

化学物質のバイオモニタリング アジアの子ども研究と韓国バイオバンク

Biomonitoring of environmental chemicals: Asian children study and
biobank in South Korea

イ・イネ
Inae Lee

国立ソウル大学（大韓民国）
Seoul National University, South Korea

内分泌かく乱化学物質

Endocrine disrupting chemicals (EDCs)

- ホルモン作用を阻害する外来化学物質やその混合物 (Zoeller et al., 2012)

An exogenous chemical, or mixture of chemicals, that interferes with any aspect of hormone action (Zoeller et al., 2012)

EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals

A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller

- 肥満、糖尿病、心疾患

Obesity, Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Diseases

- 女性のリプロダクティブ・ヘルス

Female Reproductive Health

- 男性のリプロダクティブ・ヘルス

Male Reproductive Health

- 女性のホルモン感受性がん

Hormone-Sensitive Cancers in Females

- 前立腺の機能障害

Prostate Gland Disruption

- 甲状腺の機能障害

Thyroid Disruption

- 神経発達 神経内分泌への影響

Neurodevelopmental and Neuroendocrine Effects

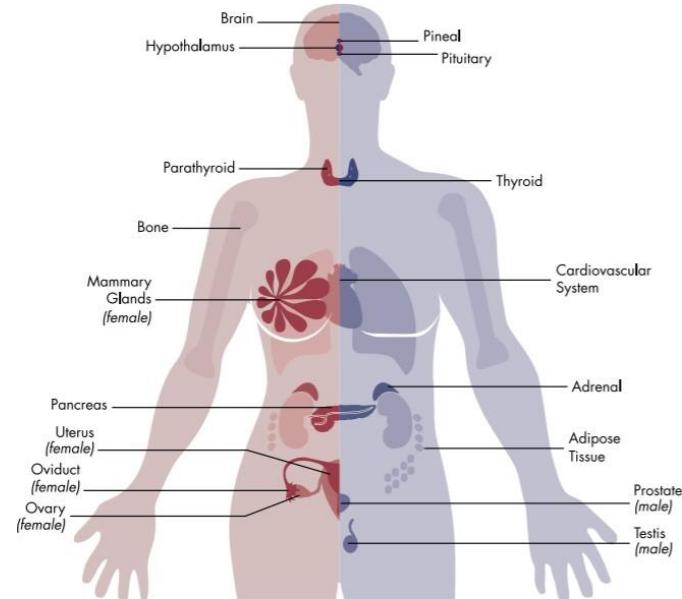
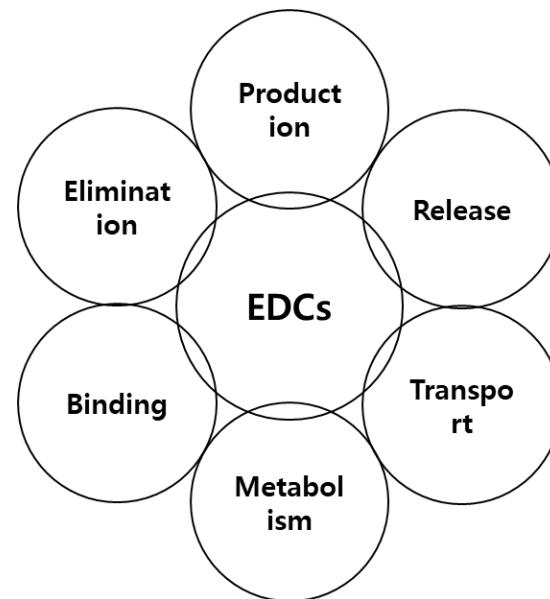
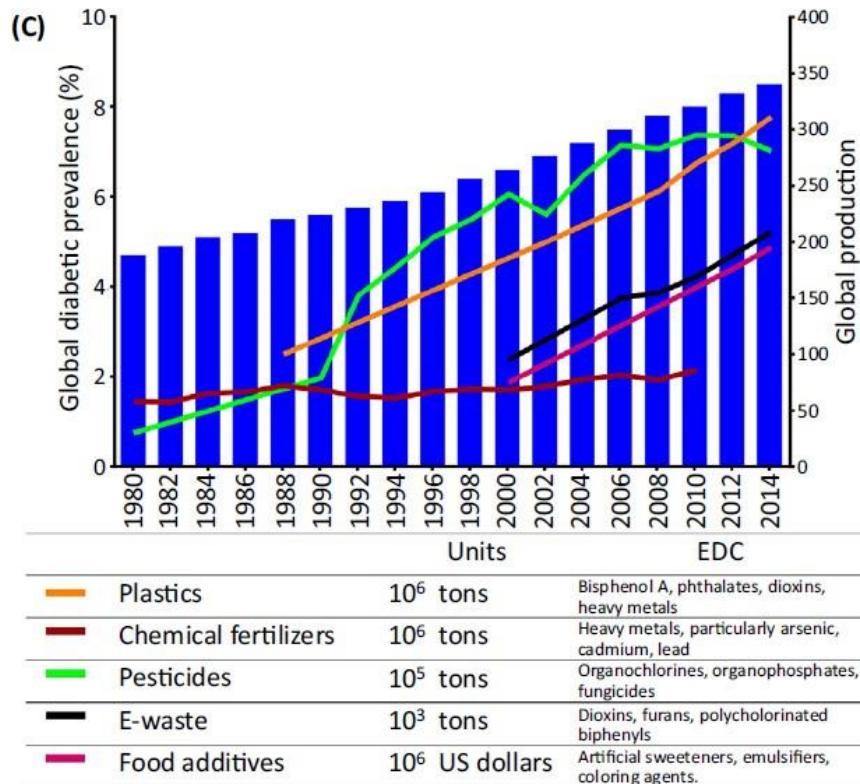


Figure 1. Diagram of many of the body's endocrine glands in females (left) and males (right).

Gore et al., 2015

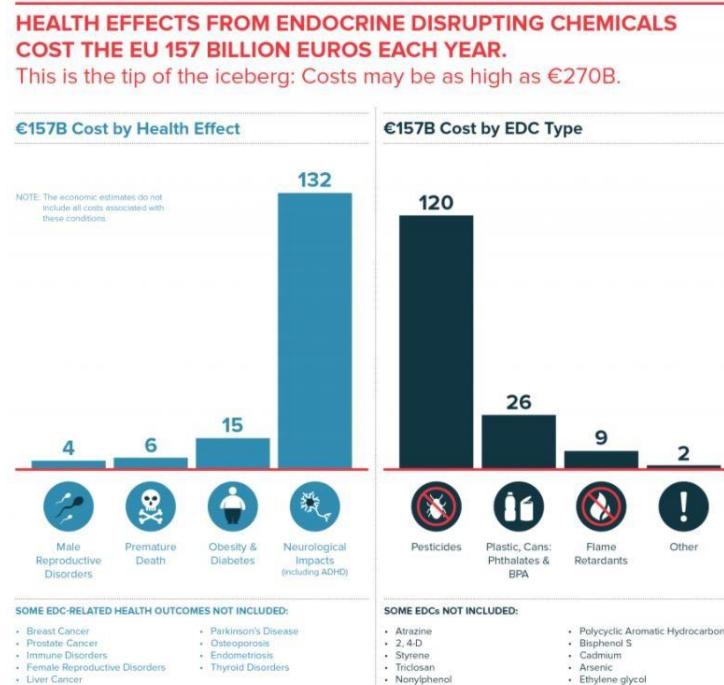
内分泌かく乱化学物質と疾患 EDCs and disease



Velmurugan et al., 2017

内分泌かく乱化学物質ばく露による経済損失

Burden and disease costs of exposure to EDCs



Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

"THE TIP OF THE ICEBERG"

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

See Trasande et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
<http://press.endocrine.org/edc>

多様なばく露経路と特徴

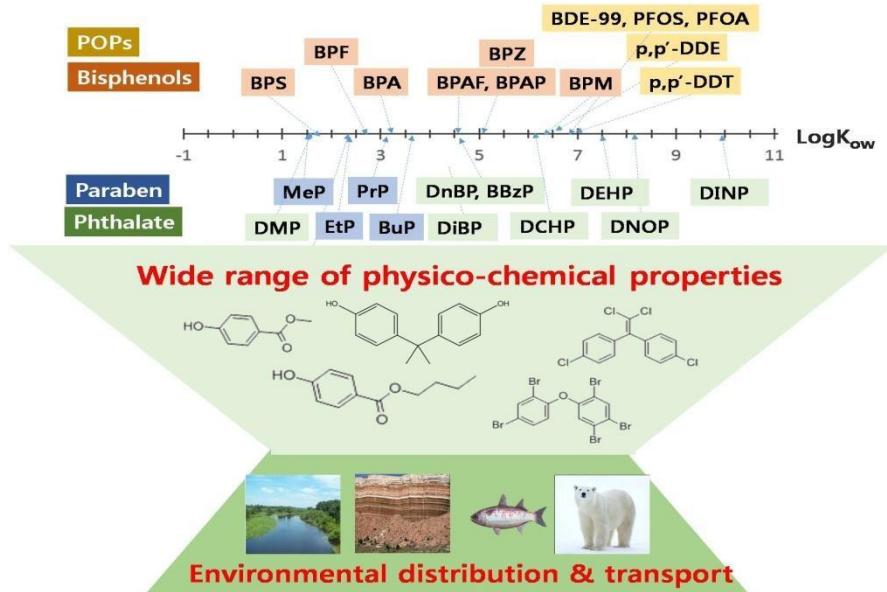
Various exposure sources and characteristics

- 物理化学的特性
Physico-chemical properties

- 分子量 (MW)、オクタノール/水分配係数 (log Kow)、残留性など
Molecular weight (MW), log Kow, persistency, etc.
- 非残留性化学物質：フタル酸、パラベン、ビスフェノールなど
Non-persistent chemicals: phthalates, parabens, bisphenols, etc.
- 残留性化学物質：OCP、PCB、PFAS、PBDEなど
Persistent chemicals: OCPs, PCBs, PFASs, PBDEs, etc.

- 曝露源
Exposure sources

- 食品
Foods
- パーソナルケア製品 (PCP)
Personal care products (PCPs)
- 子どもの玩具
Children's toys
- 台所用品
Kitchen utensils
- 家電、家庭用機器、家具
Home appliances/devices/furniture



バイオモニタリング

Biomonitoring

- ・ バイオモニタリング

Biomonitoring

- ・ ヒト標本内の化学物質、その代謝物、反応生成物を測定して、人体の化学物質曝露やその影響を評価する方法

Method for assessing human exposure to chemicals or their effects by measuring these chemicals, their metabolites or reaction products in human specimens

- ・ バイオモニタリングでは血液・尿・唾液・母乳などの体液に含まれるバイオマーカーを測定

Biomonitoring involves measurements of biomarkers in bodily fluids, such as blood, urine, saliva, breast milk, etc.

アジアの子ども研究：サウジアラビア、インドネシア

、
タイの子ども達

**Asian children study: children from Saudi Arabia,
Indonesia, and Thailand**

—フタル酸と代替可塑剤—

-Phthalates and alternative plasticizers-

フタル酸エステル類のばく 露

Phthalate exposure

- 低分子量（LMW）フタル酸

Low molecular weight (LMW) phthalate

- 化学物質：DEP、DMP、DBPなど

Chemicals: DEP, DMP, DBP, etc.

- 用途：接着剤、ワックス インク、化粧品、殺虫剤 薬剤、食品包装材などの溶剤 Usage:
Solvents and in adhesives, waxes, inks, cosmetics, insecticides and pharmaceuticals, cosmetics, food packaging, etc.

- 高分子量（HMW）フタル酸

High molecular weight (HMW) phthalate

- 化学物質：DEHP、DiNP、DiDPなど

Chemicals: DEHP, DiNP, DiDP, etc.

- 用途：建材、衣類 服飾品、ポリ塩化ビニル（PVC） 製品、玩具、食品包装材などUsage:
Construction material, clothing and furnishings, polyvinyl chloride (PVC) applications, toys, food packaging, etc.

時系列の傾向 Temporal trend

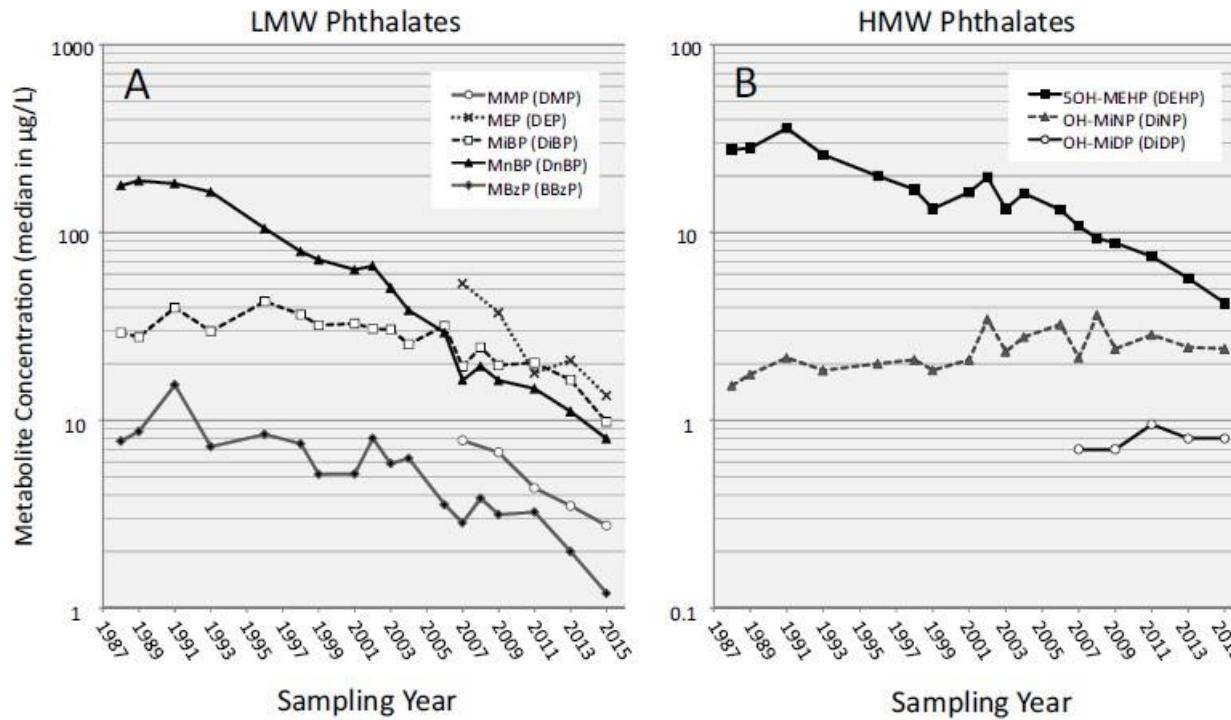


Fig. 1. Concentrations of key LMW and HMW phthalate metabolites (median, in $\mu\text{g/L}$) in the German ESB over the years 1988–2015.

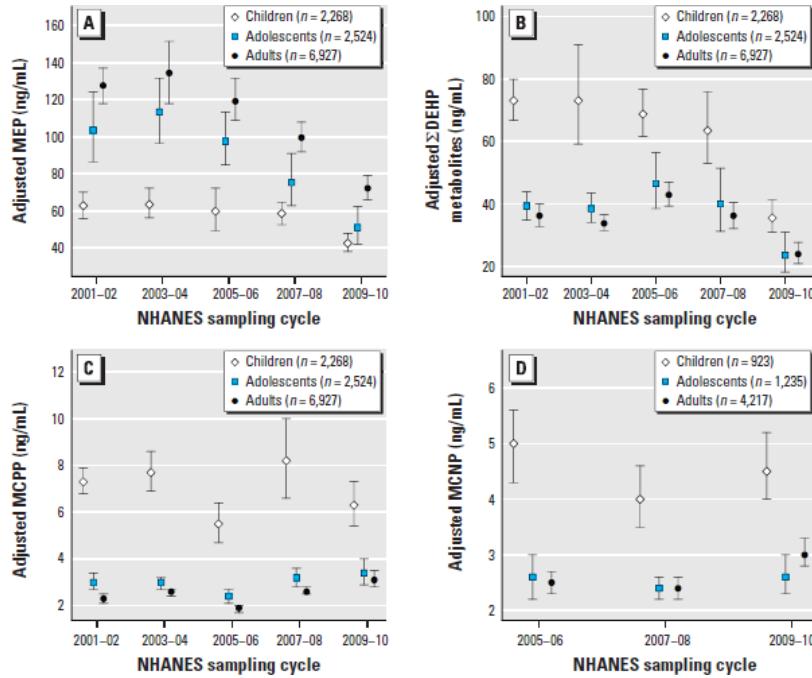
Koch et al., 2017

子どもの特徴 Children

- 曝露

Exposure

子どもと大人の比較 Children vs Adults



- 異なる行動と生理機能

Different behaviors and physiology

- 遊びの傾向とものを口に入る特異行動

Playing habits and distinct mouthing behavior

- 体重に比例して摂取量が増大

Higher ingestion related to body weight

研究論文検索

Pubmed search

- サウジアラビア・タイ・インドネシアの子どもの尿中フタル酸代謝物濃度・代替可塑剤代謝物濃度に関する情報は限られている
Limited information on urinary levels of phthalate and alternative plasticizer metabolites in children from Saudi Arabia, Thailand, and Indonesia
- Pubmedでの検索結果（2020年11月8日）

検索語 Search term	論文数 Number of papers
phthalate AND (urine OR urinary) AND Saudi Arabia	21
phthalate AND (urine OR urinary) AND Saudi Arabia AND children	11
phthalate AND (urine OR urinary) AND Thailand	3
phthalate AND (urine OR urinary) AND Thailand AND children	3
phthalate AND (urine OR urinary) AND Indonesia	0

研究目的

Research aims

- フタル酸代謝物と代替可塑剤代謝物の濃度をサウジアラビア・タイ・インドネシアの子どもと他の国々の子どもで比較する
To compare levels of phthalate and alternative plasticizer metabolites in children from Saudi Arabia, Thailand, and Indonesia with other countries
- フタル酸曝露のリスクを推定する
To estimate risks of exposure to phthalates

アジアの子ども研究 Asian children study

Science of the Total Environment 654 (2019) 1350–1357



Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv



Urinary phthalate metabolites among children in Saudi Arabia: Occurrences, risks, and their association with oxidative stress markers



Inae Lee^a, Raid Alakeel^b, Sungmin Kim^c, Yazeed A. Al-Sheikh^b, Hazem Al-Mandeel^d, Abdullah A. Alyousef^b, Younglim Kho^{c,*}, Kyungho Choi^{a,**}

^a School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

^b Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences, King Saud University

^c Department of Health, Environment and Safety, Eulji University, Republic of Korea

^d Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, King Khalid University Hospital, King Saud University

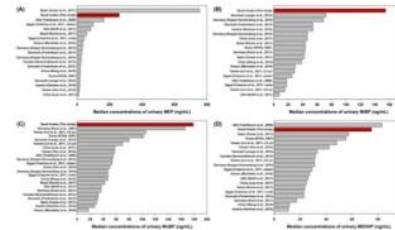
HIGHLIGHTS

- Eighteen phthalate metabolites were analyzed in urine samples from Saudi Arabian children.
- MiBP and MnBP were detected at higher levels than those reported in other countries.
- Approximately 34% of the children showed potential risks ($HQ > 1$) from DEHP exposure.
- Certain phthalate metabolites were associated with oxidative stress markers.

GRAPHICAL ABSTRACT



High urinary concentrations of phthalate metabolites



方法

Materials & Methods

- 調査対象集団
Study population
 - 2017年に5～8歳の子ども（108人）をサウジアラビアで募集。
Children aged between five and eight years ($n = 108$) were recruited from Saudi Arabia in 2017.
 - 2018年に5～11歳の子どもをタイ（104人）とインドネシア（89人）で募集。
Children aged five between eleven years were recruited from Thailand ($n=104$) and Indonesia ($n=89$) in 2018.
- 尿のサンプリングと質問票
Urine sampling and questionnaire
 - 1スポット尿サンプルを採取。
One spot urine samples were collected.
 - 調査対象児の親が、子どもの社会人口学的属性、食品消費、パーソナルケア製品（PCP）の使用に関する質問票に回答。
Parents of the participating children answered via questionnaire for socio-demographics, food consumption, and use of personal care products (PCPs) for their children.

方法

Materials & Methods

- ・ 化学分析

Chemical analysis

- ・ 尿中フタル酸代謝物をLC/MS/MSで分析

Urinary phthalate metabolites were analyzed with LC/MS/MS.

- ・ 曝露評価

Exposure assessment

- ・ 1日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{bw}}/\text{日}$) = フタル酸代謝物の尿中モル濃度 ($\mu\text{mol}/\text{L}$) × 排尿量 ($\text{L}/\text{kg}_{\text{bw}}/\text{日}$)
× 親化合物の分子量 (g/mol) ÷ FUE (尿中分画排泄率、単位なし)

Daily intake ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{bw}}\text{-day}$) = Urinary mole concentrations of phthalate metabolites ($\mu\text{mol}/\text{L}$)*Urine excretion ($\text{L}/\text{kg}_{\text{bw}}\text{-day}$)*Molecular weight of a parent compound (g/mol)/Fue (fractional urinary excretion, unitless)

- ・ リスク評価

Risk assessment

- ・ ハザード比 (HQ) = 1日摂取量 ÷ RfD

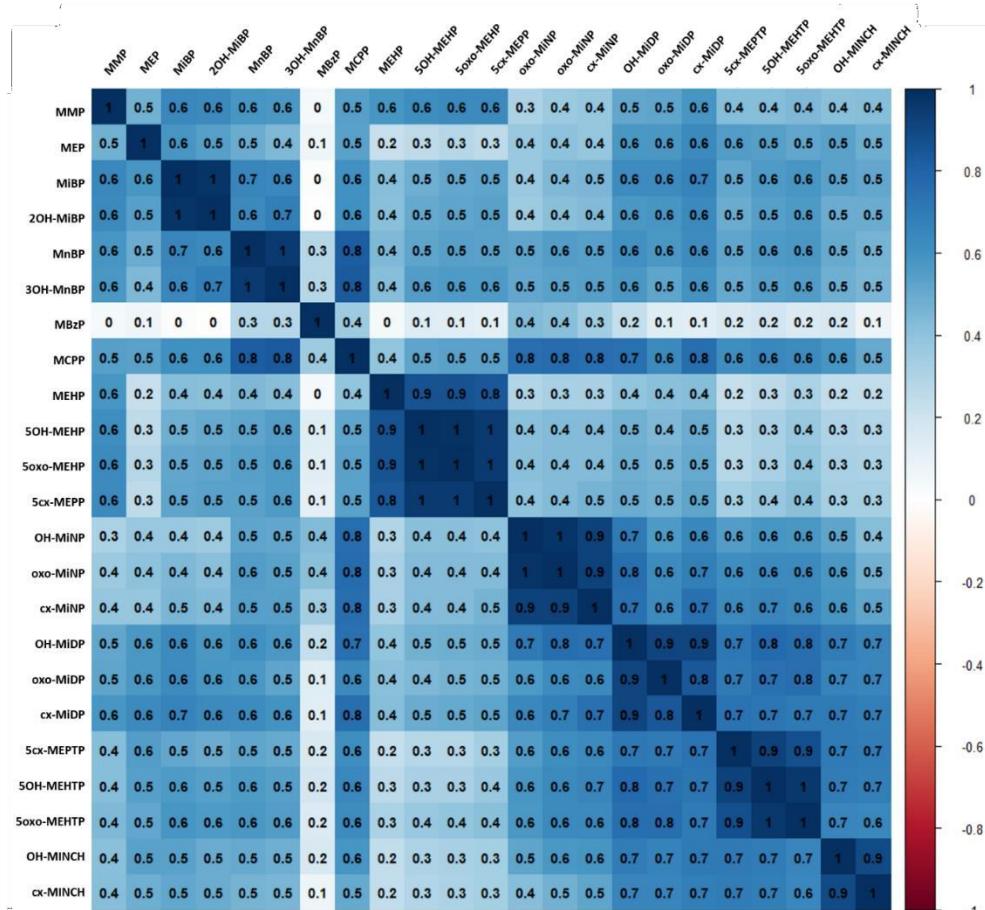
Hazard quotient (HQ) = Daily intake / RfD

- ・ ハザード指數 (HI) = HQの合計

Hazard index (HI) = ΣHQ

相関関係

Correlation

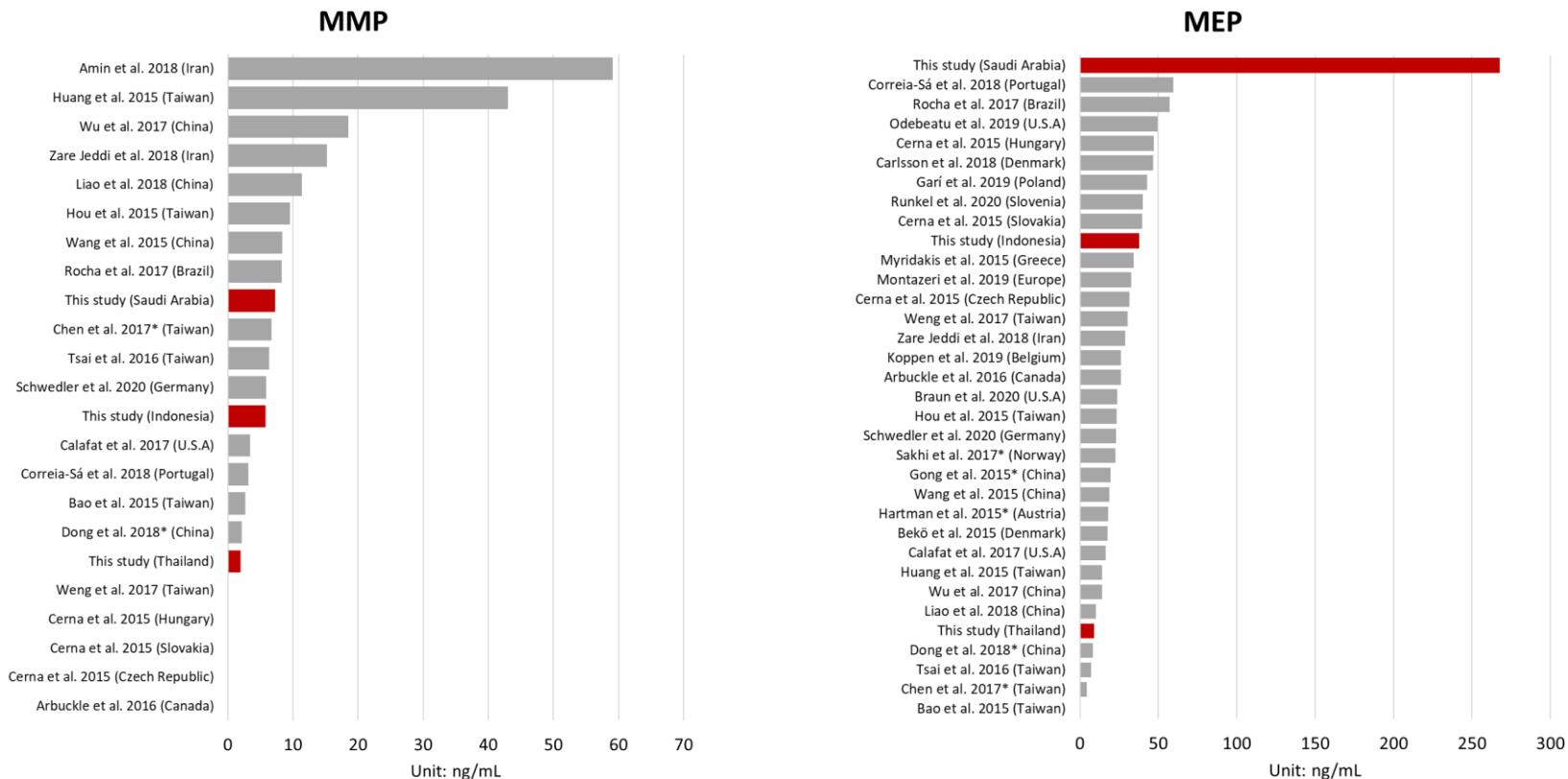


- 中程度～高い相関関係
Moderate to high correlations

尿中フタル酸代謝物の補正前濃度間のスピアマン相関
Spearman's correlation between unadjusted levels of urinary phthalate metabolites

子どものフタル酸エステル代謝物の国別比較

Comparison of phthalate metabolites in children populations

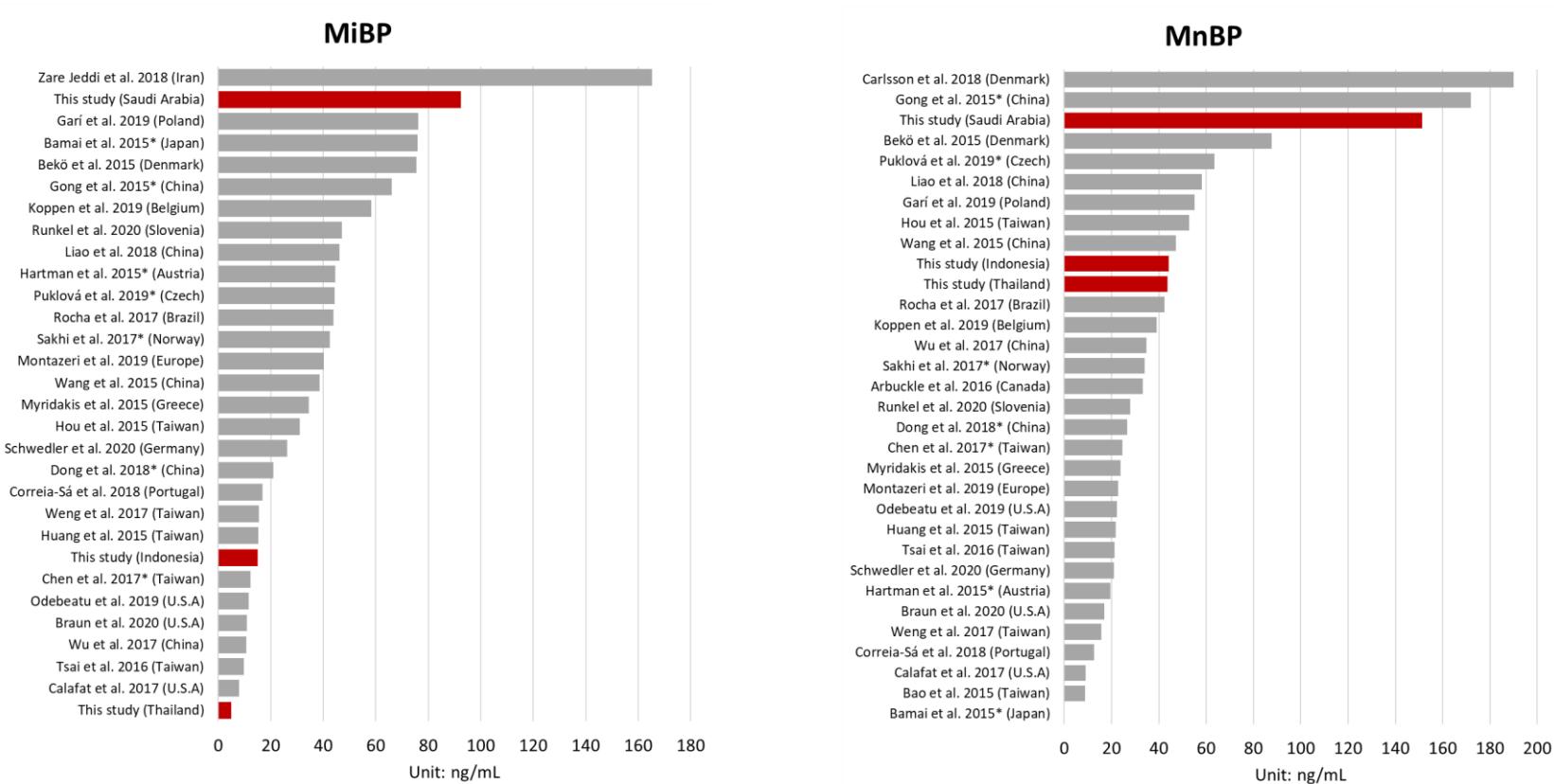


フタル酸代謝物の補正前濃度の中央値／幾何平均。赤い棒グラフが今回の調査で測定した尿中濃度。灰色の棒グラフは調査対象国以外の国の子どもの尿中濃度。

Median or geometric mean of unadjusted concentrations of phthalate metabolites. Red bars indicate urinary levels measured in this study. Gray bars indicate urinary levels in children from other countries.

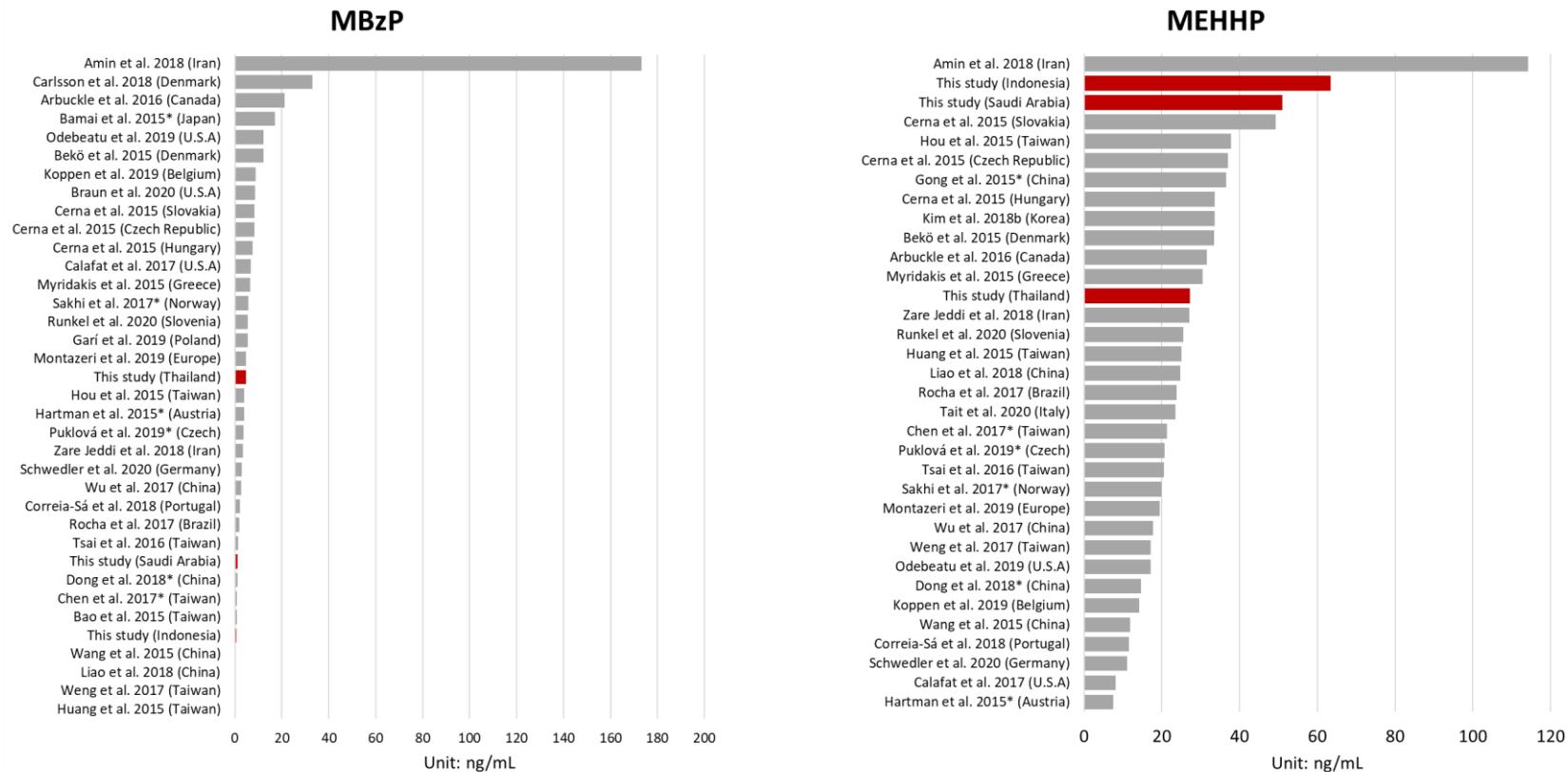
子どものフタル酸エステル代謝物の国別比較

Comparison of phthalate metabolites in children populations



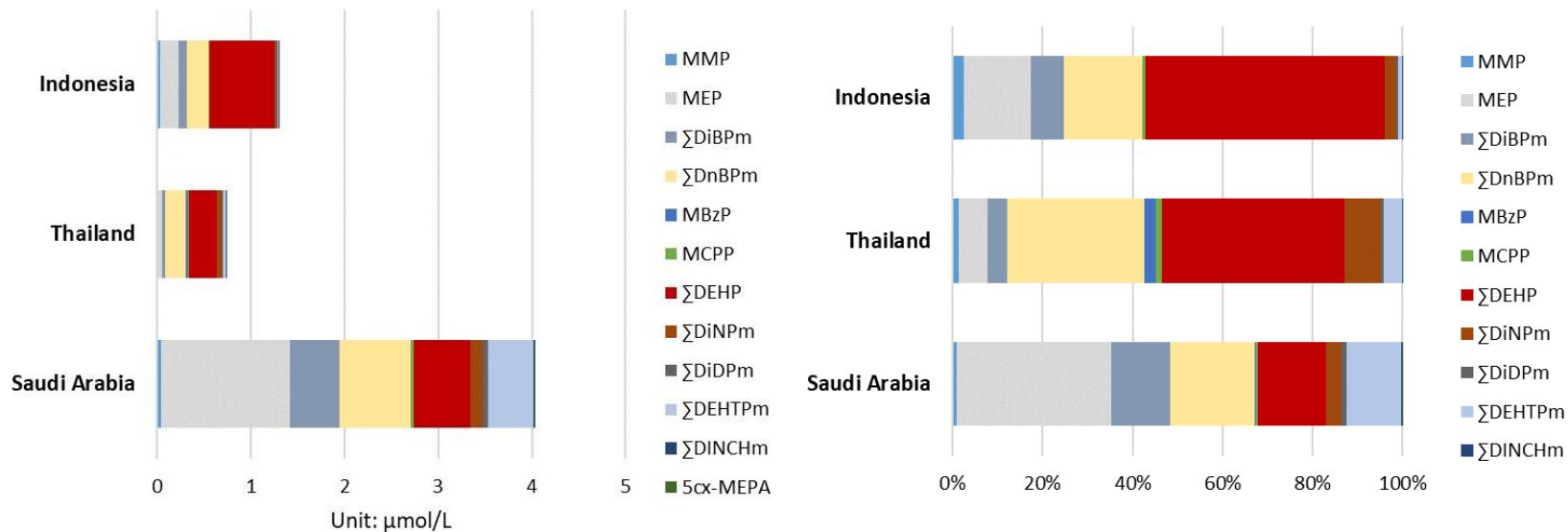
子どものフタル酸エステル代謝物の国別比較

Comparison of phthalate metabolites in children populations

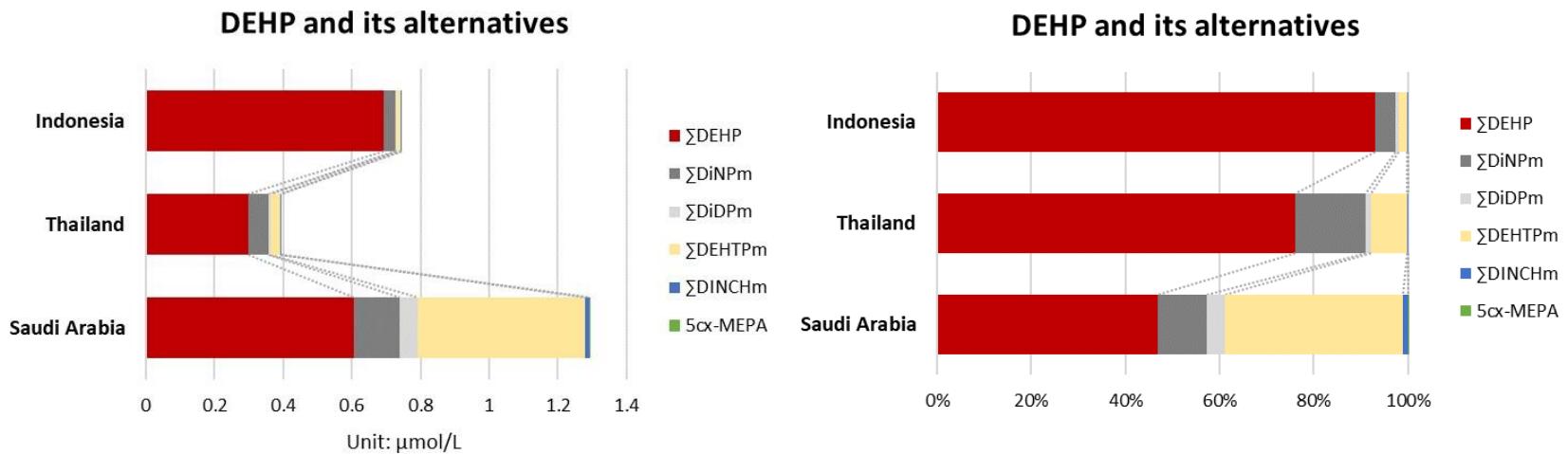


フタル酸エステル代謝物類の構成

Composition of phthalate metabolites



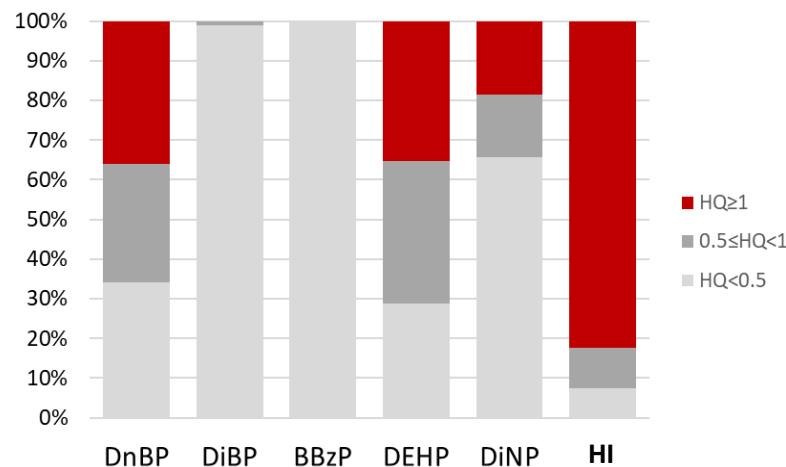
DEHP（フタル酸ジエチルヘキシル）とその代替物 DEHP and its alternatives



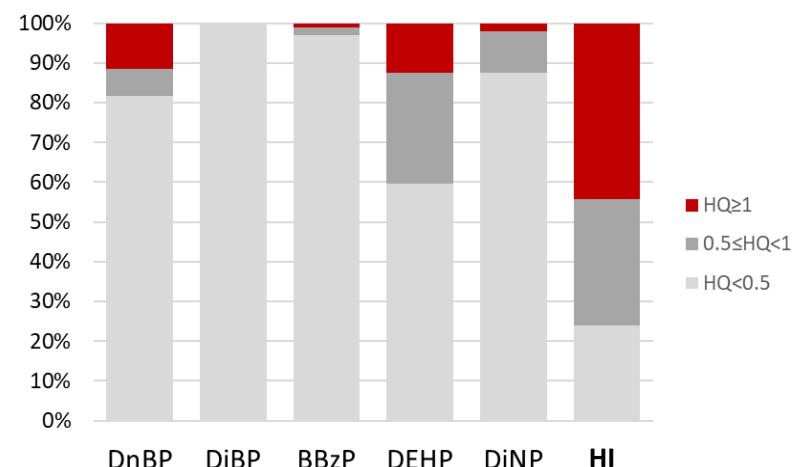
リスク評価

Risk assessment: RfD_{AA}

Saudi Arabia

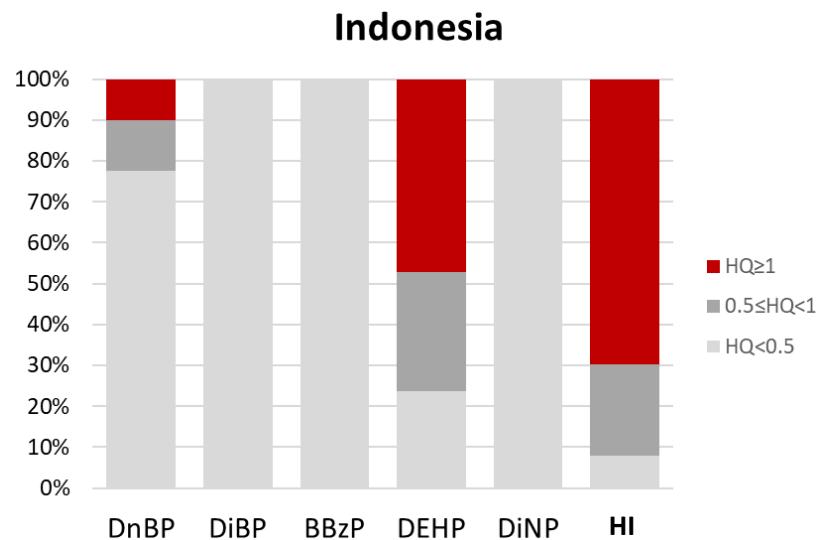


Thailand



リスク評価

Risk assessment: RfD_{AA}



今回の研究から分かったこと Major findings

- 他の国々との比較
Comparison with other countries
- 3か国におけるフタル酸代謝物と代替可塑剤代謝物の異なる構成
Different composition of phthalate and alternative plasticizer metabolites in three countries
 - DEHPとその代替物
DEHP and its alternatives
- フタル酸類暴露のリスク
Risks of phthalate exposure

韓国でのバイオバンク
Biobank in South Korea

バイオバンク Biobank

- 韓国全国環境健康調査（KoNEHS）
Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS)
- 韓国全国健康栄養調査（KNHANES）
Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)
- 韓国全国体内環境汚染物質調査（KorSEP）
Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body (KorSEP)
- 母子環境健康調査（MOCEH）
Mothers and Children's Environmental Health Study (MOCEH)
- 韓国子ども環境健康調査（KoCHENS）
Korean Children Environmental Health Survey (KoCHENS)
- 小児および青年の環境曝露と健康に関する調査（KorEHS-C）
Environmental Exposure and Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C)

バイオバンク Biobank

	バイオサンプル Bio-samples					システム管理 System management
	尿 Urine	全血・血清・血漿 Whole blood, serum, or plasma	母乳 Breast milk	臍帯血 Cord blood	胎盤 Placenta	
KoNEHS	O	O	-	-	-	NIER
KNHANES	O	O	-	-	-	KNIH
KorSEP	O	O	-	-	-	NIER
MOCEH	O*	O*	O	O	O	NIER
KoCHENS	O*	O*	-	O	-	NIER
KorEHS-C	O	O	-	-	-	NIER

*: 母子

Mother-children

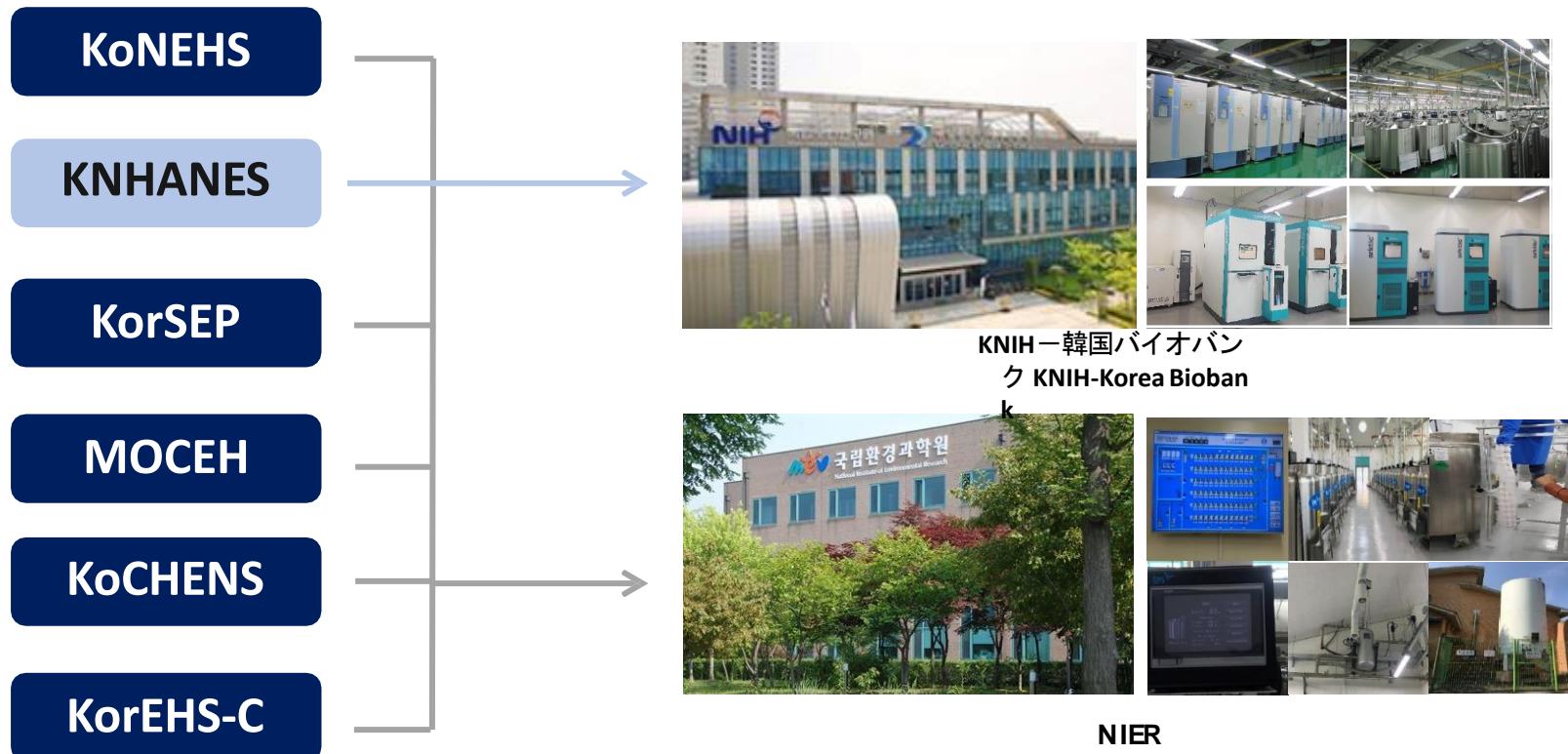
国立環境科学院 (NIER)

National Institute of Environmental Research (NIER)

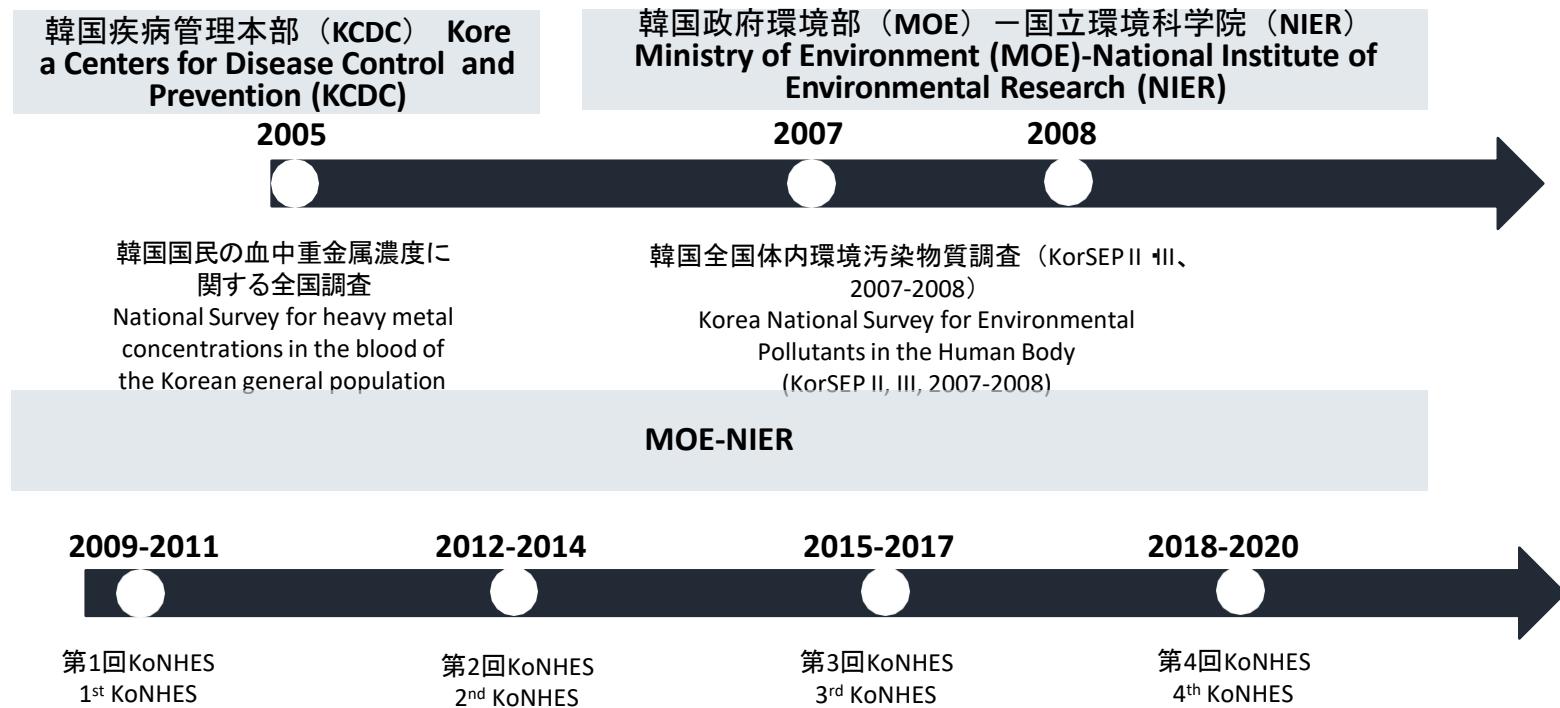
韓国国立保健研究院 (KNIH)

Korea National Institute of Health (KNIH)

バイオバンク Biobank



KoNHEs



	第1回KoNHES 1 st KoNHES	第2回KoNHES 2 nd KoNHES	第3回KoNHES 3 rd KoNHES	第4回KoNHES 4 th KoNHES
有害物質 Hazardous materials	<ul style="list-style-type: none"> • 8 - 重金属 (5) : 血中重金属 (3, Pb, Hg, Mn)、尿中重金属 (3, Hg, Cd, As) Heavy metals (HMs, 5): blood HMs (3, Pb, Hg, Mn), urinary HMs (3, Hg, Cd, As) - 多環芳香族炭化水素 (PAH) 代謝物 (2) Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolites (2) - 間接喫煙 (1) Environmental tobacco smoke (1) - 尿中フタル酸代謝物 (3) Urinary phthalate metabolites (3) - 環境フェノール類 (1) Environmental phenolics (1) - 殺虫剤 (1) Pesticide (1) - 揮発性有機化合物 (VOC) 代謝物 (5) Volatile organic compound (VOC) metabolites (5) 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 - 重金属 (3) : 血中重金属 (2, Pb, Hg)、尿中重金属 (2, Hg, Cd) HMs (3): blood HMs (2, Pb, Hg), urinary HMs (2, Hg, Cd) - PAH代謝物 (4) PAH metabolites (4) - 間接喫煙 (1) Environmental tobacco smoke (1) - 尿中フタル酸代謝物 (5) Urinary phthalate metabolites (5) - 環境フェノール類 (2) Environmental phenolics (2) - 殺虫剤 (1) Pesticide (1) - VOC代謝物 (5) VOCs metabolites (5) 	<ul style="list-style-type: none"> • 26 - 重金属 (3) : 血中重金属 (2, Pb, Hg)、尿中重金属 (2, Hg, Cd) HMs (3): blood HMs (2, Pb, Hg), urinary HMs (2, Hg, Cd) - PAH代謝物 (4) PAH metabolites (4) - 間接喫煙 (1) Environmental tobacco smoke (1) - 尿中フタル酸代謝物 (8) Urinary phthalate metabolites (8) - 環境フェノール類 (7) Environmental phenolics (7) - 殺虫剤 (1) Pesticide (1) - VOC代謝物 (2) VOCs metabolites (2) 	<ul style="list-style-type: none"> • 33 - 重金属 (3) : 血中重金属 (2, Pb, Hg)、尿中重金属 (2, Hg, Cd) HMs (3): blood HMs (2, Pb, Hg), urinary HMs (2, Hg, Cd) - PAH代謝物 (4) PAH metabolites (4) - 間接喫煙 (1) Environmental tobacco smoke (1) - 尿中フタル酸代謝物 (8) Urinary phthalate metabolites (8) - 環境フェノール類 (9) Environmental phenolics (9) - 殺虫剤 (1) Pesticide (1) - VOC代謝物 (2) VOCs metabolites (2) - ペルフルオロアルキル化合物・ポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) (5) Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) (5)
臨床マーカー — Clinical markers	0	19	16	21
母集団 Population	19年以上 ≥19 yr	19年以上 ≥19 yr	3年以上 ≥3 yr	3年以上 ≥3 yr

バイオサンプルで測定した有害化学物質

Hazardous materials measured in bio-samples

- 韓国全国健康栄養調査（KNHANES）
Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)
 - 重金属（4）
Heavy metals (4)
- 韓国全国体内環境汚染物質調査（KorSEP）
Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body (KorSEP)
 - 第3回：重金属（5）、PAH代謝物（2）、間接喫煙（1）、EDC（2）、殺虫剤（1）、VOC代謝物（2）
3rd: heavy metals (5), PAH metabolites (2), environmental tobacco smoke (1), EDCs (2), pesticide (1), VOC metabolites (2)
- 母子環境健康調査（MOCEH）
Mothers and Children's Environmental Health Study (MOCEH)
 - 重金属（4）、EDC（4）、PAH代謝物（2）など
Heavy metals (4), EDCs (4), PAH metabolites (2), etc.
- 韓国子ども環境健康調査（KoCHENS）
Korean Children Environmental Health Survey (KoCHENS)
 - 重金属（3）、環境フェノール類（7）、フタル酸代謝物（8）、間接喫煙（1）
Heavy metals (3), environmental phenolics (7), phthalate metabolites (8), environmental tobacco smoke (1)
- 小児および青年の環境曝露と健康に関する調査（KorEHS-C）
Environmental Exposure and Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C)
 - 重金属（4）、フタル酸代謝物（5）、VOC代謝物（5）など
Heavy metals (4), phthalates metabolites (5), VOC metabolites (5), etc.

バイオモニタリングの重要性

Importance of biomonitoring

環境衛生上の問題
Issues on environmental health

環境化学物質の経時変動
Temporal trends of environmental chemicals

健康への影響との関連
Associations with health effects

曝露源と曝露経路
Exposure sources and pathways

例) 感受性集団
Ex) Susceptible population

関係要因：年齢、性別
、社会経済的地位
Related factors: age, sex, socio-economic status

政策および産業の変化
Policy and industry changes

リスク評価など
Risk assessment, etc.

住環境、食生活などについての質問票
Questionnaire on residential environment, diet, etc.

ご清聴ありがとうございました
Thank you for your attention!