

氏名	いるみあわってい ILMIAWATI
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 457 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	日本人女性および小児の有害金属の生体負荷量と食事との関連性
論文審査委員	(委員長) 教授 柳 澤 健 (委員) 教授 武 藤 重 明 准教授 加 藤 一 夫

論文内容の要旨

1 研究目的

Chronic exposure to environmentally relevant level of toxic metals has been shown to associate with various adverse health effects. Arsenic (As), mercury (Hg), cadmium (Cd), and lead (Pb) are among the ten chemicals set by WHO as of major public health concern. The major pathway of exposure to these toxic metals in general population is dietary intake. On the other hand, certain dietary factors also modify the metabolism and bioavailability of these toxic metals. This study was carried out to analyze the body burden level of toxic metals and associated dietary factors in Japanese women and children.

2 研究方法

In arsenic study on 92 Japanese women from Choshi, urinary arsenic species was analyzed by HPLC-ICP-MS. In mercury, cadmium, and lead study on 229 Asahikawa children, mercury level was measured in hair and blood; cadmium level was measured in blood and urine; and lead level was measured in blood. Mercury level was analyzed by CVAAS, while cadmium and lead levels were analyzed by ICP-MS. To assess the dietary profile of the participants, validated diet history questionnaire (DHQ) was used in both study populations. Non-parametric statistical analyses were employed to analyze the relationship between toxic metals and dietary data.

3 研究成果

The main urinary arsenic metabolites in the studied Japanese women were arsenobetaine (AsBe) and dimethylarsinic acid (DMA), while the level of inorganic arsenic (iAs) was low ($1.8 \mu\text{g/g}$ creatinine). Analysis on toxicologically relevant arsenic species showed that the proportion of iAs, monomethylarsonic acid (MMA), and DMA was 3.4%, 3.1%, and 91.6%, respectively. Spearman's correlation coefficient showed that seafood and seaweed intake was correlated with the proportion of iAs, MMA, and DMA. Intake of B

vitamins, vitamin C, and soy isoflavones negatively correlated with proportion of iAs and MMA, but positively with proportion of DMA.

The geometric means (GMs) of blood Hg, Cd, and Pb level in Asahikawa children were 4.55 $\mu\text{g/L}$, 0.34 $\mu\text{g/L}$, and 0.96 $\mu\text{g/dL}$, respectively. Urinary Cd level was 0.34 $\mu\text{g/g}$ creatinine (GM) and hair Hg level was 1.31 $\mu\text{g/g}$ (GM). There was significant difference in blood Cd level between boys and girls ($p=0.01$), where the value was higher in the girls. The girls consumed significantly more seaweed and less meat than the boys. Subjects in upper quartile of blood Hg had significantly higher consumption of large predatory fish.

4 考察

The majority of the women from Choshi are obese and in the range of postmenopausal age. Our results suggest that seafood and seaweed intakes are the main determinants of the proportion of urinary DMA. Arsenosugars in seaweed and arsenolipids in seafood are metabolized into DMA. Apart from these organoarsenicals, seafood and seaweed also contain iAs in varying amount and iAs especially high in hijiki seaweed. However, estimated hijiki intake in this study is lower than the national average and negatively correlated with proportion of urinary iAs, suggesting that hijiki was not a contributor to increased As exposure in our population. Soy-based foods are characteristics of Japanese diet. Therefore, the possibility that dietary intake of soy-related nutrients (soy protein, soy isoflavones) influences As metabolism capacity was investigated. Despite that the estimated intake of soy protein in this population (4.9 g/day) was lower than the national average (6.5 g/day), there is a negative association with %iAs and %MMA and positive association with %DMA in urine. This association is favorable from toxicological perspective. These results suggest that soy intake may influence As metabolism.

Asahikawa is a relatively non-polluted area, therefore the findings of low body burden of toxic metals in Asahikawa children compared to reports from other countries is not unexpected. The finding that blood Cd is higher in the girls cannot be explained by their exposure to cigarette smoke or their rice intake. Higher seaweed intake and lower meat intake may explain higher Cd exposure and absorption in the girls compared to the boys. As typical Japanese population with high seafood consumption, hair Hg level exceeded US EPA reference dose (1.2 $\mu\text{g/g}$) in 59% of subjects. Using reference level for hair Hg of 3 $\mu\text{g/g}$, as adopted in Japan, only 5.7% of subjects had hair Hg at or above this value. The data also confirm that consumption of large predatory fish, such as big tuna species, predicts high exposure to Hg (in this case methylHg).

5 結論

Japanese women from Choshi are exposed to low-level iAs. Their intake of B vitamins and vitamin C was associated with proportions urinary As species. For the first time, association between estimated soy-related nutrients intake and the proportion of urinary As species is reported. The potential link between the intake of soy-related nutrients and As metabolism should be investigated in the future.

Cd and Pb internal exposures are low in Japanese children from Asahikawa. The difference in seaweed and meat intakes may explain the difference in Cd level between genders. Consumption of fish on the top of the food chain predicts high methylHg body burden in our subjects.

論文審査の結果の要旨

環境から慢性的に生体に負荷される金属は、人体に様々な悪影響を及ぼす。申請者は金属元素の生体への取り込みと、食生活の関係を疫学的に検討するため比較的低リスクの二つの集団に関して、それぞれ異なる金属元素に関して解析を行った。

1. ヒ素

ヒ素の摂取に関しては、日本においては飲料水や海産物の摂食による寄与が大きいとされている。そのため、沿岸部である千葉県銚子市で漁師の一家の成人女性（平均年齢 54.7 歳）92 人に関して調査を行った。尿中の inorganic arsenic (iAs)、monomethylated As (MMA)、dimethylated As (DMA) 等のヒ素由来物質の値と、詳細な食事に関するアンケート (semi-quantitative diet history questionnaire (DHQ)) を解析し以下のような事が判明した。

1) 喫煙は尿中の iAs と MMA の割合(%iAs、%MMA)を増加させ、DMA の割合(%DMA)を減少させた。

2) 海産物、海藻の摂取は、%iAs と%MMA を減少させ、%DMA を増加させた。

3) 肉類の摂取は%iAs を増加させ、%DMA を減少させた。

4) B 群ビタミン摂取は%iAs、%MMA を減少させ、%DMA を増加させた。ビタミン C 摂取も%iAs を減少させ、%DMA を増加させた。

5) 大豆イソフラボンと大豆タンパク質は%iAs、%MMA を減少させ、%DMA を増加させる傾向があった。

ここで、毒性の強い iAs は生体内で MMA、DMA に代謝され、尿中に排泄されやすくなるため、DMA の比率が高いほど毒性の排泄に有利に働いているようだが、MMA、DMA の一部は発がん性が疑われている三価の MMA、DMA に変換されるため、全体としてのビタミン B 群や大豆摂取のヒ素毒性に対する影響はさらなる検討が必要となる。尚、尿中総 As 排泄量は魚介類を多く摂取するフランスの集団の値と類似していた。

2. 水銀(Hg)、カドニウム(Cd)、鉛(Pb)

環境からの慢性的な小児への金属暴露を検討するため、旭川の学童（9-10 歳）229 人の血

液、毛髪、尿中の Hg、Cd、Pb 含量を測定し、さらに As 研究と同様の DHQ による食事の検討を行った。その結果以下のような結果と考察を得た。

1) 毛髪中水銀は日本の標準値より高値を示した者が 5.7%いたが、神経系の発達等に影響を与えるレベルではなかった。測定された Hg のほとんどがメチル水銀 (MeHg) に由来すると考えられ、その値は、広く知られているように、海産物の消費によく相関したが、とくに補食性の大型魚類の摂食と相関した。

2) 血中の Cd の値は比較的 low 値を示したが、有意に女子で高かった。これは、男女の鉄代謝の違いに起因する可能性がある。

3) 血中 Pb の値は工業国中でも非常に低い値を示したが、子供に対する Pb の暴露は閾値がなく IQ に影響するとされ、その値を低く抑えるのは重要と考えられる。

以上、本論文は日本人の低リスクグループに対する金属元素暴露について考察したものであり、ヒ素の部分は英文論文として Jichi Medical University Journal にアクセプトされている。網羅的な食事の解析から、大豆イソフラボンなどとヒ素代謝について新しい知見を見出す等、国民の健康に対し意義ある仕事と考えられる。しかしながら、審査員から提言があったように、その先の、実験科学による検証がないところが残念な点であった。一次、二次審査会でも要望されたように、細胞を用いたデータが加わればさらによい論文となったと思われる。また、ヒ素の後に加えられた水銀等の仕事も、興味深いデータとなっているが、ヒ素の部分との統一性がいささか欠けているように感じられた。

論文自体はよく整理されており、審査員一同、本学の学位論文の基準を満たすと判断した。

最終試験の結果の要旨

申請者による発表はよく整理されており、理解しやすかった。また、金属元素による毒性、関連論文のデータとの比較における本論文のデータの位置づけ、メチル化等の生体代謝の機構等もよく理解していると思われた。また、メチル化されたヒ素の毒性と排泄、あるいは、メチル水銀摂取と ω -3 系列脂肪酸の摂取の関連、酸化的ストレスと細胞毒性と金属代謝等、現在明確になっていない点も、よく区別して質問に答えていた。アンケートによる摂食物の分析の限界性に関する質問に対しても比較的明確に答え、現データの限界点もよく理解しているようであった。以上より、審査員は全員一致で申請者が医学博士号を受けるに値すると判断し、最終試験を合格とした。