

## (4) 暴露疫学調査

### (4-1) 生体暴露量等

#### はじめに

本作業班では、いわゆる内分泌かく乱化学物質の生体暴露量を測定すると共に、これら物質が生体内に実際に存在する暴露量の範囲で、どのような作用を発現するかを解明するために、生体内受容体の存在の有無、作用発現、さらに代謝・解毒などの検討を行った。

#### 1. 測定法の確立

いわゆる内分泌かく乱化学物質のヒト健康への影響を研究する際にまず重要な点は、感度と特異性に優れた測定法の確立である。測定法に関連した事項として、試料の取扱いは看過出来ない。特に試料の採取から始まり、分離・保存の過程を経て、いかに背景因子の干渉及び夾雑物の混入を防ぎ、信頼しうる測定値を得るに至るかまでの各種操作法の確立は重要である。

これについては、既に厚生科学研究H11-13「高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析及び動態解析（主任研究者：中澤裕之 星薬科大学教授）」において、検討が開始され、その後、H14-16「試料分析の信頼性確保と生体暴露量のモニタリングに関する研究」において引き続き検討がなされた。今般、採取・分析法作業班から、生体試料中のビスフェノール A (BPA)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) などのフタル酸エステル類、4-ノニルフェノール (NP) について、分析ガイドラインが提示された（(2) 採取・分析法の項参照）ことから、今後、これら分析ガイドラインに従った測定をすることにより、信頼性の高い測定結果の蓄積が期待できるようになった。

#### 2. 生体暴露量

測定法に次いで重要な点は、生体暴露量、すなわちこれら物質の生体中の存在量（体内負荷量）の解析である。

過去及び現在の我が国における工業生産量等からして黙視できない化学物質として、ビスフェノール A (BPA)<sup>1</sup>、クロロベンゼン類<sup>2</sup>、パラベン類、フタル酸エステル<sup>3</sup>、ベンゾピレン<sup>4</sup>、PCB<sup>5</sup>、クオルデン<sup>6</sup>、トリブチルスズ化合物<sup>7</sup>などが測定候補として検討され

<sup>1</sup> 樹脂原料などとして年間約 15.1 万トン（平成 10 年度）製造・輸入される

<sup>2</sup> 穀物種子や木材の防腐剤・防かび剤、色素合成の中間体として使用された。

ヘキサクロロベンゼンは、難分解性で、蓄積性、毒性があることから、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（1973）（化審法）」の第一種特定化学物質\*に、1979 年に指定された

\* 化審法の第一種特定化学物質は、製造・輸入の禁止、使用の禁止、政令指定製品の輸入禁止等の規制措置が取られる。

<sup>3</sup> プラスチックなどの可塑剤として使用される

<sup>4</sup> 化石燃料の不完全燃焼などにより大気中に放出される

<sup>5</sup> 絶縁油等として用いられたが、1974 年に、化審法の第一種特定化学物質に指定された

<sup>6</sup> シロアリ駆除剤などとして使用されたが、1986 年に、化審法の第一種特定化学物質に指定された

た他、当作業班に属する主任研究者によって、各々独自の観点から検討がなされており、それらも含め、生体暴露量に関する主な知見は、以下のとおりである。

なお、研究の実施にあたっては、各研究機関の倫理委員会の審査・承認を受けるとともに、研究対象者に対して、人権及び個人情報の擁護、研究への参加による利益・不利益の説明を行いインフォームドコンセントを得ている。剖検にあたっては、研究対象者に対する人権擁護上の配慮および研究により研究対象者が受ける利益・不利益等の説明を遺族に対して行い、インフォームドコンセントが得られ、御遺族の同意の署名を剖検承諾書にいただいた症例のみを今回の検討解析に使用した。〔引用文献5〕参照〕

またヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して実施した。

---

<sup>7</sup> 船底塗料や漁網防汚剤として用いられたが、1992年から国内造船所での塗布の完全自粛、1997年から国内塗料工場での製造中止等がなされている

## ビスフェノールA

- (高感度なカラムスイッチング HPLC-蛍光定量法; 検出限界 血清及び腹水、0.04 ppb; 母乳、0.20 ppb)
 

BPA は、一個体から同時採取された、さい帯血、母体血、母乳及び腹水のいずれの試料においても検出され (n=9-21)、その濃度範囲は 0.21~0.79ppb であった。各試料中 BPA 濃度の相関性を調べた結果、妊婦母体血-さい帯血 (r=0.626)、妊婦さい帯血-母乳 (r=0.755)、不妊症患者血清-腹水 (r=0.785) で比較的高い相関関係が得られた。1)
- (分析ガイドラインによる方法、定量限界 0.5 ppb)
 

新たに採取されたさい帯血、母体血、母乳及び腹水の試料における、分析ガイドラインによる方法 (対象症例数 221 例) での検討では、血液中からの検出は 2 例のみで、最大 1.7 ppb、特に母体血と臍帯血においては検出されなかった。腹水中からの検出はなかった。2)
- (HPLC-クーロアレイ法)
 

不妊を主訴の女性 80 人 (26 - 43 歳) での尿中のビスフェノール A (抱合体) は、HPLC-クーロアレイによって分析を行い、その中央値は 2.2  $\mu\text{mol/g}$  クレアチニンであった。尿中のビスフェノール A はほとんどが抱合体の形で存在し、かつ LC-MS による分析値よりも若干高い値であるのは分析法によるものと考えられた。3)

## クロロベンゼン類

- ヘキサクロロベンゼンを分析したが、一般末梢血及び母体末梢血で 100%、さい帯血で 88% に検出され、その濃度範囲は 0.03~0.10ppb であった。また、同一個体から採取した試料中のヘキサクロロベンゼン濃度について、末梢血と腹水との間に有意な正の相関関係 (順位相関関係数=0.722, n=12, p=0.017) が認められた。1)

## パラベン類

- メチルパラベンとして、さい帯血や母乳から検出され、妊婦が暴露を受けたパラベン類が、血液を介して母乳やさい帯血に移行したことが推定された。1)

## フタル酸エステル類

- 抹消血中、腹水中にフタル酸モノブチル (MBP)、フタル酸モノベンジル (MBzP)、フタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP) が、平均で 1~5ng/mL の濃度で検出された。1)
- DEHP (分析ガイドラインによる方法、定量限界 10.0 ppb)
 

新たに採取されたさい帯血、母体血、母乳及び腹水の試料における、分析ガイドラインによる方法 (対象症例数 221 例) での検討では、血液中からの検出は 12 例のみで、最大 32.0 ppb、特に母体血と臍帯血においては検出されなかった。腹水中からの検出は 4 例のみで、最大 35.0 ppb であった。2)
- 職域暴露集団での横断面研究で得られた尿サンプル (取り扱い作業員 94 名、対照者 102 名) について、尿中フタル酸エステル類代謝物 (フタル酸モノブチル、フタル酸モノエチルヘキシル) が分析されたが、取り扱い作業員では、フタル酸モノブチルが 12.4 - 22836.9  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン、フタル酸モノエチルヘキシルが 1.1 - 9753.2  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン、と高いレベルで代謝物が検出された。一般住民のフタル酸エステル類の暴露レベルはかなり低いことが報告されているが、職域ではかなりの暴露を受ける集団が存在

することが確認された。3)

○ 《水道における研究》

水道水を通じた暴露量評価については、以前の調査結果で検出頻度が高かったフタル酸エステル類 (DEHP、フタル酸ジ-n-ブチル (DNBP)) について、詳細に調査された。全国 10 水道事業体の 11 浄水場 (急速ろ過方式 10 か所、緩速ろ過方式 1 か所) を対象に、各浄水場において各 1 回、原水 (河川水、湖沼水、ダム水、地下水) 及び浄水 (浄水場出口の水) の調査を行い、さらに上記の浄水場中の 4 浄水場 (急速ろ過方式) を対象に、月ごとの汚染状況の変動を把握するため、月 1 回、原水及び浄水の調査を行った。

全国調査の結果では、原水中の DEHP は、平均値が 0.18  $\mu\text{g/L}$  (範囲が 0.05~1.0  $\mu\text{g/L}$ ) で、浄水中は、平均値が 0.02  $\mu\text{g/L}$  (範囲は 0.05~0.10  $\mu\text{g/L}$ ) であった。DNBP については、原水中が、平均値は 0.05  $\mu\text{g/L}$  (範囲は 0.05~0.10  $\mu\text{g/L}$ ) 浄水中は、すべて 0.05  $\mu\text{g/L}$  であった。また、4 浄水場すべてにおいて、調査期間における原水中の濃度変動はそれほど大きくなかった。ただし、ある浄水場については、原水より浄水で濃度が高くなる場合が多く、浄水の最大濃度は DEHP、DNBP でそれぞれ 0.31 及び 0.27  $\mu\text{g/L}$  であった。この浄水中の最大濃度は、現在の TDI と比較した場合、非常に小さい値 (DEHP については 0.004~0.016%、DNBP については 0.008%) であることが判明した。4)

### ベンゾ(a)ピレン

- ベンゾ(a)ピレンは、モノヒドロキシベンゾ(a)ピレン(OH-BaP)として男子尿中から検出された。1)

### PCB

- 母体、母体末梢血、さい帯血中で 35 種の同族体及び異性体として検出され、その濃度範囲は脂肪あたり 60-99ng/g であった。1)
- 剖検症例を用いた暴露状況は以下のように要約される。剖検症例の肝 (57 検体)、腸間膜脂肪 (54 検体) 及び腹壁脂肪 (54 検体) において: mono-ortho PCB (8 種類) は、脂肪重量あたりの mono-ortho PCB 平均値はそれぞれ 8.95、19.16 及び 20.59pg/g (TEQ 表記) で、肝はその約 1/2 であった。di-ortho PCB も、11.36、24.79 及び 20.59 (TEQ 表記) であり、肝はその約 1/2 であった。測定した 12 種類の PCB のそれぞれの相対比は、肝、腸間膜脂肪及び腹壁脂肪いずれも同じ傾向を示した。また血液 (38 件) 及び胆汁 (42 件) では、血中 Mono-ortho-PCBs 濃度は、肝臓、脂肪組織中の Mono-ortho-PCBs 濃度と同様に、2,3',4,4',5 PenCB (#118) の濃度が最も高く、平均 159  $\pm$  156ppt であった。次に高かった 2,3,3',4,4',5-HexCB (#156) の濃度は平均 74  $\pm$  52ppt であった。胆汁中の Mono-ortho-PCBs 濃度も血液中と同様に、それぞれ #118 の濃度が平均 347  $\pm$  194ppt で、#156 の濃度は平均 171  $\pm$  99ppt で高かった。また胆汁中の総 Mono-ortho-PCBs 濃度は血液中の約 2 倍であった。5)

### ダイオキシン類

- 剖検症例を用いた暴露状況は以下のように要約される。血液、胆汁 (57 検体) でのダイオキシン濃度はそれぞれ 42.6  $\pm$  24.3 pg TEQ /gfat、43.4  $\pm$  30.8 pg TEQ /gfat であった。肝臓中は 127.2  $\pm$  53.4 pg TEQ /gfat であった。また血液中と胆汁中の濃度

がよく相関しており、肝では脂肪重量あたりの濃度が血液中、胆汁中濃度よりも高かった。胆汁からの排泄量は、ダイオキシンの異性体種類により差異が認められた。OCDDが一番高濃度でありPeCB、HxCBがそれに続く。それ以外では、1,2,3,6,7,8HxCDD、TeCB、2,3,4,7,8-PeCDD、1,2,3,4,6,7,8HpCDD、が高い傾向を示した。各異性体パターンはほぼ血液に似ているがHxCDF、HpCDFでは血液の約1/2の濃度、HxCDDでは血液の約2/3の濃度、HpCDD、OCDDで約1/2の濃度、TeCBでは約1/2の濃度でその他の異性体はほぼ同等の濃度であった。肝臓では、PCDDs、コプラナーPCBsともに、全般的に濃度が高く濃度順にはOCDD、PeCB、HxCB、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、1,2,3,6,7,8HxCDD、TeCB、2,3,4,7,8-PeCDDと続いた。1,2,3,4,6,7,8-HpCDFは胆汁の約20倍、血液の10倍の濃度があり、1,2,3,4,7,8,9-HpCDFは胆汁の10倍、血液の8倍、OCDDに関しては血液の約5倍、胆汁の約9倍の濃度であった。

腎臓、脾臓、膵臓、肺では、それぞれ138、113、163及び178 pg-TEQ/g 脂肪(平均値)の蓄積が認められ、同族体ごとの蓄積パターンは他の臓器と同様であった。Wholeベースにすると平均総ダイオキシン類濃度は、膵臓中の濃度が他の20~30倍高濃度であるが、脂肪ベースで比較した場合、ほぼ同じ濃度レベルであった。各7症例であるが中枢神経及び乳腺中のダイオキシン類は、中枢神経では肝と同レベル、乳腺では脂肪組織と同レベルで蓄積していた。

年齢、性別と化学物質の蓄積の相関を検討したところ、年齢の増加に伴ってダイオキシン・PCBの蓄積が増加することが明らかとなった。臭素系ダイオキシン(polybrominated diphenyl ether (PBDE)の25の異性体(BDE-#17, 25, 28, 30, 32, 33, 35, 37, 47, 49, 66, 71, 75, 77, 85, 99, 100, 116, 119, 126, 138, 153, 154, 155, 166))は、血液、胆汁、肝臓、脂肪組織でそれぞれ、 $4,087 \pm 4,428$ 、 $2,953 \pm 2,916$ 、 $4,001 \pm 3,191$ 、 $5399 \pm 4826$  pg/g 脂肪であった。測定した27の異性体のうち、2,2',4,4'-tetraBDE(#47)、2,2',4,4',5,5'-hexaBDE(#153)の濃度が高く全体の70%を占めた。心血と胆汁の濃度の相関及び心血と肝組織中の濃度の相関係数はそれぞれ0.64、0.60であり、ダイオキシン類と同様に胆汁からの排泄のあることが示された。5)

#### ○ (高感度CALUX；検出限界4.0pg/mlTEQ/g blood)

若年男性47名(平均年齢20.0歳)の血液中のダイオキシン(PCDDs/Fs分画)濃度を測定し、平均10.18(4-19)pg/TEQの暴露が認められた。本測定におけるダイオキシンの濃度レベルは、CALUXによる香山らの他の調査における測定レベルが20pgTEQ/gfat以上の検体が多かったことと比較して、全体に低いレベルであったと考えられる。CALUX法は一般にHRGC/HRMSによる分析値と比べて数値が2から3倍ほど高めに出る性質があるといわれているが、今回の生体試料での測定では約1倍と、HRGC/HRMSによる分析値と大きく異なるという傾向が見られている。6)

### クロルデン

- trans-ノナクロルが63%(0.06~0.17ppb)に、cis-ノナクロルが17%(0.03~0.05ppb)に検出されたが、ヘプタクロロエポキシド、オキシクロルデン、trans-クロルデン及びcis-クロルデンは、いずれの試料からも全く検出されなかった。1)

### 有機スズ化合物

- トリブチルスズは、測定法によって差があるものの、毛髪試料の33~77%に検出(5~44ppb)され、同一家族から高濃度に検出(41~45ppb)された例を平成11年に報告している。1)
- 剖検症例を用いた暴露状況は以下のように要約される。モノブチルスズ、ジブチルスズ及びトリブチルスズは、肝臓湿重量(27例)あたりそれぞれ6.0~28、6.5~71、検出限界以下・3.4 ng cation/gであった。また、胆汁(17例)では、それぞれ、6.0・21、1.0・13、検出限界以下・3.0 ng cation/gであった。5)

### 4-ノニルフェノール

- (分析ガイドラインによる方法、定量限界 5 ppb)  
新たに採取されたさい帯血、母体血、母乳及び腹水の試料における、分析ガイドラインによる方法(対象症例数 221例)での検討では、血液中からの検出は17例で、最大25.0 ppb、特に母体血と臍帯血においては検出されなかった。腹水中からの検出は9例で、最大19.0ppbであった。2)

### ハロゲン化炭化水素系殺虫剤

- (ヘッドスペースガスクロマトグラフ法(HS-GC法); 定量範囲: 0.5~500 µg/mL  
検出限界: 0.5 µg/ml)  
生産工場の男性従業員(暴露作業員)及び非暴露対照者において尿中または血中の代謝物量測定による暴露量評価を行った。  
生産工場の男性従業員の尿中臭化物イオン濃度測定結果は、原体取り扱い作業員(n=13)で $15.9 \pm 7.7 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ (範囲は5.7-35.0 µg/mgCRE)、充填作業員(n=22)で $15.6 \pm 6.2 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ (範囲は7.1-30.3 µg/mgCRE)と、非暴露者(n=96)  $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ に比べ高い結果が得られた。同様に平均血清中臭化物イオン濃度は、原体取り扱い作業員で $12.9 \pm 4.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ (範囲は6.3-21.2 µg/mL)、充填作業員で $12.2 \pm 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ (範囲は5.0-25.3 µg/mL)と、非暴露者(n=97)の値 $5.2 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ に比べ有意に高値を示した。測定された暴露レベルは過去14年間ほぼ同様で、生産工場従業員は一般生活者集団に比べ代謝物量からみて暴露量が多いが、集団として有意な生殖次世代影響は見いだされなかった。7)

### 有機リン系殺虫剤

- ペンタフルオロベンジルプロマイド誘導体化によるガスクロマトグラフ質量分析法(GC/MS法); 定量限界: DMP 1.0 µg/L、DEP 0.3 µg/L、DMTP 0.3 µg/L、DETP 0.3 µg/L (S/N ratio = 10); 検出限界: DMP 0.3 µg/L、DEP 0.1 µg/L、DMTP 0.1 µg/L、DETP 0.1 µg/L (S/N ratio = 3)  
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。  
暴露作業員(n=52)については DMP  $76.4 \pm 164.4 \mu\text{g}/\text{L}$ (範囲は定量下限値未満-880 µg/L、中央値 17.2 µg/L); DEP  $3.7 \pm 15.7 \mu\text{g}/\text{L}$ (定量下限値未満-112 µg/L、中央値 0.4 µg/L); DMTP  $21.8 \pm 47.5 \mu\text{g}/\text{L}$ (定量下限値未満-216 µg/L、中央値 2.2 µg/L); DETP  $2.7 \pm 5.4 \mu\text{g}/\text{L}$ (定量下限値未満-22 µg/L、中央値 0.2 µg/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種類のシ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 (DDT、PCB、ダイオキシン類等)

- 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>HCHs<sup>1</sup>>CHLs<sup>2</sup>>HCB<sup>3</sup>>TCPMe<sup>4</sup>>TCPMOH<sup>5</sup>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 $2.7\text{--}44$  (平均18) ng/gと $0.28\text{--}31$  (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、 $1.1\text{--}20$  (平均7.0) と $<4.0\text{--}38$  (平均19) ng/g lipid wt.であった。胆汁中のTCPMe濃度は、 $<5.0\text{--}62$  (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 $160\text{--}8100$  (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 $47\text{--}3200$  (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 $25.1 \text{ pg TEQ/g lipid}$ 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 $1.7\text{--}4.2 \text{ pg/g lipid}$ であった (定量下限値は $1.7\text{--}12.2 \text{ pg/g lipid}$ )。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)

<sup>1</sup> ヘキサクロロヘキサン

<sup>2</sup> クロルデン

<sup>3</sup> ヘキサクロロベンゼン

<sup>4</sup> tris (4-chlorophenyl) methane

<sup>5</sup> tris (4-chlorophenyl) methanol

### 有機フッ素系化合物 (PFOS<sup>6</sup>、PFOA<sup>7</sup>、PFOSA<sup>8</sup>)<sup>9</sup>

- 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 μmol/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)(μg/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)

### 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)

<sup>6</sup> Perfluorooctane sulfonate

<sup>7</sup> Perfluorooctanoate

<sup>8</sup> Perfluorooctane sulfonylamide

<sup>9</sup> 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。



### 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である。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、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プ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ゲンの $\alpha$ と $\beta$ 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（ $\beta$ -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416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)