

**【5-1851】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(2018~2020)**  
研究代表者 上島 通浩 (名古屋市立大学)

## 1. 研究開発目的

ジアルキルリン酸 (DAP) は、毒性の強さが異なる各種の有機リン系殺虫剤 (OP) の共通代謝物であるだけでなく、体外の自然環境中でも OP の加水分解物として生成される。このため、ヒト尿中に排泄される DAP の曝露親物質は、OP と DAP 自体の両者である可能性が指摘されている。したがって、尿中 DAP を曝露のバイオマーカーとして測定したエコチル調査等の疫学調査結果から OP のリスク管理が必要とされた場合に、対象となる化合物を特定する方法が必要である。また、尿中 DAP 濃度を測定した際に健康リスクを判定するためのガイドライン値を設定可能か、解明が望まれている。したがって、本研究では以下の3つのアプローチにより、上記の目的を達成する。

A) 尿中に排泄される OP 代謝物のノンターゲット (NT) 分析法を開発する。開発した方法を用いて、尿中に検出される DAP の候補親物質を明らかにする。初年度の目標は、高速液体クロマトグラフ-高分解能質量分析計システムを用いた NT 分析の条件検討と、従来法による妊婦 200 人の尿中 DAP の測定である。

B) 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、前者が後者の親物質として対応しているかを明らかにする。初年度の目標は、成人女性 60 人を対象者とした陰膳試料と尿の収集と、陰膳試料中の OP および DAP の分析条件の決定である。

C) 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、および OP と DAP への複合曝露時の尿中 DAP 増加量を明らかにする。初年度の目標は、フェニトロチオン (FNT) のラットへの投与実験を行って、血中コリンエステラーゼ活性を測定すること、また、尿・脳試料を次年度の分析まで凍結保存することである。

A) により、尿中の DAP 濃度および NT 分析結果から、曝露される有機リン化合物の推定が可能となる。B) により、愛知県的女性集団において尿中 DAP の候補親物質が実際に飲食物中に存在するか、すなわち有機リン化合物の曝露経路が明らかになる。また、C) により、尿中 DAP 濃度の健康リスクベースのガイドライン値設定は可能かが明らかになり、また可能な場合は本実験データがガイドライン値設定のための基礎資料となる。

## 2. 研究の進捗状況

本研究の進捗について、3つのアプローチごとに示す。

### A) 尿中に検出されるジアルキルリン酸 (DAP) の親物質の解明

高速液体クロマトグラフ-高分解能質量分析計を用いて、尿中代謝物のノンターゲット (NT) 分析条件を決定し、プール尿を用いて実際に測定を行った。また、エコチル調査愛知ユニットセンターのコホートに参加協力した母親 200 名の尿中 DAP については目標通り測定を終え、現在 2019 年度対象の 200 名分を測定している。2019 年度より、2018 年度に決定した分析法を基に、母親尿の NT 分析を進める予定である。

### B) 飲食物中に検出される有機リン化合物が尿中の OP 代謝物の親物質候補に対応しているかの解明

成人女性 73 名 (当初目標は 60 人) からの陰膳および尿試料の収集を完了した。並行して陰膳試料中の有機リン系殺虫剤 (OP) 親物質および DAP の測定方法についてモデル食事をを用いて検討し、分析精度の検証を行った。OP 分解物の一部に関しては分析法の改良を現在行っており、2019 年度中に確立させる分析法を用いて、収集した陰膳試料中の OP および DAP 測定を行う予定である。また尿試料については、アプローチ A で決定した方法を用いて 2019 年度に NT 分析を実施する。

### C) 尿中 DAP 排泄量と神経影響との量反応関係の解明および OP と DAP への複合曝露時の尿中 DAP 排泄量の解明

ラットを用いた FNT の投与実験を行い、脳・赤血球および血漿 ChE 活性を測定した。尿・脳試料は

凍結保存した。また、尿中 DAP 量の測定も行い、非線形回帰モデルを用いて ChE 活性の 20%抑制に対応する尿中 DAP 量を算出した。なお、初年度途中の実験結果を基にした計画変更申請・承認により、OP と DAP の複合投与実験は最終年度に実施することになった。2019 年度は異なる薬剤を用いて同様の実験・解析を行う予定である。

以上より、本研究全体として予定した計画通りに、アプローチ C)については予定以上に進捗している。

### 3. 環境政策への貢献(研究代表者による記述)

本研究の環境政策への貢献として、以下の3点を挙げることができる。

第1は、エコチル調査を含む環境保健疫学調査における、有機リン殺虫剤(OP)曝露の化学分析・評価法への貢献である。標準法(従来法)ではOPの共通代謝物である6種類のDAPをバイオマーカーとし、親物質はこれらのいずれかに代謝される「薬剤群」として評価されるが、本研究では、尿中DAP濃度が高値でリスク管理が求められる際に必要となる、「薬剤群」をさらに特定の薬剤に絞り込むためのNT分析法を提言した。

第2は、尿中代謝物のNT分析結果に基づいて、管理の対象となる曝露経路や環境媒体を同定するための手法を提言する点である。本研究では、尿中代謝物分析を陰膳調査と組み合わせることにより、曝露経路解明につながる手法となると見込まれる。管理すべき親物質および曝露経路を絞り込むことにより、どういった環境対策が有効か検討する糸口となるであろう。

このように、本研究で開発する手法と考え方は、バイオマーカーとして測定する物質が複数物質の共通代謝物である化学物質一般に、応用可能である。

第3の貢献は、尿中DAP濃度に寄与するOP親物質とともに、環境中で分解生成されるDAP自体の尿中DAP濃度への寄与率が一定である場合に、尿中DAP濃度測定結果から神経毒性影響のリスクの大きさを判定できる道が開けることである。環境省の事業「化学物質の人へのばく露モニタリング調査」への応用が期待される。

以上より、本研究の成果は、中央環境審議会による「環境研究・環境技術開発の推進戦略」のうち、安全確保領域の【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」に直接該当すると共に、【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」とも関連している。

### 4. 委員の指摘及び提言概要

研究はほぼ計画通り進捗していると思われる。ターゲット・ノンターゲット分析を併用したDAPの親物質の同定に関しては、今後、分別精度がより良くなるように工夫してほしい。エコチル調査を支える貴重なデータが得られており、引き続き着実に進めてほしい。

食事由来の経路に絞った評価研究であるが、やや間口を広げすぎているきらいもあるので、今後も慎重に進めていただきたい。難しい課題に関する盛りだくさんな内容であるため、進捗に若干の心配がある。環境分野の研究を進める観点からも、OPを含んだ生活用品の使用や室内環境などについても評価してはどうか。

### 5. 評点

総合評点：A