湿潤性ポリマーを基質にしたカートリッジを使用する報告が多いため、本研究では、Oasis WAX 及び InterSep MA-2 で検討行ない、Oasis WAX を固相抽出カラムとして使用することとした。令和 3 年度に作製した東京都及び大阪府の TD 試料の分析対象を PFBA、PFHxA、PFOA、PFuDA、PFHxS 及び PFOS に絞り、分析した。本手法での LOQ を 0.1 ng/g と

し、定量範囲を 0.1~10 ng/g とした。いくつかの食品群において、PFCs が検出されたが、今回は予備的な調査のため、今後は更なる検討が必要と考えられる。

(4) 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

初産婦の出産 1 か月後の母乳中のダイオキシン類濃度

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類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。令和元年度から令和 3 年度までの各年度において、総ダイオキシン類濃度の平均値は、各 6.87、7.11、5.60 pg TEQ/g-fat であった。最大値については、各 14.33、11.00、13.11 pg TEQ/g-fat であり、15.00 pg TEQ/g-fat を超える検体はなかった。

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 29(2017)年度までは横ばいを示したが、平成 30 年度以降は漸減傾向が認められた。

全体の毒性等価量の傾向としては、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、平成 25 年度以降は明らかではなくなっていた。令和 3 年度(2021 年度)の平均値ではこれまでの測定の中でも最も低い 5.596pg TEQ/g-fat であった。環境中のダイオキシン類汚染が改善しており、平成 25 年から平成 29 年にかけては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も考えられるが、平成 30 年以降、漸減傾向と判断された。今後母乳中に排泄されるダイオキシン類量がさら

に漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。

母乳中ダイオキシン類濃度と発育発達への影響

母乳中のダイオキシン類による影響について、濃度と児の身体発育や発達との関連を検討した。平成 25(2013)年度から令和 3(2021)年度までの本研究班での調査した中で、児の発育発達について十分なデータが得られた 181 名を対象として、母乳中ダイオキシン類濃度と、生下時体重、生下時頭囲、母体年齢、母体喫煙、および発達に関する項目を獲得した月齢(禁止の理解、バイバイの理解、指示理解、発語、動作模倣、首の座り、寝返り、座位、つかまり立ち、伝い歩き)の Pearson の相関係数(両側)を評価した。5%以下の有意な相関を示したのは、正の相関は母体年齢(1%水準)で、負の相関を示したのは生下時体重、生下時頭囲、座位を獲得した月齢だった。運動発達や精神発達については、有意な相関を認めなかった。さらに重回帰分析を行ってダイオキシン類濃度と有意な相関が認められたのは出生時の頭囲だけであり、生後の発育や発達に関し有意な相関は認めなかった。

母乳中のダイオキシン類濃度は、母体に蓄積されたダイオキシン類が母乳中に分泌されることを反映し、母体年齢に相関が認められた。児の身体発育については、出生時の頭囲と負の相関があり、重回帰分析でも相関は有意であった。これは妊娠中の母体内でのダイオキシン類曝露の影響が推測されるが、母乳中のダイオキシン類濃度と生後の発達については、明らかな影響は認められなかった。

(5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害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 2019-2022 年の更新分を年度毎に表に示した。この期間に新たに評価されたのはピロリジジンアルカロイド、アフラトキシン、オクラトキシン、グリシドール、多環芳香族炭化水素、ジャガイモ総グリコアルカロイド、ヘキサブ

リグマトシスチン、各種酵素や新規食品である。このうちジャガイモ総グリコアルカロイドとヘキサブプロモシクロドデカン、については他の遺伝毒性発がん物質とは目安になる MOE の値が異なる。各種酵素や新規食品は認可プロセスの中で評価指標として使われているので汚染物質の評価とは意味が異なる。優先的に対処すべきものとしてはやはりカビ毒であり、次いで一部の特殊な食生活(サプリメントの使用やハーブティーの多用のような)をしている人たちの天然有害物質である。ここ数年 EU においてお茶やハーブに含まれる発がん性アルカロイドについての調査が進んでいることからピロリジジンアルカロイド等の評価結果が多く報告されている。摂取シナリオによっては MOE が小さく、リスク管理の優先順位が高くなっている。緑茶やルイボスティーからもピロリジジンアルカロイドが検出されている場合もあるので継続して監視する必要があるだろう。

また近年 MOE を遺伝毒性発がん物質以外の評価に使う事例が増えてきたため、これまで収集した MOE のうち、エンドポイントががんでかつその値が 1 万以下のものを別途表に記載した。がんがエンドポイントとなる優先順位の高い物質はこれまで通り無機ヒ素、アクリルアミド、ピロリジジンアルカロイド、アフラトキシンを筆頭にしたカビ毒である。がん以外のエンドポイントでは鉛が最も安全側に余裕がない。

PFAS についての動向は資料の年表にまとめた。ここ三年で注目される海外の対応は以下の通りである。

米国

・NTP が PFAS の生涯曝露に周産期曝露を加えた試験の報告書を最終化。動物実験では周産期に特別曝露感受性の高い時期はみつからなかった。

・2020 年、FDA が食品包装に使用されるある種の短鎖 PFAS の企業による自主的な段階的廃止を公表。

•EPA が飲料水中 PFAS の指標値設定に向けて手続きを進めた。

•2019 年 2 月に EPA は包括的 PFAS 行動計画を発表した。その内容は飲料水については安全な飲料水法に記述されている最大汚染濃度 (MCL) を PFOA と PFOS に設定する方向で対応する、汚染されている地下水のクリーンアップについての暫定助言を出す、環境中 PFAS 暴露対策のために州の執行を援助する、全国飲料水モニタリングに PFAS を入れる提案をする、より多くの飲料水中 PFAS 化合物を検出できる新しい分析法を開発する、PFAS リスクコミュニケーションツールボックスを開発する、となっている。

•FDA は食品中の PFAS 濃度の調査を進め、順次結果を発表している。

•CDC と ATSDR が PFAS 汚染があると報告されている 7 地域での住民の研究を始めることを発表している。

•NTP は PFAS 関連の一連の毒性試験のうち、ラットの 2 年間がん原性試験で生涯暴露と離乳後暴露の比較を行ったものについてピアレビューを行っている。

•2021 年に EPA がフッ素化高密度ポリエチレン容器由来の PFAS 検出について報告し、FDA がフッ素化高密度ポリエチレン食品接触容器について業界向け文書を発行した。

•2021 年に ATSDR がパーフルオロアルキル化合物の毒性学的プロファイルで経口最小リスクレベル (Minimal Risk Level: MRL) を導出した;

PFOA: 3 ng/kg 体重/日 (クリティカルエフェクトは、マウスにおける骨格への影響)

PFOS: 2 ng/kg 体重/日 (ラットにおける目の開きの遅れと子の体重減少)

2021 年に EPA は GenX 化合物の最終ヒト健康毒性評価を発表

Subchronic RfD (mg/kg-day) 0.00003 (3 x 10⁻⁵)

Chronic RfD (mg/kg-day) 0.000003 (3 x 10⁻⁶)

欧州

•EFSA が体内に蓄積する 4 つの主な PFAS のグループ耐容週間摂取量(TWI)をパブリックコメント募集を経て決定した。PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS に 1 つのグループ TWI 8 ng/kg 体重/週を設定することを提案していたが 4.4 ng/kg 体重/週になった。パブリックコメント募集期間中に公表されたドイツの研究が根拠とされた。

•ドイツ BfR、EFSA の評価にとって重要なワクチン摂取後の抗体濃度に関する研究を公表し、PFAS についての詳細な Q & A を更新。この Q & A については参考資料として添付した。

•英国は EU から完全に離脱し、EFSA とは別に独自のリスク評価を行う体制になった。評価を担う COT は EFSA の PFAS 評価について疑問を指摘している。

•2021 年 欧州飲料水指令発効、全ての PFAS について 0.5 µg/l

•2021 年ドイツ BfR、飼料中 PFAS 最大量のために分析法改良を助言、現在の分析の定量限界は不十分であり、0.05 µg/kg 程度以下に大幅に下げる必要がある

豪州

2021 年、FSANZ による第 27 回オーストラリアーナルダイエットスタディ(ATDS)で PFAS のリスク評価を行った。2020 年に EFSA が PFAS の新しいグループ TWI を 4.4 ng/kg 体重/週と極めて小さい値に引き下げて以降、米国 EPA も同様に指標値を厳しくする方向で見直しが進んでいたが FSANZ はそれに同調せず、PFOS の TDI 20 ng/kg bw/day、PFOA は 160 ng/kg bw/day を維持して評価している。FSANZ の発表については参考資料で紹介した。

D. 結論

(1-1) 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、令和元年度から令和3年度の各年度の国民平均の一日摂取量は0.40~0.46 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10~11%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。

(1-2) 魚介類を介したダイオキシン類摂取量を13の小分類からの総和として算出した2D-MCSによるダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6歳：1.79 pg TEQ/kg/day、7-14歳：1.28 pg TEQ/kg/day、15-19歳：0.91 pg TEQ/kg/day、 \geq 20歳：1.27 pg TEQ/kg/dayであった。また95%タイルは1-6歳：7.28 pg TEQ/kg/day、7-14歳：5.05 pg TEQ/kg/day、15-19歳：3.49 pg TEQ/kg/day、 $>$ 20歳：4.90 pg TEQ/kg/dayであった。またTDI(4 pg/kg/day)を超過する確率は以下の通りであった；1-6歳：10.0%、7-14歳：6.7%、15-19歳：4.2%、 \geq 20歳：6.5%。15-19歳よりも20歳以上でTDIを超過する確率が高かった要因は、魚介類の喫食頻度が15-19歳では76%であったのに対して、20歳以上では85%と喫食頻度が高いためと考えられた。脂肪含量が高い魚介類の摂取量や摂取頻度が高いと、TDIを超えてしまうことから、食品の摂取量や摂取頻度のバランスを心掛けることがリスク低減化に重要と考えられた。

(1-3) 全国10地区で調製したTD試料(10群及び11群)によるPCBsの摂取量調査を実施した結果、令和元年度から令和3年度の各年度の国民平均の一日摂取量は6.4~8.4 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0.2%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32%~42%に相当した。その他、令和元年度から令和3年度のNDL-PCBsの平均摂取量は5.9~7.8 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2.0~2.5 ng/kg bw/dayと推定された。また、食品全体からの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)であり、これら2つの食品群からの摂取量で食品全体からのPCBs摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

(1-4) 魚介類を主菜とする弁当全体からの一食当たりの総PCBs摂取量は、平均値が341 ng/食、中央値が227 ng/食、範囲が16~1,827 ng/食であった。寿司・海鮮丼類の弁当全体からの一食あたりの総PCBs摂取量は、平均値が931 ng/食、中央値が343 ng/食、範囲が37~9,320 ng/食であった。最大となった総PCBs摂取量でも、日本の暫定TDIの僅か3.7%であった。一方、参考としてより厳しいWHO TDIと比較すると、調査した全試料の内、8試料からの一食当たりの総PCBs摂取量がWHO TDIを超過していた。

国内で流通している魚油を原料とする健康食品(計37試料)を対象にPCBs摂取量を調査した。総PCBsの一日摂取量は、日本の暫定TDI及びWHOのTDIを十分に下回っていた。鮫肝油を使用した試料からのPCBs摂取量は、その他の魚油を使用した試料と比較すると概して高い値であった。

(1-5) 魚介類を主菜とした弁当類については、HBCDsの一食当たりの摂取量は、平均値が18 ng/食、中央値が13 ng/食、範囲が0~82 ng/食であった。デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が2 ng/食、中央値が2 ng/食、範囲が0~7 ng/食であった。PBDEsの一食当たりの摂取量は、平均値が20 ng/食、中央値が7 ng/食、範囲が0~132 ng/食であった。

寿司・海鮮丼類については、HBCDsの一食当たりの摂取量は平均値が34 ng/食、中央値が22 ng/食、範囲が2~190 ng/食であった。デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が8 ng/食、中央値が6 ng/食、範囲が1~35 ng/食であった。PBDEsの一食当たりの摂取量は、平均値が39 ng/食、中央値が23 ng/食、範囲が2~288

ng/食であった。

魚油を原料とする健康食品については、HBCDs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.8 ng/day、中央値が 0.4 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.3 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。PBDEs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.6 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~6 ng/day であった。

一食分試料及び魚油を原料とする健康食品の分析を通じて、ハロゲン系難燃剤である HBCDs、デクロラン類及び PBDEs の摂取量調査を行った結果、これらの食品から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられた。

(1-6) 自動前処理装置の魚、牛肉及び鶏卵への DNXs 分析の適用性を検討した。魚試料では、夾雑物の影響のため、ノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画を自動前処理装置により2回精製する必要があったが、牛肉及び鶏卵については 1 回精製で分析上の問題は無かった。魚、牛肉、及び鶏卵を用いた従来法との比較試験、添加回収試験、及び認証標準試料(あるいは標準試料)の分析から、自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析の信頼性は高いと考えられた。自動前処理装置を用いた精製は、所要時間が4時間以下で、溶媒使用量も少量であり、従来法と比較すると迅速かつ必要な溶媒量は格段に少ないことから、魚、牛肉及び鶏卵のダイオキシン類分析の迅速化・省力化に有用であると考えられる。

(2) 全国 10 地域より MB 方式により TD 試料を調製し、食品を介した有害元素の曝露量評価を行った。HBGV と比較したところ、HQ が最も高かったのは iAs (1.13) であった。次いで、Ni (0.87)、Mo (0.78)、MeHg (0.31-0.41)、Cd (0.31-0.37) と高い値を示した。一方で、Pb の MOE (2.9-8.8) は不確実係数積 (1) よりも大きく健康リスクは小さいと考えられた。

これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd、Hg、Pb は減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、As については近年上昇傾向に転じていたが、iAs についてはほぼ一定の値を示していた。iAs は対 HBGV 比も高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。

ベイズ法を併用した 2D-MCS による確率論的曝露量評価について検討を試みた。1D-MCS と比較すると、2D-MCS は 95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。MB 方式の TD 試料においても 2D-MCS を用いた確率論的曝露量の推定は有用であると考えられた。

年代別の曝露量を推定したところ、評価を行ったいずれの金属においても 1-5 歳の曝露量が最も高い結果となった。とくに、iAs は EPA の RfD を超過していたことから、iAs の曝露量を低減させるための取組が必要であると考えられた。

ナノ粒子として、Ag-NP の曝露量評価を行ったところ、1.8 μ g/person/day と推定された。この値は、Hadrup と Lam (2014)が導出した TDI の 1.3%であり、健康リスクは小さいと推定された。

(3) 16 種の PFCs を分析対象とした LC-MS/MS 分析法を用いて国内で入手可能な飲料食品を対象にモニタリングを行った結果、いずれも厚生労働省の示す水質管理目標設定項目の PFOS 及び PFOA 合算値 50 ng/L(暫定目標)よりも低い値であった。飲料食品 35 mL に対して、目標とする定量値の下限を 5 ng/L とした。また、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA においては前処理でのバックグラウンドを考慮して、15 ng/L とした。東京都と大阪府の TD 試料を分析した結果、複数の食品群から数種類の PFCs が検出された。また、複数の PFCs が LOQ に近い値で検出された。今後はさらなる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。

(4) 令和元年度から令和3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を調査した。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的に見ると漸減傾向が続いている。今後母乳中に排泄されるダイオキシン量がさらに漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。現在のレベルの濃度での母乳中ダイオキシン類では、生後の児の発育発達への明らかな影響は認められなかった。

(5) MOEについては3年間の更新分をリストに加えた。更新分の中で優先的に対処すべきものとしてはカビ毒であり、次いで一部の特殊な食生活(サプリメントの使用やハーブティーの多用のような)をしている人たちの天然有害物質であった。また、これまで収集したMOEをエンドポイントの違いに基づき整理した。がんがエンドポイントとなる優先順位の高い物質は、これまで通り無機ヒ素、アクリルアミド、ピロリジジンアルカロイド、アフラトキシンを筆頭にカビ毒であった。PFASに対する各国の動向としては、FSANZがEFSAなどの厳しい評価値に同調しない評価をしている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 堤 智昭:高分解能GC/MSによる食品中のダイオキシン類分析と摂取量推定(総説). 食品・食品添加物研究誌, 2019;224:144-152.
- 2) Takenaka S, Kuroda Y, Ohta S, Mizuno Y, Hiwatari M, Miyatake S, Matsumoto N, Oka A. A Japanese patient with RAD51-associated Fanconi anemia. *Am J Med Genet A*. 2019;179: 900-902.
- 3) Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada

R, Oka A, Takita J, Koh K. A Case of Malignant Rhabdoid Tumor Mimicking Yolk Sac Tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66: e27784

- 4) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci* 2019;110:3358-3367.
- 5) Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain Dev* 2019;41:862-869.
- 6) Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Itoh M. Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis. *Pediatr Dev Pathol* 2019;22: 532-539.
- 7) Nakagama Y, Takeda N, Ogawa S, Takeda H, Furutani Y, Nakanishi T, Sato T, Hirata Y, Oka A, Inuzuka R. Noonan syndrome-associated biallelic LZTR1 mutations cause cardiac hypertrophy and vascular malformations in zebrafish. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;e1107.
- 8) 畝山智香子, 健康食品は安全なの?, FFI JOURNAL, Vol.224(4), 2019, pp381-387

- 9) 畝山智香子, 登田美桜. 健康食品について作業療法士に知っておいて欲しいこと, 作業療法ジャーナル vol 53(13), 2019, pp1352-1356
- 10) 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30年度(2018)—, 国立医薬品食品衛生研究所報告第137号(2019)pp60-65
- 11) Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Watanabe T, Teshima R, Akiyama H. Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Smoked Foods in Japan. *J. Food Prot.* 2020;83:692-701.
- 12) Suzuki Y, Tanaka N, Akiyama H. Attempt of Bayesian Estimation from Left-censored Data Using the Markov Chain Monte Carlo Method: Exploring Cr(VI) Concentrations in Mineral Water Products. *Food Safety* 2020;8:67-89.
- 13) Amano K, Takasugi N, Kubota Y, Mitani Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Fujimura J, Oka A, Takita J, Hiwatari M. CBFA2T3-GLIS2-positive acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28055.
- 14) Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:139-147.
- 15) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia.* 2020;34:1163-1168.
- 16) Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A. Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2019 *Pediatr Int.* 2020;62:363-370
- 17) Nakamura M, Kanda S, Yoshioka Y, Takahashi C, Owada K, Kajihō Y, Harita Y, Oka A. Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2020;9:173-176.
- 18) Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci.* 2020;414:116808.
- 19) Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine*

- (Baltimore). 2020:99:e19765.
- 20) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014–2017. *Brain Dev.* 2020:42:508–514.
- 21) Nakano E, Yoshida A, Miyama Y, Yabuuchi T, Kajihō Y, Kanda S, Miura K, Oka A, Harita Y. Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome. *J Hum Genet.* 2020:65:831–839.
- 22) Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail–patella syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020:28:1414–1421.
- 23) Urae S, Harita Y, Udagawa T, Ode KL, Nagahama M, Kajihō Y, Kanda S, Saito A, Ueda HR, Nangaku M, Oka A. A cellular model of albumin endocytosis uncovers a link between membrane and nuclear proteins. *J Cell Sci.* 2020: Jul 6;133(13):jcs242859. Doi: 10.1242/jcs.242859. PMID: 32482797
- 24) Inoue T, Nakamura A, Iwahashi–Odano M, Tanase–Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Contribution of gene mutations to Silver–Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology–unknown patients. *Clin Epigenetics.* 2020:12:86.
- 25) Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato–Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol.* 2020:4:20.
- 26) Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes. *Virology.* 2020:3;17:120.
- 27) Kubota Y, Seki M, Kawai T, Isobe T, Yoshida M, Sekiguchi M, Kimura S, Watanabe K, Sato–Otsubo A, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Hata K, Tanaka Y, Takita J. Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets. *Commun Biol.* 2020:3:544.
- 28) 畝山智香子. 新規食品成分の安全性確保について 食の安全と安心通信 Vol 39 2020
- 29) 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

- 令和元年度, 国立医薬品食品衛生研究所
報告第 138 号(2020)pp28-32
- 30) 畝山智香子. 国産食肉の安全・安心 2019,
食肉生産の最前線 section 3-2 食に關する
リスク情報のとらえ方 pp55-64, 2020 年 3
月、公益財団法人日本食肉消費総合セン
ター
- 31) Igarashi Y, Takahashi M, Tsutsumi T,
Inoue K, Akiyama H. Monitoring Analysis
of Perfluoroalkyl Substances and F-53B in
Bottled Water, Tea and Juice Samples by
LC-MS/MS. Chem. Pharm. Bull.
2021:3:286-290
- 32) Morisaki-Nakamura M, Suzuki S,
Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M,
Hirata Y, Sato A, Oka A, Kamibeppu K.
Development and Validation of a Japanese
Version of the TRANSITION-Q. *Pediatr
Int* 2021:63: 270-278.
- 33) Kimura S, Sekiguchi M, Watanabe K,
Hiwatarai M, Seki M, Yoshida K, Isobe T,
Shiozawa Y, Suzuki H, Hoshino N, Hayashi
Y, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J.
Association of high-risk neuroblastoma
classification based on expression profiles
with differentiation and metabolism. *PLoS
One*. 2021:16:e0245526.
- 34) Kashima K, Kawai T, Nishimura R, Shiwa
Y, Urayama KY, Kamura H, Takeda K,
Aoto S, Ito A, Matsubara K, Nagamatsu T,
Fujii T, Omori I, Shimizu M, Hyodo H,
Kugu K, Matsumoto K, Shimizu A, Oka A,
Mizuguchi M, Nakabayashi K, Hata K,
Takahashi N. Identification of epigenetic
memory candidates associated with
gestational age at birth through analysis of
methylome and transcriptional data. *Sci
Rep*. 2021:11:3381.
- 35) Watanabe T, Matsuda R, Uneyama C.
Probabilistic Estimation of Dietary Intake of
Methylmercury from Fish in Japan. *Food
safety* 2021:9(1):1-9.
- 36) Sato T, Tobiishi K, Hori T, Tsutsumi T,
Matsui T, Akiyama H. Exposure to
hexabromocyclododecanes from boxed
sushi. *Organohalogen Compounds* 2021: (in
press).
- 37) Tobiishi K, Sato T, Hori T, Tsutsumi T,
Akiyama H. Exposure to polybrominated
diphenyl ethers through boxed sushi.
Organohalogen Compounds 2021: (in
press).
- 38) 外合計 4 件 (発表済み 1 件、今年度中
発表予定 3 件)
- 39) Shiono K, Tsutsumi T, Nabeshi H, Ikeda A,
Yokoyama J, Akiyama H. Simple and rapid
determination of biogenic amines in fish and
fish products by LC-MS/MS using
2,4,6-triethyl-3,5-dimethyl pyrylium
trifluoromethanesulfonate as a
derivatization reagent *J. Chromatogr. A*
2021:1643:462046.
- 40) 登田美桜、井上依子、河恵子、春田一絵、
與那覇ひとみ、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—令和2
年度(2020)—衛研報告 139, 64-70
(2021)
- 41) 畝山智香子 ほんどうの「食の安全」を考え
る—ゼロリスクという幻想—DOJIN 文庫 6、
化学同人(2021)
- 42) Suzuki Y, Kondo M, Harimoto M, Kitayama
I, Akiyama H. Dietary exposure to arsenic
species in Japan in 2019 using a total diet
study based on composite sample with
market basket approach at the national
level. *J Food Compost Anal*. 2022: 104384,
DOI: 10.1016/j.jfca.2022.104384.
- 43) Ando T, Mori R, Takehara K, Asukata M,
Ito S, Oka A. Effectiveness of Pediatric
Teleconsultation to Prevent Skin

- Conditions in Infants and Reduce Parenting Stress in Mothers: A Randomized Controlled Trial. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5:e27615.
- 44) Mori T, Sato A, Oka A, Higuchi O, Mizuguchi M. Anti-lipoprotein receptor-related protein 4 antibody titer correlates with the clinical course of myasthenia gravis. *Pediatr Int*. 2022; 64:e14916.
2. 学会発表
- 1) Tsutsumi T, Imamura M, Takatsuki S, Maeda T, Akiyama H: Dietary intake of PCBs by the Japanese population in a total diet study during 2016–2018. 39th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants(2019.8)
- 2) Igarashi Y, Takahashi M, Tsutsumi T, Akiyama H, Inoue K. Development of LC-MS/MS method for the determination of perfluorocompounds in foods and assessment of human exposure from Japanese food style. 39th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants(2019.8)
- 3) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山浩, 井之上浩一: 食品中の有機フッ素化合物の摂取量推定を目的とした LC-MS/MS による一斉分析法の開発 日本食品衛生学会第 115 回学術講演会(2019.10)
- 4) Tsutsumi T, Adachi R, Imamura M, Takatsuki S, Akiyama H: Determination of dioxin concentrations in fish by gas chromatography tandem mass spectrometry. 9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2019.11)
- 5) 鈴木美成, 穠山 浩: 未検出例を含むデータをどのように扱うのが適切か? –ミネラルウォーター中 Cr(VI)を例として–. 第 56 回全国衛生科学技術協議会年会 (2019.12)
- 6) 畝山智香子: 「食品成分の安全性」. 第 6 回日本薬膳学会学術総会特別講演(2019.12)
- 7) 堤 智昭, 高附 巧, 今村正隆, 前田朋美, 穠山浩: マーケットバスケット方式によるポリ塩化ビフェニルの摂取量調査 (2016–2018), 日本食品化学学会 第 26 回総会・学術大会 (2020.8)
- 8) 鈴木美成, 近藤 翠, 谷 泉美, 穠山 浩, トータルダイエツスタディーを用いた有害元素・重金属の摂取量評価-2019 年の調査結果-. 第 57 回 全国衛生科学技術協議会年会 (2020.11)
- 9) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山浩, 井之上浩一: PFHxS とその塩及び PFHxS 関連物質に関するヒト曝露実態: 研究報告事例と日本の飲料水調査 第 4 回日本食品衛生学会近畿地区勉強会 (2020.2)
- 10) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山浩, 井之上浩一: 国内飲料中の有機フッ素化合物(PFCs)の一斉分析 日本薬学会第 140 年会(2020.3)
- 11) 五十嵐由樹, 堤智 昭, 穠山 浩, 井之上浩一: LC-MS/MS を用いた清涼飲料水中の有機フッ素化合物の一斉分析法の確立と実態調査 第 70 回日本薬学会関西支部大会(2020.10)
- 12) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穠山浩: トータルダイエツスタディーによる食品を介したヒ素化学種の曝露量評価. 第 29 回環境化学討論会 (2021.6).
- 13) 堤 智昭, 足立利華, 川嶋文人, 山本一樹, 上田祐子, 岡本悠佑, 高附 巧, 穠山 浩: 自動前処理装置を用いた魚中のダイオキシン類分析の検討. 第 29 回環境化学討論会 (2021.6).
- 14) 飛石 和大, 佐藤 環, 堀 就英, 堤 智昭,

- 穉山 浩:食品中のハロゲン系難燃剤の一斉分析法の検討. 第 29 回環境化学討論会 (2021.6).
- 15) 真宮彩乃, 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穉山 浩, 井之上浩一:LC-MS/MS による有機フッ素化合物の食品分析の基礎検討 バックグラウンド評価と食品からの前処理. 日本食品化学学会第 27 回総会・学術大会(2021.6).
- 16) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穉山 浩, 堤智昭:二次元モンテカルロシミュレーションによる食事性鉛曝露量分布の推定:トータルダイエット試料への適用の試み. 日本食品衛生学会第 117 回学術講演会 (2021.10).
- 17) 佐藤 環, 飛石和大, 堀 就英, 松井利郎, 堤 智昭, 穉山 浩:市販の調理済み食品(寿司弁当類)からの塩素系難燃剤デクロラン類の摂取量調査. 日本食品衛生学会第 117 回学術講演会(2021.10).
- 18) Tsutsumi T, Adachi R, Kawashima A, Yamamoto K, Ueda Y, Okamoto Y, Takatsuki S, Akiyama H: Determination of dioxins in fish samples using an automatic sample preparation system. 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants(2021.11)
- 19) Okamoto Y, Tsutsumi T, Takatsuki S, Maeda T, Adachi R, Akiyama H: Dietary intake of dioxins by the Japanese population in a total diet study (1998 - 2020). 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)
- 20) Sato T, Tobiishi K, Hori T, Tsutsumi T, Matsui T, Akiyama H: Exposure to hexabromocyclododecanes from boxed sushi. 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)
- 21) Tobiishi K, Sato T, Hori T, Tsutsumi T, Akiyama H: Exposure to polybrominated diphenyl ethers through boxed sushi. 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)

G. 知的財産権の出願、登録

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び
汚染実態の把握に関する研究

(1-1) 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

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に
関する研究

(1-1) 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

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

本研究では、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト(TD)試料を用いて、ダイオキシン類(PCDD/PCDFs及びCo-PCBs)の国民平均一日摂取量を推定した。国民健康・栄養調査による地域別の国民平均食品摂取量に基づいて食品を購入し、飲料水を含め14群から成るTD試料を全国7地区8機関で調製した。過去の調査からダイオキシン類摂取量に占める割合の高い食品群である10群(魚介類)及び11群(肉・卵類)については、各機関がそれぞれ各3セットの試料を調製し、その他の食品群は各1セットの試料を調製した。10及び11群については試料毎にダイオキシン類を分析し、その他の群は全地区の試料を混合して分析し、ダイオキシン類の一日摂取量を推定した。令和元年度から令和3年度の全国平均摂取量は0.40～0.46 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10～11%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、ダイオキシン類摂取量が最も低かった令和2年の全国平均値は、平成10年度の全国平均値の10%程度であった。

A. 研究目的

人が暴露する塩素化ダイオキシン類(以下、ダイオキシン類)の殆どは食品からの摂取による。ダイオキシン類による健康影響のリスク管理のためには、食品から人がどの程度のダイオキシン類を摂取しているか把握することが重要である。推定したダイオキシン類摂取量は耐容一日摂取量(TDI)等と比較してリスク評価を行い、推定した摂取量がTDIに近ければ健康への影響を考慮すべきと評価される。また、ダイオキシン類摂取量を継続して調査する事で、規制等の行政施策の必要性や、さらには施策の効果の検証に活用が期待できる。我々は国民平均のダイオキシン類摂取量の経年変化を把握するため、トータ

ルダイエツト(TD)試料を用いたダイオキシン類摂取量の調査を平成9年から実施してきた。引き続き国民平均のダイオキシン類摂取量を推定し、その動向を把握するため令和元年度から令和3年度も日本人の平均的な食品摂取に従ったTD試料を分析し、ダイオキシン類摂取量を推定した。

B. 研究方法

1. 試料

国民平均のダイオキシン類摂取量を推定するための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26年～平成

28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、海草類
- 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。

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目標とした検出下限値(LOD)は以下のとおりである。

	検出下限値		
	1-3,5-13群	4群	14群
PCDDs	(pg/g)	(pg/g)	(pg/L)
2,3,7,8-TCDD	0.01	0.05	0.1
1,2,3,7,8-PeCDD	0.01	0.05	0.1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.02	0.1	0.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.02	0.1	0.2
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.02	0.1	0.2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.02	0.1	0.2
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD	0.05	0.2	0.5
PCDFs			
2,3,7,8-TCDF	0.01	0.05	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.01	0.05	0.1
2,3,4,7,8-PeCDF	0.01	0.05	0.1
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.02	0.1	0.2
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.02	0.1	0.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.02	0.1	0.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.02	0.1	0.2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.02	0.1	0.2
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.02	0.1	0.2
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF	0.05	0.2	0.5
Co-PCBs			
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.1	0.5	1
3,4,4',5-TCB(#81)	0.1	0.5	1
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.1	0.5	1
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.1	0.5	1
2,3,3',4,4'-PeCB(#105)	1	5	10
2,3,4,4',5-PeCB(#114)	1	5	10
2,3',4,4',5-PeCB(#118)	1	5	10
2',3,4,4',5-PeCB(#123)	1	5	10
2,3,3',4,4',5-HxCB(#156)	1	5	10
2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157)	1	5	10
2,3',4,4',5,5'-HxCB(#167)	1	5	10
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(#189)	1	5	10

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。

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。過去の報告書で示したとおり、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。

C. 研究結果及び考察

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。令和元年度、令和 2 年度、及び令和 3 年度のダイオキシン類一日摂取量の平均値はそれぞれ 0.46、0.40、及び 0.44 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 10~11%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、1.19 pgTEQ/kg bw/day(令和 3 年度の最大値)であり、TDI の約 30%であった。ダイオキシン類摂取量に占める Co-PCBs の割合は 64~69%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。令和 2 年度の平均値は 0.40 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令和 2 年度の平均値は 10%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。

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、令和 3 年度の 10 群の食品摂取量は平成 10 年度と比較して

約 70%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(令和元年度～令和 3 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。

D. 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、令和元年度から令和 3 年度の国民平均の一日摂取量は 0.40～0.46 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 10～11%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。

E. 研究業績

1. 論文発表

- 1) 堤 智昭:高分解能 GC/MS による食品中のダイオキシン類分析と摂取量推定(総説). 食品・食品添加物研究誌, 2019:224:144-152.
- 2) Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Watanabe T, Teshima R, Akiyama H: Concentrations of Polycyclic Aromatic

Hydrocarbons in Smoked Foods in Japan. J. Food Prot., 2020:83:692-701.

2. 学会発表

- 1) Okamoto Y, Tsutsumi T, Takatsuki S, Maeda T, Adachi R, Akiyama H: Dietary intake of dioxins by the Japanese population in a total diet study (1998-2020). 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚

染実態の把握に関する研究

(1-2) リスクを考慮した摂取量推定手法開発

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究

(1-2) リスクを考慮した摂取量推定手法開発

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

ダイオキシン類の摂取量の精密化のために、個人の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、ベイズ推定を用いたパラメーター自体を分布として推定することで、2次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)を行った。年齢別(1-6歳、7-14歳、15-19歳、20歳以上)に対するダイオキシン類摂取量を推定した。魚介類を介したダイオキシン類摂取量を13の小分類からの総和として算出した2D-MCSによるダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6歳: 1.79 pg TEQ/kg/day、7-14歳: 1.28 pg TEQ/kg/day、15-19歳: 0.91 pg TEQ/kg/day、>20歳: 1.27 pg TEQ/kg/dayと推定された。またTDI(4 pg TEQ/kg/day)を超過する確率は、1-6歳で10.0%、7-14歳で6.7%、15-19歳で4.2%、 \geq 20歳で6.5%であった。15-19歳よりも20歳以上でTDIを超過する確率が高かった要因は、魚介類の喫食頻度が15-19歳では76%であったのに対して、20歳以上では85%と喫食頻度が高いためと考えられた。脂肪含量が高い魚介類の摂取量や摂取頻度が高いと、TDIを超えてしまうことから、食品の摂取量や摂取頻度のバランスを心掛けることがリスク低減化に重要と考えられた。

協力研究者

星薬科大学薬学部

穂山 浩

国立医薬品食品衛生研究所

鈴木美成

密度分布として扱うことによる確率論的な摂取量評価は、摂取量を分布として評価できるため、不確かさ評価・任意のパーセンタイル値の推定等の利点がある。これは、トータルダイエツトスタディー等の分析値に基づく決定論的な摂取量評価とは異なる利点である。乱数を生成することで数値シミュレーションを行うモンテカルロシミュレーション(MCS)は、確率論的摂取量推定において有用な計算方法である。しかしながら、MCSに用いるパラメーターをどのように設定するかの問題が生じる。標本誤差やパラメーター推定の不確かさも含めて評価するために、ベイズ推定を用いることでパ

A. 研究目的

現在までに蓄積された魚介類のダイオキシン類濃度データと、食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計データを利用して、魚介類からのダイオキシン類の確率論的摂取量推定を実施した。媒体中の濃度と媒体摂取量をそれぞれ確率

ラメーター自体を分布として推定することで、二次元 MCS (2D-MCS) を行った。小児 (1~6 歳)、学童 (7~14 歳)、青年 (15~19 歳)、成人 (20 歳以上) の 4 区分の年齢に関するダイオキシン類摂取量の推定を行った。

B. 研究方法

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。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。

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 10~26 年度) の調査結果 (鮮魚 454、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 WHO2005 年の値を用い、測定結果が検出下限値未満 (ND) となった場合に 0 としたデータを使用した。

ダイオキシン類濃度の確率密度分布の推定には、正の実数をとる対数正規分布、ガンマ分布、ワイブル分布を仮定したモデルを用いた。ダイオキシン類濃度は PCDD、PCDF、DL-PCB と

それらの異性体の総和を用いた。必ずしも全ての測定対象物質が検出できているわけではないため、ND のデータがある場合については、下限値-上限値間の累積確率を用いて推定を行った。一方で、体重当たりの喫食量にはすべての小分類において 0 を含んでいたことから、ゼロ過剰を表現できる確率分布として、ゼロ過剰対数正規分布 (ZILN)、ゼロ過剰ガンマ分布 (ZIG)、Tweedie 分布を仮定したモデルについて検討した。

体重当たりの喫食量に関するベイズ推定においては、サンプルサイズが十分なため、無情報事前分布として $(-\infty, \infty)$ の一様分布を用いた。

ベイズ推定は、R のパッケージである rstan (ver. 2.21.2) を用いた。WAIC が最も低いモデルを最適なものとして採用した。

C. 研究結果及び考察

ベイズ推定で得られた各魚介類サブグループのダイオキシン濃度に関する事後予測分布を推定した。事後予測分布の平均値として算出した形状パラメーターは次の通りであった; e^{σ} : 3.3 ± 0.6 、 α : (1.7、8.2)、 m : 3.8。ほとんどのグループで得られた結果は、設定した事前分布との乖離は小さかったことから、事前分布の設定は適切であったと判断できた。事前分布との乖離が大きかった練り製品と魚肉ソーセージは、L と U の分布がほとんど重なっていなかった。このようなデータの場合は、パラメーターが収束せず、妥当な推定が行えなかった可能性がある。

多くの小分類においてダイオキシン類濃度は対数正規分布への適合が最も良いと判断できた。対数正規分布以外の分布への適合度が高かった、練り製品・魚肉ソーセージについては、分布の相対標準偏差が 40%未満であった。これらのグループは、試料自体が均質化されていることから、他

の小分類のグループと比較して相対標準偏差が小さくなった可能性も考えられた。

体重当たりの喫食量に関する事後予測分布した。ベイズ推定で得られた事後予測分布から 2000 個のモンテカルロサンプルを得たのちに、各事後予測分布の組み合わせから 50 個の乱数を発生させ、計 10 万個の乱数を生成した。

魚介類を介したダイオキシン類摂取量を 13 の小分類からの総和として算出した 2D-MCS によるダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6 歳： 1.79 pg TEQ/kg/day、7-14 歳： 1.28 pg TEQ/kg/day、15-19 歳： 0.91 pg TEQ/kg/day、 ≥ 20 歳： 1.27 pg TEQ/kg/day であった。TDI (4 pg TEQ/kg/day) を超過する確率は以下の通りであった； 1-6 歳： 10.0%、7-14 歳： 6.7%、15-19 歳： 4.2%、 ≥ 20 歳： 6.5%。15-19 歳よりも 20 歳以上で TDI を超過する確率が高かった要因は、魚介類の喫食頻度が 15-19 歳では 76%であったのに対して、20 歳以上では 85%と喫食頻度が高いためと考えられた。

なお、本研究で推定したダイオキシン類摂取量については、次の点から過大推定されている可能性に留意が必要である。本研究では全て未調理の魚介類のダイオキシン類濃度データをシミュレーションに使用している。調理によりダイオキシン類濃度が減少することが知られていることから、魚介類中のダイオキシン類濃度が実際の喫食状態よりも高くなっている可能性が考えられる。また、ダイオキシン類摂取量は経年的に減少していることがトータルダイエット調査より明らかになっている。今回のシミュレーションに使用した魚介類のダイオキシン類濃度データには過去のデータも含まれていることから、摂取量推定値を大きくした可能性も考えられる。

D. 結論

魚介類を介したダイオキシン類摂取量を 13 の小分類からの総和として算出した 2D-MCS によるダイオキシン類摂取量の平均値は、1-6 歳： 1.79

pg TEQ/kg/day、7-14 歳： 1.28 pg TEQ/kg/day、15-19 歳： 0.91 pg TEQ/kg/day、 ≥ 20 歳： 1.27 pg TEQ/kg/day であった。また 95%タイルは 1-6 歳： 7.28 pg TEQ/kg/day、7-14 歳： 5.05 pg TEQ/kg/day、15-19 歳： 3.49 pg TEQ/kg/day、 ≥ 20 歳： 4.90 pg TEQ/kg/day であった。また TDI (4 pg TEQ/kg/day) を超過する確率は以下の通りであった； 1-6 歳： 10.0%、7-14 歳： 6.7%、15-19 歳： 4.2%、 ≥ 20 歳： 6.5%。15-19 歳よりも 20 歳以上で TDI を超過する確率が高かった要因は、魚介類の喫食頻度が 15-19 歳では 76%であったのに対して、20 歳以上では 85%と喫食頻度が高いためと考えられた。脂肪含量が高い魚介類の摂取量や摂取頻度が高いと、TDI を超えてしまうことから、食品の摂取量や摂取頻度のバランスを心掛けることがリスク低減化に重要と考えられた。

E. 研究業績

1. 論文発表
特になし。
2. 学会発表
特になし。

F. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

G. 健康危機情報

特になし。

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び
汚染実態の把握に関する研究

(1-3) トータルダイエツト試料の分析による PCBs 摂取量推定

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に
関する研究

(1-3) トータルダイエツト試料の分析による PCBs 摂取量推定

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト(TD)試料を用いて、ポリ塩化ビフェニル(PCBs)の国民平均一日摂取量を推定した。国民健康・栄養調査による地域別の平均食品摂取量に基づいて食品を購入し、TD試料を全国10地域で調製した。過去の研究からPCBs摂取量に占める割合の高い食品群である10群(魚介類)と11群(肉類、卵類)であることが判明していたことから、これらの食品群を分析対象とした。令和元年度から令和3年度の総PCBsの全国平均摂取量は6.4～8.4 ng/kg bw/dayと推定された。これらの値は日本の暫定の耐容一日摂取量(TDI)の0.2%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32～42%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5.9～7.8 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2.0～2.5 ng/kg bw/dayと推定された。

また、令和元年度に作製したTD試料を用いて、食品全体(飲料水を除く)のPCBs摂取量において10群と11群が主要な摂取源であるかを検証した。食品全体からの総PCBs摂取量、NDL-PCBs摂取量、及び6異性体摂取量における10群と11群の合計値が占める割合は、いずれにおいても約9割であり、これら2つの食品群からの摂取量で食品全体からのPCBs摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

A. 研究目的

我が国では、通知「食品中に残留するPCBの規制について」の中で、ポリ塩化ビフェニル(PCBs)のTDIが暫定値として示されている。TD試料を用いたPCBsの摂取量調査は、1977年から毎年実施されており、国民平均のPCBs摂取量とその経年推移に関する知見が得られている。最新の国民平均のPCBs摂取量を推定し、その動向を把握するため、令和元年度から令和

3年度においても、日本人の平均的な食品摂取に従ったTD試料を分析し、PCBsの一日摂取量を推定した。

また PCBs はその毒性学的性質からダイオキシン様PCBs(Co-PCBsとも呼ばれる)と非ダイオキシン様PCBs(NDL-PCBs)の二つに分類される。そのため、欧州では、Co-PCBsとNDL-PCBsに分けてリスク管理を行っている。Co-PCBsの12異性体については

PCDD/PCDFs と共にダイオキシン類に分類されることが一般であり、我が国でも Co-PCBs を含めてダイオキシン類の TDI が定まっている。一方、NDL-PCBs の TDI は定まっておらず、JECFA 等でリスク評価のための情報を収集することが推奨されている。本研究ではリスク評価に資する情報を提供するため、NDL-PCBs の摂取量についても推定した。また、NDL-PCBs の指標異性体として欧州等で使用されている 6 種の PCBs (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180) (以下、6PCBs) の合計値についてもあわせて摂取量を推定した。

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については毎年度(令和元年度～令和 3 年度)、分析対象とした。さらに、令和元年度に作製した TD 試料については、10 群と 11 群以外の食品群(14 群の飲料水を除く)を全て分析し、食品全体からの PCBs 摂取量に占める 10 群と 11 群の摂取量割合を調査した。

B. 研究方法

1. 試料

国民平均の PCBs 摂取量を推定するための 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 26 年～平成 28 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(計 13 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°C で保存した。

13 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

2. 分析方法

2-1. 試験溶液の調製

2-1-1. 1 群、2 群、及び 5 群

均一化した試料 20 g をナスフラスコに量りとり、クリーンアップスパイク 40 μL を加えた後、アセトン 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 1 時間振とう抽出をした。抽出溶液を吸引ろ過し、残渣にアセトン 30 mL、ヘキサン 30 mL を加え 15 分間振とうし、同様の操作を行い抽出液を分液ロートに合わせた。2%塩化ナトリウム溶液 100 mL 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。無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去したのち 1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 16 時間、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 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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ロート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。ヘキサン層を水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去しヘキサン 15 mL に溶解し分液ロートに移した。ヘキサン飽和ジメチルスルホキシド 40 mL を加え 10 分間振とう抽出した。

静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にヘキサン飽和ジメチルスルホキシド 40 mL を加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド層に水 120 mL、ヘキサン 60 mL を加え 10 分間振とう抽出を行った。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 60 mL 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、水 50 mL 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。無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。

この溶液を、ヘキサン 100 mL で洗浄した多層シリカゲルに注入し、ヘキサン 50 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンに溶解した。さらにこの溶液を、ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに注入し、ヘキサン 100 mL で洗浄後、20% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサン 100 mL で溶出した。溶媒を留去し、シリンジスパイク 100 μ L を加え、GC/MS 試験溶液とした。

2-1-2. 3 群、4 群、6 群～9 群、12 群、及び 13 群

均一化した試料 20 g (4 群は 5 g) をビーカーに量りとり、クリーンアップスパイク 40 μ L を加えた後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 16 時間、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 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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ロート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。ヘキサン層を水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去しヘキサン 15 mL に溶解し分液ロートに移した。ヘキサ

ン飽和ジメチルスルホキシド 40 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ジメチルスルホキシド層を分取し、ヘキサン層にヘキサン飽和ジメチルスルホキシド 40 mL を加え同様の操作を 2 回行った。ジメチルスルホキシド層に水 120 mL、ヘキサン 60 mL を加え 10 分間振とう抽出を行った。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 60 mL 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、水 50 mL 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。無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。

この溶液を 2-1-1. と同様に多層シリカゲル及びアルミナカラムで精製後、溶媒を留去し、シリンジスパイク 100 μ L を加え、GC/MS 試験溶液とした。

2-1-3. 10 群及び 11 群

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 40 μ L を加えた後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 16 時間、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 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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ロート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。ヘキサン層を水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。

この溶液を 2-1-1. と同様に多層シリカゲル及びアルミナカラムで精製後、溶媒を留去し、シリンジスパイク 100 μ L を加え、GC/MS 試験溶液とした。

2-2. 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。

GC カラム：HT8-PCB（トレイジャン サイエ
ンティフィック） 内径 0.25 mm×60 m

注入方式：スプリットレス

注入口温度：280°C

注入量：2.0 µL

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

イオン源温度：300°C

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

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 (197 異性体) の合計値とし
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こ
とから、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 0.01～4.1 pg/g で
あった。

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。

C. 研究結果及び考察

1. 継続的な PCBs 摂取量の推定

国民平均の PCBs 摂取量を継続して推定する
ため、全国 10 地域で TD 試料を調製し、PCBs
を分析した。TD 試料は 10 群及び 11 群を分析
対象とし、PCBs 摂取量を推定した。令和元年度、
令和 2 年度、及び令和 3 年度の PCBs 摂取量の
平均値は、それぞれ 8.4、6.4、及び 6.7 ng/kg
bw/day と推定された。10 群からの摂取量が合計
値の 93～95%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 0.2%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 32～42%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、令和元年度、令和2年度、及び令和3年度のNDL-PCBsの全国平均摂取量は、それぞれ7.8、5.9、及び6.1 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2.5、2.0、及び2.3 ng/kg bw/dayと推定された。

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。今回の3年間の調査で総PCBs摂取量(全国平均値)が最も低かったのは令和2年度であった。この値は、調査開始時と比較すると、1/8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(令和元年度～令和3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(令和元年度～令和3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。

2. 食品全体からのPCBs摂取量に占める10群と11群の摂取量割合の調査

令和元年度に作製したTD試料を用いて、食品全体(飲料水を除く)からのPCBs摂取量において10群と11群が主要な摂取源であるかを検証した。10群と11群からのPCBs摂取量については全国平均値を用いた。1～9群、12群、及び

13群については、全地域のコンポジット試料の分析結果から推定したPCBs摂取量を用いた。総PCBs摂取量、NDL-PCBs摂取量、及び6PCBs摂取量のいずれにおいても10群の占める割合が最も高く、次いで11群の占める割合が高かった。総PCBs摂取量、NDL-PCBs摂取量、及び6PCBs摂取量における10群と11群の合計値が占める割合は、それぞれ88.0%、87.7%、及び92.8%であった。これら2つの食品群からの摂取量で食品全体からのPCBs摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

D. 結論

全国10地区で調製したTD試料(10群及び11群)によるPCBsの摂取量調査を実施した結果、令和元年度から令和3年度の国民平均の一日摂取量は6.4～8.4 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0.2%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32%～42%に相当した。その他、令和元年度から令和3年度のNDL-PCBsの平均摂取量は5.9～7.8 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2.0～2.5 ng/kg bw/dayと推定された。

また、食品全体からの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)であり、これら2つの食品群からの摂取量で食品全体からのPCBs摂取量をほぼ説明できることが確認できた。

E. 研究業績

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Tsutsumi T, Imamura M, Takatsuki S, Maeda T, Akiyama H: Dietary intake of PCBs by the Japanese population in a total

diet study during 2016-2018. 39th
International Symposium on Halogenated
Persistent Organic Pollutants (2019.8)

- 2) 堤 智昭, 高附 巧, 今村正隆, 前田朋美,
穉山浩:マーケットバスケット方式によるポリ
塩化ビフェニルの摂取量調査
(2016-2018), 日本食品化学学会 第26回
総会・学術大会 (2020.8).

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び
汚染実態の把握に関する研究

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からの PCBs の摂取量調査

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に
関する研究

(1-4) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのポリ
塩化ビフェニルの摂取量調査

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

本研究では、1)魚介類を含む一食分試料(弁当類)からのポリ塩化ビフェニル(PCBs)摂取量の調査、2)魚油を原料とする健康食品からのPCBs摂取量の調査、を実施した。

1)魚介類を含む一食分試料からのPCBs摂取量を調査するため、①ウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(各5試料、計25試料)、並びに②生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計25試料)を対象に調査した。弁当の内容物を、魚介類部分とその他の部分(主に米飯等)に分け、各々を均一化して分析試料とした。①については、一食あたりの総PCBs摂取量は、平均値が341 ng/食、中央値が227 ng/食、範囲が16～1,827 ng/食であった。白身魚フライの弁当を除き、総PCBs摂取量に占めるその他の部分の割合は、魚介類部分と比較すると総じて低かった。一食あたりの総PCBs摂取量の最大値は、日本の暫定耐容一日摂取量(TDI)の0.73%程度であった。一方、参考としてより厳しいWHOのTDIと比較すると、サバを主菜とする弁当2試料からの総PCBs摂取量がWHOのTDIを超過していた。また、リスク評価のための情報が不足している非ダイオキシン様PCBs(NDL-PCBs)の摂取量は、総PCBs摂取量の9割程度を占めていた。②の弁当一食あたりの総PCBs摂取量は、平均値が931 ng/食、中央値が343 ng/食、範囲が37～9,320 ng/食であった。全ての弁当試料において魚介類部分に由来する総PCBs摂取量が多く、弁当全体に占める割合は85～99%であった。一食あたりの総PCBs摂取量の最大値は、日本の暫定TDIの3.7%であった。参考としてWHOのTDIと比較すると、6試料の総PCBs摂取量がWHO TDIを超過していた。NDL-PCBs摂取量は、総PCBs摂取量の9割以上を占めていた。

2)については、魚油(精製魚油や鮫肝油)を原料とする健康食品計37試料を分析し、各試料からのPCBsの一日摂取量を算出した。総PCBsの一日摂取量は平均値が3.9 ng/day、中央値が0.44 ng/day、範囲が0.039～51 ng/dayであった。一日摂取量の最大値は、日本の暫定TDIの約0.02%(WHO TDIの約5%)であった。また、NDL-PCBsの摂取量は、総PCBs摂取量の9割以上を占めていた。

A. 研究目的

人が暴露するポリ塩化ビフェニル(PCBs)の主要な経路は食品摂取である。日本では特に魚

介類からの摂取量が多いことが、マーケットバスケット方式のトータルダイエツト(TD)試料による推定により明らかになっている。しかし、TD 試料

による調査では国民健康・栄養調査の食品喫食量の平均に基づいた摂取量推定となっていることから、個人の嗜好を反映した摂取量の把握が困難である。近年、弁当などの調理済みの食品を食する「中食」と呼ばれる食事形態が増加している。しかし、これらの弁当からの PCBs 摂取量に関する情報は見当たらない。そこで本研究では、魚介類を主食材とした市販の弁当からの PCBs 摂取量を調査した。ウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、魚介類を主菜とする弁当)(各 5 試料、計 25 試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計 25 試料)を対象に調査した。また、近年では健康志向の高まりに伴い健康食品の利用が増加している。魚油を原料とする健康食品については、PCBs は脂溶性で生物濃縮性が高いことから、PCBs 摂取量が高くなることが懸念された。これらの健康食品からの PCBs 摂取量についても併せて調査した。

B. 研究方法

1. 試料

2019 年 9 月～2020 年 9 月にかけて国内のスーパーマーケット及び商業施設でウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、ウナギ弁当、サケ弁当、サバ弁当、サンマ弁当、及び白身魚フライ弁当)(各 5 試料、計 25 試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計 25 試料)を購入した。各弁当について 3～4 個を購入し、弁当の内容物を魚介類部分とその他の部分(主として米飯等)に分け、各々をフードプロセッサーやハンドミキサーを使用して均一化した。魚介類を使った食品の均一化では、あらかじめ骨などを除去して可食部のみを対象とした。

健康食品については、2021 年 7-9 月に国内のドラッグストア及びインターネット(27 販売者等)で魚油を原料とする健康食品の計 37 試料(精製魚油 32 試料、鮫肝油 5 試料)を購入して調査試

料とした。

2. 分析機器

高分解能 GC/MS: 7890B (Agilent Technologies) /MStation JMS-800D UltraFOCUS 日本電子(株)社製

3. 分析方法

3-1. 試験溶液の調製

1) 魚介類を主菜とする弁当(魚介類部分)

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 40 μ L を加えた後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 16 時間、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 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。このヘキサン溶液を分液ロートに移し、ヘキサンで容器を数度洗い分液ロートに合わせ 15 mL とし、ヘキサン飽和ジメチルスルホキシド(DMSO) 40 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、DMSO 層を分取し、ヘキサン層に DMSO 40 mL を加え同様の操作を 2 回行った。DMSO 抽出液を合わせ水 120 mL、ヘキサン 60 mL を加え、10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 60 mL 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、水 50 mL 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。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。多

層シリカゲルをヘキサン 100 mL で洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサン 50 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンの溶解した。ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサン 100 mL で洗浄後、20% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサン 100 mL で溶出した。溶媒を留去し、シリンジスパイク 100 μ L を加え、GC/MS 試験溶液とした。

2) 寿司・海鮮丼類(魚介類部分)

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 40 μ L を加えた後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 16 時間、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 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンの溶解した。多層シリカゲルをヘキサン 100 mL で洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサン 50 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンの溶解した。ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサン 100 mL で洗浄後、20% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサン 100 mL で溶出した。溶媒を留去し、シリンジスパイク 100 μ L を加え、GC/MS 試験溶液とした。

3) 魚介類を主菜とする弁当、及び寿司・海鮮丼類(その他の部分)

均一化した試料 20 g を 500 mL ナス型フラスコに量りとり、クリーンアップスパイク 40 μ L を加えた

後、アセトン 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え、栓をして 1 時間振とうした。この溶液をガラスフィルタ(予めヘキサン洗浄水及びアセトンで洗浄)をつけた桐山ロートを用い減圧濾過をした。残渣にアセトン 30 mL、ヘキサン 30 mL を加え、再度、15 分間振とうした。この溶液を同様に桐山ロートで減圧濾過をして、先の濾過液と合わせた。濾過液を分液ロートに移した後、2%塩化ナトリウム溶液 100 mL 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。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ナス型フラスコに移した。溶媒を留去した後、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え栓をして室温で 16 時間、スターラーで攪拌した。このアルカリ分解液を分液漏斗に移した後、水 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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。ヘキサン層を水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンの溶解した。このヘキサン溶液を分液ロートに移し、ヘキサンで容器を数度洗い分液ロートに合わせ 15 mL とし、DMSO 40 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、DMSO 層を分取し、ヘキサン層に DMSO 40 mL を加え同様の操作を 2 回行った。DMSO 抽出液を合わせ水 120 mL、ヘキサン 60 mL を加え、10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 60 mL 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、水 50 mL 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。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンの溶解した。多層シリカゲルをヘキサン 100 mL

で洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサン 50 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンに溶解した。ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサン 100 mL で洗浄後、20%(v/v)ジクロロメタン含有ヘキサン 100 mL で溶出した。溶媒を留去し、シリジスパイク 100 µL を加え、GC/MS 試験溶液とした。

4) 健康食品

試料 5g(被包材含む)をビーカーに量りとり、1 mol/L 水酸化カリウムエタノール溶液を 100 mL 加え室温で 1 時間、スターラーで攪拌した。クリーンアップスパイク 40 µL を加え、15 時間攪拌した。このアルカリ分解液を分液ロートに移した後、水 100 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL 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 100 mL 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ロート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。ヘキサン層を水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。多層シリカゲルをヘキサン 100 mL で洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサン 50 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンに溶解した。ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサン 100 mL で洗浄後、20%(v/v)ジクロロメタン含有ヘキサン 100 mL で溶出した。溶出液の溶媒を留去し、ヘキサン 15 mL に溶解後、DMSO 40 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、DMSO 層を分取し、ヘキサン層に DMSO 40 mL を加え同様の操作を 2 回行った。DMSO 抽出液を合わせ水 120 mL、ヘキサン 60 mL を加え、10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 60 mL 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、水 50 mL 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。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。この溶液を、前述したように、多層シリカゲルカラムで精製後、溶媒を留去し、シリジスパイク 100 µL を加え、GC/MS 試験溶液とした。

3-2. 高分解能 GC/MS 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。

GC カラム：HT8-PCB（トレイジャン サイエ
ンティフィック） 内径 0.25 mm×60 m

注入方式：スプリットレス

注入口温度：280°C

注入量：2.0 µL

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

イオン源温度：300°C

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

3.3 PCBs 摂取量の算出

弁当類については、各試料における分析対象物の濃度に各試料の一食分の食品重量を乗じて、一食当たりの PCBs 摂取量を算出した。健康食品については、各試料における分析対象物質の濃度に各試料に表示されている一日の摂取目安量を乗じて、一日当たりの PCBs 摂取量を算出した。試料中の濃度が検出下限値未満の異性体はゼロとして計算した。体重当たりの摂取量は、日本人の平均体重を 50 kg として計

算した。

C. 研究結果及び考察

1. 魚介類を主菜とする弁当からの PCBs 摂取量

弁当全体からの一食あたりの総 PCBs 摂取量は、ウナギ弁当で平均値が 326 ng/食、中央値が 244 ng/食、範囲が 130~731 ng/食、サケ弁当で平均値が 122 ng/食、中央値が 82 ng/食、範囲が 71~238 ng/食、サバ弁当で平均値が 1,013 ng/食、中央値が 955 ng/食、範囲が 464~1,827 ng/食、サンマ弁当で平均値が 198 ng/食、中央値が 228 ng/食、範囲が 85~252 ng/食、白身魚フライ弁当で平均値が 44 ng/食、中央値が 26 ng/食、範囲が 16~128 ng/食であった。弁当の種類毎の調査数が 5 と少ないことに留意する必要があるが、弁当一食あたりの総 PCBs 摂取量は、主菜とする魚介類の種類により大きな違いが認められた。中央値で比較した場合、総 PCBs 摂取量の中央値が最大であったサバ弁当と、最小であった白身魚フライ弁当では 37 倍もの差があった。

現在、日本では PCBs に暫定耐容一日摂取量(TDI) (5 µg/kg bw/day) が示されている。弁当全体の内、総 PCBs 摂取量が最も高かったサバ弁当でも暫定 TDI の僅か 0.73%であった。暫定 TDI を指標にした場合は、総 PCBs 摂取量によるヒトの健康リスクは小さいと判断できる。しかし、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 WHO TDI と比較すると、各種弁当の総 PCBs 摂取量の平均値は WHO TDI の 4~101%、中央値は WHO TDI の 3~96%であった。個々の弁当試

料についてみた場合は、サバ弁当 2 試料の一食当たりの総 PCBs 摂取量が WHO TDI を超過(116%及び 183%)していた。WHO TDI については過度の安全を見込んだ TDI となっている可能性に留意が必要であるが、PCBs 摂取量をより低減する観点からも、特定の種類や製造会社の食品を過度に摂取するのではなく、多様な食品を含むバランスの良い食生活を送ることが重要であると考えられる。

リスク評価のための情報が不足している NDL-PCB の摂取量についても弁当全体からの摂取量を算出した。弁当全体からの一食当たりの NDL-PCBs 摂取量は、ウナギ弁当で平均値が 297 ng/食、中央値が 225 ng/食、範囲が 120~662 ng/食、サケ弁当で平均値が 113 ng/食、中央値が 76 ng/食、範囲が 67~221 ng/食、サバ弁当で平均値が 938 ng/食、中央値が 882 ng/食、範囲が 431~1,698 ng/食、サンマ弁当で平均値が 187 ng/食、中央値が 215 ng/食、範囲が 80~239 ng/食、白身魚フライ弁当で平均値が 41 ng/食、中央値が 24 ng/食、範囲が 15~118 ng/食であった。弁当全体からの総 PCBs 摂取量に占める NDL-PCBs の割合は、調査した 25 試料で 90~95%であった。現在、NDL-PCBs についてはリスク評価のための毒性試験データなどの情報が不足しており、TDI は設定されていない。そのため、今回得られた NDL-PCBs 摂取量と TDI の比較はできなかった。

2. 寿司・海鮮丼類からの PCBs 摂取量

寿司・海鮮丼類(計 25 試料)の弁当全体からの一食あたりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 931 ng/食、中央値が 343 ng/食、範囲が 37~9,320 ng/食であった。各弁当試料とも魚介類部分からの総 PCBs 摂取量が多く、弁当全体に占める割合は 85~95%であった。

体重 50 kg と仮定した場合、総 PCBs 摂取量の平均値は暫定 TDI の 0.4%、中央値は暫定 TDI の 0.1%、最大値は暫定 TDI の 3.7%であっ

た。日本の暫定 TDI を指標にした場合は、総 PCBs 摂取量によるヒトの健康リスクは小さいと判断出来る。一方、参考としてより厳しい WHO の TDI と比較すると、総 PCBs 摂取量の平均値は WHO TDI の 93%、中央値は WHO TDI の 34% であった。個々の弁当についてみた場合は、6 試料の一食当たりの総 PCBs 摂取量が WHO TDI を超過していた。最も総 PCBs 摂取量が高かった試料は WHO TDI の約 9 倍であった。WHO TDI については過度の安全を見込んだ TDI となっている可能性に留意が必要であるが、PCBs 摂取量をより低減する観点からも、特定の種類や製造会社の食品を過度に摂取するのではなく、多様な食品を含むバランスの良い食生活を送ることが重要であると考えられる。

また、弁当全体からの一食あたりの NDL-PCBs 摂取量は、平均値が 861 ng/食、中央値が 317 ng/食、範囲が 35~8,592 ng/食であった。弁当全体からの NDL-PCBs 摂取量の総 PCBs 摂取量に対する割合は、調査した 25 試料で 91~97% であった。NDL-PCBs は総 PCBs 摂取量の殆どを占めていた。

3. 健康食品からの PCBs 摂取量

今回調査した魚油を原料とする健康食品(計 37 試料)については、鮫肝油を使用している表示がある試料(以下、鮫肝油)と、その他の魚油を使用していると考えられる試料(以下、その他の魚油)に大別できた。全試料からの総 PCBs の一日摂取量は、平均値が 3.9 ng/day、中央値が 0.44 ng/day、範囲が 0.039~51 ng/day であった。また、NDL-PCBs の一日摂取量は、平均値が 3.8 ng/day、中央値が 0.42 ng/day、範囲が 0.039~51 ng/day であった。総 PCBs の一日摂取量が最も高かった試料は鮫肝油を使用している表示があった。総 PCBs の一日摂取量は 51 ng/day と算出され、体重(50 kg と仮定)あたりの総 PCBs 摂取量は 1.0 ng/kg/day であった。日本の PCBs の暫定 TDI と比較すると、この値は僅か 0.02% 程度であった。また、参考としてより厳しい

WHO の TDI と比較すると、5% 程度に相当した。令和 3 年度のトータルダイエット調査によると、一般的な食事からの総 PCBs 摂取量の全国平均値は、6.7 ng/kg bw/day と推定されている。全国平均値と健康食品からの総 PCBs 摂取量の最大値を合計した場合でも、日本の暫定 TDI の 0.15% 程度、WHO の TDI の 39% 程度であり、TDI を下回っていた。

鮫肝油試料の調査数は 5 と少ないことに留意する必要があるものの、鮫肝油試料からの PCBs 摂取量は、その他の魚油試料と比較すると概して高い値であった。鮫肝油については鮫が食物連鎖の上位に位置することや、肝臓には PCBs 等の残留性有機汚染物質(POPs)が蓄積しやすいことから、PCBs 摂取量が高くなった可能性が考えられた。鮫肝油を使用した健康食品では PCBs の摂取量が比較的高くなることが報告されており、本研究の結果とよく一致していた。

今回調査した魚油を原料とする健康食品から摂取される PCBs による人の健康リスクは低いと考えられた。しかし、魚油の精製方法は製品により様々であり、精製方法によっては魚油に含まれる PCBs 等の POPs が十分に除去できない場合も考えられる。過去にはある販売者の健康食品から TDI を超過するダイオキシン類が検出された事例もあることから、種々の製品について調査を継続していくことが望ましい。

D. 結論

魚介類を主菜とする弁当全体からの一食当たりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 341 ng/食、中央値が 227 ng/食、範囲が 16~1,827 ng/食であった。寿司・海鮮丼類の弁当全体からの一食当たりの総 PCBs 摂取量は、平均値が 931 ng/食、中央値が 343 ng/食、範囲が 37~9,320 ng/食であった。最大となった総 PCBs 摂取量でも、日本の暫定 TDI の僅か 3.7% であった。一方、参考としてより厳しい WHO TDI と比較すると、調査した全試料の内、8 試料からの一食当たりの総 PCBs

摂取量が WHO TDI を超過していた。

国内で流通している魚油を原料とする健康食品(計 37 試料)を対象に PCBs 摂取量を調査した。総 PCBs の一日摂取量は、日本の暫定 TDI 及び WHO の TDI を十分に下回っていた。鮫肝油を使用した試料からの PCBs 摂取量は、その他の魚油を使用した試料と比較すると概して高い値であった。

E. 研究業績

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び
汚染実態の把握に関する研究

(1-5) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする
健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に
関する研究

(1-5) 魚介類を主菜とする一食分試料(弁当類)及び魚油を原料とする健康食品からのハ
ロゲン系難燃剤の摂取量調査

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

本研究では、1)魚介類を含む一食分試料(弁当類)からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査、2)魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査、を実施した。

1)魚介類を含む一食分試料からのハロゲン系難燃剤の摂取量を調査するため、①魚介類を主菜とした弁当類(ウナギ、サケ、サバ、サンマ、自身フライを各々主菜とするもの)を各5種類、②生食用魚介を含む海鮮丼や寿司類を25種類、を購入した。①の弁当類について、HBCDsの一食当たりの摂取量は、平均値が18 ng/食、中央値が13 ng/食、範囲が0～82 ng/食であった。デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が2 ng/食、中央値が2 ng/食、範囲が0～7 ng/食であった。PBDEsの一食当たりの摂取量は、平均値が20 ng/食、中央値が7 ng/食、範囲が0～132 ng/食であった。一食あたりの摂取量を各々の有害性評価値と比較したところ、HBCDsの摂取量は最大0.003%、デクロラン類の摂取量は最大0.07%、PBDEsの摂取量は最大5.3%であった。②の寿司・海鮮丼類について、HBCDsの一食当たりの摂取量は、平均値が34 ng/食、中央値が22 ng/食、範囲が2～190 ng/食、デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が8 ng/食、中央値が6 ng/食、範囲が1～35 ng/食、PBDEsの一食当たりの摂取量は、平均値が39 ng/食、中央値が23 ng/食、範囲が2～288 ng/食であった。一食あたりの摂取量を各々の有害性評価値と比較したところ、HBCDsの摂取量は最大0.008%、デクロラン類の摂取量は最大0.35%、PBDEsの摂取量は最大11.5%であった。

2)魚油を原料とする健康食品からのハロゲン系難燃剤の摂取量を調査するため、魚油を原料とする健康食品の計37製品(精製魚油32製品、鮫精製肝油5製品)を購入して摂取量を調査した。HBCDsの一日当たりの摂取量は、平均値が0.8 ng/day、中央値が0.4 ng/day、範囲が0～3.3 ng/dayであった。デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が0.3 ng/day、中央値が0 ng/day、範囲が0～3.3 ng/dayであった。PBDEsの一日当たりの摂取量は、平均値が0.6 ng/day、中央値が0 ng/day、範囲が0～6 ng/dayであった。一日当たりの摂取量を各々の有害性評価値と比較したところ、HBCDsの摂取量は最大0.0001%、デクロラン類の摂取量は最大0.03%、PBDEsの摂取量は最大0.2%であった。

A. 研究目的

ハロゲン系難燃剤は低コスト、堅牢性及び難燃効果の高さから、プラスチック製品の難燃剤として幅広く使用されている。一方、ハロゲン系難燃剤の一部には残留性が高く、環境汚染物質として規制されているものが含まれている。

臭素系難燃剤のポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)やヘキサブROMシクロドデカン(HBCDs)、また、塩素系難燃剤の Mirex (Dechlorane) は、環境中での残留性、生物濃縮性、ヒトを含む生物への毒性、長距離移動性が懸念されている。これらの化合物は、国内では「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法)、国際的には「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」(POPs 条約)により規制されている。

これまでの調査結果から、ハロゲン系難燃剤は魚介類からの摂取量が比較的多いことが明らかとなっているが、トータルダイエツト(TD)試料による調査では国民健康・栄養調査の食品消費量の平均に基づいた摂取量推定となっていることから、個人の嗜好を反映した摂取量は把握できない。そこで本研究では、魚介類を含む一食分試料からのハロゲン系難燃剤の摂取量調査を行った。HBCDsは α 、 β 及び γ の3種類、デクロラン類は Dechlorane 602、Dechlorane 603、Dechlorane 604、Dechlorane Plus (DP) (*syn*-、*anti*-)、Chlordene Plus (CP) 及び Dechlorane の7種類、PBDEsは3~10臭素化体の35種類を調査対象とした。調査対象とした一食分試料は、ウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、魚介類を主菜とする弁当)(各5試料、計25試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計25試料)を対象に調査した。また、近年では健康志向の高まりに伴い健康食品の利用が増加している。魚油を原料とする健康食品については、ハロゲン系難燃の脂溶性で生物濃縮性が高いことから、これらの摂取量が高くなることが懸念された。これらの健康食品からのハロゲン系

難燃剤の摂取量についても併せて調査した。

B. 研究方法

1. 試料

2019年9~2020年9月にかけて国内のスーパーマーケット及び商業施設でウナギ、サケ、サバ、サンマ、及び白身魚フライを各々主菜とする弁当(以下、ウナギ弁当、サケ弁当、サバ弁当、サンマ弁当、及び白身魚フライ弁当)(各5試料)、並びに生食用魚介類を含む寿司・海鮮丼類(計25試料)を購入した。各弁当について3~4個を購入し、弁当の内容物を魚介類部分とその他の部分(主として米飯等)に分け、各々をフードプロセッサーやハンドミキサーを使用して均一化した。魚介類を使った食品の均一化では、あらかじめ骨などを除去して可食部のみを対象とした。

健康食品については、2021年7-9月に国内のドラッグストア及びインターネット(27販売者等)で魚油を原料とする健康食品の計37試料(精製魚油32試料、鮫肝油5試料)を購入して調査試料とした。

なお、一食分試料や健康食品は、本分担研究報告書(4.魚介類を含む一食分試料及び魚油を原料とする健康食品からのPCBsの摂取量調査)で調査した試料と同一である。

2. 分析機器

デクロラン類およびPBDEsの測定に高分解能ガスクロマトグラフ・質量分析計(HRGC/HRMS)のTRACE 1310 / Double Focusing Sector Mass Spectrometer (Thermo Fisher Scientific 社製)を使用した。

HBCDsの測定に液体クロマトグラフ・タンデム四重極型質量分析計(LC/MS/MS)のAcquity UPLC H-Class Plus Binary / Xevo TQ-XS (Waters 社製)を使用した。

試料の抽出に高速溶媒抽出装置(ASE)のASE-350 (Thermo Fisher Scientific 社製)を使

用した。

一食分試料の精製にゲル浸透クロマトグラフ (GPC) を使用した。ポンプおよびデガッサーは LC-10ADVP および DGU-12A (島津製作所製)、PDA 検出器は GL-7452 (GL サイエンス社製)、カラムオーブン は CO 705 (GL サイエンス社製)、カラムは CLNpak EV-G AC + EV-2000 AC (昭和電工社製) を使用した。移動相としてアセトン/シクロヘキサン (3:7) を用いて、流速を 5 mL/min に設定し、各試料は移動相と同じ組成の溶液 5 mL に定容し、その内の 2 mL をサンプルループ方式にて GPC 装置に注入した。

3. 分析方法

3.1. 試験液の調製

1) 魚介類を主菜とする弁当、及び寿司・海鮮丼類

一食分試料は、魚介類部分及びその他部分、それぞれ約 10 g をビーカーに精秤し、珪藻土 10 g とよく混合した後、凍結乾燥を行った。凍結乾燥した試料を珪藻土と共に ASE 抽出用セル (99 mL) に充填し、高速溶媒抽出を行った。抽出液を濃縮した後、ジクロロメタン 5 mL を加え、*n*-ヘキサンで 20 mL に定容し抽出液を調製した。20 mL に定容した抽出液を一部分取し、濃縮乾固して得られた残渣の重量から脂肪含量 (w/w, %) を求めた。

抽出液 5 mL を分取し、クリーンアップスパイク ($^{13}\text{C}_{10}$ -Dechlorane、 $^{13}\text{C}_{10}$ -Dechlorane 602、 $^{13}\text{C}_{10}$ -*anti*-DP、 $^{13}\text{C}_{10}$ -*syn*-DP、BFR-LCS を各 250 pg 相当、 α -、 β -、 γ - $^{13}\text{C}_{12}$ -HBCD を各 5000 pg 相当) を添加した後、硫酸処理を行った。続いて、GPC 装置を用いて精製を行った。ハロゲン系難燃剤の溶出面分として指標物質フルバリネート溶出後 20 分 (注入後 12 分~32 分) を分取した。得られた画分を減圧濃縮して、*n*-ヘキサン 1 mL に転溶した後、44% 硫酸シリカゲルカラムに負荷し、30% ジクロロメタン/*n*-ヘキサン 8 mL で溶出した。溶出液を窒素気流下で濃

縮乾固し、0.1 mL アセトニトリル溶液 (シリンジスパイクとして、 $^{13}\text{C}_{12}$ -PentaCB 111、BFR-ISS を各 100 pg、 γ -HBCD- d_{18} を 2000 pg 含む) としてものを測定試料とした。

2) 健康食品

健康食品中の分析は、試料の特性上、一食分試料の抽出方法と異なり、塩酸分解液・液抽出を行った。抽出液の定容後の精製および定量操作は一食分試料と同一である。

健康食品 (被包材含む) は、それぞれ約 1 g をビーカーに精秤し、蒸留水 55 mL および濃塩酸 5 mL を加え、45°C に加温しながら被包材が溶解するまで超音波 (180 W) で分解した。分解物を 300 mL 分液ロートに移し、蒸留水 40 mL、エタノール 50 mL、*n*-ヘキサン 60 mL、ジクロロメタン 20 mL、塩化ナトリウム 20g を加えて 5 分間振とう抽出を行った。ヘキサン層を無水硫酸ナトリウムにて脱水、濃縮後、ジクロロメタン 5 mL を加え、*n*-ヘキサンで 20 mL に定容し抽出液を調製した。

3.2. ハロゲン系難燃剤摂取量の算出

弁当類については、各試料における分析対象物の濃度に各試料の一食分の食品重量を乗じて、一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量を算出した。健康食品については、各試料における分析対象物質の濃度に各試料に表示されている一日の摂取目安量に乗じて、一日当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量を算出した。試料中の濃度が検出下限値未満の化合物はゼロとして計算した。体重当たりの摂取量は、日本人の平均体重を 50 kg として計算した。

C. 研究結果及び考察

1. 魚介類を主菜とした弁当類からのハロゲン系難燃剤摂取量

一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量 (魚介類部分とその他部分の合計) を算出した。弁当

類一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量は、ほとんどの試料において魚介類部分からの摂取量割合が大きかったが、PBDEs 摂取量が最大であったサンマ弁当においては、その他部分からの摂取量割合が大きかった。当該試料では、その他部分における PBDEs 濃度が比較的高く、かつ一食分重量が魚介類部分より大きいことから、その他部分からの摂取量割合が大きくなった。

弁当の種類別においては、個々の弁当によって摂取量に大きな違いが認められたものの、中央値で比較した場合、サバ弁当の PBDEs 摂取量、ウナギ弁当とサンマ弁当の HBCDs 摂取量が比較的高値であった。他方、白身魚フライ弁当は総じて摂取量が低い傾向であった。

HBCDs の一食当たりの摂取量は、平均値が 18 ng/食、中央値が 13 ng/食、範囲が 0~82 ng/食であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 0.003 %であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に3食喫食しても有害性評価値に対する割合は僅か 0.01%であった。

デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 2 ng/食、中央値が 2 ng/食、範囲が 0~7 ng/食であった。デクロラン類の摂取量への寄与が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD、0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一食当たりの摂取量は、体重 50 kg の人で最大 0.07%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3 食喫食しても RfD に対する割合は僅か 0.2%であった。

PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 20 ng/食、中央値が 7 ng/食、範囲が 0~132 ng/食であった。PBDEs についても HBCDs と同様に有害性評価値(DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一日摂取量は体重 50 kg の人で最大 5.3%であった。

一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に 3 食喫食した場合、有害性評価値に対する割合は 15.8%であった。

以上の結果から、魚介類を主菜とする弁当類から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

2. 寿司・海鮮丼類からのハロゲン系難燃剤摂取量

一食当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量(魚介類部分とその他部分の合計)を算出した。HBCDs の一食当たりの摂取量は、平均値が 34 ng/食、中央値が 22 ng/食、範囲が 2~190 ng/食であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 0.008 %であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に3食喫食しても有害性評価値に対する割合は僅か 0.022%であった。

デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 8 ng/食、中央値が 6 ng/食、範囲が 1~35 ng/食であった。デクロラン類の摂取量への寄与が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD、0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一食当たりの摂取量は、体重 50 kg の人で最大 0.35%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に3食喫食しても RfD に対する割合は僅か 1.1%であった。

PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 39 ng/食、中央値が 23 ng/食、範囲が 2~288 ng/食であった。PBDEs についても HBCDs と同様に有害性評価値(DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一食当たりの摂取量は体重 50 kg の人で最大 11.5%であった。一食当たりの摂取量が最も高かった弁当を、仮に一日に3食喫食した場合、有害性評価値に対する割合は 34.5%であった。

以上の結果から、生食用魚介を含む海鮮丼や寿司類から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

3. 健康食品からのハロゲン系難燃剤摂取量

HBCDs の健康食品試料中濃度は ND(<100) ~1299 pg/g(合計値)であった。異性体別にみると、 α -HBCD が ND(<100)~1198 pg/g(22 試料から検出)、 β -HBCD は全ての試料で ND(<100)、 γ -HBCD が 101 pg/g(1 試料から検出)であった。全体的に α 体の検出頻度、濃度がともに高かった。

デクロラン類濃度は、ND (<10) ~1229 pg/g (合計値)であった。デクロラン類のうち、Dechlorane 及び *anti*-DP の検出頻度が高かった。また、鮫肝油において Dechlorane と Dechlorane 602 が比較的高濃度で検出された。

PBDEs は 17 試料から検出された(ND(<100) ~2049 pg/g)。PBDEs の異性体の中で、DecaBDE-209 が検出頻度・濃度ともに最も高かった。

健康食品の一日摂取重量をもとに、ND となったハロゲン系難燃剤についてはゼロとして、一日当たりのハロゲン系難燃剤の摂取量を算出した。

HBCDs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.8 ng/day、中央値が 0.4 ng/day、範囲が 0 ~3.3 ng/day であった。有害性評価値(無毒性量 10.2 mg/kg/day を不確実係数 200 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する HBCDs の一日当たりの摂取量は体重 50kg の人で最大 0.0001%であった。

デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.3 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0 ~3.3 ng/day であった。デクロラン類の摂取量への寄与が最も高かった Dechlorane の参照用量(RfD, 0.0002 mg/kg/day)と比較したところ、RfD に対するデクロラン類の一日当たりの摂取量は、体重 50kg の人で最大 0.03%であった。

PBDEs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.6 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~6 ng/day であった。PBDEs について有害性評価値(DecaBDE-209 の最小毒性量 0.05 mg/kg/day を不確実係数 1000 で除した値)と比較を行ったところ、この値に対する PBDEs の一日摂取量は体重 50kg の人で最大 0.2%であった。

以上の結果から、魚油を原料とする健康食品から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられる。

D. 結論

魚介類を主菜とした弁当類については、HBCDs の一食当たりの摂取量は、平均値が 18 ng/食、中央値が 13 ng/食、範囲が 0~82 ng/食であった。デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 2 ng/食、中央値が 2 ng/食、範囲が 0~7 ng/食であった。PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 20 ng/食、中央値が 7 ng/食、範囲が 0~132 ng/食であった。

寿司・海鮮丼類については、HBCDs の一食当たりの摂取量は平均値が 34 ng/食、中央値が 22 ng/食、範囲が 2~190 ng/食であった。デクロラン類の一食当たりの摂取量は、平均値が 8 ng/食、中央値が 6 ng/食、範囲が 1~35 ng/食であった。PBDEs の一食当たりの摂取量は、平均値が 39 ng/食、中央値が 23 ng/食、範囲が 2~288 ng/食であった。

魚油を原料とする健康食品については、HBCDs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.8 ng/day、中央値が 0.4 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。デクロラン類の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.3 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~3.3 ng/day であった。PBDEs の一日当たりの摂取量は、平均値が 0.6 ng/day、中央値が 0 ng/day、範囲が 0~6 ng/day であった。

一食分試料及び魚油を原料とする健康食品

の分析を通じて、ハロゲン系難燃剤である HBCDs、デクロラン類及び PBDEs の摂取量調査を行った結果、これらの食品から摂取するハロゲン系難燃剤による人の健康リスクは低いと考えられた。

E. 研究業績

1. 論文発表

- 1) Sato T, Tobiishi K, Hori T, Tsutsumi T, Matsui T, Akiyama H: Exposure to hexabromocyclododecanes from boxed sushi, Organohalogen Compounds, 2021 (in press).
- 2) Tobiishi K, Sato T, Hori T, Tsutsumi T, Akiyama H: Exposure to polybrominated diphenyl ethers through boxed sushi, Organohalogen Compounds, 2021 (in press).

2. 学会発表

- 1) 飛石 和大, 佐藤 環, 堀 就英, 堤 智昭, 穂山 浩: 食品中のハロゲン系難燃剤の一斉分析法の検討, 第 29 回環境化学討論会 (2021.6)
- 2) Sato T, Tobiishi K, Hori T, Tsutsumi T, Matsui T, Akiyama H: Exposure to hexabromocyclododecanes from boxed sushi, 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)
- 3) Tobiishi K, Sato T, Hori T, Tsutsumi T, Akiyama H: Exposure to polybrominated diphenyl ethers through boxed sushi, 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)
- 4) 佐藤 環, 飛石 和大, 堀 就英, 松井利郎, 堤 智昭, 穂山 浩: 市販の調理済み食品 (寿司弁当類)からの塩素系難燃剤デクロラン類の摂取量調査, 第 117 回食品衛生学

Ⅱ. 分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び
汚染実態の把握に関する研究

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討

研究分担者 堤 智昭

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(1) 食品の塩素化ダイオキシン類、PCB、難燃剤等の摂取量推定及び汚染実態の把握に
関する研究

(1-6) 自動前処理装置を用いた食品中のダイオキシン類分析の検討

研究分担者 堤 智昭 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

食品中のダイオキシン類分析の迅速化・省力化を目的として、自動前処理装置の魚、牛肉、及び鶏卵への適用性を検討した。これらの試料のアルカリ分解抽出液を硫酸処理し、自動前処理装置により精製した。魚試料では一部のダイオキシン類異性体に夾雑物の影響が認められたため、自動前処理装置による精製を2回行った。自動前処理装置の各異性体濃度の平均値(各 $n = 5$)は、従来法(オープンカラム精製)に対して、スズキで90～107%、ボラで97～111%、牛肉で90～112%、鶏卵で88～108%であり良く一致していた。種々の魚、牛肉、及び鶏卵を用いて自動前処理装置と従来法における異性体濃度の比較(各 $n = 1$)を行った。自動前処理装置の異性体濃度は、殆どの異性体について従来法の±20%以内となった。また、これらの試料の毒性当量濃度についても比較した結果、自動前処理装置の各試料の毒性当量濃度は従来法に対して91～105%であった。次に、ヒラメ、牛肉、及び鶏卵を用いてダイオキシン類の添加回収試験を実施した結果、各異性体における真度はヒラメで90～106%、牛肉で88～104%、鶏卵で90～105%、併行精度はヒラメで0.9～5.7%、牛肉で1.1～7.2%、鶏卵で0.6～5.2%と良好であった。さらに、認証標準試料(キングサーモン)及び標準試料(鶏卵)を分析した結果、検出された異性体は全て認証値又は参照値の許容範囲内であった。以上の結果から、自動前処理装置は魚、牛肉及び鶏卵のダイオキシン類分析の迅速化・省力化に有効であると考えられた。

A. 研究目的

トータルダイエツト調査によるダイオキシン類の摂取量推定結果では、ダイオキシン類摂取量の約99%が10群(魚介類)及び11群(肉類・卵類)に由来することが明らかになっている。そのため、これらの食品中のダイオキシン類濃度を把握することは、リスク評価の観点から重要である。魚介類、肉類・卵類等の動物性食品を対象としたダイオキシン類分析では、試料由来の種々の夾雑物を分解、除去するため、アルカリ分

解・溶媒抽出後にオープンカラムクロマトグラフィーによる精製が一般に行われる。しかし、種々のカラム充填剤を使用して精製することから精製工程は多段階にわたり、かつ手作業により行われることから、ダイオキシン類分析に時間と労力を要することが課題となっている。また、カラムサイズが比較的大きいことから、使用する溶媒量が多く、環境や実験従事者へ与える負担も大きい。

近年開発された自動前処理装置(GO-EHT、

三浦工業株式会社)は、専用の精製カラムを用いて試料溶液を自動で精製する。従来法と比べると大幅な所要時間の短縮が可能であり、使用する溶媒量も従来法の1/10程度に削減できる。そこで本研究では、食品中のダイオキシン類分析の迅速化・省力化を目的として、本自動前処理装置を使用したダイオキシン類分析法について検討した。

B. 研究方法

1. 試料

魚、牛肉、鶏卵は関東地方の小売店、及びインターネットを介して購入した。可食部をホモジナイザーで均一化し分析に供した。スズキとボラについては、凍結乾燥したものを使用した。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品) を購入した。標準試料として EDF-5491 (鶏卵の凍結乾燥品) を購入した。

2. 分析機器

ホモジナイザー: レッチェ社製 GM200

自動前処理装置: (GO-EHT、三浦工業株式会社)

高分解能 GC/MS: 7890B (Agilent Technologies) / MStation JMS-800D UltraFOCUS 日本電子(株)社製

3. 分析方法

3.1 アルカリ分解・溶媒抽出

均一化した試料 40 g (凍結乾燥品の場合は湿重量 40g 相当) をビーカーに量りとり、クリーンアップスパイク (^{13}C 標識した PCDD/PCDFs 各 40 pg (OCDD/OCDF は 80 pg)、ノンオルト PCBs 各 100 pg、モノオルト PCBs 各 2.5 ng) を加えた後、2 mol/L 水酸化カリウム水溶液を 200 mL 加え室温で約 16 時間放置した。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 150 mL、ヘキサン 100 mL を加え 10 分間振とう抽出した。静置後、ヘキサン層を分取し、水層にヘキサン 70 mL を加え同様の操作を 2 回行った。ヘキサ

ン層を合わせ、2%塩化ナトリウム溶液 150 mL 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。得られたヘキサン層を抽出液とした。

3.2 オープンカラムによる精製(従来法)

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 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を留去し約 2 mL のヘキサンに溶解した。多層シリカゲルをヘキサン 200 mL で洗浄した後、試験溶液を注入し、ヘキサン 200 mL で溶出した。溶出液は溶媒を留去し、約 2 mL のヘキサンに溶解した。ヘキサンで湿式充填したアルミナカラムに試験溶液を注入し、ヘキサン 150 mL で洗浄後、2% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサン 200 mL 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 200 mL 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 500 μL (^{13}C 標識体 2.5 ng) を添加し高分解能 GC/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サカラムに注入し、10 分程度放置した。25% (v/v) ジクロロメタン含有ヘキサン 80 mL でカラムを洗浄後、カラムを反転させ、トルエン 80 mL 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 (PCDD/PCDFs 用 ^{13}C 標識体 40 pg、ノンオルト PCB 用 ^{13}C 標識体 100 pg) を添加し高分解能 GC/MS に供した。

3.3 自動前処理装置(GO-EHT)による精製

3.3.1 魚試料

ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を約 25 mL 加え、緩やかに振とうし、静置後、硫酸層を除去した。同様の操作を 3 回繰り返した。その後、ヘキサン層をヘキサン洗浄水 10 mL で 2 回

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を留去し 1 mL 程度に濃縮した後、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。精製カラムは上から順に、硝酸銀シリカゲルカラム、硫酸シリカゲルカラム、炭素系カラム、及びアルミナカラムを連結させた。ヘキサン 90 mL をカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。アルミナカラムからトルエン約 1.0 mL でモノオルト PCBs 分画を溶出した。炭素系カラムからトルエン約 1.2 mL 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、シリンジスパイク 500 μL (¹³C 標識体 2.5 ng) を添加し高分解能 GC/MS に供した。PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画については再度、自動前処理装置による精製を行った。当該分画にデカン 200 μL をキーパーとして添加した後、溶媒を留去した。少量のヘキサンを添加し、溶媒を留去する操作を 3 回繰り返した後、ヘキサン 1-2 mL を加え、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。ヘキサン 90 mL をカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。炭素系カラムからトルエン約 1.2 mL で PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画を溶出した。溶媒を留去後、シリンジスパイク 20 μL (PCDD/PCDFs 用 ¹³C 標識体 40 pg、ノンオルト PCB 用 ¹³C 標識体 100 pg) を添加し高分解能 GC/MS に供した。

3.3.2 牛肉及び卵試料

ヘキサン層の入った分液漏斗に濃硫酸を約 25 mL 加え、緩やかに振とうし、1 晩放置した。卵では、翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸(25 mL 程度)を加え緩やかに振とうし、1 時間程度静置後、硫酸層を除去した。この操作を 2 回繰り返した。牛肉では、翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸(25 mL 程度)を加え緩やかに振とうし、更に 1 晩放置した。翌日、硫酸層を除去し、再度、濃硫酸(25 mL 程度)を加え緩やかに振とうし、1 時間程度静置後、硫酸層を除去した。この操作を再度繰り返した。その後、ヘキサン層をヘ

キサン洗浄水 10 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を留去し 1 mL 程度に濃縮した後、自動前処理装置に装着した精製カラム(標準タイプ 20 φ)に負荷した。精製カラムは上から順に、硝酸銀シリカゲルカラム、硫酸シリカゲルカラム、炭素系カラム、及びアルミナカラムを連結させた。ヘキサン 90 mL をカラムに通液後、逆方向からトルエンを送液した。アルミナカラムからトルエン約 1.0 mL でモノオルト PCBs 分画を溶出した。炭素系カラムからトルエン約 1.2 mL 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、シリンジスパイク 500 μL (¹³C 標識体 2.5 ng) を添加し高分解能 GC/MS に供した。PCDD/PCDFs 及びノンオルト PCBs 分画は溶媒を留去後、シリンジスパイク 20 μL (PCDD/PCDFs 用 ¹³C 標識体 40 pg、ノンオルト PCB 用 ¹³C 標識体 100 pg) を添加し高分解能 GC/MS に供した。

3.4 高分解能 GC/MS 測定

「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。

C. 研究結果及び考察

1. 自動前処理装置におけるノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画の精製回数の検討

自動前処理装置を用いて魚試料を分析した結果、一部のダイオキシン類異性体に夾雑物の影響が認められた。スズキとボラの両方において、自動前処理装置による 1 回精製では対象となる 1,2,3,7,8-PeCDF のピークに夾雑物のピークが重なったが、2 回精製することで夾雑物のピークの重なりは認められなくなった。また、1,2,3,4,7,8-HxCDF の分析値についても、自動前処理装置による 1 回精製では従来法と比較すると 2 倍前後の高値が得られたが、2 回精製することで従来法の分析値に近い値となった。以上の結果から、魚試料についてはノンオルト PCBs

及びPCDD/PCDFs分画を自動前処理装置により2回精製すれば、夾雑物の影響を受けることなくダイオキシン類分析が可能であると考えられた。一方、肉類と卵類の内、夾雑物を多く含むと考えられた鶏卵を用いて自動前処理装置の精製回数を検討した結果、上記のような影響は認められず、肉類及び卵類については、ノンオルトPCBs及びPCDD/PCDFs分画の精製回数は1回が適切であると判断した。

2) 自動前処理装置と従来法のダイオキシン類異性体濃度の比較

自動前処理装置と従来法によりスズキ、ボラ、牛肉、及び鶏卵(各 $n = 5$)を分析し、ダイオキシン類の各異性体濃度を比較した。自動前処理装置の各異性体濃度の平均値は、従来法に対してスズキで90~107%、ボラで97~111%、牛肉で90~112%、鶏卵で88~108%であり良く一致していた。また、RSDもスズキで12%以内、ブリで12%以内、牛肉で16%以内、鶏卵で9%以内であり、従来法(スズキで9.3%以内、ボラで16%以内、牛肉で23%以内、鶏卵で12%以内)と比較して顕著に大きな値となることはなかった。

自動前処理装置のクリーンアップスパイク(CS)の回収率は、スズキで43~100%、ボラで43~93%あり、牛肉で46~113%、鶏卵で41~112%あり、ガイドラインの許容範囲(40~120%)に収まった。従来法のCSの回収率(スズキで59~113%、ボラで52~103%、牛肉で45~100%、鶏卵で54~119%)と比較すると、自動前処理装置のCSの回収率は全体的にやや低値となった。

自動前処理装置と従来法のSIMクロマトグラムを比較すると、牛肉については、自動前処理装置と従来法のSIMクロマトグラムには大きな違いは認められなかった。一方で、スズキ、ボラ、及び鶏卵の自動前処理装置のPCDFsのSIMクロマトグラムには、従来法では認められない夾雑物のピークが多数認められた。PCDFsを含む分画については、従来法と比較すると夾雑物の含有が多いと考えられた。

また、夾雑物の含有量は食品の種類や生育環境などに影響をうけるものと考えられた。今回観察された夾雑物のピークはダイオキシン類の定量に影響することはなかったものの、汚染の著しい地域で育った魚や、鶏の飼育環境によっては夾雑物が多くなると考えられるため、夾雑物の影響については引き続き注意が必要であると考えられる。また、これらの夾雑物については明らかではないが、ポリ塩素化ジフェニルエーテルがPCDFsのSIMクロマトグラム上で妨害となることが報告されている。ポリ塩素化ジフェニルエーテルは環境試料中に広く存在することから、今回認められた夾雑物ピークの原因として有力である。

3) 自動前処理装置の適用性の検証

自動前処理装置の適用性を検証するため、種々の魚5試料、牛肉3試料、及び鶏卵2試料(各 $n = 1$)を分析し、従来法のダイオキシン類の異性体濃度と比較した。自動前処理装置の異性体濃度は、従来法に対して±20%以内となる場合が殆どであり、概してよく一致していた。CSの回収率は全ての試料でガイドラインの許容範囲(40~120%)に収まったものの、自動前処理装置のCS回収率は従来法と比較すると全体的に低く、一部の試料では許容範囲の下限值付近となるため注意を要した。

ダイオキシン類全体のリスク評価やリスク管理のためには、毒性当量濃度が用いられる。自動前処理装置と従来法により分析した試料の毒性当量濃度を比較した。自動前処理装置の各試料の毒性当量濃度は、従来法に対して91~105%であり、非常に良く一致していた。

4) ダイオキシン類の添加回収試験

自動前処理装置を用いたDNXsの分析性能(真度、及び併行精度)を添加回収試験により評価した。ヒラメ、牛肉、及び鶏卵に既知濃度(0.1~200 pg/g)の各異性体を添加し、5併行で分析した際の真度及び併行精度を評価した。ヒラメ

における真度は 90～106%、併行精度は 5.7%以下、牛肉における真度は 88～104%、併行精度は 7.2%以下、鶏卵における真度は 90～105%、併行精度は 5.2%以下であり、分析対象となる全ての異性体について良好な結果であった。

5) 認証標準試料及び標準試料の分析

ダイオキシン類濃度が付与されている認証標準試料(WMF-01)及び標準試料(EDF-5491、鶏卵の凍結乾燥品)を自動前処理装置で分析した。検出された異性体は全て認証値又は参照値の許容範囲内(付与値 \pm 2SD)であった。これらの結果から、自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析により得られた分析結果の信頼性が確認できた。

D. 結論

自動前処理装置の魚、牛肉及び鶏卵へのDNXs分析の適用性を検討した。魚試料では、夾雑物の影響のため、ノンオルト PCBs 及び PCDD/PCDFs 分画を自動前処理装置により2回精製する必要があったが、牛肉及び鶏卵については1回精製で分析上の問題は無かった。魚、牛肉、及び鶏卵を用いた従来法との比較試験、添加回収試験、及び認証標準試料(あるいは標準試料)の分析から、自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析の信頼性は高いと考えられた。自動前処理装置を用いた精製は、所要

時間が4時間以下で、溶媒使用量も少量であり、従来法と比較すると迅速かつ必要な溶媒量は格段に少ないことから、魚、牛肉及び鶏卵のダイオキシン類分析の迅速化・省力化に有用であると考えられる。

E. 研究業績

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Tsutsumi T, Adachi R, Imamura M, Takatsuki S, Akiyama H: Determination of dioxin concentrations in fish by gas chromatography tandem mass spectrometry. 9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2019.11)
 - 2) 堤 智昭、足立利華、川嶋文人、山本一樹、上田祐子、岡本悠佑、高附 巧、穠山浩:自動前処理装置を用いた魚中のダイオキシン類分析の検討, 第 29 回環境化学討論会 (2021.6).
 - 3) Tsutsumi T, Adachi R, Kawashima A, Yamamoto K, Ueda Y, Okamoto Y, Takatsuki S, Akiyama H: Determination of dioxins in fish samples using an automatic sample preparation system. 41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11)

Ⅱ. 分担研究報告書

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

研究分担者 鈴木 美成

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(2) 食品の有害元素の摂取量推定に関する研究

研究分担者 鈴木美成 国立医薬品食品衛生研究所食品部

研究要旨

本研究では、2019～2021年に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ツト(TD)試料の分析を通じ、ヒ素[総ヒ素および無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化学種]、カドミウム、水銀[総水銀及びメチル水銀(Me-Hg)]、鉛を含む41元素および5化学種の全国・全年齢層における平均曝露量(推定1日曝露量)を推定した。健康リスクの高いAs, iAs, Cd, Hg, Pbの曝露量評価においては、ベイズ法を併用した二次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)による確率論的曝露量評価についても検討を試みた。また、年代別の曝露量推定も行った。さらに、新規に検討する化学物質として金属ナノ粒子である銀ナノ粒子(Ag-NP)の曝露量推定も行った。

各元素類の推定1日曝露量は3年間の平均値として、B: 1.60 mg/person/day, Al: 2.16 mg/person/day, V: 30.5 µg/person/day, Cr: 53.3 µg/person/day, Mn: 4.22 mg/person/day, Co: 10.3 µg/person/day, Ni: 172 µg/person/day, As: 291 µg/person/day, iAs: 18.7 µg/person/day, Se: 114 µg/person/day, Mo: 215 µg/person/day, Cd: 17.2 µg/person/day, Sn: 296 µg/person/day, Sb: 1.28 µg/person/day, Ba: 436 µg/person/day, Hg: 6.64 µg/person/day, Me-Hg: 5.21 µg/person/day, Pb: 9.59 µg/person/day, U: 1.41 µg/person/dayであった。耐用摂取量等のHealth Based Guideline Value (HBGV)が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定1日曝露量とHBGVの比(ハザード比、HQ)を求めた。その結果、HQはiAsの1.13を筆頭に、Ni, Moが0.70-0.87、Se, Cd, Ba, Me-Hgが0.31-0.52となった。Pbの曝露マージンは2.9-8.8であり、不確かさである1よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。

不検出値の存在等による分布パラメーター自体の推定の不確かさを加味した確率論的曝露評価を行うため、ベイズ推定を併用した二次元モンテカルロシミュレーション(2D-MCS)を行った。2D-MCSは一次元MCSと比較すると、5%タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCSを用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。

年代別の曝露量 iAs に関しては、19歳以下のグループがEPAのRfDを超過していたことから、iAs濃度の高い食品の喫食(玄米やヒジキ)頻度を下げるような提言が必要だと考えられた。

これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd, Hg, Pbは減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、Asについては近年上昇傾向に転じていたが、iAsについて

はほぼ一定の値を示していた。iAsはハザード比が1.13と高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。

ナノ粒子として、Ag-NP の曝露量評価を行ったところ、1.8 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。この値は、Hadrup と Lam (2014) が導出した TDI の 1.3%であり、健康リスクは小さいと推定された。

A. 研究目的

有害物質の曝露量推定は、ヒトの健康リスク管理のための基礎データである。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、及び行政施策の効果検証するための重要な科学的根拠となる。

これまでの研究班においては、健康リスクの大きさや懸念の蓋然性を指標に、曝露量評価の対象となる有害物質が選定されてきた。一方で、最近の研究動向としては、ノンターゲット分析(元素分析の研究分野においてメタロミクスといったオミクス研究)に代表される網羅的分析が発展してきている。機器分析の発展に伴いより低濃度の物質を測定することが容易になってきたこと、様々な物質が産業利用されるようになったことが、網羅的分析の必要性が高まってきた背景にある。誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)法は、高いイオン化効率・広いダイナミックレンジ・多元素分析の適用性といった理由から、様々な試料中で30元素以上の網羅的分析の結果が報告されている。そこで本研究では、有害物質としてヒ素[総ヒ素(As)並びに無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化合物]、カドミウム(Cd)、水銀[総水銀(Hg)およびメチル水銀(Me-Hg)]、鉛(Pb)だけでなく、ICP-MSの特性を活かした網羅的分析を行った。2019~2021年に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ツト(TD)試料の分析を通じ、ヒ素[総ヒ素および無機ヒ素(iAs)を含むヒ素化学種]、カドミウム、水銀[総水銀及びメチル水銀(Me-Hg)]、鉛を含む33元素および5化学種の全国・全年齢層における平均曝露量(推定1日曝露量)を推定した。

B. 研究方法

1. 試料

日本人の日常的な食事(日常食)からの各元素類曝露量を推定するため、日常食のモデルとなるTD試料をMB方式により調製した。

2014年から2016年に行われた国民健康・栄養調査のデータを解析し、該当地域における1日当たりの消費量の平均値を算出した。

TD試料の調製は、全国10地域の地方衛生研究所等で2021年5月から10月までの間に調製された。小売店から食品を購入し、該当地域における1日当たりの消費量に従って秤量し、茹でる、焼く等の一般的な調理を行ってから、混合・均質化することで試料を調製した。分析に必要な均質性を確保する目的から、調製時に試料に加水される場合があるが、その量は、元素濃度を算出する過程において考慮した。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、海草類
 - 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
- 14群の喫食量は250 g/dayとした。

2. 分析機器

元素分析には ICP-MS (iCAPQ, サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)を用いた。ICP-MS 分析の前処理に使用するマイクロ波分解装置は、ETHOS-One 及び ETHOS-TC (ともにマイルストーンゼネラル社製)を用いた。ヒ素および水銀の化学形態別分析には、HPLC (Prominence, 島津製作所社製)と ICP-MS (iCAPRQ, サーモフィッシャーサイエンティフィック社製)を接続したハイフネーションシステムを採用した。T-Hg の分析には総水銀計 (MA-3000, 日本インスツルメンツ社) を用いた。Me-Hg の分析には、HPLC-ICP-MS の他に 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) も用いた。

3. 分析方法

多元素分析は、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、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。

ヒ素の化学種分析は、0.3 mol/L 硝酸で抽出後、HPLC-ICP-MS 法で分析を行った。

総水銀 (Hg) は総水銀計を用いて分析を行った。また、メチル水銀は、トルエン抽出後 GC-MS/MS あるいは 10% TMAH 溶液で抽出後 HPLC-ICP-MS による分析を行った。

銀ナノ粒子 (Ag-NP) は、酵素溶液による処理を行った後、得られた上澄みを限外濾過することによってナノ粒子画分を得た。この画分を適宜希釈して、sp-ICP-MS 分析を行った。

4. ベイズ推定と二次元モンテカルロシミュレーションによる確率論的曝露量評価

不検出例を含むデータの場合には、不検出例に確率密度関数 $f(Y_i|\theta)$ に代わって下限値 (L) - 上限値 (U) 間の累積確率関数 $F(L_j, U_j|\theta)$ を用いることで、以下のように尤度を算出できる。

$$L(Y|\theta) = \prod_{i=1}^{N_{\text{obs}}} f(Y_i|\theta) \times \prod_{j=1}^{N_{\text{cen}}} F(L_j, U_j|\theta)$$

ここで、 N_{obs} は定量できたサンプルサイズを、 N_{cen} は定量下限値未満のサンプルサイズを示す。

喫食量に関するベイズ推定においては、サンプルサイズが十分なため、無情報事前分布として $(-\infty, \infty)$ の一様分布を用いた。食品中元素濃度のベイズ推定においては、形状パラメーターの事前分布には、以下の確率密度関数であらわされるコーシー分布を用いた。

$$f(Y|y_0, \gamma) = \frac{1}{\pi} \frac{\gamma}{(Y - y_0)^2 + \gamma^2}$$

対数正規分布を仮定した場合には $(y_0, \gamma) = (3, 1)$ を使い、ガンマ分布及びワイブル分布には $(y_0, \gamma) = (1, 1)$ をコーシー分布のパラメーターに用いた。

パラメーターから変換した理論平均値の事前分布には、不検出例に定量下限値の半値を代入して求めた平均値 $\hat{\mu}^{\text{RL}/2}$ を用いて、 $N(\hat{\mu}^{\text{RL}/2}, \hat{\mu}^{\text{RL}/2})$ の正規分布を採用した。

2D-MCS は次のように行った。ベイズ推定により 2000 個の事後予測サンプル得た後、得られた事後予測サンプル毎に 50 個の乱数を生成することで、計 10 万個の乱数を得た。

5. 年代別の曝露量評価

国民健康栄養調査のデータを解析し、年代別 (A: 1~5, B: 6~11, C: 12~19, D: 20~59, E: ≥60 歳) の体重当たり喫食量の平均値を算出した。各食品群について、食品小分類の構成に顕著な差が認めなければ、現在の TD 試料は全年代に共通の食品小分類組成に基づき調製されたとみなせる。そこで、各食品群について、年代間に食品小分類の組成に差異があるかどうか、 χ^2 検定を用いて検討した。多重検定による第一種の過誤の増大を調整するために、 $0.05/13=0.0038$ を有意水準とした。

6. 有害元素曝露量の経年変動

有害元素の曝露量について、経年変動を調査するため、2018年以前の調査結果を厚生労働科学研究費補助事業の研究報告書より引用した。2013年以前の調査ではNDとなったデータに0と1/2LOQ（あるいは1/2LOD）を代入した平均値が報告されていた。一方で、2013-2018年の報告ではNDとなったデータには0を代入した値のみが報告されている。そのため、経年変動の解析においては、ND=0を代入した値を用いた。ここでは、トレンドに関して変化点も踏まえて解析するために、prophet (ver. 1.0) パッケージを用いた解析を行った。なお、曝露量は正の実数であると考えられるため、対数変換した値を解析に用いた。

7. 金属ナノ粒子の曝露量評価

2020年に調製した東京と大阪のTD試料を用いてAg-NPの曝露量評価を行った。その際には、粒子質量濃度および粒子数濃度の評価を行うとともに、粒径についても評価した。

C. 研究結果及び考察

1. 各元素類の全年齢層平均曝露量の推定

各元素類の推定1日曝露量は3年間の平均値として以下の通りとなった。ここでは、NDにLOQの半値を代入した値を示す。

B: 1.60 mg/person/day, Al: 2.16 mg/person/day, Ti: 246 µg/person/day, V: 30.5 µg/person/day, Cr: 53.3 µg/person/day, Mn: 4.22 mg/person/day, Fe: 9.93 mg/person/day, Co: 10.3 µg/person/day, Ni: 172 µg/person/day, Cu: 1.28 mg/person/day, Zn: 11.5 mg/person/day, Ge: 1.40 µg/person/day, As: 291 µg/person/day, iAs: 18.7 µg/person/day, MMA: 1.17 µg/person/day, DMA: 7.33 µg/person/day, AsB: 83.7 µg/person/day, Se: 114 µg/person/day, Rb: 2.28 mg/person/day, Sr: 1.97 mg/person/day, Mo: 215

µg/person/day, Cd: 17.2 µg/person/day, Sn: 296 µg/person/day, Sb: 1.28 µg/person/day, Cs: 8.27 µg/person/day, Ba: 436 µg/person/day, REEs: 7.04 µg/person/day, W: 3.95 µg/person/day, Hg: 6.64 µg/person/day, Me-Hg: 5.21 µg/person/day, Pb: 9.59 µg/person/day, U: 1.41 µg/person/day。

耐用摂取量等の Health Based Guideline Value (HBGV) が設定されている元素類については、必要に応じて一日当たりの値に換算した後、推定1日曝露量とHBGVの比（ハザード比、HQ）を求めた。以下にその結果を示す。B: 0.15~0.30, Al: 0.13~0.27, Ni: 0.87, iAs: 1.13, Se: 0.42~0.52, Mo: 0.78, Cd: 0.31~0.37, Sb: 0.058, Ba: 0.40, Hg: 0.21, MeHg: 0.31~0.41, U: 0.007~0.03。

一方で、HBGVとしてBMDLが導出されているiAsとPbに関しては曝露マージン(MOE)を算出した。その結果、iAsのMOEは8.8、PbのMOEは2.9~8.8の範囲であった。iAsのBMDLの不確かさ(UFs)として、個人差(10)と曝露量推定の不確かさ(4)から40とすると、iAsのMOEはUFsである40よりも小さいため、健康リスクが懸念された。一方で、Pbに関しては、UFの設定に関する記載はないが、UF=1としても健康リスクへの影響は小さいとされるため、UF=1をもちいた。PbのMOEはUFsである1よりも大きいことから、健康リスクは小さいと考えられた。

2. 確率論的曝露量評価

2D-MCSを用いて推定した曝露量の5, 25, 50, 75, 95パーセンタイル値は、それぞれAs(1.05, 2.60, 4.66, 7.77, 15.0 µg/kg/day)、iAs(0.129, 0.238, 0.346, 0.495, 0.810 µg/kg/day)、Cd(0.158, 0.242, 0.320, 0.422, 0.641 µg/kg/day)、Hg(0.009, 0.032, 0.087, 0.175, 0.377 µg/kg/day)、Pb(0.051, 0.087, 0.128, 0.197, 0.447 µg/kg/day)であった。

2D-MCSを用いることによる利点があるかどうかを検討するため、1D-MCSとの比較を行った。

その際には、不検出値に 1/2LOQ を代入して、幾何平均値と幾何標準偏差を求め、対数正規分布を仮定する方法 [1D-MSC (SMB)]と、ベイズ推定の事後平均値を用いる方法 [1D-MCS (BE)] の両方について検討した。比較を行ったいずれの元素においても、2D-MCS を用いると 90%区間を広く推定する結果となった。また、1D-MCS と比較すると、5%タイル値にはそれほど大きな差が認められないのに対して、95%タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。

3. 年代別の曝露量評価

χ^2 検定の結果、9 群 ($p = 2.2 \times 10^{-16}$) と 12 群 ($p = 3.8 \times 10^{-6}$) で食品小分類の組成に年代間で有意な差が認められた。他の食品群では食品分類の構成に有意な差異はないと判断できた。

これらの結果を基に、2019-2021 年に行った調査の結果を用いて年代別の iAs, Cd, MeHg, Pb の曝露量を推定した。iAs, Cd, および Pb については、9 群と 12 群由来の曝露量を除いた推定も行った。食品小分類の構成に年代間の差異が認められた 9 群と 12 群に関しては、データを除くことによる影響は小さかった。

iAs に関しては、19 歳以下のグループでは平均曝露量が EPA の RfD である $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}\text{-bw}/\text{day}$ を超過していた。また、20 歳以上のグループでも平均曝露量は RfD と同程度であった。年齢が低いグループが EPA の RfD を超過していたことから、iAs 濃度の高い食品（玄米やヒジキ）の喫食頻度を下げるような提言が必要だと考えられた。

Cd は 5 歳以下のグループにおいて一部の地域で食品安全委員会の TWI ($7.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) および JECFA の PTMI ($25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{month}$) を超過する事例が認められた。しかしながら、平均曝露量はいずれの年代においても HBGV を下回っていた。

MeHg は iAs や Cd と比較すると、年代間の差異が小さかった。また、20-59 歳にくらべて 60 歳以上における MeHg の曝露量が大きかった。60 歳以上の 10 群の体重当たり喫食量は、20-59 歳の約 1.5 倍ほどであることや、魚介類の喫食量が近年減少傾向にあることが、このような傾向に反映したものと考えられた。

Pb は一部の地域で EFSA の BMDL ($0.50\text{-}1.50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) を超過していたが、中央値および幾何平均値はいずれの年代でも下回っていた。

4. 有害元素曝露量の経年変動

As の推定 1 日曝露量は、調査開始以降減少傾向にあったが、2007 年以降増加傾向に転じていた。一方で毒性の高い iAs については、2014 年からのデータしか無く中長期での変動傾向を判断するのは難しいが、2014 年度以降における変動をふまえてその傾向を判断すると、ほぼ一定の濃度で推移しているといえた。

Cd は 1977 年の調査開始以来曝露量は減少してきており、2013 年以降は曝露量のバラツキが小さくなってきた。1977 年の曝露量と比較すると半分以下まで減少していた。

Hg の推定 1 日曝露量は 1977-1978 年を除くと $5\sim 12 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ の間を推移していたが、時系列解析の結果、少しずつ減少している傾向にあることが示された。2021 年における Hg の推定 1 日曝露量は 1977 年の半分以下であった。

Pb の推定 1 日曝露量は 1977 年の調査以降継続して減少傾向にあった。Pb の推定 1 日曝露量における 1977-1982 年における急激な減少には 1975 年の有鉛ガソリンの使用禁止が寄与しており、1996 年以降の緩やかな減少は焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理施設からの環境への排出量が減少したことが要因であると考えられた。これらの要因により、2021 年の推定 1 日曝露量は 1977 年の 10%以下まで減少していた。

5. 金属ナノ粒子の曝露量評価

2020 年に調製された東京および大阪の TD 試

料 14 食品群について Ag-NP 分析を行ったところ、全ての食品群から Ag-NP が検出された。

食事を介した Total Ag および Ag-NP の曝露は、1.91 ~ 4.87 および 1.78 ~ 1.79 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。また、粒子数としては $1.4 \times 10^{10} \sim 1.5 \times 10^{10}$ $\#/\text{person}/\text{day}$ と推察された。Hadrup と Lam (2014, DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.11.002) は、Ag-NP の TDI を $2.5 \mu\text{g}/\text{kg-bw}/\text{day}$ と導出した。この値と比較すると、Ag-NP の HQ は 1.3% と推定された。現在得られたデータから判断すると、健康リスクは小さいと推定された。

D. 結論

全国 10 地域より MB 方式により TD 試料を調製し、食品を介した有害元素の曝露量評価を行った。HBGV と比較したところ、HQ が最も高かったのは iAs (1.13) であった。次いで、Ni (0.87)、Mo (0.78)、MeHg (0.31-0.41)、Cd (0.31-0.37) と高い値を示した。一方で、Pb の MOE (2.9-8.8) は不確実係数積 (1) よりも大きく健康リスクは小さいと考えられた。

これまでの調査と比較し経年変動を解析したところ、Cd, Hg, Pb は減少傾向にあり、これまでの政策との関連が示唆された。一方で、As については近年上昇傾向に転じていたが、iAs についてはほぼ一定の値を示していた。iAs は対 HBGV 比も高いことから、継続調査の必要性が改めて示された。

ベイズ法を併用した 2D-MCS による確率論的曝露量評価について検討を試みた。1D-MCS と比較すると、2D-MCS は 95% タイル値が大きな推定結果となる傾向があった。この結果は、2D-MCS を用いることで、より安全側に立った曝露量分布の推定結果を得られる可能性を示すものと考えられた。MB 方式の TD 試料においても 2D-MCS を用いた確率論的曝露量の推定は有用であると考えられた。

年代別の曝露量を推定したところ、評価を行ったいずれの金属においても 1-5 歳の曝露量が

最も高い結果となった。とくに、iAs は EPA の RfD を超過していたことから、iAs の曝露量を低減させるための取組が必要であると考えられた。

ナノ粒子として、Ag-NP の曝露量評価を行ったところ、 $1.8 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ と推定された。この値は、Hadrup と Lam (2014) が導出した TDI の 1.3% であり、健康リスクは小さいと推定された。

E. 研究業績

1. 論文発表

- 1) Suzuki, Y, Tanaka, N, Akiyama, H: Attempt of Bayesian Estimation from Left-censored Data Using the Markov Chain Monte Carlo Method: Exploring Cr(VI) Concentrations in Mineral Water Products. Food Safety 2020; 8:67-89.
- 2) Suzuki, Y, Kondo, M, Harimoto, M, Kitayama, I, Akiyama, H: Dietary exposure to arsenic species in Japan in 2019 using a total diet study based on composite sample with market basket approach at the national level. J Food Compost Anal 2022; 104384.

2. 学会発表

- 1) 鈴木美成, 穂山浩, 未検出例を含むデータをどのように扱うのが適切か? -ミネラルウォーター中 Cr(VI) を例として-, 全国衛生科学技術協議会年会 (2019.12)
- 2) 鈴木美成, 近藤 翠, 谷 泉美, 穂山浩, トータルダイエツトスタディーを用いた有害元素・重金属の摂取量評価-2019 年の調査結果-, 第 57 回 全国衛生科学技術協議会年会 (2020.11)
- 3) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穂山浩, トータルダイエツトスタディーによる食品を介したヒ素化学種の曝露量評価, 第 29 回環境化学討論会 (2021.6)
- 4) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穂山浩, 堤智昭, 二次元モンテカルロシミュレーショ

ンによる食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエツト試料への適用の試み, 日本食品衛生学会第 117 回学術講演会 (2021.10)

Ⅱ. 分担研究報告書

(3) 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

研究分担者 井之上 浩一

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(3) 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

研究分担者 井之上 浩一 立命館大学薬学部

研究要旨

LC-MS/MS法を用いて、有機フッ素化合物（PFCs）の網羅的な解析法の開発と食品経由のばく露実態解明を検討した。分析法に関してはエレクトロスプレーイオン化法によるNegativeモードを採用し、分析対象をR-COOH（9種類）、R-SO₃H（8種類）、その他（ADONA, Gen-X, F-53B）、内標準物質（6種類）の26種類とした。国際的な情報収集として、「ワクチン免疫応答とPFCsの関連性」、「飲料水の調査結果」、「食品の調査結果」をまとめた。前処理の検討時、実験前処理での汚染状況を調査した結果、PFNA, PFHxA, PFOAなどの微量のバックグラウンドも観察された。そのため、実験に使用する水の活性炭処理や装置内バックグラウンドをディレーカラムで低減させ、前処理での汚染除去を試みた。そのうえで、今回は、飲料に伴う食品の調査を目的として、添加回収実験を行った結果、良好な回収率や再現性を得ることができた。本分析法を用いて、飲料水や市販飲料などを調査した結果、殆どの試料で5 ng/L以下となった。Oasis WAXの固相抽出カラムを用いた前処理として試料5 gを使用した時の定量範囲を0.1 ng/g~10 ng/gとし、トータルダイエット調査に向けた分析法の構築を試みた。トータルダイエット調査の試料は、令和3年度に作製した東京都と大阪府の試料とした。その結果、各食品群によって検出されたPFCsが異なることも分かり、今後さらなる調査が求められる。

研究協力者

五十嵐 由樹 立命館大学大学院薬学研究科
薬科学専攻修士課程
布目 真梨 立命館大学薬学部助教

A. 研究目的

これまで、有機フッ素化合物（Perfluorocompounds: PFCs）に関する調査研究において、本報告書で国内外の食品ばく露を含めた現状を議論してきた。そのような中、厚生労働省水質基準逐次改正検討会が開催され、ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）及びペルフルオロオクタン酸（PFOA）の水質基準等の体系の要検討項

目と位置づけ、暫定目標値を PFOS 及び PFOA の量の和を 0.00005 mg/L (50 ng/L) とすることが議論された。その一方で、具体的な国際的かつ国内の法的処置も進んでおり、現在では、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs 条約）において、第 14 回会合（POPRC14）では、PFOA とその塩及び PFOA 関連物質について、条約上の廃絶対象物質（製造・使用・輸出入を禁止する措置を取るべき物質：附属書 A）への追加が決定され、国内でも今後条約の義務を担保するための各種措置がとられた。そのうえ、ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及び PFHxS 関連物質

について、リスク管理に関する評価を検討する段階に進めることが決定された。そして、第15回会合(POPRC15)でも、条約対象物質への追加として、PFHxSとその塩及びPFHxS関連物質が検討され、今後はこれらを含めた環境モニタリング調査が国内でも求められると予想される。

2020年9月、欧州食品安全機関(European Food Safety Authority, EFSA)は新たな安全性の閾値(Safety threshold)をもとにPFCsのTolerable weekly intake(TWI)を4.4 ng/kg体重/週として、食品中のPFCs存在量から生じるヒトの健康へのリスクに関する科学的意見を発表した¹⁾。本内容のなかで、EFSAは4つのPFCsを取り上げPFOA, PFOS, PFNA, PFHxSに拡大している。2016年にアメリカ合衆国環境保護庁(Environmental Protection Agency: EPA)では生涯健康勧告値(Health Advisory: HA)を70 ng/L(PFOSとPFOAの合算値)と設定し²⁾、2020年にデンマーク環境保護庁では飲料水中の最大値を2 ng/L(PFOA, PFOS, パーフルオロナノ酸(Perfluorononanoic acid: PFNA), PFHxSの合算値)とした³⁾。

本研究では、国内のヒト曝露実態の必要性と国際的な報告をもとに、独自の検証を実施した。

B. 研究方法

① 国際的な研究報告の収集

PFCs摂取量調査に関連する研究論文を収集するため、立命館大学情報管理システムによる検索から国際的報告(ワクチン免疫応答とPFCsの関連性、飲料水の調査結果、食品の調査結果)をまとめた。

② 新たなPFCsのLC-MS/MS分析法開発

本研究において、分析対象とするPFCsを表1に示す。分類としては、フッ素鎖末端にカルボキシル基をもつPFCs(炭素鎖:2~17)、スルホン酸基をもつPFCs(炭素鎖:3~12)、その他3種類(Sodium dodecafluoro-

3H-4,8-dioxanonoate: ADONA, 6:2 chlorinated polyfluorinated ether sulfonate: F-53B, Tetrafluoro-2-(heptafluoropoxy) propanoic acid: GenX)を対象とする。今回のトータルダイエット(TD)試料への適用においては、正確な定量値を求めるため、安定同位体による補正が可能なPFBA, PFHxA, PFOA, PFUdA, PFHxS及びPFOSに分析対象を絞った。

LC装置: Waters社製Acquity H Class

移動相には、酢酸アンモニウム水溶液(A)/メタノール(B)もしくは酢酸アンモニウム水溶液(A)/酢酸アンモニウム含有メタノール(B)を使用した。

カラム: GLサイエンス社製Inersustain C8 (2.1×100 mm, 粒子径3µm), 東ソー社製TSKgelODS-100V (2.0×150 mm, 粒子径3µm)

Delayカラム: GLサイエンス社製Delay Column for PFAS (3.0×30 mm)

カラム温度: 40°C

流速: 0.2 mL/min

注入量: 10 µL

MS装置: Waters社製Xevo TQD

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* 50-1200

Cone voltage 15-50 V

Collision energy 15-50 eV

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。

試薬: アセトニトリル(富士フイルム和光純薬社製), 酢酸アンモニウム(富士フイルム和光純薬社製), メタノール(富士フイルム和光純薬社製), *n*-ヘキサン(富士フイルム和光純薬社製), ギ酸(富士フイルム和光純薬社製), アンモニア水(シグマアルドリッチ社製), 酢酸(富士フイルム和光純薬社

製), トリエチルアミン (富士フイルム和光純薬社製) である。

標準溶液の調製方法: 本標準品はメタノールを用いて, 1000 µg/mL (ppm) の標準原液に調製した。検量線用標準溶液は, 各標準原液からメタノールで希釈し, 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。

飲料水の前処理を図 1 に, 食品の前処理を図 2 に示す。添加回収試験の際は, 試料に標準品を添加した。

C. 研究結果及び考察

C.1. 国際的な研究報告による PFCs 評価

海外で報告されている飲料水に関する研究結果^{4,6)}より, いずれも PFCs について, 0.1 ng/L 以上の検出値もあるが, カットオフを 50 ng/L (厚生労働省の検討している水道水の限度値) とした場合, それを超えて検出される確率は 10%程度であり, その 10分の 1 (5 ng/L) とした場合, 30%程度となる。一方で, 飲料水における国際的なガイドラインレベルを検討した報告では, PFOA で 14 ~1000 ng/L, PFOS で 13~560 ng/L としている⁷⁾。

ワクチン免疫応答 PFCs の関連性について代表的な研究論文を表 2 にまとめた。2017年に報告されている小児を対象とした Systematic Review of the Epidemiologic Literature において, 免疫系, アレルギー, 感染症, 喘息の関連性を示唆し, ワクチンに対する抗体の影響を詳しく論じている⁸⁾。しかしながら, 本研究は, 様々な残留性有機汚染物質の関与も疑われ (例えば, メチル水銀), 暫定的な結果と位置付けられる。Granum らは, コホート研究 (Norwegian Mother and Child Cohort Study) で, 出産時の母体血中 PFCs 濃度と小児の風疹ワクチンに対する抗体値が負の関係性があることを

報告した⁹⁾このように, PFCs ばく露とワクチン接種による免疫応答の関連性は様々見解があるので, 現段階では明確な結論は難しいが, 全般的な免疫応答低下の影響は数多く報告されている。主な PFCs の食品モニタリングに関して, 表 3 にまとめた。主に魚介類などのモニタリング評価が多く報告されていた。残留性有機汚染物質のばく露要因として, 魚介類に注目されているため, その傾向があったものと思われる。PFOA 及び PFOS を中心に高いもので数十 ng/g (ppb) レベルである。近年では食品用容器包装から PFCs が汚染される可能性が指摘されている。例えば, 2021年3月に米国農業研究事業団 (USDA-ARS) より, 食品包装材から PFCs ばく露に関する総説が発表され, その削減を訴えている¹⁰⁾。

C.2. 飲料水からの PFCs 分析に関する検討

令和元年度では, 定量限界値の目標値を 5 ng/L とし, 前処理を図 1 とした。しかし, 前処理過程でのブランクピークが観察された (図 3)。そのため, 最も危惧される実験用水をすべて活性炭処理 (InertSep Slim-J AC, GLサイエンス社製) をすることで, 低減化を目指した。それらを考慮して, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFNA の測定 of 定量限界値を 15 ng/L とした。また, それ以外の PFCs 定量下限値は 5 ng/L と設定した。表 4 に飲料食品 (飲料水, お茶, ジュース) を用いた添加回収実験の結果を示す (図 4)。本手法を用いて, 国内で入手可能なボトル飲料水 (国内産: 14 種類, 海外産: 10 種類), ペットボトル入りお茶 (12 種類), ジュース (18 種類) について分析を実施した。その結果, いずれも定量下限値未満であった。また, 厚生労働省の示す水質管理目標設定項目の PFOS 及び PFOA 合算値 50 ng/L (暫定目標) よりも低い値であった。

C.3. 食品からの PFCs 分析に関する検討

令和2年度では、PFBAは分析装置環境からの汚染が確認され、その削減と逆相系カラムによる保持が重要な課題であった。まずは、昨年までのLC-MS/MS用分離カラムには、InertSustain C₈を用いていたが、PFBAの保持が困難であった。そこで、カラムを各種検討した結果、TSKgel ODS-100Vを用いた条件において、いずれも分離分析することができた。その後、装置（特に移動相）からの影響によるバックグラウンドが観測され、その削減が必須となった。検討の結果、GLサイエンス社製 Delay Column for PFAS（図5）を用いることで装置内のブランクピークの影響を防ぐことが可能であった。次に、前処理過程におけるバックグラウンドを評価した結果、LCバイヤルのセプタム、精製水、有機溶媒、プラスチック製器具類など、多くの実験室環境から汚染されていることが明らかになった。そこで、いずれも、セプタムをアルミ箔に変更、精製水の活性炭による精製、各種プラスチック器具の利用削減、メタノール洗浄などを実施し、定量値1 ng/mLピーク強度以下に低減させる努力を実施した。現段階でのバックグラウンドのピーク強度を図6に示す。今回、定量下限の検出値を1 ng/mL標準液濃度として、装置バックグラウンドはすべてのPFCsにおいて削減された。前処理バックグラウンド（Experimental background; 試料を用いず、図1の操作を実施したときの場合）については、PFBA及びPFPeAで定量下限濃度（1 ng/mL）に対して1/2程度、PFHxA、PFHpA及びPFNAにおいて、1/5程度まで削減することができた。食品の前処理として、FDAの報告でもWAX SPE cartridgesのような逆相-弱陰イオン交換ミックスマードの水湿潤性ポリマーを基質にしたカートリッジを使用する報告が多いため、本研究では、Oasis WAX及びInterSep MA-2で検討行ない、Oasis WAXを固相抽出カラムとして使用することとした。令和3年度に作製した東京都及び大阪府のTD試料の分析対

象をPFBA、PFHxA、PFOA、PFUdA、PFHxS及びPFOSに絞り、分析した。本手法での定量下限値を0.1 ng/gとし、定量範囲を0.1~10 ng/gとした。その結果を表5に示す。また、代表的なSRMクロマトグラムを図7に示す。いずれも、いくつかの食品群において、PFCsが検出されたが、今回は予備的な調査のため、今後は更なる検討が必要と考えられる。

D. 結論

本検討より、下記のことを結論とする。また、今後はさらなる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。

- ・16種のPFCsを分析対象としたLC-MS/MS分析法を用いて国内で入手可能な飲料食品を対象にモニタリングを行った結果、いずれも厚生労働省の示す水質管理目標設定項目のPFOS及びPFOA合算値50 ng/L（暫定目標）よりも低い値であった。

- ・飲料食品35 mLに対して、目標とする定量値の下限を5 ng/Lとした。また、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNAにおいては前処理でのバックグラウンドを考慮して、15 ng/Lとした。

- ・東京都と大阪府のTD試料を分析した結果、複数の食品群から数種類のPFCsが検出された。また、複数のPFCsが定量下限値に近い値で検出された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Igarashi, Y., Takahashi, M., Tsutsumi, T., Inoue, K., Akiyama, H. Monitoring Analysis of Perfluoroalkyl Substances and F-53B in Bottled Water, Tea and Juice Samples by LC-MS/MS. *Chem. Pharm. Bull.* 3,286-290 (2021)

2. 学会発表

1) Igarashi, Y., Takahashi, M., Tsutsumi, T., Akiyama, H., Inoue, K. "Development of LC-MS/MS method for the determination of perfluorocompounds in foods and assessment of human exposure from Japanese food style" DIOXIN 2019, Aug. 25-30, Kyoto International Conference Center (2019)

2) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山 浩, 井之上浩一: 食品中の有機フッ素化合物の摂取量推定を目的とした LC-MS/MS による一斉分析法の開発 第 115 回日本食品衛生学会 (東京), 2019 年 10 月

3) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山 浩, 井之上浩一: PFHxS とその塩及び PFHxS 関連物質に関するヒト曝露実態: 研究報告事例と日本の飲料水調査 第 4 回 日本食品衛生学会近畿地区勉強会, (大阪), 2020 年 2 月

4) 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山 浩, 井之上浩一: 国内飲料中の有機フッ素化合物 (PFCs) の一斉分析 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020 年 3 月

5) 五十嵐由樹, 堤智 昭, 穠山 浩, 井之上浩一: LC-MS/MS を用いた清涼飲料水中の有機フッ素化合物の一斉分析法の確立と実態調査 第 70 回日本薬学会関西支部大会 (滋賀), 2020 年 10 月

6) 真宮彩乃, 五十嵐由樹, 高橋未来, 堤 智昭, 穠山 浩, 井之上浩一: LC-MS/MS による有機フッ素化合物の食品分析の基礎検討 バックグラウンド評価と食品からの前処理 日本食品化学学会第 27 回総会・学術大会 (オンライン), 2021 年 6 月

F. 知的財産権の出願, 登録状況

特になし

G. 健康危機情報

特になし

H. 参考文献

1) EFSA; PFAS in food: EFSA assesses risks and sets tolerable intake.

<https://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake> (2020)

2) U.S. EPA. Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). Office of Water document, 822-R-16-004 (2016)

3) 「米国および EU における内分泌かく乱物質の規制動向」2021 年 8 月分, JFE テクノリサーチ

4) Kaboré HA, Vo Duy S, Munoz G, Méité L, Desrosiers M, Liu J, Sory TK, Sauvé S. Worldwide drinking water occurrence and levels of newly-identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Sci. Total. Environ.* 616-7, 1089-1100. (2018)

5) Harrad S, Wemken N, Drage DS, Abdallah MA, Coggins AM. Perfluoroalkyl Substances in Drinking Water, Indoor Air and Dust from Ireland: Implications for Human Exposure. *Environ. Sci. Technol.* 53, 13449-13457. (2019)

6) Ünlü Endirlik B, Bakır E, Boşgelmez İl, Eken A, Narin İ, Gürbay A. Assessment of perfluoroalkyl substances levels in tap and bottled water samples from Turkey. *Chemosphere* 235, 1162-1171. (2019)

7) Cordner A, De La Rosa VY, Schaidler LA, Rudel RA, Richter L, Brown P. Guideline levels for PFOA and PFOS in drinking water: the role of scientific uncertainty, risk assessment decisions, and social factors. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 29, 157-171. (2019)

8) Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14, 691. (2017)

9) Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early

childhood. *J. Immunotoxicol.* 10, 373-379.
(2013)

10) Glenn G, Shogren R, Jin X, Orts W, Hart-Cooper W, Olson L. Per- and polyfluoroalkyl substances and their alternatives in paper food packaging. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* doi: 10.1111/1541-4337.12726. (2021)

Ⅱ. 分担研究報告書

(4) 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

研究分担者 岡 明

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(4) 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

研究分担者 岡 明 埼玉県立小児医療センター

研究要旨

ダイオキシン類は主に食物を介して摂取され、分解されることが少なく体内に蓄積される。これまでの厚生労働科学研究で、女性の場合に、母体が妊娠するまでに摂取したダイオキシン類が脂肪組織内に蓄積され、出産後に母乳内に分泌され、結果として乳児のダイオキシン類汚染の主な経路となっていることが明らかになっている。科学的に母乳は乳児にとって最適の栄養であることが示されているが、周産期のダイオキシン類曝露とその後の発達への影響が注目されてきており、母乳中のダイオキシン類濃度に注意する必要がある。平成9年度より厚生労働科学研究班では継続的に母乳中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)の約10倍の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類濃度(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、令和元年が $6.87 \pm 3.00 \text{pg-TEQ/g-fat}$ 、令和2年度が $7.11 \pm 2.53 \text{pg-TEQ/g-fat}$ 、令和3年度が $5.60 \pm 2.24 \text{pg-TEQ/g-fat}$ (いずれも平均±標準偏差)であった。平均値の経緯をみると長期的に認められている漸減傾向が継続している。ダイオキシン類対策が進んだ中で、母乳中のダイオキシン類濃度が今後さらに低下するかどうかが引き続き調査を継続する必要がある。平成25(2013)年度から令和3(2021)年度までの本研究班での調査した中で、児の発育発達について十分なデータが得られた181名を対象として、母乳中のダイオキシン類による影響について、濃度と児の身体発育や発達との関連を検討した。母乳中のダイオキシン類濃度による児の身体発育への影響については、出生時の頭囲と負の相関があり、重回帰分析でも相関は有意であった。これは妊娠中の母体内でのダイオキシン類曝露の影響が推測されるが、母乳中のダ

研究協力者 研究協力者
山口 暁 医療法人成和会山口病院病院長

A. 研究目的

乳児にとって母乳栄養は最適な栄養法であり、厚生労働省では長年にわたり行政として母乳栄養

を推進してきている。母乳は栄養価や移行免疫の点で優れている上に、授乳による育児中の母親および児への心理面での効果も高いことなどがあげられている。厚生労働省では「授乳・離乳の支援ガイド」を作成し、2019年にさらに改訂して、母乳育児が安心して行える環境作りを推進している。一方で、母乳は母体が摂取した環境からの影

響を間接的に受けるため、母体への環境汚染が母乳を介して児に影響する可能性がある。特に脂溶性物質は母体内に蓄積しやすく、脂肪である母乳内に分泌される可能性がある。したがってダイオキシン類の様な人体への有害なことが知られている脂溶性物質については母乳を介した汚染に対する特別な注意が必要である。ベトナムの汚染地域でのコホート調査では、周産期のダイオキシン類汚染が、その後の言語発達などの影響があることが示されており、乳児期のダイオキシン類曝露には特別な注意が必要である。

ダイオキシン類は環境の中でも安定しており、人体での分解処理を受けず、長期間母体内の脂肪組織に蓄積されることが知られている。これまでの厚生労働科学研究での母乳内のダイオキシン類汚染についての調査結果より母体内に妊娠までに蓄積されたダイオキシン類は、特に第一子の授乳の際の母乳中に高濃度に分泌されることが明らかとなっており、第二子以降は有意に低濃度となることを示されている。ある意味では母体にとって出産までに蓄積したダイオキシン類の排出回路の一つとなっている。

また、第一子の母乳中のダイオキシン類分泌量が長期間におよぶ母体中のダイオキシン類の蓄積量を反映すると仮定すると、妊娠までの母体の長期のダイオキシン類汚染状況を反映するものであり、環境汚染の評価という観点からは、人体が長期間生活していた中で採取したダイオキシン類量の総量を評価する指標ともいうことができる。

本研究班による母乳中のダイオキシン類濃度の測定は、平成 9 年より厚生省科学研究事業(主任研究者多田裕東邦大学名誉教授)として開始され、すでに 20 年間継続して母乳でのダイオキシン類濃度のデータを蓄積してきている。また、それ以前から凍結保存されていた母乳での測定を含めると昭和 48 年から 38 年間に渡るデータを得ている。こうした研究により安全性を評価するとともに、環境中ダイオキシン類による母体の汚染の動向をモニターすることが可能になっている。

昨年度までの研究結果では、母乳中のダイオキシン類の汚染は 1970 年代などに比して格段に改善傾向になり、現在も漸減傾向にあることが示され

ている。これはダイオキシン類対策として平成 11 年に成立したダイオキシン類対策特別措置法の効果が明確に出てきているものと考えられる。

ただし、完全母乳栄養の児についての母乳から摂取されるダイオキシン類の量を計算すると、1 か月時には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)の約 20 倍程度、1 年間を通じては 10 倍程度のダイオキシン類を摂取していることが明らかになっている。胎児や乳幼児などは特にダイオキシン類による影響を受けやすいことがWHOでも指摘されており、母乳栄養を推進する上でもダイオキシン類汚染のレベルはいまだに無視できない問題である。

こうした点から、乳児への主要な食品である母乳中のダイオキシン類濃度を継続して測定することは社会的にも重要であると考えられる。

本研究では、こうした観点から継続的に母乳中のダイオキシン類濃度を継続して測定している。そして、単に母乳のダイオキシン類汚染の現状を評価するだけでなく、乳児期のダイオキシン類汚染の影響について、身体面の発育と、精神面での発達の両面から影響評価を行ってきている。

この様に本研究は、母乳育児を推進する立場で、母乳中のダイオキシン類濃度を測定し、さらにその乳児についてコホートとして発達や発育状況の調査を行い、科学的にその安全性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

(1) 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。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。令和元年度は東京大学医学部附属病院および医療法人成和会山口病院にて計 15 人、令和 2 年度と令和 3 年度は、医療法人成和会山口病院にて計 10 人および計 20 人から母乳の提供を受け

た。

(2)ダイオキシン類として、PCDD7 種類、PCDF10 種類、Co-PCB12 種類と、母乳中の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。ダイオキシン類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)をpg-TEQ/g-fatとして表記した。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た。ダイオキシン類は高分解能GC/MSで測定し、脂肪1gあたりの毒性等価量で示した。実測濃度が定量下限値未満のダイオキシン類は定量下限値の1/2の濃度として計算した。

(3)1歳時に郵送にて質問紙表を送付し下記の点について郵送にて回答を依頼した。

・これまでにかかった病気:

・1歳までの発育・発達

運動発達(出来るようになった月齢)

首のすわり、寝返り、お座り(座位)、つかまり立ち、伝い歩き、一人歩き(2~3歩)

精神発達:(出来るようになった月齢)

禁止の理解:「いけません」というと、ちょっと手をひっこめる。

動作の理解:「バイバイ」や「さよなら」に反応する。

指示の理解:「おいで」「ちょうだい」「ねんね」などを1つでも理解できる。

発語:食物のことを「マンマ」という(他の有意義語でも良い)。

動作模倣:ブラシ、鉛筆などを使うまねをする。

(4)母乳中ダイオキシン類濃度と発育発達への影響については、出生時(生下時)の体重、頭囲、1歳時の身体発育、運動発達、精神発達との関係については、Parsonの相関係数、重回帰分析を行った。統計はSPSSソフトウェア(IBM SPSS Statistics 28.0.0.0)を使用した。

(倫理面への配慮) 調査研究は東京大学医学部附属病院、埼玉県立小児医療センター、医療法人成和会山口病院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。

C. 研究結果

(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: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)。令和元年度から令和3年度までの各年度において、総ダイオキシン類濃度の平均値は、各6.87、7.11、5.60pg-TEQ/g-fatであった。最大値については、各14.33、11.00、13.11pg-TEQ/g-fatであり、15.00pg-TEQ/g-fatを超える検体はなかった。

(2)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29(2017)年度までは横ばいを示したが、平成30年度以降は漸減傾向が認められた(図1)。

(3)母乳中ダイオキシン類濃度と発育発達への影響:平成25(2013)年度から令和3(2021)年度までの本研究班での調査した中で、児の発育発達について十分なデータが得られた181名を対象として、母乳中ダイオキシン類濃度と、生下時体重、生下時頭囲、母体年齢、母体喫煙、および発達に関する項目を獲得した月齢(禁止の理解、バイバイの理解、指示理解、発語、動作模倣、首の座り、寝返り、座位、つかまり立ち、伝い歩き)のPearsonの相関係数(両側)を評価した(表3)。5%以下の有意な相関を示したのは、正の相関は母体年齢(1%水準)で、負の相関を示したのは生下時体重、生下時頭囲、座位を獲得した月齢だった。運動発達や精神発達については、有意な相関を認めなかった。さらに重回帰分析を行ってダイオキシン類濃度と有意な相関が認められたのは出生時の頭囲だけであり(表4)、生後の発育や発達に関し有意な相関は認めなかった。

D. 考察

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類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傾向としては、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、平成25年度以降は明らかではなくなっていた。令和3年度(2021年度)の平均値ではこれまでの測定の中でも最も低い5.596pg-TEQ/g-fatであった(表2)。環境中のダイオキシン類汚染が改善しており、平成25年から平成29年にかけては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も考えられるが、平成30以降、漸減傾向と判断された。今後母乳中に排泄されるダイオキシン類量がさらに漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。

母乳中のダイオキシン類による影響について、濃度と児の身体発育や発達との関連を検討した。母乳中のダイオキシン類濃度は、母体に蓄積されたダイオキシン類が母乳中に分泌されることを反映し、母体年齢に相関が認められた。児の身体発育については、出生時の頭囲と負の相関があり、重回帰分析でも相関は有意であった。これは妊娠中の母体内でのダイオキシン類曝露の影響が推測されるが、母乳中のダイオキシン類濃度と生後の発達については、明らかな影響は認められなかった。

E. 結論

令和元年度から令和3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を調査した。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的に見ると漸減傾向が続いている。今後母乳中に排泄されるダイオキシン量がさらに漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。現在のレベルの濃度での母乳中ダイオキシン類では、生後の児の発育発達への明らかな影響は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takenaka S, Kuroda Y, Ohta S, Mizuno Y, Hiwatari M, Miyatake S, Matsumoto N, Oka A. A Japanese patient with RAD51-associated Fanconi anemia. *Am J Med Genet A*. 2019;179: 900–902.
2. Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K. A Case of Malignant Rhabdoid Tumor Mimicking Yolk Sac Tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66: e27784
3. Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci* 2019;110:3358–3367.
4. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain Dev* 2019;41:862–869.
5. Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Itoh M. Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis. *Pediatr Dev Pathol* 2019;22: 532–539.
6. Nakagama Y, Takeda N, Ogawa S, Takeda H, Furutani Y, Nakanishi T, Sato T, Hirata Y, Oka A, Inuzuka R. Noonan syndrome-associated biallelic LZTR1 mutations cause cardiac hypertrophy and vascular malformations in zebrafish. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;e1107.
7. Amano K, Takasugi N, Kubota Y, Mitani Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Fujimura J, Oka

- A, Takita J, Hiwatari M. CBFA2T3–GLIS2–positive acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28055.
8. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain–Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:139–147.
 9. Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation–based classification reveals difference between pediatric T–cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia*. 2020;34:1163–1168.
 10. Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A. Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2019 *Pediatr Int*. 2020;62:363–370
 11. Morisaki–Nakamura M, Suzuki S, Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M, Hirata Y, Sato A, Oka A, Kamibeppu K. Development and Validation of a Japanese Version of the TRANSITION–Q. *Pediatr Int* 2021;63: 270–278.
 12. Nakamura M, Kanda S, Yoshioka Y, Takahashi C, Owada K, Kajihō Y, Harita Y, Oka A. Rituximab–induced serum sickness in a 6–year–old boy with steroid–dependent nephrotic syndrome. *CEN Case Rep*. 2020;9:173–176.
 13. Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case–control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020;414:116808.
 14. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19765.
 15. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014–2017. *Brain Dev*. 2020;42:508–514.
 16. Nakano E, Yoshida A, Miyama Y, Yabuuchi T, Kajihō Y, Kanda S, Miura K, Oka A, Harita Y. Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome. *J Hum Genet*. 2020;65:831–839.
 17. Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail–patella syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1414–1421.
 18. Urae S, Harita Y, Udagawa T, Ode KL, Nagahama M, Kajihō Y, Kanda S, Saito A, Ueda HR, Nangaku M, Oka A. A cellular model of albumin endocytosis uncovers a link between membrane and nuclear proteins. *J Cell Sci*. 2020 Jul 6;133(13):jcs242859. doi:

- 10.1242/jcs.242859. PMID: 32482797
19. Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenetics*. 2020;12:86.
 20. Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatarai M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4:20.
 21. Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes. *Virology*. 2020;3;17:120.
 22. Kubota Y, Seki M, Kawai T, Isobe T, Yoshida M, Sekiguchi M, Kimura S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatarai M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Hata K, Tanaka Y, Takita J. Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets. *Commun Biol*. 2020;3:544.
 23. Kimura S, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatarai M, Seki M, Yoshida K, Isobe T, Shiozawa Y, Suzuki H, Hoshino N, Hayashi Y, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Association of high-risk neuroblastoma classification based on expression profiles with differentiation and metabolism. *PLoS One*. 2021;16:e0245526.
 24. Kashima K, Kawai T, Nishimura R, Shiwa Y, Urayama KY, Kamura H, Takeda K, Aoto S, Ito A, Matsubara K, Nagamatsu T, Fujii T, Omori I, Shimizu M, Hyodo H, Kugu K, Matsumoto K, Shimizu A, Oka A, Mizuguchi M, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi N. Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data. *Sci Rep*. 2021;11:3381.
 25. Ando T, Mori R, Takehara K, Asukata M, Ito S, Oka A. Effectiveness of Pediatric Teleconsultation to Prevent Skin Conditions in Infants and Reduce Parenting Stress in Mothers: A Randomized Controlled Trial. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5:e27615.
 26. Mori T, Sato A, Oka A, Higuchi O, Mizuguchi M. Anti-lipoprotein receptor-related protein 4 antibody titer correlates with the clinical course of myasthenia gravis. *Pediatr Int*. 2022;64:e14916.
2. 学会発表
なし。
- G. 知的財産権の出願, 登録状況
なし。
- H. 健康危機情報
なし。

(図表)

表1 母乳中ダイオキシン類濃度 (令和3 (2021) 年度)

ダイオキシン類 (pg-TEQ/g-fat)	平均	標準偏 差	中央値	最大	最小
PCDDs-TEQ	2.343	2.351	2.313	2.326	1.296
PCDFs-TEQ	1.104	0.359	1.105	2.238	0.544
PCDDs/PCDFs-TEQ	3.447	1.143	3.300	7.111	1.839
Non-ortho PCBs-TEQ	2.006	1.140	1.755	5.641	0.733
Mono-ortho PCBs-TEQ	0.143	0.071	0.122	0.366	0.058
Coplanar PCBs-TEQ	2.149	1.209	1.870	6.007	0.791
Total-TEQ	5.596	2.240	5.234	13.117	2.630

表2 平成25 (2013) 年度から令和2 (2020) 年度の母乳中のダイオキシン類濃度の動向 (初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度の平均値をWHO2006年の毒性等価係数を用いて毒性等価量を計算。単位 pg-TEQ/g-fat)

年度	2013 年度	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
PCDDs-TEQ	3.00	3.06	4.45	3.40	3.85	3.49	2.74	3.05	2.34
PCDFs-TEQ	1.86	2.18	2.09	1.63	1.93	1.77	1.48	1.43	1.10
Coplanar PCBs-TEQ	2.43	2.98	3.24	2.96	3.48	2.84	2.65	2.63	2.15
Total-TEQ	7.30	8.22	9.78	8.00	9.27	8.10	6.87	7.11	5.60

図1 1998年度から2021年度の母乳中のダイオキシン類濃度の年度別変化

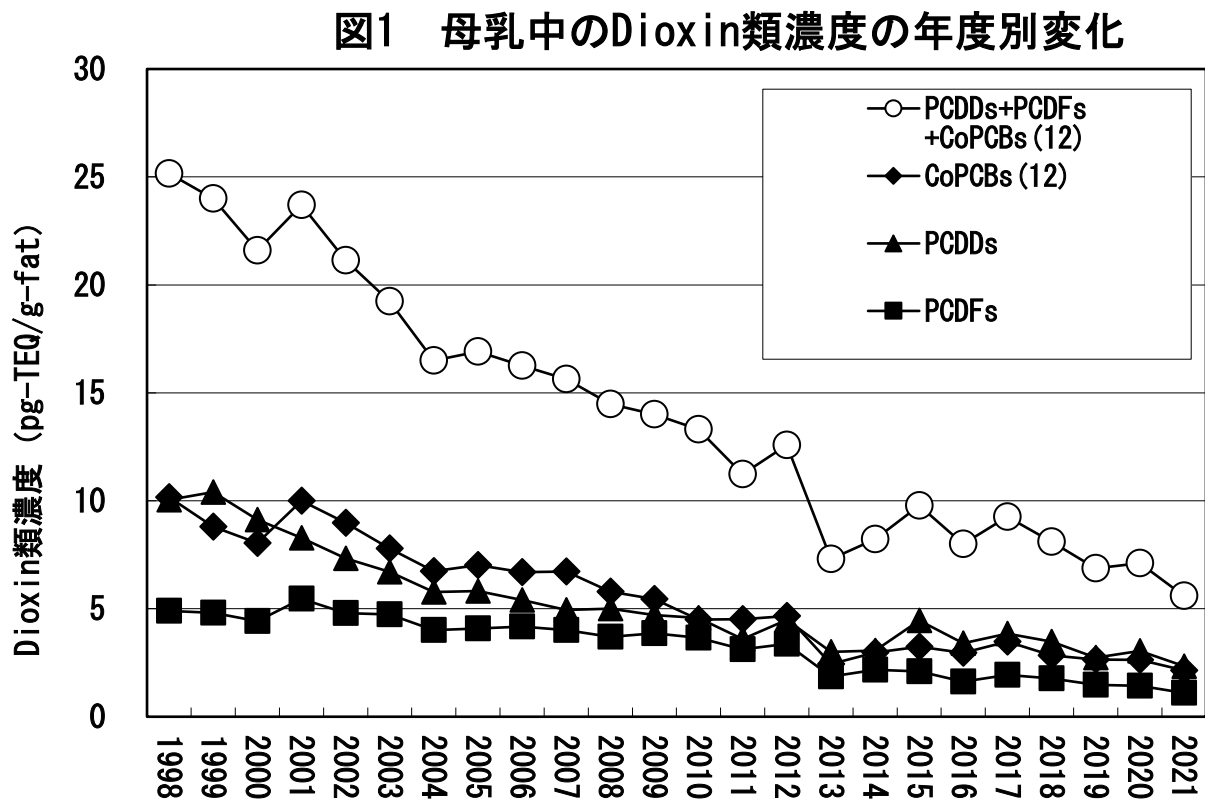


表3 Pearson の相関係数 (両側)

		母乳中 Dioxin類濃 度	生下時体重	生下時頭囲	母体年齢	母体喫煙	指示理解 (禁止)	バイバイ	指示理解 (おいて)	発語 (マン マ)	動作模倣	首の盛り	寝返り	座位	つかまり立ち	伝い歩き
母乳中 Dioxin類濃 度	相関係数	1	-.148*	-.161*	.470**	-0.020	0.064	0.055	0.054	0.030	0.110	-0.048	-0.079	-.180*	-0.118	-0.132
	有意確率		0.047	0.031	0.000	0.792	0.478	0.543	0.550	0.741	0.224	0.594	0.382	0.046	0.195	0.157
	度数	181	180	180	158	181	125	125	125	125	124	124	124	124	124	123
生下時体重	相関係数		1	.553**	-0.087	-0.083	-0.030	-.185*	-0.063	-0.172	-.186*	-0.072	-0.109	-.208*	-0.034	0.032
	有意確率			0.000	0.280	0.269	0.738	0.039	0.487	0.056	0.039	0.428	0.232	0.021	0.713	0.734
	度数		180	180	157	180	124	124	124	124	123	123	123	123	122	115
生下時頭囲	相関係数			1	0.065	-0.067	-0.086	-0.099	-0.004	-0.032	-0.144	-0.054	0.032	-0.080	0.021	0.032
	有意確率				0.416	0.374	0.340	0.275	0.962	0.727	0.113	0.553	0.722	0.377	0.815	0.731
	度数			180	157	180	124	124	124	124	123	123	123	123	122	115
母体年齢	相関係数				1	0.136	-0.112	0.021	0.049	.272**	-0.037	-0.108	0.127	-0.005	0.018	0.068
	有意確率					0.089	0.254	0.834	0.618	0.005	0.707	0.274	0.201	0.961	0.857	0.511
	度数				158	158	105	105	105	105	105	104	104	104	103	96
母体喫煙	相関係数					1	-0.142	0.109	-0.035	.210*	0.019	0.044	-0.041	0.050	-0.031	0.015
	有意確率						0.115	0.225	0.701	0.019	0.835	0.627	0.649	0.581	0.736	0.872
	度数					181	125	125	125	124	124	124	124	124	123	116
指示理解 (禁止)	相関係数						1	-0.030	0.055	-0.044	0.124	-0.025	-0.036	0.045	0.093	0.165
	有意確率							0.744	0.540	0.630	0.171	0.785	0.692	0.616	0.308	0.077
	度数						125	125	125	125	124	124	124	124	123	116
バイバイ	相関係数							1	0.049	0.087	0.099	0.146	0.000	0.058	-0.122	-0.057
	有意確率								0.588	0.335	0.275	0.105	0.996	0.522	0.179	0.546
	度数							125	125	125	124	124	124	124	123	116
指示理解 (おいて)	相関係数								1	.209*	-0.017	0.156	0.153	.192*	.249**	.237*
	有意確率									0.020	0.849	0.084	0.091	0.032	0.005	0.010
	度数								125	125	124	124	124	124	123	116
発語 (マン マ)	相関係数									1	0.114	-0.044	0.164	0.006	0.036	0.047
	有意確率										0.207	0.629	0.069	0.944	0.695	0.619
	度数									125	124	124	124	124	123	116
動作模倣	相関係数										1	-0.027	0.017	-0.052	0.043	-0.018
	有意確率											0.767	0.855	0.568	0.641	0.845
	度数										124	123	123	123	122	115
首の盛り	相関係数											1	0.026	0.074	0.080	0.062
	有意確率												0.778	0.416	0.380	0.511
	度数											124	124	124	123	116
寝返り	相関係数												1	.226*	.409**	.359**
	有意確率													0.012	0.000	0.000
	度数												124	124	123	116
座位	相関係数													1	.400**	.341**
	有意確率														0.000	0.000
	度数													124	123	116
つかまり立ち	相関係数														1	.861**
	有意確率															0.000
	度数														123	116
伝い歩き	相関係数															1
	有意確率															
	度数															116

表4 出生時頭囲 重回帰分析

モデル	非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率	相関			共線性の統計量	
	B	標準誤差	ベータ			ゼロ次	偏	部分	許容度	VIF
(定数)	18.583	4.389		4.234	0.000					
性別	-0.979	0.367	-0.209	-2.671	0.008	-0.128	-0.212	-0.200	0.921	1.086
胎生 (日数)	0.053	0.016	0.267	3.428	0.001	0.230	0.269	0.257	0.926	1.080
母体年齢	0.101	0.039	0.226	2.610	0.010	0.065	0.208	0.196	0.750	1.333
母体喫煙	-0.324	0.181	-0.138	-1.793	0.075	-0.070	-0.144	-0.134	0.947	1.056
母乳中ダイオキシン類濃度	-0.139	0.050	-0.237	-2.753	0.007	-0.165	-0.219	-0.206	0.755	1.324

Ⅱ. 分担研究報告書

- (5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害物質の探索と
その摂取量推定に関する研究

研究分担者 畝山 智香子

令和元年度～令和3年度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のための研究

分担研究報告書

(5) 国際動向等を踏まえた摂取量推定すべき有害物質の探索と
その摂取量推定に関する研究

研究分担者 畝山智香子

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究要旨

食品中にはしばしば環境や食品そのものに由来する有害化学物質が含まれるが、その実態やリスクの大きさについては必ずしも十分な情報があるわけではない。国民の健康保護のためには食品の安全性確保は重要課題であるが、全てのリスクを知ることや全てに対応することは不可能である。そこでリスクの大きさに基づいた、リスク管理の優先順位付けが必要になる。本課題では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ている。また欧米でパーおよびポリフルオロ化合物(PFAS)についての研究や評価にいくつか重要な進展があったのでその経緯をまとめた。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所

登田 美桜

A. 研究目的

国民の健康保護ための施策策定には、懸念される有害物質のリスク情報が必要となる。食品には意図的・非意図的に無数の化合物が含まれ、そのリスクの程度も多様なので、リスク管理の優先順位づけのために目安となる情報が必要になる。意図的に使用されるもの(食品添加物や残留農薬)についてはほとんどの国で許認可制をとっており、安全性に関する情報を吟味してリスクが管理されている一方、非意図的に食品に含まれる汚染物質については情報が少なく、リスクの高いものもある可能性がある。そこでリスクの大きさに基づいた、リスク管理の優先順位付けの参考として、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ている。また世界各国の食品安全関連機関によるダイオキシン類等有害物質に関する最新情報についても情報収集を行っている。

B. 研究方法

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。MOEについては評価書から抜き出した数値を表にまとめた。近年注目されている PFAS については

時系列を年表にした。なお収集期間は 2019 年 4 月から 2022 年 3 月までである。

C. D. 結果及び考察

MOE については 2019-2022 年の更新分を年度毎に表に示した。この期間に新たに評価されたのはピロリジジナルカロイド、アフラトキシン、オクラトキシン、グリシドール、多環芳香族炭化水素、ジャガイモ総グリコアルカロイド、ヘキサブプロモシクロドデカン、非ダイオキシン様 PCB、ステリグマトシスチン、各種酵素や新規食品である。このうちジャガイモ総グリコアルカロイドとヘキサブプロモシクロドデカン、については他の遺伝毒性発がん物質とは目安になる MOE の値が異なる。各種酵素や新規食品は認可プロセスの中での評価指標として使われているので汚染物質の評価とは意味が異なる。優先的に対処すべきものとしてはやはりカビ毒であり、次いで一部の特殊な食生活(サプリメントの使用やハーブティーの多用のような)をしている人たちの天然有害物質である。ここ数年 EU においてお茶やハーブに含まれる発がん性アルカロイドについての調査が進んでいることからピロリジジナルカロイド等の評価結果が多く報告されている。摂取シナリオによっては MOE が小さく、リスク管理の優先順位が高くなっている。緑茶やルイボスティーからもピロリジジナルカロイドが検出されている場合もあるので継続して監視する必要があるだろう。

また近年 MOE を遺伝毒性発がん物質以外の評価に使う事例が増えてきたため、これまで収集した MOE のうち、エンドポイントががんでかつその値が 1 万以下のものを別途表に記載した。がんがエンドポイントとなる優先順位の高い物質はこれまで通り無機ヒ素、アクリルアミド、ピ

ロリジジナルカロイド、アフラトキシンを筆頭にしたカビ毒である。がん以外のエンドポイントでは鉛が最も安全側に余裕がない

PFAS についての動向は資料の年表にまとめた。ここ三年で注目される海外の対応は以下の通りである。参考 URL は年表に記載した。

米国

- NTP が PFAS の生涯暴露に周産期暴露を加えた試験の報告書を最終化。動物実験では周産期に特別暴露感受性の高い時期はみつからなかった。

- 2020 年、FDA が食品包装に使用されるある種の短鎖 PFAS の企業による自主的な段階的廃止を公表。

- EPA が飲料水中 PFAS の指標値設定に向けて手続きを進めた。

- 2019 年 2 月に EPA は包括的 PFAS 行動計画を発表した。その内容は飲料水については安全な飲料水法に記述されている最大汚染濃度(MCL)を PFOA と PFOS に設定する方向で対応する、汚染されている地下水のクリーンアップについての暫定助言を出す、環境中 PFAS 暴露対策のために州の執行を援助する、全国飲料水モニタリングに PFAS を入れる提案をする、より多くの飲料水中 PFAS 化合物を検出できる新しい分析法を開発する、PFAS リスクコミュニケーションツールボックスを開発する、となっている。

- FDA は食品中の PFAS 濃度の調査を進め、順次結果を発表している。

- CDC と ATSDR が PFAS 汚染があると報告されている 7 地域での住民の研究を始めることを発表している。

- NTP は PFAS 関連の一連の毒性試験のうち、

ラットの2年間がん原性試験で生涯暴露と離乳後暴露の比較を行ったものについてピアレビューを行っている。

・2021年にEPAがフッ素化高密度ポリエチレン容器由来のPFAS検出について報告し、FDAがフッ素化高密度ポリエチレン食品接触容器について業界向け文書を発行した。

・2021年にATDSRがパーフルオロアルキル化合物の毒性学的プロファイルで経口最小リスクレベル(Minimal Risk Level: MRL)を導出した;

PFOA: 3 ng/kg 体重/日 (クリティカルエフェクトは、マウスにおける骨格への影響)

PFOS: 2 ng/kg 体重/日 (ラットにおける目の開きの遅れと子の体重減少)

2021年にEPAはGenX化合物の最終ヒト健康毒性評価を発表

Subchronic RfD (mg/kg-day) 0.00003 (3 x 10⁻⁵)

Chronic RfD (mg/kg-day) 0.000003 (3 x 10⁻⁶)

欧州

・EFSAが体内に蓄積する4つの主要なPFASsのグループ耐容週間摂取量(TWI)をパブリックコメント募集を経て決定した。PFOA、PFNA、PFHxS、PFOSに1つのグループTWI 8 ng/kg 体重/週を設定することを提案していたが4.4 ng/kg 体重/週になった。パブリックコメント募集期間中に公表されたドイツの研究が根拠とされた。

・ドイツBfR、EFSAの評価にとって重要なワクチン摂取後の抗体濃度に関する研究を公表

し、PFASについての詳細なQ&Aを更新。このQ&Aについては参考資料として添付した。

・英国はEUから完全に離脱し、EFSAとは別に独自のリスク評価を行う体制になった。評価を担うCOTはEFSAのPFAS評価について疑問を指摘している。

・2021年 欧州飲料水指令発効、全てのPFASについて0.5 µg/l

・2021年ドイツBfR、飼料中PFAS最大量のために分析法改良を助言、現在の分析の定量限界は不十分であり、0.05 µg/kg 程度以下に大幅に下げる必要がある

豪州

2021年、FSANZによる第27回オーストラリアトータルダイエツスタディ(ATDS)でPFASのリスク評価を行った。2020年にEFSAがPFASの新しいグループTWIを4.4 ng/kg 体重/週と極めて小さい値に引き下げて以降、米国EPAも同様に指標値を厳しくする方向で見直しが進んでいたがFSANZはそれに同調せず、PFOSのTDI 20 ng/kg bw/day、PFOAは160 ng/kg bw/dayを維持して評価している。FSANZの発表については参考資料で紹介した。

E. 研究業績

1. 論文発表

- 1) 畝山智香子, 新規食品成分の安全性確保について 食の安全と安心通信 Vol 39 2020
- 2) 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 令和元年度, 国立医薬品食品衛生研究所報告 第138号(2020)pp28-32

3) Takahiro Watanabe, Rieko Matsuda, Chikako Uneyama Probabilistic Estimation of Dietary Intake of Methylmercury from Fish in Japan, Food safety, 9(1), 2021 pp1-9,

4) 畝山智香子, 健康食品は安全なの?, FFI JOURNAL, Vol.224(4), 2019, pp381-387

5) 畝山智香子, 登田美桜, 健康食品について 作業療法士に知っておいて欲しいこと, 作業療法ジャーナル vol 53(13), 2019, pp1352-1356

6) 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 一平成 30 年度 (2018)一, 国立医薬品食品衛生研究所 報告第 137 号 (2019) pp60-65

7) 畝山智香子, 国産食肉の安全・安心 2019, 食肉生産の最前線 section 3-2 食に関するリスク情報のとらえ方 pp55-64, 2020 年 3 月、公益財団法人日本食肉消費総合センター

8) 登田美桜、井上依子、河恵子、春田一絵、與那覇ひとみ、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一令和 2 年度 (2020)一 衛研報告 139, 64-70 (2021)

2. 単行本

1) 畝山智香子 ほんとうの「食の安全」を考えるーゼロリスクという幻想ー DOJIN 文庫 6、化学同人(2021)

3. 学会発表

畝山智香子, 「食品成分の安全性」第 6 回日本薬膳学会学術総会特別講演、令和元年 12 月 1 日 (日)、鈴鹿医療大学白子キャンパス (三重県鈴鹿市)

資料

BfR の PFAS Q & A

FSANZ の第 27 回 TDS

MOE 更新

MOE 発がん性エンドポイントで 1 万以下の表 PFAS 年表更新

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	堤 智昭	高分解能GC/MSによる食品中のダイオキシン類分析と摂取量推定(総説)	食品・食品添加物研究誌	224	144-152	2019
2	Takenaka S, Kuroda Y, Ohta S, Mizuno Y, Hiwatari M, Miyatake S, Matsumoto N, Oka A.	A Japanese patient with RAD51-associated Fanconi anemia	Am J Med Genet A.	179	900-902	2019
3	Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K	A Case of Malignant Rhabdoid Tumor Mimicking Yolk Sac Tumor	Pediatr Blood Cancer	66	e27784	2019
4	Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J	Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome	Cance Sci	110	3358-3367	2019
5	Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M	Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy	Brain Dev	41	862-869	2019
6	Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Itoh M	Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis	Pediatr Dev Pathol	22	532-539	2019

7	Nakagama Y, Takeda N, Ogawa S, Takeda H, Furutani Y, Nakanishi T, Sato T, Hirata Y, Oka A, Inuzuka R	Noonan syndrome-associated biallelic LZTR1 mutations cause cardiac hypertrophy and vascular malformations in zebrafish	Mol Genet Genomic Med.		e1107	2019
8	畝山智香子	健康食品は安全なの？	FFI JOURNAL	224	381-387	2019
9	畝山智香子, 登田美桜	健康食品について作業療法士に知っておいて欲しいこと	作業療法ジャーナル	53	1352-1356	2019
10	畝山智香子, 登田美桜	「食品安全情報(化学物質)」のトピックスについて—平成30年度(2018)—	国立医薬品食品衛生研究所報告	137	60-65	2019
11	Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Watanabe T, Teshima R, Akiyama H	Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Smoked Foods in Japan	J. Food Prot.	83	692-701	2020
12	Suzuki Y, Tanaka N, Akiyama H	Attempt of Bayesian Estimation from Left-censored Data Using the Markov Chain Monte Carlo Method: Exploring Cr(VI) Concentrations in Mineral Water Products	Food Safety	8	67-89	2020
13	Amano K, Takasugi N, Kubota Y, Mitani Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Fujimura J, Oka A, Takita J, Hiwatari M	CBFA2T3-GLIS2-positive acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Down syndrome	Pediatr Blood Cancer	67	e28055	2020
14	Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M	Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract	J Am Soc Nephrol	31	139-147	2020

15	Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J	DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes	Leukemia	34	1163-1168	2020
16	Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A	Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease	Pediatr Int.	62	363-370	2020
17	Nakamura M, Kanda S, Yoshioka Y, Takahashi C, Owada K, Kajiho Y, Harita Y, Oka A	Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome	CEN Case Rep.	9	173-176	2020
18	Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M	Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	J Neurol Sci.	414	116808	2020
19	Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A	Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant)	Medicine (Baltimore)	99	e19765	2020

20	Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M	Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017	Brain Dev.	42	508-514	2020
21	Nakano E, Yoshida A, Miyama Y, Yabuuchi T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Oka A, Harita Y	Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome	J Hum Genet.	65	831-839	2020
22	Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S	Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome	Eur J Hum Genet.	28	1414-1421	2020
23	Urae S, Harita Y, Udagawa T, Ode KL, Nagahama M, Kajiho Y, Kanda S, Saito A, Ueda HR, Nangaku M, Oka A	A cellular model of albumin endocytosis uncovers a link between membrane and nuclear proteins	J Cell Sci.	133	jcs242859	2020
24	Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M	Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients	Clin Epigenetics	12	86	2020

25	Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J	Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets	NPJ Precis Oncol.	4	20	2020
26	Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M	Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes	Virolog J.	17	120	2020
27	Kubota Y, Seki M, Kawai T, Isobe T, Yoshida M, Sekiguchi M, Kimura S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Hata K, Tanaka Y, Takita J	Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets	Commun Biol.	3	544	2020
28	畝山智香子	新規食品成分の安全性確保について	食の安全と安心通信	39		2020
29	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 令和元年度	国立医薬品食品衛生研究所報告	138	28-32	2020

30	畝山智香子	国産食肉の安全・安心 2019, 食肉生産の最前線 section 3-2食に関するリス ク情報のとらえ方	公益財団法人日 本食肉消費総合 センター		55-64	2020
31	Igarashi Y, Takahashi M, Tsutsumi T, Inoue K, Akiyama H	Monitoring Analysis of Perfluoroalkyl Substances and F-53B in Bottled Water, Tea and Juice Samples by LC- MS/MS	Chem. Pharm. Bull.	3	286-290	2021
32	Morisaki-Nakamura M, Suzuki S, Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M, Hirata Y, Sato A, Oka A, Kamibeppu K	Development and Validation of a Japanese Version of the TRANSITION-Q	Pediatr Int	63	270-278	2021
33	Kimura S, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatarai M, Seki M, Yoshida K, Isobe T, Shiozawa Y, Suzuki H, Hoshino N, Hayashi Y, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J	Association of high-risk neuroblastoma classification based on expression profiles with differentiation and metabolism	PLoS One	16	e0245526	2021
34	Kashima K, Kawai T, Nishimura R, Shiwa Y, Urayama KY, Kamura H, Takeda K, Aoto S, Ito A, Matsubara K, Nagamatsu T, Fujii T, Omori I, Shimizu M, Hyodo H, Kugu K, Matsumoto K, Shimizu A, Oka A, Mizuguchi M, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi N	Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data	Sci Rep.	11	3381	2021
35	Watanabe T, Matsuda R, Uneyama C	Probabilistic Estimation of Dietary Intake of Methylmercury from Fish in Japan	Food safety	9	1-9	2021

36	Sato T, Tobiishi K, Hori T, Tsutsumi T, Matsui T, Akiyama H	Exposure to hexabromocyclododecane s from boxed sushi	Organohalogen Compounds		(in press)	2021
37	Tobiishi K, Sato T, Hori T, Tsutsumi T, Akiyama H	Exposure to polybrominated diphenyl ethers through boxed sushi	Organohalogen Compounds		(in press)	2021
38		38) 外合計 4件 (発表済み1件、今年度中発表予定3件)				
39	Shiono K, Tsutsumi T, Nabeshi H, Ikeda A, Yokoyama J, Akiyama H	Simple and rapid determination of biogenic amines in fish and fish products by LC-MS/MS using 2,4,6-triethyl-3,5-dimethyl pyrylium trifluoromethanesulfonate as a derivatization reagent	J. Chromatogr. A	1643	462046	2021
40	登田美桜、井上依子、河恵子、春田一絵、與那覇ひとみ、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ー令和2年度(2020)ー	衛研報告	139	64-70	2021
41	畝山智香子	ほんとうの「食の安全」を考えるーゼロリスクという幻想ー	DOJIN文庫6			2021
42	Suzuki Y, Kondo M, Harimoto M, Kitayama I, Akiyama H	Dietary exposure to arsenic species in Japan in 2019 using a total diet study based on composite sample with market basket approach at the national level	J Food Compost Anal.	108	104384	2022

43	Ando T, Mori R, Takehara K, Asukata M, Ito S, Oka A	Effectiveness of Pediatric Teleconsultation to Prevent Skin Conditions in Infants and Reduce Parenting Stress in Mothers: A Randomized Controlled Trial	JMIR Pediatr Parent	5	e27615	2022
44	Mori T, Sato A, Oka A, Higuchi O, Mizuguchi M	Anti-lipoprotein receptor-related protein 4 antibody titer correlates with the clinical course of myasthenia gravis	Pediatr Int.	64	e14916	2022