

Environment Research and Technology Development Fund

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

5-2002 環境化学物質の複合曝露による思春期の
健康影響評価と曝露源の検討
(JPMEERF20205002)

令和2年度～令和4年度

Exposure Sources of Environmental Chemicals and Their Effect on
Adolescent Health

〈研究代表機関〉

国立大学法人 北海道大学

〈研究分担機関〉

国立大学法人 京都大学

〈研究協力機関〉

ベルギー アントワープ大学

令和5年5月

目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究目標	
4. 研究開発内容	
5. 研究成果	
5-1. 成果の概要	
5-2. 環境政策等への貢献	
5-3. 研究目標の達成状況	
6. 研究成果の発表状況	
6-1. 査読付き論文	
6-2. 知的財産権	
6-3. その他発表件数	
7. 国際共同研究等の状況	
8. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	16
II-1 胎児期・学童期の化学物質曝露と思春期の健康影響評価 （国立大学法人 北海道大学）	
要旨	
1. 研究開発目的	
2. 研究目標	
3. 研究開発内容	
4. 結果及び考察	
5. 研究目標の達成状況	
6. 引用文献	
II-2 曝露源の調査および曝露実態の包括的検討 （国立大学法人 京都大学）	
要旨	
1. 研究開発目的	
2. 研究目標	
3. 研究開発内容	
4. 結果及び考察	
5. 研究目標の達成状況	
6. 引用文献	
III. 研究成果の発表状況の詳細	48
IV. 英文Abstract	51

I. 成果の概要

課題名 5-2002 環境化学物質の複合曝露による思春期の健康影響評価と曝露源の検討

課題代表者名 池田 敦子（国立大学法人北海道大学 大学院保健科学研究院 教授）

重点課題 主：【重点課題⑮】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

副：【重点課題⑮】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

行政要請研究テーマ（行政ニーズ） （5-1）子どもの化学物質ばく露低減策に活用可能なばく露シナリオの解明

研究実施期間 令和2年度～令和4年度

研究経費

112,000千円（合計額）

（各年度の内訳：R2年度：25,586千円、R3年度：50,414千円、R4年度：36,000千円）

研究体制

（サブテーマ1）胎児期・学童期の化学物質曝露と思春期の健康影響評価
（国立大学法人北海道大学）

（サブテーマ2）曝露源の調査および曝露実態の包括的検討（国立大学法人 京都大学）

研究協力機関

ベルギー アントワープ大学

本研究のキーワード 環境化学物質、環境疫学、複合曝露、思春期、曝露源、出生コホート、性ホルモン、二次性徴発来、曝露推計

1. はじめに（研究背景等）

近年、多くの合成化学物質の製造・流通により、過去には環境中に存在しなかった化学物質の曝露による健康影響が懸念されている。特に有機フッ素化合物(PFAS)、フタル酸エステル類、リン系難燃剤(PFR)、ビスフェノール類による内分泌攪乱作用が報告されている(WHO、2012)。長半減期のPFASのうちPFOSやPFOAはPOPs条約により制限されたが、より炭素数の長い代替物質が使用されている。短半減期ではあるが日用品に含まれるフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類は一部製品への使用規制があるが、内装材など多くの製品に使用され、また代替物質として様々な類縁化合物がある。申請者らは、「環境と子どもの健康に関する北海道研究（北海道スタディ）」において、胎児期および生後のPFAS、フタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類の代替化合物も含めた環境化学物質の曝露評価と子どもの健康に関する疫学研究を実施してきた。長鎖のPFNAやPFDAの母体血中濃度が2003-2011年で増加(Okada et al., 2013)、2012-2017年に収集した児の尿中BPA、BPF、BPSの検出率は75%以上、中央値濃度はBPAが高く、97%値濃度はBPFやBPSが高かった(Gys et al., 2020)。児の尿中DEHP代謝物濃度は2012-2017年にかけて5.6%減少したが、DINP代謝物濃度は1.3%増加した(Ketema et al., 2021)。PFRの尿中TBOEPおよびTCP代謝物濃度はハウスダスト中濃度と有意な

正の相関を示し、ハウスダストが曝露源となり得ることを示した (Bastiaensen et al., 2019)。また、PFAS、フタル酸エステル類、ビスフェノール類の胎児期曝露濃度が高いと出生時の性・ステロイドホルモン値を上げる、または下げる影響を認めた (Araki et al., 2014; Aralo et al., 2017; Goudarzi et al., 2017; Itoh et al., 2016)。しかし、その後の健康影響までは追跡できていない。さらに、胎児期および生後の複合曝露による二次性徴発来への影響は世界的な課題である。³⁾

なお、本研究が対象とするPFASについては、残留性有機汚染物質の取り扱い規制に関する世界的な枠組みストックホルム条約においてペルフルオロカルボン酸類 (PFCA) (炭素鎖9-21) が制限対象物質リストに入り (UNEP/POPS/POPRC. 17/7)、2023年にREACHの規制対象になった。また、国連環境総会は、2022年にプラスチック汚染に関する国際的な法的拘束力のある文書作成の決議Global Plastics Treatyを採択した。本研究が対象とするフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類はいずれもプラスチック添加剤であり、本研究の成果は国際的な取り組みとも関連が大きい。

2. 研究開発目的

本研究では、日用品に使用されるPFAS、フタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類に着目し、これらの胎児期および学童期の複合曝露による児の二次性徴発来、性ホルモン、脂質マーカー等の思春期の健康影響を評価する。さらに、曝露源と考えられる飲用水、食品容器やパーソナルケア製品等に含有される濃度を測定し、曝露量低減策にむけた科学的知見の提供を目的とする。

3. 研究目標

全体目標	胎児期および学童期における、児の日用品からの環境化学物質の複合曝露と二次性徴等の健康影響を明らかにする。 児のこれら環境化学物質への曝露実態と、関係する製品や生活要因を明らかにし、曝露量低減にむけた科学的知見を提供する。
サブテーマ1	サブテーマ名：胎児期・学童期の化学物質曝露と思春期の健康影響評価
サブテームリーダー/所属機関	池田 敦子 / 国立大学法人 北海道大学
目標	前思春期 (9-11歳)の児より回収した生体試料 (尿・血液) 約430検体を用い、フタル酸エステル類 (PE) およびその代替化合物 (AP)、有機リン系難燃剤 (PFR)、ビスフェノール類 (BP)、有機フッ素化合物 (PFAS) の曝露実態を明らかにし、胎児期および前思春期の複合的な曝露による第二次性徴や内分泌系などの思春期の健康リスク評価を行う
サブテーマ2	曝露源の調査および曝露実態の包括的検討
サブテームリーダー/所属機関	原田 浩二 / 国立大学法人 京都大学
目標	本研究で対象とした日常的に接触しうる環境化学物質 (5クラス) の飲用水や市場流通する日用品中 (最低6分類60種) の濃度を評価する。得られた各種媒体中濃度より児の曝露量を推定する。曝露源となり得る製品や生活習慣要因の寄与を評価する。曝露量全体を示す代謝物濃度を評価する一斉分析法 (最低3クラス24化合物同時) を開発する。

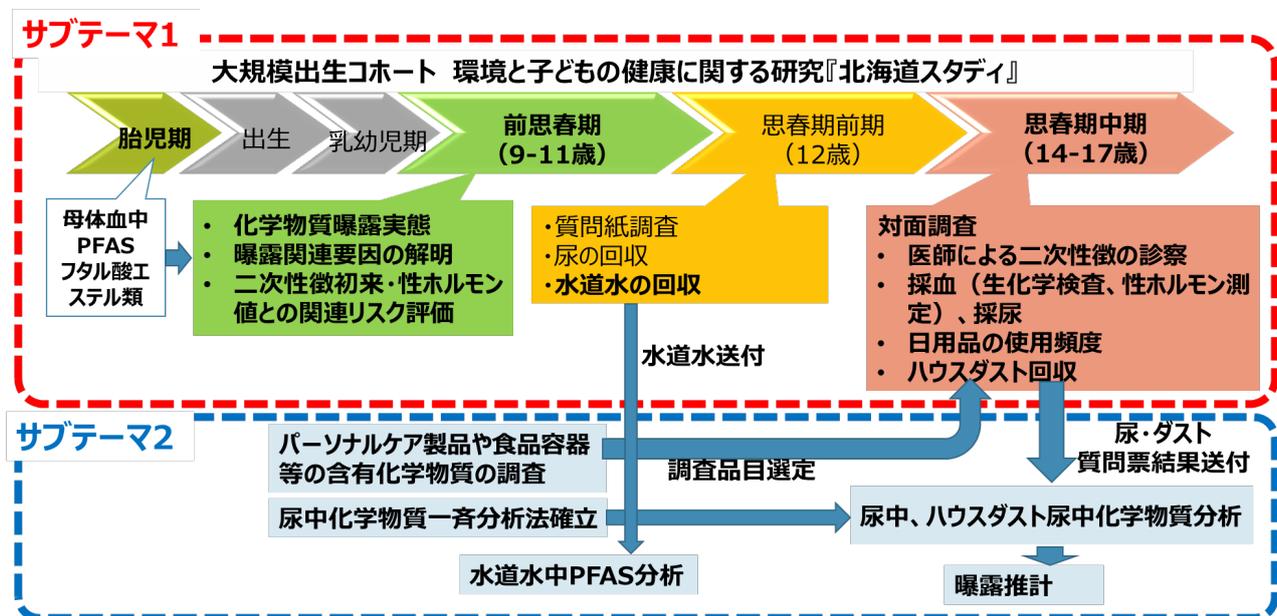
4. 研究開発内容

本研究では、日用品に含有され恒常的に曝露される可能性がある環境化学物質有機フッ素化合物 (PFAS; Per- and polyfluorinated alkyl substances)、フタル酸エステル類 (PE; phthalate esters) とその代替化合物 (AP; alternative phthalates)、リン系難燃剤 (PFR; phosphate flame retardants)、ビスフェノール類 (BP; bisphenol) について、現在進行中の出生コホート「北海道スタディ」の児を対象に複合曝露評価を実施し、思春期の二次性徴発来や性ホルモン等の健康影響を前向きに解明する。また、水道水、ハウスダスト、市場の食品容器やパッケージ、パーソナルケア製品に含まれる対象物質濃度を測定する。その情報をもとに、曝露源と曝露経路となり得る生活習慣要因を明らかにし、曝露量低減策に活用可能な科学的知見を提供する。「北海道スタディ」では、前思春期 (9-11歳) の学童を対象とした対面調査で約430人の採尿・採血、医師の診察を既に実施している。そこで、本研究では、収集保存している尿および血液からビスフェノール類、DINP、テレフタル酸類、DINCH等代替化合物を含むフタル酸エステル類類縁物質代謝物、PFR代謝物、PFASを測定し、前思春期の児の化学物質曝露評価を行う。加えて、思春期 (14-16歳) に再度対面調査による、採血・採尿、医師の診察を行う。二次性徴に関する質問紙から初潮 (女兒)、成長スパート (男児) から二次性徴発来時期を評価する。また、曝露源に関する調査票への記入、採尿およびハウスダスト収集を対面調査の参加児 (保護者) に依頼し、回収する。前思春期の化学物質曝露と二次性徴、体格や内分泌バイオマーカーとの関連は、個別化学物質に加え、複合曝露による健康へのリスク評価を実施する。さらに、水道水、食品容器、ハウスダスト、思春期学童の尿の化学物質濃度測定から、曝露源となりうる製品や生活習慣要因を明らかにする。最終的に、曝露を低減するための情報および規制等の必要性の判断や対策内容の検討に利用可能な科学的知見を提供し、将来の曝露量低減に結びつける。

5. 研究成果

5-1. 成果の概要

研究の全体像を下図に示す。



① 前思春期の環境化学物質曝露実態の把握と曝露関連要因の解明 (サブテーマ1)

出生コホート研究「北海道スタディ」に参加する9-12歳児約430名分の尿中フタル酸エステル類およびPFR代謝物、ビスフェノール類を分析した。フタル酸エステル類は児童の87%以上で検出され、MnBPとMEHHP、MECPP濃度が最も高かった。リン系難燃剤代謝物BDCIPP、BCIPHPP、DHPHは、尿検体の60%以上で

検出され、DPHPのレベルが最も高く、次いでBCIPHIPPだった。ビスフェノール類BPA、BPF、BPSの検出率は65%以上で、BPAのレベルがもっとも高く、次いでBPS、BPFであった。これらの曝露源として、床の材質にビニールクロスを使用している部屋の子どもは、使用していない部屋の子どもに比べ、尿中フタル酸エステル類 Σ DEHP濃度は有意に高かった。また、フローリングを使用している場合は、有機リン系難燃剤 Σ TBOEPが有意に高かった。日用品の使用状況と環境化学物質曝露の関連を検討した結果、シリコン製品、プラスチック容器の利用頻度、パーソナルケア製品の使用と子どもの尿中フタル酸エステル類代謝物の濃度との統計学的に有意な関連は認められなかった。一方、電子レンジでプラスチック容器を加熱する頻度が高いと、 Σ DEHPは有意に高く、プラスチック容器の加熱頻度を週1日増やすと、 Σ DEHPは有意に増加した。タッパーの加熱頻度を週1日増やすと、 Σ DEHP濃度は高くなる傾向が示された。フタル酸エステル類、ビスフェノール類、有機リン系難燃剤を含む混合曝露は、弁当箱を加熱する頻度が高い参加者の尿中環境化学物質濃度が有意に高く、BPS (40.4%)、BDCIPP (20.2%)、 Σ DEHP (17.1%) の順で寄与が高かった。プラスチック製品を加熱する頻度が高いと、尿中環境化学物質の濃度は有意に高く、 Σ EHDHP (26%)、 Σ DEHP (15.8%)、BDCIPP (11.8%) の順で寄与は高かった。これらの結果から、電子レンジによるプラスチック製品の加熱は、フタル酸エステル類の溶出を促し、結果として子どもの曝露レベルを増加させる可能性があると考えられる。加熱をする前に別の容器に移し替えるなどの対策を行うことで、子どものこれら健康へのリスクが懸念される化学物質への曝露を軽減できる可能性が示唆された。

② 胎児期および前思春期の化学物質曝露と二次性徴発来および性ホルモン値へのリスク評価（サブテーマ1）

本研究で定義した二次性徴発来がある児は、男児223名のうち159名 (71.3%)、女児193名のうち128名 (66.3%) であった。初潮を迎えた児は37名 (19.2%) だった。男児においては、胎児期PFASおよびフタル酸エステル類曝露と二次性徴発来に有意な相関を認めなかった。各ホルモンについては、胎児期の個別の化合物のモデルではPFAS曝露と、LH、FSH、11-Deoxycosterone、11-Deoxycortisol、Cortisone、Androstenedioneの低下、およびCortisol、17- β HSDの増加との関連を認めた。胎児期フタル酸エステル類曝露と11-Deoxycosterone、DEHA-S、Estradiol、Aromataseの増加との関連を認めた。胎児期PFAS混合曝露とFSHの低下とDHEAの上昇との関連を認め、それぞれPFOS (PIP 0.370)、PFHxA (PIP 0.557)の寄与が大きかった。女児においては、胎児期の個別の化合物モデルでは、フタル酸エステル類代謝物MECPP曝露濃度が高いと二次性徴発来および初潮発来のオッズが低い、すなわち二次性徴発来が遅くなる関連が認められた。混合曝露でも、二次性徴発来および初潮発来が遅くなる関連が認められ、最も寄与している物質はそれぞれMEHP、MECPPであった。各ホルモンについては、胎児期PFAS曝露と、LH、Androstenedione、Testosterone、17- β HSDの上昇との関連を認めた。胎児期フタル酸エステル類混合曝露とE2の低下 (β : 95%CI -0.199: -0.401, 0.004)、11-Deoxycosteroneの低下 (-0.284: -0.538, -0.029)、Androstenedioneの低下 (-0.253: -0.445, 0.060)、Testosteroneの低下 (-0.282: -0.515, -0.050)、3 β HSDの低下 (-0.282: -0.532, -0.032)との関連を認めた (図1-2)。混合曝露は全体としてホルモン値低下との線形の関連が認められ、また個別の寄与として、E2はMECPP、11-DeoxycosteroneはMnBP、AndrostenedioneはMiBP、TestosteroneはMiBP、3 β HSDはMiBPの寄与が大きかった。結論としては、男児においてフタル酸エステル類はステロイドホルモンの上昇、PFASは低下と関連し、特にPFASによるFSH低下とDHEA上昇は、重回帰分析、qg-computation、BKMRで一致した結果が得られた。女児においては、PFASは混合曝露としても影響は確認できなかったが、LH、Androstenedione、Testosteroneの上昇との関連がみられた。フタル酸エステル類曝露はステロイドホルモンを低下させ、二次性徴発来や初潮発来を遅くする可能性、特に混合曝露としての影響が示唆された。

次に、前思春期の化学物質曝露について、まずは各化合物を個別に検討したところ、フタル酸エステル類については男児では Σ DBP、 Σ DiNPとE2およびE2/Tとの正の相関、およびBBzPと3 β HSDとの負の相関

が認められた。一方の女兒においては Σ DBP、 Σ DEHPと Σ DINPがE2、E2/T、Androstenedione、Testosterone、 3β HSD、Inhibin Bと正の相関を示した。一方、DEHA-S、プロゲノロン-Sとは負の相関が認められた。加えて、INSL3についてはBPSと正の相関が認められた一方、 Σ TBOEPとは負の相関が認められた。次いでフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類の混合曝露を検討したところ（表1-10）、男児においてE2およびE2/Tとの正の相関が認められた。E2への寄与が最も高いのはPFR類で、その中でも Σ TBOEPの寄与が大きかった。E2/Tはビスフェノール類とPFR類の寄与は同レベルで、それぞれBPSおよび Σ EHDPHPの寄与が大きかった。INSL3については、PFR類の寄与が大きく、そのうち Σ TCIPPの寄与が最も大きかった。女兒では混合曝露では有意な関連は認められなかった。また、二次性徴発来とはいずれのモデルでも有意な関連は認められなかった。

胎児期と前思春期ともに曝露測定ができたフタル酸エステル類について胎児期と前思春期の複合モデルを検討した。この結果、男児では複合曝露とINSL3および 3β HSDとの負の相関が認められた。胎児期と前思春期の寄与はほぼ同レベルで、いずれの曝露時期においても Σ DEHPの寄与が最も大きかった。さらに、複合曝露により二次性徴発来時期が0.85か月遅くなることが明らかになった（表1-11）。女兒では、複合曝露により、統計学的有意ではないものの混合曝露が高いと、初潮時期が遅くなる可能性が示唆された。胎児期と前思春期の寄与を比較すると胎児期が大きく、また Σ DEHPの寄与が大きかった。

③ 尿中環境化学物質の一斉分析法の確立（サブテーマ2）

尿に排出される41物質（代謝物含む）の標準溶液を分析した。図2-2に示すように、誘導体化反応により生成した物質のシグナルが検出された。イオン化による測定された質量はペンタフルオロベンジルエステルのペンタフルオロベンジル基の選択的脱離により計算された質量数に合致していた。一部の高分子物質は反応生成物が見られず、誘導体化生成物の沸点が高く、カラム上で分離できなかったと考えられた。対象化学物質群のうち、標準物質で分離可能な37物質（代謝物含む）を、尿試料マトリックスで分析を行った。カラム精製後、尿中成分の残渣は目視できたが、誘導体化試薬の溶媒であるアセトンへの溶解は大きくはなく、ミネラル成分がイオン交換により保持されたものと考えられた。誘導体化反応の妨害はなく、加熱反応60分、120分、240分後での検体でシグナル強度に有意な差は認めなかった。PFAS類のペンタフルオロベンジル誘導体は沸点が低く、5分から13分までに溶出した。20分から25分までにフタル酸エステル類・PFR代謝物が溶出した。ビスフェノール類は誘導体化反応が2箇所起こるため、クロマトグラムでは25分以降に現れた。この領域では他の夾雑物はほとんどなく特異性が高かった。非曝露の健常者の尿試料について同様の方法で測定し、測定を妨害する大きなシグナルは観測されなかった。特に、PFAS、ビスフェノール類については、生体由来の物質の保持時間とほとんど重ならず、測定が行えた。フタル酸エステル類とPFRについても基本的な代謝物を分離できた。フタル酸エステル代謝物の領域では人体内に由来する有機酸類のシグナルが大きい。そのため、有機酸のうち極性が高い官能基を持ちうるものを分離するために、少量のシリカゲルをカラム充填して反応液を通過させることで、目的の測定対象を得ることができた。

④ 日用品、食品パッケージ、パーソナルケア製品中の化学物質濃度測定（サブテーマ2）

文献、メーカーインタビューを行い、近年の使用動向を調査した。食品包装にかかわる素材ではビスフェノールAの代替が一部行われているが、依然海外生産を中心に使用が続いていることが明らかになった。フタル酸エステルの製造量は近年の変化は少なく、DEHPを主として使用されていた。非フタル酸エステルの使用した文具などが市販されていたが、低価格帯では銘打っているものはなかった。パーソナルケア製品・化粧品では全成分表示から関係する化学物質の使用を検索した。フタル酸エステルはデータベースへの登録があったが、成分表示に含まれる化合物はなかった。一方PFASに該当する化学物質はフルオロアルコールリン酸、フルオロアルキルシリル化マイカ等があった。2010年前後の調査ではこ

これらの使用製品にカルボン酸系のPFASが検出されていたことから、調査対象として選定した。

可塑剤についての調査製品として、電化製品 27点、衣類8点、調理器具・食品容器包装16点、文具・雑貨15点、内装品27点、パーソナルケア用品17点を対象に化学物質の含有濃度を測定した。このうち、可塑剤を検出したサンプル数は、電化製品17点、衣類5点、調理器具・食品包装10点、文具・雑貨15点、内装品23点、パーソナルケア用品3点であった。フタル酸エステル類のうちDEHPが59点と最も多く、次いでDiNPが21点、DEHTePは19点だった。非フタル酸化合物では、DEHAが28点と最も多く、DiNCHは11点、DiNAは10点であった。検出される成分の傾向や個数には差があるものの、日用品6分類全てから検出が確認された。リン酸エステル系難燃剤について、TPhP (N=28) が最もよく検出され、次にEHDPHP (N=11) が検出された。TPhPは、電化製品、文具・雑貨、内装品で最もよく検出された。電化製品においては、難燃剤が検出された全7点全ての電化製品からTPhPが検出された。内装品では、ウレタンを含むものではTPhP以外の難燃剤が複数検出される傾向にあった。PVC製の壁紙や装飾シートを中心にTPhPが検出された。防災加工のカーテンでは、PFRが検出されなかったが、縮合系でモノマーが少ない可能性あるいは、難燃剤による加工をしているのではなく素材そのものが防災素材である可能性が考えられた。

ビスフェノール類は、電化製品 7点、調理器具・食品容器包装9点、文具・雑貨17点、内装品6点、パーソナルケア用品2点、合計41点を対象にした。BPAの代替物質が確認されたサンプル数は、電化製品3点、調理器具・食品包装2点、文具・雑貨8点、内装品とパーソナルケア用品では検出されなかった。電化製品では、使用時に機器が高温になることが予測されるサンプルで検出傾向にあった。ヘアケア用品では、TBBPAが高い値で確認されたが、TBBPAは、臭素系難燃剤でありビスフェノール類を難燃剤として添加しているものと考えられる。スマートフォンからはBPBが検出された。以上のことから、ビスフェノール類を含有する電化製品の使用による曝露の可能性も考えられる。文具・雑貨では、整理券、プリペイドカード、切符案内など公共交通機関に関係するサンプルや、感熱ロール紙等からBPSが検出される傾向にあり、特に整理券で高い値が確認された。これらのサンプルから、BPAからBPSへの代替移行がほぼ進んでいると考えられる。調理器具・食品容器包装では、ほとんどのサンプルで検出されなかったが、海外で製造されている食品缶からBPCR、ポリカーボネート (PC) 製の食器からBPBが微量に検出された。今回の分析では、モノマーとして残留・分解しているものを分析の対象としている。酸性での条件の溶出等やポリマーの構成成分の特定はしていない。今回検討したEXやPCでは未反応のモノマーは検出できない程度で、溶出はコントロールされていると考えられる。

サンプル中のPFAS分析は、電化製品 1点、衣類23点、調理器具・食品容器包装21点、文具・雑貨6点、内装品15点、パーソナルケア用品18点を対象にした。このうち、スルホン酸系の検出が確認されたサンプル数は、電化製品1点、衣類14点、調理器具・食品包装2点、文具・雑貨2点、内装品8点であった。スルホン酸で検出が確認された成分とサンプル数を示した。有機フッ素アルキルスルホン酸では、炭素鎖長は4-8で確認されたが、4-6での検出が大半を占めた。パーソナルケア用品では全く検出されなかった一方で、撥水加工された衣類やインテリアから検出されたサンプルが多かった。スルホン酸とカルボン酸の両方が検出されるケースが多かった。カルボン酸系では、スルホン酸と同様に、電化製品 1点、衣類23点、調理器具・食品容器包装21点、文具・雑貨6点、内装品15点、パーソナルケア用品18点を対象にしたうち、検出が確認されたサンプル数は、電化製品1点、調理器具・食品包装16点、内装品14点、パーソナルケア用品は11点であった。カルボン酸では、スルホン酸より多くのサンプルで検出が確認された。炭素鎖長は4から14で確認された。1つのサンプルで2成分以上検出されるケースが多く、スルホン酸とは対照的な傾向が見受けられた。文具・雑貨および衣類では、全てのサンプルでカルボン酸が検出された。ファストフードやコンビニで使用されている食品包装では、加工された肉が包装表面に触れるような場合で、検出される傾向が高かった。文具・雑貨では、特にスキーワックスでは著しく高い成分があった。検出された71サンプルの中で、1種類のカルボン酸が検出されたのは17サンプル(約24%)のみで、複数のカルボン酸が製品に使われる傾向があった。

⑤ 水道水中のPFAS分析（サブテーマ1、2）

北海道スタディ参加者のうち12歳になる児の自宅水道水（飲用水）を収集し、サブテーマ2で175検体の水道水のPFAS分析を行った。合計175検体のうちPFASは50ng/Lを下回り、構成しているPFASも短鎖成分（炭素数6以下）が多かった。短鎖PFASについては海外の水質ガイドライン値などではPFOS/PFOAより高い設定であるが、総PFASとしての規制が提案される動向があるため、モニタリング、曝露評価は検討される必要がある。

⑥ 思春期の健康に関する追跡と曝露源利用実態（サブテーマ1、2）

札幌近郊に住む14-17歳になる児2,045人に声をかけ、293人（男児135名、女児158名）の調査協力を得た。参加時から収集した自宅ハウスダストと尿中化学物質濃度はサブテーマ2で分析した。参加児の平均年齢は男児15.9±0.8歳、女児15.8±0.9歳であった。学校保健統計報告書と比較すると本研究の集団は男児は若干体重が軽く、女児や若干身長が高いが、ほぼ標準的な体格であった。腹囲について、小児肥満症診断基準では、小中高生では腹囲80cm以上が内臓脂肪型肥満の基準となっている。腹囲80cm以上であったのは男児23%（31/135名）、女児9.5%（15/158名）だった。握力と筋肉量とは有意な正の相関がみられた。体脂肪率は男児の平均値16.0%、女児27.8%で、TANITA社が示す標準範囲と比較して、本集団は平均的な体格である考えられた。血圧は日本人の小児の基準値がないが、収縮期血圧が120mmHg以上であったのは男児64%（86/135名）、女児28%（44/158名）、収縮期血圧が140mmHg以上であったのは、男児7.4%（10/135名）、女児1.9%（3/158名）だった。本邦で健常小中学生を対象に血圧健診を行った報告では、約0.1~3%が高血圧だったとされるが、男児ではそれよりも多い結果であった。

血液検査結果は日本人小児の基準値はないが、男女ともに体脂肪率とHDLの相関が特に強く認められ、思春期小児においても体重や体組成指標の悪化は、脂質異常症に直結することに加えて、体重/BMIよりも体組成を測定することがより重要であることが確認された。タナー段階の評価（表1-14）は、参加児は平均15-16歳であったことから、男児の外陰部と陰毛、および女児の乳房と陰毛は、おおむね成人段階に到達しており、男児の声変わりと女児の初潮はほとんどの児で発来していた。児の精巣容量は、20mlが最も多く、次いで15ml、12mlが多い結果であった。日本人思春期男児の精巣容量の既報はなく、本結果が基準値となる可能性がある。二次性徴発来時期の結果（表1-15）は、男児の陰毛発生時期は既報とほぼ同様であった。女児の乳房や陰毛は、既報より遅い結果であったが、専門医の間診ではあるものの、数年前のことを聞き取る調査であるため、思い出しバイアスの可能性がある。初潮については、臨床経験的にも記憶は正しいことが多く、疫学的な二次性徴発来や初潮時期の早期化を反映している可能性がある。本調査で採取した血液中性腺刺激ホルモン、ステロイドホルモン値（LH、FSH、InhibinB、INSL3、AMH）の濃度は、LHの中央値は男性2.59 mIU/mL、女性6.84 mIU/mL。FSHの中央値は男性2.203 mIU/mL、女性5.74 mIU/mL。InhibinBは中央値男性175.7pg/mL、女性67.35 pg/mL。INSL3の中央値は、男性0.264 ng/mL、女性で0.019 ng/mL。AMHの中央値は、男性で9.94 ng/mL、女性で4.225 ng/mLであった。男女間でホルモン濃度に有意な差があった。男性は女性と比較してInhibinB、INSL3とAMHの濃度が有意に高く、女性は男性と比較してLHとFSHの濃度が有意に高かった。男女の生殖器の発達と内分泌の調節における各ホルモンの役割が異なるため、今後環境化学物質曝露の健康リスク評価を行う際には男女で層別した分析と考察が必要である。

サブテーマ2が実施した文献、メーカーインタビューを行い、近年の使用動向調査の結果をもとに曝露源となりうる思春期の子どものパーソナルケア製品の使用頻度を調査した。リーブオンタイプ（洗いながさない製品）とリンスオフタイプ（洗いながす製品）に分け、合計27品目の製品について示した（表1-17）。リーブオンタイプの製品については、女児の60%以上はベースメイク用品（ファンデーション）、アイメイク用品、チーク、口紅、香水、デオドラント剤、マニキュア、除光液、ボディーローション・クリームを月1回以下しか使わなかったが、乳液・化粧水（70%）、リップクリーム（51%）、整髪料・ヘアワックス・ヘアスプレー（48%）、日焼け止め（43%）は週5回以上使用していた。一方、男児の60%

以上は、すべてのリンスオフ製品の使用頻度は月1回以下だった。リーブオフタイプの製品は、男女ともに、シャンプー、ボディソープ、歯磨き粉、ハンドソープは80%以上が週5回以上使っていたが、メイク落とし、シェービングクリーム・フォーム・ジェル、洗口液、入浴剤、脱毛剤、パーマ液、ヘアカラーは60%以上が月1回以下しか使用していなかった。女性の80%以上は洗顔料、リンス・コンディショナーを週5回以上使用していたのに対し、男性は約50%しか使用していなかった。リーブオン・リンスオフタイプ共に女兒のほうが男児よりも調査の前日に使用している品目数も多い傾向が示された。特にリーブオンタイプの品目数は男児よりも女兒のほうが多かった。パーソナルケア製品による曝露の可能性が高い化学物質として、フタル酸エステル類が考えられる。また、サブテーマ2の結果(表2-2)から、現在流通しているパーソナルケア製品の使用による曝露として、カルボン酸系有機フッ素化合物も考えられるため、今後はサブテーマ2のパーソナルケア製品の分析や対面調査で回収した尿・血液中の化学物質の分析を通して、パーソナルケア製品による化学物質の曝露を詳細に調べていく。

サブテーマ1で収集した参加児の室内における各種製品の使用によるハウスダストへ成分蓄積状況を把握するため、サブテーマ2ではハウスダスト126サンプルについてGC-MS分析を実施し、可塑剤、ビスフェノール類、リン酸エステル系難燃剤、フッ素化アルキル酸類の含有量を決定した(表2-4)。フタル酸エステル類含有率ではDEHPは77.8%と最も多く、その他DEHP17.2%、DBP 3.1%、DiNP 0.7%などが検出された(図2-4)。DEHPの中央値794 $\mu\text{g/g}$ は、過去に札幌の学童調査の報告1107 $\mu\text{g/g}$ とおおむね同程度であった。非フタル酸エステル可塑の構成割合はDEHA 47.8%、ATBC 32.8%、TOTM 12.8%であった。濃度はDEHPに比べると低いが、TOTMはDEHP代替に利用されていることが示唆された。DEHA、ATBCなどの非芳香族エステルは食品包装などに利用されていることから日用品から蒸散したものがハウスダストに吸着していることが考えられる。ビスフェノール類については、ほぼすべての検体からBPAが検出され、構成割合も95.5%であった。このほか、BPBが4.0%検出された。日本でのビスフェノールの2012年の試料の測定事例ではBPAの中央値は2.83 $\mu\text{g/g}$ で今回の結果である4.5 $\mu\text{g/g}$ とほぼ変わらなかった。リン酸トリエステル類はTBEPがもっとも多く検出され構成割合も79.9%であった。検出頻度はTCIPP、TPhPが30%以上で検出されているが、濃度はTDCIPPが13.5%と寄与が高かった。TCIPPがついで多くなった。札幌の学童調査の結果では、TBOEPの中央値30.88 $\mu\text{g/g}$ であり、今回は4.5 $\mu\text{g/g}$ と低い傾向があった。ペルフルオロアルキルスルホン酸類では短鎖から中鎖まで20-30%程度で検出された。構成割合は平均的にはPFOSが高いが、これは特に一部の家庭で極めて高いPFOSが検出されたことに起因している。ペルフルオロアルキルカルボン酸類は50-80%ほどで検出されており、また構成割合では、PFNA、PFUnDAなど長鎖PFCAに分類されるものが多くなった。また長鎖PFCAのなかでも、奇数鎖に該当するPFNA、PFUnDA、PFTrDAが偶数鎖であるPFDA、PFDoDAより高くなる特徴が見られた。2010年に近畿、北陸で調査された事例ではPFOA、PFNAの中央値が20.8、23.2 ng/g であったのと比較して、低い傾向であった。

ハウスダストの経口摂取による曝露の推定として、米国環境保護庁の曝露係数ハンドブックで1日のハウスダスト摂取量は大人30 mg/day 、1歳以上の子どもでは60 mg/day と設定されている。中学生以降が大人か子どものどちらに当てはめるかは定まっていなかったが、大人の30 mg/day を採用した推定量をまとめた(表2-5)。DEHPの1日平均摂取量は37.6 μg 、DEHAは0.612 μg 、BPAは0.241 μg 、TBEPは1.629 μg と一定の寄与が認められた。PFOS、PFNAは1日1 ng を超えるが、他の経路からの摂取量から比較して必ずしも高いものではなかった。一方で、PFOS、PFNAでは極めて高い家庭があり、このような場合には、他の経路の曝露を上回る可能性がある。

サブテーマ1で収集した尿サンプルを用いて、サブテーマ2では曝露評価対象物質の代謝物を測定するための検体量の検討を行い、上記尿検体の測定準備を行った。14-16歳児(132名1-2回)の尿検体をGC-MS分析した(表2-5)。フタル酸エステル代謝物で、5cx-MEPPが平均0.207 $\mu\text{g/mL}$ 、5oxo-MEHPが平均0.182 $\mu\text{g/mL}$ 、MiBPが0.117 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。尿中PFR代謝物は、DPhPが0.371 $\mu\text{g/mL}$ 、DBOEPが0.233 $\mu\text{g/mL}$ 、DDCIPPが0.137 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。ビスフェノールはBPAがもっとも多く検出され、平均濃度は1.632 $\mu\text{g/mL}$ であったほか、BPFが0.131 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。PFASでは、PFBAが平均0.068 ng/mL であったが、

尿中濃度が低く、尿中排出は限定的であった。

⑦ 製品からの曝露推計（サブテーマ2）

市場調査で評価した製品を使用する場合の曝露量推計を開始し、既報文献から算出に用いるパラメータを収集した。化粧品などに含まれるフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類、PFASについて当該製品を平均的な頻度で使用した場合の曝露量の試算を行った（図2-5）。フタル酸エステル類ではDEHPを中心として、 $1\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ ほどの曝露があり、衣料品が構成として高かった。非フタル酸系可塑剤ではアジピン酸エステル、クエン酸エステルによる曝露がラップ製品、包装材から推定された。PFRはTPhP、DCrPhPが比較的高い曝露が推計された。パソコン筐体などが、かつての臭素系から縮合TPhPを採用した経緯と合致している。これによりパソコン使用が曝露を主として構成した。一方、ハウスダストからの摂取量はこれらと構成が大きく異なり、発生源、曝露源として今回の製品以外の寄与が大きいと考えられた。ビスフェノール類では、BPA、TBBPAが比較的高いものであった（およそ $200\text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ ）。食器の場合、口に含むことから吸収率が高くなった。これらの製品を使用した場合、ハウスダストからの曝露よりも高くなることが考えられた。BPSは感熱紙で日常的に触れるものの、皮膚からの吸収が限定され、推定曝露は低かった。PFASでは、スルホン酸系は少なく、多くはカルボン酸系であり、主にPFHxA、PFBA、PFOAが推計として主なものであった（ $0.05\sim 0.2\text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ ）。由来は日焼け止めやファンデーションなどの化粧品類が多く、撥水剤、撥水加工品の寄与はわずかであった。これらの製品を使用した場合には、水道水やハウスダストからの曝露よりは高くなると考えられた。

5-2. 環境政策等への貢献

<行政等が活用することが見込まれる成果>

- 1) 日用品に含有する可塑剤、難燃剤、ビスフェノール類は前思春期の学童尿中から検出した。曝露レベルはビニル製床材使用や電子レンジでのプラスチック製品の温めにより高くなる可能性が示されたことから、これら化合物の含有製品としてビニル製床材やプラスチック電子レンジ製品の電子レンジ使用を控えることで環境中への溶出を防ぎ、曝露レベル低下に貢献できる可能性が示された。
- 2) 市場に流通する電化製品、衣類、調理器具・食品容器包装、文具・雑貨、内装品、パーソナルケア用品に含まれる添加剤を調査した。可塑剤、難燃剤はこれまでに利用されてきた代表的な化学物質が依然主要な成分であった。一方で、ビスフェノール類、有機フッ素化合物では、代替品への移行が見られた。曝露の推定量は平均的には1日量は多くの製品で少なかったが、モノマーで添加されるものは曝露源となりうることが示唆された。
- 3) ハウスダストは住宅内での各種製品の使用により成分が蓄積している。生活での化学物質曝露状況を把握するために重要な指標となるため化学分析を行った。DEHP、TBEP、BPAなどの従来の主成分が検出され、使用動向が変わっていないことを示した。このハウスダストを経口摂取することは一つの曝露経路となりうると思えられる。北海道での飲料水の有機フッ素化合物のPFOA、PFOSについては大部分で検出できなかった。部分的に見られた他のPFASについてはリスク評価の動向を鑑みて対応が必要と思えられる。
- 4) 市場調査した製品の化学物質濃度から、使用した際の曝露量を推計し、また調査対象の児童の尿サンプルから曝露評価対象物質の代謝物を測定した。曝露推定ではフタル酸エステルのDEHP、リン酸エステルTPhP、ビスフェノールBPA、有機フッ素化合物PFHxAが高くなっていた。これに対応するように尿からはDEHPの代謝物が検出された。TPhP、TBEPの代謝物であるDPhP、DBEPが主に検出され、製品やハウスダストの傾向と同様のものが検出された。BPAがもっとも頻繁に検出された。有機フッ素化合物では、血中にはほとんど検出されないPFHxAが尿中に検出された。製品か

らの曝露が反映されていると考えられた。

- 5) スtockホルム条約POPRC-18/5として、長鎖のperfluoroalkyl carboxylic acids, その塩、および関連化合物の使用に関する規制の検討が進行している。本研究で評価した水道水中濃度および二次性徴および性ホルモンへのリスク評価結果の活用が見込まれる。

5-3. 研究目標の達成状況

全体目標	目標の達成状況
<p>胎児期および学童期における、児の日用品からの環境化学物質の複合曝露と二次性徴等の健康影響を明らかにする。児のこれら環境化学物質への曝露実態と、関係する製品や生活要因を明らかにし、曝露量低減にむけた科学的知見を提供する。</p>	<p>目標どおりの成果をあげた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前思春期の学童の曝露レベルはビニル製の床材使用およびプラスチック製品を温めることで増加し、これらが曝露源となることを明らかにした。(p20表1-4、p21表1-5) 2. 胎児期および前思春期の混合曝露を検討し、胎児期の有機フッ素化合物およびフタル酸エステル類曝露 (p23表1-8、表1-9、図1-1、p25図1-3)、前思春期のフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類の混合曝露 (p26表1-10、図1-5)、さらには胎児期と前思春期の複合曝露 (p27表1-11、図1-6) による二次性徴発来時期および性ホルモンについて健康リスク評価を行い目標を達成した。胎児期及び前思春期の日用品由来の化学物質への複合曝露は二次性徴発来時期を遅延させ、また前思春期の性ホルモン値を上げる・下げるといった内分泌かく乱作用を示すことを明らかにした。 3. 当初計画の180点を超えて、日用品215点の視聴調査から製品中化学物質含有濃度の測定を達成した (p37表2-2)。飲用水は北海道の各自治体の浄水場を広く検体を採取し、150検体の予定を超えて、175検体の濃度測定を完了した (p39表2-3、図2-3)。ハウスダストの分析では、対面調査で十分な量のハウスダストの提供が得られた126検体の分析を計画通り完了した (p40表2-4、p41-43図2-4)。 4. 各種化学物質の含有量、曝露源調査票による各製品への接触頻度の情報を合わせて、曝露量の推計を行い、フタル酸エステル類DEHPは衣料品、非フタル酸系可塑剤ではラップ製品や包装材、PFRはパソコン使用、ビスフェノール類を含有する食器や製品を使用した場合、ハウスダストからの曝露よりも高くなること

	<p>が考えられたが、皮膚からの吸収は限定的で推定曝露は低かった (p41表2-5)。PFASの由来は日焼け止めやファンデーションなどの化粧品類が多く、撥水剤、撥水加工品の寄与はわずかであった。以上、曝露量低減にむけた科学的知見を提供することができた。(p44表2-6、p45-46図2-5)</p>
--	--

サブテーマ 1 目標	目標の達成状況
<p>前思春期 (9-11歳)の児より回収した生体試料 (尿・血液) 約430検体を用い、フタル酸エステル類 (PE) およびその代替化合物 (AP)、有機リン系難燃剤 (PFR)、ビスフェノール類 (BP)、有機フッ素化合物 (PFAS) の曝露実態を明らかにし、胎児期および前思春期の複合的な曝露による二次性徴や内分泌系などの思春期の健康リスク評価を行う。</p>	<p><u>目標どおりの成果をあげた。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前思春期の児より回収した生体試料 (尿・血液) 約430検体を用いてフタル酸エステル類、有機リン系難燃剤 (PFR)、ビスフェノール類の曝露実態を明らかにし、目標を達成した (p19表1-1、表1-2)。PFASについては新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言の発令により分析を進めることができなかった。前思春期の曝露評価の代わりに胎児期曝露のデータを用いて次項に示す二次性徴および性ホルモンとのリスク評価を達成した。 2. 胎児期および前思春期の混合曝露を検討し、胎児期の有機フッ素化合物およびフタル酸エステル類曝露 (p23表1-8、表1-9、図1-1、p25図1-3)、前思春期のフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類曝露 (p26表1-10、図1-5)、および胎児期と前思春期の複合曝露 (p27表1-11、図1-6) による二次性徴発来時期および性ホルモンについて健康リスク評価を行い、目標を達成した。 3. 12歳の対象児からは、回収目標とした300名を上回る471人から水道水を回収した。居住地に基づく浄水場および配水地域の情報から抽出した175人の水道水中のPFAS濃度をサブテーマ 2 で分析することで目標を達成した (p39表2-3、図2-3)。 4. 思春期の児293人の対面調査により医師の診察、採血、採尿、ハウスダストへの協力を依頼し、対面調査を実施二次性徴発来状況と健康および日用品使用状況に関する評価を行うことができた (p28-30表1-12~1-17)。参加見込み370人程度に対しては目標の79.2%の達成状況であったが、2020年の研究開始直後から

	<p>新型コロナウイルス感染拡大による緊急事態宣言のため、対面での調査が実施できなかった期間が生じたことによる。また、計画していた調査項目「呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO)」は、新型コロナウイルス感染拡大に伴い、呼気による感染リスクを防ぐため実施しなかった。</p> <p>5. 床材やプラスチック製品や弁当類の加熱が児の曝露源となり得ることを明らかにし、曝露低減に有効な行動としてプラスチック製品を直接電子レンジにかけないといった科学的情報を提供できるようになった (p20-21表1-3～1-5)。</p>
--	--

サブテーマ2目標	目標の達成状況
<p>本研究で対象とした日常的に接触しうる環境化学物質 (5クラス) の飲用水や市場流通する日用品中 (最低6分類60種) の濃度を評価する。得られた各種媒体中濃度より児の曝露量を推定する。曝露源となり得る製品や生活習慣要因の寄与を評価する。曝露量全体を示す代謝物濃度を評価する一斉分析法 (最低3クラス24化合物同時) を開発する。</p>	<p><u>目標を上回る成果をあげた。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 計画通り3クラス41化合物同時測定可能な分析法を開発した。(p35図2-1) 2. 当初計画の180点を超えて、215点の製品の化学物質濃度の測定を達成した (p34表2-1、p37表2-2)。飲用水は北海道の各自治体の浄水場を広く検体を採取し、150検体の予定を超えて、175検体の濃度測定を完了した (p39表2-3、図2-3)。ハウスダストの分析では、対面調査で十分な量のハウスダストの提供が得られた126検体の分析を計画通り完了した (p40表2-4)。これらを通じて市場の調査、製品のサンプリング、含有成分の分析を行い、近年の化学物質の使用動向を明らかにし、接触などによる曝露量の推定が可能になった。 3. 市場調査により得られた情報から、質問票に取り入れるべき項目を整理し、また実際の対象者の生活行動のパターンから調査項目を決定した。この調査票によりサブテーマ1での調査が行われた (p30表1-17、p34表2-1)。 4. 分析法が予定通り開発され、それをもとに尿検体200検体の予定を超えて、262検体の分析を行い、尿中濃度を決定した (p36図2-2、p44表2-6)。 5. 製品中の各種化学物質の含有量、曝露源調査票による各製品への接触頻度の情報を合わせて、調査票が得られた293名の児童に対して曝

	露量の推計を計画通り行った (p41表2-5、p45～46図2-5)。
--	-------------------------------------

6. 研究成果の発表状況

6-1. 査読付き論文

<件数>

6件

<主な査読付き論文>

- 1) N. YOSHIDA, M. HARADA SASSA, T. FUJITANI, KH. HARADA. Environ Pollut, 287, 117347 (2021) (IF:) Letter to the editors: Erroneous reference doses taint study conclusions.
- 2) R. KISHI, A. IKEDA-ARAKI, C. MIYASHITA, S. ITOH, S. KOBAYASHI, Y. AIT BAMA, K. YAMAZAKI, N. TAMURA, M. MINATOYA, R.M. KETEMA, K. POUDEL, R. MIURA, H. MASUDA, M. ITOH, T. YAMAGUCHI, H. FUKUNAGA, K. ITO, H. GOUDARZI; Environ Health Prev Med, 26, 1, 592021 (2021) (IF:4.395) The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile 2021.
- 3) Z. LYU, K. H. HARADA, S. KIM, T. FUJITANI, Y. CAO, T. HITOMI, Y. FUJII, Y. KHO, and K. CHOI: Environment International, 165, 107288 (2022) (IF:13.3) Exposure to phthalate esters in Japanese females in Kyoto, Japan from 1993 to 2016: Temporal trends and associated health risks.
- 4) T. FUJITANI, N. YOSHIDA, M. A. M. MAHMOUD, and K. H. HARADA: Journal of Hazardous Materials, 423, 126727 (2022) (IF:14.2), Incorrect reference dose of triclosan: Comment on "Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure".
- 5) T. FUJITANI, and K. H. HARADA: Science of the Total Environment, 847, 157589 (2022) (IF:10.7), Underestimated bisphenol exposures: Letter to the editor on "Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study".
- 6) Z. LYU, K. H. HARADA, S. KIM, T. FUJITANI, T. HITOMI, R. PAN, N. PARK, Y. FUJII, Y. KHO, and K. CHOI: Chemosphere, 316, 137867 (2023) (IF:8.9), Temporal trends in bisphenol exposures and associated health risk among Japanese women living in the Kyoto area from 1993 to 2016.

6-2. 知的財産権

「特に記載すべき事項はない。」

6-3. その他発表件数

査読付き論文に準ずる成果発表	0件
その他誌上発表 (査読なし)	0件
口頭発表 (学会等)	14件
「国民との科学・技術対話」の実施	10件

マスコミ等への公表・報道等	0件
本研究費の研究成果による受賞	0件
その他の成果発表	0件

7. 国際共同研究等の状況

ベルギー アントワープ大学のAdrian Covaci教授と連携して前思春期学童の尿中ビスフェノール類およびリン系難燃剤の分析を行った。Covaci教授らのグループは欧州の30か国以上の機関が参画するバイオモニタリングプロジェクトHBM4EUのメンバーであり、有機リン系難燃剤およびビスフェノール類の分析結果の妥当性を担保している。

8. 研究者略歴

研究代表者

池田 敦子

北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）、現在、北海道大学大学院保健科学研究院 教授
研究分担者

- 1) 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）
現在、北海道大学環境健康科学研究教育センター特別招へい教授
- 2) 宮下 ちひろ 北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）
現在、北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授
- 3) アイツバマイ ゆふ 北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）
現在、北海道大学環境健康科学研究教育センター客員研究員
- 4) 山口 健史 北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）
現在、北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師
- 5) 篠原 信雄 北海道大学医学部卒業、博士（医学）
現在、北海道大学大学院医学研究院 教授
- 6) 真部 淳 北海道大学医学部卒業、博士（医学）
現在、北海道大学大学院医学研究院 教授
- 7) 中村 明枝 北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）、
現在、北海道大学病院小児科 講師
- 8) 増田 秀幸 【研究期間：2020年4月～2022年5月末日】
北海道大学薬学部卒業、博士（臨床薬学） 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任助教、2022年5月末をもって退職
- 9) 橋田 岳也 【研究期間：2020年度～2021年度】
北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）、
北海道大学病院腎泌尿器外科学 講師、 2022年3月末日をもって退職
- 10) 今 雅史 【研究期間：2022年4月～2023年3月】
北海道大学大学院医学研究科修了、博士（医学）、
現在、北海道大学病院腎泌尿器外科学 助教、2022年4月1日より追加
- 11) Rahel Mesfin Ketema 【研究期間：2022年6月～2023年3月】
北海道大学大学院保健科学研究院修了、博士（保健科学）
現在、北海道大学大学院保健科学研究院 特任助教、2022年6月より追加
- 12) 原田 浩二 京都大学大学院医学研究科修了、博士（社会健康医学）、
現在、京都大学大学院医学研究科 准教授
- 13) 藤谷 倫子 神戸大学大学院人間発達環境学研究科修了、博士（学術）、

- 14) 原田 真理子 現在、京都大学大学院医学研究科 研究員
京都大学大学院医学研究科修了、博士（医学）
現在、京都大学大学院医学研究科 客員研究員

研究協力者

- 1) 曾 怡 北海道大学大学院保健科学研究所、博士後期課程2年
- 2) 呂 兆卿 京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野、博士後期課程2年
- 3) ベルギー アントワープ大学 Adrian Covaci、Michiel Bastiaensen、Celine Gys、Maargen Roggemena、Fatima Den Oden
- 4) 池中 良徳 北海道大学獣医学研究所、教授

II. 成果の詳細

II-1 胎児期・学童期の化学物質曝露と思春期の健康影響評価

北海道大学大学院保健科学研究院 教授	池田敦子
北海道大学環境健康科学研究教育センター特別招へい教授	岸 玲子
北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授	宮下 ちひろ
北海道大学環境健康科学研究教育センター客員研究員	アイツバマイ ゆふ
北海道大学環境健康科学研究教育センター特任助教	増田 秀幸 (2020年4月～2022年5月)
北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師	山口 健史
北海道大学病院大学院医学研究院教授	篠原 信雄
北海道大学病院大学院医学研究院 教授	真部 淳
北海道大学病院小児科 講師	中村 明枝
北海道大学病院 腎泌尿器外科学 講師	橋田 岳也 (2020年度～2021年3月)
北海道大学病院 腎泌尿器外科学 助教	今 雅史 (2022年4月～2023年3月)
北海道大学大学院保健科学研究院 特任助教	Rahel Mesfin Ketema (2022年6月～2023年3月)
<研究協力者>	
北海道大学大学院保健科学研究院、博士後期課程	曾 怡
ベルギー アントワープ大学	Adrian Covaci、Michiel Bastiaensen、Celine Gys、Maarten Roggemen、Fatima Den Oden
北海道大学獣医学研究院、教授	池中 良徳

[要旨]

日用品に使用される環境化学物質に着目し、学童期の曝露レベル、および胎児期・学童期の曝露による二次性徴発来時期と性ホルモンとの関連、さらに思春期の健康の解明を目的とした。前思春期の尿中フタル酸エステル類、リン系難燃剤 (PFR)、ビスフェノール類濃度を機器分析により定量した。フタル酸エステル類代謝物の検出率は87%以上、PFRのうちBDCIPP、BCIPHIPP、DPHP は60%以上、BPA・BPF・BPSの検出率は65%以上だった。曝露源としては、DEHPはビニールクロスの床材と電子レンジによるプラスチック製品の加熱、TBOEPはフローリングの床材である可能性が示唆された。健康との関連においては、胎児期の有機フッ素化合物 (PFAS)、フタル酸エステル類曝露は、いずれも前思春期の性ホルモンをあげる、または下げる関連が認められた。特に、男児においてはフタル酸エステル類はステロイドホルモンの上昇、PFASは低下と関連し、PFASの混合曝露によるFSH低下とDHEA上昇の影響も確認された。女児においては、PFASは混合曝露としても影響は確認できなかったが、LH、Androstenedione、Testosteroneの上昇との関連がみられた。フタル酸エステル類曝露はステロイドホルモンを低下させ、二次性徴発来や初潮発来を遅くする可能性、特に混合曝露としての影響が示唆された。学童期の曝露についても、特に男児でEstradiolおよびEstradiol/Testosterone比の上昇が認められ、混合曝露でも同様の関連が認められた。女児では個々の化合物との関連が認められたが、混合曝露ではInhibin Bの上昇のみが統計学的に有意であった。胎児期と前思春期ともに曝露測定ができたフタル酸エステル類について胎児期と前思春期の混合モデルを検討したところ、男女ともに二次性徴発来または初潮が遅くなる関連が認められ、その寄与は胎児期のDEHPが大きかった。思春期の健康に関する追跡調査では、児293名 (男児135名、女児158名) の身体計測値、一般診察所見、血液中性化学検査および性ホルモン値の測定を行った。身長・体重共に本集団中央値は日本の標準範囲のほぼ中央値であり、平均的な体格であったといえる。一方、血圧については、収縮期血圧が120mmHg以上であったのは、男児64% (86/135名)、女児28% (44/158名)、収縮期血圧が140mmHg以上であったのは、男児7.4% (10/135名)、女児1.9% (3/158名)で、特に男児では既報よりも高血圧が多い結果であった。しかし、血圧について、日本人の小児の基準値はなく、健常小児血圧健診での高血圧は約0.1～3%とされるが、本研究の結果から特に思春期男児で既報よ

りも高血圧の頻度は高い可能性がある。血液検査結果は、体重、BMI、体組成計による体脂肪率と、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、LDL、HDL）やHbA1cの相関分析では、男女ともに体脂肪率とHDLの相関が特に強く認められた。思春期小児においても体重や体組成指標の悪化は、脂質異常症に直結することに加えて、体重/BMIよりも体組成を測定することがより重要であることが確認された。二次性徴発来に関するタナー段階評価では、参加児は平均15-16歳であったことから、男児の外陰部と陰毛、および女児の乳房と陰毛のタナー段階（I-V）は、おおむね成人段階、男児の声変わりと女児の初潮はほとんどの児で発来していた。思春期完了期の集団として矛盾ない結果であった。児の精巣容量は20mlが最も多く、日本人思春期男児の精巣容量の既報はなく、本結果が基準値となる可能性がある。思春期の性腺刺激ホルモン、ステロイドホルモン値（LH、FSH、InhibinB、INSL3、AMH）の濃度を測定し、男女間でホルモン濃度に有意な差があった。男女の生殖器の発達と内分泌の調節における各ホルモンの役割が異なるため、今後環境化学物質曝露の健康リスク評価を行う際には男女で層別した分析と考察が必要である。思春期の子どものパーソナルケア製品の使用頻度は、リーブオン・リンスオフタイプ共に女児のほうが男児よりも調査の前日に使用している品目数も多い傾向が示された。特にリーブオンタイプの品目数は男児よりも女児のほうが多かった。さらにサブテーマ 2 の結果（表2-2）から、現在流通しているパーソナルケア製品の使用による曝露として、フタル酸エステル類DEHPやPFR、カルボン酸系有機フッ素化合物が考えられるため、パーソナルケア製品による化学物質の曝露を詳細に調べていく必要が示された。

1. 研究開発目的

日用品に使用される環境化学物質に着目し、学童期の曝露レベルを明らかにする。また、胎児期および学童期の環境化学物質の複合曝露による、二次性徴発来時期など思春期の健康への影響を解明する。

2. 研究目標

前思春期（9-11歳）の児より回収した生体試料（尿・血液）約430検体を用い、フタル酸エステル類（PE）およびその代替化合物（AP）、有機リン系難燃剤（PFR）、ビスフェノール類（BP）、有機フッ素化合物（PFAS）の曝露実態を明らかにし、胎児期および前思春期の複合的な曝露による二次性徴や内分泌系などの思春期の健康リスク評価を行う。

3. 研究開発内容

本研究は、「環境度子どもの健康に関する北海道スタディ（以下北海道スタディ）」の参加者を対象とする。「北海道スタディ」は、北海道全域37産科医療機関にて2003-2013年に妊婦をリクルートし、2万人の参加同意を得た。現在も児の追跡調査を継続しており、本研究では思春期の児に以下の調査研究を行う。

① 前思春期の環境化学物質曝露実態の把握と曝露関連要因の解明（9-11歳）

「北海道スタディ」9-11歳児で収集した約430名分の尿を用いて、環境化学物質の曝露評価をおこなった。フタル酸エステル類4化合物10代謝物をHPLC/MS/MS法で、リン系難燃剤は5化合物14代謝物をLCMSMS法で、ビスフェノール類は7化合物をGC/MS/MS法で定量分析を行った。尿中PFR代謝物およびビスフェノール類の分析はベルギー、アントワープ大学のAdrian Covaci教授との研究連携として実施した。併せて実施した調査票を用いて、床の材質、パーソナルケア用品の使用、プラスチック製品の使用とともにその製品を電子レンジでの過熱との関連を明らかにするため、使用状況を説明変数、尿中代謝物濃度を目的変数として重回帰分析を行った。検出下限値未満の値は、検出下限値以上の割合を乗じた値を代入した（frequency*LOD）。フタル酸エステル類とリン系難燃剤はそれぞれの代謝物のモル重量和を求めた。また、濃度は尿比重で調整し、自然対数変換して解析に用いた。

② 胎児期および前思春期の化学物質曝露と性ホルモン値および二次性徴発来有無との関連

血中ステロイドホルモンと性腺刺激ホルモンの分析は、9-11歳の保存血を用いて実施された。

Luteinizing hormone (LH)およびFollicle stimulating hormone (FSH)、Inhibin B、Insulin Like Factor 3 (INSL3)はアスカ製薬メディカルでELISA法またはEIA法を用いて分析した。Estradiol (E2)、Dehydroepiandrosterone-S、Pregnenolone-S、11-deoxycorticosterone、11-deoxycortisol、Androstenedione、Corticosterone、Cortisol、Cortisone、Testosteroneは北海道大学獣医学研究院でLC/MS/MS法を用いて分析した。本研究における二次性徴発来の定義は、小児慢性特定疾病情報センター、診断の手引き、ゴナドトロピン依存性思春期早発症で用いられるホルモン値等を参考に、男児はLH > 0.15 ng/mL (10歳未満)、LH > 0.25 ng/mL (10歳以上)、またはTestosterone > 0.26 ng/mL、女児はLH > 0.1 ng/mL、またはE2 > 20 pg/mLとした。加えて女児は診察により初潮の有無を評価した。また、ステロイド生合成・代謝に関わる酵素 (3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ: 3β-HSD、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ: 17β-HSD) 活性を、 $3\beta\text{-HSD} = (\text{Androstenedione} + \text{Testosterone}) / \text{DEHA-S}$ 、 $17\beta\text{-HSD} = \text{Testosterone} / \text{Androstenedione}$ 、 $\text{Aromatase} = \text{Estradiol} / \text{Testosterone}$ として評価した。

胎児期曝露として既に測定済みの母体血中のフタル酸エステル類代謝物 7化合物、および有機フッ素化合物 (PFAS) 11化合物を用いた。これらのうち、半数以上で方法検出限界 (MDL) 未満であった物質を除き (ただし、PFHxAはMDL未満が49.6%であったが、解析対象とした)、フタル酸エステル類 4化合物 (MnBP, MiBP, MEHP, MECPP)、およびPFAS 9化合物 (PFHxA, PFHxS, PFOA, PFNA, PFOS, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA) を解析対象とした。胎児期環境化学物質の曝露濃度および各ステロイドホルモンと性腺刺激ホルモン濃度の検出限界値未満のサンプルは、定量下限値×検出率の値を代入した。自然対数に変換した胎児期有機フッ素化合物およびフタル酸エステル類曝露を独立変数、自然対数に変換した各ホルモン値および二次性徴発来の有無を従属変数とし、ホルモン値との関連は重回帰分析、二次性徴発来および初潮の有無との関連はロジスティック回帰分析を行った。いずれも児の採血時年齢およびBMIを共変量として各モデルに投入した。さらに、性別で層別し解析した。

児の性ホルモンは、胎児期曝露は有機フッ素化合物とフタル酸エステル類、前思春期曝露はフタル酸エステル類、有機リン系難燃剤、ビスフェノール類について、前思春期の二次性徴発来および性ホルモン値との関連を、単一化合物および混合曝露の両面から評価した。単一化合物との関連については、説明変数を化学物質濃度、目的変数を性ホルモン値として重回帰分析、二次性徴発来および女児の初潮の有無はロジスティック回帰分析を行った (性とBMIで調整)。混合曝露と性ホルモン値および二次性徴発来との関連は、*qg*-ComputationおよびBayesian Kernel Machine Regression (BKMR) モデルを用いた。胎児期の有機フッ素化合物クラス、フタル酸エステル類クラスはそれぞれ別のモデルで、前思春期の化学物質曝露はすべてを同一モデルに投入した。最後に胎児期および前思春期のフタル酸エステル類の縦断での混合曝露を検討した。解析は男女別に実施した。

複合曝露について、個々のホルモンおよび二次性徴発来と初潮発来に対する、フタル酸エステル類4化合物およびPFAS9化合物の混合効果を、*quantile g-computation*とBKMRの2つのモデルを用いて検討した。なお、フタル酸エステル類とPFASは同じモデルには投入せず、フタル酸エステル類、PFASそれぞれのモデルで解析し、*quantile g-computation*で有意であったアウトカムについて、BKMRモデルの解析対象とした。いずれのモデルも年齢 (月齢) とBMIで調整した。*quantile g-computation* は、300回のbootをかけ、BKMRモデルは10,000回の反復で実行した。

③ 二次性徴に関する質問紙調査 (12歳) と水道水の収集

12歳になる「北海道スタディ」の対象児1,300名に二次性徴に関する質問紙調査を送付し、朝一番尿とともに回収した (回収見込み: 調査票1,500名、尿450名、水道水300名)。

④ 思春期の健康に関する調査

札幌近郊に住む14-17歳になる児に、医師の診察、採血、採尿、ハウスダストの回収への協力を依頼し、対面調査を実施する。(参加見込み370人程度) 日用品や飲用水に含まれる化学物質濃度や先行研究などを基に、日用品や食品容器、パーソナルケア製品使用、食事等に関する「曝露源調査」を行う。ま

た、思春期の健康調査として医師の診断による二次性徴段階（Tanner stage）、および身長、体重、体組成、握力などの身体測定および血液中HDL、LDL等の一般生化学検査に加えて、性ホルモン（LH、FSH、Inhibin B、INSL3、およびAnti-Muller Hormone（AMH）を測定する。

4. 結果及び考察

4-1. 前思春期の環境化学物質曝露実態の把握と曝露関連要因の解明

「北海道スタディ」では、9-11歳児約430名分の尿から分析した環境化学物質の曝露レベルを示す（表1-1）。すべてのフタル酸エステル類の代謝物は児童の87%以上で検出され、MnBP（中央値19.3 ng/mL）とDEHPの代謝物MEHHP（10.52 ng/mL）とMECPP（13.49 ng/mL）の濃度が最も高かった。リン系難燃剤代謝物のBDCIPP、BCIPHIPP、DHPHは、尿検体の60%以上で検出された。DHPHのレベルが最も高く（0.27 ng/mL）、次いでBCIPHIPP（0.20 ng/mL）であった。TNBPとTCEPは、代謝物の検出頻度は10%未満だった。ビスフェノール類のBPA、BPF、BPSの検出率は65%以上で、BPAのレベルがもっとも高く（537 pg/mL）、次いでBPS（76.3 pg/mL）、BPF（45.2 pg/mL）であった。また、シーズン別で比較すると、夏季には、DiBP、DnBP、BBzP代謝物のレベルが高く、DEHP代謝物は夏季および冬季に高くなる傾向があった。全体的に、夏季はフタル酸エステルの曝露レベルが他の季節よりも高かった。環境化学物質はそれぞれのクラス内で相関を示し（スピアマン相関 ρ 、フタル酸エステル類:0.2-0.54、有機リン系難燃剤:0.1-0.35、ビスフェノール類:0.06-0.64）を示し、共通の曝露源がある可能性が示唆された。さらに、本研究では、9-11歳の児童におけるフタル酸エステル代謝物のレベルは、以前に報告された7-12歳の日本の児童よりも低かった¹⁾。これは、児の年齢が上がるにつれてフタル酸エ

表1-1. 前思春期（9-11歳）の児の尿中環境化学物質の濃度

	N	LOD	> LOD (%)	min	25th	50th	75th	95th	max
フタル酸エステル類 (ng/mL)									
MiBP	421	1	94.3	<LOD	3.33	7.19	16.75	96.20	17138
MnBP	421	0.8	100	1.62	9.70	19.30	34.70	85.69	1244
MBzP	421	0.1	90.3	<LOD	0.43	0.95	2.37	11.51	162.6
MEHP	421	0.2	99.5	<LOD	1.76	2.89	4.79	9.69	43.5
MEOHP	421	0.1	99.7	<LOD	4.61	7.42	13.33	28.86	234.8
MEHHP	421	0.2	100	0.47	6.27	10.52	17.91	39.27	462.5
MECPP	394	0.1	100	0.81	8.34	13.49	24.42	54.37	339.6
MiNP	421	0.1	91.4	<LOD	0.43	0.70	1.04	1.64	11.1
OH-MiNP	421	0.1	87.2	<LOD	0.27	0.80	1.63	5.09	74.4
cx-MiNP	394	0.1	98.5	<LOD	0.84	1.44	2.55	7.42	219.0
リン系難燃剤 (ng/mL)									
DNBP	427	0.20	6.8				<LOD	0.25	1.01
BDCIPP	427	0.05	63.9		<LOD	0.11	0.29	2.61	42.9
TCEP	427	0.10	0.5					<LOD	0.31
BCIPP	427	0.40	22.5				<LOD	1.96	39.9
BCIPHIPP	427	0.05	78.0	<LOD	0.06	0.20	0.64	2.87	83.5
DHPH	427	0.10	84.5	<LOD	0.14	0.27	0.54	1.73	40.7
OH-TPHP	427	0.05	0.9					<LOD	0.20
4OH-DHPH	427	0.20	0.0						<LOD
BBOEP	427	0.05	58.1		<LOD	0.07	0.19	0.70	4.19
BBOEHP	427	0.05	53.6		<LOD	0.06	0.23	1.31	8.32
TBOEP-OH	427	0.10	20.6				<LOD	0.19	1.75
EHPHP	427	0.20	59.7		<LOD	0.24	0.48	1.12	6.01
5-OH-EHPHP	427	0.05	17.8				<LOD	0.13	0.45
ビスフェノール類 (pg/mL)									
BPAF	427	20	18.7				<LOD	59.36	177.3
BPF	427	20	77.8	<LOD	22.34	45.20	100.6	1046	26458
BPA	427	300	69.6	<LOD	537.4	934.0	2393	50261	50261
BPB	427	20	31.4			<LOD	25.21	86.38	611.9
BPZ	427	40	5.6				<LOD	47.07	193.8
BPS	427	40	65.1		<LOD	76.29	232.6	886.5	21821
BPAP	427	40	9.6				<LOD	56.78	196.9

表1-2. 前思春期（9-12歳）の児の尿中環境化学物質の濃度と諸外国との比較

国	年	年齢	N	尿中環境化学物質濃度の中央値										引用文献		
フタル酸エステル類																
				MiBP	MnBP	MBzP	MEHP	MEOHP	MEHHP	MECPP	MiNP	OH-MiNP	cx-MiNP			
Japan	2017-2019	9-12	421	7.52	19.3	1.07	2.91	7.45	10.52	13.49	0.76	0.93	1.47	本研究		
Japan	2012-2017	7	386	12.1	35.1	1.5	4.1	20.5	26.7	38.4	0.6	4.1	2.4	Ketema et al., 2021		
Japan	2009-2010	7-12	178	47	<LOD	16.3	19.7	51.5		34.9				Ait Bamai et al., 2015		
China	2017-2018	4-13	287	29.11		1.07	6.72	10.6	24.37	20.03				Liu et al., 2021		
Germany	2014-2017	6-10	736	28.8	22.4	3.2	1.5	9	12.9	13.8		7.9	6	Schwedler et al., 2020		
Germany	2003-2006	3-14	599	88.1	93.4	18.1	6.7	36.3	46	61.4		11	12.7	Becker et al., 2009		
USA	2017-2018	6-11	330	10.4	12.6	5.2	1.4	5.9	7.9	14.5	<LOD			CDC, 2022		
China	2012	8-11	782	38.5	47.1	0.3	5.9	17.6	11.8	20.7				Wang et al., 2015		
China	2013-2014	5-10	434	46.2	58.1	0.2	4.5	14.5	24.7	39				Liao et al., 2018		
Taiwan	2013-2014	9-11	204	15.4	15.6	<LOD	4.44	11.1	17.2			<LOD		Weng et al., 2017		
Korea	2011	1-6	392				14.9	83.3	80.3					Song et al., 2013		
Australia	2010-2012	6-15	220	35	12	2.6		8.7	34	23	<LOD			Hartmann et al., 2015		
リン系難燃剤																
				5-HO-EHPHP	BBOEP	3-HO-TB	BBOEHP	BCIPP	BCIPHIPP	DHPH	4-HO-DPH	3-HO-TP	4-HO-TPH	BDCIPP	DNBP	TCEP
Japan	2017-2020	9-12	427	0.09	0.42	0.15	0.14	0.22	0.93	0.3	0.32	0.09	0.21	0.4	0.26	本研究
Japan	2012-2017	7	400	0.01	0.31	0.11	<LOQ	0.22	<LOQ	0.38	0.46	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.13	<LOQ
Japan	2009-2010	6-12	128	0.04		0.2	<LOD	0.36	0.18	0.32	0.22			0.07	0.05	Air Bamai et al., 2019
Belgium	2016-2020	14-15	600	0.08	3.77	<LOD	<LOD	0.03	<LOD	0.61	1.22	<LOD	<LOD	0.29		Araki-Ikeda et al., 2018
USA	2017-2018	6-11	331						0.12	1.8				3.28		Bastiaansen et al., 2021
China	2015	6-14	411			0.05			0.15	0.28				0.05		Chen et al., 2018
Germany	2015-2016	6-12	300						0.12	1.66				0.64		Van der Schyff et al.,
ビスフェノール類																
				BPAF	BPF	BPA	BPB	BPZ	BPS	BPAP						
Japan	2017-2020	9-12	427	0.04	0.06	0.74	0.03	0.06	0.17	0.06						本研究
Japan	2012-2017	7	400	<LOD	0.07	0.89	<LOD	<LOD	0.11	<LOD						Gys et al., 2020
USA	2015-2016	6-11	415		<LOD	1.2			0.3							CDC 2022
China	2016	3-5	80	<LOD	<LOD	369			18.8							Liu et al., 2019
Australia	2020	6-10	85	<LOD	0.08	0.73	<LOD		0.12							Hartmann et al., 2023
Korea	2015-2017	6-11	887		0.11	1.71			0.04							Hwang et al., 2022

ステル代謝物の曝露が減少する可能性があることを示唆している。最後に、本研究の曝露量を諸外国と比較した結果（表1-2）、本研究ではフタル酸エステル類への曝露レベルは低く、有機リン系難燃剤の曝露量は先行研究と同程度、ビスフェノール類への曝露量は諸外国と比較するとより低いレベルであった。

これらの曝露源として、まずは子どもがもっとも長く過ごす部屋の床の材質との関連を検討した。427軒の家の床材は、ビニールクロス (8.9%)、畳 (5.2%)、フローリング (70%)、絨毯 (45.7%) を利用していた。床材がフローリング家のうち、過去1年間に床のワックス剤を使用していたのは5.4%だった。また、絨毯については、77.4%は部分的に絨毯を利用し、22.6%は部屋全体に絨毯を敷いていた。床の材質と化学物質の曝露との関連においては、ビニールクロスを使用している部屋の子どもは、使用していない部屋の子どもに比べ、尿中フタル酸エステル類のΣDEHP濃度は有意に高かった (β : 95%信頼区間 0.32: 0.13, 0.53)。また、フローリングを使用している場合は、有機リン系難燃剤ΣTBOEPが有意に高かった (0.23: 0.02, 0.44)。統計学的有意ではなかったが、絨毯を使っている場合は、リン系難燃剤のΣTCIPP濃度が高い傾向があることを示された (0.21: -0.01, -0.42)。フタル酸エステルDEHPは主にポリ塩化ビニル (PVC) 製品に使用されている (Xu et al. 2010)。本研究により、尿中代謝物ΣDEHPの濃度と有意の関連を示したことから、ビニールクロスの床材はDEHPの曝露源と考えられる。先行研究においても、ハウスダスト中の化学物質濃度は、ビニールクロスの床材は他の床材と比べてDEHP濃度が優位に高く²⁾、フローリングは他の床材に比べてTBOEPは有意に高いことが示されている³⁾。本研究では、子どもの尿中代謝物濃度との関連において同様の結果が得られた。なお、一部の家で難燃性の絨毯が使用されている可能性がある。これらの絨毯には難燃剤が添加されていることから、本研究では統計学的有意差は認められなかったものの絨毯の床材もリン系難燃剤の曝露源となると考えられる。

次いで、曝露源として427名の参加者の調理器具、食器、パーソナルケア製品などの利用状況について示す (表1-3)。シリコン製品のうち、63.4%の参加者は週1回以上にシリコン製のおたまを利用している一方、シリコンスチーマーと製菓用製品を月1回しか利用しなかったものが90%以上だった。プラスチック製品のうち、70%以上の方はプラスチック製のおたまとタッパー、50%はプラスチック製の弁当箱を週1回以上使用していた。電子レンジでプラスチック製の容器に入っている食品

を温める頻度は、対象者のうち80%は食器、弁当箱、プラスチック容器を温める頻度は月1回以下だった。一方、41.1%はタッパーを週1回以上に温めていた。パーソナルケア製品の利用頻度については、衣類用洗剤、シャンプー、ボディーソープがもっとも使用頻度が高く、80%以上の参加者は週5回以上使用していた。衣類用柔軟剤とリンスの利用頻度はやや少なく、週5回以上に使っていたのは50%程度だった。ボディーローション、クリーム、化粧水は80%以上の参加者が利用していなかった。香料が含まれるパーソナルケア製品の利用状況については、80%以上は香料が含まれている衣類用洗剤、衣類用柔軟剤、シャンプー、リンス、ボディーソープを使っていた。また、一部の参加者は香料が含まれるボディーローション (38.5%)、クリーム (50%)、化粧水 (27.4%) を使用していた。日用品の使用状況と環境化学物質曝露の関連を検討した結果、シリコン製品、プラスチック容器の利用頻度、パーソナルケア製品の使用と子どもの尿中フタル酸エステル類代謝物の濃度との統計学的有意な関連は認められなかった。一方、電子レンジでプラスチック容器を加熱する頻度が高いと、尿中フタル酸エステル類の濃度が有意に高かった。具体的には、弁当箱の加熱頻度を週1日増やすと、ΣDEHPは有意に高く (0.07: 0.02, 0.12)、プラスチック容器の加熱頻度を週1日増やすと、尿中フタル酸エステル類のΣDEHPは有意に高かった (0.05:

表1-3. 前思春期 (9~12歳) の児の日用品の使用頻度

	使わない~月1回以下		週1~4回		週5回以上	
	人数	%	人数	%	人数	%
シリコン						
おたま	156	36.6	122	28.6	148	34.7
シリコンスチーマー	391	91.8	30	7.0	5	1.2
シリコン製菓用製品	409	96.0	14	3.3	3	0.7
プラスチック						
おたま	127	29.8	131	30.8	168	39.4
食器	217	50.9	95	22.3	114	26.8
タッパー	122	28.6	181	42.5	123	28.9
弁当箱	299	70.2	63	14.8	64	15.0
レンジでプラスチックを加熱						
食器_加熱	347	81.5	55	12.9	24	5.6
タッパー_加熱	251	58.9	135	31.7	40	9.4
弁当箱_加熱	403	94.6	13	3.1	10	2.3
プラスチック容器_加熱	347	81.5	71	16.7	8	1.9
日用品						
衣類用洗剤	2	0.5	82	19.2	342	80.3
衣類用柔軟剤	62	14.6	95	22.3	269	63.1
シャンプー	8	1.9	69	16.2	349	81.9
リンス	143	33.6	62	14.6	221	51.9
ボディーソープ_石鹸	10	2.3	62	14.6	354	83.1
ボディーローション	386	90.6	26	6.1	14	3.3
ボディークリーム	350	82.2	45	10.6	31	7.3
化粧水	378	88.7	23	5.4	25	5.9
	わからない		なし		あり	
香料が含まれる日用品	人数	%	人数	%	人数	%
衣類用洗剤_香料	13	3.1	70	16.5	341	80.4
衣類用柔軟剤_香料	4	1.1	5	1.4	359	97.6
シャンプー_香料	14	3.3	41	9.8	364	86.9
リンス_香料	7	2.4	11	3.8	273	93.8
ボディーソープ_石鹸_香料	18	4.3	64	15.3	337	80.4
ボディーローション_香料	4	7.7	28	53.8	20	38.5
ボディークリーム_香料	6	5.8	46	44.2	52	50.0
化粧水_香料	2	3.2	43	69.4	17	27.4

表1-4. 日用品の利用状況と尿中化学物質濃度との関連

	ΣDEHP			
	β	95%CI	95%CI	P
シリコン				
おたま	-0.012	-0.033	0.008	0.226
シリコンスチーマー	-0.023	-0.095	0.049	0.537
シリコン製菓用製品	-0.053	-0.132	0.026	0.186
プラスチック				
おたま	-0.015	-0.035	0.004	0.117
食器	-0.008	-0.028	0.011	0.405
タッパー	0.010	-0.011	0.031	0.368
弁当箱	0.000	-0.024	0.023	0.987
レンジでプラスチックを加熱				
食器_加熱	0.017	-0.015	0.050	0.294
タッパー_加熱	0.027	0.000	0.054	0.050
弁当箱_加熱	0.070	0.021	0.120	0.006
プラスチック容器_加熱	0.052	0.003	0.102	0.039
日用品				
衣類用洗剤	-0.023	-0.058	0.012	0.203
衣類用柔軟剤	0.003	-0.018	0.024	0.756
シャンプー	-0.020	-0.056	0.015	0.265
リンス	-0.018	-0.039	0.002	0.076
ボディーソープ_石鹸	-0.010	-0.044	0.024	0.564
ボディーローション	0.035	-0.006	0.075	0.098
ボディークリーム	-0.005	-0.035	0.025	0.766
化粧水	0.010	-0.025	0.044	0.590
香料が含まれる日用品				
衣類用洗剤_香料	0.001	-0.152	0.154	0.992
衣類用柔軟剤_香料	0.034	-0.359	0.427	0.867
シャンプー_香料	-0.072	-0.234	0.090	0.384
リンス_香料	-0.169	-0.571	0.232	0.409
ボディーソープ_石鹸_香料	-0.083	-0.216	0.050	0.221
ボディーローション_香料	-0.115	-0.371	0.141	0.384
ボディークリーム_香料	-0.134	-0.349	0.082	0.227
化粧水_香料	-0.180	-0.458	0.099	0.211

すべてのモデルは年齢と性別で調整した。

0.00, 0.10) (表1-4)。統計学的には有意ではないが、タッパーの加熱頻度を週1日増やすと、 Σ DEHP濃度は高い傾向が示された (0.03: -0.00, 0.05)。これらの結果から、電子レンジによるプラスチック製品の加熱は、フタル酸エステル類の溶出を促し、結果として子どもの曝露レベルを増加させる可能性があると考えられる。

最後に、Weighted Quantile Sum (WQS) モデルを利用し、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、有機リン系難燃剤を含む混合曝露と、電子レンジの使用との関連を解析した (表1-5)。弁当箱を加熱する頻度が高い参加者は、尿中に含まれる環境化学物質の濃度が有意に高く、BPS (40.4%)、BDCIPP (20.2%)、 Σ DEHP (17.1%) の順で寄与が高かった。プラスチック製品を加熱する頻度が高いと、尿中環境化学物質の濃度は有意に高く、 Σ EHDHP (26%)、 Σ DEHP (15.8%)、BDCIPP (11.8%) の順で寄与は高かった。これらの化学物質は内分泌攪乱物質として報告されており、長期的な曝露によるヒトの生殖機能低下、発達障害やアレルギー疾患などの健康リスクが報告されている^{4,5)}。加熱を必要とする食品や飲料を持ち運ぶ場合は、これら化学物質を含まない材料で作られた製品を使用し、加熱する前に別の容器に移し替えるなどの対策を行うことで、子どものこれら健康へのリスクが懸念される化学物質への曝露を軽減できる可能性が示唆された。

4-2. 胎児期および前思春期の化学物質曝露と二次性徴発来および性ホルモン値

対象児の特徴を表1-6に示す。本研究で定義した二次性徴発来がある児は、男児223名のうち159名 (71.3%)、女児193名のうち128名 (66.3%) であった。初潮を迎えた児は37名 (19.2%)、そのうち半数以上が10歳以上であった。

まずは、胎児期PFASとフタル酸エステル類曝露の結果を示す。表1-7に、男女の二次性徴発来、女児の初潮発来、性ステロイドホルモンと、環境化学物質曝露濃度との関連について、多変量ロジスティック回帰、重回帰分析の結果を示す。

男児において、二次性徴発来との間に有意な相関を認めなかった。デンマークの出生コーホートでは胎児期PFAS曝露と男児の二次性徴が早まる報告がある。フタル酸エステル類曝露は、男児の思春期を遅くする^{6,7)}、早くする⁸⁾、影響しない⁹⁾と相反する報告があり結論がでない。

各ホルモンについては、胎児期PFAS曝露と、LH, FSH, 11-Deoxycosterone, 11-Deoxycortisol, Cortisone, Androstenedioneの低下、およびCortisol, 17- β HSDの増加との関連を認めた。胎児期フタル酸エステル類曝露と11-Deoxycosterone, DEHA-S, Estradiol, Aromataseの増加との関連を認めた。表1-8および表1-9に、PFASあるいはフタル酸エステル類混合曝露の解析モデルであるqg-computationとBKMRの結果を示す (図1-1)。qg-computationでは、胎児期PFAS曝露とFSHの低下 (-0.225: -0.455, 0.005)、DHEAの上昇 (0.386: 0.001, 0.771) との関連を認め、これらは重回帰分析の結果と一致した (表1-7)。BKMRでは、全体の効果としては有意ではないものの、それぞれ低下と上昇という一致した傾向を認め、さらに個々の物質としては、それぞれPFOS (PIP 0.370)、PFHxA (PIP 0.557) が、強く寄与している結

表1-5. 化学物質混合曝露と生活習慣との関連性

Weighted Quantile Sum	β (95% CI)	p
レンジでプラスチックを加熱		
食器_加熱	0.21 (-0.08, 0.49)	0.150
タッパー_加熱	0.25 (-0.11, 0.60)	0.172
弁当箱_加熱	0.29 (0.12, 0.46)	0.001
プラスチック容器_加熱	0.26 (0.07, 0.45)	0.008

すべてのモデルは年齢と性別で調整した。

表1-6. 前思春期 (9~12歳) の児の特徴

		男児 (N=223)		女児 (N=193)	
		N	%	N	%
年齢 (歳)	mean \pm SD	10.5 \pm 1.0		10.6 \pm 0.9	
年齢分布	9歳	78	(35.0)	54	(28.0)
	10歳	82	(36.8)	88	(45.6)
	11歳	26	(11.7)	17	(8.8)
	12歳	37	(16.6)	34	(17.6)
身長 (cm)	mean \pm SD	141 \pm 8.6		142 \pm 8.4	
体重 (kg)	mean \pm SD	36.1 \pm 8.9		35.4 \pm 8.5	
BMI	mean \pm SD	18.0 \pm 3.1		17.3 \pm 2.7	
二次性徴発来	あり	159	(71.3)	128	(66.3)
	なし	64	(28.7)	65	(33.7)
初潮発来	あり			38	(20.0)
	なし			152	(80.0)
初潮 (歳)	mean \pm SD			10.9 \pm 1.1	
初潮年齢分布	8歳			3	(8.1)
	9歳			5	(13.5)
	10歳			9	(24.3)
	11歳			14	(37.8)
	12歳			6	(16.2)

表1-8. 有機フッ素化合物(PFAS)曝露と、9~12歳児二次性徴・初潮発来、および性ステロイドホルモン濃度との関連(quantile g-computation)

	男児						女児					
	β	95%CI		p-value	positive	negative	β	95%CI		p-value	positive	negative
LH	-0.292	-0.846	0.262	0.306	0.797	-1.090	0.082	-0.955	1.120	0.877	1.010	-0.929
FSH	-0.225	-0.455	0.005	0.059	0.117	-0.342	0.022	-0.372	0.417	0.912	0.330	-0.307
E2	0.267	-0.090	0.624	0.150	0.409	-0.142	0.071	-0.436	0.577	0.786	0.686	-0.615
DHEAS	0.386	0.001	0.771	0.054	0.611	-0.225	0.229	-0.194	0.652	0.295	0.546	-0.317
PregnenoloneS	0.140	-0.133	0.413	0.317	0.356	-0.216	0.187	-0.082	0.455	0.179	0.397	-0.210
11deoxycorticosterone	-0.244	-1.227	0.740	0.629	0.368	-0.612	0.001	-0.567	0.569	0.997	1.070	-1.070
11deoxycortisol	-0.327	-0.879	0.224	0.249	0.595	-0.922	0.260	-0.537	1.056	0.526	0.643	-0.383
Androstendione	0.060	-0.259	0.379	0.713	0.357	-0.297	0.202	-0.437	0.841	0.539	0.534	-0.332
Corticosterone	-0.234	-0.643	0.176	0.268	0.390	-0.624	0.226	-0.510	0.961	0.551	0.901	-0.675
Cortisol	-0.133	-0.336	0.069	0.202	0.226	-0.359	0.249	-0.085	0.584	0.151	0.520	-0.270
Cortisone	-0.081	-0.322	0.159	0.511	0.171	-0.252	0.211	-0.113	0.535	0.208	0.534	-0.323
Testosterone	0.062	-0.685	0.809	0.872	0.908	-0.847	0.064	-0.635	0.763	0.858	0.714	-0.650
3b	-0.230	-0.722	0.262	0.362	0.465	-0.695	-0.020	-0.719	0.679	0.955	0.721	-0.741
17b	0.003	-0.645	0.650	0.994	0.619	-0.616	-0.028	-0.254	0.199	0.812	0.502	-0.530
Aromatase	0.249	-0.752	1.250	0.629	1.090	-0.837	-0.025	-0.813	0.762	0.950	0.815	-0.840
puberty	-0.015	-0.653	0.623	0.964	1.610	-1.650	0.063	-0.427	0.552	0.802	1.540	-1.340

表1-9. 胎児期フタル酸エステル類(PE)曝露と、9~12歳児二次性徴・初潮発来、および性ステロイドホルモン濃度との関連(quantile g-computation)

	男児						女児					
	β	95%CI		p-value	positive	negative	β	95%CI		p-value	positive	negative
LH	-0.013	-0.343	0.317	0.936	0.073	-0.086	-0.264	-0.650	0.122	0.183	0.000	-0.264
FSH	-0.053	-0.182	0.076	0.421	0.028	-0.081	-0.025	-0.149	0.099	0.692	0.043	-0.068
E2	-0.032	-0.181	0.117	0.678	0.125	-0.157	-0.199	-0.401	0.004	0.057	0.000	-0.199
DHEAS	0.070	-0.068	0.208	0.323	0.097	-0.027	0.015	-0.154	0.185	0.859	0.083	-0.068
PregnenoloneS	0.079	-0.025	0.184	0.139	0.082	-0.003	0.041	-0.059	0.141	0.425	0.079	-0.038
11deoxycorticosterone	0.259	-0.159	0.677	0.227	0.313	-0.054	-0.284	-0.538	-0.029	0.031	0.202	-0.486
11deoxycortisol	0.140	-0.193	0.472	0.411	0.191	-0.051	-0.044	-0.270	0.183	0.706	0.140	-0.184
Androstendione	0.037	-0.232	0.306	0.788	0.218	-0.181	-0.253	-0.445	-0.060	0.011	0.000	-0.253
Corticosterone	0.069	-0.276	0.415	0.695	0.203	-0.133	-0.051	-0.312	0.211	0.705	0.037	-0.087
Cortisol	0.038	-0.099	0.175	0.583	0.151	-0.113	0.036	-0.090	0.162	0.577	0.113	-0.077
Cortisone	0.025	-0.100	0.150	0.697	0.089	-0.064	-0.033	-0.134	0.068	0.521	0.090	-0.123
Testosterone	0.084	-0.359	0.528	0.710	0.579	-0.495	-0.282	-0.515	-0.050	0.019	0.033	-0.316
3b	-0.037	-0.354	0.280	0.819	0.267	-0.304	-0.282	-0.532	-0.032	0.029	0.000	-0.282
17b	0.033	-0.302	0.369	0.846	0.383	-0.350	-0.049	-0.159	0.061	0.385	0.068	-0.117
Aromatase	-0.080	-0.555	0.395	0.741	0.405	-0.485	0.112	-0.169	0.393	0.437	0.200	-0.088
puberty	0.023	-0.133	0.179	0.773	0.181	-0.091	-0.176	-0.313	-0.038	0.012	0.075	-0.842
menarche							-0.589	-1.193	0.015	0.056	0.000	-1.070

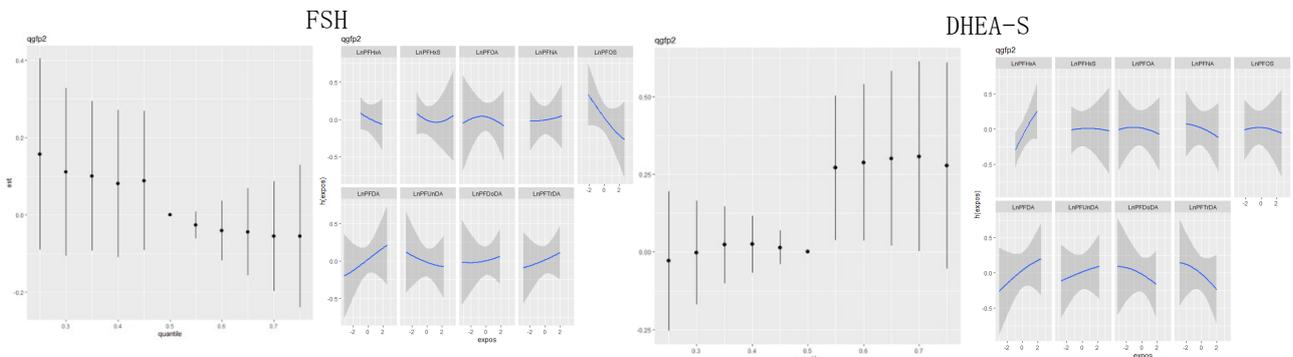


図1-1. 男児のPFAS混合曝露とFSHのおよびDHEA-Sとの関連

総合すると、図1-2の左図に示した通り、男児においてフタル酸エステル類はステロイドホルモンの上昇、PFASは低下と関連した。特にPFASによるFSH低下とDHEA上昇は、重回帰分析、qg-computation、BKMRで一致した結果が得られ、個々の物質および混合曝露における一致した影響が明らかとなった。我々は以前、胎児期フタル酸エステル類曝露と、出生時(臍帯血)DHEAの増加、およびE2/T比の低下(Aromataseの低下)を報告している¹⁰⁾。本研究の結果を合わせて考察すると、胎児期フタル酸エステル類曝露によるDHEAの増加、Aromataseの低下への影響は、出生時のみならず、前思春期まで継続する可能性が示唆される。複合曝露を検討した既報は限られ、PFASとE2と負の相関、FSHと正の相関を認めたとする報告があり、本研究とは合致しなかったが、これは成人の横断的な報告であり¹¹⁾、さらなる検討が必要である。

女児において、胎児期のフタル酸エステル類(MECP)曝露濃度が高いと女児の二次性徴発来および初

潮発来のオッズが低い、すなわち二次性徴発来が遅くなる関連が認められた。qg-computationでは、胎児期フタル酸エステル類曝露により二次性徴発来が遅くなる関連 ($\log(RR)$: 95%CI -0.176 : -0.313 , -0.038)、初潮発来が遅くなる関連 (-0.589 : -1.193 , 0.056) が認められた。BKMRでは (図1-3)、全体の効果として二次性徴・初潮ともに遅くなる関連がみられ、それぞれ最も寄与している物質はMEHP、MECPPであった。米国よりDEHPの胎児期曝露濃度と女兒の陰毛発育時期が遅くなるが報告があり(15)、本研究と一致していた。一方で、有機フッ素化合物に関しては、胎児期のPFOS曝露濃度が高いと女兒の二次性徴発来のおッズが高い、すなわち二次性徴発来が有意に早まる傾向が認められた。デンマークの出生コホート研究で胎児期PFOS、PFHxS、PFNA、PFDA曝露と女兒の二次性徴発来時期が早まる報告(14)があり、いずれも本研究結果と一致している。しかし、重回帰分析におけるPFOSとの関連に関しては信頼区間が広く、また初潮発来についてはサンプル数が少なく、結果の解釈には注意が必要である。

各ホルモンについては、胎児期フタル酸エステル類曝露と 3β -HSDの低下との関連を認めた。また、胎児期PFAS曝露と、LH、Androstenedione、Testosterone、 17β -HSDの上昇との関連を認めた。qg-computationでは、胎児期フタル酸エステル類曝露とE2の低下(β : 95%CI -0.199 : -0.401 , 0.004)、11-Deoxycosteroneの低下(-0.284 : -0.538 , -0.029)、Androstenedioneの低下(-0.253 : -0.445 , 0.060)、Testosteroneの低下(-0.282 : -0.515 , -0.050)、 3β HSDの低下(-0.282 : -0.532 , -0.032)との関連を認めた(図1-2)。これらをBKMRモデルで解析した結果、全体として低下との線形の関連が認められ、また個別の寄与として、E2はMECPP (PIP=0.018)、11-DeoxycosteroneはMnBP (PIP 0.891)、AndrostenedioneはMiBP (PIP=0.297)、TestosteroneはMiBP (PIP=0.453)、 3β HSDはMiBP (PIP=0.417)が最も強い結果が得られ、重回帰分析と同様の傾向が確認できた。

総合すると、女兒においてフタル酸エステル類はステロイドホルモンを低下させ、二次性徴発来や初潮発来を遅くする可能性、特に個々の化学物質よりも混合曝露としての影響が示唆された。PFASは、混合曝露としても影響は確認できなかったが、LH、Androstenedione、Testosteroneの上昇との関連がみられた。マウスでは、雌マウスへのPFOS曝露は、発情周期に依存してLH、FSHを変化させ、前駆期に減少、発情期にはLHのみ上昇させ、視床下部-下垂体-性腺(HPG)軸への影響が確認されている¹²⁾。本研究の結果をフィードバック調節から推察すると、PFASはLHを上昇させ、その結果Testosteroneが上昇するという機序が想定され、HPG軸への攪乱が示唆される。

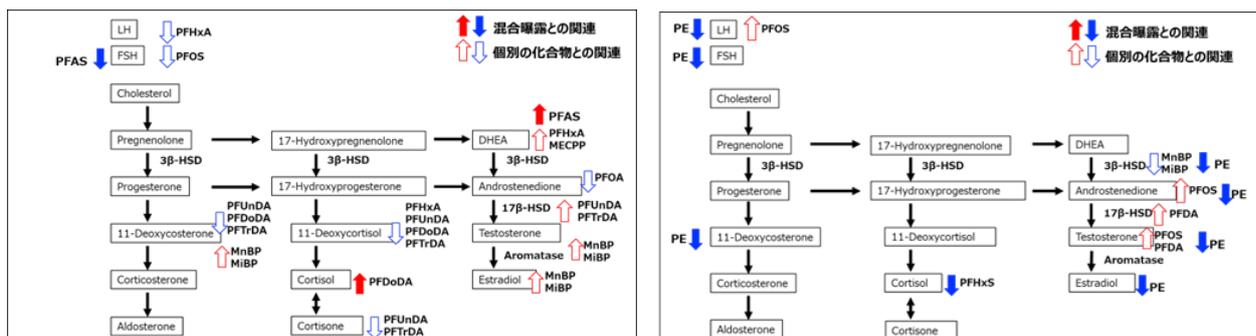


図1-2 胎児期のフタル酸エステル類、PFAS曝露と前思春期の性ステロイドホルモンへの影響
(左は男児、右は女児)

年齢とBMIで調整した重回帰分析の結果、有意な関連を示したフタル酸エステル類およびPFASをステロイド代謝マップ上に示す。

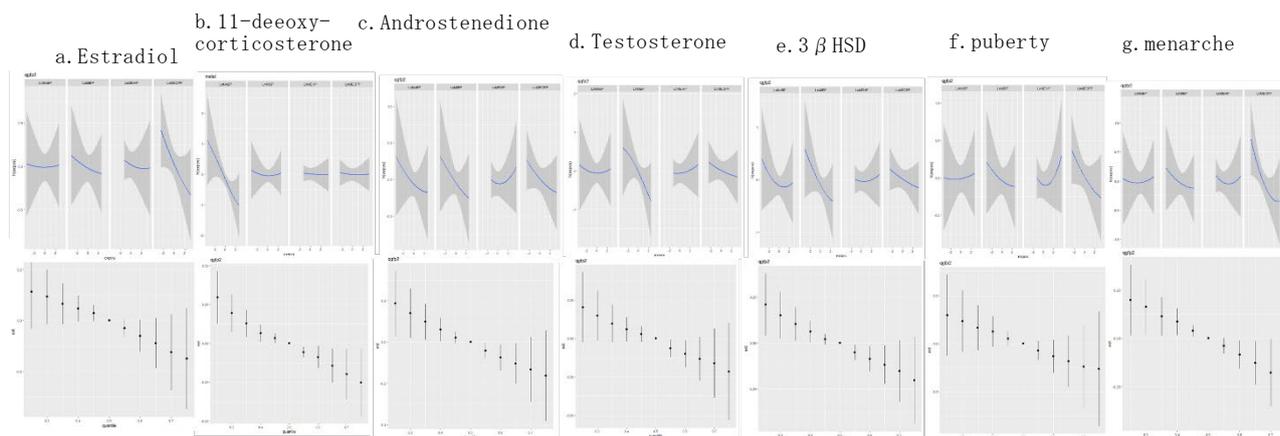


図1-3. 女児のPFAS混合曝露と性ホルモン、二次性徴との関連

次に、前思春期の化学物質曝露について、二次性徴発来および性ホルモン値との関連を示す。まずは各化合物を個別に重回帰分析モデルに投入した結果を男児は図1-4左、女児は図1-4右に示す。フタル酸エステル類については男児では Σ DBP、 Σ DiNPとE2およびE2/Tとの正の相関、およびBBzPと 3β HSDとの負の相関が認められた。一方の女児においては Σ DBP、 Σ DEHPと Σ DINPがエストラジオール、E2/T、Androstenedione、Testosterone、 3β HSD、Inhibin Bと正の相関を示した一方、DEHA-S、プロゲノロン-Sとは負の相関が認められた。加えて、INSL3についてはBPSと正の相関が認められた一方、 Σ TBOEPとは負の相関が認められた。次いでフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類の混合曝露を検討したところ（表1-10）、男児においてqq-Computationモデルで統計学的に有意になり、曝露レベルのIndexが四分位増加するごとに、E2の β (95%CI) が1.23 (0.253, 2.313) とAromatase 1.523 (0.419, 2.627) との正の相関が認められ、BKMRモデルでもすべての化合物の曝露濃度の増加との正の相関が推計された。加えて、INSL3とはBKMRモデル負の相関が認められた（図1-5）。BKMRモデルで検討した3つのクラスのうちE2への寄与が最も高いのはPFR類で、その中でも Σ TBOEPの寄与が大きかった。E2/Tはビスフェノール類とPFR類の寄与は同レベルで、それぞれBPSおよび Σ EHDPHPの寄与が大きかった。INSL3については、PFR類の寄与が大きく、中でも Σ TCIPPの寄与が最も大きかった。女児ではqq-Computationモデルでは有意な関連は認められなかったが、BKMRモデルではInhibin Bとの正の相関が認められた。寄与が大きかったのはPFR類で、そのうち Σ TPHPの寄与が最も大きかった。なお、二次性徴発来とはいずれのモデルでも有意な関連は認められなかった。

男児では、INSL3は精巣のライディッヒ細胞から分泌されるホルモンで、造精に関与する。思春期におけるINSL3値が低いことは、精巣発達の遅れの懸念があり、この後の生殖への影響が懸念される。女児におけるInhibin B値が高いことによる影響は明らかではないが、Inhibinは主として卵巣顆粒膜細胞より分泌され、6歳から9歳にかけて減少し以後上昇するという二相性の変化を示し、この血中Inhibin値が前思春期で低下になることでFSH上昇のtriggerとなる可能性が報告されている（星野ら1985）。また、思春期における原始卵胞数の減少との関連の報告もあることから、女児においても生殖に影響する可能性があり、これら環境化学物質への曝露レベルの低下が望まれる。環境化学物質曝露と二次性徴発来に関する近年のメタアナリシスでは¹³⁾、子どものフタル酸エステル類曝露は乳房の発達を早めるが陰毛発生は遅らせることが報告されている。一方で、多くの論文で一致した結果は得られていない。生後のフタル酸エステル類MiBPおよびDEHP、DiNP代謝物が初潮を遅らせることが報告されている（ただし統計学的には有意差なし）^{6,9,14)}。生後のBPA曝露は初潮を早める⁹⁾、一方で遅らせる報告もある^{15,16)}。ホルモン値については、米国NHANESの報告で、フタル酸エステル類はE2、Testosterone、TE2と負の相関を示し、フェノール類とパラベン類との混合曝露でもフタル酸エステル類の寄与が大きかったことが報告されている¹⁷⁾。

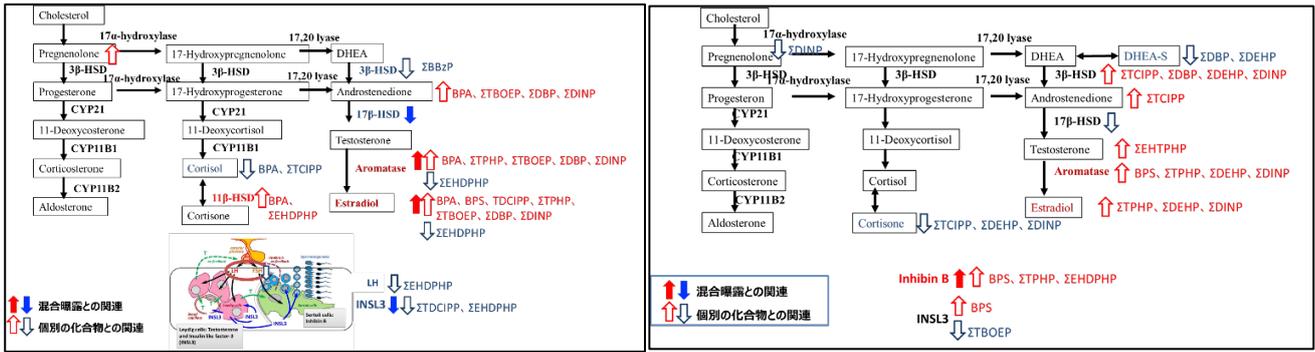
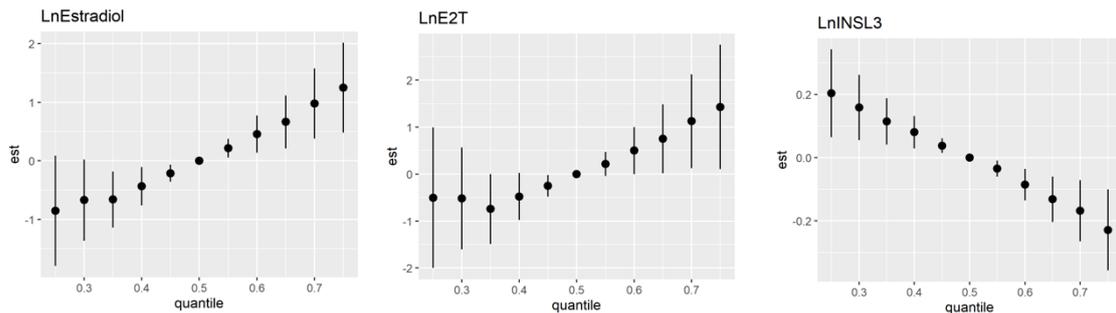


図1-4. 前思春期のフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類混合曝露との性ステロイドホルモンへの影響（左は男児、右は女児）、年齢とBMIで調整した重回帰分析

表1-10. フタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類の混合曝露と性ホルモン値 (qq-computation)

	男児					女児						
	β	95%CI	p-value	positive	negative	β	95%CI	p-value	positive	negative		
E2	1.283	0.253	2.313	0.015	2.860	-1.580	0.653	-0.187	1.493	0.129	0.941	-0.288
DHEA-S	0.011	-0.168	0.190	0.902	0.220	-0.209	-0.148	-0.320	0.024	0.093	0.190	-0.338
Pregnenolone-S	0.039	-0.083	0.161	0.536	0.169	-0.130	0.007	-0.112	0.125	0.914	0.178	-0.172
11-deoxycorticosterone	0.171	-0.321	0.664	0.496	0.742	-0.571	0.016	-0.312	0.344	0.924	0.503	-0.487
11-deoxycortisol	0.104	-0.285	0.492	0.602	0.493	-0.390	0.152	-0.188	0.492	0.381	0.390	-0.237
Androstenedione	0.072	-0.186	0.330	0.586	0.376	-0.304	0.083	-0.167	0.334	0.516	0.471	-0.388
Corticosterone	-0.315	-0.909	0.280	0.301	0.466	-0.780	0.057	-0.422	0.536	0.816	0.507	-0.451
Cortisol	-0.192	-0.471	0.086	0.177	0.275	-0.467	-0.082	-0.321	0.158	0.506	0.323	-0.405
Cortisone	-0.004	-0.120	0.112	0.949	0.135	-0.139	-0.064	-0.195	0.066	0.336	0.155	-0.219
Testosterone	-0.240	-0.772	0.293	0.379	0.426	-0.665	-0.066	-0.574	0.442	0.800	0.508	-0.573
3BHSD	-0.084	-0.442	0.273	0.644	0.318	-0.403	0.255	-0.024	0.534	0.075	0.577	-0.322
17BHSD	-0.311	-0.733	0.110	0.149	0.386	-0.698	-0.149	-0.531	0.232	0.445	0.289	-0.439
E2T	1.523	0.419	2.627	0.007	3.070	-1.550	0.712	-0.143	1.567	0.105	1.330	-0.620
11beta	0.188	-0.082	0.459	0.173	0.374	-0.185	0.017	-0.191	0.226	0.870	0.271	-0.253
LH	-0.092	-0.420	0.236	0.581	0.410	-0.503	-0.065	-0.547	0.417	0.792	0.380	-0.445
FSH	-0.036	-0.177	0.104	0.613	0.181	-0.217	-0.035	-0.171	0.101	0.618	0.132	-0.166
InhbB	-0.056	-0.221	0.109	0.506	0.284	-0.340	0.434	-0.055	0.924	0.084	0.735	-0.301
INSL3	-0.296	-0.498	-0.094	0.005	0.100	-0.396	0.093	-0.103	0.290	0.353	0.274	-0.181
Puberty	-0.052	-0.210	0.107	0.523	0.902	-1.120	-0.019	-0.205	0.167	0.843	0.930	-1.010
Menarche							-0.202	-0.775	0.370	0.489	0.840	-1.330

Bisphenols, PFRs, and PEs are introduced into QG comp and adjusted for age and BMI
Bootstrap for 300 times



a. Estradiol(男児)

b. Aromatase (男児)

c. INSL3(男児)

図1-5 前思春期のフタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類混合曝露と性ホルモン値との関連

最後に、胎児期と前思春期ともに曝露測定ができたフタル酸エステル類について胎児期と前思春期の複合曝露を検討した。この結果、男児ではqq-ComputationモデルとBKMRで複合曝露と INSL3 $-0.278: -0.529, -0.026$ および $3\beta\text{HSD} -0.352: -0.731, 0.026$ との負の相関が認められた。胎児期と前思春期の寄与はほぼ同レベルで、いずれの曝露時期においても ΣDEHP の寄与が最も大きかった。二次性徴発来については、qq-Computationモデルでは、曝露レベルIndexが四分位増加するごとに、二次性徴発来のオッズ

比：95%CIが0.852：0.727, 0.998となり、すなわち0.85か月遅くなることが明らかになった(表1-11)。女兒ではqg-Computationモデルでは統計学的有意な関連は認められなかったが、曝露レベルIndexが四分位増加するごとにINSL3が増加する (β : 0.190, 95%CI: -0.003, 0.384)。また、BKMRモデルでも複合曝露とINSL3の正の関連の傾向が認められた。二次性徴発来についても統計学的有意ではないものの初潮のオッズ：95%CIが下がる (OR: 0.574, 95%CI: 0.315, 1.048) 傾向があり、すなわち複合曝露が高いと、初潮時期が遅くなる可能性が示唆された。BKMRモデルでも、複合曝露と二次性徴発来および初潮時期共に負の相関、すなわち時期が遅くなる傾向が示された(図1-6)。INSL3、二次性徴発来時期および初潮ともに胎児期と前思春期の寄与は胎児期が大きく、また Σ DEHPの寄与が大きかった。

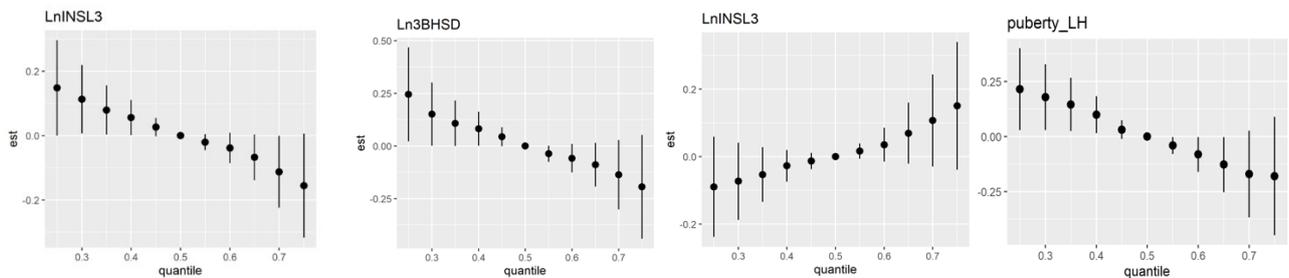
表1-11. 胎児期と前思春期のフタル酸エステル類混合曝露と性ホルモンとの関連縦断解析 (qg-computation)

	Boys						Girl					
	beta	lower CI	upper CI	p	positive	negative	beta	lower CI	upper CI	p	positive	negative
E2	0.133	-1.153	1.419	0.840	1.660	-1.530	0.375	-0.596	1.346	0.450	0.446	-0.071
DHEA-S	0.063	-0.109	0.236	0.471	0.139	-0.076	-0.118	-0.299	0.062	0.202	0.076	-0.194
Pregnenolone-S	0.047	-0.081	0.175	0.474	0.096	-0.049	0.022	-0.095	0.139	0.714	0.069	-0.047
11-deoxycorticosterone	-0.206	-0.668	0.257	0.385	0.367	-0.573	-0.007	-0.441	0.427	0.976	0.313	-0.319
11-deoxycortisol	-0.035	-0.415	0.344	0.856	0.291	-0.326	0.107	-0.184	0.397	0.474	0.186	-0.080
Androstendione	-0.082	-0.346	0.183	0.546	0.086	-0.168	-0.131	-0.428	0.167	0.391	0.106	-0.236
Corticosterone	-0.270	-0.882	0.342	0.389	0.236	-0.506	0.302	-0.152	0.756	0.195	0.562	-0.260
Cortisol	0.119	-0.178	0.416	0.433	0.190	-0.071	-0.011	-0.260	0.238	0.931	0.121	-0.132
Cortisone	-0.010	-0.147	0.127	0.886	0.037	-0.047	-0.099	-0.233	0.035	0.151	0.007	-0.106
Testosterone	-0.362	-0.882	0.158	0.175	0.124	-0.486	-0.228	-0.797	0.341	0.433	0.185	-0.413
3BHSD	-0.352	-0.731	0.026	0.070	0.021	-0.374	-0.006	-0.302	0.291	0.971	0.284	-0.290
17BHSD	-0.280	-0.685	0.125	0.177	0.146	-0.426	-0.098	-0.457	0.262	0.596	0.169	-0.267
E2T	0.495	-0.794	1.784	0.453	2.020	-1.530	0.603	-0.283	1.489	0.184	0.691	-0.088
11beta	-0.129	-0.429	0.171	0.400	0.048	-0.177	-0.088	-0.304	0.128	0.425	0.122	-0.210
LH	-0.163	-0.540	0.215	0.399	0.019	-0.182	-0.405	-0.890	0.080	0.105	0.084	-0.489
FSH	-0.102	-0.254	0.050	0.190	0.022	-0.125	-0.121	-0.253	0.011	0.075	0.035	-0.156
InhbB	-0.062	-0.247	0.123	0.514	0.059	-0.120	-0.190	-0.610	0.230	0.378	0.288	-0.478
INSL3	-0.278	-0.529	-0.026	0.032	0.046	-0.323	0.190	-0.003	0.384	0.056	0.272	-0.081
	OR	lower CI	upper CI	p	positive	negative	OR	lower CI	upper CI	p	positive	negative
二次性徴初来	0.852	0.727	0.998	0.047	0.009	-0.676	0.829	0.684	1.004	0.055	0.095	-0.875
初潮							0.574	0.315	1.048	0.071	0.495	-1.500

Prenatal and children's phthalates were introduced in to the model and adjusted for children's age and BMI

Bootstrap for 300

Moler sum of phthalate metabolites



a. INSL3(男児)

b. 3 β HSD(男児)

c. INSL3(女児)

d. 二次性徴発来 (女児)

図1-6 胎児期および前思春期のフタル酸エステル類複合曝露と性ホルモン値、二次性徴発来の関連

4-3. 二次性徴に関する質問紙調査 (12歳) と水道水の収集 :

北海道スタディ参加者のうち12歳になる児3,698人に声をかけ、2,503人から調査票、1,048人から尿、471人から水道水を収集することができた。水道水は、居住地住所から、各市町村別に浄水場および配水地域の情報をインターネットから得て、①明らかにユニークな地域の水、②同じ地域からは2個まで選択、③3個以上同じ地域がある場合は月1個になるように選択し、また季節が異なる場合は改めて抽出し、最終的にサブテーマ2で175検体の水道水の分析を行った(結果はサブテーマ2 38ページ④に記載)。

4-4. 思春期の健康に関する追跡と曝露源利用実態

札幌近郊に住む14-17歳になる児2045人に声をかけ、293人から調査協力を得ることができた（参加率14.2%）

2020年1月から2023年2月までに実施した、対面調査に参加した児293名（男児135名、女児158名）の身体計測値、一般診察所見の結果を表1-12に示す。参加児の平均年齢は男児15.9±0.8歳、女児15.8±0.9歳であった。身長と体重について、一般的に臨床や保健の場で用いられる、学校保健統計報告書から作成されたデータでは、15歳11ヶ月の男児の標準体格は身長169.2±5.8cm、体重60.3±10.5kg、15歳10ヶ月女児は157.4±5.2cm、52.4±8.1kgで、これと比較すると本研究の集団では、男児は若干体重が軽く、女児や若干身長が高いが、ほぼ標準的な体格であった。腹囲について、小児肥満症診断基準では、小中高生では腹囲80cm以上が内臓脂肪型肥満の基準となっている。腹囲80cm以上であったのは男児23%（31/135名）、女児9.5%（15/158名）だった。相関分析では、握力と、体組成計で計測した筋肉量とは、相関係数0.33~0.45の有意な正の相関がみられた。体組成計の代替指標として、握力を説明変数あるいは目的変数とした研究報告があるが、思春期小児においても同様の解析が可能であることがわかった。体脂肪率について、TANITAが公開している体脂肪率判定表によると、15-16歳の男児の標準値は8~23%、女児は18~36%である。今回の結果は男児の平均値16.0%、女児27.8%で、上記標準範囲のちょうど中間値であり、本集団は平均的な体格であると考えられた。血圧について、日本人の小児の基準値がないことが問題となっており、臨床でもアメリカの小児の基準値を用いているが、正常血圧は<120/80 mmHg、高血圧は≥140/90 mmHgなどが基準となる。収縮期血圧が120mmHg以上であったのは、男児64%（86/135名）、女児28%（44/158名）、収縮期血圧が140mmHg以上であったのは、男児7.4%（10/135名）、女児1.9%（3/158名）だった。本邦で健常小中学生を対象に血圧健診を行った報告では、約0.1~3%が高血圧だったとされるが、男児ではそれよりも多い結果であった。

血液検査結果を表1-13に示す。日本人小児の基準値はなく、Jaypee brothers, Medical publishers: Text book of pediatrics lap by parthasarathy 3rd edition, 1996など海外の基準値が用いられている。今回の結果は、思春期日本人小児の基準値として用いることができる。体重、BMI、体組成計による体脂肪率と、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、LDL、HDL）やHbA1cの相関分析では、男女ともに体脂肪率とHDLの相関が特に強く認められ、思春期小児においても体重や体組成指標の悪化は、脂質異常症に直結することに加えて、体重/BMIよりも体組成を測定することがより重要であることが確認された。

専門医師によるタナー段階の評価を表1-14

表1-12. 基本情報と診察所見、身体測定データ

	Boys			Girls			p-value
	n	mean	SD	n	mean	SD	
年齢(歳)	135	15.9 ± 0.8		158	15.8 ± 0.9		0.372
身長(cm)	134	169.2 ± 6.4		158	158.4 ± 5.8		<.001
体重(kg)	134	59.1 ± 10.5		158	52.3 ± 8.7		<.001
BMI	134	20.6 ± 3.6		158	20.9 ± 3.3		0.613
腹囲(cm)	135	73.8 ± 11.2		158	72.1 ± 9.1		0.141
握力(左)	135	30.1 ± 6.9		158	21.1 ± 4.4		<.001
握力(右)	134	31.9 ± 7.3		158	22.2 ± 4.8		<.001
体脂肪率(%)	134	16.0 ± 7.5		158	27.8 ± 6.3		<.001
筋肉量(kg)	134	46.1 ± 5.9		158	35.0 ± 3.7		<.001
心拍数(回/分)	135	73.2 ± 12.7		158	78.1 ± 12.5		<.001
収縮期血圧(mmHg)	135	123.2 ± 11.6		158	114.2 ± 10.7		<.001
拡張期血圧(mmHg)	135	70.7 ± 8.7		158	71.2 ± 7.8		0.653
2D/4D_right	134	0.963 ± 0.031		158	0.975 ± 0.036		0.003
2D/4D_left	134	0.951 ± 0.031		158	0.962 ± 0.033		0.004
Ave_2D/4D	134	0.957 ± 0.027		158	0.969 ± 0.031		0.001

表1-13. 思春期完了期(14~17歳児)の血液検査結果

	Boys			Girls			p-value
	n	mean	SD	n	mean	SD	
WBC	123	6128 ± 1649		136	6694 ± 1577		0.005
Hb	123	15.2 ± 1.1		136	13.2 ± 1.1		<.001
Plt	123	25.8 ± 6.6		136	27.8 ± 5.8		0.008
T-CHO	123	162.2 ± 28.7		136	171.7 ± 26.0		0.006
TG	123	105.0 ± 87.5		136	92.6 ± 52.1		0.162
LDL-CHO	123	91.4 ± 26.8		136	95.5 ± 20.6		0.173
HDL-CHO	123	55.6 ± 10.7		136	61.2 ± 11.2		<.001
Cre	123	0.7 ± 0.1		136	0.6 ± 0.1		<.001
HbA1c(NGSP)	123	5.4 ± 0.3		136	5.5 ± 0.3		0.097

表1-14. タナー分類

	男児(N=135)						女児(N=158)					
		n	%		n	%		n	%		n	%
外陰Tanner	I	0	0.0	精巣容量(左, mL)	≤10	13	9.8	乳房Tanner	I	0	0.0	
	II	5	3.8		≤12	14	10.5		II	0	0.0	
	III	25	18.9		≤15	40	30.1		III	9	6.0	
	IV	28	21.2		≤20	55	41.4		IV	109	72.2	
	V	74	56.1		22≤	11	8.3		V	33	21.9	
陰毛Tanner	I	2	1.5	精巣容量(右, mL)	≤10	13	9.8	陰毛Tanner	I	0	0.0	
	II	3	2.3		≤12	14	10.5		II	1	0.6	
	III	13	9.8		≤15	39	29.3		III	14	9.1	
	IV	34	25.8		≤20	57	42.9		III~IV	2	1.3	
	V	79	59.8		22≤	10	7.5		IV	127	82.5	
不明	1	0.8				V	10	6.5				
声変わり	あり	131	97.0				初潮	あり	157	99.4		
	なし	2	1.5					なし	1	0.6		
	不明	2	1.5									

に示す。参加児は平均15-16歳であったことから、男児の外陰部と陰毛、および女児の乳房と陰毛のタナー段階（I-V）は、おおむね成人段階に到達しており、男児の声変わりと女児の初潮はほとん

表1-15. 思春期初来時期

	男児			女児		
	n	mean	2SD	n	mean	2SD
陰毛発生	130	12.5	± 2.8	乳房発育	151	11.1 ± 2.7
声変わり	127	12.5	± 2.8	陰毛発生	147	11.6 ± 2.5
				初潮	156	11.7 ± 2.5

どの児で発来していた。思春期完了期の集団として矛盾ない結果であった。児の精巣容量は、20mlが最も多く、次いで15ml, 12mlが多い結果であった。日本人思春期男児の精巣容量の既報はなく、本結果が基準値となる可能性がある。

専門医師の問診による二次性徴発来時期の結果を表1-15に示す（表および以下の既報の数値は、全て平均±2SD）。日本から既報は2つあり、男児の陰毛発生は松尾ら(1993)は、12.5±1.8歳、大山ら(2009)は13.5±2.2歳と報告している。女児に関して、同じく松尾らと大山らは、乳房発育はそれぞれ10.0±2.8歳、9.7±1.9歳、陰毛発生はそれぞれ11.7±3.2歳、11.5±2.1歳、初潮はそれぞれ12.3±2.5歳、12.3±2.2歳と報告している。男児の陰毛発生時期は既報とほぼ同様であった。女児の乳房や陰毛は、既報より遅い結果であったが、専門医の問診ではあるものの、数年前のことを聞き取る調査であるため、思い出しバイアスの可能性がある。初潮については、臨床経験的にも記憶は正しいことが多く、疫学的な二次性徴発来や初潮時期の早期化を反映している可能性がある（Ruiz Cantero and Angeles Pardo 2006, Eckert-Lind, Busch et al. 2020）。

本調査で採取した血液（non-fasting）から測定した性腺刺激ホルモン、ステロイドホルモン値（LH、FSH、InhibinB、INSL3、AMH）の濃度を表1-16に示した。現時点合計179名（男子123名、女子136名）のデータを取得した。LHの中央値は男児 2.59 mIU/mL、女児 6.84 mIU/mL。FSHの中央値は男児 2.203 mIU/mL、女児 5.74 mIU/mL。InhibinBの中央値は、男児 175.7pg/mL、女児 67.35 pg/mL。INSL3の中央値は、男児0.264 ng/mL、女児 0.019 ng/mL。AMHの中央値は、男児 9.94 ng/mL、女児 4.225 ng/mLであった。男女間でホルモン濃度に有意な差があった。男児は女児と比較してInhibinB、INSL3とAMHの濃度が有意に高く、女児は男児と比較してLHとFSHの濃度が有意に高かった。男女の生殖器の発達と内分泌の調節における各ホルモンの役割が異なるため、今後環境化学物質曝露の健康リスク評価を行う際には男女で層別した分析と考察が必要である。

表1-16. 思春期の性ホルモン値

	LOQ		男児				女児				p-value	
	n	>LOQ(%)	25%tile	50%tile	75%tile	n	>LOQ(%)	25%tile	50%tile	75%tile		
LH(mIU/mL)	0.1	56	100	2.59	3.615	4.663	73	100	4.13	6.84	11.61	<0.001
FSH(mIU/mL)	0.1	56	100	2.203	3.605	4.328	73	100	3.47	5.74	6.83	<0.001
InhibinB(pg/mL)	10	123	100	146.8	175.7	221.45	136	100	25.8	67.35	93.57	<0.001
INSL3(ng/mL)	0.009	123	100	0.219	0.264	0.352	136	75	0.00975	0.019	0.032	<0.001
Amh(ng/mL)	0.1	123	100	6.995	9.94	15.525	136	100	3.087	4.225	6.363	<0.001

思春期の子どものパーソナルケア製品の使用頻度を、リーブオンタイプ（洗いがささない製品）とリンスオフタイプ（洗いがす製品）に分け、合計27品目の製品について示す（表1-17）。リーブオンタイプの製品については、女児の60%以上はベースメイク用品（ファンデーション）、アイメイク用品、チーク、口紅、香水、デオドラント剤、マニキュア、除光液、ボディーローション・クリームを月1回以下しか使わなかったが、乳液・化粧水（70%）、リップクリーム（51%）、整髪料・ヘアワックス・ヘアスプレー（48%）、日焼け止め（43%）は週5回以上使用していた。一方、男児の60%以上は、すべてのリンスオフ製品の使用頻度は月1回以下だった。リーブオフタイプの製品は、男女ともに、シャンプー、ボディーソープ、歯磨き粉、ハンドソープは80%以上が週5回以上使っていたが、メイク落とし、シェービングクリーム・フォーム・ジェル、洗口液、入浴剤、脱毛剤、パーマ液、ヘアカラーは60%以上が月1回以下しか使用していなかった。女児の80%以上は洗顔料、リンス・コンディショナーを週5回以上使用していたのに対し、男児は約50%しか使用していなかった。さらに、リーブオン・リンスオフタイプ共に女児のほうが男児よりも調査の前日に使用している品目数も多い傾向が示された。特にリーブオンタイプの品目数は男児よりも女児のほうが多かった。例えば、乳液・化粧水を週5回以上利用している

男児は28%に対して、女児は70%を利用して、これは化粧品の使用による影響が大きいと考えられる。パーソナルケア製品による曝露の可能性が高い化学物質として、フタル酸エステル類が考えられる。先行研究より、過去24時間に使用したパーソナルケア製品の品目数と妊婦の尿中フタル酸エステル代謝物の間に正の相関がみられたことが報告されている¹⁸⁾。本研究においても対面調査の前日にリーブオンタイプのパーソナルケア製品、特に化粧品を使用した女児は、対面調査当日に採取した尿からフタル酸エステルの代謝物が多く検出されることが予想される。本研究の参加者において、リーブオンタイプの製品を対面調

表1-17. 思春期（14～17歳児）のパーソナルケア製品の使用頻度

	男児						女児					
	使わない～月1回以下		週1～4回		週5回以上		使わない～月1回以下		週1～4回		週5回以上	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
リーブオンタイプ（洗いがささない製品）												
乳液・化粧水	90	66%	8	6%	38	28%	32	21%	15	10%	109	70%
ベースメイク用品（ファンデーション）	136	99%	1	1%	0	0%	128	82%	19	12%	9	6%
アイメイク用品	136	99%	1	1%	0	0%	99	63%	40	26%	17	11%
チーク	137	100%	0	0%	0	0%	140	90%	14	9%	2	1%
口紅	137	100%	0	0%	0	0%	106	68%	31	20%	19	12%
リップクリーム	120	88%	10	7%	7	5%	50	32%	27	17%	79	51%
整髪料・ヘアワックス・ヘアスプレー												
香水	132	96%	3	2%	2	1%	142	91%	8	5%	6	4%
デオドラント剤	127	93%	3	2%	7	5%	125	80%	8	5%	23	15%
マニキュア	137	100%	0	0%	0	0%	149	96%	7	4%	0	0%
除光液	137	100%	0	0%	0	0%	151	97%	5	3%	0	0%
日焼け止め	124	91%	7	5%	6	4%	57	37%	32	21%	67	43%
ハンドクリーム	120	88%	9	7%	8	6%	74	47%	37	24%	45	29%
ボディローション・クリーム	119	87%	7	5%	11	8%	93	60%	24	15%	39	25%
リンスオフタイプ（洗いがさす製品）												
メイク落とし	136	99%	0	0%	1	1%	99	63%	34	22%	23	15%
洗顔料	38	28%	17	12%	82	60%	12	8%	11	7%	133	85%
シェービングクリーム・フォーム・ジェル	124	91%	11	8%	2	1%	150	96%	6	4%	0	0%
シャンプー	2	1%	8	6%	127	93%	0	0%	6	4%	150	96%
リンス・コンディショナー	45	33%	17	12%	75	55%	2	1%	11	7%	143	92%
ボディソープ	9	7%	12	9%	116	85%	2	1%	6	4%	148	95%
歯磨き粉	9	7%	6	4%	122	89%	6	4%	2	1%	147	95%
洗口液	125	91%	5	4%	7	5%	129	83%	8	5%	18	12%
ハンドソープ	18	13%	6	4%	113	82%	9	6%	3	2%	144	92%
入浴剤	89	65%	29	21%	19	14%	102	65%	34	22%	20	13%
脱毛剤	135	99%	1	1%	1	1%	153	98%	3	2%	0	0%
パーマ液	137	100%	0	0%	0	0%	156	100%	0	0%	0	0%
ヘアカラー	137	100%	0	0%	0	0%	156	100%	0	0%	0	0%

査前日に5品目以上使用していた女児全員が日常的にも5品目以上使っていた。この結果から、特に思春期の女児は日常的にフタル酸エステル類に曝露されている可能性が高いと予想される。フタル酸エステル類は生体内半減期が短い、これらを日常的に使用している場合、恒常的な曝露による影響も考慮すべきである。サブテーマ2では、これら使用歴の情報から曝露推計を実施した。さらにサブテーマ2の結果（表2-2）から、現在流通しているパーソナルケア製品の使用による曝露として、カルボン酸系有機フッ素化合物も考えられるため、今後はサブテーマ2のパーソナルケア製品の分析や対面調査で回収した尿・血液中の化学物質の分析を通して、パーソナルケア製品による化学物質の曝露を詳細に調べていく。

5. 研究目標の達成状況

1. 前思春期の児より回収した生体試料（尿・血液）約430検体を用いてフタル酸エステル類、有機リン系難燃剤（PFR）、ビスフェノール類の曝露実態を明らかにし、目標を達成した。PFASについては新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言の発令により分析を進めることができなかったため、前思春期の曝露評価の代わりに胎児期曝露のデータを用いて次項に示す二次性徴および性ホルモンとのリスク評価を達成した。
2. 胎児期および前思春期の混合・複合曝露を検討し、胎児期の有機フッ素化合物およびフタル酸エステル類曝露、前思春期のフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類曝露、および胎児期と前思春期の複合曝露による二次性徴発来時期および性ホルモンについて健康リスク評価を行い、目標を達成した。
3. 12歳の対象児からは、回収目標とした300名を上回る471人から水道水を回収した。居住地に基づく浄水場および配水地域の情報から抽出した175人の水道水中のPFAS濃度をサブテーマ2で分析することで目標を達成した。
4. 思春期の児293人の対面調査により医師の診察、採血、採尿、ハウスダストへの協力を依頼し、対面調査を実施二次性徴発来状況と健康および日用品使用状況に関する評価を行うことができた。参加見込み370人程度に対しては目標の79.2%の達成状況であったが、2020年の研究開始直後から新型コロナウイルス感染拡大による緊急事態宣言のため、対面での調査が実施できなかった期間が生じたことによる。また、計画していた調査項目「呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）」は、新型コロナウイルス感染拡大に伴い、呼気による感染リスクを防ぐため実施しなかった。

6. 引用文献

1. Ketema RM, et al. Secular trends of urinary phthalate metabolites in 7-year old children and association with building characteristics: Hokkaido study on environment and children's health. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;234:113724.
2. Ait Bamai Y, et al. Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ*. 2014;468-469(0):147-157.
3. Araki A, et al. Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*. 2014;24(1):3-15.
4. Carignan CC, et al. Paternal urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites, fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in vitro fertilization. *Environ Int*. 2018;111:232-238.
5. Van den Eede N, et al. Multi-residue method for the determination of brominated and organophosphate flame retardants in indoor dust. *Talanta*. 2012;89:292-300.
6. Shi H, et al. Association Between Urinary Phthalates and Pubertal Timing in Chinese Adolescents. *Journal of Epidemiology*. 2015;25(9):574-582.
7. Zhang Y, et al. Could exposure to phthalates speed up or delay pubertal onset and development? A 1.5-year follow-up of a school-based population. *Environ Int*. 2015;83:41-49.
8. Mouritsen A, et al. Urinary Phthalates From 168 Girls and Boys Measured Twice a Year During a 5-Year Period: Associations With Adrenal Androgen Levels and Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3755-3764.
9. Kasper-Sonnenberg M, et al. Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187922.
10. Araki A, et al. Prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and disruption of adrenal androgens and glucocorticoids levels in cord blood: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ*. 2017;581-582:297-304.
11. Luo K, et al. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environ Int*. 2021;152:106496.
12. Roepke TA, et al. REPRODUCTIVE TOXICOLOGY: Impact of endocrine disruptors on neurons expressing GnRH or kisspeptin and pituitary gonadotropins. *Reproduction*. 2021;162(5):F131-F145.
13. Uldbjerg CS, et al. Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(5):687-716.
14. Binder AM, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health*. 2018;17(1):32.
15. McGuinn LA, et al. Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: Evidence from NHANES 2003-2010. *Environ Res*. 2015;136:381-386.
16. Watkins DJ, et al. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. *Environ Res*. 2014;134:233-241.
17. Hu P, et al. Associations between exposure to a mixture of phenols, parabens, and phthalates and sex steroid hormones in children 6-19 years from NHANES, 2013-2016. *Sci Total Environ*. 2022;822:153548.
18. Parlett LE, et al. Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Exp Sci Environ Epi*. 2013;23(2):197-206.

II-2 曝露源の調査および曝露実態の包括的検討

京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野 准教授
 京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野
 京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野
 <研究協力者>
 京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野

原田 浩二
 藤谷 倫子
 原田 真理子
 呂 兆卿

[要旨]

日用品に含有される化学物質の曝露を個々の製品、学童の行動、家庭内の環境のそれぞれの面から評価することを目的とした。215点の市販製品から、フタル酸エステルでは、DEHPが59点、DiNPが21点、非フタル酸化合物では、DEHAが28点、リン酸エステル系難燃剤ではTPhPが28点、EHDPHPが11点、ビスフェノール類では13点、有機フッ素化合物ではスルホン酸系が27点、カルボン酸系が42点で検出された。フタル酸エステル、リン酸エステルなどはこれまでの使用動向と大きな違いはなかったが、ビスフェノール、有機フッ素化合物では代替物が検出されていた。有機フッ素化合物は製品のほか、水道水からの曝露が高くなる事例が報告されているため、学童らの居住地の水水道水175検体を分析した。飲料水中PFOA/PFOSは水道水質暫定目標値である50 ng/Lを下回り、その他の構成しているPFASも短鎖成分（炭素数6以下）が多かった。室内における各種製品の使用により、含有化学物質がハウスダストへ移行、蓄積している状況を把握するために、参加学童の家庭からのハウスダスト126検体を分析した。フタル酸エステル類含有率ではDEHPは77.8%と最も多く存在し、非フタル酸エステル可塑剤では、DEHA 47.8%、ATBC 32.8%を占め、リン酸トリエステル類ではTBEPが79.9%、TDCPPが13.5%と寄与が高かった。ビスフェノール類ではほぼすべての検体からBPAが検出され、構成割合としても95.5%であった。ペルフルオロアルキルスルホン酸類では短鎖から中鎖まで20-30%程度で検出された。構成割合は平均的にはPFOSが高いが、これは特に一部の家庭で極めて高いPFOSが検出されたことに起因している。ペルフルオロアルキルカルボン酸類は50-80%ほどで検出されており、また構成割合では、PFNA、PFUnDAなど長鎖PFCAに分類されるものが多くなった。ハウスダストの経口摂取による曝露の推定し、DEHPの1日平均摂取量は37.6 μg、TBEPは1.629 μgと一定の寄与が認められた。PFOS、PFNAは1日1ngを超えるが、他の経路からの摂取量から比較して必ずしも高いものではなかった。尿中環境化学物質のGC-MS一斉分析法として、カルボキシル基、フェノール基に共通して利用可能である、ペンタフルオロベンジルブロミドによるアルキル化を選択し、抽出操作はreverse phase/anion exchangeにより、極性が高く、水溶性の物質も保持できるものを選択し、特に短鎖PFASの精製が可能な、Oasis WAX (Waters)を採用した。14-16歳児（132名1-2回）の尿検体をGC-MS分析し、DEHP代謝物5cx-MEPP が平均0.207 μg/mL、5oxo-MEHPが平均0.182 μg/mL、DBP代謝物MiBPが0.117 μg/mLで検出された。TPhP代謝物DPHPが0.371 μg/mL、TBEP代謝物DBEPが0.233 μg/mL、TDCPP代謝物DDCPPが0.137 μg/mLで検出された。ビスフェノールではBPAが平均濃度は1.632 μg/mLであった。有機フッ素化合物では、PFBAが平均0.068 ng/mLであったほかは、尿中濃度が低く、尿中への排出が限定的であった。既報文献から算出に用いるパラメータを収集し、製品中濃度とパラメータを組み合わせて、各製品を使用する場合の曝露量推計を行った。フタル酸エステルではDEHPが中心として、1 μg/kg bw/dayほどの曝露があり、衣料品が構成として高かった。非フタル酸系可塑剤ではアジピン酸エステル、クエン酸エステルによる曝露がラップ製品、包装材から推定された。PFRはTPhP、DCrPhPが比較的高い曝露が推計された。含有されていた製品には偏りがあり、パソコン筐体などが、かつての臭素系から縮合TPhPを採用した経緯と合致している。ビスフェノール類では、BPA、TBBPAが比較的高いものであった（およそ200 ng/kg bw/day）。食器の場合、口に含むことから吸収率が高くなった。有機フッ素化合物では、スルホン酸系は少なく、多くはカルボン酸系であり、主にPFHxA、PFBA、PFOAが推計として主なものであった（0.05~0.2 ng/kg bw/day）。由来は日焼け止めやファンデーションなどの化粧品類が多く、撥水剤、撥水加工品の寄与はわずかであった。これらのことから日常使用する種々の製品は直接的な曝露が大きいと考えられる一方、ハウスダストへの移行を介したのものや、家庭内の他の発生源が示

唆された。バイオモニタリングにより尿中濃度を把握することにあわせて個別の生活習慣から曝露を低減できる可能性がある。

1. 研究開発目的

日用品に含有され恒常的に曝露される可能性がある環境化学物質有機フッ素化合物 (PFAS; Per- and polyfluorinated alkyl substances)、フタル酸エステル類 (PE; phthalate esters) とその代替化合物 (AP; alternative phthalates)、リン系難燃剤 (PFR; phosphate flame retardants)、ビスフェノール類 (BP; bisphenol) について、小児を対象に複合曝露評価を実施する。水道水、ハウスダスト、市場の食品容器やパッケージ、パーソナルケア製品に含まれる対象物質濃度を測定する。現在進行中の出生コーホート「北海道スタディ」の児の生活用品の使用実態、尿中代謝物を測定する。これらの情報をもとに、曝露源と曝露経路となり得る生活習慣要因を明らかにし、曝露量低減策に活用可能な科学的知見を提供する。

2. 研究目標

本研究で対象とした日常的に接触しうる環境化学物質 (5クラス) の飲用水や市場流通する日用品中 (最低6分類60種) の濃度を評価すること。得られた各種媒体中濃度より児の曝露量を推定すること。曝露源となり得る製品や生活習慣要因の寄与を評価すること。曝露量全体を示す代謝物濃度を評価する一斉分析法 (最低3クラス24化合物同時) を開発すること。

3. 研究開発内容

① 尿中環境化学物質の一斉分析法の確立：

本研究で対象とする PFAS、フタル酸エステル類、AP、ビスフェノール類、PFR の 5 つの物質群について生体試料中 (尿) 代謝物の一斉分析法の開発に取り組んだ。これまでに PFAS 等で構築済みのガスクロマトグラフィー・負イオン化・質量分析法^{1,2)}をベースとする分析手法とした。測定対象物質の脱抱合反応、抽出操作、高感度化・特異的検出のための誘導体化、クロマトグラフィー分離、質量分析の各段階の最適化を行った。同時に評価可能な化学物質 (最低 3 クラス 24 化合物同時、生産量、既報論文などから検出頻度が高いものから優先的に選定) について検討を行った。

対象化学物質は PFAS、フタル酸エステル類代謝物、AP 代謝物、ビスフェノール類、PFR 代謝物について検討した。誘導体化はカルボキシル基、フェノール基に共通して利用可能である、アルキル化を選択した。尿試料について、分析処理は脱抱合反応、抽出操作が必要であるが、フタル酸エステルについては、加水分解の影響を受けやすいことから、グルクロン酸抱合のみを加水分解する大腸菌由来 glucuronidase (E. coli K 12, Roche) を選択した。抽出操作は reverse phase/anion exchange により、極性が高く、水溶性の物質も保持できるものを選択し、特に短鎖 PFAS の精製が可能な、Oasis WAX (Waters) で検討した。抽出した溶液を乾燥し、誘導体化処理に炭酸カリウム、ペンタフルオロベンジルブロミド (和光純薬工業) を用いてアルキル化を行い、分析検体とした。

Agilent 6890GC に DB-5MS カラム (15m×0.25mm i.d.×0.10µm (Agilent)) を装着し、oven temp プログラムを、50°C 2 min、10°C/min to 200°C、20°C/min to 300°C 20 min として、Helium をキャリアーガスして、注入口温度:280°Cでの注入量 1 µL スプリットレスでサンプルを導入した。5973MSD のイオン源温度は 150°Cで、メタンガス NCI モードの SIM 測定で分析を行った。

② 日用品、飲用水、食品パッケージ、パーソナルケア製品、ハウスダスト中の化学物質濃度測定：

日用品や飲用水などに含まれる対象化合物濃度の実態を把握する。文献等から検討対象製品（6分類：文具・雑貨、食品包装・容器・調理器具、衣料品、パーソナルケア製品、電化製品、内装材）を選定し、化学分析により PFAS、フタル酸エステル類、AP、ビスフェノール類、PFR の有無、含有量を測定した（予備調査6分類60種）。調査結果に応じて濃度分布などの情報を得るサンプリングをさらに実施した。本調査においてサンプル数は215点であった（電化製品：31点、衣類：31点、調理器具・食品容器包装：47点、文具・雑貨：38点、内装品：36点、パーソナルケア用品：32点）。分析対象物質を表2-1に示す。

	電化製品	衣類	調理器具・食品容器包装	文具・雑貨	内装品	パーソナルケア用品
調査対象数	31	31	47	38	36	32
フタル酸エステル	24	9	11	36	36	3
非フタル酸可塑性剤	3	4	9	18	14	1
リン酸系難燃剤	8	1	4	20	24	1
ビスフェノール	3	0	2	8	0	0
有機フッ素スルホン酸化合物	2	24	3	6	11	0
有機フッ素カルボン酸化合物	1	67	53	17	46	32

サンプル処理は、樹脂は細切（20-100 mg）し、素材に応じて溶解処理を行った。ポリカーボネート・ポリ塩化ビニルは、テトラヒドロフラン、ポリエステル・ナイロン系はヘキサフルオロプロパノール、フッ素系樹脂はクロロホルムに部分溶解、エポキシ樹脂はジメチルホルムアミドを含んだ溶液（7 mL）に浸漬した。沈殿操作は、貧溶媒であるメタノールまたはヘキサン（7 mL）を加えて、沈殿し、遠心分離を行い、上清を分析検体とした。パーソナルケア製品・スプレー類のサンプルは、一定量（約 0.1 mL）を分取し、アセトン 7 mL で希釈した。金属製品の表面加工品については、アセトン溶媒に浸漬、またはエタノール含浸脱脂綿で仕様表面をスミア（ふき取り）サンプリングを行った。

フタル酸エステル類・PFR の化学分析では、再沈殿後の上澄み 2 mL と内部標準液 100 μ L を乾燥し、再度、アセトン 200 μ L に溶解し、分析用バイアルに分注し、分析検体として。GCMS-QP2010 SE（島津製作所）に、DB-5MS カラム（30m \times 0.25mm i. d. \times 0.25 μ m（Agilent））を装着し、オープン温度は 50 $^{\circ}$ C（2min）-10 $^{\circ}$ C/min-300 $^{\circ}$ C（5min）として分析を行った。キャリアーガスは Helium、注入口温度：300 $^{\circ}$ C、サンプル注入量は 1 μ L でスプリットレス注入を行った。MS の検出器インターフェイス温度は 280 $^{\circ}$ C、EI モードで、SIM 測定を行った。GC 分離クロマトグラム（PFR、フタル酸エステル類）を図 2-1 上に示す。ビスフェノール類の化学分析では、再沈殿後の上澄み 2 mL と内部標準液 100 μ L を乾燥し、N, O-ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド 200 μ L を添加し、TMS 化誘導体反応後、分析用バイアルに分注した。GCMS-QP2010 SE に、DB-5MS カラム（30m \times 0.25mm i. d. \times 0.25 μ m）を装着し、オープン温度は 50 $^{\circ}$ C（2min）-10 $^{\circ}$ C/min-300 $^{\circ}$ C（5min）として分析を行った。キャリアーガスは Helium、注入口温度：300 $^{\circ}$ C、サンプル注入量は 1 μ L でスプリットレス注入を行った。MS の検出器インターフェイス温度は 280 $^{\circ}$ C、EI モードで、SIM 測定を行った。PFAS の化学分析³⁾では、再沈殿後の上澄み 2 mL と内部標準液 10 μ L を誘導体化試薬ビス t-ブチルフェニルイオダイドアセトン溶液 100 μ L と混合し、分析用バイアルに分注した。Agilent 6890GC に DB-5MS カラム（30m \times 0.25mm i. d. \times 0.25 μ m）を装着し、オープン昇温プログラムを、70 $^{\circ}$ C 1 min、5 $^{\circ}$ C/min to 130 $^{\circ}$ C、2 $^{\circ}$ C/min to 150 $^{\circ}$ C、30 $^{\circ}$ C/min to 240 $^{\circ}$ Cとして、Helium をキャリアーガスとして、注入口温度：300 $^{\circ}$ Cでの注入量 1 μ L スプリットレスでサンプルを導入した。5973MSD のイオン源温度は 150 $^{\circ}$ Cで、NCI モードの SIM 測定で分析を行った。GC 分離（PFAS）を図 2-1 下に示す。

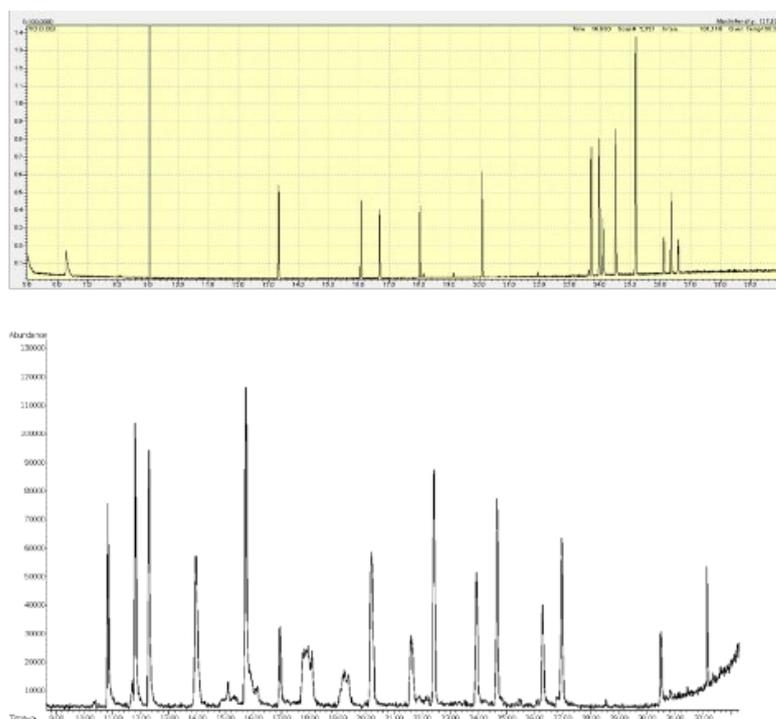


図2-1. 製品中GC分析クロマトグラム（上PFR, PE、下PFAS）

③ ②で得られた知見を基に曝露源調査票及び調査方法の構築（サブ1と連携）：

②の情報を基に、対象化学物質を含有する個別の製品からの曝露量を評価するため、日用品などの使用頻度や生活習慣等に関する調査票を設計した。

④ 曝露源調査：

サブテーマ1で実施中の対面医学的検査の参加児の住居からハウスダスト（126件）、飲料水（道内居住地区の浄水場区分ごとに1~3件合計175検体、比較としての京都、沖縄）の分析を実施した。ハウスダストは5-60 mg分取し、アセトン1mLに浸漬し、超音波処理を行い、分析対象物質を抽出した。抽出液100 µLと分析対象物質ごとの内部標準液を混合し、乾燥させ、上記、②の製品分析と同様の方法でGC-MS分析を行った。水道水の分析では100-300 mLと内部標準液の混合試料を、ペリスタルティックポンプを用いて、Oasis WAXカラムに通水させ、濃縮後、NH₄OH/MeOHで溶出させた。溶出液を乾燥させた。これを上記②のPFAS分析法でGC-MS分析を行った。

⑤ 一斉分析法による14-16歳児の尿分析：

上記①で開発した分析法を用いて、対面医学的検査で回収した14-16歳児の尿の化学分析（132名1-2回）を実施した。尿検体1mLから抽出を行い、GC-MS分析を実施した。誘導体化後に検体のシリカゲル精製を追加し、バックグラウンドノイズの低減を行った。

⑥ 環境化学物質の主な曝露源となり得る製品や生活習慣要因の解明：

生体試料中濃度、ハウスダスト中濃度、製品等に含有する化学物質の情報とサブテーマ1で取得された曝露源調査票の情報を合わせて、児の曝露源となり得る製品や生活習慣要因ごとの曝露量を推定した。製品から接触面への移行率は既報文献から収集し、接触面積は製品ごとに割当を行った。製品への接触時間、接触頻度は既報の数値、または曝露調査票から平均的パラメータを設定した。平均的な曝露推計と、曝露調査票からの個人ごとの接触頻度を利用した個別の曝露推計を行った。

4. 結果及び考察

4-1 尿中環境化学物質の一斉分析法の確立

対象化学物質群のうち、尿に排出される41物質（代謝物含む）の標準溶液を分析した。図2-2に示すように、誘導体化反応により生成した物質のシグナルが検出された。イオン化による測定された質量はペ

ンタフルオロベンジルエステルのペンタフルオロベンジル基の選択的脱離により計算された質量数に合致していた。一部の高分子量物質(テトラブロモビスフェノールAなど)は反応生成物が見られなかった。これは誘導体化生成物の沸点が高く、カラム上で分離できなかったと考えられた。対象化学物質群のうち、標準物質で分離可能な37物質(代謝物含む)を、尿試料マトリックスで分析を行った。カラム精製後、尿中成分の残渣は目視できたが、誘導体化試薬の溶媒であるアセトンへの溶解は大きくはなく、ミネラル成分がイオン交換により保持されたものと考えられた。誘導体化反応の妨害はなく、加熱反応60分、120分、240分後での検体でシグナル強度に有意な差は認めなかった。PFAS類のペンタフルオロベンジル誘導体は沸点が低く、5分から13分までに溶出した。20分から25分までにフタル酸エステル類・PFR代謝物が溶出した(図2-2)。ビスフェノール類は誘導体化反応が2箇所起こるため、クロマトグラムでは25分以降に現れた。この領域では他の夾雑物はほとんどなく特異性が高かった。非曝露の健常者の尿試料について同様の方法で測定し、測定を妨害する大きなシグナルは観測されなかった。特に、PFASs、ビスフェノール類については、保持時間が、生体由来の物質の保持時間とほとんど重ならず、測定が行えた。PFAS、ビスフェノール類については主要な化学物質をカバーできた。フタル酸エステル類・PFRについても基本的な代謝物を分離できた。フタル酸エステル代謝物の領域では人体内に由来する有機酸類のシグナルが大きい。そのため、有機酸のうち極性が高い官能基を持ちうるものを分離するために、シリカゲルによる精製が有効と考えられた。少量のシリカゲルをカラム充填して反応液を通過させることで、目的の測定対象を得ることができた。

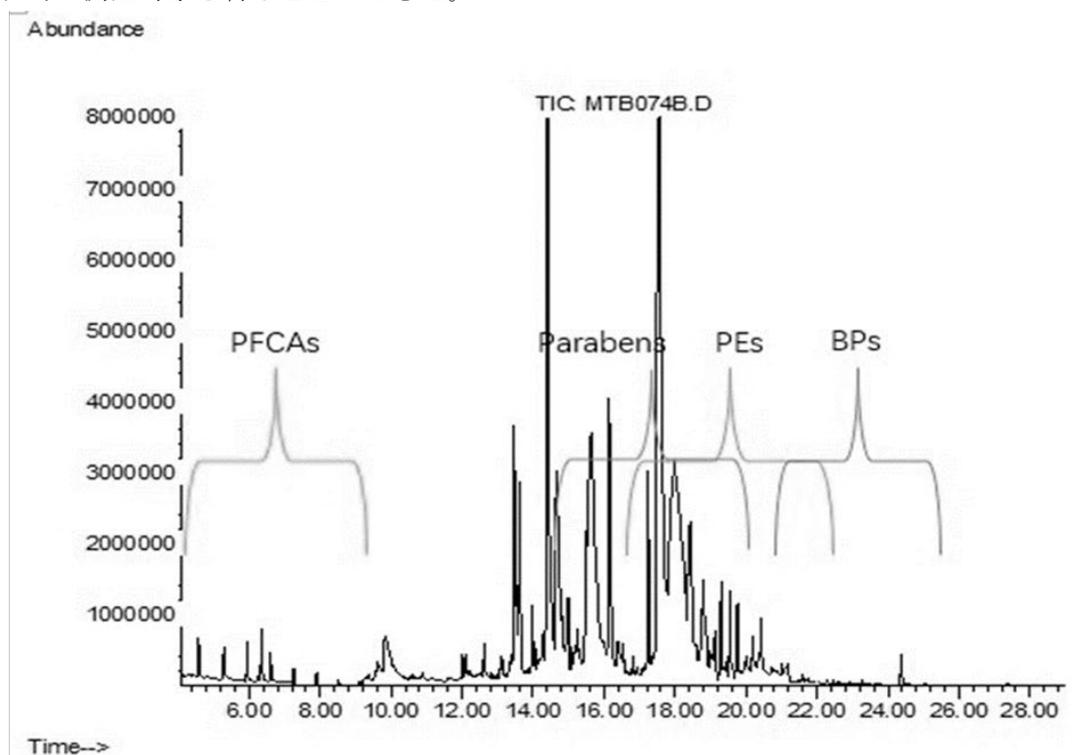


図2-2. 尿中代謝物のGC分析クロマトグラム

4-2 日用品、食品パッケージ、パーソナルケア製品中の化学物質濃度測定

文献、メーカーインタビューを行い、近年の使用動向を調査した。食品包装にかかわる素材ではビスフェノールAの代替が一部行われているが、依然、海外生産を中心に使用が続いていることが明らかになった。フタル酸エステルの製造量の動向では、近年の変化は少なく、DEHPを主として、使用されていた。非フタル酸エステルの使用した文具などが市販されていたが、低価格帯では銘打っているものはなかった。パーソナルケア製品・化粧品では全成分表示から関係する化学物質の使用を検索した。フタル酸エ

ステルはデータベースへの登録があったが、成分表示に含まれるものはなかった。一方PFASに該当する化学物質はフルオロアルコールリン酸、フルオロアルキルシリル化マイカ等があった。2010年前後の調査ではこれらの使用製品にカルボン酸系のPFASが検出されていた⁴⁾ことから、調査対象として選定した。

① 調査製品サンプル中の可塑剤・リン酸系難燃剤の分析結果（表2-2 上から1段目および2段目）

電化製品 27点、衣類8点、調理器具・食品容器包装16点、文具・雑貨15点、内装品27点、パーソナルケア用品17点を対象にした。このうち、可塑剤の検出が確認されたサンプル数は、電化製品17点、衣類5点、調理器具・食品包装10点、文具・雑貨15点、内装品23点、パーソナルケア用品3点であった。フタル酸エステルが検出されたサンプルでは、DEHPが59点と最も多く、DiNPが21点と2番目に多く、DEHTePは19点と3番目に多かった。非フタル酸化合物では、DEHAが28点と最も多かった。DiNAは10点、DiNCHは11点であった。検出される成分の傾向や個数には差があるものの、日用品6分類全てから検出が確認された。リン酸エステル系難燃剤について、TPhP（N=28）が最もよく検出され、次にEHDPHP（N=11）が検出された。TPhPは、電化製品、文具・雑貨、内装品で最もよく検出が確認された。特に、電化製品においては、難燃剤が検出された7点全てで確認され、TPhPのみ検出されるケースがほとんどであった。内装品では、ウレタンを含むものではTPhPが検出されず、他の難燃剤が複数検出される傾向にあった。PVC製の壁紙や装飾シートを中心にTPhPが検出された。防災加工のカーテンでは、リン酸難燃剤が検出されなかったが、縮合系でモノマーが少ない可能性あるいは、難燃剤による加工をしているのではなく素材そのものが防災素材である可能性が考えられた。

表2-2. 製品中添加剤等測定結果													
フタル酸エステル・可塑剤(N=124)													
(mg/g)	DBP	DEHP	DEHTeP	DiNP	DBS	ATBC	DEHA	DiNA					
Mean	0.10	13.40	0.43	0.28	0.02	0.06	0.17	0.21					
Max	12.1	149.8	19.0	6.0	2.9	7.2	10.8	17.0					
Detect%	0.8	20.2	5.6	7.3	0.8	0.8	4.0	2.4					
リン酸エステル系難燃剤(N=124)													
(TiBP	TBP	TCPP	TBEP	TPhP	EHDPHP	TEHP	CDPhP	TDCPP	DCrPhP	TcP	TtBuPP	
Mean	0.3	0.2	6.5	30.5	78.1	6.9	5.4	0.3	131.4	59.5	0.2	0.3	
Max	36	14	528	3672	7912	317	541	32	16298	7335	25	27	
Detect%	1.6	1.6	4.8	4.8	29.8	13.7	7.3	1.6	0.8	3.2	0.8	1.6	
ビスフェノール類(N=41)					フッ素化アルキルスルホン酸(N=84)								
(BPF	BPA	BPS	TBBPA	(ng/g)	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS			
Mean	4	160	162	23	Mean	11.1	0.1	0.7	0.3	0.3			
Max	144	2202	2946	934	Max	207.6	6.2	30.2	10.8	10.5			
Detect%	2.4	12.2	9.8	2.4	Detect%	21.4	6.0	16.7	4.8	6.0			
フッ素化アルキルカルボン酸(N=84)													
(ng/g)	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	PFTeDA	
Mean	0.4	24.7	9.9	321.3	7.2	4.5	0.9	1.5	0.4	0.5	0.2	0.2	
Max	16.9	631.0	412.2	21163.8	485.5	63.0	10.9	31.2	5.5	7.0	13.3	13.4	
Detect%	2.4	28.6	28.6	53.6	6.0	41.7	40.5	45.2	28.6	22.6	1.2	1.2	

② サンプル中のビスフェノール類の分析結果（表2-2 上から3段目）

電化製品 7点、調理器具・食品容器包装9点、文具・雑貨17点、内装品6点、パーソナルケア用品2点、合計41点を対象にした。BPAの代替物質が確認されたサンプル数は、電化製品3点、調理器具・食品包装2点、文具・雑貨8点、内装品とパーソナルケア用品では検出されなかった。電化製品では、使用時に機器が高温になることが予測されるサンプルで検出傾向にあった。ヘアケア用品では、TBBPAが高い値で確認されたが、TBBPAは、臭素系難燃剤でありビスフェノール類を難燃剤として添加しているものと考えられる。また、スマートフォンからはBPBが検出された。以上のことから、ビスフェノール類を含有する電化製品の使用による曝露の可能性も考えられる。文具・雑貨では、整理券、プリペイドカード、切符案内など公共交通機関に係るサンプルや、感熱ロール紙等からBPSが検出される傾向にあり、特に整理券で高い値が確認された。感熱紙等ではビスフェノール類を重合させずモノマーとして使用しているため、多くのサンプルで検出されたものと考えられる。これらのサンプルから、BPAからBPSへの代替移行

がほぼ進んでいると考えられる。調理器具・食品容器包装では、ほとんどのサンプルで検出されなかったが、海外で製造されている食品缶からBPCR、ポリカーボネート（PC）製の食器からBPBが微量に検出された。ヒアリング調査でエポキシ（EX）樹脂を使用していると回答があった食品缶（国産）のサンプルで検出がされなかった理由として、EX樹脂はエピクロロヒドリンを重合させポリマーの状態で使用しているため、モノマーの状態で使用する感熱紙よりも溶出しにくく検出されなかったと考えられる。また、内容物についてもトマトなどのように酸性が強いものでなかったことも考えられる。今回の分析では、モノマーとして残留・分解しているものを分析の対象としている。酸性での条件の溶出等やポリマーの構成成分の特定はしていない。今回検討したEXやPCでは未反応のモノマーは検出できない程度で、溶出はコントロールされていると考えられる。

③ サンプル中の有機フッ素化合物の分析結果（表2-2最下段）

電化製品 1点、衣類23点、調理器具・食品容器包装21点、文具・雑貨6点、内装品15点、パーソナルケア用品18点を対象にした。このうち、スルホン酸系の検出が確認されたサンプル数は、電化製品1点、衣類14点、調理器具・食品包装2点、文具・雑貨2点、内装品8点であった。スルホン酸で検出が確認された成分とサンプル数に示した。有機フッ素アルキルスルホン酸では、炭素鎖長は4-8で確認されたが、4-6での検出が大半を占めた。パーソナルケア用品では全く検出されなかった一方で、撥水加工された衣類やインテリアで検出事例が多かった。スルホン酸が検出されたサンプルでは、カルボン酸も検出されるケースが多かった。カルボン酸系では、スルホン酸と同様に、電化製品 1点、衣類23点、調理器具・食品容器包装21点、文具・雑貨6点、内装品15点、パーソナルケア用品18点を対象にした。このうち、検出が確認されたサンプル数は、電化製品1点、調理器具・食品包装16点、内装品14点、パーソナルケア用品は11点であった。カルボン酸では、スルホン酸より多くのサンプルで検出が確認された。炭素鎖長は4から14で確認された。サンプルからは、主に4から12の間で満遍なく検出される傾向にあった（表2-2）。1つのサンプルで2成分以上検出されるケースが多く、スルホン酸とは対照的な傾向が見受けられた。文具・雑貨および衣類では、全てのサンプルでカルボン酸が検出された。ファストフードやコンビニで使用されている食品包装では、加工された肉が包装表面に触れるような場合で、検出される傾向が高かった。文具・雑貨では、ワックス等でも検出されたが、特にスキーワックスでは著しく高い成分があった。検出された71サンプルの中で、1種類のカルボン酸が検出されたのは17サンプル（約24%）のみで、複数のカルボン酸が製品に使われる傾向があった。

④ 飲料水のPFAS分析（図2-3、表2-3）

北海道の各自治体の上水の評価としてサブテーマ1では調査対象者から水道水を収集した。サブテーマ2では曝露源調査のためにそのPFAS分析を行った。集められた検体で浄水場の区分から分析検体を選択し、合計175検体を分析した。調査時点では北海道の大部分において飲料水中PFASは50ng/Lを下回り、その構成しているPFASも短鎖成分（炭素数6以下）が多かった。厚生労働省の水道水質暫定目標値を超えてはいないが、PFOAが比較的高い検体が3件あり、地域によって一定の曝露源となりうると考えられた。2022年に京都市、沖縄県中部地域、北部地域の水道水についてもPFAS分析を行った。京都市、沖縄県中部地域の検体ではPFOA、PFOSは1-4 ng/Lほど検出されたが、沖縄県北部地域の検体では検出限界以下（1 ng/L）であった。北海道の飲料水はこれらの地域に比べておおむね低いPFOS、PFOA濃度であると考えられた。短鎖PFASについては海外の水質ガイドラインなどではPFOS/PFOAより高い設定であるが⁵⁾、総PFASとしての規制が提案される動向があるため、モニタリング、曝露評価は検討される必要がある。

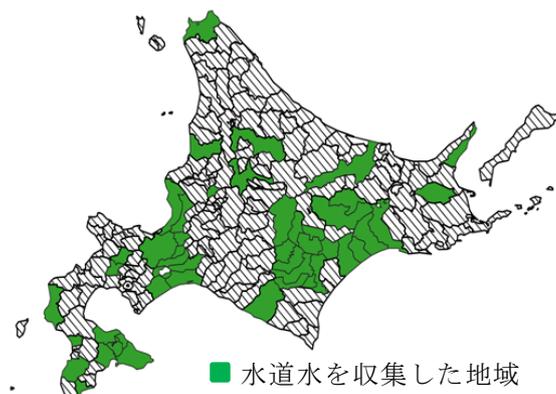


表2-3. 北海道における水道水中PFAS濃度 (N=175)

	PFBS	PFHxS	PFOS	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA
Mean	0.04	0.01	0.03	0.28	0.13	0.30	0.16	0.32	0.20	0.19	0.06
Max	4.14	0.39	1.92	22.02	0.87	3.05	1.26	18.97	2.16	21.19	1.26
Detect%	20.0	12.6	7.4	4.0	92.6	84.0	68.0	70.3	72.6	36.0	20.0

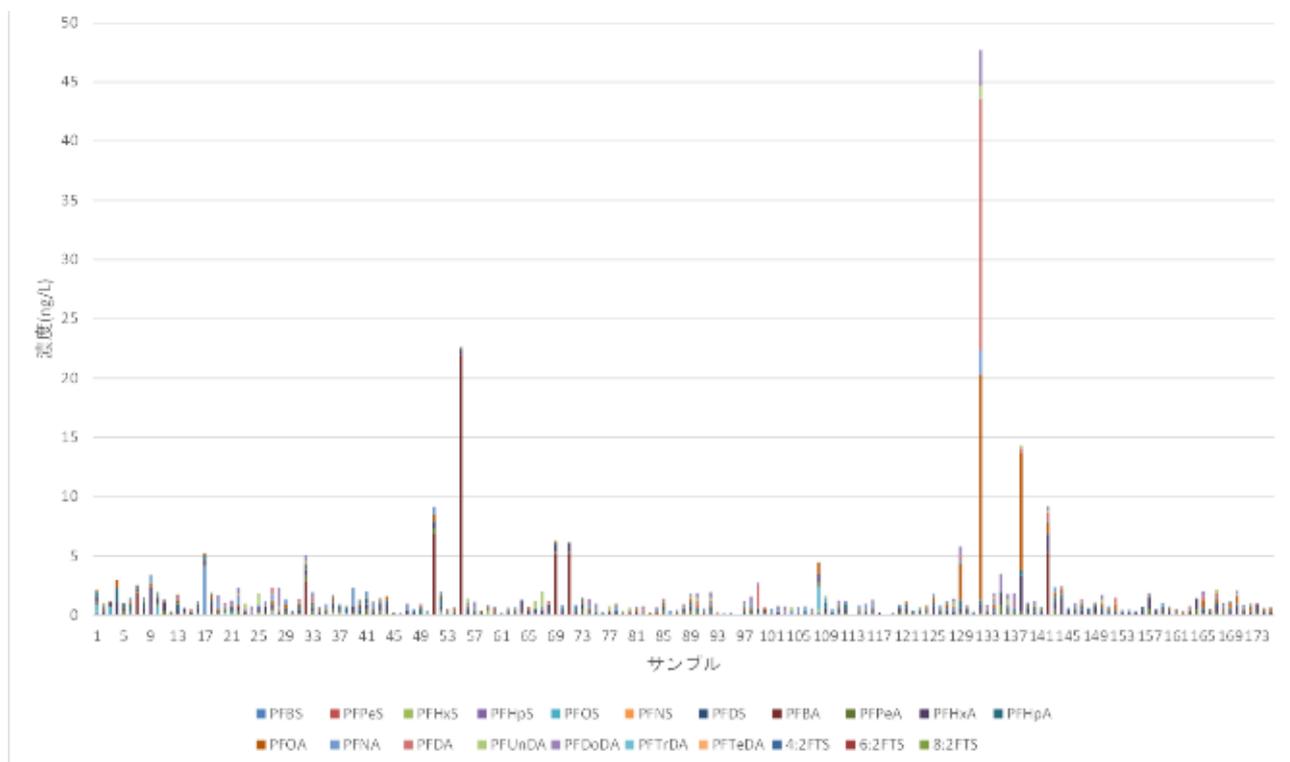


図2-3. 水道水中のPFAS濃度

⑤ ハウスダスト分析

室内における各種製品の使用によりハウスダストへ成分が蓄積している状況を把握するために実施した。ハウスダスト126サンプルについてGC-MS分析を実施し、可塑剤、ビスフェノール類、リン酸エステル系難燃剤、フッ素化アルキル酸類の含有量を決定した(表2-4)。ハウスダスト中はフタル酸エステル類含有率ではDEHPは77.8%と最も多く存在し、その他DEHTeP17.2%、DBP 3.1%、DiNP 0.7%などが検出された(図2-4)。DEHPの中央値794 $\mu\text{g/g}$ は、過去に札幌の学童調査⁶⁾で示された1107 $\mu\text{g/g}$ とおおむね同程度であった。非フタル酸エステル可塑剤では、構成割合はDEHA 47.8%、ATBC 32.8%、TOTm 12.8%であった。濃度としては、DEHPに比べて低いですが、TOTmはDEHP代替に利用されていることが示唆された。DEHA、ATBCなどの非芳香族エステルは食品包装などに利用されていることから日用品から蒸散したものがハウスダストに吸着していることが考えられる。ビスフェノール類ではほぼすべての検体からBPAが検出され、構成割合としても95.5%であった。このほか、BPBが4.0%検出された。日本でのビスフェノールの2012年の試料の測定事例⁷⁾ではBPAの中央値は2.83 $\mu\text{g/g}$ で今回の結果である4.5 $\mu\text{g/g}$ とほぼ変わらないものであった。リン酸トリエステル類ではTBEPがもっとも多く検出され構成割合も79.9%であった。検出頻度はTCPP、TPhPが30%以上で検出されているが、濃度としては、TDCPPが13.5%と寄与が高かった。TCPPがついで多くなった。札幌の学童調査⁶⁾の結果では、TBEPの中央値30.88 $\mu\text{g/g}$ であり、今回、4.5 $\mu\text{g/g}$ と低い傾向があった。ペルフルオロアルキルスルホン酸類では短鎖から中鎖まで20-30%程度で検出された。構成割合は平均的にはPFOSが高いが、これは特に一部の家庭で極めて高いPFOSが検出されたことに起因している。ペルフルオロアルキルカルボン酸類は50-80%ほどで検出されており、また構成割合では、PFNA、

PFUnDAなど長鎖PFCAに分類されるものが多くなった。また長鎖PFCAのなかでも、奇数鎖に該当するPFNA、PFUnDA、PFTrDAが偶数鎖であるPFDA、PFDoDAより高くなる特徴が見られた。2010年に近畿、北陸で調査された事例⁸⁾ではPFOA、PFNAの中央値が20.8、23.2 ng/gであったのと比較して、低い傾向であった。

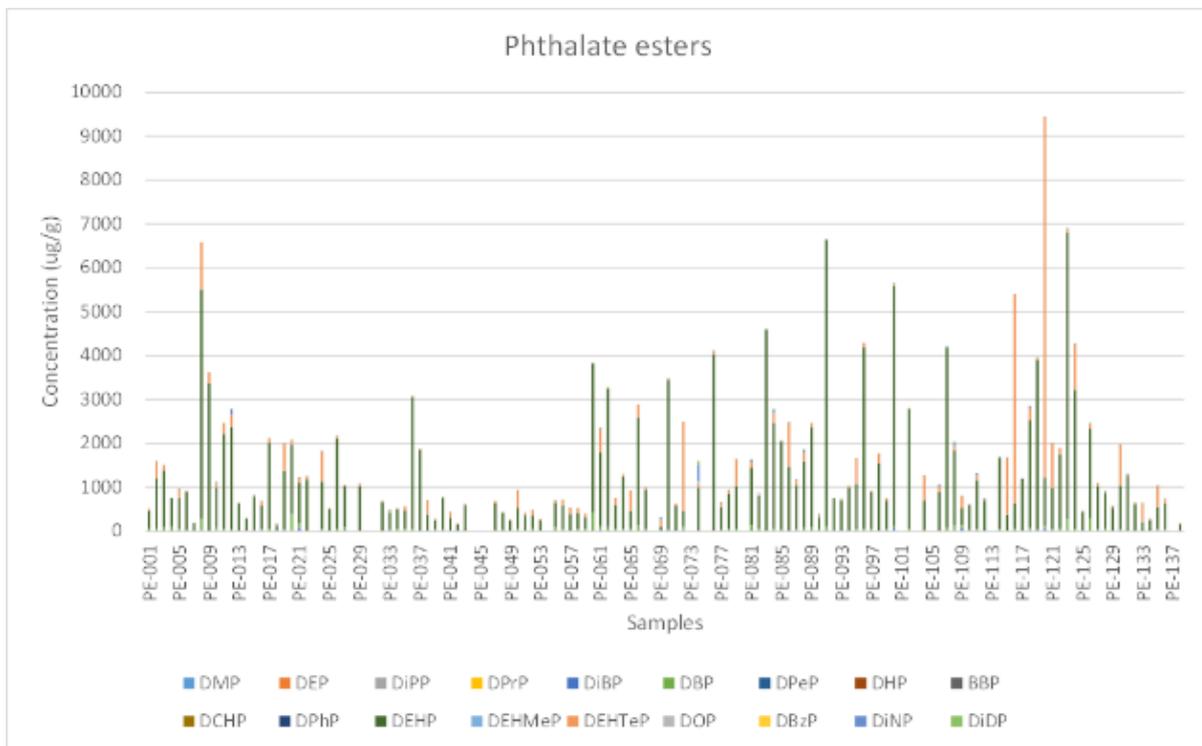
表2-4. 北海道スタディ参加家庭におけるハウスダスト中化学物質濃度 (N=126)

フタル酸エステル (μg/g)																	
	DMP	DEP	DiPP	DPpP	DiBP	DBP	DPeP	DHP	BBP	DEHP	DEHMeP	DEHTEP	DOP	DBzP	DiNP	DiDP	
Detect%	32.5%	81.0%	3.2%	46.0%	88.9%	96.0%	2.4%	6.3%	77.8%	96.0%	0.8%	94.4%	57.9%	11.1%	70.6%	79.4%	
Mean	0.14	2.2	0.01	0.3	6.8	50.0	0.05	0.02	4.1	1254.1	0.02	277.7	1.2	0.18	11.5	3.7	
SD	0.41	2.8	0.04	0.7	12.9	62.4	0.46	0.11	9.8	1316.6	0.17	876.7	5.6	0.60	37.0	9.1	
Relative%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.4%	3.1%	0.0%	0.0%	0.3%	77.8%	0.0%	17.2%	0.1%	0.0%	0.7%	0.2%	
Median	<LOD	1.6	<LOD	<LOD	2.6	33.8	<LOD	<LOD	1.9	794.0	<LOD	65.7	0.3	<LOD	2.6	1.5	
25%ile	<LOD	0.7	<LOD	<LOD	1.1	20.6	<LOD	<LOD	0.6	404.0	<LOD	20.0	<LOD	<LOD	<LOD	0.6	
75%ile	<LOD	2.7	<LOD	0.3	6.3	54.0	<LOD	<LOD	3.2	1560.1	<LOD	154.2	0.9	<LOD	9.0	3.8	
非フタル酸可塑剤 (μg/g)										ビスフェノール類 (μg/g)							
	DiBA	ATEC	DBS	ATBC	DEHA	DiNA	DiNCH	BuTHC2	TOTm	BPF	BPA	TMBPF	BPB	BPS	BPAP	TBBPA	
Detect%	15.1%	9.5%	1.6%	58.7%	88.1%	30.2%	16.7%	1.6%	46.0%		3.2%	99.2%	0.8%	23.0%	7.9%	1.6%	5.6%
Mean	0.19	0.11	0.03	14.0	20.4	1.8	0.7	0.01	5.5		0.01	8.0	0.00	0.34	0.01	0.00	0.02
SD	0.52	0.48	0.22	66.9	68.4	3.6	3.8	0.09	10.2		0.06	9.5	0.00	2.25	0.03	0.01	0.16
Relative%	0.5%	0.3%	0.1%	32.8%	47.8%	4.2%	1.5%	0.0%	12.8%		0.1%	95.5%	0.0%	4.0%	0.1%	0.0%	0.3%
Median	<LOD	<LOD	<LOD	1.1	7.5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		<LOD	4.5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
25%ile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	4.0	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		<LOD	2.8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
75%ile	<LOD	<LOD	<LOD	6.1	15.2	3.2	<LOD	<LOD	7.2		<LOD	10.6	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
リン酸エステル系難燃剤 (μg/g)																	
	TMP	TEP	TPP	TiBP	TBP	TCEP	TCPP	TBEP	TPhP	EHDPhP	TEHP	CDPhP	TDCPP	DCrPhP	DCrPhP	TCrP	
Detect%	0.8%	0.8%	0.8%	2.4%	2.4%	12.7%	32.5%	65.9%	31.7%	15.9%	1.6%	1.6%	12.7%	0.8%	0.8%	4.8%	
Mean	0.05	0.00	0.01	0.01	0.05	0.3	3.3	54.3	0.5	0.08	0.07	0.01	9.2	0.01	0.03	0.03	
SD	0.5	0.05	0.13	0.07	0.41	1.4	15.2	199.0	3.0	0.24	0.63	0.05	52.1	0.09	0.35	0.18	
Relative%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.5%	4.8%	79.9%	0.8%	0.1%	0.1%	0.0%	13.5%	0.0%	0.0%	0.0%	
Median	<LOD	4.5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD						
25%ile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD							
75%ile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.1	34.9	0.2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
フッ素化アルキル酸 (ng/g)																	
	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTrDA	6:2FTS	
Detect%	20.6%	22.2%	32.5%	5.6%	29.4%	11.9%	39.7%	56.3%	54.0%	73.0%	88.1%	69.0%	82.5%	57.1%	31.0%	6.3%	
Mean	12.8	2.7	7.0	1.2	88.0	21.0	1.4	8.1	3.6	13.0	124.2	4.1	29.6	4.7	6.1	11.4	
SD	62.7	10.4	49.0	10.4	866.4	80.6	2.6	15.4	8.0	28.9	484.4	12.8	101.7	11.3	23.5	61.2	
Relative%	3.8%	0.8%	2.1%	0.3%	26.0%	6.2%	0.4%	2.4%	1.0%	3.8%	36.7%	1.2%	8.7%	1.4%	1.8%	3.4%	
Median	<LOD	2.9	1.1	4.9	10.8	1.3	4.1	1.0	<LOD	<LOD							
25%ile	<LOD	<LOD	<LOD	3.5	<LOD	1.1	<LOD	<LOD	<LOD								
75%ile	<LOD	<LOD	2.4	<LOD	5.0	<LOD	2.2	7.7	3.5	13.3	33.9	3.9	11.8	3.9	2.4	<LOD	

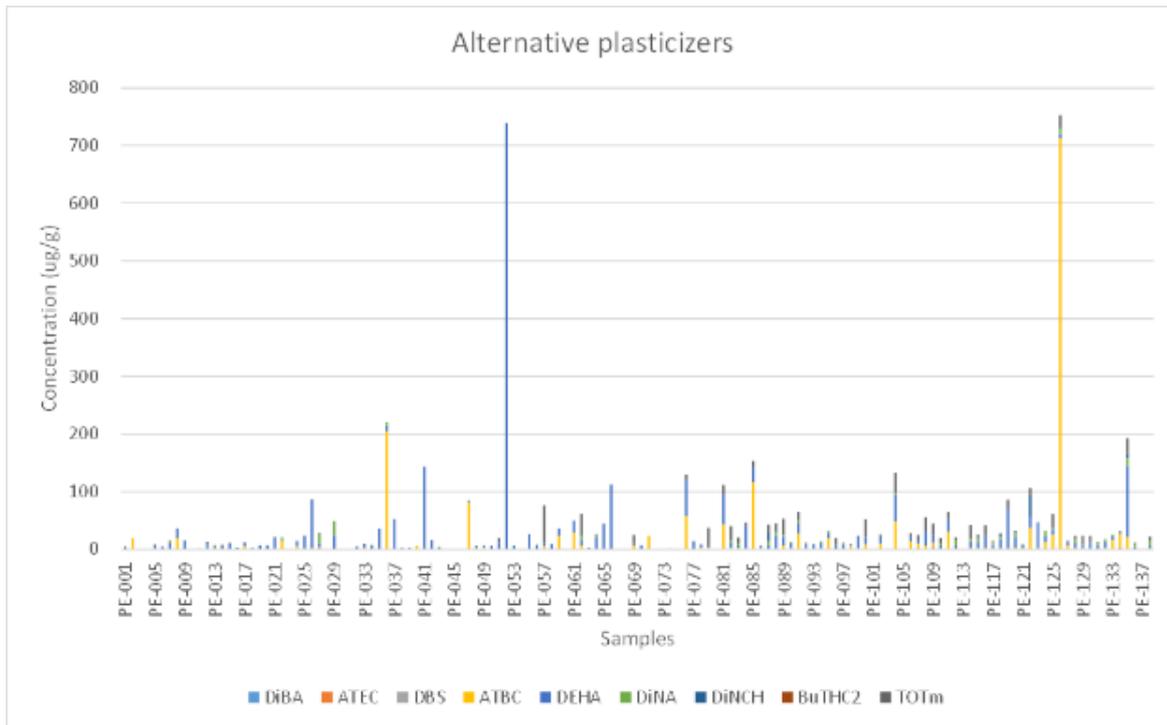
ハウスダストの経口摂取による曝露の推定として、米国環境保護庁の曝露係数ハンドブックで1日のハウスダスト摂取量は大人30 mg/day、1歳以上の子どもでは60 mg/dayと設定されている。中学生以降が大人か子どものどちらに当てはめるかは定まっていなかったが、大人の30 mg/dayを採用した推定量をまとめた(表2-5)。DEHPの1日平均摂取量は37.6 μg、DEHAは0.612 μg、BPAは0.241 μg、TBEPは1.629 μgと一定の寄与が認められた。PFOS、PFNAは1日1 ngを超えるが、他の経路からの摂取量から比較して必ずしも高いものではなかった。一方で、PFOS、PFNAでは極めて高い家庭があり、このような場合には、他の経路の曝露を上回る可能性がある。

表2-5. ハウスダストからの曝露推定量 (N=126)

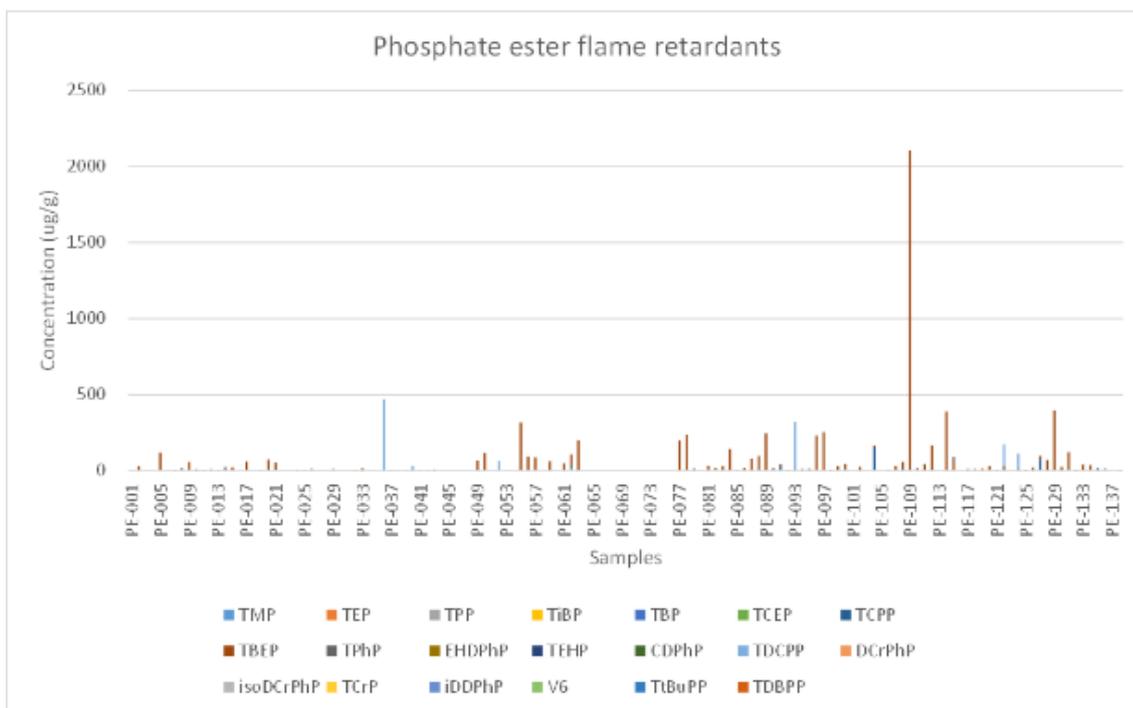
フタル酸エステル($\mu\text{g/day}$)																	
	DMP	DEP	DiPP	DPpP	DiBP	DBP	DPeP	DHP	BBP	DEHP	DEHMeP	DEHTeP	DOP	DBzP	DiNP	DiDP	
Mean	0.004	0.066	0.000	0.009	0.205	1.5	0.002	0.001	0.124	37.6	0.000	8.3	0.035	0.005	0.344	0.111	
SD	0.012	0.085	0.001	0.020	0.387	1.9	0.014	0.003	0.295	39.5	0.005	26.3	0.168	0.018	1.111	0.273	
Median	<LOD	0.049	<LOD	<LOD	0.077	1.0	<LOD	<LOD	0.056	23.8	<LOD	2.0	0.008	<LOD	0.077	0.045	
非フタル酸可塑剤 ($\mu\text{g/day}$)										ビスフェノール類 ($\mu\text{g/day}$)							
	DiBA	ATEC	DBS	ATBC	DEHA	DiNA	DiNCH	BuTHCz	TOTm	BPF	BPA	TMBPF	BPB	BPS	BPAP		
Mean	0.006	0.003	0.001	0.420	0.612	0.054	0.020	0.000	0.164		0.000	0.241	0.000	0.010	0.000		
SD	0.016	0.015	0.007	2.008	2.053	0.108	0.113	0.003	0.305		0.002	0.286	0.000	0.067	0.001		
Median	<LOD	<LOD	<LOD	0.032	0.224	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD		<LOD	0.134	<LOD	<LOD	<LOD		
リン酸エステル系難燃剤 ($\mu\text{g/day}$)																	
	TMP	TEP	TPP	TiBP	TBP	TCEP	TCPP	TBEP	TPhP	EHDPhP	TEHP	CDPhP	TDCPP	DCrPhP	DCrPhP	TcRP	
Mean	0.001	0.000	0.000	0.000	0.002	0.010	0.099	1.629	0.016	0.002	0.002	0.000	0.275	0.000	0.001	0.001	
SD	0.015	0.002	0.004	0.002	0.012	0.043	0.456	5.970	0.089	0.007	0.019	0.001	1.564	0.003	0.010	0.006	
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.134	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
フッ素化アルキル酸 (ng/day)																	
	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDODA	PFTDA	6:2FTS	
Mean	0.383	0.080	0.210	0.035	2.641	0.631	0.043	0.242	0.107	0.391	3.727	0.122	0.887	0.141	0.183	0.343	
SD	1.880	0.311	1.469	0.312	25.992	2.417	0.079	0.461	0.241	0.868	14.533	0.384	3.052	0.338	0.705	1.837	
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.088	0.034	0.147	0.323	0.038	0.122	0.031	<LOD	<LOD	



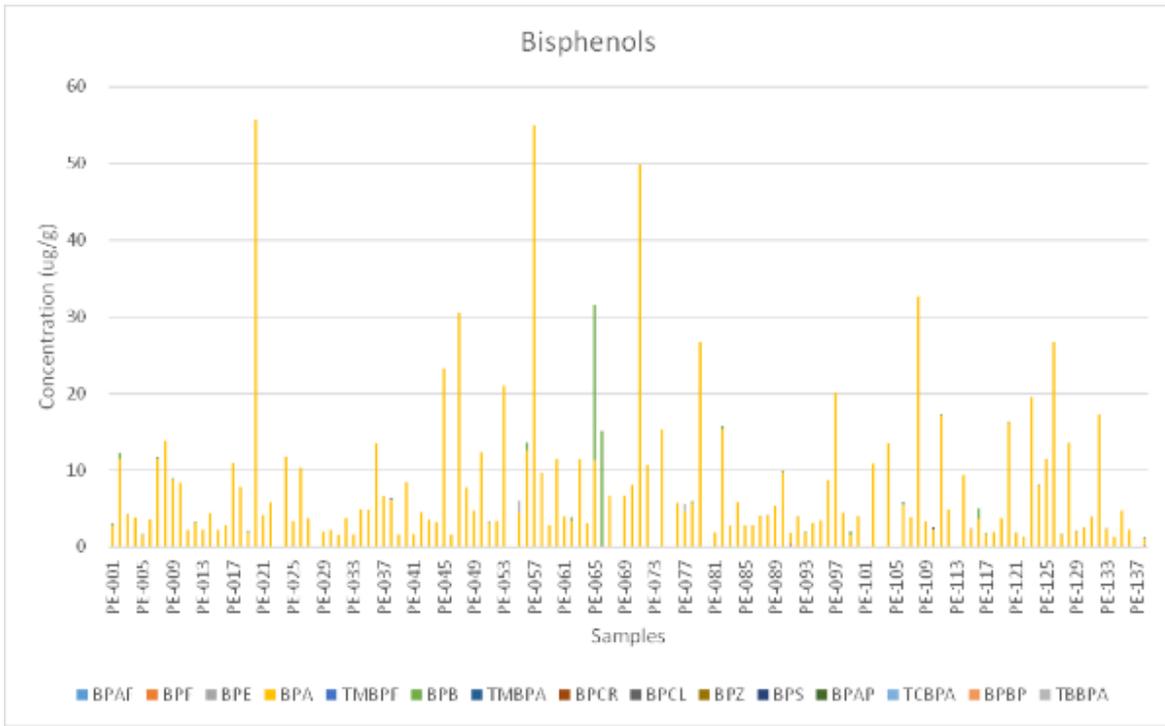
a. ハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度



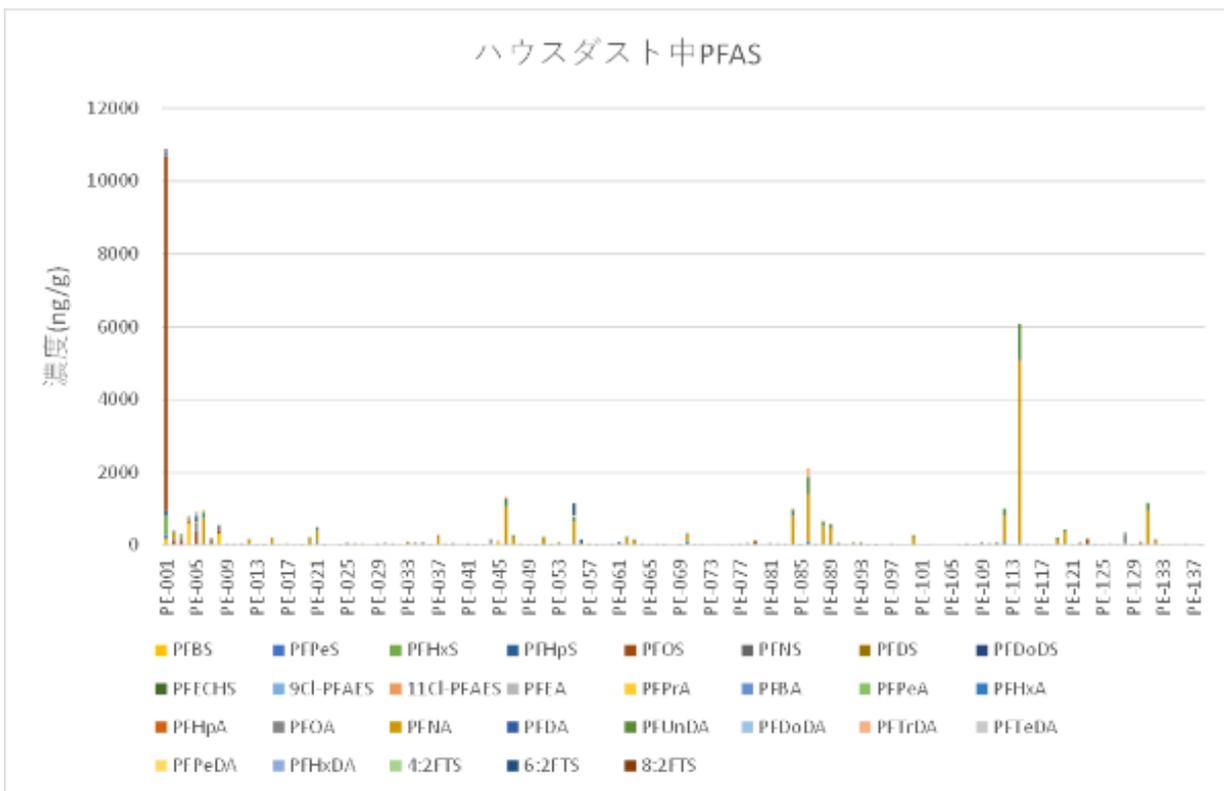
b. 非フタル酸系可塑剤



c. リン系難燃剤



d. ビスフェノール類



e. フッ化アルキル酸PFAS

図2-4ハウスダスト中のa. 可塑剤、b. 非フタル酸系可塑剤、c. リン酸エステル系難燃剤、d. ビスフェノール類、e. フッ素化アルキル酸類の含有量

⑥ 14-16歳児の尿分析 (表2-6)

尿サンプルから曝露評価対象物質の代謝物を測定するための検体量の検討を行い、上記尿検体の測定準備を行った。14-16歳児（132名1-2回）の尿検体をGC-MS分析した。

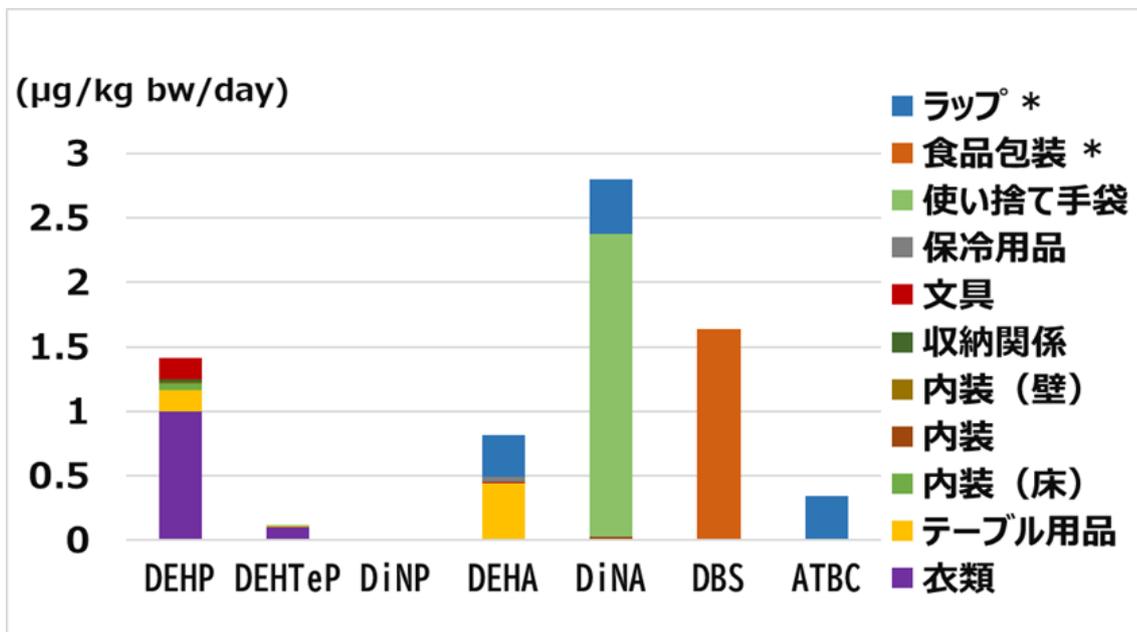
フタル酸エステル代謝物で、5cx-MEPP が平均0.207 $\mu\text{g/mL}$ 、5oxo-MEHPが平均0.182 $\mu\text{g/mL}$ 、MiBPが0.117 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。尿中リン酸エステル代謝物は、DPhPが0.371 $\mu\text{g/mL}$ 、DBEPが0.233 $\mu\text{g/mL}$ 、DDCPPが0.137 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。ビスフェノールはBPAがもっとも検出され、平均濃度は1.632 $\mu\text{g/mL}$ であったほか、BPFが0.131 $\mu\text{g/mL}$ で検出された。PFASでは、PFBAが平均0.068 ng/mLであったほかは、尿中濃度が低く、尿中への排出が限定的であった。

表2-6. 尿中代謝物濃度 (N=132, 複数検体あるものは平均を使用)							
フタル酸エステル($\mu\text{g/mL}$)							
	MiBP	MBP	MBzP	MEHP	5oxo-MEHP	5cx-MEPP	MiNP
Mean	0.117	0.021	0.095	0.087	0.182	0.207	0.093
SD	0.366	0.124	0.216	0.311	0.464	0.518	0.242
Median	0.050	0.000	0.016	0.041	0.000	0.053	0.000
リン酸エステル系難燃剤($\mu\text{g/mL}$)							
	DCPP	DBEP	DPhP	DDCPP	DBP		
Mean	0.068	0.233	0.371	0.137	0.039		
SD	0.172	0.296	0.664	0.304	0.163		
Median	0.000	0.097	0.224	0.000	0.000		
ビスフェノール類($\mu\text{g/mL}$)				フッ素化アルキルカルボン酸(ng/mL)			
	BPF	BPA		PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA
Mean	0.131	1.632		0.068	0.023	0.016	0.021
SD	0.385	3.274		0.430	0.074	0.398	0.148
Median	0.000	0.918		0.000	0.000	0.000	0.000

⑦ 製品からの曝露推計 (図2-5)

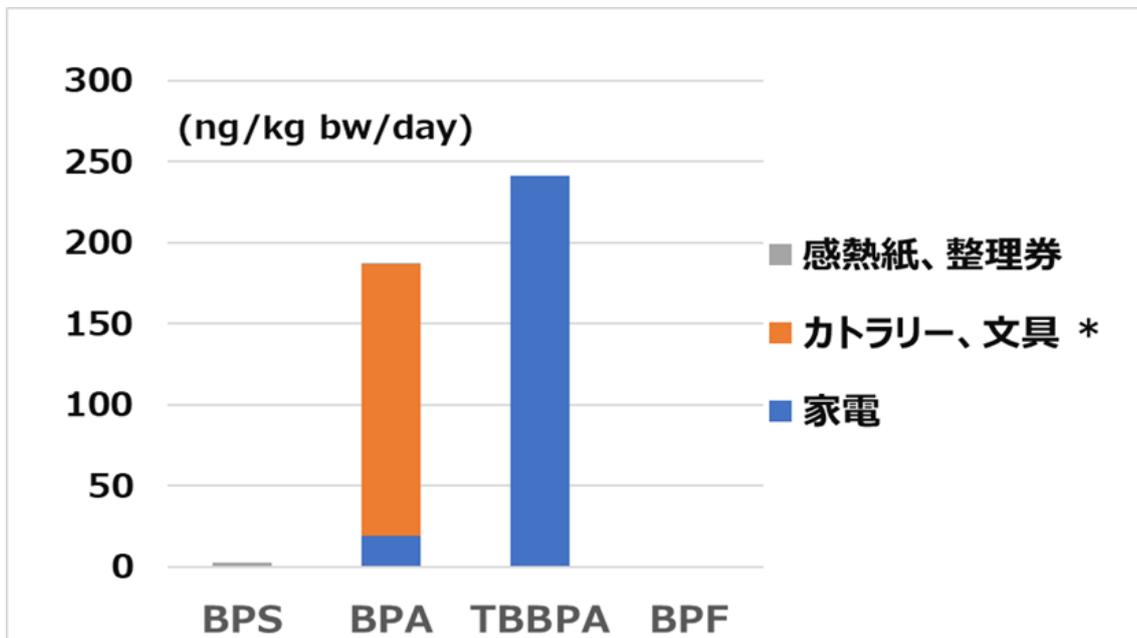
市場調査で評価した製品を使用する場合の曝露量推計のために、既報文献から算出に用いるパラメータを収集した。化粧品などに含まれるフタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類、PFASについて当該製品を平均的な頻度で使用した場合の曝露量の試算を行った。フタル酸エステル類では、フタル酸エステルではDEHPが中心として、1 $\mu\text{g/kg bw/day}$ ほどの曝露があり、衣料品が構成として高かった。非フタル酸系可塑剤ではアジピン酸エステル、クエン酸エステルによる曝露がラップ製品、包装材から推定された。PFRはTPhP、DCrPhPが比較的高い曝露が推計された。含有されていた製品には偏りがあり、パソコン筐体などが、かつての臭素系から縮合TPhPを採用した経緯と合致している。これによりパソコン使用が曝露を主として構成した。一方、ハウスダストからの摂取量はこれらと構成が大きく異なり、発生源、曝露源として今回の製品以外の寄与が大きいと考えられた。ビスフェノール類では、BPA、TBBPAが比較的高いものであった（およそ200 ng/kg bw/day）。食器の場合、口に含むことから吸収率が高くなった。これらの製品を使用した場合、ハウスダストからの曝露よりも高くなることが考えられた。BPSは感熱紙で日常的に触れるものの、皮膚からの吸収が限定され、推定曝露は低かった。PFASでは、スルホン酸系は少なく、多くはカルボン酸系であり、主にPFHxA、PFBA、PFOAが推計として主なものであった（0.05～0.2 ng/kg bw/day）。由来は日焼け止めやファンデーションなどの化粧品類が多く、撥水剤、撥水加工品の寄与はわずかであった。これらの製品を使用した場合には、水道水やハウスダストからの曝露よりは高くなると思われた。

フタル酸エステル類 (PE) 平均曝露



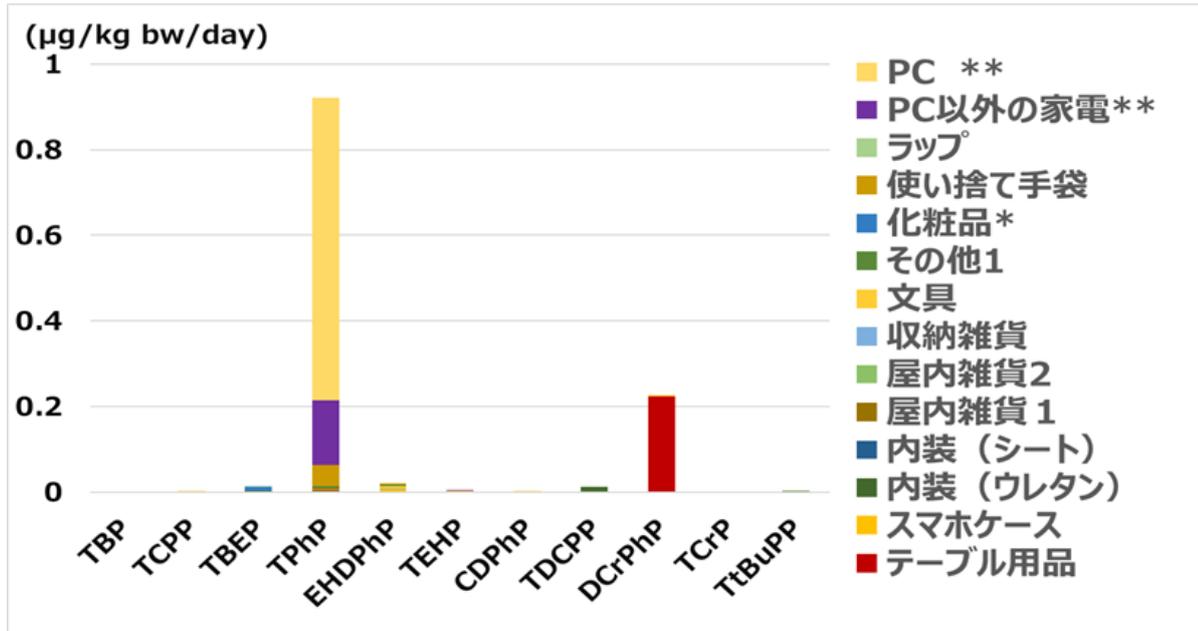
*一回の使用を仮定

ビスフェノール類 (BP) 平均曝露



*一回の使用を仮定

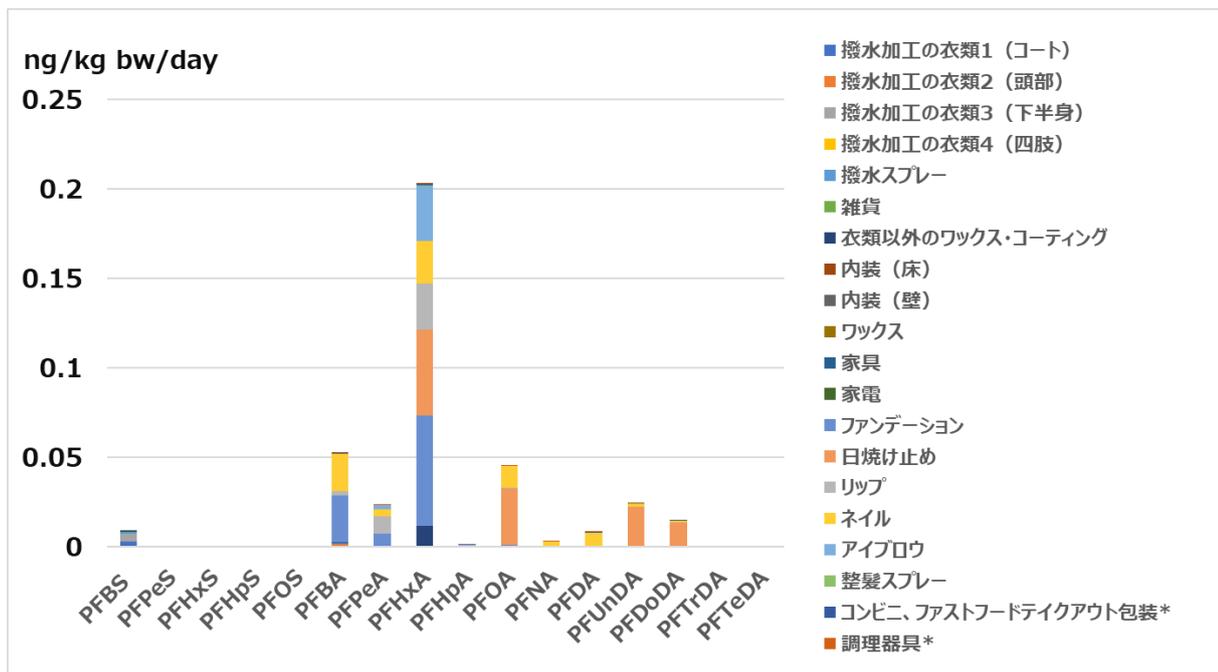
有機リン系難燃剤（PFR）平均曝露



** PC6時間、PC以外の関連機器は1時間と仮定している。

* のないものについては、接触時間6時間で仮定している。

有機フッ素（PFAS）平均曝露



* 一回の使用を仮定

図2-5. 各化学物質への曝露推計

5. 研究目標の達成状況

1) 尿中環境化学物質の一斉分析法の確立:

計画通り3クラス41化合物同時測定可能な分析法を開発した。

2) 日用品、食品パッケージ、パーソナルケア製品、飲用水、ハウスダスト中の化学物質濃度測定:

当初計画の180点を超えて、215点の製品の化学物質濃度の測定を達成した。飲用水は北海道の各自

治体の浄水場を広く検体を採取し、150検体の予定を超えて、175検体のPFAS濃度測定を完了した。ハウスダストの分析では、対面調査で十分な量のハウスダストの提供が得られた126検体の分析を計画通り完了した。

これらを通じて市場の調査、製品のサンプリング、含有成分の分析を行い、近年の化学物質の使用動向を明らかにし、接触などによる曝露量の推定が可能になった。

- 3) 日用品調査で得られた知見を基にした曝露源調査票及び調査方法の構築（サブ1と連携）：
市場調査により得られた情報から、質問票に取り入れるべき項目を整理し、また実際の対象者の生活行動のパターンから調査項目を決定した。この調査票によりサブテーマ1での調査が行われた。
- 4) 14-16歳児の尿分析：
分析法が予定通り開発され、それをもとに尿検体200検体の予定を超えて、262検体の分析を行い、尿中濃度を決定した。：
- 5) 曝露源調査：
製品中の各種化学物質の含有量、曝露源調査票による各製品への接触頻度の情報を合わせて、調査票が得られた293名の児童に対して曝露量の推計を計画通り行った。

6. 引用文献

- 1) Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. Analysis of perfluoroalkyl carboxylic acids in composite dietary samples by gas chromatography/mass spectrometry with electron capture negative ionization. *Environ Sci Technol* 2012;46:11235-42.
- 2) Zhao C, Fujii Y, Yan J, Harada KH, Koizumi A. Pentafluorobenzyl esterification of haloacetic acids in tap water for simple and sensitive analysis by gas chromatography/mass spectrometry with negative chemical ionization. *Chemosphere* 2015;119:711-8.
- 3) Harada KH, Fujii Y, Zhu J, Zheng B, Cao Y, Hitomi T. Analysis of Perfluorooctanesulfonate Isomers and Other Perfluorinated Alkyl Acids in Serum by In-Port Arylation Gas Chromatography Negative Chemical Ionization-Mass Spectrometry. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2020;7:259-65.
- 4) Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) in personal care products and compounding agents. *Chemosphere* 2013;93:538-44.
- 5) EPA Announces New Drinking Water Health Advisories for PFAS Chemicals, \$1 Billion in Bipartisan Infrastructure Law Funding to Strengthen Health Protections. June 15, 2022. <https://www.epa.gov/newsreleases/epa-announces-new-drinking-water-health-advisories-pfas-chemicals-1-billion-bipartisan>
- 6) Araki A, Ait Bamai Y, Ketema RM, Kishi R. [House Dust and Its Adverse Health Effects]. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2018;73(2):130-137. Japanese. doi: 10.1265/jjh.73.130. PMID: 29848863.
- 7) Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol.* 2012 Aug 21;46(16):9138-45. doi: 10.1021/es302004w. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22784190.
- 8) Liu W, Chen S, Harada KH, Koizumi A. Analysis of perfluoroalkyl carboxylates in vacuum cleaner dust samples in Japan. *Chemosphere.* 2011 Dec;85(11):1734-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.09.024. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22018857.

Ⅲ. 研究成果の発表状況の詳細

(1) 誌上発表

<査読付き論文>

【サブテーマ1】

- 1) R. KISHI, A. IKEDA-ARAKI, C. MIYASHITA, S. ITOH, S. KOBAYASHI, Y. AIT BAMAI, K. YAMAZAKI, N. TAMURA, M. MINATOYA, R.M. KETEMA, K. POUDEL, R. MIURA, H. MASUDA, M. ITOH, T. YAMAGUCHI, H. FUKUNAGA, K. ITO, H. GOUDARZI; Environ Health Prev Med, 26,1,592021 (2021)(IF:4.395) The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile 2021.

【サブテーマ2】

- 1) N. YOSHIDA, M. HARADA SASSA, T. FUJITANI, KH. HARADA. Environmental Pollution,287, 117347 (2021)(IF:9.9) Letter to the editors: Erroneous reference doses taint study conclusions.
- 2) Z. LYU, K. H. HARADA, S. KIM, T. FUJITANI, Y. CAO, T. HITOMI, Y. FUJII, Y. KHO, and K. CHOI: Environment International, 165, 107288 (2022)(IF:13.3) Exposure to phthalate esters in Japanese females in Kyoto, Japan from 1993 to 2016: Temporal trends and associated health risks.
- 3) T. FUJITANI, N. YOSHIDA, M. A. M. MAHMOUD, and K. H. HARADA: Journal of Hazardous Materials, 423, 126727 (2022) (IF:14.2), Incorrect reference dose of triclosan: Comment on "Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure".
- 4) T. FUJITANI, and K. H. HARADA: Science of the Total Environment, 847, 157589 (2022) (IF:10.7), Underestimated bisphenol exposures: Letter to the editor on "Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study".
- 5) Z. LYU, K. H. HARADA, S. KIM, T. FUJITANI, T. HITOMI, R. PAN, N. PARK, Y. FUJII, Y. KHO, and K. CHOI: Chemosphere, 316, 137867 (2023)(IF:8.9), Temporal trends in bisphenol exposures and associated health risk among Japanese women living in the Kyoto area from 1993 to 2016.

<査読付き論文に準ずる成果発表>

「特に記載すべき事項はない。」

<その他誌上発表(査読なし)>

「特に記載すべき事項はない。」

(2) 口頭発表(学会等)

【サブテーマ1】

- 1) Ketema R. M., Ait Bamai Y., Araki A., Saito T., Kishi R.; Biomonitoring of Phthalate Metabolites in Children: The Hokkaido Study. 8th Sapporo Summer Symposium for One Health (SaSSOH). Online with Webex. (2020.9.16-17)
- 2) Ketema R. M., Ait Bamai Y., Araki A., Saito T., Kishi R.; Changing trends in urinary phthalate metabolites in elementary school children; 2012-2017. 32nd Annual Conference

- of the International Society for Environmental Epidemiology. Virtual
- 3) 増田秀幸、アイツバマイゆふ、藤谷倫子、山口健史、宮下ちひろ、岸玲子、橘田岳也、中村明枝、原田真理子、原田浩二、池田（荒木）敦子 第92回日本衛生学会学術総会（2022） 思春期のパーソナルケア製品の使用状況：北海道スタディ
 - 4) Ikeda-Araki A., The Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Overview and children's chemical exposure assessment. ISES May Webinar (online) (2022.5.18) (招待講演)
 - 5) Ikeda-Araki A., Ait Bamai Y., Gys C., M Roggeman, Ikenaka Y., Yamaguchi T., Masuda H., Miyashita C., Nakamura A., Kitta T., Manabe A., Shinohara N., Covaci A., Kishi R., Associations between bisphenols and onset of puberty: the Hokkaido Study. The 34th annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE2022), Athens, Greece (2022.9.18-21)
 - 6) Ikeda-Araki A., Session EDC (Endocrine Disrupting Chemicals) and Health: A Challenge For Our Society "The Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Overview and children's chemical exposure assessment", Joint International Tropical Medicine meeting (JITMM)2022, Bangkok, Thailand (hybrid) (2022.12.7-9) (招待講演)
 - 7) 山口健史、池田敦子、アイツバマイゆふ、宮下ちひろ、池中良徳、中村明枝、今雅史、藤谷倫子、原田浩二、岸玲子、胎児期フタル酸エステル類曝露による思春期発来への影響ー北海道スタディ、第9回 日本DOHaD学会学術集会。仙台。(2022.10.7-8) (口演)
 - 8) 山口健史、中村明枝、池田敦子、アイツバマイゆふ、宮下ちひろ、池中良徳、今雅史、藤谷倫子、原田浩二、岸玲子。思春期健常児の体組成や二次性徴段階等の集計結果ー北海道スタディ 日本小児内分泌学会 第1回北海道地方会。札幌。(2023.1.28) (口演)
 - 9) 原田浩二、藤谷倫子。日用品中のペルフルオロアルキル化合物の含有量調査。第81回日本公衆衛生学会総会東京都。東京都。(2023.3.2-4) (口演)
 - 10) 池田敦子、山口健史、アイツバマイゆふ、池中良徳、Rahel Mesfin Ketema, Yi Zeng, 中村明枝、橘田岳也、今雅史、篠原信雄、真部淳、宮下ちひろ、Adrian Covaci, 岸玲子：「前思春期のビスフェノール類曝露と性・ステロイドホルモン値との関連：北海道スタディ」第93回日本衛生学会学術総会。東京都。(2023.3.2-4) (口演)
 - 11) 池田敦子、宮下ちひろ、アイツバマイゆふ、伊藤佐智子、岸玲子：(企画シンポジウム[OS03]「環境汚染研究の最先端：SDGs研究の発信」) 環境化学物質曝露と次世代影響：出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」より。日本薬学会第143回年会。北海道大学、札幌。(2023.3.26-28) (口演)

【サブテーマ2】

- 12) 原田 浩二、藤谷 倫子、呂 兆卿、増田 秀幸、山口 健史、アイツバマイ ゆふ、池田（荒木）敦子。日用品中のフタル酸エステル、ビスフェノール等の含有量調査。日本衛生学会第92回学術総会 2022年3月
- 13) 呂 兆卿、原田 浩二。日本人女性のビスフェノール類の曝露の経年的推移の解析とリスク評価。日本衛生学会第92回学術総会 2022年3月日用品中のペルフルオロアルキル化合物の含有量調査。原田浩二、藤谷倫子。第81回日本公衆衛生学会総会
- 14) 原田 浩二、藤谷 倫子、呂 兆卿、増田 秀幸、山口 健史、アイツバマイ ゆふ、池田（荒木）敦子。日用品中のフタル酸エステル、ビスフェノール等の含有量調査。日本衛生学会第92回学術総会 2022年3月

(3) 「国民との科学・技術対話」の実施

【サブテーマ1】

- 1) アイツバマイゆふ、「環境化学物質と私たちの健康 -北海道スタディ-」アスピーブル (2020年12月9日)
- 2) 池田敦子、「有機フッ素化合物と子どもの健康：環境と健康に関する北海道スタディの結果から」、ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議主催「環境安全基本法制定を求める学習会」、オンライン (2022年1月19日)
- 3) 池田敦子、「健康に暮らすための室内環境とは」、Academic Fantasia 2022、札幌市立札幌開成中等教育学校、札幌市 (2022年10月11日)、
- 4) 池田敦子、「プラスチック添加剤と子どもの健康」、北大道新アカデミー 理系：北海道大学理系研究の最前線ー未知の探求から社会課題の解決へ、一北大道新アカデミー講義室、札幌市 (2022年11月25日)
- 5) 池田敦子、「プラスチック由来の内分泌かく乱化学物質と子どもの健康ー環境と健康に関する北海道スタディの結果から」、ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議主催「環境安全基本法制定を求める学習会」、オンライン (2023年1月14日)
- 6) 北海道大学環境健康科学研究センター：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/>
- 7) 研究成果データベース「環境と健康ひろば」：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/>
- 8) 環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/>

【サブテーマ2】

- 1) 原田浩二、「コーヒー豆滓を用いた有機フッ素化合物の吸着」、東京都立多摩科学技術高等学校 科学研究部生活科学班において分析、実験の指導、実演、京都大学医学研究科、京都府京都市、(2020年11月21、22日)
- 2) 原田浩二、「広がるPFAS汚染 私たちの体も汚染されている」、ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議主催「環境安全基本法制定を求める学習会」、オンライン (2022年3月2日)

(4) マスコミ等への公表・報道等

「特に記載すべき事項はない。」

(5) 本研究費の研究成果による受賞

「特に記載すべき事項はない。」

(6) その他の成果発表

「特に記載すべき事項はない。」

IV. 英文Abstract

Exposure Sources of Environmental Chemicals and Their Effect on Adolescent Health

Principal Investigator: Atsuko IKEDA

Institution: Hokkaido University, Sapporo City, Hokkaido, JAPAN

Tel: 011-706-4749 / Fax:011-706-4725

E-mail: AAraki@cehs.hokudai.ac.jp

Cooperated by: Kyoto University

[Abstract]

Key Words: Environmental chemicals, Environmental Epidemiology, Mixture exposure, Pubertal onset, Adolescent, Exposure sources, Birth cohort, Reproductive hormones, Exposure model

Plastic and consumer products contain additives, which become hazardous environmental chemicals once released into the environment. Concerns regarding the exposure to these chemicals have increased due to their endocrine disrupting properties. We examined the exposure levels of environmental chemicals (phthalates, phosphate flame retardants (PFR), bisphenols, and per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS)) for children at pre-pubertal age (n=427) and their association with pubertal onset and reproductive hormones. The contents of these chemicals in the consumer products and estimated exposure levels of these chemicals among the adolescent population were examined. We found that almost all children were exposed to one or more phthalates, PFR, and bisphenols. Polyvinyl chloride flooring materials and heating of plastic food containers using a microwave may increase exposure levels. These chemicals could delay onset of puberty and increase or decrease reproductive hormones when exposed to children at prenatal to pre-pubertal ages, suggesting the alteration of hormone levels. Electronic devices, cloths, cooking ware, food containers, stationary, indoor materials, and personal care products contained traditionally used plasticizers and PFR; whereas many substitutes were used for bisphenols and PFAS. Detection frequency of PFAS in tap water collected in Hokkaido area was relatively low. DEHP, TBOEP, BPA were detected from house dust, suggesting that household dust could be a major exposure source. PFASs were relatively low in household dust, however, there were households with significantly high levels of PFOS and PFNA. Information on the usage of consumer products and urine samples were collected (n=273) via face-to face health checkups. The exposure estimates were made by integrating the usage and market survey with children, and assessing the metabolites of the exposed substances in the urine samples. The exposure estimates were relatively high for DEHP, TPhP, BPA, and PFHxA, which aligned with the metabolites of DEHP and TPhP detected in the children's urine. One of the organofluorine compounds, PFHxA, are rarely detected in blood, but was detected in urine, confirming exposure to the compound. Therefore, the exposure levels must be lowered to avoid human health effects.