

殺虫剤暴露職域集団及び非暴露対照集団において、代表的な代謝産物の4種類のジアルキルリン酸を対象に、尿中濃度を測定した。

暴露作業者(n=52)については DMP $76.4 \pm 164.4 \mu\text{g/L}$ (範囲は定量下限値未満-880 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 17.2 $\mu\text{g/L}$); DEP $3.7 \pm 15.7 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-112 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 0.4 $\mu\text{g/L}$); DMTP $21.8 \pm 47.5 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-216 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 2.2 $\mu\text{g/L}$); DETP $2.7 \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-22 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 0.2 $\mu\text{g/L}$)、非暴露対照者(n=18)では DMP $35.4 \pm 37.7 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-127 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 20.1 $\mu\text{g/L}$); DEP $6.0 \pm 9.3 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-31 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 1.3 $\mu\text{g/L}$); DMTP $20.6 \pm 47.4 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-191 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 2.7 $\mu\text{g/L}$); DETP $4.3 \pm 7.8 \mu\text{g/L}$ (定量下限値未満-33 $\mu\text{g/L}$ 、中央値 1.4 $\mu\text{g/L}$)であった。すなわち、尿中の4種類のジアルキルリン酸濃度の中央値は暴露群、非暴露対照群ともほぼ等しい値であったが、一部の暴露作業者に DMP 濃度の高い者がみられた。また、非暴露集団について今回の測定対象者では米国での測定結果に比べ DMP 濃度が高い傾向にあり、今後より大規模に暴露評価を行う必要があると考えられた。7)

有機塩素化合物

- 有機塩素化合物の脂肪組織中(45例)の残留パターンは、DDTs>PCBs>HCHs⁸>CHLs⁹>HCB¹⁰>TCPMe¹¹>TCPMOH¹²の順であった。脂肪組織中の TCPMe と TCPMOH 濃度は、脂肪重量当りでそれぞれ 2.7-44(平均 18)ng/g と 0.28-31(平均 12) ng/g であり、DDTs 濃度よりほぼ 2 桁低値であった。肝臓の TCPMe と TCPMOH 濃度は、1.1-20(平均 7.0) と <4.0-38(平均 19) ng/g lipid wt. であった。胆汁中の TCPMe 濃度は、<5.0-62(平均 17) ng/g lipid wt. であり、肝臓よりいくぶん高値を示したが、TCPMOH 濃度は検出限界以下であった。脂肪中 DDTs 濃度は 160-8100(平均 2300) ng/g lipid wt. であり、分析した有機塩素化合物の中で最も高いレベルであった。脂肪組織の HCHs、CHLs、そして HCB 濃度は、以前の報告と同レベルであった。脂肪組織の HCHs 濃度は 47-3200(平均 680) ng/g lipid wt. であり、CHLs(平均 310 ng/g lipid wt.) や HCB(平均 60 ng/g lipid wt.) より高値を示した。5)
- さらに、生体における、PCB、ダイオキシン類の暴露状況については、まず児への影響を重視して、北海道地区において、胎内・乳児期暴露のバックグラウンドレベルの暴露量を測定する調査が進行しており、30歳未満の妊婦で、Non-ortho PCBs、Mono-ortho PCBs、Coplanar-PCBs、Totl-TEQ が低く、初産の妊婦で、PCDDs-TEQ、PCDFs-TEQ、DDDF、Totl-TEQ が高いという結果であった。これまでに行われた本邦一般環境地域における血液中ダイオキシン値に比べて低い傾

⁸ ヘキサクロロヘキサン

⁹ クロルデン

¹⁰ ヘキサクロロベンゼン

¹¹ tris (4-chlorophenyl) methane

¹² tris (4-chlorophenyl) methanol

向がみられた。8)

- さらに、不妊を主訴の女性 80 人 (26 - 43 歳) でのダイオキシン類、PCB 類、有機塩素系農薬類の分析では、Total TEQ の中央値は 25.1 pg TEQ/g lipid であった。2,3,7,8-TCDD については 9% (7/80) に検出され、検出された人での範囲は 1.7 - 4.2 pg/g lipid であった (定量下限値は 1.7 - 12.2 pg/g lipid)。血清中のダイオキシン類、PCB 類、有機塩素系農薬類のレベルは、魚類の摂取頻度が多いほど高くなる傾向がみられた。他の食品ではこのような傾向はみられなかった。3)

有機フッ素系化合物 (PFOS¹³、PFOA¹⁴、PFOSA¹⁵)¹⁶

- 我が国の一般住民の暴露レベルを調べるために、10 地域の 272 人 (各地域 23 - 33 人) の地域住民 (40 - 77 歳) の血清を分析したところ、すべてのサンプルから PFOS を検出された。その中央値は 26.2 ng/ml (2.8 - 271.1 ng/ml) であった。また年齢とともに上昇する傾向がみられた。PFOA は 91 人のみで検出、PFOSA は検出されなかった。地域によってそのレベルに差がみられたことから、生活習慣等の暴露源についての検討を行っている。PFOS については、全員から一定以上のレベルで検出されたことから、その健康影響の有無についても検討する必要があると考えられた。3)

植物エストロゲン

- 不妊を主訴の女性 80 人 (26 - 43 歳) での尿中のイソフラボノイドは、HPLC-クーロアレイによって、Daidzein、Genistein、Glycitein について分析を行った。それぞれの中央値は、4、3.2、0.6 $\mu\text{mol/g}$ クレアチニンであった。Equol は 21% の対象者で検出された。3)
- 妊婦配偶者 (すなわち生殖能力が証明された男性、平均 31.6 歳) において、血清中の植物エストロゲン濃度の平均値 (最低値 - 最高値) ($\mu\text{g/ml}$) は、equol : 14.6 (0.006 - 412.7)、daidzein : 67.0 (2.7 - 445)、genistein : 172.4 (3.5 - 1516.3) で、男子大学生 (平均 20.4 歳) の equol : 6.7 (0.071 - 170.9)、daidzein : 46.5 (1.8 - 305.9)、genistein : 73.0 (0.1 - 1007.8) であった 6)
- (HPLC-Couloarray ; 検出限界 daidzein : 5ng/ml, genistein : 15ng/ml, equol : 2.5ng/ml)

植物エストロゲンは食事摂取時間と試料採取時期とに強く影響することが知られているが、尿中、血中エクオールは直前食事の影響がなく比較的安定した結果を得るとされている。このエクオールはダイゼインが腸内細菌叢により変化を受けることにより産生されるので食生活や腸内細菌叢の状態を反映するもの考えられる。9)

¹³ Perfluorooctane sulfonate

¹⁴ Perfluorooctanoate

¹⁵ Perfluorooctane sulfonylamide

¹⁶ 撥水剤、フッ素樹脂、界面活性剤等の原料として幅広く利用されている。

重金属

- 剖検症例を用いた暴露状況は以下のように要約される。肝臓（18例）における、水銀は0.08以下-1.49mg/g乾燥重量まで、鉛は0.095-1.38mg/g乾燥重量、カドミウムは1.05-22.6mg/g乾燥重量であった。5)

揮発性有機化合物（トルエン、ベンゼン、キシレン、スチレン、パラジクロロベンゼンなど）

- その他の環境汚染化学物質の暴露状況と比較する意味で、測定を行った。抹消血、腹水中に0.6~4.0ppbの濃度で検出され、陽性率はトルエンが80%に、パラジクロロベンゼンが49%に、*o*-キシレンが29%に、スチレンが26%に検出された。なおナフタレンは全く検出されなかった。1)

3. 生体暴露量の考え方

生体暴露量は、健康リスクを考える上で重要であるが、生体試料中の化学物質の測定値の解釈に当たっては、以下の点に留意する必要がある。

まず、当該化学物質の生体内、特に血中の半減期を勘案して測定値を評価せねばならない。例えば、BPAは、生体内から速やかに排泄されるので測定値が必ずしも最大暴露量を意味しない。

また、生体内での代謝も重要である。例えば、フタル酸は、体内で速やかにモノエチル、ジエチル体に代謝されるので、血中のフタル酸を測定するのではなく、その代表的な代謝産物の血中の値のほうがより生体暴露量を正確に反映することがある。今後は尿中代謝産物をマーカーとして逆に生体暴露量を推計する方法も検討すべきであろう。

次に、試料そのものの採取時の汚染の問題が挙げられる。生体暴露量の測定は試料中の微量な化学物質を検出する必要があり、その精度を確保するためにも、この問題は避けて通れない。試料採取の器具の選択も重要であるが、案外見逃されているのは試料を採取する場所・室の空気の汚染の問題がある。この問題を解決するためには、同様な測定系を用いたブランク試料の測定値、いわゆるバックグラウンド値に常に注意を払う必要がある。

分析ガイドラインに沿った測定法を用いても、化学物質の測定に関してはその精度管理が欠かせない。このためには上述のバックグラウンド値、採取時の試料の汚染の問題のほかに、同一試料のダブルチェック測定を適宜行う必要がある。

生体試料の測定値は、必ずしも真の生体内の物質濃度を意味しないことがある。例えば、測定物質に対してエピトープを有する抗体との抗原-抗体反応を応用する測定法であるELISA法やRIA法ではその絶対値が高値に測定されることがある。

4. 生体内での作用発現

生体暴露量の解析について重要な点は、ヒト生体内での作用機序の検討である。具体的には、(a) ヒト体内におけるこれら物質の受容体の有無、(b) ホルモン様作用発現の有

無、(c) ヒト生体内での代謝・解毒のメカニズム、などの検討である。

(a) いわゆる内分泌かく乱化学物質のヒト生体内受容体については、ヒト副腎皮質由来(H295R細胞)、ヒト乳腺細胞(T47D)などに、生体内エストロゲンと同様の受容体が存在することを見出した。さらにヒト子宮内膜細胞(HHUA)、ヒト乳腺由来細胞(MCF-7)を用いて、受容体について更に詳細に検討すると、これらの物質はエストロジェンの α と β の受容体と結合することが確かめられた。受容体については、さらに、既知の受容体の他に、未知のいわゆるオーファン受容体の存在の有無についても検討された結果、レチノイン酸関連の受容体も関与することが明らかになった。

(b) 生体内での作用発現については、農薬である p,p' -DDT、p,p' -DDD、p,p' -DDE、o,p' -DDT、o,p' -DDD 及び dicofol、フラボノイドである 6-hydroxyflavone、apigenin、daidzein、genistein、biochanin A 及び formononetin、有機スズである bis(tributyltin) oxide (TBTO)、tributyltin chloride (TBT)、diphenyltin dichloride (DBT) 及び triphenyltin chloride (TPT) は、ヒト副腎皮質細胞に対して、そのコルチゾール産出を抑制することが判明した。また乳腺細胞、子宮内膜細胞の増殖を刺激することも確認された。さらにマウスでは、トリブチルスズが免疫系に作用して経口免疫寛容の誘導に影響を及ぼすことが示唆されること、及びベンゾ(a)ピレンはラットの栄養膜幹細胞株(TS細胞)の分化過程に影響を及ぼすことを見出した。またフタル酸エステルがゲノムDNAメチル化状態を変えることで広範にわたる遺伝子発現に影響を及ぼしている可能性が示された。

生体内に実際に存在するこれら化学物質の量(体内負荷量)の範囲でどのような作用が発現するか否かの検討が進行中である。

(c) 代謝・解毒の検討は、まだ今後の研究に多くの余地が残されている。BPA を例にとると、ラットではその大部分は消化管と肝臓でグルクロン酸抱合されることが判明した。一方、腎臓では代謝は行われず、ろ過・排泄されるのみであると推察された。グルクロン酸抱合体を分解してもとの化学物質に戻す酵素(β -グルクロニダーゼ)の存在も見出し、新たな分子種の発見と共にさらにヒト生体内での作用を明らかとする知見が蓄積されつつある。

5. 結語

引き続き、内分泌かく乱作用が疑われるその他の環境汚染化学物質についても、同一母体の複数部位からの生体試料の採取及び濃度分析データの蓄積を行い、また当該母体の胎児からも同様に生体試料の採取及び濃度分析データの蓄積を行うことにより、母体からの暴露の実態を解明することが目標となる。さらに、これらの物質が生体内に実際に存在する量(体内負荷量)の範囲で、生体にどのような作用を発現するのか否か、代謝・解毒の全容も含めて明らかにすることが求められる。

6. 引用文献等

- 1) 厚生科学研究 H11-13「内分泌かく乱化学物質に関する生体試料(さい帯血等)分析法の開発とその実試料分析結果に基づくヒト健康影響についての研究(主任研究者: 牧野恒久 東海大学医学部教授): 測定対象としたヒト生体試料は、主として(a)さい帯血、(b)母体血、(c)母乳、(d)腹水などで、可及的に一個体から(a)~(d)を同時採取し、同一個体内での臓器間の濃度勾配も検討した。
- 2) 今回、採取・分析法作業班により示された分析ガイドライン(BPA、DEHP及びNP)に従って、これまでに、同一母体の複数部位からの生体試料を含む300検体について行われた分析データ(牧野班)
- 3) 厚生科学研究 H15「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究(主任研究者: 津金昌一郎 国立がんセンター予防研究部長)(津金班)
厚生科学研究 H14「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究(主任研究者: 津金昌一郎 国立がんセンター臨床疫学研究部長)
Tsugane, S., et al.: Validity and reproducibility of the self-administered food frequency questionnaire in the JPHC study Cohort 1: Study design, conduct and participant profiles. *Journal of Epidemiology* 13 S2 - S12 (2003)
Ishihara, J., et al.: Validity and reproducibility of the self-administered food frequency questionnaire in the JPHC study Cohort 2: Study design, comparison with Cohort 1. *Journal of Epidemiology* 13 S134 - S147 (2003)
- 4) 国包章一ほか. 厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)「内分泌かく乱化学物質の水道水からの暴露等に関する調査研究」平成10年度研究報告書(主任研究者, 国包章一); 1999.3. (国包班)
- 5) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and non-ortho, mono-ortho chlorine substituted biphenyls in Japanese human liver and adipose tissue.
Takenaka S, Todaka T, Nakamura M, Hori S, Iida T, Yamada T, Hata J
Chemosphere 49(2):161-172, 2002
Dioxins in bile in relation to those in the human liver and blood.
Kitamura K, Nagao M, Yamada T, Sunaga M, Hata J, Watanabe S
J Toxicological Sciences 26(5): 327-336, 2001
Specific accumulation and elimination kinetics of tris(4-chlorophenyl) methane, tris(4-chlorophenyl)methanol and other persistent organochlorines in humans from Japan. Minh, T.B., Watanabe, M., Tanabe, S., Yamada, T., Hata, J. and Watanabe, S. *Environmental Health Perspectives* 109 (9): 927-935, 2001
Occurrence of tris(4-chlorophenyl)methane, tris(4-chlorophenyl)methanol

and some other persistent organochlorines in Japanese human adipose tissue. Minh, T.B., Watanabe, M., Tanabe, S., Yamada, T., Hata, J. and Watanabe, S. Environmental Health Perspectives 108(7): 599-603, 2000 (山田班)

- 6) 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金「男性生殖機能調査より得られた試料中の生体曝露量」(主任研究者 岩本晃明 聖マリアンナ医大泌尿器科教授)(岩本班)
- 7) 厚生労働科学研究 食品・化学物質安全総合研究事業「化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用検出のための新たなバイオマーカーの開発」平成 14 年度研究報告書 (主任研究者: 那須民江 名古屋大学大学院医学系研究科教授)
厚生労働科学研究 食品・化学物質安全総合研究事業「化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用検出のための新たなバイオマーカーの開発」平成 15 年度研究報告書 (主任研究者: 那須民江 名古屋大学大学院医学系研究科教授)
M. Kamijima, H. Hibi, M. Gotoh, K. Taki, I. Saito, H. Wang, S. Itohara, T. Yamada, G. Ichihara, E. Shibata, T. Nakajima, Y. Takeuchi: A survey of semen indices in insecticide sprayers. J Occup Health 46, 109-118 (2004) (那須班)
- 8) 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金, 「内分泌分泌攪乱化学物質の次世代影響に関する前向きコホート研究での PCB・ダイオキシン類曝露濃度測定について」(主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授)(岸班)
- 9) 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金, 食品・化学物質安全総合研究事業, 「内分泌かく乱物質と大豆等既存食品の発育・癌化及び内分泌かく乱作用の比較」(主任研究者: 螺良愛郎)
平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金, 化学物質リスク研究事業「内分泌かく乱物質と大豆等既存食品の発育・癌化及び内分泌かく乱作用の比較」(主任研究者 螺良愛郎)(螺良班)