

令和元年6月26日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00565

研究課題名(和文)有機フッ素化撥水加工剤の代謝による残留機構及びヒト曝露評価

研究課題名(英文)Residues of Organic Fluorinated Water Repellants and Evaluation of Human Exposure

研究代表者

藤井 由希子(Fujii, Yukiko)

第一薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80733542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は残留性有機フッ素カルボン酸(PFCAs)、フッ素化リン酸エステル類(PAPs)のヒト曝露と環境汚染の実態を明らかにすることである。具体的な研究成果は以下となる。1) ヒト血清中と食事に含まれるPFCAs長期トレンドの解明、2) ヒト小腸上皮細胞モデル細胞における細胞内取り込み機構の評価、3) 海洋哺乳類の組織別のPFCAsの分析による生体内分布の把握、4) 食用魚類試料を用いたPFCAsとPAPsの広域の海洋汚染実態の把握

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では長期に環境中・生体中に残留する有機フッ素化合物について、ヒト血清中濃度の経年変化、ヒト小腸上皮細胞モデルの細胞内への取り込み機構、大型海洋哺乳類(鯨類)の組織別蓄積傾向、食用魚類の地域別蓄積傾向を明らかにした。環境中の微量化学物質を、ヒト体内負荷量・環境動態の双方から評価することは、環境中の存在量の変動とヒトへの影響の関連性を評価する上で重要である。結果として有機フッ素化合物は日本近海の魚類に多くの蓄積が見られた。日本は海産物の消費量が多いことから、環境保全のみならず、食の安全の観点からも継続的なモニタリングが求められる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to investigate of human exposure and environmental pollution of PFCAs and their potential precursors (e.g. PAPs) in Japan. The main conducted studies are as follows: 1) Long term trend of PFCAs in human serum and diet were monitored (1979-2011). 2) In order to reveal the relationship between human oral PFCAs intake and its blood concentration, we evaluated the intracellular uptake mechanism in Caco-2 cells. 3) PFCAs in tissues (in liver, fat and blood) of marine mammals was measured to obtain basic information of their tissue distribution. 4) The current concentration of PFCAs and PAPs in edible fish samples were monitored.

研究分野：環境保健

キーワード：環境保健 体内動態 衛生学 有機フッ素化カルボン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

残留性有機フッ素カルボン酸(PFCAs)はその難分解性・生物蓄積性から新規 POPs 候補の一つとされている化学物質である。また、撥水加工剤として使用されているフッ素化リン酸エステル類(PAPs)は環境中または生体内で代謝されて長鎖カルボン酸類(PFCAs)として残留性を示す可能性が考えられる。

2. 研究の目的

上記のような背景から、本研究では PFCAs と PAPs のヒト曝露と環境汚染の実態を明らかにすることを目標としている。

3. 研究の方法

本研究ではおもに以下の5点を行った。

- 1) ヒトの体内負荷量を明らかにするために、生体試料分析(血清)を行った。また、摂取量を明らかにするために、合わせて食事中の含有量分析を行った。
- 2) ヒトの経口 PFCAs 摂取量とその血中濃度の関連を見出すために、消化管吸収機構の評価として Caco-2 細胞(小腸上皮細胞モデル)を用いて消化管膜透過性のスクリーニングを行った。
- 3) 海洋汚染の実態を明らかにするために、食物連鎖の上位に位置する鯨類の分析を行った。一部の鯨類は組織別(血液・脂肪・肝臓)の分析を行い、基礎的な体内分布を得た。
- 4) 広域の汚染実態の把握のために、北太平洋各地(日本・韓国・ロシア・カナダ・アメリカ)の食用魚類(マダラ)の PFCAs を測定した。
- 5) PFCAs と PAPs との地域差とその関連性を明らかにするために、2地点(日本近海・グアム近海)のキハダマグロの筋肉・肝臓について分析を行った。

4. 研究成果

主たる研究成果は以下のとおりである、

- 1) ヒト血清中と食事に含まれる PFCAs 長期トレンド(1979年-2011年)を明らかにした。PFCAs 量は血清中・食事中ともに長期的な上昇を示した。また日本の特徴として炭素数 11 と 13 の PFCAs の量が多いことを明らかにした。(Fujii et al., *Chemosphere* 2017;176:165-1742)
- 2) ヒトの経口 PFCAs 摂取量とその血中濃度の関連を見出すために、Caco-2 細胞における細胞内取り込み機構の評価を行い、一部の PFCAs においてトランスポーターによる輸送を見出した。(Kimura et al., *Toxicol Lett* 2017;277:18-23)
- 3) 海洋哺乳類の組織別の PFCAs の分析では肝臓に最も多く蓄積し、血液、脂肪では低い濃度であった(Fujii et al., *Sci Total Environ* 2018;616-617:554-563)。また、他の海域で行われた先行研究と比較し、日本近海における鯨類肝臓中の PFCAs の値が高いことを見出した。(Fujii et al., *Marine Pollution Bulletin* 2018;136:230-242)
- 4) 北太平洋各地(日本・韓国・ロシア・カナダ・アメリカ)のマダラの PFCAs を測定し、日本近海において炭素数 11, 炭素数 13 の PFCAs の値が高いことを明らかにした。これはヒト血清中・食事のパターンと一致する。(Fujii et al., *Environmental pollution* 2019;247:312-318)
- 5) グアム近海と日本近海でとれた食用魚類(キハダマグロ)について PAPs 測定を行ったところ、日本近海において 8:2-diPAPs が高い傾向が見られた。8:2 diPAPs は PFOA (C8) の前駆体である可能性が示唆されており、8:2 diPAPs の近年の使用が PFOA の増加に寄与している可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. Fujii Y, Tuda H, Kato Y, Kimura O, Endo T, Harada KH, Koizumi A, Haraguchi K. Levels and profiles of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cod from 14 sites in the North Pacific Ocean. *Environ Pollut.* 247:312-318. 2019. doi: 10.1016/j.envpol.2019.01.006 査読有り
2. Hotta Y, Fujino R, Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, Endo T. Assessment of diabetics by the quantification of essential elements and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in scalp hair. *Obesity Medicine (in press)*. 査読有り
3. Fujii Y, Kato Y, Kozai M, Matsuishi T, Harada KH, Koizumi A, Kimura O, Endo T, Haraguchi K. Different profiles of naturally produced and anthropogenic organohalogenes in the livers of cetaceans from the Sea of Japan and the North Pacific Ocean. *Mar Pollut Bull.* 136:230-242. 2018

doi: 10.1016/j.marpolbul.2018.08.051 査読有り

4. Fujii Y, Kato Y, Masuda N, Harada KH, Koizumi A, Haraguchi K. Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ Pollut.* 237:936-943. 2018 doi: 10.1016/j.envpol.2018.03.015. 査読有り
5. Nakamura T, Tanaka T, Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, Endo T. Comparison of radiocesium and stable isotope ratios of carbon and nitrogen among three stocks of Pacific cod (*Gadus macrocephalus*) around Hokkaido, Japan. *Mar Pollut Bull.* 127:39-44. 2018 doi: 10.1016/j.marpolbul.2017.11.029. 査読有り
6. Fujii Y, Kato Y, Sakamoto K, Matsuishi T, Kouji HH, Koizumi A, Kimura O, Endo T, Haraguchi K. Tissue-specific bioaccumulation of long-chain perfluorinated carboxylic acids and halogenated methylbipyrroles in Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) and harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded in northern Japan. *Sci Total Environ.* 616-617:554-563. 2018 doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.033. 査読有り
7. Kato Y, Fujii A, Haraguchi K, Fujii Y, Atobe K, Endo T, Kimura O, Koga N, Ohta C, Yamada S, Degawa M. Possible mechanism for the polychlorinated biphenyl-induced liver-selective accumulation of thyroxine in rats. *J Toxicol Sci.* 42(6):663-669. 2017 doi: 10.2131/jts.42.663. 査読有り
8. Endo T, Kimura O, Terasaki M, Fujii Y, Haraguchi K, Ohta C, Koga N, Kato Y. Growth-related changes in non-essential and essential metals in the liver of star-spotted smooth-hounds (dogfish) *Mustelus manazo* from the northern region of Japan. *Mar Environ Res.* 131:156-161. 2017 doi: 10.1016/j.marenvres.2017.09.009. 査読有り
9. Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, Kato Y, Ohta C, Koga N, Endo T. Uptake of perfluorooctanoic acid by Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptides. *Toxicol Lett.* 277:18-23. 2017 doi: 10.1016/j.toxlet.2017.05.012. 査読有り
10. Fujii Y, Harada KH, Haraguchi K, Koizumi A. Long-term trends in dietary intake of perfluoroalkyl carboxylic acids in relation to their serum concentration in two regions in Japan from 1979 to 2011. *Chemosphere.* 176:165-174. 2017 doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.02.073. 査読有り
11. 太田 千穂, 藤井 由希子, 原口 浩一, 加藤 喜久, 木村 治, 遠藤 哲也, 古賀 信幸. 2,2',3,4,4',5,6'-七塩素化ビフェニル(CB182)のラット,モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝 *福岡医学雑誌* 106 176-183 2017年3月 doi: 10.15017/1809683 査読なし
12. Haraguchi K, Ito Y, Takagi M, Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. Levels, profiles and dietary sources of hydroxylated PCBs and hydroxylated and methoxylated PBDEs in Japanese women serum samples. *Environ Int.* 97:155-162. 2016 doi: 10.1016/j.envint.2016.08.022. 査読有り
13. Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, Ohta C, Koga N, Kato Y, Endo T. Effect of quercetin on the uptake and efflux of aristolochic acid I from Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Pharmacol.* 68(7):883-9. 2016. doi: 10.1111/jphp.12557. 査読有り
14. Endo T, Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K. Relationship between mercury, organochlorine compounds and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) taken from different regions of the Pacific and Indian Oceans. *Ecological Indicators*, 69, 340-347, 2016 doi: 10.1016/j.ecolind.2016.04.021 査読有り

〔学会発表〕(計 27 件)

1. 安藤 順平, 永田 滋, 津田 侑人, 藤井 由希子, 加藤 善久, 木村 治, 遠藤 哲也, 太田 千穂, 古賀 信幸, 原口 浩一. 北太平洋海域諸国における有機フッ素化合物の食用魚類を通じた摂取量評価 第 139 回 日本薬学会 2019.3 千葉
2. 木村 治, 太田 千穂, 古賀 信幸, 加藤 善久, 藤井 由希子, 原口 浩一, 遠藤 哲也. Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの膜透過に及ぼす 5,7-ジメトキシフラボンの影響. 第 139 回 日本薬学会 2019.3 千葉
3. 太田 千穂, 山本 健太, 加藤 善久, 藤井 由希子, 原口 浩一, 木村 治, 遠藤 哲也, 古賀 信幸. ラット肝酵素による PCB188 の水酸化反応. 第 139 回日本薬学会 2019.3 千葉
4. 藤井 由希子, 加藤 善久, 木村 治, 遠藤 哲也, 原口 浩一. 北海道に棲息する海洋哺乳類におけるハロゲン化ビピロール類および長鎖ペルフルオロカルボン酸の濃度とその組織別蓄積傾向. 分析化学会第 67 年会 仙台 2018
5. Fujii Y, Haraguchi K, Kato Y, Ohta C, Koga N, Kimura O, Endo T, Harada KH, Koizumi A: Edible fish is a source of human dietary exposure: perfluorinated alkyl acids in Pacific cods from North Pacific Ocean. Dioxin2018, Krakow, Poland
6. Ohta C, Yamamoto K, Fujii Y, Haraguchi K, Kimura O, Endo T, Kato Y, Koga N: In vitro metabolism of 2,2',3,4',5,6,6'-heptachlorobiphenyl (CB188) by rat liver microsomes. Dioxin2018, Krakow, Poland
7. Kato Y, Tamaki S, Haraguchi K, Fujii Y, Kimura O, Ohta C, Endo T, Koga N, Degawa M: Involvement of transthyretin to Kanechlor-500-mediated changes in serum and hepatic thyroxine levels in mice. Dioxin2018, Krakow, Poland
8. Haraguchi K, Fujii Y, Ohta C, Koga N, Kimura O, Endo T, Kato Y: Human exposure to brominated phenoxy phenols: seaweeds as source of hydroxylated and methoxylated PBDEs in Asia-Pacific. Dioxin2018, Krakow, Poland
9. 津田侑人, 中村翼, 碓元貴士, 府高昌才輝, 藤井由希子, 加藤善久, 木村治, 遠藤哲也, 太田千穂, 古賀信幸, 原口浩一 食用魚類に含まれる残留性長鎖有機フッ素カルボン酸の分析. 第 138 回日本薬学会、2018.3、金沢
10. 木村 治, 藤井由希子, 原口浩一, 加藤善久, 太田千穂, 古賀信幸, 遠藤哲也 Caco-2 細胞における BSP の取り込みに及ぼすペルフルオロカルボン酸化合物の影響. 2018.3、金沢
11. 遠藤哲也, 木村治, 寺崎将, 藤井由希子, 原口浩一 アブラツノザメ、ホシザメ、イタチザメおよびツマジロザメの成長に伴う酸素安定同位体比の変化と性差について. 第 138 回日本薬学会、2018.3、金沢
12. 藤井 由希子, 小川 和加野, 松原 大, 原口 浩一 海藻 (Sargassum fusiforme) に含有される臭素化ビフェノール(6-OH-BDE47)の抗菌作用 第 51 回ビプリオシンポジウム 2017 年 11 月
13. Haraguchi K, Fujii Y, Kimura O, Endo T, Kato Y, Ohta C, Koga N. Brominated catechols and guaiacols as possible sources of dihydroxylated PBDEs and hydroxylated dioxins in bivalves from Asia-Pacific. Dioxin 2017 Vancouver Canada 2017 August 20 to 25 Sheraton Wall Centre
14. Fujii Y, Kato Y, Kimura O, Endo T, Ohta C, Koga N, Harada K, Koizumi A, Haraguchi K. Tissue-specific bioaccumulation of halogenated methylbipyrroles and long-chain perfluorinated carboxylic acids in marine mammals stranded in northern Japan, Dioxin 2017 Vancouver Canada

2017 August 20 to 25 Sheraton Wall Centre

15. Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, Kato Y, Ohta C, Koga N, Endo T. Uptake of perfluorooctanoic acid into human intestinal Caco-2 cells by organic anion transporting polypeptide. Dioxin 2017 Vancouver Canada 2017 August 20 to 25 Sheraton Wall Centre
16. 岡崎 裕之、竹田 修三、藤井 由希子、原口 浩一、渡辺 和人、荒牧 弘範. 環境化学物質による女性ホルモン機能の修飾メカニズム 第44回日本毒性学会学術大会 2017年7月
17. 遠藤哲也・木村 治・寺崎 将・加藤善久・藤井由希子・原口浩一・太田千穂・古賀信幸
ホシザメの成長に伴う肝臓中の Cd と必須金属濃度の変化 平成 29 年度日本水産学会春季大会 東京海洋大学 2017年3月
18. 太田 千穂、藤井 由希子、原口 浩一、加藤 善久、木村 治、遠藤 哲也、古賀 信幸.
2,2',3,4,4',5,6'-七塩素化ビフェニル(PCB182)の動物およびヒト肝ミクロゾームによる代謝
日本薬学会第 137 回年会(仙台) 2017年3月
19. 岡崎裕之、池田(高露)恵理子、水之江来夢、松尾紗樹、古田恵梨果、竹田修三、藤井由希子、原口浩一、渡辺和人、荒牧弘範. 海洋生物由来のフェノール性臭素化合物によるエストロゲンシグナルかく乱作用の解析 日本薬学会第 137 回年会(仙台) 2017年3月
20. 木村治、藤井由希子、原口浩一、加藤喜久、太田千穂、古賀信幸、遠藤哲也 Caco-2 細胞におけるペルフルオロオクタノ酸の取り込み 日本薬学会第 137 回年会(仙台) 2017年3月
21. 藤井由希子、久我歩佳、木下真璃伽、加藤善久、太田千穂、古賀信幸、木村 治、遠藤哲也、原口浩一. 抗菌剤トリクロサンの腸内細菌叢への影響評価 日本薬学会第 137 回年会(仙台) 2017年3月
22. 大坪 雅英、藤井 由希子、都築 稔、原口 浩一、岩部 耕一郎、溝田 尚大. 亜熱帯植物モリンガ葉に由来するフラボノイド配糖体の抗酸化機能の評価 日本薬学会第 137 回年会(仙台) 2017年3月
23. 久我歩佳、木下真璃伽、藤井由希子、原口浩一. 泌乳期マウスにおける消毒薬トリクロサンの体内動態 第 33 回日本薬学会九州支部大会 2016年12月
24. Fujii Y, Haraguchi K, Kato Y, Kimura O, Endo T, Ohta C, Koga N, Harada K, Koizumi A. The levels and trends of POPs and perfluorinated carboxylic acids in fish and marine mammals from Japanese coastal waters, Dioxin2016, Congress and Exhibition Center, Florence, Italy, 2016年8月
25. Ohta C, Fujii Y, Haraguchi K, Kato Y, Kimura O, Endo T, Koga N, Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl(CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes, Dioxin2016, Congress and Exhibition Center, Florence, Italy, 2016年8月
26. Kato Y, Haraguchi K, Fujii A, Fujii Y, Kimura O, Ohta C, Endo T, Koga N, Yamada S, and Degawa M, Induction of hepatic T4 transporters by polychlorinated biphenyl in rats, Dioxin2016, Congress and Exhibition Center, Florence, Italy, 2016年8月
27. 太田千穂、山本健太、藤井由希子、原口浩一、木村 治、遠藤哲也、加藤善久、古賀信幸
Gossypetin hexamethylether の動物肝ミクロゾームによる代謝 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 2016年5月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

6 . 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：原口 浩一

ローマ字氏名：HARAGUCHI, Koichi

研究協力者氏名：木村 治

ローマ字氏名：KIMURA, Osamu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。