

# 【5-1851】 JPMEERF20185051 有機リン化合物曝露評価指標としての 尿中ジアルキルリン酸の有効性の検証

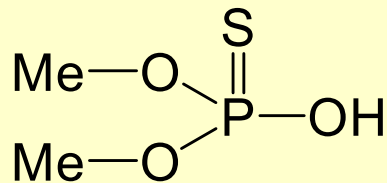
Validation of Effectiveness of Urinary Dialkylphosphates as Markers for Exposure Assessment of Organophosphorus Compounds

重点課題 主：【重点課題⑭】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】大気・水・土壌等の環境管理・改善のための対策技術の高度化及び評価・解明に関する研究

行政要請研究テーマ（行政ニーズ）（5-3）子どもへの化学物質のばく露評価及び健康影響検出に係る先進的研究

尿中のジアルキルリン酸(DAP)



研究代表機関

名古屋市立大学

研究代表者

上島通浩

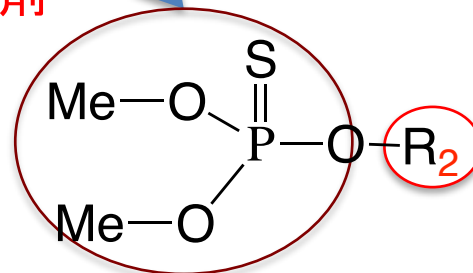
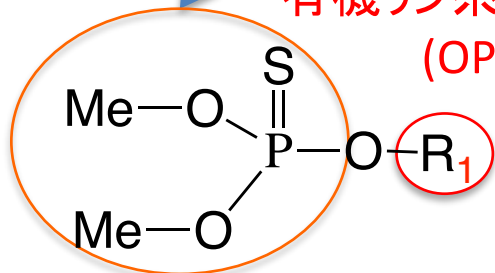
研究分担機関

なし

測定結果をもとにリスク管理を行うには  
曝露する親物質を知る必要がある

有機リン系殺虫剤

(OP)



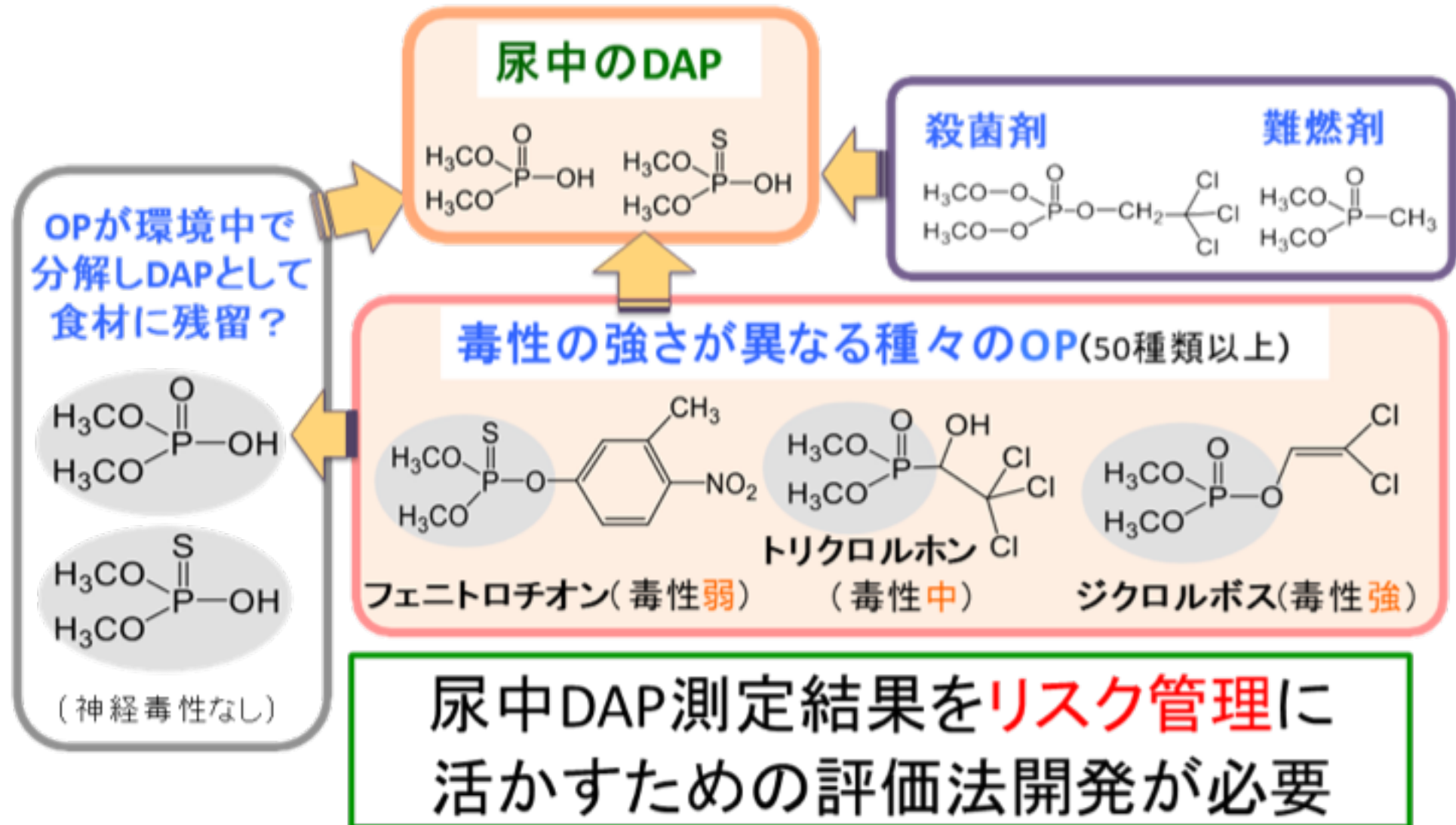
OP以外の  
有機リン化合物

# はじめに

- 有機リン系殺虫剤(OP)の低用量曝露による小児への健康リスクが世界的に注目される。
- 血中コリンエステラーゼ活性が低下しない用量域での曝露評価は、尿中のOP代謝物ジアルキルリン酸(DAP)の濃度測定による。
- 米国児童8-15歳のDAP濃度が中央値以上では、注意欠如・多動性障害(ADHD)のリスクが約2倍と報告(Bouchardら 2010)。近年、研究は増加。
- 環境省エコチル調査でも尿中DAPを測定。

# はじめに

- しかし、尿中DAPの曝露親物質は特定不可能。



# 研究開発目的

## OPの曝露評価指標としての尿中DAPの有効性の検証

具体的に

1. 尿中に排泄されるOP代謝物のノンターゲット分析法を開発し、尿中に検出されるDAPの候補親化合物を解明。
2. 主曝露源である飲食物中のOP及びDAPと、実際に尿中で検出されるOP代謝物とを対比し、尿中のDAPが特定のOPへの曝露を反映しているかを解明。
3. 動物実験により、OPの最大無毒性量(NOAEL)に相当する尿中DAP量を、また、OPおよびDAPへの複合曝露時の尿中DAP増加量を解明。OPのリスク判定のための尿中DAPのガイドライン濃度が設定可能かを解明。

# 研究目標

## 【目標1】

エコチル調査参加妊婦の尿中DAPの親物質の解明

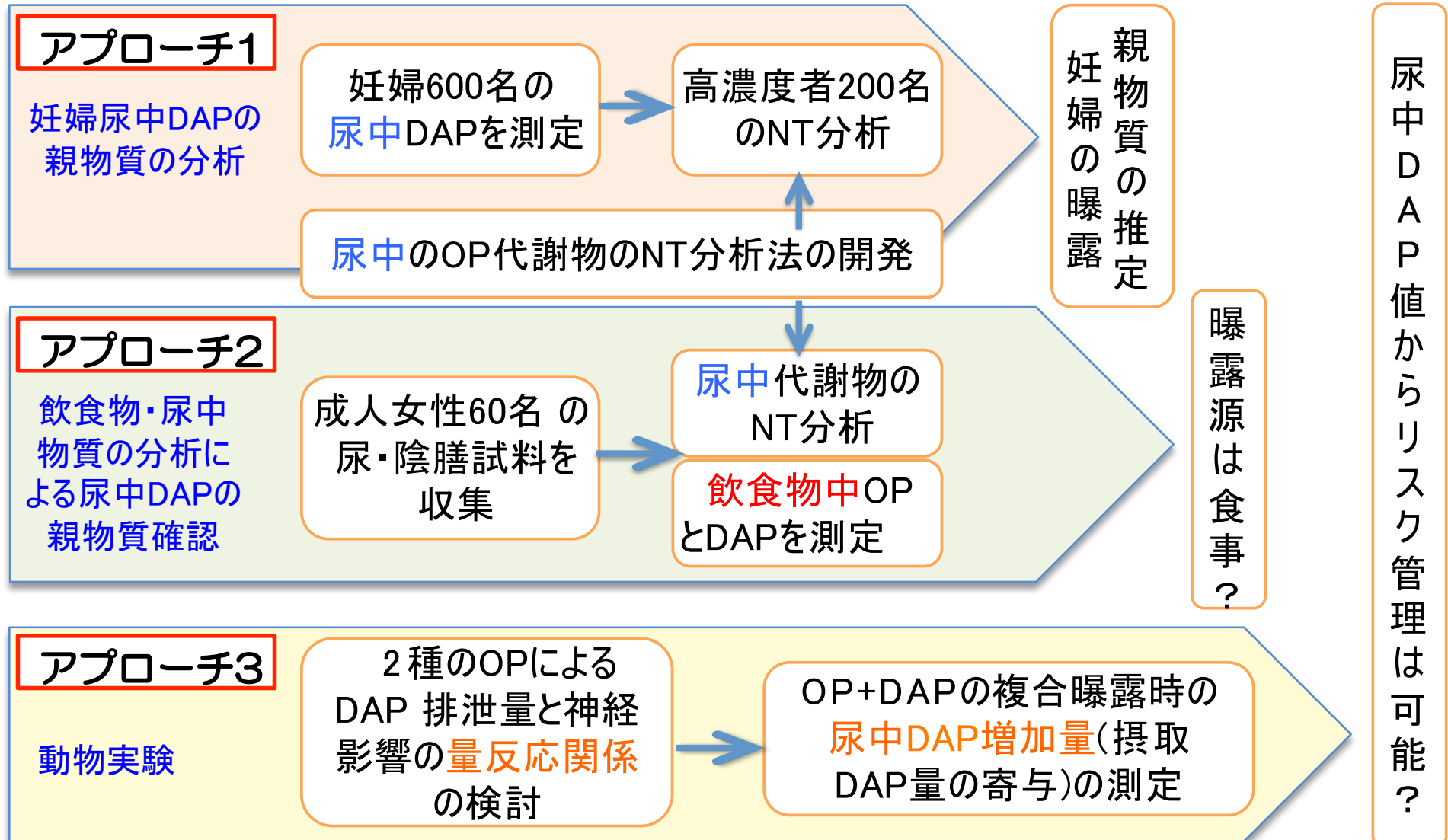
## 【目標2】

尿中DAPは飲食物中の特定のOP曝露を反映するか  
(陰膳試料と尿試料の分析とその結果の対比)

## 【目標3】

OPのリスク判定のための尿中DAPのガイドライン濃度  
(現在は世界的に未設定)は設定可能か  
(尿中DAP量とコリンエステラーゼ活性との関係解明。複合曝露時に尿中DAP量はどうか)

# 研究開発内容: 3つのアプローチ

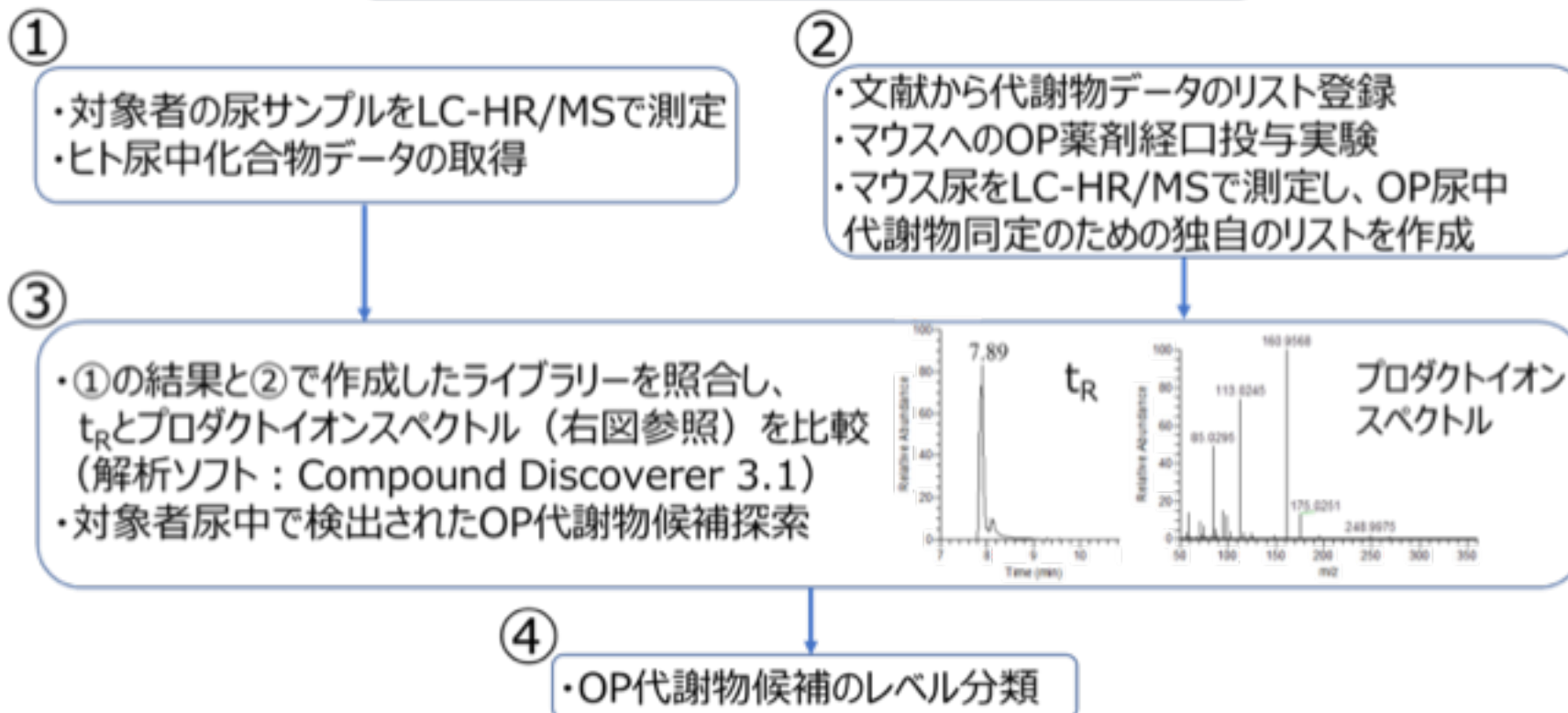


# OP尿中代謝物の網羅的分析手法のワークフロー

## 網羅的分析手法開発のための研究戦略

課題：ほとんどのOP代謝物の標準品が入手不可

解決策：マウスへのOP薬剤投与実験により、マウス尿中から検出された代謝物データをリスト化する



【動物実験】 マウスにOPを投与し、照合用リスト作成

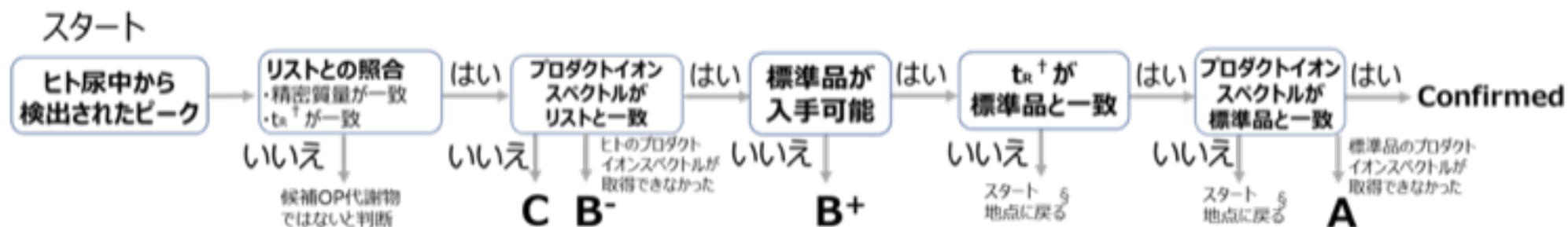


図1 ヒト尿中から検出されたピークのレベル識別のためのフローチャート

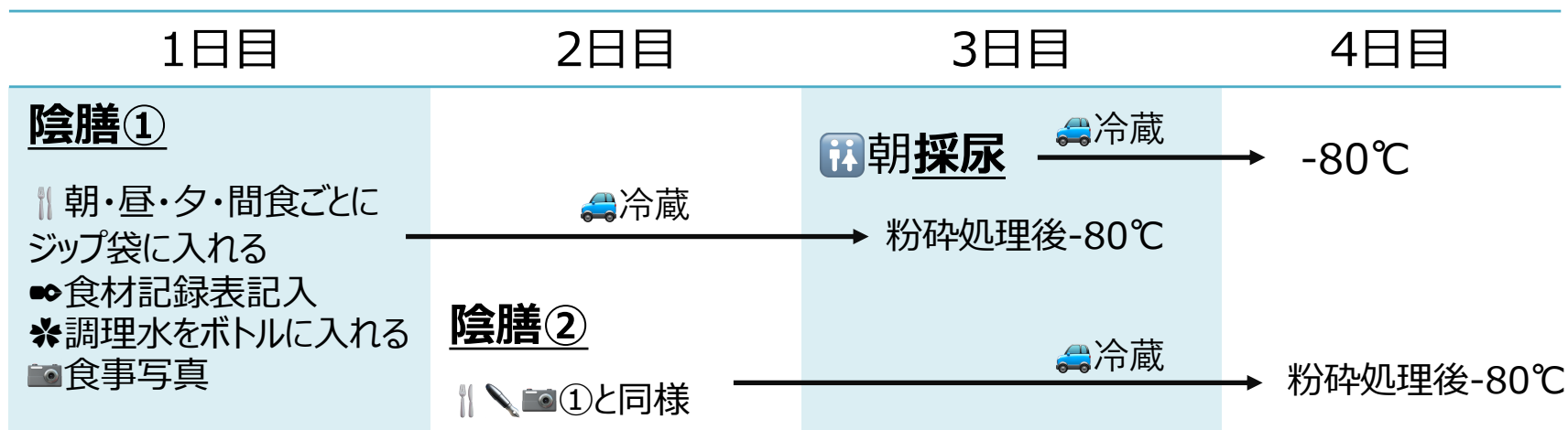
<sup>+</sup>t<sub>R</sub>, 保持時間(誤差許容範囲 ± 0.3分)

§この時、ヒト尿中から検出されたピークは標準品とは違う物質と判断し、スタート地点に戻ってもう一度レベルの識別を行う。最終的にはレベルB代謝物として識別される。

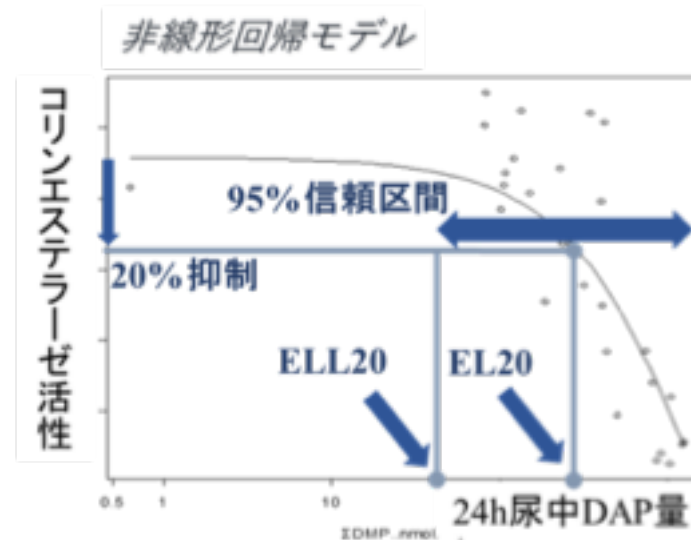
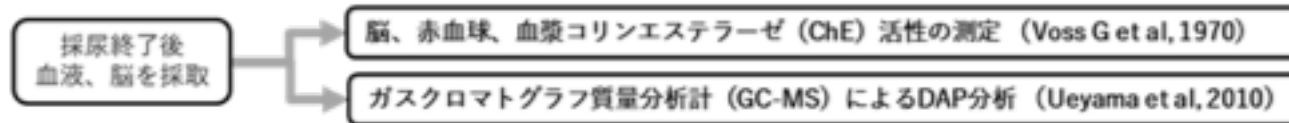
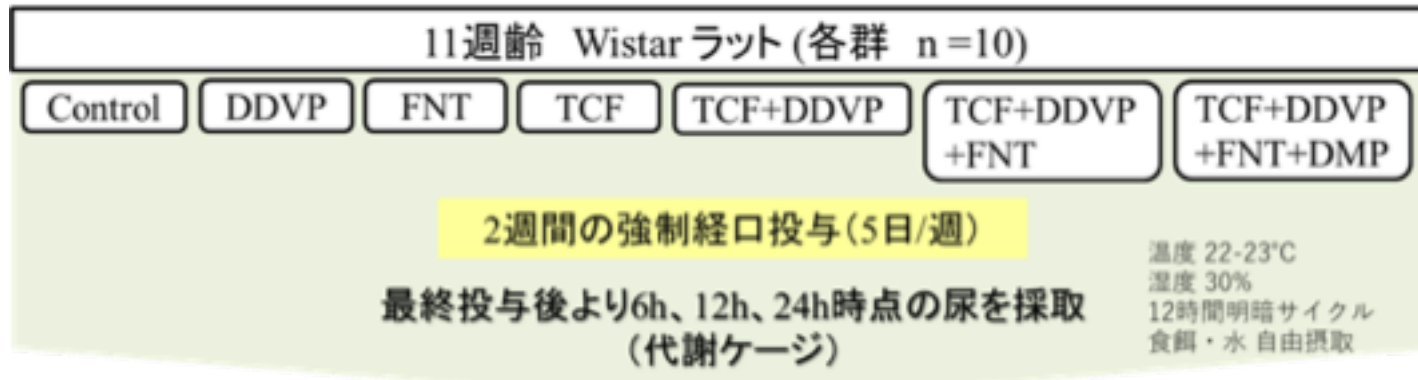
【分析】 QuEChERS 法で前処理後、LC-HR/MSで測定  
Compound Discoverer 3.0で解析、  
OP関連物質登録リストと照合



【対象】 某大学4年生の女子生徒 73名 (78名リクルート)



名古屋市立大学「医学系研究倫理審査委員会」承認



EL20 : ChE 20%抑制に対応する24h尿中DAP量  
ELL20 : EL20の95%信頼区間下限値

# 環境政策等への貢献

- エコチル調査等でのOPの曝露モニタリング評価において、DAP濃度上昇と健康リスク上昇が見られた場合、親化合物を特定する方法を開発した。
  - DAP濃度に寄与の大きい曝露薬剤を特定できれば、必要な場合、対策可能となる。
- リスク判定のための尿中DAP濃度のガイドライン値は、曝露するOPの構成比などいくつか前提条件を置くことで、尿中DAP濃度と健康リスクとの関係がヒト疫学調査にて明らかになるまでの間、仮決めできる可能性（使用したOPの種類が明確で曝露量が多い職域では設定可能であろう）。
- 本研究を通じて深まったOPの個人曝露量評価に関する理解は、エコチル調査における中心仮説の検証や、環境省・農水省の曝露評価に関わる検討会等での貢献につながる。

# 研究成果の発表状況

## 【査読付き論文 3件】

1. Nomasa K, Oya N, Ito Y, Terajima T, Nishino T, Mohanto NC, Sato H, Tomizawa M, Kamijima M. Development of a strategic approach for comprehensive detection of organophosphate pesticide metabolites in urine: Extrapolation of cadusafos and prothiofos metabolomics data of mice to humans. *J Occup Health* 63: e12218, 2021. IF=2.289
2. Sato H, Ito Y, Hanai C, Nishimura M, Ueyama J, Kamijima M. Non-linear model analysis of the relationship between cholinesterase activity in rats exposed to 2, 2-dichlorovinyl dimethylphosphate (dichlorvos) and its metabolite concentrations in urine. *Toxicology* 450: 152679, 2021. IF=4.099
3. Ebara T, Yamada Y, Shoji N, Ito Y, Nakagawa A, Miyachi T, Ozaki Y, Omori T, Suzuki S, Kojima M, Ueyama J, Tomizawa M, Kato S, Oguri T, Matsuki T, Sato H, Oya N, Sugiura-Ogasawara M, Saitoh S, Kamijima M. Cohort profile: Aichi regional sub-cohort of the Japan Environment and Children's Study (JECS-A). *BMJ Open* 9: e028105, 2018. IF= 2.496

※その他、アプローチ 1, 2 において2報、アプローチ 3 において1報の論文作成中

## 【口頭発表（学会等） 4件】

1. 大矢奈穂子、伊藤由起、榎原毅、佐藤博貴、日置啓介、上山純、加藤沙耶香、松木太郎、杉浦真弓、齋藤伸治、上島通浩：第46回産業中毒・生物学的モニタリング研究会（2018）「神経発達期における縦断的な有機リン系殺虫剤曝露評価」
2. 佐藤博貴、伊藤由起、文堂生深、花井ちなみ、西村正也、上山純、上島通浩：第46回産業中毒・生物学的モニタリング研究会（2018）「非線形回帰モデルによる有機リン系殺虫剤尿中代謝物のリスク評価 -急性毒性の異なる薬剤間での比較検討-」
3. 野正夏鈴、大矢奈穂子、伊藤由起、佐藤博貴、湊京子、榎原毅、上島通浩、ほか3名：東海公衆衛生学会第65回学術大会（2019）「陰膳調査における女子大学生の食事摂取状況について」
4. 野正夏鈴、伊藤由起、大矢奈穂子、寺島健仁、西野隆祐、Nayan Chandra Mohanto、佐藤博貴、冨澤元博、上島通浩：2020年度産業衛生学会東海地方会（2020）「有機リン系殺虫剤（OP）尿中代謝物網羅的分析法の開発」

## 【国民との科学・技術対話 4件】

1. 高校生対象の「大学丸ごと研究室体験」（主催：名古屋市立大学）にて、参加者自身の尿を用いて殺虫剤代謝物の測定を実際に体験し、リスクの考え方を討論（2018年7月30日、参加者6名）。
2. エコチル調査 公開講座2019（主催：名古屋市立大学母と子どもの健康・環境総合研究センター（エコチル調査愛知ユニットセンター））にて、陰膳調査に関する特別展示コーナーを設置（2019年1月27日、参加者約60名）。
3. 高校生対象の「大学丸ごと研究室体験」（主催：名古屋市立大学）にて、参加者自身の尿を用いて殺虫剤代謝物の測定を実際に体験し、リスクの考え方を討論（2019年7月31日、参加者6名）
4. 上島通浩、名古屋市立大学環境労働衛生学ホームページで研究紹介「衛生学の研究への誘い（5）-殺虫剤のバイオモニタリング-」「衛生学の研究への誘い（6）-有機リン系殺虫剤のバイオモニタリングの課題と研究-」（2021年公開、内容の問い合わせ1件）

## 【本研究に関連する受賞 2件】

1. 伊藤由起、日本産業衛生学会 産業衛生技術部会 2021年度奨励賞
2. 伊藤由起、2020年度名古屋市立大学学長表彰

## その他の研究成果発表状況

### 【国際学会 ポスター発表 3件】

1. Tsuchiyama T, Ito Y, Oya N, Nomasa K, Sato H, Minato K, Katsuhara M, Ebara T, Kamijima M, ほか3名. Assessment of dietary exposure to organophosphate pesticides in Japanese women based on duplicate diet analysis. 2020/9/21-22. International Society of Exposure Science 2020 Virtual
2. Nomasa K, Ito Y, Oya N, Kamijima M, ほか2名. Exposure assessment of organophosphorus pesticides of 42-month-old children in northern part of Japan. The 18th Pacific Basin Consortium for Environment and Health 2019. 2019/9/16-19 Kyoto
3. Sato H, Ito Y, Kamijima M, ほか4名. Nonlinear model analyses of urinary metabolite levels of organophosphate pesticides corresponding 1 to cholinesterase activity inhibition in rats. ISES-ISIAQ 2019 annual meeting. 2019/8/18-22 Kaunas, Lithuania

### 【国内学会 ポスター発表 6件】

1. 佐藤博貴、伊藤由起、上島通浩、ほか1名：第92回日本産業衛生学会（2019）「有機リン系殺虫剤の健康影響を考慮した尿中代謝物の曝露基準値の検討」
2. 大矢奈穂子、伊藤由起、野正夏鈴、佐藤博貴、上山純、湊京子、上島通浩：第90回日本衛生学会学術総会（2020）「有機リン系殺虫剤代謝物の網羅的分析① 分析方法の検討」
3. 野正夏鈴、伊藤由起、大矢奈穂子、佐藤博貴、榎原毅、湊京子、Nayan Chandra Mohanto、上島通浩、ほか3名：第90回日本衛生学会学術総会（2020）「有機リン系殺虫剤代謝物の網羅的分析② 一般集団への応用を目指して」
4. 佐藤博貴、伊藤由起、上山純、上島通浩：第93回日本産業衛生学会（2020）「薬剤間比較による有機リン系殺虫剤尿中代謝物の基準値設定の検討」
5. 大矢奈穂子、伊藤由起、野正夏鈴、Nayan Chandra Mohanto、加藤沙耶香、佐藤博貴、榎原毅、上島通浩、ほか2名：第91回日本衛生学会総会（2021）「妊婦における尿中に排泄された化学物質の網羅的解析」
6. 野正夏鈴、大矢奈穂子、伊藤由起、Nayan Chandra Mohanto、佐藤博貴、上島通浩、ほか3名：第91回日本衛生学会総会（2021）「網羅的分析手法を用いた有機リン系農薬（OP）尿中代謝物の同定」