

京都大学	博士（工学）	氏名	Didi Erwandi Bin Mohamad Haron
論文題目	HUMAN EXPOSURE AND ENVIRONMENTAL FATE OF ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCS) IN KLANG VALLEY, MALAYSIA (マレーシア、クランバレーにおける内分泌攪乱化学物質 (EDCs) の人への曝露と環境中動態)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文はマレーシア、クランバレーにおける内分泌かく乱化学物質 (EDCs) の環境中動態と人への曝露の特徴、およびその健康リスクについて検討したものであり、以下の7章から構成される。</p> <p>第1章は序論であり、本研究の背景と目的、本研究が対象とする範囲、本論文の構成について説明した。</p> <p>第2章では、主に文献サーベイの結果を示した。EDCsの紹介から始まり、パラベン、ビスフェノール、パーフルオロアルキル物質など、環境と人の健康に関わる特定のEDCについて詳しく解説した。</p> <p>第3章では、マレーシアのクランバレー地域の水道水試料について、9種類のパーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS)、5種類のビスフェノール類、4種類のパラベン類など、多種類のEDCを分析した。すべてのサンプルは液体クロマトグラフィー質量タンデム分析法 (LC-MS/MS) で分析し、定量下限 (LOQ) は 0.015 ng/mL~5.00 ng/mL の範囲であった。18種類のEDCのうち15種類が水道水試料から検出され、全61地点の全EDC濃度は 0.28~5516.57ng/L の範囲であった。地域別では、Hulu Langat の全EDC濃度が一番高く、Sepang、Putrajaya、Petaling、Kuala Lumpur、Seremban、Gombak/Klang の順に高かった。PFASとパラベンは、水道水試料から最も多く検出されたEDC成分であり、その濃度はビスフェノールより低いものの、これらの化合物に人間が広く曝露されていることを示している。エチルパラベン (EtP) は全地点中 90.16%と最も高い検出率であった。パーフルオロ-n-ブタン酸 (PFBA)、パーフルオロ-n-ヘキサン酸 (PFHXA)、パーフルオロ-n-オクタタン酸 (PFOA)、パーフルオロ-n-ノナン酸 (PFNA) は70%以上の地域で検出され、パーフルオロ-1-オクタンスルホン酸 (PFOS) の検出率は 62.3%であった。その他の化合物の検出率は40%未満であった。クランバレー地域のEDCの空間分布と平均濃度を見ると、ビスフェノール A (BPA) は Hulu Langat、Petaling Jaya、Putrajaya で高い濃度が検出された。一方、PFBA は Kuala Lumpur と Seremban が最も高い平均濃度を示した。本調査におけるEDCの推定一日摂取量 (EDI) およびリスク比 (RQ) は、国際規格の一日許容量よりも高く、特に BPA、PFOS、PFOA が RQ>1 であったことは、人へのリスクが高いことを示している。EDCへの曝露は低濃度であっても健康影響を生じる可能性があることから、これら水道水中のEDCの存在は、EDCへの曝露と健康影響についてヒト集団のリスクを評価する必要性を示唆している。</p> <p>第4章では、クランバレーの住宅から採取した室内粉塵に含まれるEDCsへの曝露に起因する健康リスクについて評価した。このため、室内空気を代表する合計57の室内粉塵試料を収集した。マレーシアでは工業化と都市化の進展により、大気汚染が進んでいるが、屋内空気汚染は、曝露が限られた狭い場所で発生するため、屋外空気汚染よりも深刻である可能性がある。室内粉塵試料のメタノール抽出液を、LC-MS/MSを用いて分析し、室内粉塵試料から第3章と同じ18種類のEDCsを同定した。分析方法は、適切な回収率と検出/定量限界 (LOD/Q) を確保するために、Quality Control (QC) 試料を用いて検証した。PFOA、PFOS、BuP、MeP、EtP、PrP は室内粉塵試料の50~100%で検出され、これらの化合物が室内粉塵によく含まれることが示された。その他のEDCとしては、BPB、BPF、BPAF、BPA、BPS、PFHxA、PFNA、PFDA が低い検出率 (10~49%) で検出された。採取した室内粉塵試料では、MeP が最も多く、濃度分布の54%を占め、次いで BuP、PFOA となっていた。Putrajaya、Kuala</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	Didi Erwandi Bin Mohamad Haron
------	--------	----	--------------------------------

Lumpur、Petaling などの都市部では、PFAS とパラベン濃度が高かった。EDC の分布特性には地域差がある可能性があるが、これを確認するためには、さらに調査地点数を増やし、より高感度な分析方法を用いての、さらなる研究が必要である。乳幼児、幼児、子供、10代、成人の室内粉塵摂取による EDC の EDI は、乳幼児が子供や成人より有意に高い ($p < 0.01$) ことが示された。特定の EDC の EDI が一部の規制値よりはるかに低いとしても、室内粉塵中に存在する EDC への曝露による健康への悪影響は、特に乳幼児にとって無視できないと考えられる。

第 5 章では、食品包装材や保存料として一般的に使用されている PFAS、ビスフェノール類、パラベン類などの EDC の食品中濃度および食事による曝露量を推定している。また、本章では、年齢層と性別に基づき、癌との関連が指摘されている残留 EDC のヒト健康リスクについて評価した。マレーシアでは、食品中 EDC の既存データが少ないため、LC-MS/MS を用いて、9 つの異なる食品カテゴリーから 18 種類の EDC を分析した。ビスフェノール類の検出率が最も多く、次いで PFAS、パラベン類の順となった。缶詰食品、乳製品、缶飲料、果物、野菜中のビスフェノール類の総量は 1.16~183.21 ng/g であった。PFAS はほぼすべての食品カテゴリーで検出され、缶詰食品は最も高い濃度 (0.18~34.53 ng/g) であった。PFAS は乳製品、果物、魚、魚介類、卵にも含まれていた。パラベン類は缶詰、果物、野菜にのみ含まれ、平均濃度は 0.27~26.65 ng/g であった。EDC の EDI は、大人が子供より多く摂取していることが示された。PFOS、PFBA、PHHxA、BPA は、ハザード比 (HQ) が 1 以上であり、健康へのリスクを示したが、パラベンは $HQ < 1$ であった。今後、他の食品からの曝露や潜在的な健康影響など、さらなる調査の必要性について言及している。

第 6 章では、PFAS、ビスフェノール類、パラベン類について、水道水、室内塵、食品を経由してヒトの血中濃度となる曝露経路の特徴を説明した後、マレーシアの成人 57 人のデータから 18 種類の EDC の EDI を算定した。これら媒体中の濃度を、各 EDC の 1 日および 1 週間の摂取量を計算するために使用した。この研究に参加した個人の特徴は、アンケートの結果に基づいて把握した。PFAS は血清中に多く存在し、血清中の PFAS 総濃度のうち、PFOS が 66%、PFOA が 12% の割合で分布していることがわかった。一方、ビスフェノール類とパラベン類は、血清中の濃度が測定できないため、無視できるレベルであった。さらに男性は女性よりも PFAS 汚染にさらされていることが判明した。BMI や年齢などの他の変数には統計的な相関はなかった。飲料水中の PFAS 汚染物質の推定週間摂取量 (EWI) は、乳児、子供、青年、成人の 4 つの年齢層で 4.85 ng/kg bw/日~15.14 ng/kg bw/日の範囲であり、PFOA と PFBA が最も頻繁に検出される PFAS 汚染物質であった。室内塵からの PFAS 汚染物質の週当たり摂取量は、飲料水や食物摂取による摂取量よりもはるかに低かった。また、摂取量に基づく PFOS、PFNA、PFHxS、PFDA のモデルによる推定血清中濃度は、観察された血清中濃度とは一致しなかった。しかし、本研究におけるいくつかの PFAS の推定週間摂取量は、健康に関するガイダンス値よりも高く、ヒトの健康に対する高いリスクを示していた。

第 7 章は結論であり、研究の総括を行うとともに、今後の課題について言及した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文はマレーシアにおける内分泌かく乱化学物質 (EDCs) の環境中動態と人への曝露量の特徴、およびその健康リスクについて検討したものである。本論文の学術的意義は、以下の通りである。

1) マレーシアのクランバレー地域の水道水試料について、9種類のパーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS)、5種類のビスフェノール類、4種類のパラベン類などの EDC を調査した。その結果、水道水サンプルでは、18種類の EDC のうち 15種類が検出された。全 61 地点の全 EDC 濃度は 0.28~5516.57 ng/L の範囲であり、本調査におけるすべての EDCs の推定一日摂取量は、マレーシア飲料水質基準および他の国際基準の許容範囲内であることを示した。

2) クランバレーの住宅から合計 57 の室内空气中粉塵サンプルを収集し測定した結果、18種類の EDC が同定された。この中には、9種類の PFAS、5種類のビスフェノール類、4種類のパラベン類が含まれていた。乳幼児、幼児、子供、10代、成人の室内粉塵摂取による EDCs の推定一日摂取量を求めた結果、乳幼児が子供や成人より有意に高く、粉塵中に存在する EDCs への曝露による健康への悪影響は特に乳幼児にとって無視できないものであることを示した。

3) マレーシアにおいて、9つの異なる食品カテゴリーから 18種類の EDCs を分析した。その結果、EDCs の食事による推定一日摂取量は、大人が子供より多く摂取していること、また、PFAS、ビスフェノール A、メチルパラベン、エチルパラベンは、いずれもハザード比 (HQ) が 1 未満であり、摂取しても安全であることなどを示した。

4) PFAS、ビスフェノール類、パラベン類の 57 人のマレーシア人成人の血清中濃度を測定し、水道水、室内粉塵、食品を経由する各摂取量との関係を解析した。その結果、血清中には PFAS が優位に検出され、ビスフェノール類とパラベン類の血清中濃度は無視できる程度であった。また、男性は女性よりも PFAS 汚染にさらされること、BMI や年齢などとの統計的相関は見られないこと、PFAS の推定一日摂取量は乳児、小児、思春期、成人の 4 つの年齢層で 0.89 ng/kg bw/day から 15.83 ng/kg bw/day であり、食品中 PFAS の推定一日摂取量は年齢とともに増加すること、1 日の PFAS 摂取量は、健康に基づく指針値より低いことなどを示した。

以上のように、本論文はマレーシアにおける EDCs の各曝露経路と曝露量における特徴を解析したものであり、マレーシアにおいて EDCs に起因する健康リスクを把握し、その管理手法を確立するために大きく貢献するものであって、学術上、實際上寄与するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 4 年 6 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。