

令和 5 年度 厚生労働科学研究費補助金
(食品の安全確保推進研究事業)

総括研究報告書

飲料水中の有機リン化合物の健康影響評価に関する研究

研究代表者 徳村 雅弘 静岡県立大学 助教

研究要旨：

有機リン化合物はプラスチックの難燃剤や可塑剤として使用され、室内空気やハウスダストを介した曝露が主要とされている。一方、近年、我が国においてウォーターサーバーを設置し常飲する家庭が急増しているが、海外の事例では、その水中から水道水と比較して高い濃度の有機リン化合物が検出されたことが報告されている。

飲料水は調理過程にて加熱されることがあり、また、COVID-19の影響から、紫外線照射などの化学反応を伴う浄水器も普及し始めている。有機リン化合物は、加熱や光照射により置換基の脱離など、非意図的变化体を生成し、毒性が向上する場合もある。

本研究では、飲料水に含まれる有機リン化合物の分析方法の精緻化および汚染実態調査を行う。また、非意図的变化体についても測定・毒性試験（アセチルコリンエステラーゼ阻害能評価）を行う。以上により、多様化する飲料水中の有機リン化合物に対し、優先的に取り組みを進めるべき物質や広く事業者がリスク低減に取り組めるような提案を行うことを目的とする。

本年度は、前年度に開発・妥当性の検証を行った有機リン化合物の一斉分析法の開発を用いて、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の実態調査を行った。本研究で測定対象とした有機リン化合物19種類のうち、7種類の有機リン化合物が検出頻度50%以上で検出された。濃度が高かった有機リン化合物は、tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP) であり、次にtriphenyl phosphine oxide (TPhPO), tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCPP), tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) が続いた。得られたウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度より推定一日摂取量を推算してハザード比を求めたところ、本研究で対象としたすべての有機リン化合物は 10^{-5} から 10^{-7} の値となった。

また、汚染の要因としては、現時点で得られているデータにおいては、ウォーターサーバーの使用年数とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度には統計学的な有意差はなく、有機リン化合物のオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に統計学的な有意差がみられた。

研究分担者（所属機関名・職名）

王 斉（労働安全衛生総合研究所・任期付研究員）

A. 研究目的

有機リン化合物はプラスチックの難燃剤や可塑剤として使用され、室内空気やハウスダストを介した曝露が主要とされている¹。一方、近年、我が国においてウォーターサーバーを設置し常飲する家庭が急増しているが、海外の事例では、参照用量は下回るものの、その水中から $170,000 \text{ ng L}^{-1}$ を超える濃度（水道水： $0.1\text{--}100 \text{ ng L}^{-1}$ ）の有機リン化合物が検出されることが報告されている¹。

飲料水は調理過程にて加熱されることがあり、また、COVID-19の影響から、紫外線照射などの化学反応を伴う浄水器も普及し始めている²。有機リン化合物は、加熱や光照射により置換基の脱離など、非意図的变化体を生成し、毒性が向上する場合もある³。

本研究では、飲料水に含まれる有機リン化合物の分析方法の精緻化および汚染実態調査を行う。また、非意図的变化体についても測定・毒性試験（アセチルコリンエステラーゼ阻害能評価）を行う。以上により、多様化する飲料水中の有機リン化合物に対し、優先的に取り組みを進めるべき物質や広く事業者がリスク低減に取り組めるような提案を行うことを目的とする。

B. 研究方法

B.1. 有機リン化合物の汚染実態調査

B.1.1. 使用器具・試薬

Trimethyl phosphate（TMP），triethyl phosphate（TEP），tributyl phosphate（TBP），

tris(2-chloroethyl) phosphate（TCEP），tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate（TDCPP），tris(butoxyethyl) phosphate（TBOEP），tris(2-ethylhexyl) phosphate（TEHP），triphenyl phosphate（TPhP），cresyl diphenyl phosphate（CsDPhP），tricresyl phosphate（TCsP），2-ethylhexyl diphenyl phosphate（EHDPhP）は東京化成工業（東京都）から購入した。Triphenyl phosphine oxide（TPhPO），tris(2-chloroisopropyl) phosphate（TCPP），tripropyl phosphate（TPP）は富士フィルム和光純薬株式会社（大阪府）から購入した。6-Benzylbenzo[c][2,1] benzoxaphosphinine 6-oxide（BzIDOP）は三光株式会社（大阪府）より購入した。Naphthalen-2-yl diphenyl phosphate（NDPhP）はBiosynth AG（スイス）より購入した。5-Ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl) methyl methylphosphonate（PMMMP）とbis[(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl] methylphosphonate（BPMMP）はMatrix Scientific（USA）より購入した。2,2-Bis(chloromethyl)-propane-1,3-diyltetrakis(2-chloroethyl) bisphosphate（V6）はToronto Research Chemicals（カナダ）より購入した。TBP-*d*₂₇，TCEP-*d*₁₂，TPhP-*d*₁₅，TCsP-*d*₂₁，TEHP-*d*₅₁は林純薬工業株式会社（大阪府）から購入した。

アセトニトリルはシグマアルドリッチジャパン合同会社（東京都）から購入した。アセトン，トルエン，ヘキサン，酢酸エチルは富士フィルム和光純薬株式会社（大阪府）から購入した。すべての実験で、Milli-Q水（Merck Millipore社）を使用した。

B.1.2. サンプル情報

静岡県の商業施設や住宅に設置された12台のウォーターサーバーから水サンプル

(100 mL) をガラス瓶に採取した (Table 1)。サンプリング前にはガラス瓶をアセトンとヘキサンで洗浄し、電気炉にて 500°C で 5 時間加熱して、自然冷却した。

B.1.3. 分析方法

水サンプル 100 mL と酢酸エチル:ヘキサン (1:1, v/v) 100 mL, クリーンアップスパイク (*d*体 mix 4 種: TPhP-*d*₁₅, TEHP-*d*₅₁, TCsP-*d*₂₁, TCEP-*d*₁₂) を分液漏斗に加え、振とう機で 30 分間振とうした。有機層をナスフラスコに移し、エバポレーターでおよそ 1 mL まで濃縮した。窒素パージで約 80 µL まで濃縮した後、アセトニトリルで溶媒置換し、シリンジスパイクとして TBP-*d*₂₇ を 20 µL 加え、最終液量を 100 µL とした。有機リン化合物の分析には、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS: TSQ Endura Thermo Fisher Scientific) を使用して測定した。イオン化法には大気圧化学イオン化 (APCI) 法を用いた。

B.1.4. 経口曝露量の推算方法

以下の式から一日あたりの曝露量を推測した。

$$EDI = \frac{C \times DC \times AP}{BW}$$

ここで、*EDI* は推定一日摂取量 (ng kg-bw⁻¹ day⁻¹)、*C* は飲料水中の有機リン化合物濃度 (ng L⁻¹)、*DC* は飲料水の一日本平均摂取量 (mL day⁻¹)、*AP* は吸収率、*BW* は体重 (kg-bw) を表している。本研究では、一日平均摂取量として 1957 mL⁴、体重として 60.5 kg を用いた⁵。吸収率については安全側の評価を行うため 100% とした。

ハザード比を求めるための式を下記に示す。

$$HQ = \frac{EDI}{RfD}$$

ここで、*HQ* はハザード比 (-)、*RfD* は参照用量 (ng kg-bw⁻¹ day⁻¹) を表している。

C. 研究結果および考察

C.1. 有機リン化合物の汚染実態調査

C.1.1. ウォーターサーバーの飲料水中の有機リン化合物の濃度

ウォーターサーバーの水からは測定対象とした有機リン化合物 19 種類のうち、7 種類の有機リン化合物が検出頻度 50% 以上で検出された (Figure 1)。特に濃度が高かった有機リン化合物は、TCEP (58 ng L⁻¹: 中央値) であり、次に TPhPO (55 ng L⁻¹)、TCPP (33 ng L⁻¹)、TDCPP (5.0 ng L⁻¹) が続いた。

C.1.2. ウォーターサーバーの飲料水中の有機リン化合物の曝露評価

EDI は、TCEP および TPhPO、TCPP、TDCPP でそれぞれ 1.9 および 1.8, 1.1, 0.2 ng kg-bw⁻¹ day⁻¹ であった。これらの結果より、ウォーターサーバーからの飲料水の摂取がヒトへの TCEP 曝露の重要な曝露経路となる可能性が示唆された。

EDI から推算した本研究で対象としたすべての有機リン化合物の *HQ* は 10⁻⁵ から 10⁻⁷ の値となった。

C.1.3. ウォーターサーバーの飲料水中の有機リン化合物の汚染要因の解析

飲料水中の有機リン化合物の汚染要因として、有機リン化合物の蒸気圧およびオクタノール/水分配係数 (Log *K*_{ow})、ウォーターサーバーの使用年数を検討した。

解析の結果、現時点で得られているデータにおいては、有機リン化合物のオクタノール/水分配係数 (Log *K*_{ow}) とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に統計学的な有意差がみられた。

ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染経路に関する情報を得るため、ウォーターサーバーの製造販売所に対してヒアリングを行った。その結果、ウォーターサーバーの機械部などに有機リン化合物が使用されているが、飲料水と直接接触する部材については、有機リン化合物は使用されていないことが明らかとなった。そのため、ウォーターサーバーのウォーターサーバーボトルと取水口の間に使用されているシリコンチューブを介して、空気中の有機リン化合物がウォーターサーバーの水中へ移行する可能性が示唆された。

D. 結論

飲料水中の有機リン系化合物の測定法を開発した。飲料水としてウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度を測定した結果、7種類の有機リン化合物が検出頻度50%以上で検出され、TCEP、TPhPO、TCPP、TDCPPの濃度が高い傾向にあった。EDIは、TCEPおよびTPhPO、TCPP、TDCPPでそれぞれ1.9および1.8, 1.1, 0.2 ng kg-bw⁻¹ day⁻¹であった。EDIから推算したHQは10⁻⁵から10⁻⁷の値となった。

ウォーターサーバーの飲料水の汚染要因としては、現時点で得られているデータにおいては、ウォーターサーバーの使用年数とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度などには統計学的な有意差はなく、有機リン化合物のオクタノール/水分配係数(Log K_{ow})とウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に統計学的な有意差がみられた。

以上の結果から、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物の汚染経路として、ウォーターサーバーのウォーターサーバーボトルと取水口の間に使用されているシリコン

チューブの透過性が、ウォーターサーバーの水中の有機リン化合物濃度に関連している可能性が考えられた。今後、実験的な検証を行っていく必要がある。

E. 参考文献

1. Hou, M.; Shi, Y.; Na, G.; Zhao, Z.; Cai, Y. Increased Human Exposure to Organophosphate Esters via Ingestion of Drinking Water from Water Dispensers: Sources, Influencing Factors, and Exposure Assessment. *Environmental Science & Technology Letters* **2021**.
2. 日本紫外線水処理技術協会, 一. ニュースレター No.13. 2021.
3. Yao, C.; Yang, H.; Li, Y. A review on organophosphate flame retardants in the environment: Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. *Science of The Total Environment* **2021**, 795, 148837.
4. Ohno, K.; Asami, M.; Matsui, Y. Is the default of 2 liters for daily per-capita water consumption appropriate? A nationwide survey reveals water intake in Japan. *Journal of Water and Health* **2018**, 16 (4), 562-573.
5. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

- 1) Mai Shindo, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Determination of Potential Dermal Exposure

Rates of Phosphorus Flame Retardants via the Direct Contact with a Car Seat using Artificial Skin, *Chemosphere*, 353, 141555, 2024. (IF= 8.8)

G.2. 学会発表

- 1) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの飲料水中に含まれる有機リン化合物の曝露評価, 2023年室内環境学会学術大会, 那覇. (2023年12月)
- 2) 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用いた予測手法の検討, 2023年室内環境学会学術大会, 那覇. (2023年12月)
- 3) Tsugumi Uchida, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Ryo Ogamari, Kazushi Noro, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Organophosphorus Compounds in Drinking Water Collected from Water Dispensers in Japan, the 43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) (Dioxin 2023), Maastricht, The Netherlands. (September 2023)
- 4) Yuna Nishiyama, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Naohide Shinohara, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Dermal Exposure to Organophosphorus Compounds in Home Video Game Controllers, the 43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) (Dioxin 2023), Maastricht, The Netherlands. (September 2023)
- 5) 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 各種自動車シートにおける難燃剤の経皮曝露評価, 環境科学会2023年会, 神戸. (2023年9月)
- 6) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの飲料水中に含まれる有機リン系プラスチック添加剤の実態調査, 環境科学会2023年会, 神戸. (2023年9月)
- 7) Tsugumi Uchida, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Ryo Omagari, Kazushi Noro, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Occurrence of Organophosphorus Compounds in Drinking Water Collected from Water Dispensers, The Water and Environment Technology Conference 2023 (WET 2023), Online. (July 2023)
- 8) 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品中難燃剤の経皮曝露における皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評価, 第2回 環境化学物質3学会合同大会 (第31回環境化学討論会), 徳島. (2023年6月)
- 9) 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 篠原 直秀, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 家庭用ゲーム機コントローラーに含まれる有機リン化合物の人工皮膚を用いた経皮曝露評価, 第2回 環境化学物質3学会合同大会 (第31回環境化学討論会), 徳島. (2023年6月)
- 10) 内田 亜美, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, ウォーターサーバーの飲

料水中に含まれる有機リン化合物の
初期リスク評価, 第2回 環境化学物質
3学会合同大会 (第31回環境化学討論
会), 徳島. (2023年6月)

G.3. 市民向け説明会

- 1) 環境サマースクール2023 「環境浄化
と食品,化粧品の意外な関係」, 2023年8
月4日(金), 静岡, 約40名, 静岡県立大
学, 教員及びサマースクールの受講者
(高校生)

H. 知的財産権の出願・登録状況

H.1. 特許取得

なし

H.2. 実用新案登録

なし

H.3. その他 (受賞)

- 1) 2023年室内環境学会学術大会 大会長

奨励賞, 石田 真穂, 西村 有里, 徳村
雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大,
宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷
敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難
燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用
いた予測手法の検討 (2023年12月)

- 2) 第2回環境化学物質3学会合同大会
SETAC賞, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王
斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼,
野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室
内製品中難燃剤の経皮曝露における
皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評
価 (2023年6月)
- 3) 第2回環境化学物質3学会合同大会 ウ
ェリントン ラボラトリーズ ジャパン
賞, 西山 裕那, 石田 真穂, 徳村 雅弘,
王 斉, 篠原 直秀, 雨谷 敬史, 牧野
正和, 家庭用ゲーム機コントローラー
に含まれる有機リン化合物の人工皮膚
を用いた経皮曝露評価 (2023年6月)

Table 1 ウォーターサーバーに関する情報

	形態	ウォーターサーバーの材質		取水源	使用 年数	製造国
		タンク	管			
Sample 1	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	静岡県 富士宮市	2年	韓国
Sample 2	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	群馬県 みなみ町	1年以内	韓国
Sample 3	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	静岡県 富士宮市	2年	中国
Sample 4	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	静岡県 富士宮市	2年	韓国
Sample 5	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	静岡県 富士宮市	3ヵ月	韓国
Sample 6	リターナブル式	ポリカーボネート	不明	不明	不明	韓国
Sample 7	ワンウェイ式	ポリエチレン テレフタレート	不明	静岡県 富士市	3年	中国
Sample 8	ワンウェイ式	ポリエチレン テレフタレート	不明	山梨県 北杜市 白州町	3年	韓国
Sample 9	ワンウェイ式	ポリエチレン テレフタレート	不明	山梨県 北杜市 白州町	3年	韓国
Sample 10	ワンウェイ式	ポリエチレン テレフタレート	不明	山梨県 北杜市 白州町	3年	韓国
Sample 11	ワンウェイ式	ポリエチレン テレフタレート	不明	山梨県 北杜市 白州町	3年	韓国
Sample 12	浄水型	不明	不明	水道水	8年	韓国

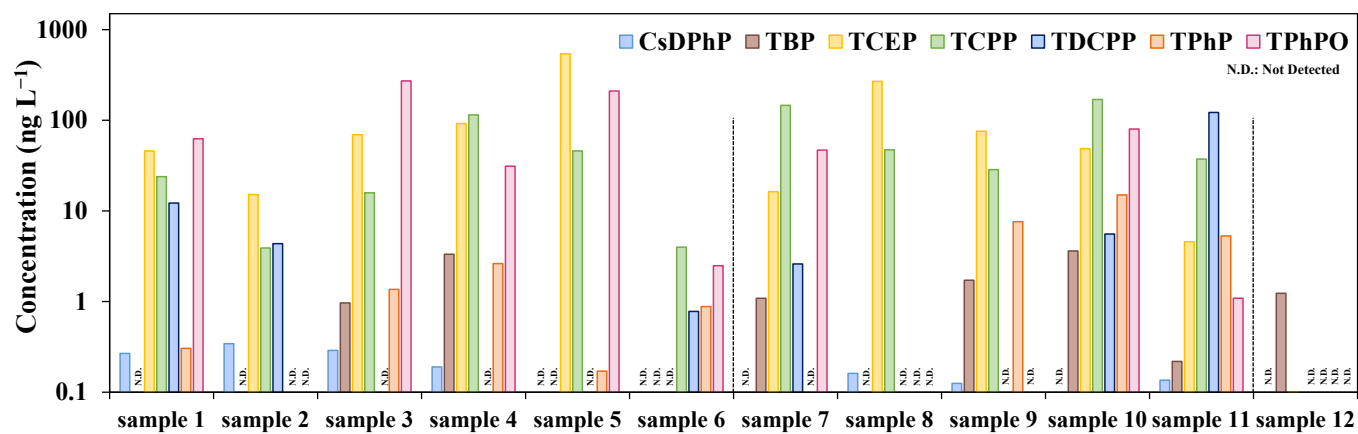


Figure 1 ウォーターサーバーの飲料水中の有機リン化合物の濃度 (ng L⁻¹)