

衛生学の研究への誘い（6）

－有機リン系殺虫剤のバイオモニタリングの課題と研究－

（6－1）尿中排泄されるジアルキルリン酸の測定によるバイオモニタリング

私たちがバイオモニタリングの対象としている殺虫剤のひとつに、有機リン系殺虫剤があります。1930年代に開発されて殺虫効果がみとめられ、1940年代以降、たくさんの種類の薬剤が開発されました。不幸にも多くの中毒が発生した歴史もあり、健康への懸念から現在、世界的に規制が厳しくなっていますが、一方ではその有用性から、より低毒性の薬剤にシフトしつつ今でもひろく使われています。私たちの尿を分析すると、尿中代謝物である「ジアルキルリン酸」は誰にもふつうに検出され、子どもを対象に測定した結果は（5－3）の図5に示したとおりです。

有機リン系殺虫剤の代表例として、ダイアジノンの化学構造を図6に示しま

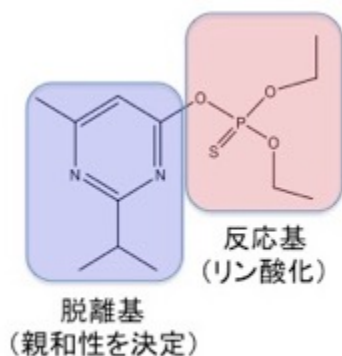


図6. 有機リン系殺虫剤の化学構造

す。有機リン系殺虫剤は、図で右側のリン

(P)を含む反応基と、左側の脱離基が組み

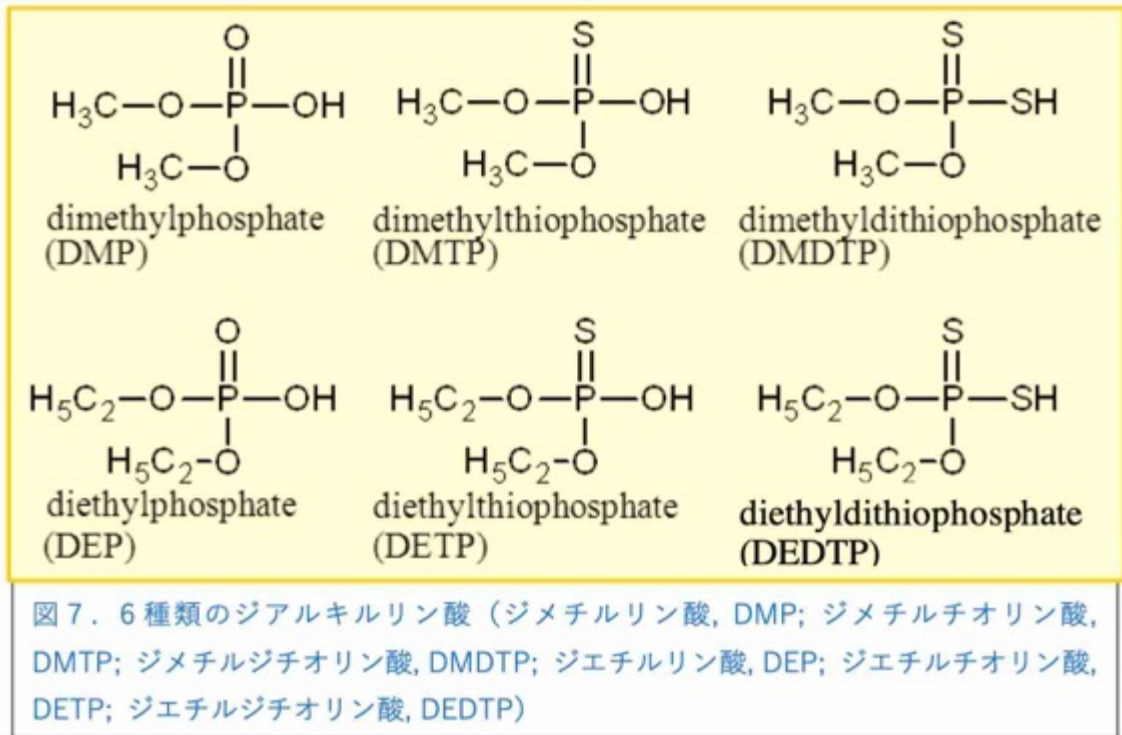
あわさった構造をしています。昆虫やヒト

の神経には、神経伝達物質（バトンリレー

におけるバトンのように神経の信号を伝

える物質)の一種、アセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼという酵素があります。有機リン系殺虫剤は、アセチルコリンエステラーゼのはたらきを妨害し、神経にアセチルコリンをあふれさせることによって神経を異常に強く興奮させ、殺虫作用が生じます。右側の反応基が酵素に結合し、その結合のしやすさは左側の脱離基が決めます。哺乳類への作用は昆虫への作用に比べて弱いのですが、アセチルコリンはヒトでも大切な神経伝達物質なので、ヒトの健康に影響が生じないようにすることは、衛生学の大きなテーマです。

有機リン系殺虫剤は身体の中で代謝されて、左右の構造を結ぶエステル結合(紫色と薄赤色の構造をむすぶ酸素を介した化学結合)が切れ、脱離基、反応基の両方に由来する物質が尿中に排出されます。反応基由来物質は、大きく6種類のジアルキルリン酸(DMP、DMTP、DMDTP、DEP、DETP、DEDTP:図7)です。脱離基由来物質は、個々の有機リン系殺虫剤ごとにすべてその構造が異なります。したがって、毒性の強さが異なる個々の殺虫剤を分けてバイオ



モニタリングを行
うには、脱離基由来
物質の測定が必要
です。しかし、測定
のためには、対象物
質ごとに純度約
100%の試薬（標準
物質）が必要で、こ
れの手と分析
条件の検討に

	DMP	DMTP	DMDTP		DEP	DETP	DEDTP
Pesticide				Pesticide			
Dichlorvos (DDVP)	*			Chlorthoxyphos	*	*	
Diclotophos	*			Chlorpyrifos	*	*	
Dimethylvinfos	*			Coumaphos	*	*	
Mevinphos	*			Diazinon	*	*	
Naled	*			Ethylparathion	*	*	
Tetrachlorovinphos	*			Isoxathion	*	*	
Trichlorfon	*			Parathion	*	*	
Chlorpyrifos methyl	*	*		Pyridafenthion	*	*	
Fenitrothion	*	*		Sulfotepp	*	*	
Fenthion	*	*		Ethion	*	*	*
Isazaphos methyl	*	*		Disulfoton	*	*	*
Mesulfenfos	*	*		Phorate	*	*	*
Methylparathion	*	*		Phosalone	*	*	*
Oxydemeton methyl	*	*		Terbufos	*	*	*
Pirimiphos methyl	*	*					
Temefos	*	*					
Azinphosmethyl	*	*	*				
Dimethoate	*	*	*				
Marathion	*	*	*				
Methidathion	*	*	*				
Phosmet	*	*	*				

※薬剤により
毒性の強さが
異なる

図 8. 有機リン系殺虫剤と尿中代謝物としてのジアルキルリン酸の対応

は、そのひとつひとつが物質ごとに独立した研究になるほど労力がかかります。

したがって、種類の多い有機リン系殺虫剤（日本では30種類以上が農薬登録されています）のバイオモニタリングを、ジアルキルリン酸により一括して行うという発想がでてきました。つまり、6種類のジアルキルリン酸、あるいはDMP、DMTP、DEP、DETPの4種類のジアルキルリン酸を測定すれば、図8に示すように多くの有機リン系殺虫剤への曝露の全体像がわかるというわけです。このような理由で、ヒトを対象とした世界中のバイオモニタリング研究の大部分で、ジアルキルリン酸が測定されています。

（6-2）ジアルキルリン酸を評価に使う場合の課題

しかし、この評価法には課題が3つあります。1つめは、有機リン系殺虫剤と一口にいても、図8に示した個々の薬剤の毒性の強さとは異なるため、尿中のジアルキルリン酸濃度の基準値をつくることができるのか、という課題です。2つめは、脱離基と反応基とに分離する化学反応は、殺虫剤が身体の中に入る前にもかなりおきていて、口からジアルキルリン酸として取りこまれたものの一部がそのまま尿の中に出てくる、したがって、尿中に検出されるジアルキルリン酸は、殺虫剤が身体の中で分解されたもの（神経系への健康リスクがある摂取分）に加えて、環境中ですでに分解されてから口に入るジアルキルリン酸（神

経系への健康リスクがない摂取分)が上乘せされている、という課題です。これも基準値をつくれるかに関わってきます。3つめは、有機リン系殺虫剤の中には、反応基が6種類のジアルキルリン酸の形をとらないものがある、それはバイオモニタリングの網から抜け落ちる、というものです。

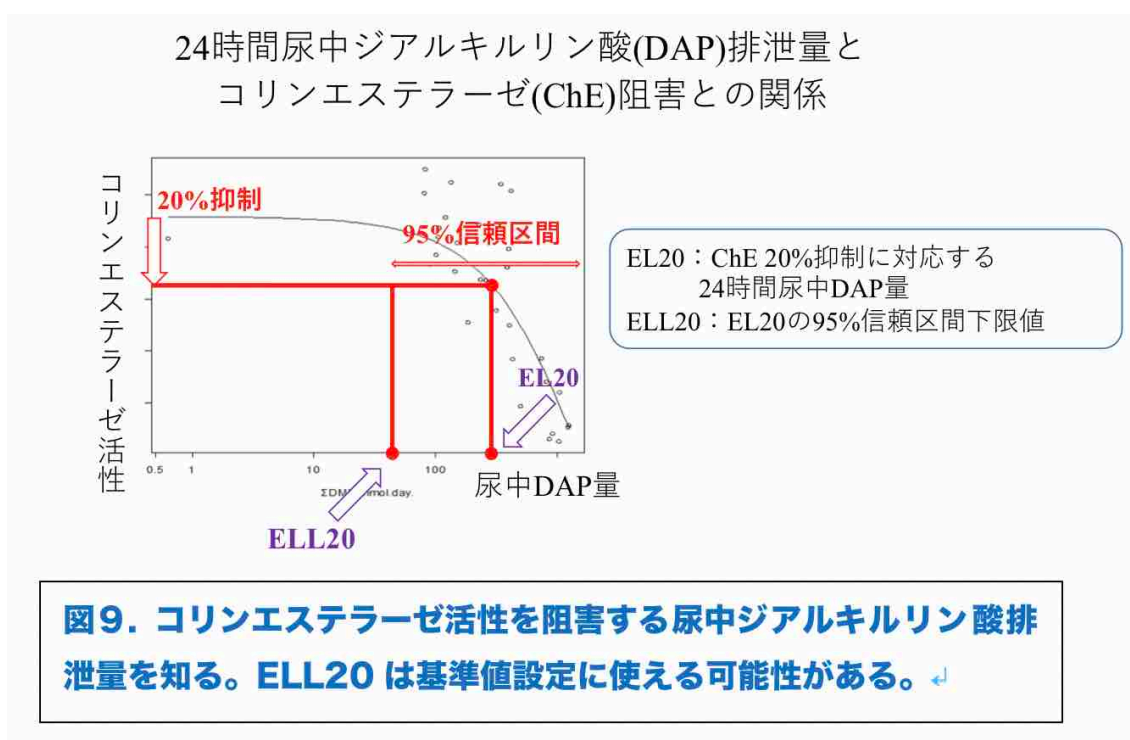
そこで私たちは、この3つの課題に取り組みました。ここでは、その内容の一部をご紹介します。

(6-3) 尿中に排泄される有機リン系殺虫剤分解物の基準値はできないか

研究というのは、設定をできるだけ単純化して課題を解決するというのが出発点でもあり、成功させるための一つのコツです。そこで、1つめの課題の前段階として、そもそも尿中のジアルキルリン酸濃度と神経影響との関係が、1つの物質についてさえもはっきりとはわかっていないことに着目しました。そして、かつてよく使われていたジクロロボスという殺虫剤を用いて、血液中のコリンエステラーゼ活性が20%阻害される時の尿中のジアルキルリン酸濃度(図9でのEL20とその安全側の推定値であるELL20)を実験で明らかにしました。ベンチマークドーズ法という考え方(説明は[こちら](#))を応用して検討した結果、ジクロロボスのEL20、ELL20を決めることができ(論文は[こちら](#))、この研究方法が有効であることがわかりました。ジクロロボスを中心的に使う場面ではジ

アルキルリン酸（この場合は DMP）の尿中基準値を設定できる根拠を得たこと
になります。

現在、1つめ、2つめの課題の解決に向けて、毒性の強さが異なる薬剤の場合
はどうか、また、複数の薬剤を同時に体内摂取した場合はどうか、についての実
験結果をまとめているところです。また機会を改めてご報告いたします。



(6-4) 有機リン系殺虫剤分解物の親物質を探る

(6-2)で述べた3つの課題は、私たちの尿中に検出されるジアルキルリン酸の親物質(身体にとりこまれる時点での化学構造)が何か、明らかにすることで答えの入り口にたどりつきます。そこで、ボランティアにお願いして採尿に協

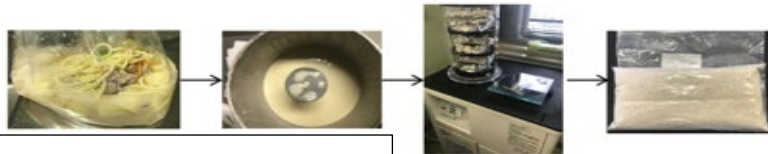
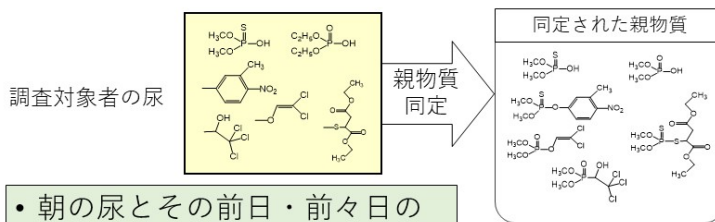


図 10. 陰膳試料の処理の様子

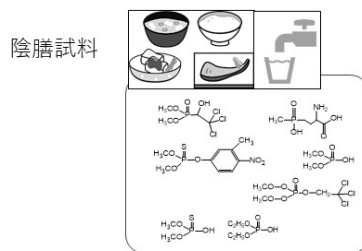
力していただくとともに、その前日・前々

日のおやつを含めた食事(陰膳:「かげぜん」といいます)をいただきました。陰膳試料は図10のように凍結乾燥試料とし、殺虫剤およびジアルキルリン酸の分析を行いました。尿については、図4の高速液体クロマトグラフ高分解能質量分析計で有機リン系殺虫剤の代謝物を調べました。そして、同定した尿中の親物質と陰膳中の物質がどのくらい一致しているのかを、調べました(図11)。

• 尿中有機リン系殺虫剤代謝物の網羅的分析



• 朝の尿とその前日・前々日の陰膳試料をいただく



• 陰膳試料中の有機リン系殺虫剤およびジアルキルリン酸を分析

図 11. 尿中に排泄される有機リン系殺虫剤分解物と食事の殺虫剤およびその分解物との対応を調べる

ボランティアの尿中には2,4-ジクロロフェノールが検出され(図12)、他の代謝物の検出状況と合わせて考えると、摂取した親物質の殺虫剤はプロチオホスであると判断されました(この結果についての論文は[こちら](#))。プロチオホスはジアルキルリン酸に代謝されませんので、(6-3)に示したジアルキルリン酸のELL20を求めるのは別の評価が必要ですが、バイオモニタリングに不可欠な基礎的情報を得ることができました。

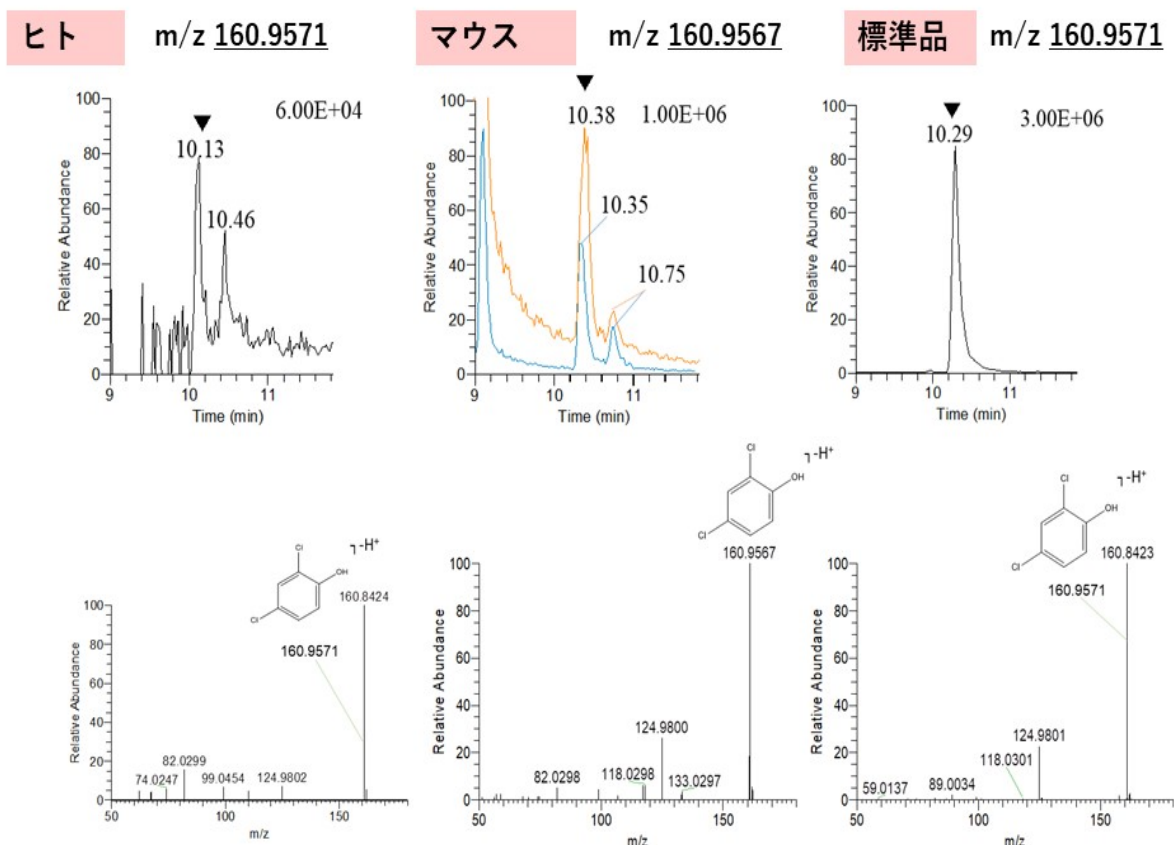


図12. ボランティアの尿中に検出される物質の化学構造(左の図)が有機リン系殺虫剤の代謝物と同じである(中および右側の図)と確認された

以下、「衛生学の研究への誘い(7)」に続きます。