

201522006B

厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

研究課題：鉛及びヒ素などの食品汚染物質の実態調査
ならびにその健康影響に関する研究
(課題番号：H25-食品-一般-006)

総合研究報告書
平成25～27年度

研究代表者：香山 不二雄
(所属機関 自治医科大学)

平成28年7月

目次

目次	1
研究組織	2
平成 25 年度 概要	3
平成 26 年度 概要	6
平成 27 年度 概要	9
1. 研究の背景	15
2. 研究目的	16
3. 研究方法	16
4. 平成 25 年度 結果と考察	24
5. 平成 26 年度 結果と考察	26
6. 平成 27 年度 結果と考察	29
7. 謝辞	57
8. 研究発表	58
9. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況	59
10. 健康危険情報	59
【添付文書 1】 計画書	S1
【添付文書 2】 説明文書	S2
【添付文書 3】 同意書	S3
【添付文書 4】 同意撤回書	S4
【添付文書 5】 質問票	S5
【添付文書 6】 アガカーン大学倫理審査申請書	S6
【添付文書 7】 アガカーン大学との契約書	S7
【添付文書 8】 食品データ一覧	S8
【添付文書 9】 飲料水データ一覧	S9
【添付文書 10】 陰膳データ一覧	S10
【添付文書 11】 ハウスダストデータ一覧	S11
【添付文書 12】 血液データ一覧	S12
【添付文書 13】 抄録集	S13

研 究 組 織

研究代表者：

香山 不二雄 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

研究分担者：

吉田 貴彦 旭川医科大学 医学部健康科学講座

野原 恵子 独立行政法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

研究協力者：

Zafar Fatmi アガカーン大学 医学部地域医療学教室

三瀬 名丹 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

池上 昭彦 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

水野 敦子 自治医科大学 医学部薬理学講座

大津 真弓 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

崔 笑怡 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

東本 明子 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

米田 昌美 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

舘野 由美子 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

細井 陽子 自治医科大学 医学部環境予防医学講座

馬場 洋介 自治医科大学 医学部産科婦人科学講座

中木 良彦 旭川医科大学 医学部健康科学講座

小林 弥生 独立行政法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

高木 麻衣 独立行政法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

石黒 聡 一般財団法人日本食品分析センター 衛生化学部無機分析課

<平成 25 年度 概要>

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

1. 研究目的

我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に残存する鉛管や地域限定的に土壌中鉛の高い地域がある。また、ホンダワラ科の海藻の多食者や井戸水および米からのヒ素経口曝露の高い事例が散見される。鉛及びヒ素曝露は胎児、小児がハイリスク集団であり、現時点での生体負荷量とその曝露源を確認し、健康影響および生体影響の可能性の有無について調査することを目的とする。

【貢献】

血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下では小児の IQ の低下との相関は明らかでないが、出生前後に低濃度の鉛曝露が小児の IQ の低下が危惧され、JECFA、EFSA などで耐容摂取量の再評価が予定されている。胎児期および幼児期の無機ヒ素曝露の影響評価のためのバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や曝露経路およびヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態と影響評価が必要である。

2. 研究方法

【調査地域の条件】

国内で鉛及びヒ素の曝露の高い可能性のある地域で、調査の実施可能性から、旭川市を選んだ。すなわち①有鉛ガソリン使用時に大気の停滞や沈降が多い盆地であり、その盆地内で農業が営まれ、その卵、野菜類など農業産品を食している集団が居る。②ヒ素の高い可能性のある温泉水の流れている田圃がある。③胎児期曝露の評価のために臍帯血が集めてきた環境省エコチル調査の経験がある。④以前の 3 歳児の血中鉛調査で神奈川県より旭川市の方が高かった。⑤大雪山系の火山性土壌である。⑥家屋の気密性が高く、室内で過ごす時間が長く、室内ダスト吸入および経口摂取による鉛曝露の影響が高い可能性がある。また、農村地帯が広がる対照地区として、エコチル・パイロット調査を実施している自治医

大のある栃木県下野市を選んだ。さらに、これまで共同研究をしているアガカーン大学医学部地域医療学講座 Zafar Fatmi 准教授との調査地域（カラチ市及びインダス川流域のシンド州 Khairpur）を、鉛曝露及びヒ素曝露の陽性対照群として、臍帯血を含む生体試料を用いることとした。因みに、パキスタンでは有鉛ガソリンや化粧品として硫化鉛を多く含むスルマがまだ使用されているため、鉛曝露は高い。

【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（18～60 月齢）を被験者とする。25～27 年度に旭川市では吉田貴彦が、下野市では香山不二雄が、パキスタンのカラチ市および Khairpur では Zafar Fatmi が、それぞれ 50 家族の被験者を募る。リクルートした妊婦の家庭で、妊娠後期の時期に、朝 1 番の井戸水または上水道中の鉛濃度を測定する。また、掃除機に汎用ゴミパックを取り付け 1 ヶ月のゴミを収集し、ハウスダスト中の鉛および総ヒ素濃度を測定する。兄姉の陰膳 3 日分をプールして収集する。生体負荷量としては、妊婦の尿および臍帯血清中、化学型別ヒ素、3 価、5 価のヒ素、MMA, DMA, TMA, アルセノベタイン、アルセノコリン等および臍帯全血中の鉛を、外部測定機関にて測定する。その兄姉（18～60 月齢）の血中鉛、ヒ素濃度を測定する。また、早朝一番の水道水または井戸水を収集し、pH も測定しておく。陰膳および飲水からの鉛およびヒ素の曝露量を算出する。健康影響に関しては、井戸水からのヒ素曝露の高いパキスタン・シンド州 Khairpur での収集する生体試料との差を解析する。平成 25、26 年度に、それぞれ旭川市、下野市、カラチ市、シンド州 Khairpur での一部試料を利用して、野原により解析遺伝子の候補を検索し、平成 27 年度に影響のバイオマーカーと推定される遺伝子発現及びエピジェネティック変異の解析を実施する。

3. 進捗状況及び見込まれる研究結果（達成度）

平成 25 年度は、①日本学術振興会論博プログラムにて 4 月に来日した Zafar Fatmi と自治医大、旭川医科大学のスタッフとミーティングを開き、それぞれの調査地域の特徴と調査の実施可能性について討論し、当初の調査研究計画通りの調査研究が実施出来るように、研究計画の細部を調整した。②8 月に 2 週間に亘り香山がパキスタンのカラチ市およびインダス川流域の農村地帯に赴いて、

予備調査として陰膳サンプルを収集し、サンプル処理に必要な機器や試料の運搬について検討した。また、サンプル送付に関して、実際にシュミレーションした。③また、パキスタンおよび日本国内で収集した予備調査の陰膳と飲料水を用いて、外部測定機関にて ICP-MS によるヒ素濃度、鉛濃度を測定し、摂取量を評価した。④遺伝子解析を含む疫学調査倫理審査を自治医大で申請し、旭川医科大学、国立環境研究所では迅速審査で、アガカーン大学では別途、倫理審査を受けて受理された。⑤その後、自治医科大学で妊婦のリクルートを始めて、週 1 名程度の同意を得て、被験者の陰膳を採取し、出産を待つ段階である。

下野市近郊、旭川市近郊での調査計画とパキスタンでも実施可能な調査計画とをすりあわせることに、前半の半年を用い、それに基づいて倫理審査を受け、調査が開始されたところである。産科、小児科の協力も万全で順調に調査は進みつつある。旭川ではエコチル調査のリクルートが終了後、平成 26 年 4 月以降にリクルートを開始する予定である。パキスタンのリクルートは平成 26 年 6 月から開始する予定である。

<平成 26 年度 概要>

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

1. 研究目的

我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に残存する鉛管や地域限定的に土壤中鉛の高い地域がある。また、ホンダワラ科の海藻の多食者や井戸水および米からのヒ素経口曝露の高い事例が散見される。鉛及びヒ素曝露は胎児、小児がハイリスク集団であり、現時点での生体負荷量とその曝露源を確認し、健康影響および生体影響の可能性の有無について調査することを目的とする。

【貢献】

血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下では小児の IQ の低下との相関は明らかでないが、出生前後に低濃度の鉛曝露が小児の IQ の低下が危惧され、JECFA、EFSA など耐容摂取量の再評価が予定されている。胎児期および幼児期の無機ヒ素曝露の影響評価のためのバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や曝露経路およびヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態と影響評価が必要である。

2. 研究方法

【調査地域の条件】

国内で鉛及びヒ素の曝露の高い可能性のある地域で、調査の実施可能性から、旭川市を選んだ。すなわち①有鉛ガソリン使用時に大気の停滞や沈降が多い盆地であり、その盆地内で農業が営まれ、その卵、野菜類など農業産品を食している集団が居る。②ヒ素の高い可能性のある温泉水の流れている田圃がある。③胎児期曝露の評価のために臍帯血が集めてきた環境省エコチル調査の経験がある。④以前の 3 歳児の血中鉛調査で神奈川県より旭川市の方が高かった。⑤大雪山系の火山性土壌である。⑥家屋の気密性が高く、室内で過ごす時間が長く、室内ダスト吸入および経口摂取による鉛曝露の影響が高い可能性がある。また、農村地帯が広がる対照地区として、エコチル・パイロット調査を実施している自治医

大のある栃木県下野市を選んだ。さらに、これまで共同研究をしているアガカーン大学医学部地域医療学講座 Zafar Fatmi 准教授との調査地域（カラチ市及びインダス川流域のシンド州 Khairpur）を、鉛曝露及びヒ素曝露の陽性対照群として、臍帯血を含む生体試料を用いることとした。因みに、パキスタンでは有鉛ガソリンや化粧品として硫化鉛を多く含むスルマがまだ使用されているため、鉛曝露は高い。

【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（18～60 月齢）を被験者とする。25～27 年度に旭川市では吉田貴彦が、下野市では香山不二雄が、パキスタンのカラチ市および Khairpur では Zafar Fatmi が、それぞれ 50 家族の被験者を募る。リクルートした妊婦の家庭で、妊娠後期の時期に、朝 1 番の井戸水または上水道中の鉛濃度を測定する。また、サイクロン方式掃除機で 2 週間のゴミを収集し、ハウスダスト中の鉛濃度を測定する。兄姉の陰膳 3 日分をプールして収集する。生体負荷量としては、妊婦の尿および臍帯血清中、化学型別ヒ素、3 価、5 価のヒ素、MMA, DMA, TMA, アルセノベタイン、アルセノコリン等および臍帯全血中の鉛を、外部測定機関にて測定する。その兄姉（18～60 月齢）の血中鉛、ヒ素濃度を測定する。また、早朝一番の水道水または井戸水を収集し、pH も測定しておく。陰膳および飲水からの鉛およびヒ素の曝露量を算出する。健康影響に関しては、井戸水からのヒ素曝露の高いパキスタンのシンド州 Khairpur での収集する生体試料との差を解析する。平成 25、26 年度に、それぞれ旭川市、下野市、カラチ市、シンド州 Khairpur での一部試料を利用して、野原により解析遺伝子の候補を検索し、平成 27 年度に影響のバイオマーカーと推定される遺伝子発現及びエピジェネティック変異の解析を実施する。

3. 進捗状況及び見込まれる研究結果（達成度）

【調査地域】

鉛及びヒ素曝露の比較的高い旭川市を選んだ。また、対照地区として栃木県下野市を選んだ。さらに、パキスタンのカラチ市は大気汚染や食品汚染から鉛曝露の高い地域、インダス川流域のシンド州 Khairpur は地下水の飲水からのヒ素曝露の高い地域として調査地域とした。

【結果と考察】

平成 26 年度は、自治医大病では、自治医科大学付属病院産科、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニックにて、妊婦のリクルートを始めた。すでに、61 家族の被験者の登録が終わり、30 家族分の陰膳サンプル中の総ヒ素、無機ヒ素、鉛の測定を終えた。44 家庭のハウスダストの収集が終わっている。

旭川医科大学班では、マンパワー不足と産科クリニックとの距離、出産数の少なさなど、リクルートがうまく進んでいなかった。そのため、妊婦と小児が同一家族でもなくても、リクルートしても良いこととした。現在、妊婦が 6 名、小児が 6 名の同意が取れ、サンプルの収集を行っている。以上のような状況で、旭川での目標人数を妊婦および小児、各 20 人と変更し、自治医大病で 80 家族のリクルートに増やし、全体で各 100 人にするように研究計画を変更し、自治医科大学遺伝子解析倫理審査委員会で承認された。

パキスタンでの調査は、研究代表者の香山がカラチ市のアガカーン大学に行き、サンプル調整の指導を行った。日本学術振興会の予算で Zafar Fatmi が陰膳サンプルおよびハウスダスト等を持参して来日したので、ハウスダストは、蛍光 X 線分析にて一部測定を行い、測定域であった。カラチでのリクルート数は、41 家族、陰膳収集終了が 21 家族であり、Khairpur 地域でのリクルート数は 26 家族である。出産数が多く、あと 2 ヶ月で予定の各 50 家族のリクルートが終わり、サンプル収集も平成 27 年 9 月中に終了する予定である。

収集された陰膳の一部サンプル中の鉛および総ヒ素、無機ヒ素を日本食品分析センターにて測定を依頼した。陰膳中の鉛含有量はパキスタンのサンプルは高値で、日本の陰膳中鉛含有量の 10 倍であった。総ヒ素は日本で高く、海藻類が食事に含まれると高い傾向が認められた。食物からの無機ヒ素の摂取量は、母親で最高 112 $\mu\text{g}/3$ 日、子で 45 $\mu\text{g}/3$ 日であった。

今後、飲水中の鉛及び総ヒ素濃度（国立環境研究所で分析中）と体重データから、摂取量を換算する。また、母子の末梢血、臍帯血、爪、毛髪中の鉛およびヒ素を測定予定である。

<平成 27 年度 概要>

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

1. 研究目的

我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に残存する鉛管や地域限定的に土壌中鉛の高い地域がある。また、ホンダワラ科の海藻の多食者や井戸水および米からのヒ素経口曝露の高い事例が散見される。鉛及びヒ素曝露は胎児、小児がハイリスク集団であり、現時点での生体負荷量とその曝露源を確認し、健康影響および生体影響の可能性の有無について調査することを目的とする。

【貢献】

血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下では、小児の IQ 低下との相関は明らかでないが、出生前後における低濃度の鉛曝露による小児の IQ の低下が危惧されており、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 : FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives)、EFSA (欧州食品安全機関: European Food Safety Authority) などで耐容摂取量の再評価が予定されている。胎児期および幼児期の無機ヒ素曝露の影響評価のためのバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や曝露経路およびヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態と影響評価が必要である。

2. 研究方法

【調査地域の条件】

国内で鉛及びヒ素の曝露の高い可能性のある地域で、調査の実施可能性から、旭川市を選んだ。すなわち①有鉛ガソリン使用時に大気の停滞や沈降が多い盆地であり、その盆地内で農業が営まれ、その卵、野菜類など農業産品を食している集団が居る。②ヒ素の高い可能性のある温泉水の流れている田圃がある。③胎児期曝露の評価のために臍帯血を集めてきた環境省エコチル調査の経験がある。④以前の 3 歳児の血中鉛調査で神奈川県より旭川市の方が高かった。⑤大雪山系の火山性土壌である。⑥家屋の気密性が高く、室内で過ごす時間が長く、室内

ダスト吸入および経口摂取による鉛曝露の影響が高い可能性がある。また、農村地帯が広がる対照地区として、エコチル調査のパイロット調査を実施している自治医大のある栃木県下野市近郊を選んだ。さらに、これまでに共同研究の実績があるアガカーン大学医学部地域医療学講座 Zafar Fatmi 准教授とのパキスタンにおける調査地域（カラチ市及びインダス川流域のハイルプル地区ガンバット町）を、鉛及びヒ素曝露の陽性対照群として選んだ。因みに、パキスタンでは有鉛ガソリンや化粧品として硫化鉛を多く含むスルマがいまだに使用されているため鉛汚染ひどいとされており、また、インダス川流域では地下水のヒ素汚染が深刻であるとの報告がある。

【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（12～42 月齢）を被験者とする。25～27 年度に旭川市では吉田貴彦が、下野市では香山不二雄が、パキスタンのカラチ市およびハイルプル地区ガンバット町では Zafar Fatmi が、それぞれ被験者を募る。妊娠後期の時期に、リクルートした妊婦（母親）の家庭から、母親及び出生児の兄姉（小児）の 3 日分の陰膳、井戸水または上水道の飲料水、約 2 週間分のハウスダストなどを収集する。これらの鉛及びヒ素濃度を測定し、その耐容摂取量を算出し、鉛及びヒ素の曝露を評価する。生体負荷量としては、生体試料（母親末梢血、臍帯血、小児末梢血など）中の鉛及び総ヒ素濃度を測定する。健康影響に関しては、ヒ素曝露の高いパキスタンのハイルプル地区ガンバット町から収集する生体試料との差を解析する。また、平成 25、26 年度に、各地域（旭川、下野、カラチ、ガンバット）の試料を利用して、野原による解析遺伝子の候補検索、平成 27 年度に影響のバイオマーカーと推定される遺伝子発現及びエピジェネティック変異解析を実施する。

3. 進捗状況及び見込まれる研究結果（達成度）

【調査地域】

鉛及びヒ素の曝露が比較的高い旭川市を選び、その対照地区として栃木県下野市を選んだ。さらに、陽性対照群として、大気汚染や食品汚染からの鉛曝露の高い地域であるパキスタンのカラチ市を、汚染された地下水からのヒ素曝露が高い地域であるインダス川流域のハイルプル地区ガンバット町を調査地域として選んだ。

【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（12～42 月齢）を被験者とした。25～27 年度に、旭川地域では吉田貴彦が、下野地域では香山不二雄が、パキスタンでは Zafar Fatmi が、それぞれ被験者を募った。それぞれの被験者から陰膳（3 日分）、飲料水、ハウスダスト（2 週間分）などを回収した。回収試料中の鉛及びヒ素濃度を測定し、その耐容摂取量を算出することで、陰膳等からの曝露量を明らかにした。また、被験者の血液、尿、爪等の生体試料を回収し、血中の鉛及び総ヒ素濃度を測定して生体負荷量を算出した。健康影響に関しては、現在調査中である。

【結果と考察】

平成 27 年度までに、①下野地域では、自治医科大学附属病院産科、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニック、池羽レディースクリニック、こいけレディースクリニックにて妊婦のリクルートを実施し、合計 86 家族のリクルートに成功して陰膳等試料を回収した。②旭川地域では、マンパワー不足と産科クリニックとの距離、少ない出産数など、リクルートがうまく進んでいなかった。そのため、妊婦（母親）と出生児兄姉（小児）が同一家族でなくともリクルート可とした。最終的に、母親 15 名、小児が 17 名のリクルートに成功し、陰膳等試料を回収することができた。③パキスタンの調査では、研究代表者の香山がカラチ市のアガカーン大学に行き、試料の回収・調整等の指導を行った。Zafar Fatmi が陰膳およびハウスダスト等の収集を担当した。カラチ地域で 66 家族、ガンバット地域で 44 家族のリクルート並びに試料の回収に成功した。また、回収した陰膳等試料は、分析のために香山もしくは Fatmi が日本へ搬入した。

陰膳中の鉛及び総ヒ素、無機ヒ素濃度は、日本食品分析センターにて測定した。また、ハウスダスト中の鉛濃度は、栃木県産業技術センターにて測定した。さらに、飲料水中の鉛及び総ヒ素濃度、並びに、血中鉛及び総ヒ素濃度は国立環境研究所において測定した。

日本における陰膳からの鉛摂取量（幾何平均値、以降全て）は、母親で 0.98 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 2.70 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ と母親に比較して小児の方が多かった。ハウスダストからの推定鉛摂取量は、母親で 0.17 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 0.70 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ であった。これらの結果から、日本における母親と小児の陰

膳とハウスダスト両方からの鉛摂取量は、2011年にJECFAにより撤回された鉛の旧耐用摂取量（PTWI：25 µg/kgBW/week）よりもかなり低いことが明らかになった。

一方、パキスタンにおける陰膳からの鉛摂取量は、母親で8.12 µg/kgBW/week、小児で18.29 µg/kgBW/weekであった。これは、母親の陰膳からの鉛摂取量が日本の約8倍、小児の陰膳からの鉛摂取量が約7倍多い量である。さらに、パキスタンにおける母親と小児の陰膳からの鉛摂取量は、鉛の旧PTWIを超える母親が5%、小児が30%みられ、パキスタンにおける食品の鉛汚染が大きな問題であることが明らかとなった。

日本の母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度は、それぞれ0.67 µg/dL、0.81 µg/dL、1.19 µg/dLと国際的な値と比較して、非常に低い範囲内であった。一方、パキスタンの母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度は、それぞれ8.87 µg/dL、7.01 µg/dL、15.28 µg/dLと日本と比較して非常に高い値であった。

パキスタンの血中鉛濃度は、カラチの場合に非常に高く、母親で14.52 µg/dL、臍帯血で12.52 µg/dL、小児で20.17 µg/dLであった。また、ガンバットの場合でも、母親で4.01 µg/dL、臍帯血で2.83 µg/dL、小児で10.84 µg/dLであり、カラチよりは低いが、日本と比較すると高い値であった。これまでに、血中鉛濃度が10 µg/dL以下でも、小児の神経行動発達に異常が見られることが報告されている。カラチの小児血中鉛濃度は、その約2倍（最大で約5倍）の血中鉛濃度であり、カラチにおける鉛曝露は健康障害に危惧すべきレベルであることが示唆された。

日本の陰膳からの総ヒ素の摂取量は、母親で6.15 µg/kgBW/week、小児で16.68 µg/kgBW/weekであった。無機ヒ素の摂取量は、母親で1.45 µg/kgBW/week、小児で4.28 µg/kgBW/weekであった。特に、陰膳中のヒジキの有無による無機ヒ素の摂取量は、母親ヒジキ無し1.22 µg/kgBW/week、母親ヒジキ有り2.71 µg/kgBW/week、小児ヒジキ無し3.90 µg/kgBW/week、小児ヒジキ有り7.59 µg/kgBW/weekであった。この結果から、陰膳中にヒジキが含まれると母親と小児で共に無機ヒ素摂取量が約2倍高くなることが分かった。さらに、無機ヒ素の旧PTWI（15 µg/kgBW/week）を超過していた小児（1名）の陰膳中にも、3日間の食事全てにヒジキが含まれていたことが確認された。

一方、パキスタンの陰膳からの総ヒ素の摂取量は、母親で 2.08 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 4.46 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ であった。また、無機ヒ素の摂取量は、母親で 1.49 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 5.81 $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ であった。カラチおよびガンバットの母親および小児の陰膳からの無機ヒ素の摂取量は、カラチに比較してガンバットの方が母親と小児共に摂取量が多い傾向が見られた。さらに、無機ヒ素の旧 PTWI を超過していた母親 1 名と小児 13 名は、すべてガンバットの被験者であった。カラチおよびガンバットの飲料水中総ヒ素濃度は、カラチ 1.25 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、ガンバット 3.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、それどころか、ガンバットの飲料水には WHO の飲料水の暫定ガイドライン値 0.01 mg/L (10 $\mu\text{g}/\text{L}$) 超えるものが 13 試料も含まれていた。これらのことから、ガンバットにおける陰膳からの無機ヒ素摂取は、井戸水に由来することが示唆され、井戸水が無機ヒ素の主要な曝露源であることが推定された。

日本の陰膳では、海産物の摂取量が多いために総ヒ素の摂取量が高くなり、総ヒ素に対する無機ヒ素の割合は 3 割と少なかった。一方、パキスタンの陰膳では、無機ヒ素を含む井戸水からの曝露が主な経路になるため、無機ヒ素の割合が 7~8 割と高い割合を示した。

影響評価については、現在、血中および尿中 8-OHdG 濃度、他の影響指標の検索は、別の研究予算を獲得して実施する予定である。また、エピゲノムへの影響については、現在解析を進めている。日本 105 名、パキスタン 70 名の 12~42 月齢の被験者小児に、Bayley III 発達調査を実施したが、現在、交絡因子を含め、解析途中である。

【結果の総括】

日本の鉛曝露は十分に低く、陰膳とハウスダストに由来する鉛摂取量も十分に低いことが明らかとなった。ヒ素曝露については、総ヒ素が魚介類、海藻の摂取量に由来するためパキスタンに比べ高いが、無機ヒ素は FAO/WHO JECFA の旧耐用摂取量に比べて十分に低かった。しかしながら、陰膳にヒジキが含まれると、それに由来する無機ヒ素摂取量が増加するため、ヒジキが日本における無機ヒ素の曝露源となりうることが示された。

パキスタンでは、カラチの高鉛曝露の家族において、陰膳由来の鉛摂取量が多く、旧耐用摂取量を超えている家族も多数確認され、食品が鉛の主要な曝露源であることが示された。ヒ素曝露に関しては、ガンバットの様な特定地域の地下水

汚染が酷く、それが陰膳と飲料水を通して無機ヒ素の曝露源となっていることが示された。

鉛及びヒ素などの食品汚染物質の実態調査ならびにその健康影響に関する研究
(課題番号：H25-食品-一般-006)

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

1. 背景

国際比較では、我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に敷設された鉛管が残存することや、土壌中鉛濃度の高い地域の問題がある。また、日本はヒジキなどのホンダワラ科海藻中の高い無機ヒ素を摂取している状況や、井戸水及び米中の無機ヒ素の高い報告例がある。鉛及びヒ素は胎盤を通過するため、また鉛の消化管吸収率が小児期に特に高いため、胎児及び小児が当該物質曝露による健康影響のハイリスク集団である。

10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の血中鉛濃度と小児のIQ低下との相関は、これまでの調査では明らかにされていない。しかし、出生前後の低濃度鉛曝露により将来、小児のIQが低下することが危惧され、FAO/WHO 合同食品添加物専門会議 (JECFA)、European Food Safety Authority (EFSA) などで耐容摂取量の再評価が予定されている。我が国の内閣府食品安全委員会でも、鉛及びヒ素の耐容摂取量に関する審議が予定されており、再評価と新たな耐容摂取量の設定ために、評価に資する疫学調査が必要である。

胎児期及び幼児期における低濃度の鉛及び無機ヒ素曝露の影響評価の可能なバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や当該物質の曝露経路及びヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態調査とその影響評価とが必要である。

当研究計画では、当該物質の曝露の高いパキスタンの生体試料を用いて、各組織における遺伝子やマイクロRNA (miRNA) の発現制御に関わるDNAメチル化などのエピジェネティック変異パターンの解析および発現解析を行い、鉛及びヒ素曝露がエピゲノムと遺伝子発現に与える影響について調べる。また、日本における低濃度曝露群でも同様のエピジェネティック変異が起こるか否かを確認することにより、鉛及びヒ素の耐容摂取量を低減させるべきかどうか、判断する知見となり得る。

2. 目的

- 1) 母親（妊婦）、胎児及びその兄姉（小児）の鉛及びヒ素曝露を把握する目的で、飲料水・陰膳を収集し、鉛及びヒ素濃度を測定し、経口曝露量を評価する。また、室内のハウスダスト中鉛濃度を測定して合わせて算定する。
- 2) 末梢・臍帯血、毛髪、爪、尿中の鉛及びヒ素濃度を測定することにより、当該物質への生体負荷量を求める。
- 3) 調査地域は、国内では鉛及びヒ素曝露が高い可能性のある旭川市、及び低いと想定される下野市近郊とする。パキスタンでは、鉛曝露の高いカラチ市、及びヒ素曝露が高いインダス川流域近郊とする。
- 4) 鉛及びヒ素の異なる曝露レベルの集団の臍帯血、胎盤、及び小児末梢血の遺伝子発現及びエピジェネティック変異について解析し、当該物質曝露との相関を検討する。

3. 研究方法

1) 対象地域及び対象者

- ・ 低濃度の鉛及びヒ素曝露でも健康影響が危惧される胎児、小児を調査対象とする。母親（妊婦）血液中当該物質を測定することで、胎内曝露量を推定し、臍帯血で出生時の胎児の曝露量を評価する。また、小児血液中の当該物質濃度から小児の曝露量を評価する。
- ・ 3歳児の血中鉛濃度が神奈川県に比べ旭川市で高いことを旭川医科大学吉田貴彦らは報告しており、日本の高濃度鉛曝露群として旭川市を、対照群として研究責任者の所属がある下野市近郊を調査地域とした。
- ・ パキスタンのインダス川流域ハイルプル地区ガンバット町では、地下水中ヒ素濃度が高く、飲料水及び食品からのヒ素曝露が高いことが想定される。
- ・ パキスタンの女性は新生児期から硫化鉛を含む化粧品のスルマをアイシャドーの様に使用しており、スルマの使用による意図しない新生児による鉛の経口摂取の可能性がある。また、カラチ市内では、依然として一部の自動車では有鉛ガソリンが使用されているので、鉛曝露の高い環境にある。

- 下野市近郊の被験者は、胎児の他に 12～42 月齢の小児がいる妊婦を選び、かつ自治医科大学附属病院産科、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニック、池羽レディースクリニック、こいけレディースクリニックのいずれかを受診し出産する予定である妊婦とする。ただし、本人に同意がとれる 20 歳以上の妊娠女性に限る。
- 旭川市近郊では、旭川医科大学の共同研究者が、エコチル調査のリクルートが終わる平成 26 年 3 月までは小児科医院で、それ以降は小児科、産科医院、附属病院産科にて、同様の条件でリクルートを行う。
- パキスタンでは、アガカーン大学医学部地域医療学の共同研究者により、カラチ市内およびハイルプル地区ガンバット町近郊の産科施設で、同様の条件の妊婦をリクルートする。

> 【添付書類 1】 計画書

<対象地域略記（英表記）>

- ✓ 旭川 (Asahikawa) : 日本国 北海道 旭川市
- ✓ 下野 (Shimotsuke) : 日本国 栃木県 下野市および近郊市町村
- ✓ 日本 (Japan) : 旭川と下野の両地域
- ✓ カラチ (Karachi) : パキスタン・イスラム共和国 シンド州 カラチ市
(Islamic Republic of Pakistan / Sindh province / Karachi)
- ✓ ガンバット (Gambat) : パキスタン・イスラム共和国 シンド州 ハイルプル地区 ガンバット町 (Islamic Republic of Pakistan / Sindh province / Khairpur District / Gambat)
- ✓ パキスタン (Pakistan) : カラチとガンバットの両地域

2) リクルート

- 対象地域から対象者である①母親（妊婦）、②出生児、③小児（出生児兄弟のうち一人）の計 3 名を被験者としてリクルートする。
- 3 年間の調査期間中に旭川 20 組、下野 80 組、カラチ 50 組、ハイルプル 50 組の家族の被験者、計 200 組 600 名を被験者としてリクルートする。なお、環境省エコチル調査の対象者はリクルートから除外する。

- > 【添付書類 2】 説明文書
- > 【添付文書 3】 同意書
- > 【添付文書 4】 同意撤回書

3) 試料の予定数および種類・量・測定項目

国	地域	予定数
日本	下野	80 組
	旭川	20 組
パキスタン	カラチ	50 組
	ガンバット	50 組

種類	量	測定項目
母親末梢血	5 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、葉酸
臍帯血	20 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、葉酸
小児末梢血	5 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、 アレルギー検査
胎盤	20 g	DNA/RNA 解析
母親頭髮	100 本	鉛、ヒ素
母親爪	少量	鉛、ヒ素
母親尿	20 ml	鉛、ヒ素
小児頭髮	100 本	鉛、ヒ素
小児爪	少量	鉛、ヒ素
小児尿	20 ml	鉛、ヒ素
母親陰膳	3 日間	鉛、ヒ素
小児陰膳	3 日間	鉛、ヒ素
飲料水	20 ml	鉛、ヒ素
ハウスダスト	14 日間	鉛
吸入性粉じん	24 時間	鉛

4) 曝露評価

- 鉛及びヒ素の曝露量評価は、研究者がクリニックに赴くか、妊婦の家庭を訪問して、飲料水、陰膳、掃除機によるハウスダストの収集などの実施方法を説明する。
- 井戸水または上水道中の鉛及びヒ素濃度、母親および小児の3日間陰膳食品中の鉛及びヒ素濃度を調べ、当該物質への経口曝露量を求め、国際基準との比較を行う。
- 掃除機により収集されたハウスダスト中の鉛濃度を測定し、経口曝露として合わせて評価する。
- 気中鉛濃度の高いパキスタンでは、地上 50cm でローボリューム・エアサンプラーを用いて 24 時間室内大気中吸入性粉じんを収集し、その鉛濃度を測定して、小児の吸入曝露量として評価する。

5) 鉛曝露源解析

- 鉛同位体比分析により、鉛曝露源の解析を行う。
- 試験方法は、USEPA (2012)の「Standard Operating Procedure for an In Vitro Bioaccessibility Assay for Lead in Soil」を参考に、擬似消化液による可給態鉛の溶出を行い、これを国立環境研究所にて誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) を用いて分析する。

6) 生体負荷量評価

- とちぎ子ども医療センターにて、医師により母親、小児 (兄姉) から 5 ml の採血及び 20 ml の採尿を実施する。母親および小児の爪少量は各家庭で採取し、郵送していただき入手する。また、出産時に臍帯血を採取する。さらに、パキスタンにおいては母親および小児の毛髪 100 本を頭皮に近いところで切断し採取する。
- 母親と小児の血液、毛髪、爪、尿、臍帯血中の鉛及びヒ素濃度を測定して、生体負荷量を調べる。
- 遺伝子のエピジェネティック変異に影響を与える生体内葉酸レベルを、母親の血中葉酸濃度と臍帯血中葉酸濃度を測ることにより評価する。