

研究課題名

日用品に含まれる化学物質の薬物動態パラメータに関する研究

Pharmacokinetic parameters of chemicals in daily use products

共同研究者名

磯部友彦、岩井美幸、高木麻衣（国立環境研究所）、上山純（名古屋大学）、
国末達也、仲山慶、田上瑠美（愛媛大学）

（１）背景と目的

次世代を担う子どもたちの成長や発達、国や人種、性別、年齢、職業を問わず誰もが関心を持つ問題であり、とくに胎児期や幼少期の環境が将来の健康に影響を及ぼすという DOHaD 仮説の提唱や 1997 年に開催された子どもの環境保健に関する 8 カ国環境大臣会合における「マイアミ宣言」を受けて、世界各国で大規模な出生コホート調査が実施されている。日本でも、2011 年から環境省が主導して「子どもの環境と健康に関する全国調査（エコチル調査）」が実施されており、その中では化学物質の生体試料中濃度を「曝露」の指標とし、子どもの健康アウトカムとの関連について調査を進めている。一方で、化学物質のリスクは、曝露量と有害性の積で評価され、曝露媒体濃度に基づいて管理される。曝露量は環境、食品等の曝露媒体濃度とそれらの媒体の摂取（接触）量から推計されるため、体内濃度に関する情報は得られない。エコチル調査のような疫学調査では、生体試料中濃度と影響の関係は明らかにできるが、多くの化学物質について体内での動態が把握されていないために体内濃度から曝露量を推定する方法がなく、現状では化学物質管理に直結していない。米国、カナダ、EU、韓国などでも、対象化学物質の体内濃度データを化学物質管理に活用する取り組みが始まっているものの、ここでも体内濃度から曝露量を推計する方法がないことが課題となっている。

我々の研究グループでは、日用品に含まれる化学物質について体内濃度と曝露量の間関係を明らかにする目的で共同研究を実施しており、これまでに曝露媒体と生体試料の化学分析により濃度データを取得し、その残留プ

ロファイルを明らかにしてきた。今年度の共同研究では、これらのデータを利用することで対象化学物質の体内動態パラメータの算出を目的とした。

(2) 方法

過去 2 年間に渡って名古屋大学で実施した介入試験により、曝露媒体試料、生体試料が得られており、日用品に含まれる化学物質を対象として分析を進めている。介入試験では健康な成人男女計 100 名の協力者をリクルートし、食事及びパーソナルケア製品使用についてこちらで提供するものを 5 日間使用していただくことにより、日用品に含まれる化学物質の曝露を一定期間コントロールした。調査開始にあたり、参画機関で倫理審査委員会の承認を受け、調査協力者から書面による同意を得た上で調査を実施した。調査期間の曝露媒体（食事、飲料、パーソナルケア製品、ハウスダスト）と生体試料（血液及び尿）を採取し、それぞれ化学分析用に分注して -80°C で冷凍保管した。尿は、調査期間を通じて全ての随時尿を採取し、血液は調査開始時と終了時に採血した。分析対象化学物質は、パラベン類、ビスフェノール類、トリクロサン、ピレスロイド系農薬、ネオニコチノイド系農薬、忌避剤など多岐に渡っており、既に一部の化学物質については調査期間中の濃度変動等について結果を得ている。今年度の共同研究では、フェノール系化合物（パラベン類、ビスフェノール類、トリクロサン等）を対象として体内半減期の算出を試みた。

尿試料の化学分析は、パラベン類 9 種、トリクロサン、トリクロカルバン、ベンゾフェノン類 5 種、ビスフェノール類 8 種、アルキルフェノール類 4 種の計 28 種のフェノール系化合物を対象とした。尿試料は β -グルクロニダーゼ/アシルスルファターゼと酢酸アンモニウム緩衝液(pH=4)を用いて脱抱合した後、逆相-陰イオン交換ミックスマードポリマーが充填された Oasis® MAX を用いて固相抽出した。抽出液は濃縮後、UFLC (Shimadzu UFLC-XR) - MS/MS (Sciex 5500 QTRAP) で定性・定量した。

(3) 結果と考察

分析対象としたフェノール系化合物のうち、8物質(MeP, EtP, PrP, BP1, BP3, BPF, BPS, TCS)について、介入試験前日の尿試料の半数以上から検出された。Methyl paraben (MeP)が最も高濃度で検出され、最高濃度は1640 µg/g creatinineであった。とくに、質問票調査から普段の生活でパラベン類を含む製品を多く使用している被験者で高値を示した。MePはパーソナルケア製品が主要な曝露源(Ma et al., 2013)と考えられており、介入試験期間中にパラベン類を含まないパーソナルケア製品を使用することで尿中濃度が減少傾向を示した。一方、Bisphenol F (BPF)は食事が主な曝露源と報告(Lu et al., 2018)されており、尿中濃度は減少傾向を示さずほぼ一定濃度であったことから、食事あるいはハウスダスト等に由来する継続した曝露が示唆された。

介入試験期間中にクレアチニン重量あたりの濃度が減少傾向を示したパラベン類3種(MtP, EtP, PrP)について、Phoenix WinNonlin (Certara)を用いてノンコンパートメント解析を行った(図1)。この結果から、連続して濃度減少が観察された期間の減少速度を用いて、それぞれのパラベン類の体内半減期を算出した。表1に示す通り、体内半減期はそれぞれMtPが10.5時間、EtPが10.8時間、PrPが7.7時間と算出され、既存の報告等と同様の値となった。

また、介入試験前日に使用したパーソナルケア製品の情報が得られた協力者6名について、製品中濃度、製品使用量(推算値)、製品保持係数(Scientific Committee on Consumer Safety, 2018)、尿中濃度、尿排泄量を用いて、尿およびパーソナルケア製品から高濃度で検出されたMePを対象に、製品使用に由来する曝露量、24時間尿中排泄量、24時間尿中排泄率を次式から推算した。

$$\text{曝露量 } (\mu\text{g}) = \text{製品中濃度 } (\mu\text{g/g}) \times \text{使用回数} \times \text{一回の使用量 } (\text{g}) \times \text{保持係数}$$

$$24\text{h 尿中排泄量 } (\mu\text{g}) = \sum [\text{随時尿中濃度 } (\mu\text{g/mL}) \times \text{各尿量 } (\text{mL})]$$

$$24\text{h 尿中排泄率 } (\%) = 24\text{h 尿中排泄量 } (\mu\text{g}) / \text{曝露量 } (\mu\text{g}) \times 100$$

ここで、製品中濃度、随時尿中濃度、一回の使用量、尿量は実測値、使用

回数は個人アンケートの値、保持係数は製品の使用形態に応じて 0.01–1 とした。また、介入試験前日にパーソナルケア製品を 2 回使用した場合、曝露量は 2 回目の製品使用から 24 時間後までの総和とし、尿中排泄量は 2 回目の製品使用から 24 時間後までの総和から 1 回目の使用に伴う排泄量を差し引いた値とした。24 時間尿中排泄率は、評価した 6 名のうち 4 名で 1.3–15% と見積もられたが、残り 2 名では 100% を超える値となった。100% を超えた要因は明らかでないが、製品の保持係数（例えば、100% を超えた被験者が使用した歯磨き粉の保持係数を 0.05 として推算）について再評価が必要と考えられる。

これらの結果より、介入試験期間中にパラベン類を含まないパーソナルケア製品を使用することで曝露をコントロールすることができ、体内半減期等の体内動態パラメータを取得可能なことが示された。既存の研究では、化学物質の体内動態を把握するために、被験者に対して対象物質を投与する方法が採用されてきたが、今回確立した方法により協力者に不要な化学物質曝露を強いることなく調査を実施することが可能となった。今後、同様の研究アプローチによる共同研究を展開することにより、パーソナルケア製品など日常生活で使用する製品に含まれる化学物質の体内動態に関する情報を効率的に取得できると考えられる。得られた情報は、大規模疫学調査等の知見に基づいて化学物質のリスクを管理する際に活用されるため、大きな社会的波及効果が期待できる。

【参考文献】

Lu et al., 2018 Science of the Total Environment 640–641, 1214–1220

Ma et al., 2013 Archives of Environmental Contamination and Toxicology 65, 611–618

Scientific Committee on Consumer Safety, 2018 (SCCS/1602/18).

表 1. パラベン類 3 種(MtP, EtP, PrP)の体内半減期(hour)

	MeP	EtP	PrP
Mean (hour)	10.5	10.8	7.7
SD	2.7	3.3	3.3
CV	26	30	43
Median	10.7	11.0	7.4
Min	6.0	4.4	2.8
Max	17.3	19.9	16.9
No of estimated subjects	27	24	25

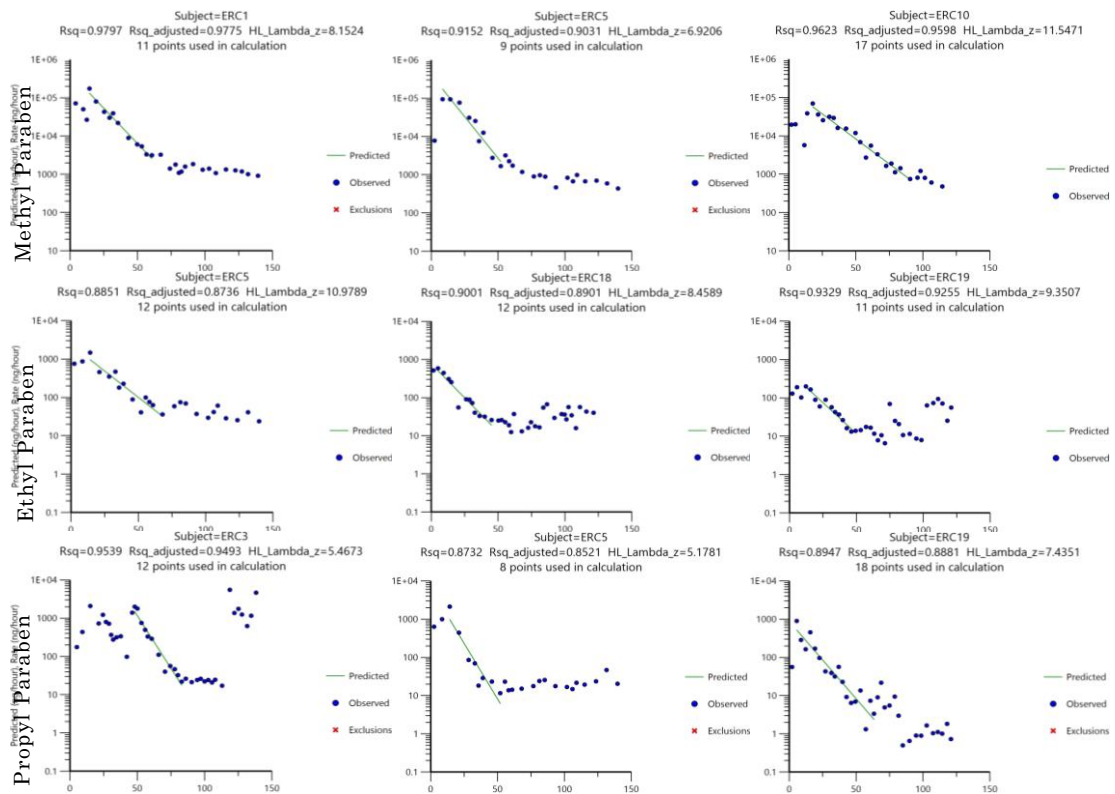


図 1. パラベン類 3 種(MtP, EtP, PrP)の尿中濃度の推移