

氏名	原 田 浩 二
学位(専攻分野)	博士(社会健康医学)
学位記番号	社医博第18号
学位授与の日付	平成19年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科社会健康医学系専攻
学位論文題目	Sex related difference, temporal trend and geographical difference in levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum, and renal clearance of those chemicals in human (有機フッ素化合物ペルフルオロオクタンスルホン酸・ペルフルオロオクタン酸のヒト血中濃度の性差、経年的傾向、地域差およびヒト腎クリアランス)
論文調査委員	(主査) 教授 小川 修 教授 川村 孝 教授 乾 賢一

### 論 文 内 容 の 要 旨

有機フッ素化合物ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) は撥水剤、フッ素樹脂製造補助剤として用いられてきた化学物質である。これらの物質は難分解性、生物蓄積性から地球規模での環境汚染が懸念されており、リスク評価の必要性が高い。しかしながら、①ヒト血液中濃度について情報が不足しており、他国との比較、また経年的傾向の調査がなされていなかった。②毒性試験においては体内半減期が実験動物種間で大きく異なり、ヒトにおいて半減期は長いと推定されていたがその機序は明らかでなかった。本研究はこれらの①②の点について検討を行った。

これらの化学物質の蓄積に対する時間、地域、性別の影響を調査するために、2003年から2004年に国内10地域における健常人200名から採取された血清を、また京都において1983年から99年に採取された凍結保存血清100名分を液体クロマトグラフィ・質量分析計により分析した。また1日尿中排出量とその性別、年齢の影響を調査するため、京都における健常人20名の血清および24時間蓄尿試料を分析した。

血清中PFOS・PFOA濃度〔幾何平均(幾何標準偏差)〕(ng/mL)は、2003年から2004年ではPFOSについて、福井県の女性7.6(1.6)から京都府の男性27.8(1.6)まで、PFOAについても、福井県の女性の2.3(1.5)から大阪府の男性の14.5(1.3)までの範囲を示した。また、血清中PFOS濃度は男性で1.5倍有意に高かった。凍結保存血清試料から、京都において男性、女性のPFOA濃度が1983年から1999年の間でそれぞれ4.4、4.3倍に増加していた。PFOS・PFOAの腎クリアランスは糸球体濾過量の $0.57 \times 10^{-5}$ 、 $1.2 \times 10^{-5}$ であった。性別、年齢の影響は見られなかった。

国内10地域におけるヒト血清中PFOS濃度は米国人での報告値より低かったが、近畿3地域におけるPFOA濃度は米国人より高かった。環境水中、飲料水中、大気粉塵中PFOA濃度が近畿地方で高いこととの関連が考えられた。また京都での凍結保存血清よりPFOA曝露の増加傾向が示唆され、地球規模での曝露源の解明、管理の必要性を示した。血清中PFOS・PFOA濃度の性差はラットにおいて腎クリアランスの性差によると報告されていたが、ヒトにおいては明確な差は見られなかった。ヒトにおいてPFOS・PFOAの腎クリアランスは小さく、これまでの動物実験と比べて体内分布、半減期が異なることが判明し、このことがヒト体内半減期を長くしている要因と考えられた。毒性試験における名目投与量による用量反応関係からの外挿には注意が必要であると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) は撥水剤、フッ素樹脂製造補助剤などに用いられてきた人工フッ素化合物である。これらの物質は難分解性、生物蓄積性から地球規模での環境汚染が懸念されている。しかしながら、ヒト血液中濃度についての情報不足、体内半減期の種差が認められており、リスク評価の上で検討が必要であった。

2003年から2004年に国内10地域における健常人200名の血清を分析した。血清中PFOS濃度は男性で1.5倍有意に高かった。PFOS濃度は米国人での報告値より低かったが、近畿地方におけるPFOA濃度は米国人より高かった。凍結保存血清試料の分析から、京都において男性、女性のPFOA濃度が1983年から1999年の間でそれぞれ4.4、4.3倍に増加していた。PFOA曝露の経年的増加傾向が示唆され、地球規模での曝露源の解明、管理の必要性を示した。また京都における健常人20名の血清および24時間蓄尿試料を分析した。PFOS・PFOAの腎クリアランスはげっ歯類のおよそ1000分の1と、ヒトにおいてきわめて低く、毒性試験における名目投与量による用量反応関係からの外挿には注意が必要であると考えられた。

以上の研究は日本におけるPFOA・PFOSの曝露水準および尿中排出の種差の解明に貢献し、それらのリスク評価に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。