

化学物質の健康影響を評価するための曝露評価研究

国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 曝露動態研究室 いそべ ともひこ 磯部 友彦

日常生活で多様な化学物質を使用するなかで、化学物質曝露と健康影響の関連性の解明は社会的関心の高い課題である。とくに、胎児や小児は身体や精神の成長・発達の過渡期であることから外的要因に対して脆弱と考えられており、化学物質の曝露による子どもの成長や発達への影響を明らかにすることが求められている。本稿では、化学物質の曝露とその影響を評価するための研究について我々の研究グループの取り組みの一部を紹介する。



キーワード 大規模コホート調査／バイオモニタリング／精度管理／ハイスループット分析／エクスポゾーム

1 化学物質のリスクとは

我々の身の回りには膨大な数の化学物質が存在しており、その数は日々増加している。国内では、労働安全衛生法に基づいて公表された化学物質が約 7 万種あり、少なくとも数万種の化学物質が様々な製品等に使用されていると考えられる。我々はこれらの化学物質の性質を活用することにより、現在の便利で衛生的な生活を得ており、その存在無くして暮らしは成り立たない。しかし

ながら、これらの化学物質のうちごく一部には、その毒性や曝露量の観点から人の健康に影響を及ぼすことが疑われるものがあり、そのリスクに対して関心が高まっている。リスクという言葉は、一般にもしばしば複数の意味で用いられるが、専門用語としても分野によって評価法や背景となる考え方が異なる。本稿での化学物質のリスクとは、化学物質の曝露により健康影響が発生する可能性を指し、一般的に曝露量とハザードの積で評価される（図 1）。

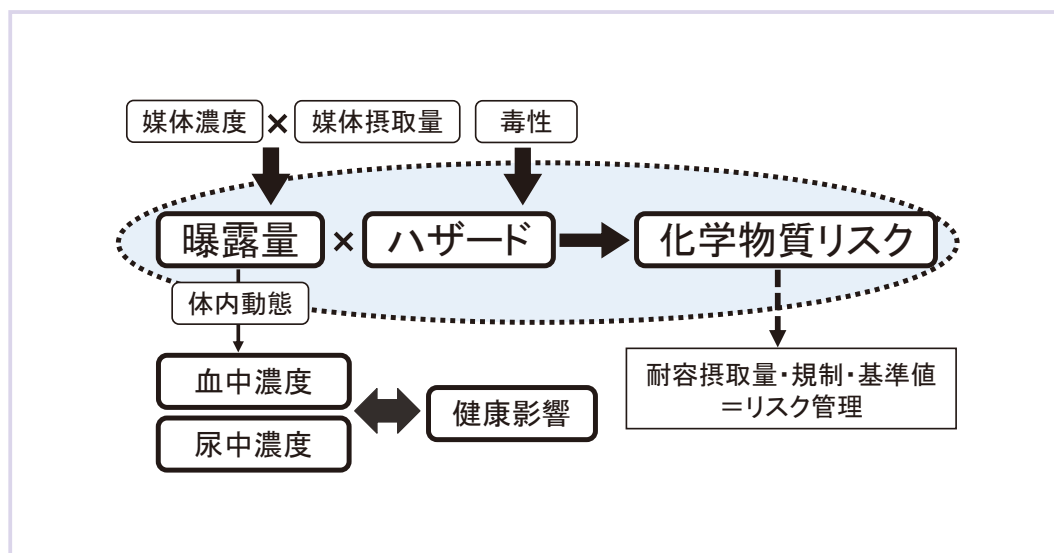


図 1 化学物質のリスク評価

曝露とは飲んだり食べたり吸ったり触れたりすることを言い、ハザードとは有害性すなわち毒性を示す。この化学物質のリスク評価に基づいて、耐用摂取量や環境中・食品中などの残留基準、規制などが策定され、有害な影響を受けることなく、安心して暮らせることを目指して化学物質の使用が管理されている。一方で、未規制の化学物質や不十分な根拠に基づくリスク評価、これまで知られていなかった影響など、人の健康に対して有害影響が懸念されるケースは依然として存在しており、それらの化学物質について適切なリスク管理が求められる。また、最近の研究では、米国における内分泌かく乱物質の曝露により、年間約 37 兆円もの経済損失が生じているという試算もあり¹⁾、このような観点からも、化学物質の曝露と影響を適切に把握しておく必要がある。化学物質のリスクが正しく評価されるには、曝露とハザードが適切に見積もられていることが不可欠であり、我々の研究グループでは、とくに曝露評価の観点から、化学物質の曝露評価手法の開発や化学物質曝露と健康影響との関連について調査研究を進めている。

2 化学物質の曝露を評価する

化学物質の曝露は、媒体濃度と媒体摂取量から推算される(図 1)。媒体濃度というのは、例えば食品や製品の残留レベルや河川水や大気といった環境中の濃度であり、一般に環境モニタリングや残留試験によって把握されているが、環境や食品・製品の濃度は採取する場所や季節、産地、製造法など様々な要因で変動するため、個人が接する媒体濃度を把握することは極めて困難である。もうひとつの媒体摂取量(曝露係数)は、それぞれの媒体にどれくらい接しているかを示すもので、例えば呼吸量、食事や飲料の摂取量、室内、屋外での活動時間、入浴時間、各種製品の使用量など、様々なパラメータを把握する必要があり、これらも年齢や性別、生活習慣、あるいは使用製品の流行などに大きく影響されるので、曝露係数を個人レベルで把握することは困難である。当然ながら、このような媒体濃度と媒体摂取量を把握しておくことは化学物質のリスクを管理する上で重要ではあるが、この

アプローチは個々人の曝露と影響の関連を解析するには必ずしも適しているとは言えない。個人の曝露を評価する方法はいくつかあるが、我々の研究グループでは血中や尿中の化学物質濃度を曝露の指標とするアプローチから評価に取り組んでいる。生体試料の化学分析による曝露評価のメリットとしては、個人の曝露を直接測定できることに加え、測定対象者の内部曝露(internal dose)を反映できること、未知の経路を含む複数の経路からの曝露を総量として評価できる点などが挙げられる。一方で、デメリットとしては、個別の曝露経路に関する情報が得られないことに加え、吸収率や排泄速度といった体内動態が分かっていると体内濃度と曝露量との関係が不明なこと、適切な試料採取のタイミングや曝露マーカーの選択に注意が必要な点や、採血など侵襲を伴う場合の配慮などが挙げられる。

3 大規模コホートで求められる分析

化学物質曝露によるヒトの健康影響を直接評価する方法のひとつとして、コホート研究という観察研究手法がある。コホート研究とは、ある疾患が発症していない、あるいは健康指標が正常な集団を対象として一定期間追跡調査を行い、疾患の発生や健康指標の変化を、要因を有するかどうか(例えばある特定の化学物質の曝露が多いか少ないかなど)で比較する研究方法である。環境省が実施している「子どもの環境と健康に関する全国調査(エコチル調査)」では、生体試料中の化学物質濃度を曝露指標として、各種の健康アウトカムとの関連を解析することで、その化学物質による影響を評価するという手法で調査が進められている。エコチル調査では、胎児期から幼少期の環境要因が子どもの健康や発達に与える影響を評価するため、約 10 万人の妊婦から出生した子どもを長期間にわたって追跡調査している^{2) 3)}。環境要因のうち、化学物質曝露は尿や血液などの生体試料を化学分析することにより評価されるが、多数の参加者から生体試料を採取するため、採取にかかる技術的、労力的、コスト的な制約から保管できるそれぞれの試料の量は非常に限定される。一方で、多様な曝露を評価するために可能な限り多くの化学物質を測定することが

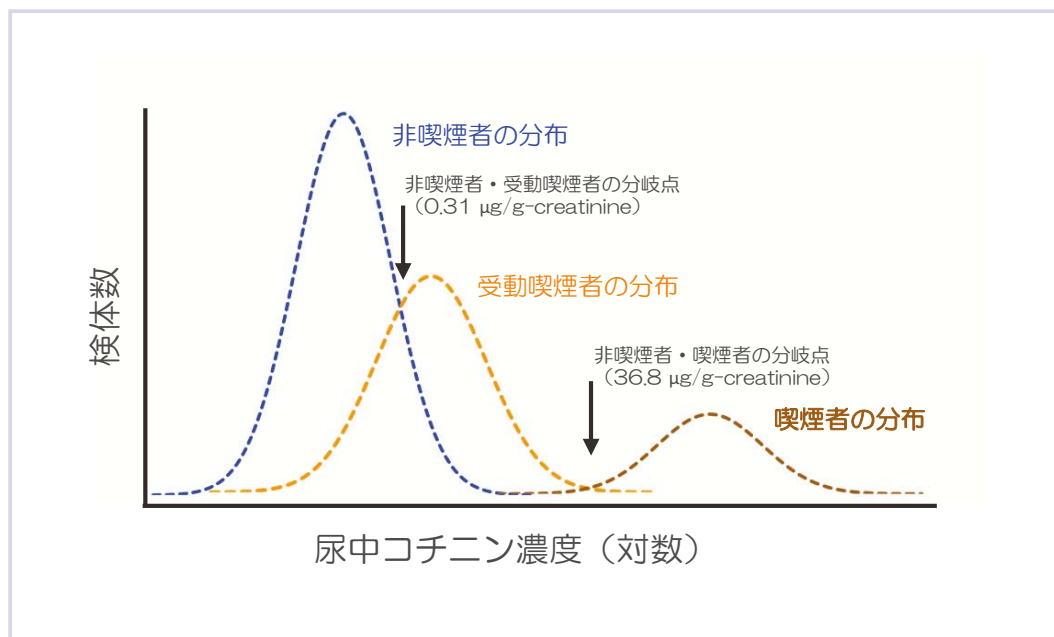


図2 喫煙および受動喫煙の有無による尿中コチニン濃度の分布の違い（イメージ）

求められ、多成分の一斉分析、高感度・高精度・高選択性分析、自動前処理やハイスループット分析といった要素を兼ね備えた分析法の開発が不可欠である。さらに、測定値そのものの信頼性や複数機関での測定結果の比較可能性を担保するため、分析精度の管理も重要な要素となる。我々の研究グループでは、これまでに血中の金属元素類や有機フッ素化合物、尿中のニコチン代謝物や有機リン系農薬代謝物等について、大規模コホートでの適用に耐える分析法を開発してきた^{4)~7)}。大規模な調査から得られる成果の一例として、妊婦の尿中ニコチン代謝物濃度（コチニン濃度）の分布から、喫煙、非喫煙、受動喫煙をおよそ区別できることが明らかとなった（図2）。

4 個人内変動

生体試料の化学分析によって曝露を評価する際に気をつけなければいけない点のひとつとして、採取した試料中の濃度がある一定期間の平均的な曝露量を反映するかどうか、つまりその生体試料濃度が対象者の曝露レベルを代表しているかどうかということがある。一般に、体内半減期の長い物質は個人内の濃度変動が小さく1回のサンプリングで得られた試料の代表性は高いが、半減期の短い

物質は濃度変動が大きい代表性は低い傾向を示す。同一個人における濃度変動の大きさは、級内相関係数（ICC: Intraclass Correlation Coefficient）で評価され、この値が0.7を越えていれば代表性が高い、0.4～0.7であればある程度代表性がある、0.4未満の場合は代表性が低いと判断する。この値がある程度高い物質については、個人の代表的な体内濃度を把握することは容易であるが、低い物質については試料採取回数を増やす、あるいは対象者数を増やすなどの工夫が必要となる。例えば、有機リン系農薬の主要な共通代謝物であるジアルキルリン酸の尿中濃度のICCはいずれも0.4～0.6程度と算出され、1回の早朝尿あるいは随時尿の測定であっても、ある程度の代表性を示すことが明らかとなった⁸⁾。このように曝露評価の妥当性を担保する上で重要なパラメータであるにも関わらず、ICCが評価されている物質は限定的であり、今後様々な物質について評価が必要である。

5 エクスポゾーム

近年の技術革新により膨大なゲノム解析が進められ、様々な研究成果が上げられているが、同時に明らかになったことの1つとして、主要な慢性疾患の大半はゲノム

だけでは説明できない、すなわち少なくとも遺伝的要因だけで疾患が発症しているわけではなく外的要因（環境から受ける曝露）を合わせて考慮する必要性が指摘されてきた。これに伴い、曝露を評価することに対する関心が高まり、2005年に国際ガン研究機構 IARC (International Agency for Research on Cancer) の Dr. Chris Wild が、生涯にわたって受ける全ての内的・外的曝露の総体をエクスポゾームと呼称することを提唱し、この概念が徐々に浸透しつつある⁹⁾。我々の研究グループでも、内因性のバイオマーカーやプロテインアダクト、メタボロームや DNA メチル化など体内での曝露やそれに対する応答を内部エクスポゾーム、様々な環境や気候、社会経済的要因といった外的要因の曝露を外部エクスポゾームと位置づけ、それぞれのアプローチを融合する調査研究に取り組んでいる¹⁰⁾。

6 おわりに

本稿では、生体試料を用いた曝露評価研究について事例を含めて紹介した。生体試料中の濃度がその個人の曝露総量を反映しているとすれば、これを直接測定し、健康アウトカムとの関連を解析することで、影響のある体内濃度を知ることができると考えられる。全国規模、かつ長期間のプロジェクトであるエコチル調査では、いくつかの化学物質について曝露と健康影響との関連が明らかになりつつあり、今後も同様の成果が期待される。一方で、体内濃度は化学物質が様々な経路から体内に取り込まれた総量を示しており、どの経路からどの程度の量に曝露したかという情報を得ることはできない。化学物質の規制や管理は、一般的に曝露媒体中濃度、例えば大気中濃度や食品中濃度として定められるが、曝露経路ごとに曝露量と体内濃度との関係、つまり体内動態に関する情報が不足していると、影響のある体内濃度が分かったとしても、どの経路の曝露をどの程度制限すれば良いのかといった対策を講じることができない。そのため、体内濃度から曝露量を推定するための情報を整備することが重要であり、曝露経路や曝露係数、体内動態に関する調査研究が求められる。

文 献

- 1) T. M. Attina, R. Hauser, S. Sathyanarayana, P. A. Hunt, J. P. Bourguignon, J. P. Myers, J. DiGangi, R. T. Zoeller, L. Trasande : *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 996, (2016) .
- 2) T. Kawamoto, H. Nitta, K. Murata, E. Toda, N. Tsukamoto, M. Hasegawa, Z. Yamagata, F. Kayama, R. Kishi, Y. Ohya, H. Saito, H. Sago, M. Okuyama, T. Ogata, S. Yokoya, Y. Koresawa, Y. Shibata, S. Nakayama, T. Michikawa, A. Takeuchi, H. Satoh, Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health : *BMC Public Health*, **14**, 25, (2014) .
- 3) T. Michikawa, H. Nitta, S. F. Nakayama, S. Yamazaki, T. Isobe, K. Tamura, E. Suda, M. Ono, J. Yonemoto, M. Iwai-Shimada, Y. Kobayashi, G. Suzuki, T. Kawamoto, the Japan Environment and Children's Study Group : *J Epidemiol*, **28**, 99, (2018) .
- 4) S. F. Nakayama, T. Isobe, M. Iwai-Shimada, Y. Kobayashi, Y. Nishihama, Y. Taniguchi, M. Sekiyama, T. Michikawa, S. Yamazaki, H. Nitta, M. Oda, H. Mitsubuchi, M. Sanefuji, S. Ohga, N. Mise, A. Ikegami, R. Suga, M. Shimono : *J. Chromatogr. A*, **1618**, 460933, (2020) .
- 5) S. F. Nakayama, M. Iwai-Shimada, T. Oguri, T. Isobe, A. Takeuchi, Y. Kobayashi, T. Michikawa, S. Yamazaki, H. Nitta, T. Kawamoto, the Japan Environment and Children's Study Group : *J Expo Sci Environ Epidemiol*, **29**, 633, (2019) .
- 6) Y. Nishihama, S. F. Nakayama, T. Isobe, C. R. Jung, M. Iwai-Shimada, Y. Kobayashi, T. Michikawa, M. Sekiyama, Y. Taniguchi, S. Yamazaki, the Japan Environment and Children's Study Group : *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **18**, 5929, (2021) .
- 7) Y. Nishihama, S. F. Nakayama, T. Tabuchi, T. Isobe, C. R. Jung, M. Iwai-Shimada, Y. Kobayashi, T. Michikawa, M. Sekiyama, Y. Taniguchi, H. Nitta, S. Yamazaki, the Japan Environment and Children's Study Group : *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **17**, 5537, (2020) .
- 8) K. Hioki, Y. Ito, N. Oya, S. F. Nakayama, T. Isobe, T. Ebara, K. Shibata, N. Nishikawa, K. Nakai, T. Kamida, J. Ueyama, M. Sugiura-Ogasawara, M. Kamijima : *Environmental Health and Preventive Medicine*, **24**, 7, (2019) .
- 9) C. P. Wild : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, **14**, 1847, (2005) .
- 10) P. Zhang, C. Carlsten, R. Chaleckis K. Hanhineva, M. Huang, T. Isobe, V. M. Koistinen, I. Meister, S. Papazian, K. Sdougkou, H. Xie, J. W. Martin, S. M. Rappaport, H. Tsugawa, D. I. Walker, T. J. Woodruff, R. O. Wright, C. E. Wheelock : *Environmental Science & Technology Letters*, **8**, 839, (2021) .

著者略歴

2001年3月 東京農工大学 大学院 連合農学研究科修了、博士（農学）
 2001年4月 国立環境研究所 NIESポストドクフェロー
 2005年9月 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター COE研究員
 2008年10月 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター
 上級研究員（デニユアトラック教員）

2013年4月 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 准教授
 2014年5月 国立環境研究所 環境健康研究センター 主任研究員
 2021年4月 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 主幹研究員

〈研究領域〉

環境汚染物質の分析法開発と環境モニタリング・生態系汚染の解明
 人の化学物質曝露評価、エクスポゾーム研究、エコチル調査における化学分析精度管理