

**【5-1752】 小児特有の化学物質複合曝露メカニズム解明とリスク管理モデルの提案
(H29～H31)**

研究代表者 仲井 邦彦（東北大学）

1. 研究開発目的

小児に特有の化学物質の曝露メカニズムの解明と管理モデルの構築を目指し、3つのサブテーマに分けて研究開発を行う。サブテーマ1では、胎児期における重金属曝露の曝露源及び曝露経路を含む曝露メカニズム解明を目的とし、さらに3つの研究項目を実施する。研究項目1-1では、重金属類（Pb、Hg、Cd 及び Mn）について家庭環境内の曝露源及び曝露経路を明らかにすることを目的とし、エコチル調査より提供される重金属曝露情報を活用して調査参加者を募集し、家庭環境調査を実施する。研究項目1-2では、そのうちメチル水銀の曝露源と曝露経路の解明を目指す。メチル水銀曝露には魚摂取が密接であることがすでにわかっており、厚生労働省から注意事項も発表されている。その情報提供にもかかわらず曝露レベルが耐容週間摂取量を超過するケースが観察される。リスクコミュニケーションの課題として捉え、注意事項の認知度などについて検討を行う。研究項目1-3では、メチル水銀の体内動態のうち、曝露指標としてよく用いられる毛髪水銀値や、胎児の曝露と密接である臍帯血水銀値について、母体血 Hg とよく関連するものの、大きな個体差が観察されている。その個体差には遺伝要因の関与が想定され、体内動態に関与する遺伝要因について、ゲノムワイド関連解析（GWAS）による検討を行う。試料として既存の疫学調査で得られている検体を用いる。

サブテーマ2では、質量分析を用いた小児に特徴的な化学物質の曝露プロファイリングを目指す。そのためには、生体及び食事由来成分に関するデータベースの構築が必要である。生体試料中の化学物質の網羅的一斉分析のための解析手法を確立し、既存調査で収集された高レベル曝露検体等の網羅的一斉分析によって化学物質の曝露プロファイリングを行い、曝露メカニズム解明への展開を通じてリスク管理モデル構築への貢献を目指す。

サブテーマ3では、サブテーマ1と2の研究成果などを活用し、曝露モデル、体内動態モデル及び動力学モデルを統合した小児リスク管理モデルの提案を目指す。特に、エコチル調査で観察された高レベル曝露事例より得られるデータを活用するとともに、母体血から臍帯血濃度あるいは小児の PBPK モデルを提案する。重回帰分析による回帰式等を参考に既報の動力学モデルも活用し、曝露データから直接リスク評価に寄与する小児リスク管理モデルの提案を目標とする。

2. 研究の進捗状況

サブテーマ1では研究項目(1)-1の家庭環境調査を中心に研究調査を進めた。まず家庭環境調査における調査方法の確立を目指し、家庭環境試料としてハウスダスト、土壌、大気、陰膳に関する調査プロトコルを確定した。その上で、全研究期間のうちに140家庭の訪問を目標として、本年度は41家庭での訪問調査を実施した。その効率について、対象者のうち転居がないなどの条件に合致する割合は42%であり、電話による事前説明で訪問の機会をいただけるケースはさらにその38%程度にとどまった。今後、エコチル調査コアセンターよりさらに6万名の妊娠中期における母体血重金属データが提供される見通しであり、引き続き家庭訪問調査の調査協力者を募る計画とした。サブテーマ1の研究項目1-2及び1-3については平成30年度に具体化する計画とした。

サブテーマ2では、LC/MSとGC/MSそれぞれにおいて生体試料中の化学物質の網羅的一斉分析のための新しい解析手法を確立することができた。いずれもノンターゲット解析を含む手法であり、化学物質ライブラリーの構築及び未知の化学物質のピークを検出する可能性を大きく広げるものであると期待された。また、各測定系で、有機リン系農薬尿中代謝物の良好な検量線を得た。これらの成果をふまえて、平成30年度以降に検体の測定を実施すると共に、解析手法の評

価・改善を行い、サブテーマ 2 の目的である小児に特徴的な化学物質の曝露プロファイリングに繋げていく計画とした。

サブテーマ 3 では、臍帯血重金属濃度を母体血から正確に予測するモデルに加え、周産期の母親データと 1 回の PCB または DDT の分析データ（血液または母乳）を用いて小児の血中 PCB 濃度を予測するモデル構築を行った。一方で、曝露モデル及び動態モデル構築を行うには、まだ基礎的なパラメーターとなる情報が不足しており、サブテーマ 1 の進展が期待された。

3. 環境政策への貢献(研究代表者による記述)

Pb 及びメチル水銀について、少数ながら一般集団の中に比較的高い曝露を受けている妊娠女性が観察され、食品安全委員会の安全基準値を上回るケースも散見される。安全基準値を超えたからといって、直ちに健康影響が懸念されるものではないが、一般家庭における曝露源ならびに曝露経路の特定を含めて曝露メカニズムを明らかにし、曝露回避のための具体的な情報提供が望まれる。本研究の成果は特定汚染源とは関係ない一般を対象とした安心と安全のための施策立案に必要な基礎情報を提供することができると期待される。Cd や Mn に関する曝露情報に関しては、これらの元素について小児の安全基準値は設定されていないものの、エコチル調査などからリスク情報が提供された場合、迅速に環境保健的な対策を立案する際の基礎資料になるものと期待される。

サブテーマ 2 の目標は、生体試料に含まれている多様な外来化学物質の曝露評価を網羅的に一斉に行う分析技術の確立である。その手法がどの程度有効なのか今後の研究の展開次第であるが、個々の化学物質をそれぞれ分析する方法では限界がある。網羅的一斉分析の限界点を明らかにし、環境科学分野における有用性を検証することが必要である。本研究では、このためまず生体由来成分に関するデータベースの構築を行い、生体試料を扱う上で課題となるマトリックス効果についても対策を検討した。環境科学分野における網羅的一斉分析の有用性の実証を目指す。

サブテーマ 3 では、曝露モデル及び動態モデルを構築し、その上で小児の化学物質曝露のリスク管理モデルの構築を目指している。これまでに東北コホート調査のデータを活用し、重金属類について母体血と基本属性に関する情報を活用し、臍帯血濃度を予測するモデル式の推定を行うとともに、PCB については生後の子どもの曝露レベルを推定するモデル構築を試みた。小児の将来の曝露レベル推定が可能になれば、健康指標への影響を未然に予防することも可能となると期待され、予防原則に照らした環境政策の具体化が可能になると期待される。

4. 委員の指摘及び提言概要

データ取得の難しさは理解できるが、全体に進捗の遅れがあり、予定した成果が得られるかに懸念がある。複合曝露メカニズム解明としているが、その点が明確ではない。内容が発散してしまっている印象がある。先に進める前に、全体像を再検討した方がよいのではないかと。

GWAS の結果が得られれば、新規知見が得られる可能性がある。

5. 評点

総合評点：B