

課題名 C-0902 妊娠可能な女性を対象とする難分解性有機汚染物質の体内負荷低減の介入研究

課題代表者名 仲井 邦彦（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野教授）

研究実施期間 平成21～23年度

累計予算額 62,590千円（うち23年度 20,790千円）
予算額は、間接経費を含む。

研究体制

- (1) 介入研究の実施に関する研究（東北大学大学院医学系研究所）
- (2) 介入研究の評価に関する研究（秋田大学大学院医学系研究所）
- (3) 不飽和脂肪酸の摂取と代謝に関する研究（女子栄養大学栄養学部）
- (4) 食品および栄養素摂取の評価に関する研究（宮城大学看護学部）
- (5) 介入研究における食物摂取頻度調査に関する研究（仙台白百合女子大学人間学部）

研究概要

1. はじめに(研究背景等)

海外および国内の先行研究から、周産期における難分解性有機汚染物質(POPs)のばく露により、出生児の成長と発達の遅れや偏りが惹起されることが報告されている。発生および成長過程にある胎児および新生児はPOPsに対して感受性が高いためと考えられる。実際に、我々も別の前向き疫学コホート調査より、臍帯血PCB、特に高度塩素化PCBに分類される9塩化物の濃度が増えると、出生児が7ヶ月では発達指数(新版K式発達検査)、42ヶ月ではIQ(K-ABC)が低下することを確認した。このため、POPsによる健康リスクを回避するために、妊娠・出産を迎える女性のPOPs体内負荷量をあらかじめ低減しておくことが必要と考えられた。

POPsの主要な摂取経路は魚介類の摂取と考えられている。このためPOPs体内負荷量低減の方法として、魚介類摂取を抑制することが連想される。ただし、魚介類にはn-3系不飽和脂肪酸(n-3PUFA)など児の成長と発達に有用と考えられる栄養素も含まれており、魚介類摂取の機械的な抑制は、栄養素の欠乏という新たなリスクが生じることが懸念される(リスクのトレードオフ)。魚介類摂取のリスク(=化学物質ばく露)とベネフィット(=栄養素摂取)を分離し、リスクの回避を合理的に行う方法の開発が必要と考えられた。PCBなどの脂溶性化学物質の体内半減期は極めて長く、PCBでも4~6年と長い。このため体内負荷量の低減にもある程度の時間が必要と推測される。どの程度の期間の低減努力が必要かを定量的に明らかにすることも必要と考えられた。

2. 研究開発目的

若年女性のPCB体内負荷量を軽減する方法の開発と効果の検証を目指した。層別ランダム化比較試験の方法によった。PCBの主な摂取経路は魚介類摂取にあると考えられることから、介入では、汚染度の高い魚介類の摂取を控え、汚染度の低い魚介類の利用に切り替えることを意図し、魚介類に関する汚染度情報の提供を行った。また、アブラナ科野菜に含まれる辛み成分が解毒経路を活性化しデトックス効果があるとされているので、アブラナ科野菜の活用を推奨した。これらの情報を面談、勉強会などを通して介入群に提供した。介入研究そのものの実施はサブテーマ1が担当した。

食事への介入を行う上で、PCB体内負荷量の低減という有効性とは別に、介入の安全性についても検討を行った。まず、体格指数、血圧、血液生化学検査を定期的の実施し、研究協力者の健康面についてモニタリングを行った(サブテーマ2)。次に、魚介類には、n-3PUFAなどの栄養素が含まれていることから、魚介類摂取の機械的な制限によるn-3PUFAの欠乏が懸念された。そのためにはPUFA摂取量を正確にモニタリングする必要があると考え、ガスクロマトグラフィーによる赤血球膜中リン脂質脂肪酸の分析を実施した(サブテーマ3)。さらに、2つの異なる方法で研究協力者の食事調査を実施し、栄養素摂取の変化や偏りの把握を行った(サブテーマ4と5)。このうち、特に若年女性では、鉄欠乏など基本的な栄養素の不足が指摘されている。食事への介入により鉄欠乏の悪化などが懸念されたため、フェリチンを測定し体内貯蔵鉄に関するモニタリングを追加した。介入研究における群分けと安全性確認において客観性を保つため、介入研究を担当する研究者とは別にサブテーマ2を設定し、有効性および安全性の評価を行った。

3. 研究開発の方法

(1) 介入研究の実施に関する研究

若年女性のPOPs体内負荷量低減を目指す介入研究を、層別ランダム化比較試験により実施した。133名を対象にベースライン調査を実施し、年齢、身長、BMI、魚介類摂取頻度、食費、学歴、居住歴、家族の同居、血清フェリチン濃度で調整して群分けを行った(介入群66名、対照群67名、図1)。血液生化学検査のための採血は、朝食を抜いた状態で、午前中に空腹時採血とした。採血および血液生化学検査の実施は、宮城県成人病予防協会中央診療所の協力を得て行った。身長、体重(着衣で測定し1 kgを減じた)および血圧を実測し、血液生化学検査では脂質検査(LDL、HDLおよび総コレステロール、ならびに中性脂質)、肝臓系検査(AST、ALT、 γ -GTP、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン)、腎臓系検査(クレアチニン、尿素窒素)、血液一般検査(赤血球数、血色素量、血球容積、MCV、MCH、MCHC、白血球数、血小板数)、貧血検査(血清鉄、総鉄結合能、フェリチン)、その他(リン脂質、Na、K、Ca、GRP)とした。調査開始一年後に、さらに葉酸の分析を追加した。

介入の方法として、介入群には面談、勉強会などを通して魚介類の化学物質汚染に関する情報提供を行うとともに、食事調査を実施し、POPs曝露の原因となる魚摂取の抑制を目指した。汚染情報としては、食物連鎖上位の魚介類の摂取を控えること、同じ魚種の中では体長の小さいものを選ぶこと(魚の寿命と蓄積量が比例するため)、脂質含量が高い魚の摂取を控えること、内臓の摂取を行わないこと、などを説明した。魚介類にはn-3PUFAなど栄養学的な利点も有することも説明し、魚介類の摂取をゼロにすることが目的ではなく、汚染度が低い魚介類の利用を心がけることなど、選択が重要であることを説明した。また、アブラナ科野菜を利用したデトックスの可能性を紹介した。対照群も同様に面談、勉強会などを実施したが、魚介類の汚染度情報は提供せず、一般的な栄養情報の提供を行った。

血漿中POPsのモニタリングは8つのPCB異性体の高分解能ガスクロマトグラフィー／高分解能質量分析計により行った。塩素数4-10の同族体のうち、4塩化物IUPAC#74、5塩化物#118、6塩化物#138および#153、7塩化物#180、8塩化物#194、9塩化物#206、10塩化物#209とした。

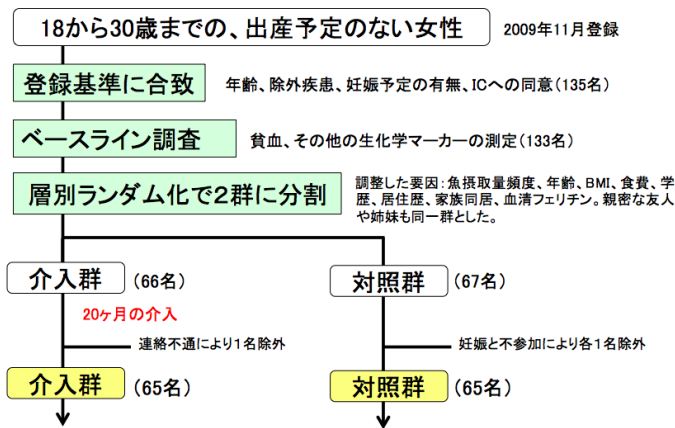


図1 層別ランダム化比較試験の流れと、登録者数の推移

(2) 介入研究の評価に関する研究

本研究はランダム化比較試験に準じた介入研究を基本計画としており、介入群および対照群の群分け時に中立に参加者を割り当てることが重要であり、また介入効果の検証とは別に、介入に伴う安全性の確認が必要となる。そこで本サブテーマでは、介入を担当するサブテーマとは別に、群分けおよび介入効果について客観的な評価と作業を担当した。

研究協力者について、栄養学および安全性(肝機能、腎機能、血液検査)について確認を行うため、年一回定期的に血液生化学検査を実施し、その結果の解析を担当した。赤血球膜中リン脂質脂肪酸および栄養素摂取についてはサブテーマ3～5と連携して安全性について検討を行った。

(3) 不飽和脂肪酸の摂取と代謝に関する研究

PUFA摂取量のモニタリングを目的とし、赤血球膜中リン脂質を抽出し、ガスクロマトグラフィーによる脂肪酸分析を実施した。その上で、ベースライン調査時からの時系列での推移および対照群と介入群との比較を実施した。

(4) 食品および栄養素摂取の評価に関する研究

研究協力者の全体的な食品摂取の評価を目的とし、食事記録法と写真撮影法による食物摂取調査を実施した。記録の期間は24時間であり、研究協力者個人の変動というよりは、介入群または対照群、あるいは研究協力者全体としての変動の測定を意図して解析した。質問票調査では摂取量などで回答者の主観が入ってくるが、写真法を用いることで客観的な測定が可能と考えられた。

(5) 介入研究における食物摂取頻度調査に関する研究

研究協力者の栄養摂取について、自記式食事歴法質問票を用いて、各個人の食事の状況を把握し、介入による変動や偏りを解析した。さらに、若年女性特有の栄養学的な課題として、鉄欠乏が懸念された。このため、貯蔵鉄の指標である血清フェリチンを利用し、介入に伴う鉄貯蔵の変化や、貯蔵鉄欠乏に関連する要因の解析を実施した。

4. 結果及び考察

(1) 介入研究の実施に関する研究

実質20ヶ月間の介入後に、130名(介入群、対照群ともに65名)で調査を終えた。維持率は97.7%であり、介入研究としては良好な結果と考えられた。

介入効果の検証を血中PCB濃度の変化により実施した。ただし、血中PCBについては、体脂肪量と密接な関連性があり、PCB濃度を脂肪重量あたりで表現する場合、体脂肪が多いほど血中PCBは見かけ上希釈されることが知られている。このため、ベースライン調査時の年齢、BMIおよび研究期間中の体重変化率を共変量とした共分散分析により解析を行った(表1)。その結果、いずれのPCB異性体でも、対照群に対し介入群で減少または減少傾向が観察され、総PCBでは両群の差は8.7%であった(図2)。以上から、介入によりPCB体内負荷量は有意に減少したと考えられた。

介入群の中には、低減率が30%以上となる事例も含まれており、どのような食生活であったかを聞き取ったところ、1) 調査に参加する前は、毎週1回お刺身を食べていた。調査が始まってからは回数も減り、ホタテ貝柱、イカ、サーモン中心となった。2) 家族がブリ等の焼き魚を食べても、母親が私だけに鮭や秋刀魚を調理してくれた。3) デトックスのため、便通が良くなるもの、アブラナ科である大根、キャベツ、ブロッコリー、わかめを積極的に取り入れた。4) とにかく、母親が特別メニューにとっても協力してくれて、野菜中心の食事になった、との回答であった。事例報告になるが、そのケースでは、血漿中PCBは70.0 ng/g-fatから43.9 ng/g-fatに37%減少した。

20ヶ月の介入期間によるPCBの低減効果は、介入群全体でおおよそ10%、一部の研究協力者で高い減少率が観察された場合は30%程度の低減が可能であることが示された。仮に10年間(120ヵ月)、このような介入を継続した場合の低減の効果を推定した(図3)。20ヶ月間の低減効果を10%で試算した場合、10年後は53%のPCBが残留するが、20ヶ月の低減効果を30%で試算した場合、10年後は12%まで減少させることが可能であることが示された。妊娠女性のPOPs体内蓄積量を妊娠前にあらかじめ減らしておくという命題について、実際の戦略を考察した。20歳になった時点で介入を開始しても、体内負荷量を低減させるには長い時間が必要となり、現実的ではない。今回、ベースライン調査の結果から、年齢と血中PCB濃度の間には正の相関があることが示されており、年齢とともにPOPsが体内蓄積することがあらためて確認された。従って、若い女性については、より早い段階で介入を始めることにより、年齢に伴う体内負荷量の増加を抑制しながら、体内蓄積量を減らすことができることが期待された。

表1 介入後の対照群と介入群の血中PCBの濃度の比較。PCB異性体ごと、および総PCBについて、ベースライン調査時の年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化率を調整した共分散分析の結果。n=118

PCB異性体(IUPAC)	#74	#118	#138	#153	#180	#194	#206	#209	Total
塩素数	4	5	6	6	7	8	9	10	-
介入群	81.4	85.5	88.2	90.2	93.4	88.8	85.4	86.2	89.2
対照群	89.7	97.9	97.5	97.5	102.5	98.9	93.4	100.3	97.9
p値 (ANCOVA)	0.014	0.002	0.005	0.056	0.006	0.003	0.078	0.002	0.013

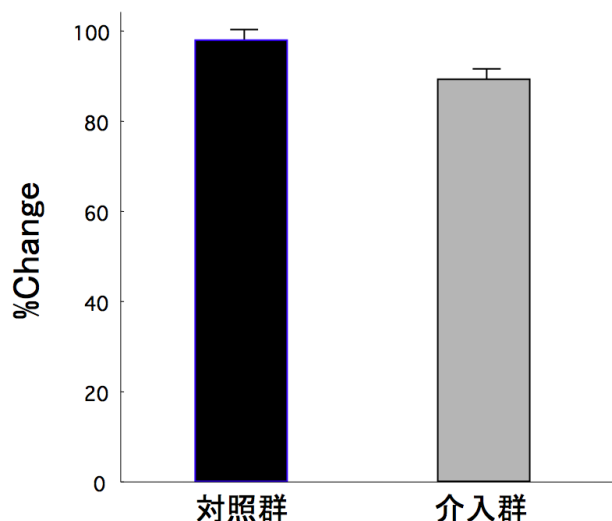


図2 介入後の対照群と介入群の総PCB濃度の比較。ベースライン調査時の値からの変化率を示した。研究協力者のベースライン調査時の年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化率を調整した。

(2) 介入研究の評価に関する研究

調査の進展とともに、両群で体重、BMI、血圧値の低下傾向が観察されたが、介入群と対照群で差は観察されなかった。血液生化学検査の結果についてみると、総コレステロールおよびLDLコレステロールについて、調査に伴って、異常値が観察される対象者が散見されたが、介入群と対照群の間で差は観察されなかった。また、その異常値にも極端に高低値を示すものではなかった。検査値の変動要因は不明であるものの、介入そのものに起因した現象ではなく、主に食生活など生活習慣全般に起因するものと考えられ、また若年女性に特有のやせ願望が背景にあるものと推測された。以上から、肥満度や血液生化学検査の結果からは、介入そのものに起因した健康面で負の影響はないことを確認した。

一方、有効性評価に関して、研究協力者の体重に減少傾向が観察されており、血中PCB濃度に基づく解析を行う上で、交絡要因として研究期間中の体重変化を考慮すべきであることを提示した。

なお、介入群および対照群で観察されたやせ傾向については、介入研究の枠を越えて、一般的な健康指導が必要なことを問題提起する結果と示唆された。

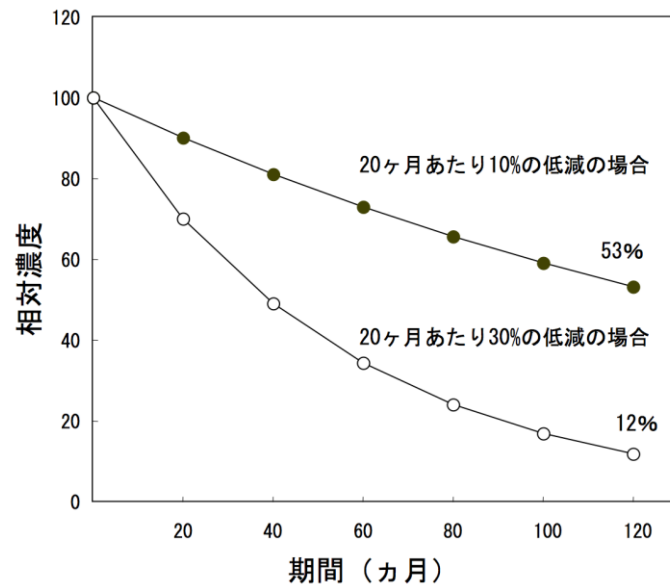


図3 POPs体内負荷量低減の予測。20ヶ月の介入期間における低減を、10%または30%と仮定して試算した。120ヶ月後(10年)、毎20ヶ月の減少率が10%では53%が残存し、減少率30%では12%が残存すると計算された。

(3) 不飽和脂肪酸の摂取と代謝に関する研究

介入に伴う魚介類全般の摂取量の抑制と、それに伴うn-3PUFA摂取量の欠乏が起こることを懸念し、赤血球膜中リン脂質脂肪酸の測定を行った。その結果、介入群ではベースライン調査時から比較して、介入1年目にかけて赤血球膜中リン脂質脂肪酸EPAおよびDHAが減少し、DHAは介入2年目にかけても統計学的に有意ではないものの、引続き減少する傾向が観察された。介入群におけるこのn-3PUFAの減少が栄養学的に問題となるレベルであるかどうかについて検討が必要となるが、介入群と対照群との間に、群間では統計学的な差は観察されなかった。さらに、介入群のうち魚介類少食群については、介入に伴うEPAおよびDHAレベルの減少は観察されず、対照群の魚介類少食群と同じレベルであった。赤血球膜n-3PUFAについては基準値となるような指標はなく、欠乏の有無を厳密に判断することは難しいものの、魚介類由来n-3PUFA摂取について、介入に伴う栄養学的な問題は起きてはいないと判断された。

今後の課題として、n-3PUFA摂取の観点からは2点が指摘される。まず第1に、上記のように介入に伴うn-3PUFAの欠乏は起きていないと考えられるものの、一般に、若年女性のEPAおよびDHA摂取量は中高年者に比べて少ない。胎児や乳児の発達を考慮すれば、若年女性のn-3PUFAの積極的な摂取が推奨されており、n-3PUFA摂取量を維持しながら、POPs体内負荷量を軽減する方法の開発がさらに必要と考えられた。第2に、赤血球膜リン脂質中DHA組成は介入開始から介入2年目にいたっても減少傾向が観察された。この減少傾向がいつまで持続するのか、今後検証が必要と考えられた。

(4) 食品および栄養素摂取の評価に関する研究

介入に伴う栄養学的な偏りが起きていないかを検証するため、24時間の自記式食物摂取調査による栄養調査を実施した。介入群では、介入後に食塩摂取量が低下し、魚介類摂取の低下に対応して肉類の摂取が増加した。魚介類と肉類の間で動物性食品の交換が起こったと考えられたが、肉類の消費量の増加に伴う飽和脂肪酸やn-6PUFAの増加は観察されておらず、動物性食品の交換は栄養学的には問題ない範囲内でとどまっていたものと判断された。

ベースライン時調査の結果は、現在の若年女性の食事実態をよく反映しており、熱量およびタンパク質を除き、鉄、ビタミンC、カルシウム、繊維総量など多くの栄養素で必要量を摂取していない状況が示された。介入を行う際に、対照群を含めて一般的な栄養学的指導を追加することの必要性が強く示唆された。

栄養素の摂取には多くの要因が関与する。食事を改善するには、十分な資料とデータを収集するとともに、リスクを最小限にし、ベネフィットを最大とする、食品の摂取量を求める研究が必要となる。そのためには、オペレーションズ・リサーチの手法の一分野である線形計画法の導入により、ベネフィットを最大にする諸要因の組み合わせ

せを求めて、実際の指導に役立てることが必要と考えられた。また、消費者はどの食品が良い悪いかの二者選択的な見方をしがちである。栄養指導や知識の普及を進めることも大切と考えられた。

(5) 介入研究における食物摂取頻度調査に関する研究

研究協力者の栄養摂取について、介入による変動や偏りについて自記式食事歴法質問票により定期的に食事調査を実施し検討した。その結果、総エネルギー摂取、タンパク質、脂質、炭水化物、ビタミン類、微量元素などの摂取量に大きな偏りは観察されなかった。鉄貯蔵や増血に関連するビタミンB6、ビタミンB12、葉酸摂取量、鉄摂取量においても差は認められなかった。このことから、今回の介入により、栄養素摂取の上では問題となるような栄養素の偏りはないと推測された。

鉄欠乏に着目して詳細な解析を実施した。貯蔵鉄の指標と考えられるフェリチンを指標として、どのような要因が関連するのかを解析したが、先行研究からは若年女性では、経血量、月経周期、不正月経、赤血球献血などが鉄欠乏と関連することが示されている。質問票調査により月経や献血について調査を実施し、重回帰分析を行った。その結果、血清フェリチンに対して、鉄摂取量および献血が重要な要因であることが示され、また月経周期もフェリチンとの間に弱いながら関連性が認められた。以上の結果は、食事への介入研究を実施する上で、月経や献血も重要な交絡要因となりうることを示唆するものと考えられた。

5. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

POPsについては、低レベルの人体ばく露であっても、周産期ばく露に起因した児への健康影響において無視できないリスクがあると懸念されている。POPs体内蓄積量を低減させる試みとして、これまでに腸管における脂質吸収阻害剤など薬剤を用いる方法が報告されているが、食生活全体を見直して軽減を図る侵襲性が低い方法は報告されていない。本研究では、汚染度が高い魚介類の摂取を選択的に減らすことで、20ヶ月間の介入期間において介入群平均で10%、中には30%以上の低減が可能であることが示された。20ヶ月当たりの減少率が30%の場合、120ヶ月(10年間)の介入により88%の低減が可能と試算された。PCBの半減期は4~6年と長いことが報告されているが、年齢が若い段階から食生活への介入を開始することで、新たなばく露を適切なレベルに抑えるとともに、体内蓄積量も減らすことが可能であることが実証された。今後、魚介類由来PUFA摂取量を減らさない介入方法の改良が必要と考えられるが、妊娠前のばく露レベルをあらかじめ下げておけば、妊娠期間中に汚染度の低い魚介類を十分量摂取してもばく露量は少ない。このことは、魚介類摂取に関連するリスク(=化学物質のばく露)とベネフィット(=栄養書の摂取)の両者が分離できることを強く示唆する結果と考えられた。

(2) 環境政策への貢献

POPsの人体ばく露については、低レベルにおいても有害性が懸念されており、リスク回避のための方法の考案が求められている。POPsは主に魚介類に蓄積していることから、リスク回避については魚介類を摂取するのか、または摂取しないのか、の二者択一的な議論が行われてきた。本研究の結果からは、食生活を見直すことにより、魚介類摂取に内包するベネフィット(栄養素の摂取)を享受しながら、汚染度が高い魚介類の摂取を控えることでリスク(化学物質ばく露)を回避することが可能となることが示された。魚介類由来の栄養素であるPUFA摂取については、その意義が必ずしもまだ明確ではないなどの課題も残されているが、若年女性に特有の鉄欠乏なども観察されなかった。今回開発した方法は、魚介類の食べ方を中心に食行動を変えるだけで実行することができる簡単な方法であり、食の安全と安心に関する情報提供、POPsに関するリスクコミュニケーションを具体化する上での基礎資料として活用できると考えられた。

6. 研究成果の主な発表状況

(1) 主な誌上発表

<査読付き論文>

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、黒川修行、村田勝敬、柳沼 梢、佐藤 洋.日本衛生学雑誌 2011;66, 108-114.
「生物学的モニタリングのための血漿および赤血球膜リン脂質中長鎖多価不飽和脂肪酸の比較」

(2) 主な口頭発表(学会等)

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、金子愛、木村佳奈、小谷ひかり、佐々木友紀、富岡恵、土屋日登美、根岸清香、長谷川恵那、黒川修行、村田勝敬、柳沼梢、佐藤洋.日本脂質栄養学会第19回大会(2010年9月3~4日、犬山市).(示説)

「疫学調査における多価不飽和脂肪酸の生物学的モニタリング法。」

- 2) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会 (2011年5月13～15日、東京都).(口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究—研究デザインについて」

- 3) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会 (2011年5月13～15日、東京都).(口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究—ベースライン調査結果から」

- 4) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会 (2011年5月13～15日、東京都).(口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究—魚介類制限による鉄欠乏への影響」

- 5) 仲井邦彦. 第82回日本衛生学会・次世代影響研究会シンポジウム (2012年3月26-28日、京都市) (講演)
「東北沿岸部における小児出生コホート調査の到達点と東日本大震災被災地としての課題」

7. 研究者略歴

課題代表者: 仲井 邦彦

北海道大学獣医学部卒業、学術博士、現在東北大学医学系研究科発達環境医学分野教授

研究参画者

(1): 仲井 邦彦 (同上)

(2)1): 村田 勝敬

1953生まれ、東北大学医学部卒業、現在、秋田大学医学系研究科環境保健学講座教授

2): 川端 輝江

1958年生まれ、女子栄養大学栄養学部卒業、現在、女子栄養大学基礎栄養学研究室教授

3): 中塚 晴夫

1950年生まれ、東北大学農学部卒業、現在、宮城大学看護学部教授

2): 佐々木 裕子

1960年生まれ、宮城学院女子大学卒業、現在仙台白百合女子大学人間学部健康栄養学科准教授

C-0902 妊娠可能な女性を対象とする難分解性有機汚染物質の体内負荷低減の介入研究**(1) 介入研究の実施に関する研究**

東北大学医学系研究科発達環境医学分野
宮城教育大学教育学部保健体育講座

仲井邦彦
黒川修行

平成21～23年度累計予算額：55,660千円（うち、平成23年度予算額：18,937千円）
予算額は、間接経費を含む。

【要旨】 難分解性有機汚染物質（POPs）の周産期ばく露により、出生児の成長と発達の遅れや偏りが報告されている。発生、成長過程にある胎児および新生児はPOPsに対して感受性が高いと懸念され、妊娠・出産を迎える女性の体内負荷量を低減しておくことが必要と考えられた。このため、POPs体内負荷量低減が可能かを検証するランダム化比較試験による介入研究を、133名（介入群66名、対照群67名）の若年女性を対象に実施した。

POPsの主要摂取経路は魚介類摂取と考えられ、体内負荷量低減のため汚染度が高い魚介類に関する情報を、面談、勉強会および料理教室などにより介入群に提供し、自らの食生活の見直しを通して低減を目指す介入調査とした。対照群にも面談などを実施したが、一般的な栄養情報の提供とした。実質の介入期間は20か月であった。介入群および対照群ともに65名について、介入効果を血漿中PCB変化より評価した。ベースライン調査時年齢、BMIおよび研究期間中の体重変化率で調整した共分散分析の結果、PCB濃度は介入群で10%程度減少し、研究協力者によっては30%以上の減少が観察され、介入効果が実証された。毛髪総水銀値も介入群で減少する傾向が観察され、介入群でのみ面談や質問票調査などへの参加度と毛髪総水銀減少率の間で正相関が観察された。魚介類由来の脂質であるn-3系多価不飽和脂肪酸（n-3PUFA）の摂取量変化を、赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成から推定した。介入群の魚介類多食群でEPAの減少が確認されたが、魚介類少食群ではそれ以上の減少はなく、介入群全体と対照群全体の間でも統計学的な差はなかった。血液生化学検査の結果からも両群の間に差異は認められず、今回の介入は安全に行われたことを確認した。魚介類摂取のリスクとベネフィット分離を目指し、汚染度の低い魚介類を活用する介入方法の開発がさらに必要と考えられた。

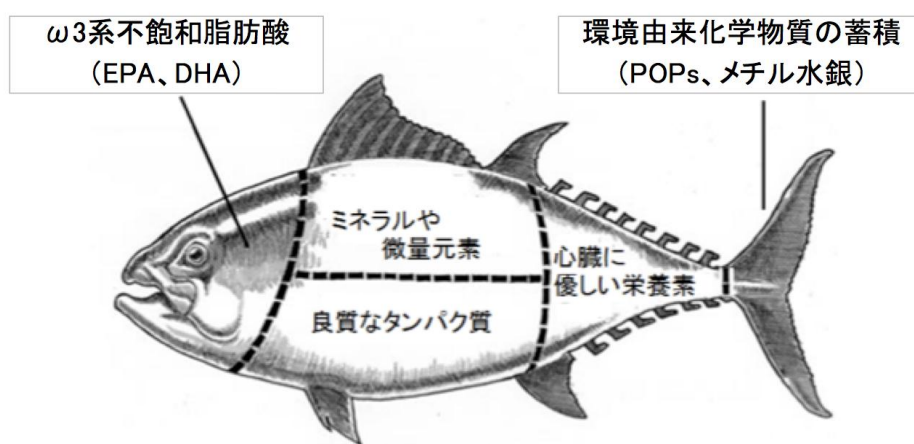
【キーワード】 難分解性有機汚染物質、体内蓄積、体内負荷量低減、介入調査、層別ランダム化比較試験

1. はじめに

海外および国内の先行研究から、周産期におけるPOPsのばく露により、出生児の成長と発達の遅れや偏りが惹起されることが報告されている¹⁾。特に、POPsのうちPCB、DDTとその代謝物（DDE）、ヘキサクロロベンゼンと、児の神経行動学的な指標との間に関連性が示されており、胎児期におけるばく露の影響が大きいとされている。POPsに対して感受性が高い集団の一つは、発生および成長過程にある胎児および新生児と考えられる。実際に、我々も前向き疫学コホート調査より、

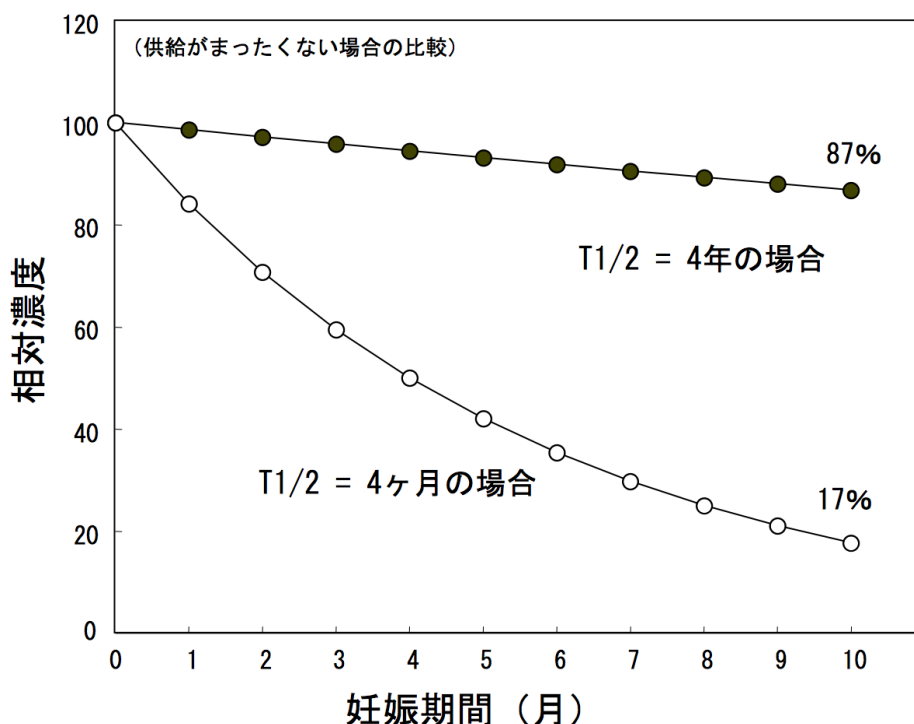
臍帯血PCB、特に高度塩素化PCBに分類される9塩化物の濃度が増えると、出生児が7ヶ月では発達指数（新版K式発達検査）、42ヶ月ではIQ（K-ABC）が低下することを確認している2,3）。このため、POPsばく露に関するリスク評価や許容摂取量の設定を行うことも重要であるが、低用量ばく露でも現実に統計学的にも有意なリスクがあることが強く懸念されることから、リスク回避を意図して妊娠を希望する女性のPOPs体内負荷を低減する方法の開発とその効果を実証的に示すことが求められていると考えられた。

人体汚染のPOPsばく露の主な経路は、魚介類摂取と考えられている。このため、POPsばく露の最も単純な方法は、魚介類の摂取の徹底的な抑制である。しかしながら、魚介類には多価不飽和脂肪酸（PUFA）として、n-3PUFAとして知られるエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）など、児の中枢神経系の発達に必須と考えられている栄養素が含まれている。有害化学物質の体内負荷低減を意図した魚介類摂取の機械的な抑制は、n3-PUFA欠乏という新しいリスクを生むことが懸念される（リスクのトレードオフ、図（1）-1）。このため、魚摂取を減らし有害化学物質の摂取を抑制するか、n3-PUFA摂取を優先し有害化学物質のばく露を受容するのか、という二者択一の議論を耳にすることが多い。しかし、PCBの生体内半減期は、塩素数にもよるが2-6年ときわめて長いことが知られている4）。一方、PUFAの生物学的半減期は、数週から数ヶ月と短い5）。PUFAは若年女性では体内合成を行う力があるともされているが、仮に体内合成がないと仮定すると、妊娠期間という比較的短い期間の魚摂取抑制は、POPs低減にあまり効果がないばかりか、逆にn3-PUFAなど児の成長と発達に有用な栄養素の欠乏という新しいリスクを引き起こす懸念が生じる（図（1）-2）。このような二者択一の議論を避け、POPs体内負荷を低減しつつ、PUFAなどの必須栄養素を充足させる戦略の一つは、POPsの生体内半減期にも相当する5年程度以前からPOPs体内負荷量を低減させつつ、その一方で妊娠期間中はPOPs汚染レベルの比較的少ない魚を多食し、n-3PUFAを十分に摂取することにあると考えられる。このためには、妊娠前の女性のPOPs体内負荷に関連する要因、特に魚介類摂取に関する情報を整理するとともに、魚介類摂取の緻密な食事指導法の確立が必要であり、その上で実際に妊娠可能な年齢にある女性を対象とした介入研究による検証が必要と考えられた。



図（1）-1 魚介類摂取の栄養学的なベネフィットと化学物質ばく露のリスク。水産研究所・鈴木治郎氏提供の図を改変。

□



図(1)-2 妊娠中に、PCBの新たなばく露がなく、PUFAの摂取または体内での生合成がないと仮定した場合に、PCBの半減期を4年、PUFAの半減期を4ヶ月と見込んで減衰を試算した。妊娠期間10ヶ月後では、PCBは13%程度の減衰が期待されるが、PUFAは83%減少する。

2. 研究開発目的

本研究では、汚染度の高い魚介類に関する情報提供が、POPs体内負荷量低減に効果があるのかを検証する介入研究を計画した。妊娠の予定がない女性の協力を得て、層別ランダム化比較試験の手法により介入群と対照群に若年者を2群に分割し、介入群には魚介類の汚染度情報を提供し、汚染度の高い魚介類の摂取を抑制し、汚染度の低い魚介類を活用すること、一方で対照群には汚染度情報は提供せず、今まで通りの食生活を継続するよう依頼した。介入後にPOPs体内負荷量を比較し、介入の効果を検証した。

化学物質ばく露という魚介類摂取のリスクに対して、n3-PUFA摂取は魚介類摂取のベネフィットを構成する重要な要素の一つと考えられた。介入により魚介類摂取量が減少した場合に、n-3PUFA摂取量の不足が懸念されるため、介入調査の立案に際して、研究協力者のPUFA摂取レベルを正確に把握するとともに（サブテーマ3と連携）、2つの異なる方法で研究協力者の食事調査を実施し、介入が栄養摂取全体に与える影響を詳細に解析した（サブテーマ4と5と連携）。PUFAの解析は血漿または赤血球膜中の構成成分から測定されるが、血漿中成分は直近の食事の影響を大きく受けるとされ、このため赤血球膜中リン脂質に結合するPUFAの解析が栄養疫学的には強く推奨されている。赤血球膜を用いる難点は、前処理が煩雑であることと、PUFAの過酸化による分解が懸念される点にある。このため、赤血球を採取後にPUFAを正確に分析するための方法についても予備的に検討し、その上でベースライン調査に進むこととした。さらに、研究協力者の安全性を確認するため、肝機能、腎機能、炎症性反応などをモニタリングするため血液生化学検査を定期的に実施した（サブテーマ2と連携）。

3. 研究開発方法

(1) 倫理申請

調査に先立ち、介入調査に関する研究計画を立案し、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に研究計画の申請を行って、承認を得た後に調査を開始した（番号2009-172、2014年7月まで承認を得た）。

(2) 研究協力者の募集

研究協力者の募集は、仙台市内の大学、短期大学、専門学校に加え、調査目的に理解の得られた自治体、企業などにポスターなどの資料を貼付または配布し実施した。登録の条件は、18歳～30歳までの女性で、登録の時点で妊娠の予定がないこと、長期間の疫学調査に参加する意思があること、東北大学で行う定期的な勉強会および面談に参加する意志があること、年一回の採血に参加できること、調査に支障となる疾患がないこと（治療中の疾患があるかを自己申告により聞き取り、代謝内分泌系、遺伝的疾患または精神疾患などの疾患がある場合は除外したが、実際にそのような例はなかった。その他、研究協力者自身が気になる疾患を持つ場合は、主治医に相談して調査への参加を決めるよう依頼した）、などとした。

参加について意思表示を受けた後に、東北大学まで来所してもらい、プライバシーが保てる場所にて事前説明を実施し、書面による同意を得て調査に登録とした。20歳未満の未成年者については、両親のうちいずれかの書面による同意を参加の条件とした。なお、調査過程で妊娠が判明した場合、その時点で調査から除外となることを説明した。

(3) PUFA分析用試料採取の予備調査

研究協力者のPUFA摂取量モニタリングのため、赤血球膜中リン脂質脂肪酸のモニタリングを計画した。そのため末梢血を採血し速やかに分析機関（サブテーマ3）に移送し分析する計画としたが、赤血球画分中の脂肪酸は不安定であると推測され、予備調査を実施し、試料の安定性を確認した（詳細はサブテーマ3で報告した）。その結果、採血後3日以内は冷蔵保管でも安定であることを確かめ、その期限内に血液試料を送付することとした。

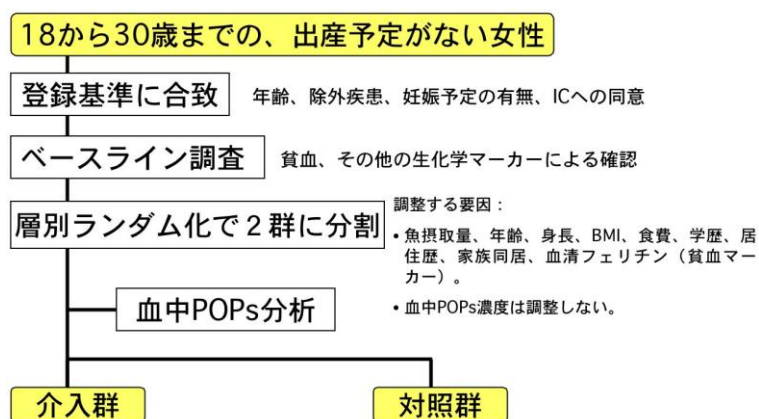
(4) ベースライン調査

介入群と対照群の群分け前にベースライン調査を実施した。基本属性および食事調査を質問票にて実施し、末梢血の採血を行って血液生化学検査、赤血球膜中リン脂質脂肪酸分析および血漿中PCB分析を実施した。

基本属性として、質問票により身長、体重、学歴、職歴、住居、出身地（海岸に近いかどうかの有無）、毎月の食費、夕食を主に作る者、魚介類摂取頻度および魚種ごとの摂取量、喫煙と飲酒習慣、ベジタリアンかどうか、などについて情報を収集した（使用した質問票を参考資料1および2として添付した）。調査票は表紙のみに個人情報に記載し、受付後は次ページ以降にID番号を付し、表紙を質問票から切り離し連結匿名化した。個人情報を含む資料は施錠可能な領域に保管した。

(5) 調査方法

食事調査は、東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野の佐々木らが作製し標準化した自記式食事歴法質問票であるDHQおよびその簡易版であるBDHQを用いた。DHQは各年度1回、血液生化学検査と同時に実施した。BDHQはDHQのタイミングに加え、さらにDHQとDHQの間時点でも実施した。マークシート方式で回答を集め、非論理値および外れ値をチェックの後に、データは機械取り込みし栄養計算を実施した（サブテーマ5で担当）。さらに、研究協力者には通常の食生活の24時間分の食事について、自由記載の記録とともに写真を提出するよう依頼して実施した。写真はカメラ機能付き携帯からのメールによる提出とし、カメラ機能がない携帯の場合は使い捨てカメラを供与した（サブテーマ4で担当）。



図(1)-3 層別ランダム化比較試験における介入群と対照群の群分け。基本属性として、年齢、身長、BMI、魚摂取量、食費、学歴、居住歴、家族の同居、血清フェリチン濃度で調整して群分けを行った。一方、血中POPs濃度、毛髪総水銀値、赤血球膜中リン脂質脂肪酸およびDHQから算出した魚摂取量での調整は分析に時間がかかることもあり、行わなかった。

血液生化学検査のための採血は、朝食を抜いた状態で、午前中に空腹時採血とした。採血作業および血液生化学検査の実施は、宮城県成人病予防協会中央診療所の協力を得て実施した。身長、体重（着衣で測定し1 kgを減じた）および血圧を実測した。血液臨床生化学に関する検査は、脂質検査（LDL、HDLおよび総コレステロール、ならびに中性脂質）、肝臓系検査（AST、ALT、 γ -GTP、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン）、腎臓系検査（クレアチニン、尿素窒素）、血液一般検査（赤血球数、血色素量、血球容積、MCV、MCH、MCHC、白血球数、血小板数）、貧血検査（血清鉄、総鉄結合能、フェリチン）、その他（リン脂質、Na、K、Ca、CRP）とした。調査開始一年後からは、貧血検査として葉酸の分析を追加した。

血漿中POPsのモニタリングは8つのPCB異性体の高分解能ガスクロマトグラフィー／高分解能質量分析計による分析により実施した。塩素数4-10の同族体のうち、各同族体から代表的なPCB異性体を選択し、4塩化物IUPAC#74、5塩化物#118、6塩化物#138および#153、7塩化物#180、8塩化物#194、9塩化物#206、10塩化物#209とした。PCB分析委託先の選定に際しては東北大学にて競争入札を実施し決定した。PCB分析用採血は血液生化学検査と同時に採血し、遠心分離機により血漿を調整後、凍結保管して分析機関に送付して実施した。なお、血漿調整後の赤血球層を赤血

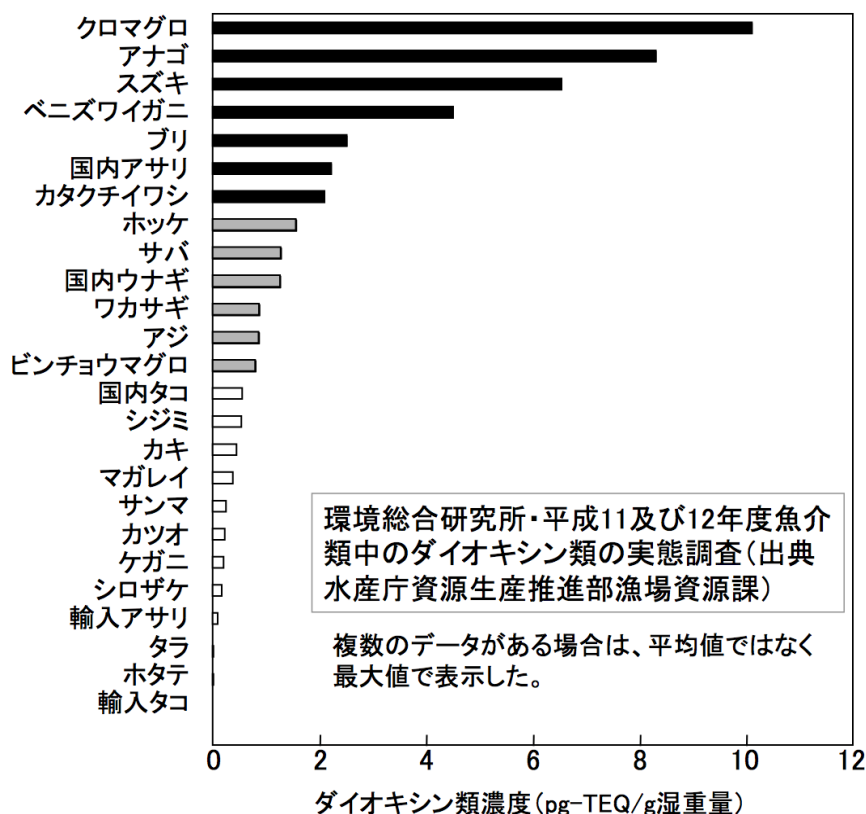
球膜中リン脂質脂肪酸の分析用試料として脂肪酸分析機関（サブテーマ3）に送付した。PCB濃度を脂肪重量換算で表示する場合、総脂質の測定は有機溶媒抽出後の脂肪重量測定とした。POPs分析についてはPCBの8異性体およびDDEの解析を当初予定していたが、研究協力者数を増加させたため予算的な理由からPCBのみの分析に変更した。DDE分析用の血漿試料は保管しているため、今後、可能な範囲でDDE分析の追加を検討する。毛髪総水銀の分析については酸灰化後に還元気蛍光法によった。

（6）介入群と対照群の群分け

ベースライン調査の結果に基づき、層別ランダム化比較試験における介入群と対照群の群分けを実施した（図(1)-3、サブテーマ2と連携した）。基本属性として、年齢、身長、BMI、魚摂取量、食費、学歴、居住歴、家族の同居、血清フェリチン濃度で調整した。一方、PCB濃度、毛髪総水銀値、赤血球膜中リン脂質脂肪酸およびDHQから算出した魚摂取量での調整については、化学分析または算定に時間がかかることから、群分けには用いなかった。

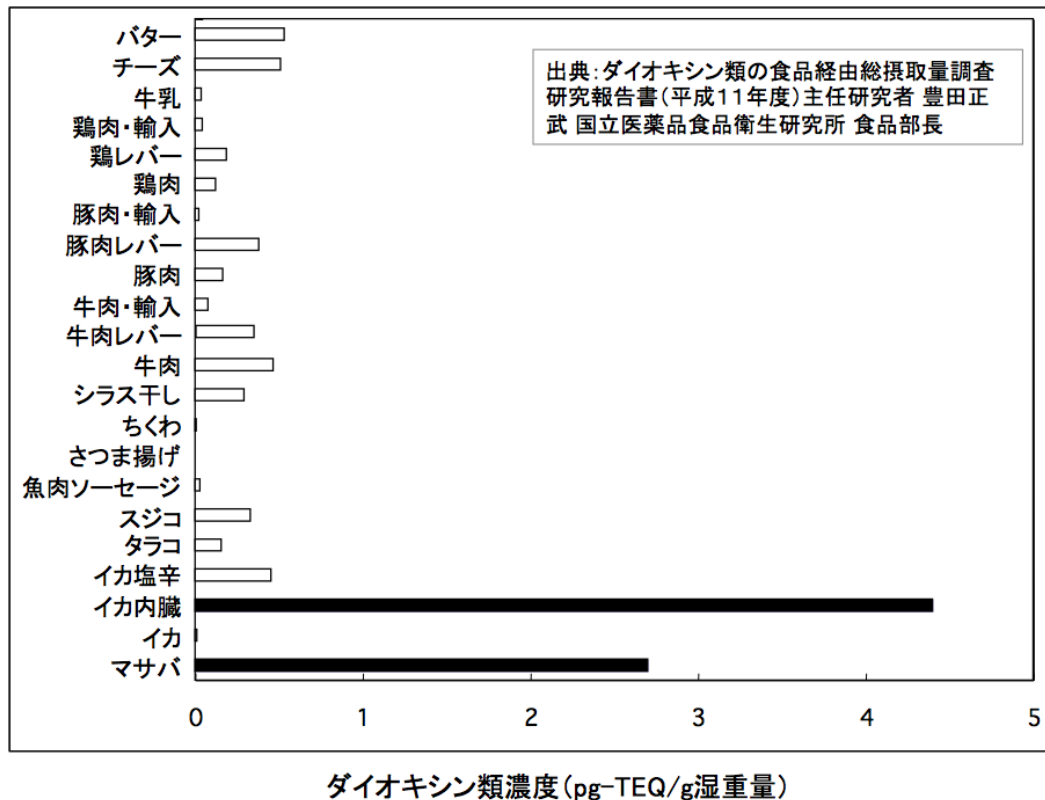
（7）介入の方法

介入方法は、介入群への情報提供として実施し、a) 魚介類ごとのPOPs汚染度（汚染度の高い魚介類と、汚染度の低い魚介類）と、b) アブラナ科植物の摂取を利用したデトックスについて情報を提供した。

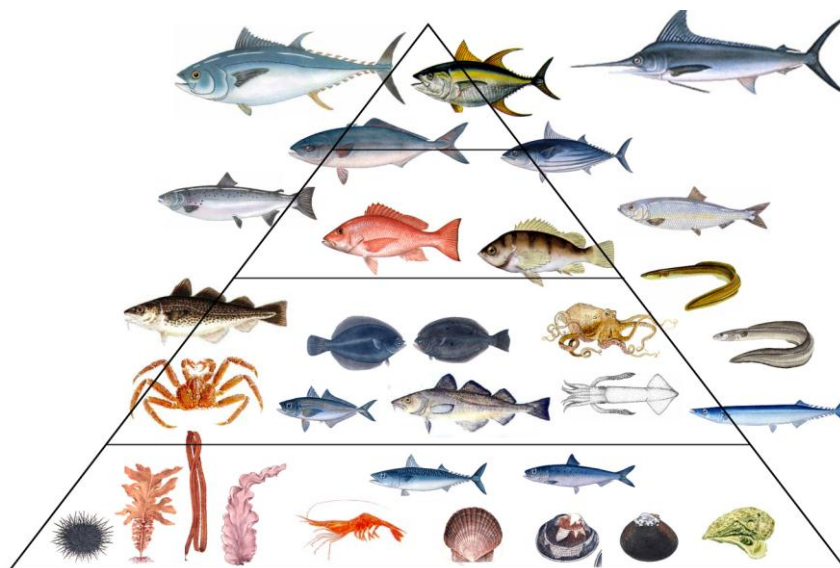


図(1)-4 介入群に対して提供した魚介類汚染度情報の一つ。水産庁資源生産推進部漁場資源課より公表されている魚介類中のダイオキシン類の実態調査などを参考とした。

魚介類の汚染度について、魚介類中PCB濃度に関する情報は不足しており、ダイオキシン類に関する公開情報（水産庁資源生産推進部漁場資源課より公表されている魚介類中のダイオキシン類の実態調査結果や、国立医薬品食品衛生研究所のダイオキシン類の食品経由総摂取量調査研究報告書〔など〕）を利用し、肉類などの数値を含めて整理して紹介した（図（1）-4および5）。



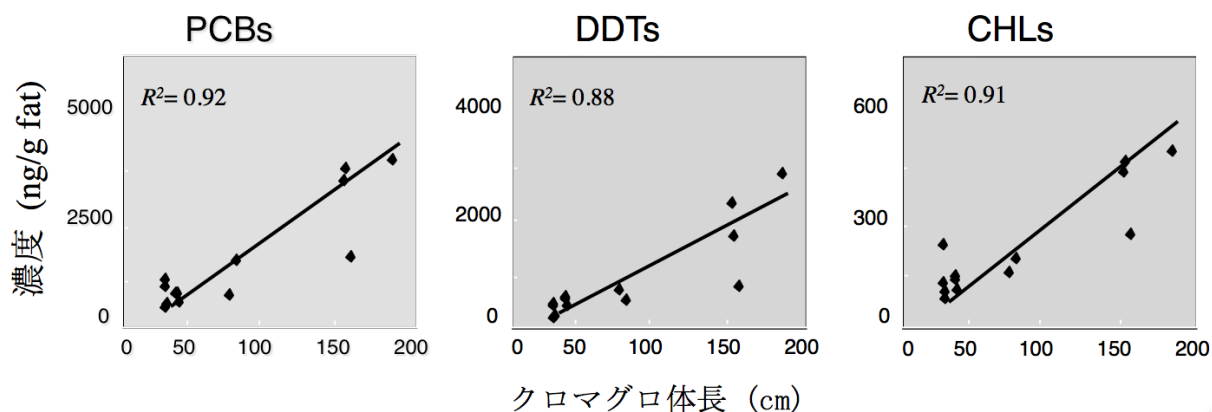
図（1）-5 介入群に対して提供した食品汚染度情報の一つ。国立医薬品食品衛生研究所のダイオキシン類の食品経由総摂取量調査研究報告書〔など〕から作成した。



図（1）-6 POPsなど脂溶性化学物質は、食物連鎖で生物濃縮を受けることを示し、食物連鎖上位の魚介類を減らすことを推奨した。

POPsは難分解性と脂溶性を有する化学物質であり、環境中で分解されずに長期間にわたり残留し、生態系における食物連鎖により生物濃縮される特性があることを説明し、食物連鎖上位の魚介類で濃度が高くなることを説明した。従って、食物連鎖上位の魚介類の摂取を控えることを推奨した（図(1)-6）。

同じ魚種でも、寿命（＝体長とした）が長いほど体内蓄積量が高いことが知られている。佐賀大学農学部の上野らより情報提供を得て、クロマグロの体長とPOPs（PCB、DDTおよびクロルダン類）蓄積量が正に相関することを紹介し（図(1)-7）、魚種が同じなら、大きな魚よりなるべく魚体が小さい魚が望ましいことを説明した。例えば、マグロでは、クロマグロよりもその幼魚で初夏に流通するメジマグロが望ましいこと、出世魚であるブリの場合は、一般論として、ブリ（90cm以上）より、ワラサ（60cm）、イナダ（40cm）、ワカシ（15cm）を選ぶことを示した（養殖したブリをハマチと呼称することも説明）。



図(1)-7 魚種が同じでも、寿命（＝体長）が長いと化学物質の蓄積量も増えることを示した。クロマグロ中のPCB、DDTおよびクロルゲン類（CHLs）について、佐賀大学農学部の上野らより情報提供を受けた。

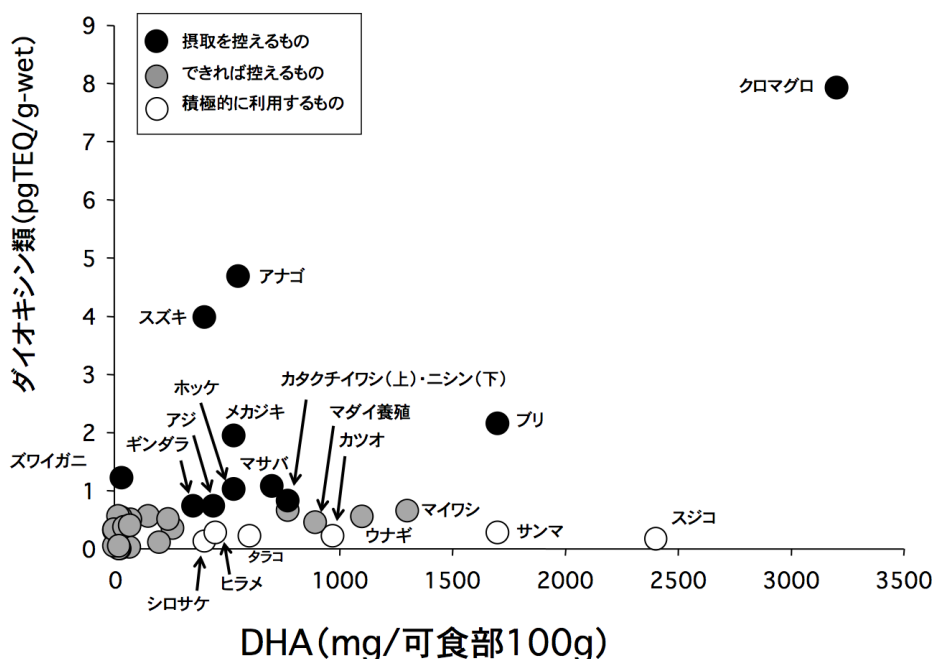
魚介類にはn-3PUFAなどの有用な脂質が含まれていることを説明し、魚介類可食部におけるn-3PUFAのうちDHAの濃度と、可食部ダイオキシン類の濃度の関連性について紹介した（図(1)-8）。一般的に、脂肪含量の高い魚でダイオキシン類の蓄積量が増える傾向が伺えるものの、両者の関係は必ずしも直線ではない。摂取する魚介類を取捨選択することで、魚介類から摂取するベネフィットとリスクを分離できる可能性があることを説明した。

その一方で、内臓系の食材となるものについてはダイオキシン類の蓄積量が比較的高いことを紹介した。特徴的な点は、イカ類では通常の可食部の蓄積量は低いものの、内臓系の蓄積量は著しく高い（図(1)-5）。豚肉などに比べても、イカ可食部のPOPs蓄積量は同等かまたはそれ以下であることを示した。貝類では、輸入物に比べ国内産で若干高い値が観察されていることも説明した。このため、介入群には「機械的に魚介類の摂取を抑制する」ことは必ずしも適切ではなく、選択することが大切であることを強調した。

なお、n-3PUFAの摂取を極端に下げないため、また無理な介入は持続が困難であることを考慮し、「ほどほどの食生活の変更」を依頼した。その説明として面接時に必ず2つの例を示した。第一に、仮にマグロ類をこれまで年間10回食べる機会がある場合、その回数を半分に減らしたり、1

回あたりの摂取量を半分にしたり、脂肪分が高くPOPsが多く含まれるトロの部分ではなく赤身にすることを提案した。第二に、忘年会や誕生日などで魚介類料理が出た場合も、遠慮せずに美味しく摂取し、そのかわり年間全体で調整することを助言した。化学物質ばく露をゼロにすることは、n-3PUFA摂取の観点からも正しい選択ではなく、あくまで適切な削減であり、そのために選択することを説明した。

本研究はあくまでPOPs体内負荷量低減を目的とする介入研究として計画した。そのため、メチル水銀摂取量の低減は目的としなかった。このため、マグロ類ではメチル水銀は脂溶性であるものの、タンパク質に結合するため、トロ部分よりも赤身の濃度が高いことがわかっている。しかし、今回の介入では、マグロを摂取する場合も、トロではなく赤身を選択することを推奨した。このため、介入により結果的にメチル水銀ばく露が増える可能性も想定された。

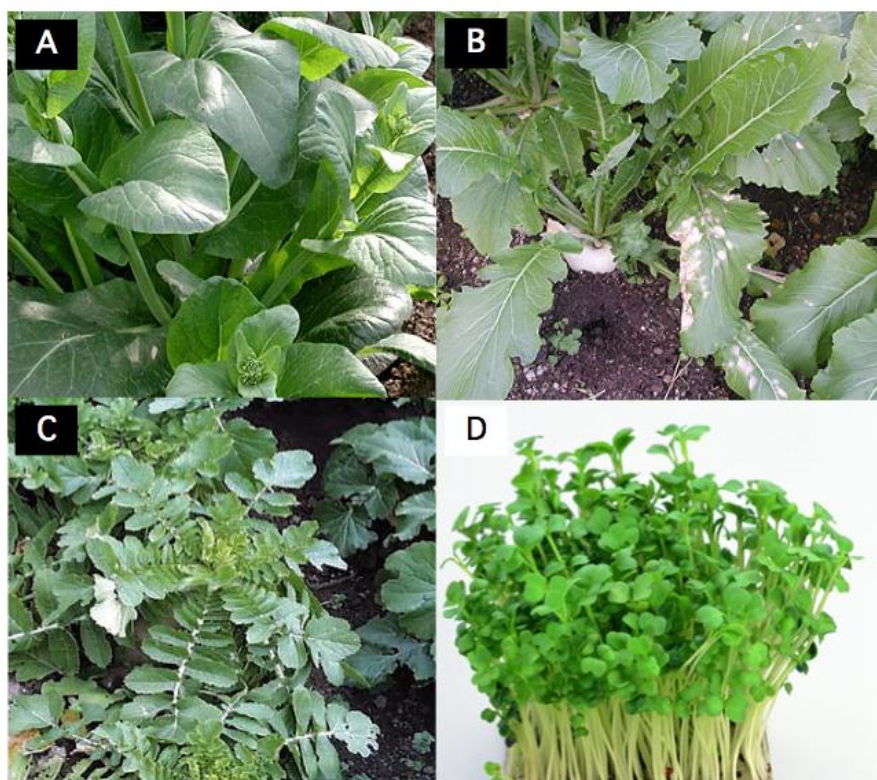


図(1)-8 魚介類可食部のDHA濃度とダイオキシシン類の関連性。n-3PUFAおよびダイオキシシン類はともに脂溶性であるものの、両者の濃度は必ずしも単純な直線性ではないことを示し、摂取する食材を選ぶことの重要性を紹介した。

介入群では、汚染度の高い魚介類に関する説明を行うとともに、デトックスの視点からアブラナ科野菜の利用方法について説明し、特にスプラウトの利用を推奨した。アブラナ科の植物には辛み成分が含まれ、その成分が第2相解毒酵素系を活性化し、その結果として脂溶性化学物質の親水性を高め体外排泄できる可能性があることを紹介した(図(1)-9)。ただし、このデトックスの効果については、科学的なエビデンスは必ずしもまだ明確ではないことも補足した。料理教室でもアブラナ科の野菜のレシピを提供した(サブテーマ5と連携して実施した)。

介入情報を提供する方法として、手紙による資料提供に加え、面談を年1~2回、勉強会を年1~2回、料理教室を初年度に2回開催した。図(1)-10に勉強会の様子を示した。介入群では、前述のように魚介類の汚染度情報について説明を行うとともに、デトックスの視点からアブラナ科野菜の利用方法について説明した。一方、対照群に対しても同数の面談、勉強会および料理教

室を開催したが、一般的な栄養情報の提供にとどめ、化学物質の汚染度やデトックスについては情報提供を実施しなかった。この一般的な栄養情報は、介入群に対しても同様に提供した。一般的な栄養情報としては、鉄欠乏性貧血と鉄摂取、PUFAとその生理活性、東日本大震災に伴う放射性化学物質による食品汚染と残留放射能に関する基準値算定の根拠、などとした。



図(1)-9 アブラナ科野菜の紹介。辛み成分による第Ⅱ相解毒酵素系の活性化によるデトックスの可能性を紹介した。

(8) 調査協力の度合いの数値化

介入群に群分けされた場合でも、群分けはランダムにより実施したため、介入効果は研究協力者の中でも均一ではないと予想された。このため調査協力の度合いを数値化するため、面談、勉強会および料理教室への参加、食事調査（郵送法によるものも含む）、年一回の採血への参加について計算し、数値化した。なお、採血、質問票調査への協力に加え、面談などの調査参加に対して、毎回謝金を提供し、調査継続のインセンティブとした（面談など、交通費が発生する場合は、その交通費を含むものとした）。

4. 結果及び考察

(1) 研究協力者

研究協力者として、約150名の方に事前説明を実施し、135名より書面による同意を得た。そのうち1名はベースライン調査を欠席し、もう1名は連絡が届かず調査対象外となった。最終的に133名の女性の協力を得てベースライン調査を実施した。

研究協力者数について、当初の計画では統計学的な検定力やPCB化学分析の予算規模から60～80

名の登録を予定していた。しかしながら、研究推進会議などから、研究対象者の脱落率を最悪で30-40%見込むべきこと、また疫学調査である以上、検定力とは別にサンプル数として100以上が望ましいことが指摘された。さらに、これまでの栄養疫学でも若年女性に食事で介入した場合、若年女性特有の健康問題である貧血傾向の者が含まれ、食事への介入に伴う栄養学的な偏りにより貧血となって調査対象外となることも少なくないことが指摘された。このため、研究協力者数を100名以上として募集し、貯蔵鉄のモニタリングを徹底することとした（サブテーマ5で詳細に解析した）。



図(1)-10 勉強会の様子。研究協力者が参加しやすいように、同一テーマで複数回開催し、都合のよいタイミングで参加できるように配慮した。

(2) ベースライン調査

ベースライン調査で得られた基本属性を利用し、層別ランダム化により介入群と対照群に振り分けた（表(1)-1）。血中 PCB について、群分け後に測定値を得て解析したところ、介入群で若干高い値が観察されたものの、ベースライン調査時の時点では2群間に差は認められなかった。

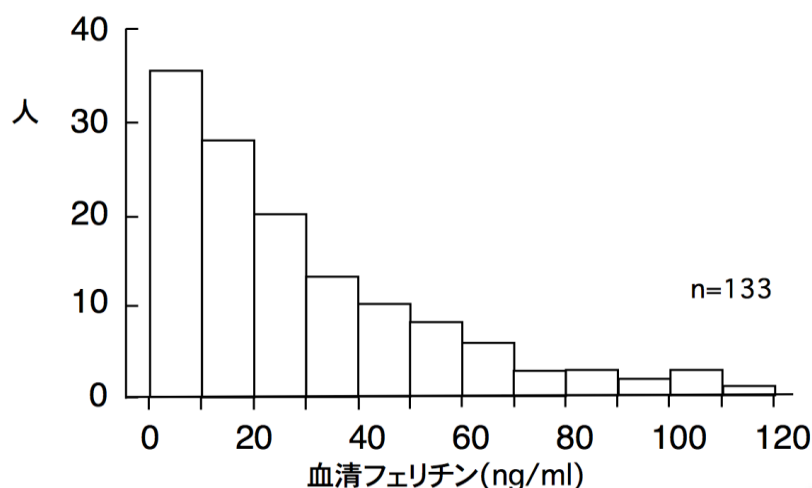
血液生化学検査の結果では、調査対象から除外とせざるをえないような重大な異常値は観察されなかった。ただし、血清鉄またはフェリチンの値から推測して、貧血傾向または貯蔵鉄欠乏が懸念されるケースが認められた（サブテーマ5で詳細に解析。フェリチンの度数分布を図(1)-11に示した）。年一回の血液生化学検査を実施して推移を見守るとともに、介入群および対照群ともに勉強会テーマとして情報提供し、サブテーマ5と連携して面談時に管理栄養士から具体的な指導を試みた。

血漿中 PCB 異性体について高分解能ガスクロマトグラフィー／高分解能質量分析計による分析を実施し、年齢、魚介類摂取頻度、赤血球膜中リン脂質脂肪酸、毛髪総水銀値との関連性を解析した。

表(1)-1 介入群と対照群の基本属性と、群分けに用いた変数（下線部）

項目	介入群 (n=66)	対照群 (n=67)	p
□ 年齢 (2010年3月)	21.0 ± 0.3	20.5 ± 0.3	0.20
□ 身長 (cm)	158.7 ± 0.6	159.2 ± 0.6	0.52
□ 体重 (kg)	52.1 ± 0.7	53.3 ± 0.7	0.21
□ BMI (kg/m ²)	20.7 ± 0.2	21.0 ± 0.2	0.31
□ 食費 (千円)	14.4 ± 1.3	12.5 ± 1.3	0.30
□ 教育年数 (yr)	14.4 ± 0.2	14.3 ± 0.2	0.56
□ <u>魚介類摂取頻度スコア</u>	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	0.54
□ 出身地 (海浜%)	16.7	22.4	0.40
□ 家族の同居 (あり%)	53.0	50.8	0.79
□ 主な夕食調理者 (本人%)	31.8	23.9	0.31
□ 職の有無 (職%)	6/66	2/67	0.16 (Fisher)
□ 喫煙習慣 (喫煙/非喫煙)	1/66	3/67	0.62 (Fisher)
□ 飲酒習慣 (飲まない%)	83.3	88.1	0.43
□ <u>血清フェリチン</u>	30.3 ± 3.2	29.1 ± 3.2	0.79
□ ΣPCB (Log10, ng/g-fat)	0.50 ± 0.23	0.43 ± 0.21	0.12
□ ΣPCB (同上、年齢調整)	0.49 ± 0.19	0.44 ± 0.19	0.17

ANOVA または χ^2 検定による。Mean ± SE。下線：群分けに際して調整した要因。

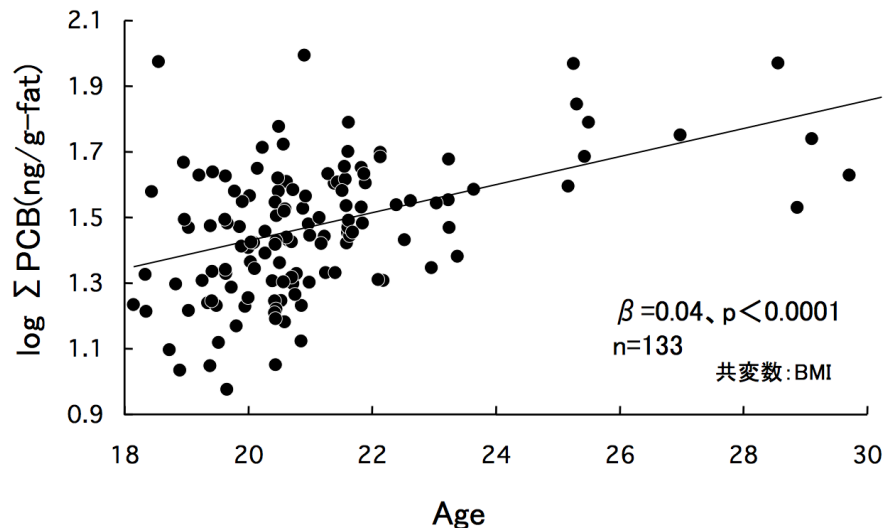


図(1)-1 1 血清フェリチン値の分布 (ベースライン調査時)。フェリチン 12 ng/ml 以下を潜在的鉄欠乏状態とすると、全体の 30%程度が該当した。

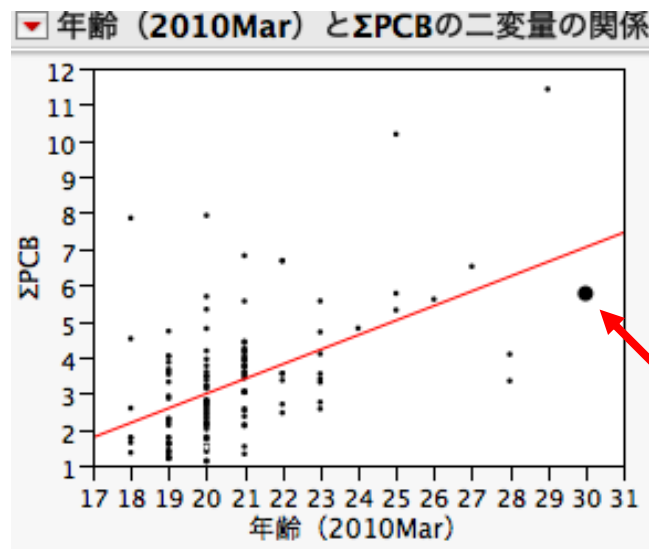
総 PCB と年齢との間に正の関連性が観察された。血中総 PCB は体脂肪との間に負の関連性があることがすでにわかっており、BMI によって調整した偏回帰プロットの結果を図(1)-1 2 に示した。研究協力者として年齢が 18~22 歳までの対象者が多く、23 歳以上の研究協力者の数は少な

いものの、その年齢区分に PCB 濃度が低いケースが含まれず、結果として比較的強い関連性が観察された。PCB の体内半減期は 2~6 年と長いことが知られており、年齢とともに体内蓄積量が増加することが今回の結果からも示唆された。

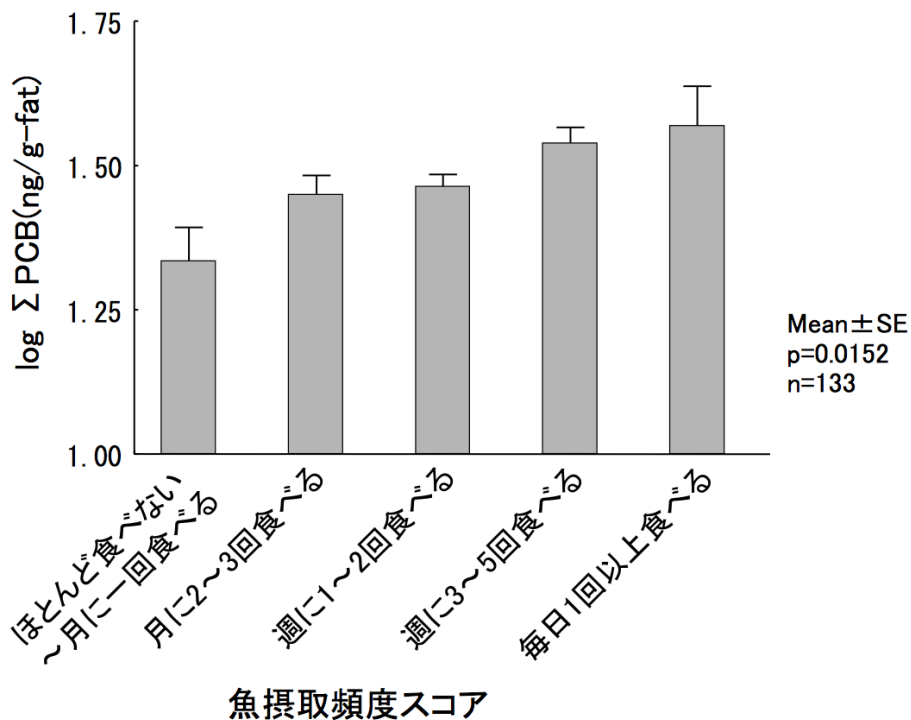
研究協力者には、総 PCB の分析結果を返却した。その際に、参加者全体における自身の位置を示すため、図(1)-1 3 (単変量解析による) に示した様式で各自の PCB の値を返却した(図中の矢印で自身のデータを明示した)。このことにより、年齢を加味した自身の PCB 体内蓄積量を自覚してもらうこととした。



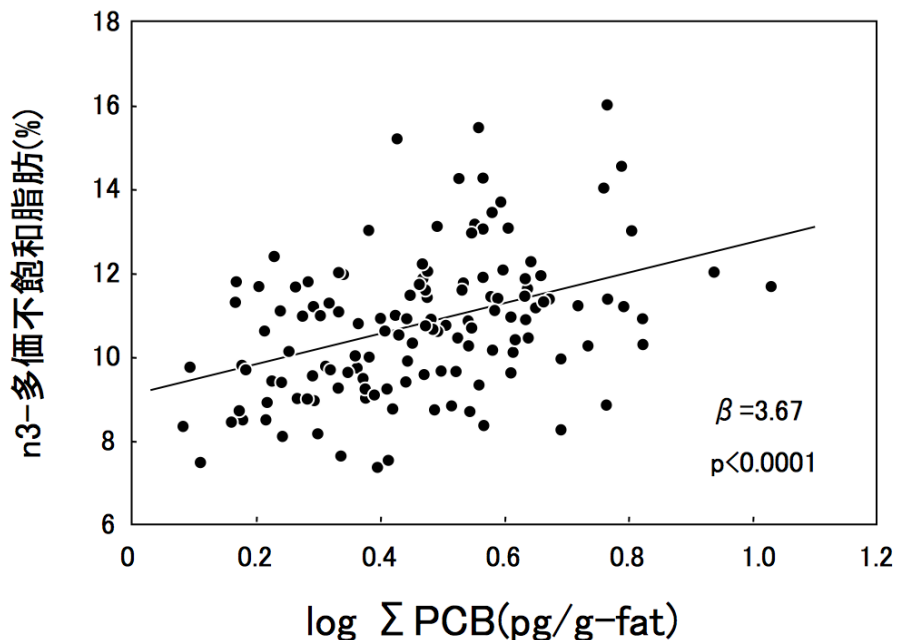
図(1)-1 2 研究協力者の年齢と血中総PCB濃度との関連性(ベースライン調査時)。年齢が高いほど、血中PCB濃度が増加した。解析ではBMIにより調整した。



図(1)-1 3 研究協力者に対して、面談時に返却したPCB濃度資料の一例。BMIを調整した図(1)-1 1 ではなく、単変量解析による結果を示した。研究協力者自身のデータの位置を、矢印と大きなドットで示した。この事例では、PCBの絶対値は上位群に該当するものの、年齢を加味すると必ずしも高い値ではないことが示唆された。



図(1)-1 4 魚介類摂取頻度と血中総PCB濃度との関連性（ベースライン調査時）。魚介類の摂取頻度が増えると、血中PCBも有意に増加した。



図(1)-1 5 血中総PCB濃度と赤血球膜中リン脂質脂肪酸のうちn-3PUFAの関連性（ベースライン調査時）。両指標の間に正の関連性が観察された。年齢とBMIにより調整した偏回帰プロットを示した。

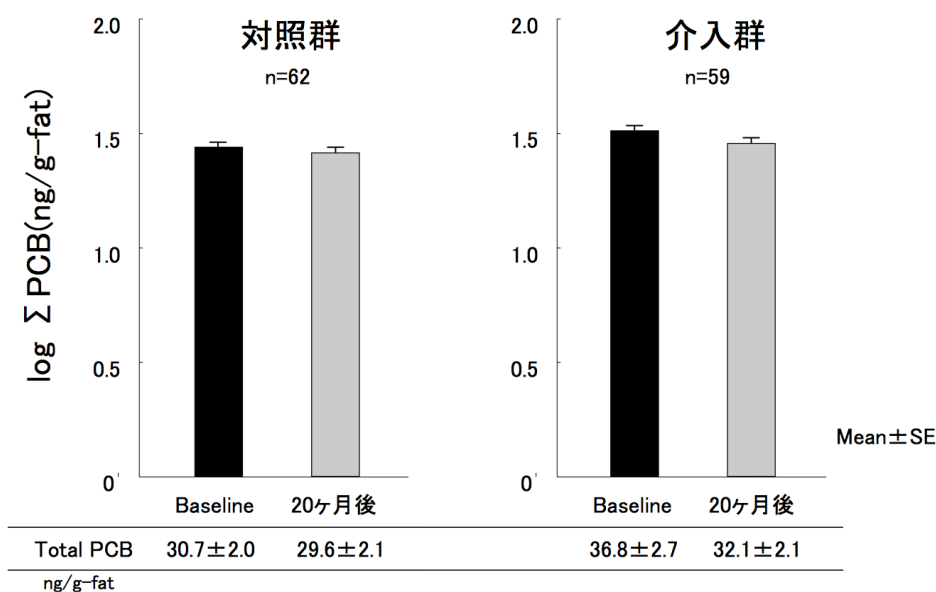
魚介類摂取頻度と総PCBとの関連性を図(1)-1 4 に示した。魚介類摂取頻度は6件法として実

施したが、「ほとんど食べない」と「月に1回食べる」と回答した人数が少ないことから、両者を合わせ、その上で「月に2～3回食べる」、「週に1～2回食べる」、「週に3～4回食べる」、「毎日1回以上食べる」の5件法として解析した。魚介類の摂取頻度が高いほど、総PCB濃度は上昇した。魚介類摂取頻度は、赤血球膜中リン脂質脂肪酸のn-3PUFAの割合および毛髪総水銀値とも正の関連性が認められた（結果は示さず）。

血中総PCB濃度は、赤血球膜中リン脂質脂肪酸におけるn-3PUFAの割合とも正に関連した（年齢とBMIで調整した結果を図(1)-15に示した）。以上の結果は、魚介類摂取について、リスクに関連する化学物質ばく露と、ベネフィットの1つの要素であるn-3PUFA摂取の両面性があることをあらためて示す結果と考えられた。

(3) 介入の効果

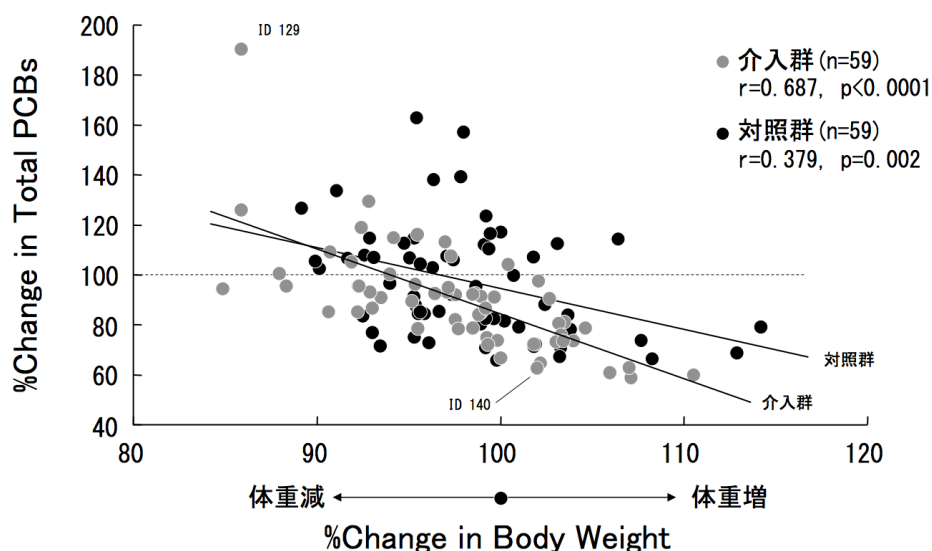
介入による血中PCB濃度の低減効果について検証するため、まず単変量解析として分散分析による解析を行った。図(1)-16に、介入群と対照群について、介入前のベースライン調査時と、20ヶ月の介入後の値を示した。介入群において、介入後にPCB濃度が減少する傾向も観察されたが、介入の前後で統計学的な有意差は見いだすことができなかった。



図(1)-16 対照群および介入群における血中PCB濃度変化。統計学的な差は認められなかった。

ただし、PCBについては、体脂肪量と密接な関連性があり、体脂肪が多いほど血中PCBは減少する。その理由として、PCBは脂肪分の摂取とともに体内に取り込まれると予想されるが、炭水化物またはタンパク質を過剰に摂取した場合、これらのエネルギーは体内で変換されて中性脂質として蓄積され、血中濃度を総脂質あたりで表現する場合、脂溶性化学物質の濃度は相対的に希釈されると考えられる。このため、ベースライン調査時年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化率を共変量とした多変量解析を実施した。対照群および介入群それぞれについて重回帰分析を実施し、偏回帰プロットを図(1)-17に重ねて示したが、体重変化率とPCB濃度変化率の間にはいずれも負の関連性が認められ、偏回帰直線は異なる傾きを示した。介入期間中に体脂肪が増えた

場合、見かけ上の血中 PCB 濃度は減少し、逆に体脂肪が減少した場合は、血中 PCB は増加した。その際に、介入群の中で PCB 減衰率が良好であった事例 (ID 140) に加え、両群を通して血中 PCB 濃度が最も増加した事例 (介入群、ID 129) について、その位置を図(1)-17に示した。各ケースの詳細な数値は表(1)-3に後述した。

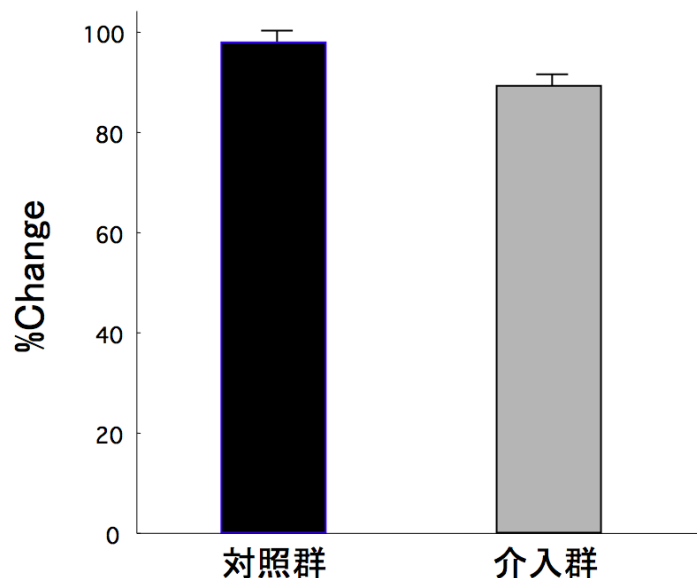


図(1)-17 介入期間中の体重変化と、血中PCBの変化を、介入群と対照群について示した。ベースライン調査時の年齢、体重で調整した。

表(1)-2 介入後の対照群と介入群の血中PCBの濃度の比較。PCB異性体ごと、および総PCBについて、研究協力者のベースライン調査時の年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化率を調整した共分散分析の結果。n=118。

PCB異性体(IUPAC)	#74	#118	#138	#153	#180	#194	#206	#209	Total
塩素数	4	5	6	6	7	8	9	10	-
介入群	81.4	85.5	88.2	90.2	93.4	88.8	85.4	86.2	89.2
対照群	89.7	97.9	97.5	97.5	102.5	98.9	93.4	100.3	97.9
p値 (ANCOVA)	0.014	0.002	0.005	0.056	0.006	0.003	0.078	0.002	0.013

介入に伴う PCB 低減について、各 PCB 異性体に加え、総 PCB について共分散分析を実施した(表(1)-2)。そのうち、総 PCB の結果を図(1)-18にプロットした。PCB 異性体のうち、6 塩化物の#153 および 9 塩化物の#206 を除き、対照群に対して介入群で PCB 濃度が有意に減少し、#153 および#206 についても減少傾向が示唆された。総 PCB について見ると、両群の差は 8.7%であった。PCB の血中半減期は異性体の塩素数に依存し、塩素数が多いほど半減期は長いと報告されている。このため本研究でも 20 ヶ月程度の介入期間では、低塩化物では低減が観察されるものの、高塩化物では効果は見られないことを想定していた。しかし、結果は塩素数に関係なく低減が示されており、予想に反した結果となった。この理由として、低減は単純な生物学的半減期のみでは規定されない現象であることも考えられるが、明確な理由は不明であった。



図(1)-1 8 介入後の対照群と介入群の総PCB濃度の比較。ベースライン調査時の値からの変化率を示した。研究協力者のベースライン調査時の年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化率を調整した。

介入群において、20ヶ月の介入期間におけるPCB低減の効率は約10%となった(厳密には8.7%)。しかし、これはあくまでも介入群全員の平均値であり、介入群でも「介入に関する情報をどこまで活用したか」によって効果も異なるものと推測された。そこで、ケースレポートとして2例を抽出した。介入群の中でPCB減衰率が良好であった事例(ID 140)と、両群を通して血中PCB濃度が最も増加した事例(介入群のID 129)であり、その結果を表(1)-3に記載した。ID 140では、体重変化はほとんどなく、魚摂取量が42.6%減少し、赤血球膜中リン脂質脂肪酸のうちDHAは57.7%まで減少、毛髪総水銀値も34.1%まで減少した。総PCBは62.7%まで減少し、減少率は37.3%であった。研究協力者本人に、どのようなことに配慮したかを聞いたところ、以下の返答を得た。

- ・ 以前は、毎週1回お刺身を食べていた。調査開始後は回数が減った。
- ・ よく食べる魚介類として、ホタテ貝柱、イカ、サーモンが中心となった。家族がブリ等の焼き魚を食べても、母親が私だけに鮭や秋刀魚にしてくれた。
- ・ □デトックスのため、便通が良くなるもの、大根、キャベツ、ブロッコリー、わかめを積極的に取り入れた。
- ・ □とにか、母親が特別メニューにととても協力してくれて、野菜中心の食事になった。

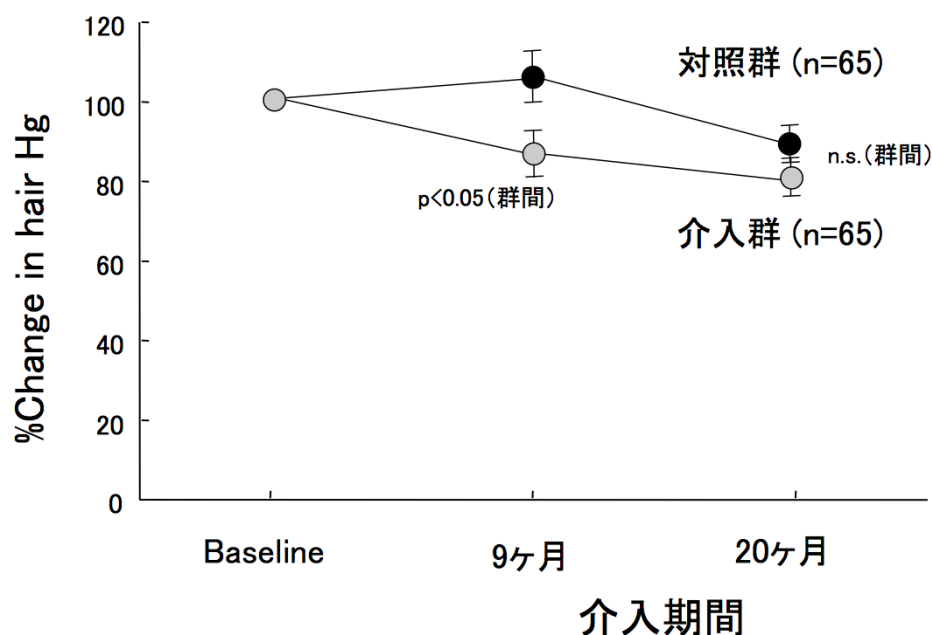
一方で、ID 129も介入群に分類されるが、総PCBは全体を通して最も高い上昇率を示した。特徴的な点は、体重が8.2kg少なくなると85.9%まで減少し、魚摂取量は109%に増加した。赤血球膜中リン脂質脂肪酸DHAも111%まで増加し、毛髪総水銀値は74.2%に減少したものの、総PCBは192%になりほぼ倍となった。PCB濃度の増加の最大要因は体重減にあると推測された。

介入に伴うPCB濃度の変化について、介入群一律で解析を行うのではなく、調査に積極的に参加したかを数値化して解析を試みた。このため、面談、勉強会および料理教室への参加、食事調査(郵送法によるものも含む)、年一回の採血への参加の有無について計算し、調査協力の度合いを数値化した。介入群の参加回数は 10.6 ± 1.7 回、対照群は 10.7 ± 2.0 回であり、群間には有意差は

観察されなかった。その上で、PCB濃度との関連性を解析したが、参加回数との間に統計学的に有意な関連性は見いだされなかった。

□表(1)-3 介入後のうち介入効果が著明であったケースと、逆に介入後に血中PCBが増加したケースの比較。

	Case1 (ID140)		Case2 (ID129)	
	Baseline	介入後	Baseline	介入後
体重(kg)	45.0	45.9	58.0	49.8
魚摂取量(g/day)*	78.7	33.5	37.8	41.2
赤血球膜DHA(%)	11.1	6.4	7.0	7.8
毛髪総水銀(ppm)	2.29	0.78	2.33	1.73
血漿総PCB(ng/g-fat)	70.0	43.9	15.4	29.3

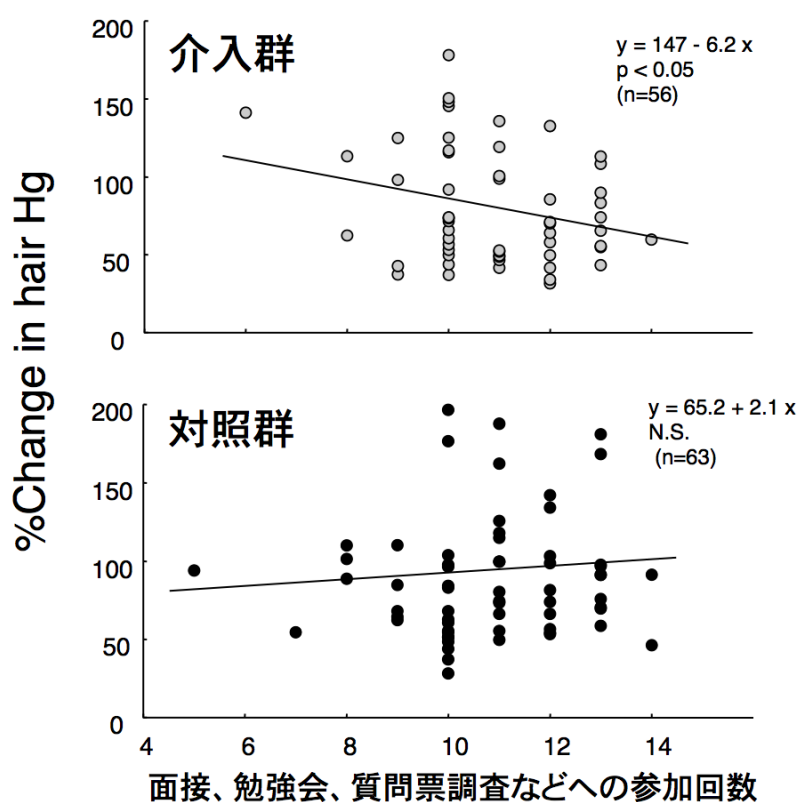


図(1)-19 介入群と対照群における毛髪総水銀値の変化。

本介入研究は、あくまでPOPsの体内蓄積量の低減を目指す研究であるが、魚介類の摂取量が減少するとメチル水銀摂取量も減少することが予想された（マグロの赤身摂取が増えた場合は、逆に増加する）。メチル水銀も食物連鎖を示す化学物質であり、POPs体内負荷低減のための介入情報と一致する部分が含まれる。このため研究期間中の毛髪総水銀値（毛髪総水銀の95%はメチル水銀である）の分析を実施した。その結果、介入群で減少が認められ、介入1年目では対照群との間に差が観察された（図(1)-19）。ただし、介入2年目では対照群でも毛髪総水銀値の減少傾向が観察され、対照群と介入群との間の統計学的な差は消失した。この理由としては、東日本大震災により調査地（主に仙台市）にて魚介類の入手が一時的に困難となり、また福島原発事故

の報道を受けて魚介類摂取が全体的に減ったことが影響したことが考えられた。メチル水銀の体内半減期は70日程度と短く、比較的短期間における魚介類摂取の減少の影響を受けるためと推測された。いずれにしても、介入群における毛髪総水銀値の減少は、魚介類摂取が減ったことと一致する結果と考えられた。

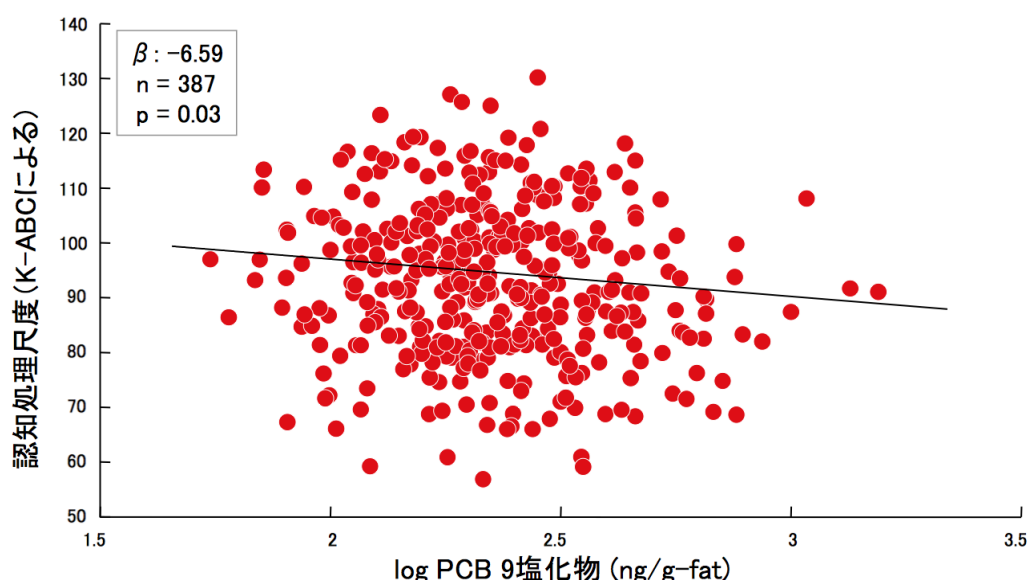
この毛髪総水銀値と調査協力の度合いとの関連性を解析した(図(1)-20)。その結果、介入群では調査協力の度合いと毛髪総水銀値の変化率の間に負の関連性が見いだされたが、対照群ではそのような関連性は観察されなかった。介入群では、面接や勉強会における情報提供がメチル水銀ばく露の回避に結果的には効果的であったことを示唆する結果と考えられた。ただし、このような明瞭な関連性はPCBでは観察されなかった。その要因についてはうまく説明できないが、PCB体内負荷低減の情報提供の内容にさらに工夫が必要であることを示唆する結果かもしれないと考えられた。



図(1)-20 調査への参加回数と毛髪総水銀値の変化率。介入群では有意な負の関連性が観察されたが、対照群では有意な関連性は認められなかった。

胎児期におけるPCBばく露の有害性について、我々は別の疫学調査より、臍帯血PCB濃度が増加すると、出生児の成長と発達に影響があることを報告した3)。その一例を図(1)-21に引用したが、臍帯血9塩化物PCBの濃度が増えると、生後42ヶ月で実施した知能検査(K-ABCによる)で得られた認知処理尺度のスコアが有意に減少した(重回帰分析による。共変量は母親出産時年齢、出産順位、妊娠中喫煙および飲酒習慣、児の性、臍帯血総水銀、臍帯血鉛、授乳期間、母親IQ、両親の学歴、年収、テスター、調査月齢、分析機関を調整した)。図(1)-21より、PCBの高濃

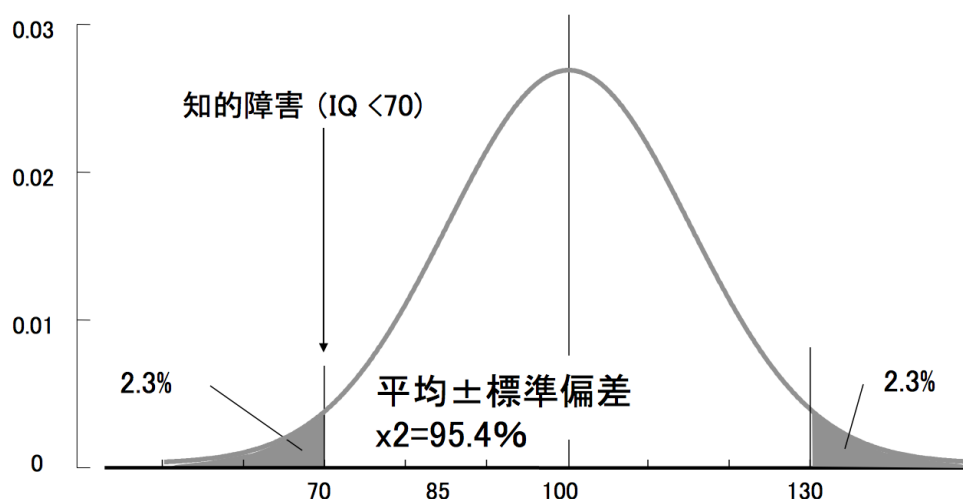
度ばく露群に対して、PCBの低濃度ばく露群では、IQ相当の指標でおよそ6点スコアが低下したことが示される。この影響は、統計学的に有意ではあるものの、平均点100（標準偏差15）の正規分布を示すIQにおいては、小さな差異とも考えられた。ただし、IQ70未満の発生頻度に着目した場合、別の解釈も可能となる。IQは正規分布を示し、標準偏差15の2倍となる $100-30=70$ 点以下の発生頻度は、理論的には2.3%と推定される（図(1)-2 2）。仮に、化学物質ばく露により平均点で5点左方移動した場合を仮定した（図(1)-2 3）。ばく露がない集団の70点を基準に、化学物質ばく露で分布が5点差左方移動した集団の70点未満となる発生頻度を推定したところ、4.8%となり、およそ2倍となった。この推定結果は、集団全体では小さな影響であっても、ハイリスク集団に着目すると大きな影響を招くことが懸念されることを示唆すると考えられた。この仮定が正しいと考えるならば、これから妊娠を迎える女性のPOPs体内蓄積量を低減しておくことがやはり重要と判断された。そして、その低減の目標としては、図(1)-2 1のPCB濃度は常用対数変換を行っていることを考慮すると（すなわちX軸で1単位減らすためには、PCB濃度は1/10減少させることが必要）、体内蓄積量を1/10に減らすことができれば、健康指標でもなんらかの低減効果が期待されると推定された。このため、POPsの最終的な低減の目標はおおよそ1/10と設定した。



図(1)-2 1 先行研究における臍帯血PCB（9塩化物）と生後42ヶ月で実施した知能検査の関連性。厚生労働科学研究費補助金報告書から引用3)。重回帰分析：共変量は母親出産時年齢、出産順位、妊娠中喫煙および飲酒習慣、児の性、臍帯血総水銀、臍帯血鉛、授乳期間、母親IQ、両親の学歴、年収、テスター、調査月齢、分析機関を調整した。

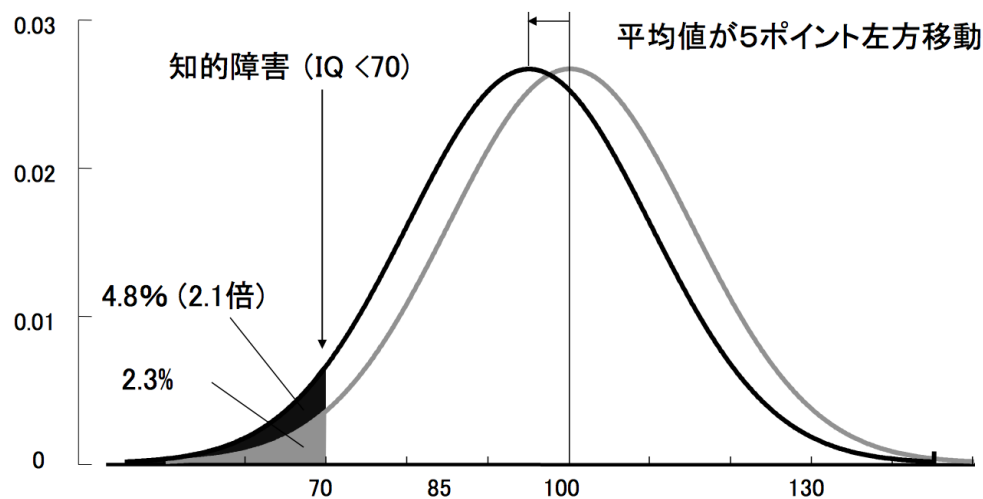
今回の介入研究の結果より、20ヶ月の介入期間によるPCBの低減効果は、介入群全体でおよそ10%、一部の研究協力者で高い減少率が観察された場合は30%程度の低減が可能であることが示された（表(1)-2）。仮に10年間（120ヵ月）、このような介入を継続した場合の低減の効果を推定した（図(1)-2 4）。20ヶ月間の低減効果を10%で試算した場合、10年後は53%のPCBが依然として残留するものと推定された。この程度の低減では、健康指標へのプラスの影響はほとんど小さいものと推測された。一方、20ヶ月の低減効果を30%で試算した場合、10年後は12%まで

減少させることが可能であることが示され、上記で掲げた目標を達成できると考えられた。10年間という長期間に及ぶ介入で、ようやく1/10程度が達成されることを意味し、POPsの体内半減期が極めて長いことをあらためて確認する結果と考えられた。



□

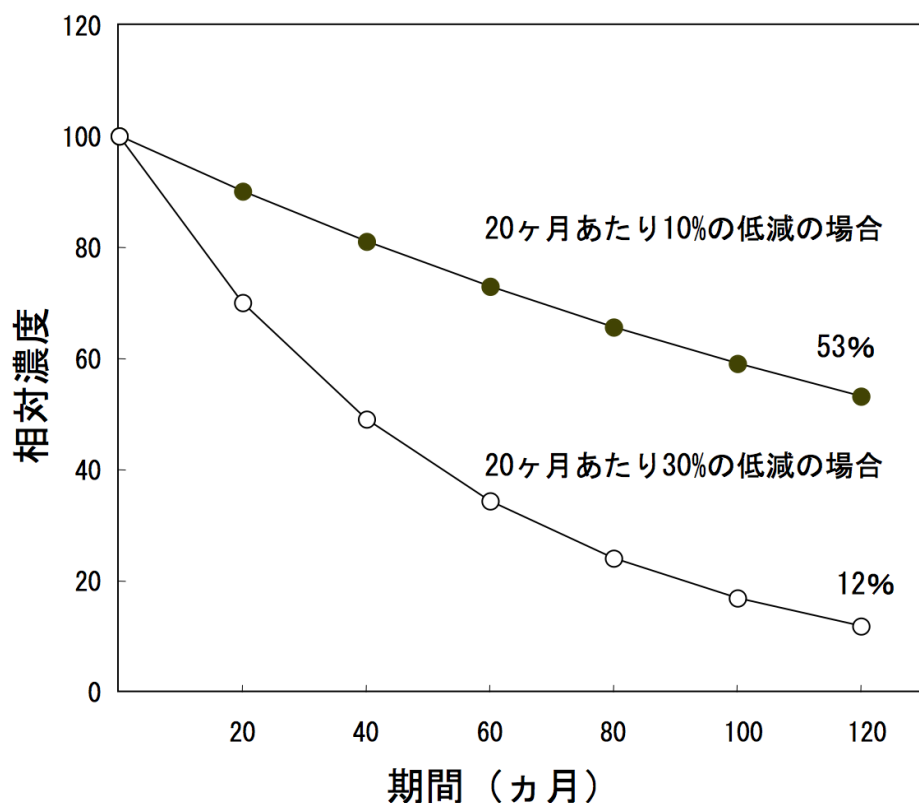
図(1)-22 知能指数における正規分布。IQで70未満を知的障害と定義すると、理論的には全集団の2.3%で観察されると予想された。



図(1)-23 化学物質ばく露により、仮に測定指標で5点左方移動したと仮定した場合の分布。ばく露がない集団のIQ=70を基準として発生を推定すると、ばく露群における発生頻度は2.1倍の4.8%と推定された。

妊娠女性のPOPs体内蓄積量を妊娠前にあらかじめ減らしておくという命題について、実際的な戦略を考察した。20歳になった時点で介入を開始しても、1/10まで体内負荷量を低減させるには10年間必要となり、現実的ではない。今回、ベースライン調査の結果から、年齢と血中PCB濃度の

間には正の相関があることが示された。年齢とともにPOPsが体内蓄積することを示しているが、その説明として、PCBの半減期が長く、新たなPCB摂取量に対して体外排出量が相対的に少ないためと考えられた。介入情報の提供により、20ヶ月の介入で30%程度までの低減が可能であることを考慮し、若い女性については、より早い段階で介入を行うことにより、年齢に伴う体内負荷量の増加を抑制しながら、さらに体内蓄積量を減らすことができることが期待された。



図(1)-24 POPs体内負荷量低減の予測。20ヶ月の介入期間における低減を、10%または30%と仮定して試算した。120ヶ月後（10年）、毎20ヶ月の減少率が10%では53%が残存し、減少率30%では12%が残存すると計算された。

一方で、介入について課題も明らかとなった。第一に、介入効果は介入群全てで観察することはできなかった。研究協力者自身の好みや行動様式にも影響される部分であるが、介入情報の内容や提供方法にさらに改善が必要と考えられた。第二に、魚介類摂取の抑制を通して介入することとなり、やはり魚介類摂取量そのものの減少に伴うn-3PUFAの減少が指摘された。その詳細な解析はサブテーマ3にて報告したが、魚介類摂取の栄養学的なベネフィットを享受しつつ、化学物質ばく露を低減する方法の開発が必要と考えられた。第三に、若年女性に共通の願望である「やせを好む傾向」がPCB体内負荷量低減に大きな支障となることが明らかとなった。やせの課題は、産婦人科領域でも出生体重の減少と関連していると考えられる。栄養や健康全般に関する健康指導の必要性が強調された。この点は、栄養学的なモニタリングを実施したサブテーマでも確認された。

POPsによる人体ばく露について、近年、発生源対策が進み新たな環境汚染はほとんどないと考

えられる。しかし、宮城県に着目しても、仙台湾における海底のボーリング調査から、ダイオキシンとPCBについて宮城県の土壌、河川から仙台湾への流出はむこう数十年以上にわたり継続して流出することが東北水産研究所の推計により示唆されている7)。従って、低レベルの人体汚染は今後も継続するものと懸念され、ばく露回避の具体化が必須と考えられた。本研究はその一つの具体的な提案を行うものであり、POPsによる環境問題を検討する上でのリスクコミュニケーションにおいて有用な資料になるものと考えられた。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

POPsについては、低レベルの人体ばく露であっても、周産期ばく露に起因した児への健康影響において無視できないリスクがあると懸念されている。POPs体内蓄積量を低減させる試みとして、これまでに腸管における脂質吸収阻害剤など薬剤を用いる方法が報告されているが8,9)、食生活全体を見直して軽減を図る侵襲性が低い方法は報告がない。本研究では、汚染度が高い魚介類の摂取を選択的に減らすことで、20ヶ月間の介入期間において介入群平均で10%、中には30%以上の低減が可能であることが示され、20ヶ月当たりの減少率が30%の場合、120ヶ月(10年間)の介入により88%の低減が可能であることを示した。PCBの半減期は4~6年と長いことが報告されているが、年齢が若い段階から食生活への介入を開始することで、ばく露を適切なレベルに抑えるとともに、体内蓄積量も減らすことが可能であることが実証された。魚介類由来の不飽和脂肪酸の摂取量を減らさないよう改善することが今後の課題とも考えられるが、妊娠前のばく露レベルをあらかじめ下げおけば、妊娠期間中に汚染度の低い魚介類を十分量摂取してもばく露レベルは低い。このことは、魚介類摂取に関連するリスク(=化学物質のばく露)とベネフィット(=栄養書の摂取)の両者が分離できることを強く支持する結果と考えられた。

(2) 環境政策への貢献

POPsの人体ばく露については、低レベルにおいても有害性が懸念されており、リスク回避のための方法の考案が求められている。POPsは主に魚介類に蓄積していることから、リスク回避については魚介類を摂取するのか、または摂取しないのか、の二者択一的な議論が行われてきた。本研究の結果からは、食生活を見直すことにより、魚介類摂取に内包するベネフィット(栄養素の摂取)を享受しながら、汚染度が高い魚介類の摂取を控えることでリスク(化学物質ばく露)を回避することが可能となることが示された。魚介類由来の栄養素である不飽和脂肪酸の摂取については、その意義が必ずしもまだ明確ではないなどの課題も残されているが、若年女性に特有の鉄欠乏なども観察されなかった。今回開発した方法は、魚介類の食べ方を中心に食行動を変えるだけで実行することができる簡単な方法であり、食の安全と安心に関する情報提供、POPsに関するリスクコミュニケーションを具体化する上での基礎資料として活用できると考えられた。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況 ※【別添】H23研究等報告書作成要領 参照

(1) 誌上発表

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、黒川修行、村田勝敬、柳沼 梢、佐藤 洋. 日衛誌 2011:66, 108-114.
「生物学的モニタリングのための血漿および赤血球膜リン脂質中長鎖多価不飽和脂肪酸の比較」

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、金子愛、木村佳奈、小谷ひかり、佐々木友紀、富岡恵、土屋日登美、根岸清香、長谷川恵那、黒川修行、村田勝敬、柳沼梢、佐藤洋. 日本脂質栄養学会第19回大会（2010年9月3～4日、犬山市）.（示説）
「疫学調査における多価不飽和脂肪酸の生物学的モニタリング法」
- 2) 白石彩、Yueying He、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、仲井邦彦、八重樫伸生、村田勝敬、佐藤洋. 第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会（2010年11月6日、仙台市）.（口演）
「若年女性のn3系不飽和脂肪酸摂取と環境由来化学物質ばく露」
- 3) 仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、佐々木裕子、柳沼梢、島田美幸、白石彩、中塚晴夫、村田勝敬. 第81回日本衛生学会学術総会（2011年3月25～28日、東京都）.（口演、ただし東日本大震災で誌上発表に変更）
「環境由来化学物質ばく露の体内蓄積量低減を目指した介入研究」
- 4) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）.（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 研究デザインについて」
- 5) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）.（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- ベースライン調査結果から」
- 6) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）.（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 魚介類制限による鉄欠乏への影響」
- 7) 仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸生、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 研究デザイン」
- 8) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸生、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- ベースライン調査結果」
- 9) 平賀睦美、土門茉莉奈、川端輝江、仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、中塚晴

夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸夫、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について—介入を伴う赤血球膜リン脂質中の脂肪酸の変化—」

- 10) 仲井邦彦. 第82回日本衛生学会・次世代影響研究会シンポジウム（2012年3月26-28日、京都市）（講演）

「東北沿岸部における小児出生コホート調査の到達点と東日本大震災被災地としての課題」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナーの開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med* 196: 89-98, 2002.
- 2) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res.* 110:699-704, 2010.
- 3) 佐藤洋. 厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業. 出生コホートによる難分解性有機汚染物質（POPs）ばく露の次世代影響の検証. 平成21～23年度総合研究報告書, 2012.
- 4) Shirai JH, Kissel JC. Uncertainty in estimated half-lives of PCBs in humans: impact on exposure assessment. *Sci Total Environ*, 187:199-210, 1996.
- 5) DeMar JC Jr, Ma K, Bell JM, Rapoport SI. Half-lives of docosahexaenoic acid in rat brain phospholipids are prolonged by 15 weeks of nutritional deprivation of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem.* 2004 91:1125-37, 2004.
- 7) Okumura Y, Yamashita Y, Kohno Y, Nagasaka H. Historical trends of PCDD/Fs and CO-PCBs in a sediment core collected in Sendai Bay, Japan. *Water Re*, 38:3511, 2004.
- 8) Mochida Y, Fukata H, Matsuno Y, Mori C. Reduction of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human body. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 98:106-113, 2007.

- 9) Sakurai K, Fukata H, Todaka E, Saito Y, Bujo H, Mori C. Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyl (PCB) levels. Intern Med, 45:327-328. 2006.

10. 魚摂取頻度についてお尋ねします。この3ヶ月くらいで、平均してどれくらい魚介類を食べましたか？シーチキンやアサリのみそ汁、ホヤなども含めてお答えください。ただし、ワカ函などの海草類は除外して下さい。□
- A. 毎日1回以上食べる□
 - B. 週に3~5回食べる□
 - C. 週に1~2回食べる□
 - D. 月に2~3回食べる□
 - E. 月に1回食べる□
 - F. ほとんど食べない□

□

11. あなたが小学校~高校生のころ、ご自宅で魚介類はどれくらい食べていましたか？□
- A. 毎日食べていた□
 - B. 週に数回は食べていた□
 - C. 週に1回くらい食べていた□
 - D. ほとんど食べなかった□
 - E. 覚えていない□

□

12. 喫煙(タバコ)について、お尋ねします。□
- F. 喫煙する□
 - G. 以前は喫煙していたが、今は吸っていない□
 - H. 自分では吸わない□

□

13. 飲酒習慣についてお伺いします。この3ヶ月の様子をお答えください。□
- A. 毎日飲む習慣がある□
 - B. 週に3回以上飲む習慣がある□
 - C. 週1回は飲む習慣がある□
 - D. 月に1回以上は飲むことがある□
 - E. 習慣的な飲酒はしないが、機会があるときは飲むこともある。□
 - F. まったく飲まない□

□

14. あなたはベジタリアンですか？□
- A. はい。ベジタリアンで、肉、魚、卵、乳製品は食べません□
 - B. ベジタリアンですが、魚は食べます□
 - C. ベジタリアンですが、卵または乳製品は食べています□
 - D. ベジタリアンですが、次のものは食べます□
 - E. ベジタリアンではありません□

□

ご協力、ありがとうございました。□

謝金に関する「確認報告書」とともにご返送下さい。□

□

□

□

□

□

□

□

(2) 介入研究の評価に関する研究

秋田大学大学院医学系研究科環境保健学分野

村田勝敬

平成21～23年度累計予算額：1,463千円（うち、平成23年度予算額：194千円）

予算額は、間接経費を含む。

〔要旨〕 難分解性有機汚染物質（POPs）の体内負荷低減の介入研究において、その汚染源となる魚種を中心に魚介類摂取の抑制を試みた。魚介類には多価不飽和脂肪酸（PUFA）など、重要な栄養素が含まれており、食事への介入には、介入効果の検証のみならず、安全性の確認が重要と考えられた。また、本研究はランダム化比較試験に準じた介入研究を基本計画としており、介入群および対照群の群分け時に中立に参加者を割り当てることが重要となる。そこで本サブテーマでは、介入を担当するサブテーマとは別に、群分けおよび介入効果について客観的に評価を行うとともに、栄養学的な偏りが起きていないかを検証し安全性確保を目的とする分担研究を実施した。安全性確保については、調査の進展とともに、両群で体重、BMI、血圧値の低下傾向が観察されたが、介入群と対照群で差は観察されなかった。血液生化学検査の結果についてみると、総コレステロールおよびLDLコレステロールについて、調査に伴って、異常値が観察される対象者が散見されたが、介入群と対照群の間で差は観察されなかった。また、その異常値にも極端に高低値を示すものではなかった。検査値の変動要因は不明であるものの、主に食生活など生活習慣全般に起因するものと考えられた。以上から、20ヶ月にわたる介入研究において、肥満度や血液生化学検査の結果からは、介入そのものに起因する健康面の負の影響はないことを確認した。

〔キーワード〕 難分解性有機汚染物質、体内負荷量低減、介入調査、層別ランダム化比較試験、安全と安心

1. はじめに

本研究は、若年女性の体内に蓄積しているPOPsなどの負荷量低減を目指す介入研究であり、介入として、POPs汚染度が高い魚介類に関する情報を提供するとともに、デトックスを意図しアブラナ科野菜の利用を促すことを目指す疫学研究である。特に魚介類の摂取に関しては、魚介類全般に関する摂取の減少を目指すものではなく、主に食物連鎖上位にある捕食者に相当する魚の摂取などの抑制を中心とした指導を展開してきた。しかし、これらの捕食者に該当する魚介類には、栄養学的な視点から見た場合、多価不飽和脂肪酸（PUFA）、特にn-3PUFAなどを筆頭に生体に有用な栄養素が含まれていることが知られている。従って、魚介類全体の摂取量の機械的な削減が生じた場合、摂取する栄養素に偏りが生じることが予想された。また、食生活それ自体は健康を維持するために重要な役割を果たしている。青年期、若年期においては、ライフサイクル上、健康に対する自己管理を身につける重要な時期にもあたる。社会環境の変化に伴い、例えば若年層における朝食欠食率の増加をはじめ、外食機会の増加や偏りのある食品摂取、加工食品や特定食品への過度の依存といった食生活の面でも変化が生じていることが問題提起されている。また、国民栄養調査の結果によれば、若年女性におけるやせの割合は増加を続けている。このような「や

せ志向」からくる食事欠食や過度の食事制限、栄養バランスの偏りなども、今回の介入研究では重要な交絡要因として、切り離して考えることはできないだろう。このような背景をよく考慮した上で、本サブテーマでは、介入調査の有効性評価、安全性確保、ならびに統計学的な客観性と精度の確保を担当した。なお、食生活やそれに関連する内容についても複数のサブテーマを設け解析を実施したので、各報告を参考にされたい。

2. 研究開発目的

本研究全体の課題は、若年女性を対象にして、POPsの体内負荷量を低減することが可能かを検証するランダム化比較試験の手法による介入調査を行うことにある。この主旨に沿って、本分担研究では、第一に、介入調査の有効性評価における統計学的な精度の担保を担うこととした。第二に、介入群においては、魚介類の摂取を制限することから、このことによって栄養素摂取の偏りが惹起されることが懸念された。研究協力者に健康影響が起きていないか安全性の検証を担当した。その上で、介入研究の維持と進展に際して、研究の客観性と安全性の観点から、他のサブテーマに必要な提言を与えることとした。

3. 研究開発方法

(1) コホートの維持

疫学研究の実施、研究協力者の登録、生体試料の採取と血液生化学試験の実施、介入の実施などについてはサブテーマ1で担当した。赤血球膜中リン脂質脂肪酸の分析はサブテーマ3で実施し、栄養学的な評価はサブテーマ4と5で担当した。本サブテーマでは、他のサブテーマで得られたデータに基づいて、統計学的な検討を加え、介入調査の進捗とコホート維持について、客観的な解析と助言を行った。

(2) 倫理上の配慮

生体情報の取得に際して、研究協力者には研究内容について書面と口頭による説明を行った上で、書面により同意を得て実施した（説明と同意の実施はサブテーマ1が担当）。特に採血という痛みを伴う生体侵襲を含んだ生体情報の取得になることから、採血時における注意点や予想される危険性について、十分な説明を実施しているかを確認した。未成年者に対しては、保護者から書面による同意を得て進めることを確認した。本研究計画は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、その承認を得て実施されたものである。血液などの生体試料を保管する際には、連結可能匿名化処理した上で、数字からなるIDによってのみ個人を識別する方式を徹底させた。

(3) 身長、体重、血圧および血液生化学検査の実施

介入群および対照群の群分けのために、平成22年1～2月にベースライン調査による初回の測定および採血が行われた。介入一年目の2回目の検査は平成22年10月～11月にかけて実施され、介入二年目の検査は、平成23年10月に実施された。いずれも宮城県成人病予防協会検診センターの協力を得て実施となった。

血液生化学検査など健診センターで測定された項目については、研究協力者へ検診センターよ

り直接返却することとし、その写しの提供を受けた（血液生化学検査の検査結果報告書一部の例を参考資料として添付した）。血液生化学検査において基準を超える値が観察された場合は、同時に本人へ報告が行われている。その際、対象者から測定値等に関して疑問等がある場合には、随時電話等で対応し、今後の対応（再検査および精査）などを含め検討を行い助言を行った。

（４）血液生化学検査について

血液生化学検査に際して、前夜における飲酒を控えるよう依頼し、採血は午前中に空腹時採血として実施した。予備日を複数設定し、体調などがすぐれない場合は気軽に変更が可能となるようスケジュールを組んだ。身長、体重（着衣で測定し、機械的に1 kgを減じて体重とした）および血圧を実測の後、採血を行った。血液生化学検査は宮城県成人病予防協会中央診療所の協力を得て実施した。

血液生化学検査の項目は、総コレステロール、高比重リポタンパクコレステロール（以下、HDLコレステロールとする）、低比重リポタンパクコレステロール（以下、LDLコレステロールとする）、中性脂肪、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：以下、ASTとする）、アラニントランスアミナーゼ（グルタミン酸ピルビン酸転移酵素：以下ALTとする）およびγ-グルタミントランスフェラーゼ（以下、γ-GTPとする）について測定を行った。さらに、血液一般検査（赤血球数、血色素量（Hb）、血球容積、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、血小板数）および貧血検査（血清鉄、総鉄結合能、フェリチン、葉酸（介入一年目から追加））を実施した。このうち、貧血項目についてはサブテーマ5を参考にされたい。

血液生化学用検査に用いられた採血管は、通常の生化学用プレイン採血管を採用した。採血後は速やかに血清分離し、自動分析装置（日本電子製 JCA-BM2250）を用いた生化学検査を行った（当該機はEMC規格JIS C 1806-1:2000に適合していることを確認した）。なお、分析に要する試料量は0.5 mlであり、生化学自動分析装置として検体前希釈機構を採用し、検体量、試薬量を大幅に低減可能な装置であり、研究協力者の負担軽減に貢献したと考えられた。各検査項目の測定方法は表(2)-1にまとめた。

（５）統計解析

介入前の測定値については、対照群と介入群間における対応のないt検定により、それぞれ平均値の差の有無について検討を行った。介入前後の数値の変化については、対応のあるt検定および対応のないt検定により、それぞれ平均値の差の有無を解析した。ベースライン調査時（初回の採血時）の介入群と対照群、第2回目の採血時における介入群と対照群、第3回目の採血における介入群と対照群の6群が統計処理の対象となった。介入群および対照群における測定値の変化においては、一般線型モデルを用いて、3回の測定値の変化について検討した。

調査期間中に研究協力者の脱落があり、データが得られた研究協力者を解析対象とした。このために年度間における介入群と対照群の2群間の比較において、年度毎に解析対象者数が異なった。

統計解析に当たってはJMP9.0.2（SASインスティテュート）を用いて統計処理を行った。

表(2)-1 血液生化学検査における検査項目の分析法について

検査項目	測定方法	検査方法
総コレステロール	コレステロール酸化酵素法	可視吸光光度法
HDLコレステロール	直接法 非沈殿法 (積水メディカル)	可視吸光光度法
LDLコレステロール	直接法 非沈殿法 (積水メディカル)	可視吸光光度法
中性脂肪	酵素比色法 (グリセロール消去法)	可視吸光光度法
AST	JSCC標準化対応法	紫外吸光光度法
ALT	JSCC標準化対応法	紫外吸光光度法
γ -GTP	JSCC標準化対応法	可視吸光光度法

JSCC標準化対応法とは、血清酵素活性測定のための日常検査法のうち、その測定法による試料（本研究では対象者の血清）の測定値が、JSCC/JCCLS 常用基準法による測定値と比例互換性が得られることが保証された測定法であると定義されている。具体的には、日常検査法の検量を指定の製造業者製品校正物質である酵素キャリブレーションで行うことで、血清の測定値が最終的にJSCC/JCCLS 常用基準法による測定値で表すことができるものを指している。なお、測定値の単位は標準化対応法の国際単位であるU/Lとした。

4. 結果及び考察

(1) コホートの維持

研究協力者としてベースライン調査で登録された133名のうち、介入群は66名で、対照群は67名であった。介入研究実施期間中に調査から脱落したケースは3名であり、内訳は介入群1名、対照群2名であった（事情により採血に参加できないものの、調査には参加中のものは「登録」として扱った）。その理由は、妊娠によるもの1名（対照群）、音信不通1名（介入群）、ベースライン調査以外すべて不参加（対群1名）であった。3年間において、3名が研究対象者から外れたが、97.7%の継続率であったことを考慮すれば、介入調査としては順調に進展したと解することができる。その一方で、様々な理由から3回の採血に参加しなかった者が介入群で8名（脱落者1名含む）、対照群で12名（妊娠により対象者から除外1名を含む）が確認された。特に、1回しか採血に参加していない者は2名（介入群、対照群それぞれ1名ずつ）、2回採血を行っている者は、介入群で7名、対照群では11名であった。採血ができなかった理由として、毎回4回程度の採血日を設定したものの、病気または個人的な事情で参加できなかったケースがほとんどであった。なお、採血には参加しない対象者ではあったが、面談や食事調査等には参加するなどしていたことから、介入研究自体からの脱落とは考えなかった。

同じ介入群でも、調査への協力の度合いが個人間で差があることが示唆され、面談や勉強会などへの参加数についてバラツキが見られた。サブテーマ1で報告されているように、介入群の参加回数は 10.6 ± 1.7 回、対照群は 10.7 ± 2.0 回であった。調査に対する参加のインセンティブをさらに改善する努力が必要と考えられたが、統計解析上は介入群と対照群の群間の比較に加え、参加の度合いを数値化し変数として解析に用いることも視野に置く必要があると考えられた。

表(2)-2 ベースライン時における介入群と対照群の各検査値の比較

項目	介入群 (n=66)	対照群 (n=67)	p 値
身長 (cm)	158.7±4.8	159.2±4.9	0.52
体重 (kg)	52.1±5.6	53.3±5.5	0.21
BMI (kg/m ²)	20.7±2.0	21.0±1.9	0.32
収縮期血圧 (mmHg)	112.8±8.7	112.7±10.5	0.99
拡張期血圧 (mmHg)	69.0±6.8	67.6±10.4	0.33
総コレステロール (mg/dl)	177.3±28.5	180.6±26.3	0.48
HDL コレステロール (mg/dl)	67.5±12.9	66.5±10.9	0.63
LDL コレステロール (mg/dl)	93.6±21.8	97.6±22.6	0.29
中性脂肪 (mg/dl)	53.3±18.9	59.4±28.9	0.17
AST (IU/l)	25.6±56.9	17.7±3.1	0.25
ALT (IU/l)	21.4±57.7	13.5±5.8	0.27
γ-GPT (IU/l)	13.3±4.7	13.9±6.7	0.56

平均値±標準偏差で示した。

(2) ベースライン調査時における身長、体重、血圧および血液生化学検査

ベースライン調査時における検査結果を表(2)-2にまとめた。介入群と対照群の間には統計学的な差は認められなかった。各測定項目について、既報の成績などを参考に本研究対象者の測定および検査結果について検討を行った。体格面であるBMIを見ると、介入群の平均値で20.4kg/m²、対照群のそれで20.8kg/m²であった。この年齢層における体格は近年ほぼ一定となっているが、2000年代前半に示されている若年女性のBMIの平均値は、20kg/m²台前半を示す報告が多い。また、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロールや中性脂肪などに血清脂質に関する値についてみても特に大きな差はなく、本研究における対象者は、集団として特に偏りを持つ集団ではないと考えることができた。

血液生化学検査の結果について、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪のいずれの検査項目においても、異常値を示した者が若干名観察された。総コレステロール(220 mg/dl以上を異常と判定)では、介入群6名、対照群5名の計11名であった。HDLコレステロール低値(40 mg/dl未満を異常低値と判定)では、対照群で1名、LDLコレステロール高値(140 mg/dl以上を異常と判定)では、介入群で異常値は観察されなかったが、対照群3名であった。中性脂肪についてみると、150 mg/dl以上を異常と判定した場合、対照群で1名に観察された。これらの値について精査を行うと、その多くは極端に高い値あるいは低い値を示す対象者ではなかった。このようなことから、何らかの疾患によりもたらされているものではなく、

研究協力者のこれまでの食生活、運動習慣や睡眠などを含めた生活全般に関連する現象と推測された。

検査結果は健診センターから本人に直接結果が送られており、また、異常値と判断される場合には、その検査項目および検査値に印が付けられており、対象者本人が異常値の有無を認識することができるようになっていた。従って、必要な場合は医療機関に相談するよう推奨した。異常値が見られた対象者数人からメールあるいは電話での問い合わせを受け付けたが、検査項目の説明を行った上で、不安がある場合には医療機関の受診をあらためて推奨した。本調査は介入を目的としており、栄養士などによる面談を行い、栄養指導の実施により、次回以降の検査結果が改善することが期待された。

表(2)-3 2回目の採血時における介入群と対照群の各検査値の比較

項目	介入群 (n=64)	対照群 (n=59)	p 値
身長 (cm)	158.9±4.8	159.5±4.9	0.48
体重 (kg)	51.6±6.0	52.8±5.6	0.24
BMI (kg/m ²)	20.4±2.2	20.8±2.0	0.39
収縮期血圧 (mmHg)	108.5±10.4	107.4±9.6	0.57
拡張期血圧 (mmHg)	65.0±7.8	64.1±7.2	0.52
総コレステロール (mg/dl)	175.4±27.5	179.4±27.0	0.41
HDL コレステロール (mg/dl)	69.7±13.6	66.8±11.9	0.22
LDL コレステロール (mg/dl)	90.4±21.7	97.3±23.2	0.09
中性脂肪 (mg/dl)	53.4±20.1	51.5±21.8	0.60
AST (IU/l)	18.2±4.5	18.1±4.3	0.90
ALT (IU/l)	14.1±5.4	14.0±6.8	0.90
γ-GPT (IU/l)	14.5±5.6	15.7±7.7	0.31

平均値±標準偏差で示した。

(3) 調査2年目および3年目における身長、体重、血圧および血液生化学検査

調査2年目(2回目)および3年目(3回目)(介入期間では、それぞれ1年および2年間)における介入群と対照群の結果について比較した(表(2)-3と4)。その結果、調査2年目のLDLコレステロールの平均値が、統計学的に有意ではないものの、介入群に比し対照群で高い値を示した(p=0.09)。また、調査3年目においては、体重の平均値が介入群に比し、対照群で高い値を示した(p=0.1)。しかしながら、その平均値の差は僅かであり、臨床上問題となるような差ではなく、無視できる範囲であると考えられた。これら以外の項目についてみると、両調査年度とも、群間に統計学的な有意な差を示す検査項目は認められなかった。

表(2)-4 3回目の採血時における介入群と対照群の各検査値の比較

項目	介入群 (n=59)	対照群 (n=63)	p 値
身長 (cm)	158.9±5.0	159.6±4.9	0.42
体重 (kg)	50.9±5.8	52.6±5.7	0.10
BMI (kg/m ²)	20.1±2.0	20.6±2.0	0.17
収縮期血圧 (mmHg)	107.3±10.8	108.6±10.0	0.61
拡張期血圧 (mmHg)	64.8±7.8	65.1±6.9	0.86
総コレステロール (mg/dl)	172.0±25.3	177.4±27.8	0.27
HDL コレステロール (mg/dl)	64.4±11.8	64.8±11.9	0.84
LDL コレステロール (mg/dl)	88.7±20.6	93.4±26.4	0.27
中性脂肪 (mg/dl)	54.7±21.3	57.7±23.3	0.45
AST (IU/l)	17.2±4.1	18.0±6.1	0.36
ALT (IU/l)	13.4±5.7	13.4±6.4	0.99
γ-GPT (IU/l)	13.8±5.5	15.3±8.8	0.25

平均値±標準偏差で示した。

(4) 介入群および対照群別にみた身長、体重、血圧および生化学検査の年度間推移

介入群における各検査値について、その年度間比較を行った(表(2)-5)。その結果、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL コレステロール、LDL コレステロールで年度間に統計学的な有意な差が観察された。特に体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、LDL コレステロールについては、それらの平均値が年々減少する傾向が観察された。

これらの検査値は、体重の変化により値が変動することが知られている。今回の対象者においても、体重が年々減少しており、その結果として、血圧や LDL コレステロール値が減少したものと解された。体重の減少は3年間で約1.4kg程度であったこと、また肝機能の指標であるAST、ALTやγ-GPTの検査値で大きな変化が認められないことから、介入研究における魚介類の摂取量の変化が、健康リスクとして観察されたとは考えられなかった。

次に対照群における各検査値について、その年度間比較を行った(表(2)-6)。その結果、介入群同様、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧において、年度間に統計学的な有意な差が観察された。しかし、HDLコレステロールやLDLコレステロールについては、介入群とは異なり、統計学的な有意差は認められなかった。また、体重、BMI、収縮期血圧および拡張期血圧についても、介入群の検査値の変動の傾向とは異なり、ベースライン時に比し、翌年度の測定値が減少するものの、介入2年目の測定は大きな変化が見られなかった。なお、統計学的に有意な変動が認められた値について詳細に観察すると、介入群同様にこれらの検査値は、体重の変化により値が変動して

いること確認された。従って、対照群における検査値の変動も、体重の変化によりもたらされたものと解することができた。

表(2)-5 3回の採血時における各検査値の年度間による比較 (介入群)

項目	ベースライン	1年目	2年目	p値(年度間)
身長(cm)	158.7±0.1	158.7±0.1	158.7±0.1	0.78
体重(kg)	52.1±0.2	51.5±0.2	50.7±0.2	<0.01
BMI(kg/m ²)	20.7±0.1	20.4±0.1	20.1±0.1	<0.001
収縮期血圧(mmHg)	112.8±0.8	108.5±0.9	107.5±0.9	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	69.1±0.7	65.0±0.7	64.6±0.7	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	177.3±1.7	175.8±1.7	172.4±1.8	0.13
HDLコレステロール(mg/dl)	67.5±0.8	69.8±0.8	65.4±0.9	<0.01
LDLコレステロール(mg/dl)	93.6±1.3	90.8±1.4	87.6±1.4	<0.05
中性脂肪(mg/dl)	53.3±1.9	53.0±2.0	53.9±2.1	0.95
AST(IU/l)	25.6±4.1	18.1±4.2	16.8±4.5	0.28
ALT(IU/l)	21.4±4.2	14.0±4.3	13.3±4.6	0.33
γ-GPT(IU/l)	13.3±0.4	14.5±0.4	14.3±0.4	0.08

最小2乗法により算出された平均値±標準誤差で示した。

(5) 介入群および対照群別にみた身長、体重、血圧および生化学検査の年度間分布の推移

両群間において、年度間の比較を行った際に、平均値に統計学的に有意な差を示す項目が複数認められた。このことは、介入群および対照群における検査値について、集団として分布が変化している可能性を示唆するものであった。そこで、各検査項目について、10パーセンタイル値(以下、10%tile)、25パーセンタイル値(以下、25%tile)、50パーセンタイル値(以下、50%tile)、75パーセンタイル値(以下、75%tile)、90パーセンタイル値(以下、90%tile)を算出し、年度間の違いについて観察を行った。なお、パーセンタイル値の算出にあたっては、JMP9.0.2による算出方法を用いた。そのために各パーセンタイルにおける順位が整数で算出された場合には、順位とそれに対応した測定値をパーセンタイル値として用いられるが、パーセンタイル点における順位に小数が含まれる場合には、順位の重み付け平均を計算して補間した値を採用した。このために、今回示すパーセンタイル値とそれに対応する値は、必ずしも実測値ではないことを補足しておく。

表(2)-6 3回の採血時における各検査値の年度間による比較(対照群)

項目	ベースライン	1年目	2年目	p値
身長(cm)	159.2±0.04	159.2±0.05	159.3±0.04	0.05
体重(kg)	53.3±0.2	52.4±0.2	52.5±0.2	<0.01
BMI(kg/m ²)	21.0±0.1	20.6±0.1	20.7±0.1	<0.01
収縮期血圧(mmHg)	112.7±0.8	107.7±0.9	108.1±0.9	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	67.6±0.9	64.0±1.0	64.9±0.9	<0.05
総コレステロール(mg/dl)	180.6±2.0	179.7±2.2	178.1±2.1	0.67
HDLコレステロール(mg/dl)	66.5±0.7	67.0±0.8	64.8±0.8	0.10
LDLコレステロール(mg/dl)	97.6±1.6	97.2±1.8	93.8±1.7	0.23
中性脂肪(mg/dl)	59.4±2.3	52.0±2.6	58.5±2.4	0.08
AST(IU/l)	17.7±0.43	18.0±0.5	18.0±0.4	0.83
ALT(IU/l)	13.5±0.5	13.8±0.6	13.3±0.6	0.83
γ-GPT(IU/l)	13.9±0.6	15.3±0.7	15.1±0.6	0.24

最小2乗法により算出された平均値±標準誤差で示した。

表(2)-7 BMIのパーセンタイル値の推移(介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	17.8	17.4	17.9
25%tile	19.3	18.8	18.5
50%tile	20.7	20.3	19.8
75%tile	21.9	22.3	21.7
90%tile	23.2	23.6	23.2

単位はkg/m²

BMIの分布の推移を介入群(表(2)-7)および対照群(表(2)-8)についてそれぞれ示した。いずれも平均値の減少が観察されているが、両群とも集団全体として値が減少していることを確認することができた。しかし、介入群においては、10%tile値で介入2年目の値が上昇した(表(2)-7)。すなわち、BMIの値が小さい群においては大きな変化を示さず、集団として範囲が小さくなっていることが示唆された。

表(2)-8 BMIのパーセンタイル値の推移(対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	18.7	18.4	18.1
25%tile	19.4	19.2	19.0
50%tile	20.9	20.6	20.5
75%tile	22.2	22.0	21.9
90%tile	23.9	23.8	23.6

単位はkg/m²

表(2)-9 収縮期血圧(SBP)のパーセンタイル値の推移(介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	98.7	95.5	93
25%tile	106.8	100.3	100
50%tile	114	107	106
75%tile	120	117	114
90%tile	124.2	124	124

単位はmmHg

表(2)-10 収縮期血圧(SBP)のパーセンタイル値の推移(対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	100	96	96.4
25%tile	105	100	101
50%tile	112	108	109
75%tile	121	114	115
90%tile	128.2	121	123.6

単位はmmHg

表(2)-11 拡張期血圧(DBP)のパーセンタイル値の推移(介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	62	54	54
25%tile	64	61	58
50%tile	68.5	65	65
75%tile	74	70	71
90%tile	77.3	75.5	76

単位はmmHg

表(2)-12 拡張期血圧 (DBP) のパーセンタイル値の推移 (対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	54.8	53	56.4
25%tile	61	59	60
50%tile	69	65	65
75%tile	73	69	69
90%tile	77.2	73	75.6

単位はmmHg

収縮期血圧の分布の推移についてみると、介入群 (表(2)-9) および対照群 (表(2)-10) ともに平均値の減少が観察されているが、両群間で分布の変動に違いがあることが示された。介入群においては、90%tile では変化が認められないが、10%tile や 25%tile では値が年々減少した。このことにより平均値の減少が観察されたと考えられる。一方、対照群においては、集団全体として値が減少し、結果的に平均値が年々減少したと考えられた。いずれの群も極端な値の変化は確認されなかった。

拡張期血圧の分布の推移について、介入群 (表(2)-11) および対照群 (表(2)-12) ともに平均値の減少が観察されたが、収縮期血圧の変動の傾向とは異なり、両群ともに全体として値が年々減少していることが示された。なお、両群ともに極端な値の変化は確認されなかった。

表(2)-13 総コレステロールのパーセンタイル値の推移 (介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	141.7	140.0	135.0
25%tile	158.0	154.5	150.0
50%tile	175.5	171.5	173.0
75%tile	195.3	195.0	188.0
90%tile	220.0	209.5	204.0

単位はmg/dl

表(2)-14 総コレステロールのパーセンタイル値の推移 (対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	145.2	148	145
25%tile	166.0	163	162
50%tile	180.0	179	175
75%tile	198.0	192	192
90%tile	218.2	210	210

単位はmg/dl

血液生化学検査に関する検査結果の分布の推移について、総コレステロールの推移を、介入群 (表(2)-13) および対照群 (表(2)-14) に示した。調査の進展とともに、両群とも数値が低下する傾向が観察された。

統計学的に年度間で有意な変化が認められた HDL コレステロールや LDL コレステロールの各パ

ーセンタイル値の推移についてさらに観察した。HDL コレステロールの推移を、介入群（表（2）-15）および対照群（表（2）-16）について、LDL コレステロールの推移を、介入群（表（2）-17）および対照群（表（2）-18）に示した。

表（2）-15 HDLコレステロールのパーセンタイル値の推移（介入群）

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	52.7	55.0	51.0
25%tile	57.8	60.0	55.0
50%tile	65.0	66.0	64.0
75%tile	76.0	80.75	71.0
90%tile	84.9	90.5	79.0

単位はmg/dl

表（2）-16 HDLコレステロールのパーセンタイル値の推移（対照群）

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	50.0	52.0	50.4
25%tile	58.0	60.0	55.0
50%tile	68.0	66.0	64.0
75%tile	75.0	73.0	74.0
90%tile	80.0	84.0	79.6

単位はmg/dl

表（2）-17 LDLコレステロールのパーセンタイル値の推移（介入群）

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	66.1	65.5	63.0
25%tile	80.0	75.3	77.0
50%tile	92.5	86.5	85.0
75%tile	110.3	107.8	105.0
90%tile	123.3	121.5	118.0

単位はmg/dl

表（2）-18 LDLコレステロールのパーセンタイル値の推移（対照群）

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	67.8	69.0	64.0
25%tile	82.0	80.0	75.0
50%tile	97.0	94.0	91.0
75%tile	114.0	111.0	107.0
90%tile	128.4	129.0	123.8

単位はmg/dl

介入群における HDL コレステロールについては、一定の傾向を示すことはなく、介入 1 年目の

測定値がベースライン時や介入2年目の測定値と異なっていることが示された。その結果、年度間で統計学的に有意な差を示したものと解された。一方、LDL コレステロールについてみると、介入群、対照群ともに各パーセンタイルにおける測定値は年々減少する傾向が確認され、HDL コレステロールとは変動の傾向に違いがあることが示され、このことが統計学的な結果に反映したものと考えられた。

表(2)-19 ASTのパーセンタイル値の推移(介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	14	14	13
25%tile	15.75	15	15
50%tile	18	18	16
75%tile	21	20	19
90%tile	24	23	22

単位は (IU/l)

表(2)-20 ASTのパーセンタイル値の推移(対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	14	14	13
25%tile	16	16	15
50%tile	17	17	17
75%tile	19	20	20
90%tile	21.2	22	23.6

単位は (IU/l)

表(2)-21 ALTのパーセンタイル値の推移(介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	9	9	9
25%tile	11	11	10
50%tile	13	12	12
75%tile	17	16	14
90%tile	21.3	23	23

単位は (IU/l)

表(2)-22 ALTのパーセンタイル値の推移(対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	9	9	8
25%tile	10	10	10
50%tile	12	13	11
75%tile	14	15	15
90%tile	19	18	20.6

表(2)-23 γ -GPTのパーセンタイル値の推移 (介入群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	10	10	9
25%tile	11	11.25	10
50%tile	12	13	12
75%tile	15	16	14
90%tile	18.3	19.5	23

単位は (IU/l)

表(2)-24 γ -GPTのパーセンタイル値の推移 (対照群)

	ベースライン	1年目	2年目
10%tile	9	10	8
25%tile	11	12	10
50%tile	13	14	11
75%tile	15	17	15
90%tile	18	21	20.6

単位は (IU/l)

表(2)-25 介入1年目とベースライン時の介入群と対照群の各検査値の差の比較

項目	介入群 (n=64)	対照群 (n=59)	p 値
BMI (kg/m ²)	-0.24±0.83	-0.34±0.93	0.42
収縮期血圧 (mmHg)	-4.2±9.5	-4.9±9.6	0.66
拡張期血圧 (mmHg)	-3.9±8.1	-3.6±11.4	0.88
総コレステロール (mg/dl)	-1.3±20.0	-0.4±20.1	0.79
HDL コレステロール (mg/dl)	2.3±9.3	0.7±7.2	0.31
LDL コレステロール (mg/dl)	-2.6±14.3	-0.1±14.6	0.33
中性脂肪 (mg/dl)	-0.2±20.6	-8.4±25.7	0.05
AST (IU/l)	-7.6±56.5	0.37±3.2	0.28
ALT (IU/l)	-7.4±57.4	0.14±4.3	0.31
γ -GPT (IU/l)	1.2±3.9	1.4±4.2	0.75

平均値±標準偏差で示した。

その他の検査項目のうち、AST、ALT および γ -GPT について同様に表(2)-19～24に示した。全体として非常に安定した値の推移をしていることが明らかになった。なお、年度間で統計学的に有意な変化を示していた項目について精査したところ、極端に外れた値を示した測定値はほとんどなく、今回の研究協力者においては、肝機能等への影響はなく、介入研究が安全に展開され

たものと解された。

(5) 介入群および対照群間の身長、体重、血圧および血液生化学検査の変化量の比較

介入群および対照群それぞれにおいて一部の検査項目で年度間に統計学的な有意差が観察された。そこで、その変化について介入群と対照群で統計学的な違いが認められるのか検証することを目的に解析を進めた。ベースライン調査時と介入 1 年目間における検査値の変化および介入 1 年目と 2 年目間における検査値の変化について、各検査項目の差の平均値を 2 群間で比較した(表(2)-25, 26)。

はじめにベースライン調査時と介入 1 年目間における検査値の変化について観察すると、中性脂肪の値について、対照群で変化量が統計学的に大きくなる傾向が示された ($p=0.05$)。対照群における変化量は平均 -8.4 mg/dl であり、介入群に比し大きな変化であった。変化量について精査すると、1 名において 100 mg/dl 以上の大きな減少が確認された。該当者について他の検査項目についても確認すると、BMI は高値を示していないものの、ベースライン調査時における総コレステロールや LDL コレステロールがやや高い値を示している研究協力者であった。ベースライン調査から見て、介入 1 年目にはいずれの検査項目も改善に向かう傾向が観察された。

表(2)-26 介入 2 年目と介入 1 年目の介入群と対照群の各検査値の差の比較

項目	介入群 (n=58)	対照群 (n=56)	p 値
BMI (kg/m^2)	-0.31 ± 0.87	0.04 ± 1.05	0.06
収縮期血圧 (mmHg)	-1.0 ± 9.8	0.5 ± 7.3	0.35
拡張期血圧 (mmHg)	-0.33 ± 6.5	0.75 ± 7.1	0.40
総コレステロール (mg/dl)	-2.7 ± 18.0	-1.7 ± 23.6	0.79
HDL コレステロール (mg/dl)	-3.9 ± 9.2	-2.2 ± 8.5	0.28
LDL コレステロール (mg/dl)	-2.9 ± 14.7	-3.4 ± 19.7	0.88
中性脂肪 (mg/dl)	-0.8 ± 22.2	4.8 ± 27.3	0.40
AST (IU/l)	-0.8 ± 3.1	-0.07 ± 6.0	0.39
ALT (IU/l)	-0.2 ± 5.6	-0.6 ± 6.9	0.77
γ -GPT (IU/l)	0.02 ± 4.2	-0.1 ± 8.9	0.90

平均値±標準偏差で示した。

次に、介入 1 年目と介入 2 年目の間における検査値の変化について観察すると、BMI の値について、対照群に比し介入群で統計学的に変化量の大きい傾向が示された ($p=0.06$)。介入群における変化量は平均 -0.31 kg/m^2 であり、対照群に比し大きな変化であった。なお、対照群についてみると変化量は正であり、BMI が増加していることが示された。このことにより変化量の傾向に違いが生じたものと解された。介入群と対照群の BMI の変化量の差は 0.35 kg/m^2 であり、本研究協

力者の身長から推測すると、体重で 0.9 kg の違いであった。従って、臨床的に意味はない差と解することができた。

その他の検査項目についてみると、いずれの検査項目においても、差の平均値に統計学的な有意差を認められなかった。

(6) 介入の有効性の評価

介入効果そのものの統計学的な評価については、サブテーマ 1 の章で連携して記述した。その際に、本サブテーマでも示された様に、研究協力者のBMIが低下する傾向が観察され、それは介入そのものよりも、近年の若年女性のやせ願望と密接な現象と考えられたが、脂溶性化学物質であるPCBの体内負荷量を、血中総脂質中における化学物質として表現する以上、体重変化は重要な交絡要因となりうることを問題提起した。このため、有効性評価でも体重変化を考慮した多変量解析の利用を推奨した。なお、BMIの変化（身長の変化は小さいと考えれば、体重変化を反映）に加え、血清脂質の指標も変化した。PCBを血中脂質量あたりで表現することが実際に慣例化しているが、BMIの変化と血清脂質指標の変化がどのような関連性にあるのかは、この分野における今後の研究課題であり、POPs濃度を脂質重量あたりで表現することの妥当性を含めた検討が必要と考えられた。

(7) 本研究におけるまとめと課題

本サブテーマに関しては、介入試験期間中における血清脂質などの血液生化学検査の検査値において、年度間で違いが認められたものの、変化量に着目すると群間の差は認められなかった。このことから、本研究において、介入による魚介類の摂取量の変化程度では、血清脂質や肝機能などに大きな影響を与えることはなく、安全に介入研究が展開されたと考えられた。

ただし、身長、体重およびBMI（肥満度）などの体格面、血液生化学検査、n-3PUFA摂取量、栄養調査結果および身体活動量調査など、多くのデータからは、研究協力者の中に栄養面を含む、生活環境で課題を抱えるケースがあることが示された。体格面においては、年々体重の減少が確認され、結果的に血清脂質の変動にも影響を与えた可能性が示唆された。介入との直接の関連性はないが、若年女性の健康全般について、重要な問題提起を意味すると考えられた。

血清コレステロールはその約20%が食事由来し、残りの約80%が体内で合成されている。今回は、化学物質のばく露を食事から、特に魚介類の摂取を制御することによって、ばく露量を減らすことを目的とした食事への介入研究であった。血清コレステロールの由来の多くが食事性コレステロールの摂取量よりもむしろ体内での合成されていることを考えると、食事から摂取される飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸の摂取量がより重要な問題と考えられた。すなわち、魚介類は不飽和脂肪酸を豊富に含んだ食品群であることを考慮すれば、血清脂質に与える影響が懸念された。実際に本研究においては、魚介類の摂取が制御される介入群において、HDLコレステロールやLDLコレステロールが統計学的に有意に減少することも確認された。脂肪酸そのものは、サブテーマ 3 にて詳細に解析が行われ、安全性が確認されているが、脂質代謝全体への考察はまだ不十分と考えられた。

介入の安全性について、サブテーマ 4 と 5 で採用された食事調査法は、いずれも主観的な側面を含んでおり、摂取栄養素を推定する精度面での限界がない訳ではない。その点に関しては、血

液生化学検査の他に、サブテーマ3にて赤血球膜中リン脂質脂肪酸の測定を行い、安全性についてはデータを補完することができたと考えられた。ただし、そのPUFAについては、介入群全体でn-3PUFAの割合が減少する傾向が観察された。魚介類少食群に関しては、介入期間を通してn-3PUFAに大きな変動はなく、また対照群の少食群と比較してもn-3PUFAの欠乏を示唆するような結果は観察されていない。しかし、介入群の魚介類多食群において、介入により赤血球膜のn-3PUFAの減少傾向が示された。安全性について懸念を提起するものではないが、魚介類摂取のベネフィットをより享受するという視点からは、面談や勉強会などを通して、栄養面でどのようなことに配慮して指導を行うべきか、さらなる検討が必要であろう。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

介入調査は作業仮説の検証を目的とした場合に、時に倫理的な問題や統計学的なバイアスを抱えることも懸念される。今回、食事への介入調査における有効性、安全性について、疫学を実施する研究チームとは別の立場から、客観的な指導と助言を行う体制を確立し、疫学研究としての客観性を担保することができたと考えられた。その際に、研究協力者は介入の有無にかかわらず、調査の進展とともに体重が減少する傾向が観察され、若年女性のやせ願望をあらためて認識した。体内負荷量低減の解析において、体重変動の重要性を本サブテーマとしても確認することができたと考える。

(2) 環境政策への貢献

POPs体内負荷量の低減を目的とする介入において、その有効性に加え、栄養学的な安全性ならびに血液生化学検査および体格指数に基づいて介入の安全性を確認することができた。研究成果を社会に還元する上で、安全性に関する基礎資料は有用と考えられた。

前述のように若年女性のやせ願望について知見を得ることができた。このような介入を行う上で、化学物質ばく露の視点のみならず、一般的な健康問題としても、栄養学のみならず広範な教育的指導が必要であることをあらためて強調する結果と考えられた。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況 ※【別添】H23研究等報告書作成要領 参照

(1) 誌上発表

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、黒川修行、村田勝敬、柳沼 梢、佐藤 洋. 日衛誌 2011:66, 108-114.

「生物学的モニタリングのための血漿および赤血球膜リン脂質中長鎖多価不飽和脂肪酸の比較」

(2) 口頭発表(学会等)

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、金子愛、木村佳奈、小谷ひかり、佐々木友紀、富岡恵、

土屋日登美、根岸清香、長谷川恵那、黒川修行、村田勝敬、柳沼梢、佐藤洋．日本脂質栄養学会第19回大会（2010年9月3～4日、犬山市）．（示説）

「疫学調査における多価不飽和脂肪酸の生物学的モニタリング法」

- 2) 白石彩、Yueying He、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、仲井邦彦、八重樫伸生、村田勝敬、佐藤洋．第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会（2010年11月6日、仙台市）．（口演）

「若年女性のn3系不飽和脂肪酸摂取と環境由来化学物質ばく露」

- 3) 仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、佐々木裕子、柳沼梢、島田美幸、白石彩、中塚晴夫、村田勝敬．第81回日本衛生学会学術総会（2011年3月25～28日、東京都）．（口演、ただし東日本大震災で誌上発表に変更）

「環境由来化学物質ばく露の体内蓄積量低減を目指した介入研究」

- 4) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 研究デザインについて」

- 5) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- ベースライン調査結果から」

- 6) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 魚介類制限による鉄欠乏への影響」

- 7) 仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 研究デザイン」

- 8) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- ベースライン調査結果」

- 9) 平賀睦美、土門茉莉奈、川端輝江、仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸夫、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 介入を伴う赤血球膜リン脂質中の脂肪酸の変化」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナーの開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

特に記載すべき事項はない。

(3) 不飽和脂肪酸の摂取と代謝に関する研究

女子栄養大学栄養学部基礎栄養学研究室

川端輝江

平成22～23年度累計予算額：2,438千円（うち、平成23年度予算額：994千円）

予算額は、間接経費を含む。

【要旨】 難分解性有機汚染物質（POPs）の体内負荷低減の介入研究において、その汚染源となる魚種を中心に魚介類摂取の抑制を試みた。しかし、魚介類には多価不飽和脂肪酸（PUFA）など、重要な栄養素が含まれており、化学物質ばく露というリスクと栄養素の摂取というベネフィットのバランスが重要と考えられた。このため、介入研究を行う上でn-3PUFA摂取量を厳密に把握することが介入研究の結果を考察する上で鍵となると考えられ、赤血球膜リン脂質中PUFAを定期的にモニタリングするとともに、介入群と対照群との比較を行った。

n-3PUFAのモニタリングは、直前の食事の影響を受けにくい赤血球膜リン脂質を材料とした。予備検討として、末梢血採取後に分析機関まで送付する際に、赤血球膜試料の安定性を検討し、冷蔵でも3日程度までは安定であることを確認した。n-3系不飽和脂肪酸の分析は、赤血球膜試料を精製後に、ガスクロマトグラフィーにより定量し、膜総脂肪酸に占める割合を算出し検討した。

赤血球膜リン脂質中PUFAは、介入調査開始後に介入群においてn-3PUFAの割合が減少する傾向が観察され、EPAは介入1年目で有意に減少し、介入2年目ではそれ以上の減少はなかった。DHAは介入1年目で有意に減少し、介入2年目においては有意ではなかったが減少傾向が観察された。介入終了時における介入群と対照群の間にはいずれのn-3PUFAにおいても有意差は認められなかった。ベースライン調査時の魚介類摂取頻度で分けて解析すると、魚介類多食群で介入1年目に減少が観察されたものの、少食群ではn-3PUFAの割合は変化せず、また対照群との間にも大きな差異は観察されなかった。以上から、介入を行ってもn-3PUFAの極端な欠乏はないものと考えられた。

【キーワード】 難分解性有機汚染物質、体内負荷量低減、介入調査、多価不飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸

1. はじめに

脂肪酸のうち、PUFAは炭素鎖中の二重結合の位置によって大きくn-3およびn-6に分類される。n-3PUFAは主に海産物から摂取され、n-6PUFAは肉類や植物油などにより供給される。n-3PUFAとして、 α -リノレン酸（ α -LNA；18:3n-6）、エイコサペンタエン酸（EPA；20:5n-3）、ドコサヘキサエン酸（DHA；22:6n-3）が知られる。n-6PUFAとして、リノール酸（LA；18:2n-6）、ジホモ γ -リノレン酸（20:3n-6）、アラキドン酸（AA；20:4n-6）などが知られている。n-3およびn-6の脂肪酸の中でも、炭素数20以上、二重結合3個以上のものを長鎖多価不飽和脂肪酸（LCPUFA）と分類し、細胞膜リン脂質の構成成分となり、エイコサノイド前駆体として炎症反応制御のほか、細胞の機能維持に深く関与することが知られている。特に、n-3PUFAは周産期から授乳期において胎児または小児にとって成長と発達に必須の栄養素と考えられており、少なくとも、胎児期から乳児期にお

いては、DHAおよびAAが脳神経細胞に急速に蓄積されることが知られ¹⁾、出生直後のヒト乳児では α -LNAからDHA、LAからAAへの変換が一部可能であるものの、母乳からの供給が十分でない場合はPUFAが不足すると考えられている。実際に、人工乳へのDHAおよびAA添加は、児の神経行動学的な発達にプラスに寄与すること、その際に、DHAのみではなくAAも同時に添加することが重要であることが報告されている²⁾。このため、近年は人工乳へDHAおよびAAを添加した商品がわが国でも供給が開始されている。

本介入研究は、若年女性の体内に蓄積しているPOPsなどの負荷量低減を目指す介入研究であり、そのためPOPs汚染度が高い魚介類の摂取を抑制することが検討されている。しかしながら、POPsは脂溶性であり、汚染度が高い魚介類の多くは脂肪に富む魚が多く、n-3PUFA含有量も比較的高い魚介類が多い（マグロ、ブリ、カジキ、サバなど）。このため、魚介類の摂取抑制という介入により、POPsのばく露が軽減する一方で、n-3PUFAなどの栄養素の減少が懸念された。すなわち、リスクを構成するPOPsばく露に対し、ベネフィットを構成するn-3PUFAの摂取が減少した場合、栄養素の欠乏という新しいリスクが生じ、リスクのトレードオフが起こることが懸念される。このため、介入研究を進める上で、研究協力者のPUFA摂取の状況、特にn-3PUFA摂取の状況を的確に把握し、介入研究の総括に含めることが必要と考えられた。魚介類摂取状況を質問票調査により把握するとともに、生物学的モニタリングとして、研究協力者の赤血球を活用したPUFA摂取の把握を計画した。

n-3PUFA摂取の指標としては、赤血球膜中リン脂質に含まれる脂肪酸分析を行った。食事によるn-3PUFA摂取の生体指標として、従来から、ガスクロマトグラフィーによる血液中のEPA、DHA濃度の測定が行われてきている³⁾。血液脂質画分の中でも、赤血球膜リン脂質は、血漿成分の脂肪酸に比較して、直前の食事による変動を受けにくく、PUFAの習慣的な摂取による影響を知る上でも有用と考えられている。実際に、栄養疫学調査においても、赤血球膜リン脂質中脂肪酸測定を行った報告が多い。さらに、心臓中PUFAは赤血球膜中長鎖PUFAと強く関連し、赤血球n-3PUFAは心臓中n-3PUFA量に一致して変動するとされている。脳中AAおよびDHA量に対しては、血漿に比べて赤血球との相関がより強いことも示されている⁴⁾。

2. 研究開発目的

妊娠の予定がない若年女性を対象に、POPsの体内負荷量を低減する介入研究を開始した。その介入に際して、魚介類摂取のベネフィットであるn-3PUFA摂取量を正確に把握するため、研究協力者より赤血球を得て、膜中リン脂質に含まれる不飽和脂肪酸、特にn-3PUFAの機器分析を行うとともに、介入群と対照群について、PUFA摂取量の違いを比較検討した。n-3PUFA摂取量の把握は赤血球膜中リン脂質脂肪酸の解析による方法としたが、赤血球膜中のPUFAは一般的に不安定であり、試料採取から分析までの保管可能期間は不明である。このため、調査に先立ち赤血球の保管方法と保管可能期間に関して予備的な検討を実施し、栄養疫学として適切な方法の確立を行った。

3. 研究開発方法

(1) 生体試料の採取と倫理上の配慮

生体試料の採取に際して、研究協力者には研究内容について書面と口頭による説明を行った上で、書面により同意を得て実施した（説明と同意の実施はサブテーマ1が担当）。未成年者に対

しては、保護者からも書面による同意を得て進めた。なお、本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、その承認を得て実施した。生体試料を本サブテーマ担当の分析機関に移動する場合には、連結可能匿名化処理した上で、数字からなるIDによってのみ個人を識別した。

(2) 赤血球膜リン脂質中PUFA予備分析

疫学調査では、血液を採取後に分析機関まで送付する必要がある。少なくとも、不飽和脂肪酸の場合は、赤血球のまま冷凍保管した場合、過酸化などによりPUFAの分解が強く懸念された。このため、末梢血をEDTA採血した後の赤血球膜リン脂質中PUFAの安定性を確認するため、サブテーマ1と連携し6名のボランティアより末梢血を採血し、以下の7つの方法で赤血球膜PUFAの分析を行って比較した。赤血球膜成分から脂肪酸を抽出する際には、全血の遠心処理、赤血球画分の洗浄、赤血球の溶血、超遠心処理による赤血球膜の精製、脂質抽出といった過程がある。そこで、1) 採血当日中に脂質抽出まで実施し、脂肪酸画分を凍結した場合、2) 遠心処理後、赤血球層のまま24時間冷蔵保存し、その後に処理した場合、3) 同様に3日間冷蔵保存し処理した場合、4) 遠心処理後に生理食塩水で洗浄後、24時間冷蔵保存し処理した場合、5) 洗浄処理後に0.01M Tris緩衝液で溶血し24時間冷蔵保存後に処理した場合、6) 溶血液をさらに超高速遠心処理によりヘモグロビン成分を洗浄した精製膜画分を冷蔵保存、7) 遠心処理後の赤血球画分をそのまま3週間冷凍保存し、解凍後に脂質抽出した場合。以上の方法についてそれぞれよりPUFAの分析を行った。なお、採血は、午前中に空腹時採血として実施した。赤血球膜リン脂質中の脂質との比較のため、上記の1)の血漿成分についてもPUFAの分析を実施した。

(3) 脂肪酸分析

採血に際しては、前夜における飲酒を控えるよう依頼し、採血は午前中に空腹時採血として実施した。抗凝固剤としてEDTA-2Naを含む真空採血管で採血を行い、1600xg、10分間遠心分離を行い、血漿と血球に分離した。血漿は生化学検査などに利用し、血球画分は採取後3日以内に分析機関に届くよう冷蔵で送付した。

赤血球膜リン脂質中脂肪酸分析については、既報⁵⁾に基づいて分析を実施した。簡単には、赤血球層を生理食塩水で洗浄、バッフィーコートを除去後、0.01M-トリス塩酸バッファー(pH7.4)を加え溶血、超遠心による洗浄を5回繰り返して赤血球膜成分を取り出した。膜脂質はさらに脂質抽出後、薄層クロマトグラフィーによってリン脂質画分を得た。脂肪酸をメチル化後、ヘキサンで抽出、日立G-5000ガスクロマトグラフィーで分析した。得られたクロマトグラフは日立クロマトグラフィー、データステーションによって解析した。

解析は赤血球膜リン脂質中AA、EPA、DHA、ドコサペンタエン酸(DPA; 22:5n-3)、EPA/AA比、DHA/AA比および(EPA+DHA)/AA比の各指標について実施した。統計解析については、正規分布を示さない指標の場合は、対数変換後に解析を行った。

予備検討では血漿中PUFAについても、同様な方法にて分析を行った。血漿中のPUFAは直前の食事の影響を受けると懸念され、赤血球膜を用いた方が適切と考えられる。しかしながら、血漿でのPUFA分析は赤血球膜処理などの煩雑な前処理を省略でき、血液を遠心処理後に冷凍保管が可能である。多数検体を扱う疫学では試料の前処理が困難となると不利であることから、血漿は有用

な試料とも考えられた。このため本予備検討でも、あらためて血漿中PUFAが利用できるのかを比較した。

(4) 基本属性の測定

基本属性の調査方法はサブテーマ1に詳細に記載したが、このうち食物摂取については、自記式食事歴法質問票であるDHQLおよびその簡易版であるBDHQにより実施した。本サブテーマでは、採血に合わせて実施したDHQLおよびBDHQから算出した栄養摂取状況と赤血球膜リン脂質PUFAとの関連性を検討した。

(5) 調査結果の返却

得られた測定結果については、サブテーマ1を介して、研究協力者本人に返却することとした。その詳細についてはサブテーマ1にて報告したが、結果返却時には、n-3PUFAおよびn-6PUFAの脂肪酸の機能の差異について、アラキドン酸代謝の視点から講義資料を準備し情報提供を行った。さらに、介入群ではn-3PUFAのレベルが高い場合、血漿中PCBレベルも高くなる傾向があることを資料により示した。

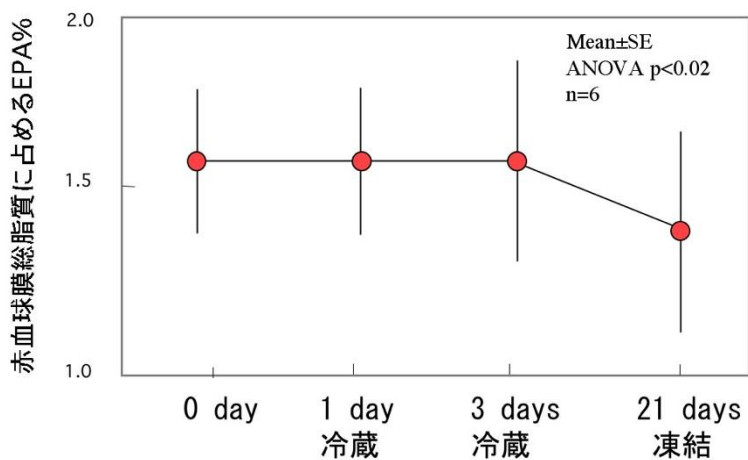
4. 結果及び考察

(1) 試料の安定性に関する予備検討

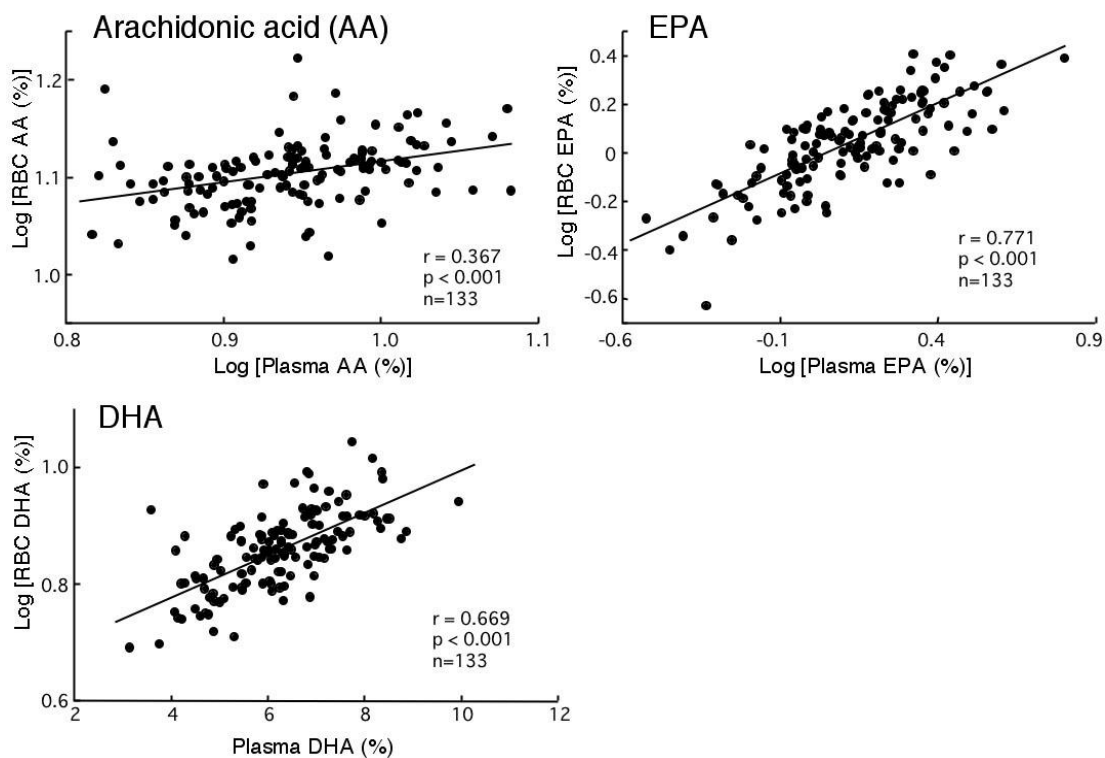
PUFA摂取量を推定するため、赤血球膜リン脂質中のPUFA分析を行った。ヘモグロビンなどを含む赤血球成分中のPUFAについては冷凍保存が難しく、化学分析を担当する分析機関への試料の送付方法について、本調査に先立ち予備検討を行った。その結果、冷凍保存以外のいずれの方法でも良好な結果が得られた(EPAについて図(3)-1に示す)。一方、赤血球をそのまま冷凍保管後に膜脂質を抽出した方法では、EPAの減少が観察され、過酸化などの変性が起きていることが示唆された。同様な傾向はAAおよびDHAでも観察された。このことから、赤血球試料については、EDTA採血後に遠心処理で得た赤血球画分を3日以内に分析機関に送付し、その後にリン脂質中脂肪酸抽出・精製しガスクロマトグラフィー分析を行うことが適当と結論された。

次に、研究協力者のPUFA摂取レベルの推定を、血漿を用いて行うことが可能か、それとも赤血球膜構成リン脂質の分析が必須かを検討した。図(3)-2に、AA、EPAおよびDHAについて、血漿と赤血球膜リン脂質中の各脂肪酸の存在割合の関連性を示したが、いずれも統計学的に有意な相関が示された。EPAおよびDHAは比較的高い相関係数が示されたものの、AAにおいては関連性がやや低い値にとどまった。

栄養疫学分野では、PUFA摂取レベルを推定する指標として、直近の食事の影響を受けにくい赤血球膜中リン脂質PUFAの利用が適切と考えられている。このため、赤血球膜リン脂質中PUFAを基準として設定し、赤血球膜リン脂質中PUFAで研究協力者を4分位に分割した場合と、血漿中PUFAに基づいて4分位に分割した場合の、PUFA高濃度群を推定する的中率を計算した(表(3)-1)。その結果、AAでは的中率は0.43にとどまり、EPAおよびDHAではそれぞれ0.70と0.55であった。いずれも比較的高い値とは考えられたものの、血漿中PUFAによりPUFA高摂取群を推定すると多くの偽陽性が含まれることが示唆され、解析時の精度としては十分ではなく、血漿ではなく赤血球膜中リン脂質PUFA解析が必要であると判断された。



図(3)-1 保存方法による赤血球膜リン脂質中EPAの安定性。さまざまな方法で赤血球試料を冷蔵保管しPUFAを測定した。本図には、不安定なPUFAの一つであるEPAについて、総脂肪酸中の存在割合の変化を、赤血球試料の冷蔵保管(0~3日)または冷凍保管で比較した。



図(3)-2 血漿中脂肪酸値と赤血球膜リン脂質中脂肪酸の割合の関連性

表(3)-1 血漿中PUFAに基づいて研究協力者を4分位に分割し、赤血球膜リン脂質中PUFAで4分位に分割した時のPUFA高濃度群を推定した時の感度、特異性および的中率

	Cutoff	Sensitivity	Specificity	Prediction value
AA%	9.7	0.42	0.81	0.43
EPA%	1.9	0.70	0.90	0.70
DHA%	7.0	0.55	0.85	0.55
EPA/AA ratio	0.22	0.64	0.88	0.64
DHA/AA ratio	0.81	0.67	0.84	0.67
EPA+DHA/AA ratio	1.03	0.61	0.87	0.61

Predictive value (%)
 = Probability x Sensitivity/100/(Probability x Sensitivity/100 + (100 - Probability) x (100 - Specificity)/100)

(2) ベースライン調査および介入後の赤血球膜リン脂質中脂肪酸の全般的推移

ベースライン調査時、介入後1年目および2年目における赤血球膜リン脂質中脂肪酸組成の全般的な推移を表(3)-2および図(3)-3に示した。表(3)-2では、介入群または対照群の中での変化に加え、介入の効果について二元配置分散分析の結果を示した。図(3)-3では、各時期における介入群と対照群との2群の平均値の差を図中に示した。

赤血球膜リン脂質中の飽和脂肪酸(SFA)、一価不飽和脂肪酸(MUFA)、PUFA、n-6PUFAおよびAAなどについては、ベースライン調査時から介入1年目、2年目にかけて、介入群および対照群のいずれでも変化は観察されず、群間に差は観察されなかった。一方、n-3PUFA、EPA、DPA、DHA、(EPA+DHA)、DHA/AAおよび(EPA+DHA)/AAについては、介入に伴い減少する傾向が観察され、介入の有無と、介入開始からの時間との間に交互作用が認められた(表(3)-2では、交互作用の項は「指導x時間」と表記した)。n-3PUFAではEPA/AAのみ有意差が認められなかったが、全般的な傾向として、介入群において魚介類から主に摂取されるn-3PUFAの赤血球膜リン脂質中脂肪酸に占める割合が介入により減少し、AAに対する存在比も小さくなる傾向が観察された。以下、EPAとDHAに分けて述べる。

介入によって、赤血球膜リン脂質中のEPA組成は介入1年目で有意に減少(1.3%→1.1%)した(表(3)-2、図(3)-3)。しかし、介入1年目から2年目にかけての減少(1.1%→1.1%)は認められなかった。群間比較においては、対照群に比べて介入群では、ベースライン調査時のEPA組成は有意に高値であった。しかし、介入1年目および2年目のいずれの時点においても、両群間の有意差は認められなかった。我々のこれまでの研究において、魚介類由来のn-3PUFA摂取量を最も鋭敏に反映する指標は、赤血球膜リン脂質中のEPA組成であることが示されている⁶⁾。従って、介入群では、ベースライン調査時から介入1年目にかけて魚介類摂取量が減少し、EPA組成も減少したものの、介入1年目から2年目にかけてのさらなる減少はほとんどなかったと推察された。

赤血球膜リン脂質中DHAもEPA同様、介入1年目で有意に減少(7.4%→7.1%)し、介入1年目から2年目にかけては有意ではないものの減少傾向(7.1%→6.9%)が認められた。対照群と介入群間の比較においては、いずれの時点においても両群間の有意差は認められなかった。介入1年目から2年目にかけての赤血球膜リン脂質中のEPAおよびDHAの両者の差は、食事中EPAおよびDHAの生体に与える挙動の違いがそれぞれ影響したと考えられた。食事中EPAはすばやく赤血球膜リン脂質に反映されるのに対して、食事中DHAは赤血球のターンオーバーに伴ってゆっくり膜リン脂質に反映する⁷⁾。すでに述べたとおり、介入群ではベースライン調査時から介入1年目にかけて魚介類摂取量が減少したと推測されるが、その魚介類摂取量の変化に伴う赤血球膜リン脂質中DHAの変化が、介

入1年目から2年目にかけて現れたと考えられた。胎児期から乳児期においては、DHAが脳神経細胞に急速に蓄積され¹⁾、出産を控えた若年女性では、体内DHA量を十分に蓄えておくことが大切と考えられている⁸⁾。介入に伴う赤血球膜リン脂質中DHA組成の減少傾向がいつまで続くかについては、今後さらに観察が必要と考えられた。

(3) ベースライン調査時における赤血球膜リン脂質中脂肪酸と基本属性

赤血球膜リン脂質中脂肪酸組成に影響を与える要因を検索するため、ベースライン調査時に観察された赤血球膜リン脂質中脂肪酸組成のうちEPA、DHA、EPA/AAおよびDHA/AAに着目し、食物摂取頻度調査から算出されたエネルギー摂取および各栄養素摂取量との関連を検討した。食物摂取については、自記式食事歴法質問票 (DHQL) およびその簡易版 (BDHQ) を用いたので、それぞれについて記載した (表(3)-3および4)。

DHQL (表(3)-3) では、EPA、DHA、EPA/AAおよびDHA/AAのいずれも概ね同じ傾向が観察され、たんぱく質摂取量および炭水化物摂取量が増加するとn-3PUFAの割合が増加した。食事の中のn-3PUFAが増えた場合、または魚介類摂取量が増えた場合に、n-3PUFAの割合が増加し、特に、干物、白身の魚、背が青い魚、赤身の魚、牡蛎および魚卵の摂取量が多いと赤血球膜リン脂質中n-3PUFAが増加した。DHQLに対して、その簡易版であるBDHQにおいても、ほぼ同様の傾向が観察された (表(3)-4)。

魚介類摂取については、DHQLとは別に魚介類の摂取頻度を6件法にて調査した。「月に1回食べる」と「ほとんど食べない」をまとめて5件法で解析した結果を表(3)-5に示した。SFAおよびPUFAには魚介類の摂取頻度との間に関連性は認められなかったが、MUFA、n-6PUFAおよびAAは魚介類摂取頻度が増えると減少し、一方でn-3PUFAに関連する指標は魚介類摂取頻度が増えると増加した。このうち、DHAおよびDHA/AAについて、それぞれ図(3)-4に示した。

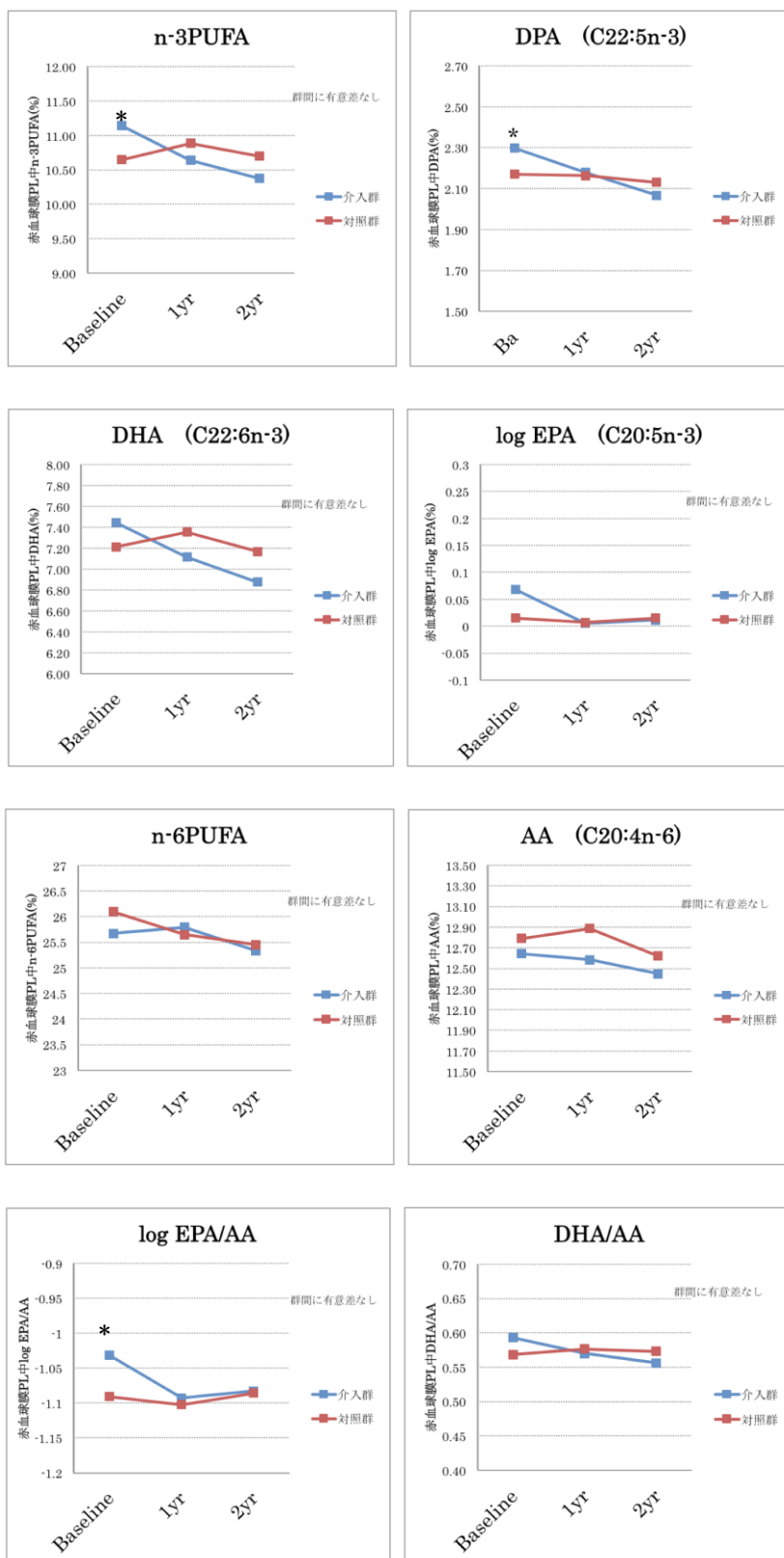
n-3PUFAは主に海産物から摂取することがわかっており、この結果は予想されたものであるが、魚摂取量が高い群で赤血球膜中リン脂質脂肪酸におけるn-3PUFAの割合が高いことがあらためて確認された。また、DHQLおよびBDHQの有用性についても確認することができ、特に簡易版であるBDHQでもDHQLとほぼ同等の精度であることが示唆された。DHQL及びBDHQとの相関係数は、赤血球膜リン脂質中EPA組成とEPAエネルギー比率間において高値であった (表(3)-2と表(3)-3、図(3)-2)。質問票調査から計算したEPAおよびDHA摂取量の推計値と血液脂肪酸EPAおよびDHA組成との相関係数は0.43であることが報告されている⁹⁾。本研究では、両者の相関係数は0.50とそれより高く、DHQLの妥当性は良好であったと考えられた。同様に、魚介類摂取を6件法で聞き取る質問項目の有用性も確認することができた。

なお、年齢、身長およびBMIと、赤血球膜リン脂質中脂肪酸の構成との関連について、介入群および対照群別に、介入期間中の関連性を表(3)-6に整理した。系統的な関連性は見いだされなかったものの、年齢については、n-6PUFAとの間に負の相関係数が観察され、一方、n-3PUFAについては年齢との間に正の関連性が観察された。年齢とともに生活様式などが推移するためではないかと推測された。

表(3)-2 赤血球膜PL中脂肪酸の割合

		Intervention			Control			指導×時間 p ¹⁾
		Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
SFA (%)	Baseline	44.2	2.1	44.5	44.4	1.7	44.6	ns
	1yr	44.0	1.1	43.8	44.2	1.1	44.2	
	2yr	43.7	1.1	43.6	43.5	1.3	43.5	
MUFA (%)	Baseline	19.0	1.0	19.0	18.8	1.0	18.9	ns
	1yr	19.6	0.9	19.6	19.3	0.7	19.3	
	2yr	20.6	0.8	20.6	20.4	0.9	20.4	
PUFA (%)	Baseline	36.8	2.2	36.6	36.7	1.9	36.4	ns
	1yr	36.4	1.4	36.4	36.5	1.3	36.4	
	2yr	35.7	1.1	35.8	36.2	1.3	36.1	
total LCPUFA (%)	Baseline	27.0	2.1	26.5	26.7	1.7	26.5	ns
	1yr	26.3	1.6	26.2	26.8	1.2	26.8	
	2yr	25.9	1.6	25.6	26.5	1.3	26.5	
n-6 PUFA (%)	Baseline	25.7	1.9	25.6	26.1	1.9	26.2	ns
	1yr	25.8	1.5	25.9	25.7	1.6	26.0	
	2yr	25.3	1.3	25.5	25.5	1.7	25.8	
n-6LCPUFA (%)	Baseline	16.0	1.5	16.0	16.2	1.6	16.0	ns
	1yr	15.9	1.4	15.7	16.2	1.4	16.3	
	2yr	15.8	1.2	15.9	16.0	1.3	16.3	
20:4n-6 (AA) (%)	Baseline	12.6	1.0	12.8	12.8	1.0	12.8	ns
	1yr	12.6	1.0	12.7	12.9	0.9	13.1	
	2yr	12.4	0.9	12.6	12.6	0.9	12.7	
n-3 PUFA (%)	Baseline	11.1	1.9	11.0	10.6	1.5	10.9	***
	1yr	10.6	1.5	10.4	10.9	1.8	10.9	
	2yr	10.4	1.6	10.1	10.7	1.6	10.4	
n-3LCPUFA (%)	Baseline	11.0	1.9	11.0	10.5	1.5	10.7	***
	1yr	10.4	1.5	10.2	10.6	1.8	10.7	
	2yr	10.1	1.6	9.9	10.4	1.6	10.1	
20:5n-3 (EPA) (%)	Baseline	1.3	0.5	1.2	1.1	0.4	1.1	*
	1yr	1.1	0.4	1.0	1.1	0.5	1.0	
	2yr	1.1	0.5	1.0	1.1	0.5	0.9	
22:5n-3 (DPA) (%)	Baseline	2.3	0.3	2.2	2.2	0.2	2.2	***
	1yr	2.2	0.2	2.2	2.2	0.3	2.1	
	2yr	2.1	0.2	2.1	2.1	0.3	2.1	
22:6n-3 (DHA) (%)	Baseline	7.4	1.2	7.4	7.2	1.0	7.3	**
	1yr	7.1	1.0	7.1	7.4	1.2	7.4	
	2yr	6.9	1.0	6.7	7.2	1.0	7.1	
(EPA+DHA) (%)	Baseline	8.7	1.6	8.6	8.3	1.3	8.5	**
	1yr	8.2	1.3	8.1	8.5	1.5	8.5	
	2yr	8.0	1.5	7.6	8.3	1.4	8.0	
EPA/AA	Baseline	0.10	0.04	0.09	0.09	0.04	0.08	ns
	1yr	0.09	0.04	0.08	0.09	0.04	0.08	
	2yr	0.09	0.05	0.08	0.09	0.04	0.08	
DHA/AA	Baseline	0.6	0.1	0.6	0.6	0.1	0.6	**
	1yr	0.6	0.1	0.6	0.6	0.1	0.6	
	2yr	0.6	0.1	0.5	0.6	0.1	0.5	
(EPA+DHA)/AA	Baseline	0.7	0.1	0.7	0.7	0.1	0.7	**
	1yr	0.7	0.1	0.6	0.7	0.2	0.6	
	2yr	0.6	0.1	0.6	0.7	0.1	0.6	

PL: リン脂質。¹⁾検定は反復測定のある二元配置分散分析によって行い、「指導」×「時間」に交互作用のある場合にTukeyのHSD検定を行った。異なるアルファベット間に有意差あり。(正規性および等分散性を確認し、必要に応じて対数変換あるいは外れ値処理を行った。)



図(3)-3 赤血球膜リン脂質中脂肪酸の変化

表(3)-3 ベースライン調査時のエネルギーおよび各栄養素摂取量 (DHQLによる) と赤血球膜リン脂質中脂肪酸との相関係数 (Spearmanの順位相関係数 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

摂取量	赤血球膜 P L 中脂肪酸							
	EPA		DHA		EPA/AA		DHA/AA	
エネルギー kcal	0.141		0.133		0.124		0.126	
たんぱく質 g	0.057		0.016		0.064		0.041	
たんぱく質 En%	0.378	***	0.262	**	0.352	***	0.281	**
脂質 g	0.040		0.038		0.028		0.029	
脂質 En%	0.030		0.007		0.018		0.001	
炭水化物 g	0.193	*	0.205	*	0.166		0.175	*
炭水化物 En%	0.110		0.068		0.086		0.047	
SFAg	0.064		0.102		0.044		0.066	
SFA En%	0.005		0.103		0.005		0.044	
SFAg/脂質 g	0.097		0.206	*	0.065		0.117	
MUFAg	0.034		0.000		0.026		0.003	
MUFA En%	0.037		0.071		0.023		0.044	
MUFA g/脂質 g	0.007		0.139		0.014		0.087	
PUFAg	0.015		0.049		0.015		0.032	
PUFA En%	0.160		0.199	*	0.129		0.146	
PUFA g/脂質 g	0.182	*	0.222	*	0.148		0.153	
n-3PUFA g	0.128		0.135		0.121		0.122	
n-3PUFA En%	0.288	***	0.273	**	0.262	**	0.248	**
n-3PUFA g/脂質 g	0.362	***	0.318	***	0.332	***	0.296	***
n-6PUFA g	0.025		0.025		0.028		0.003	
n-6PUFA En%	0.103		0.157		0.072		0.102	
n-6PUFA g/脂質 g	0.078		0.158		0.039		0.064	
C20:5n-3 g	0.474	***	0.324	***	0.473	***	0.396	***
C20:5n-3 En%	0.549	***	0.404	***	0.540	***	0.464	***
C20:5n-3 g/脂質 g	0.519	***	0.370	***	0.511	***	0.434	***
C22:6n-3 g	0.423	***	0.279	**	0.423	***	0.350	***
C22:6n-3 En%	0.524	***	0.384	***	0.513	***	0.440	***
C22:6n-3 g/脂質 g	0.515	***	0.359	***	0.504	***	0.418	***
動物性油脂 g	0.002		0.150		0.020		0.155	
植物性油脂 g	0.039		0.029		0.043		0.054	
魚介類 g	0.459	***	0.299	***	0.458	***	0.368	***
肉類 g	0.029		0.074		0.009		0.025	
卵類 g	0.020		0.055		0.015		0.059	
乳類 g	0.044		0.130		0.077		0.016	
バター	0.002		0.150		0.020		0.155	
ソフトマーガリン	0.059		0.022		0.047		0.003	
マヨネーズ	0.047		0.031		0.047		0.034	
ドレッシング	0.147		0.235	**	0.145		0.227	**
調理油 (サラダオイル)	0.034		0.070		0.023		0.045	
干物鰹	0.427	***	0.308	***	0.408	***	0.319	***
骨ごと	0.234	**	0.098		0.251	**	0.178	*
ツナ缶	0.035		0.038		0.044		0.015	
うなぎ	0.054		0.006		0.073		0.060	
白身	0.380	***	0.268	**	0.388	***	0.353	***
青身	0.357	***	0.230	**	0.364	***	0.307	***
赤身	0.314	***	0.171	*	0.312	***	0.219	*
練り製品	0.146		0.153		0.164		0.201	*
えび	0.146		0.136		0.130		0.101	
イカ蛸	0.197	*	0.011		0.196	*	0.060	
牡蛎 (かき)	0.278	**	0.124		0.277	**	0.196	*
他の貝類	0.183	*	0.109		0.153		0.071	
魚のたまご	0.243	**	0.262	**	0.216	*	0.223	**

表(3)-4 ベースライン調査時のエネルギーおよび各栄養素摂取量 (BDHQによる) と赤血球膜リン脂質中脂肪酸との相関係数 (Spearmanの順位相関係数 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

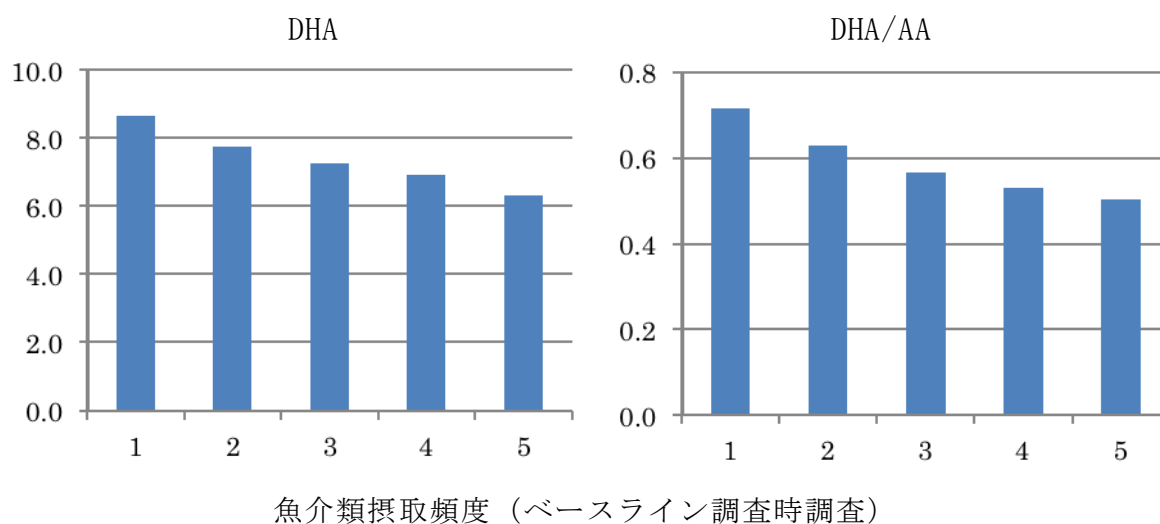
摂取量	赤血球膜 P L 中脂肪酸			
	EPA	DHA	EPA/AA	DHA/AA
エネルギー kcal	0.023	0.072	0.022	0.057
たんぱく質 g	0.206 *	0.212 *	0.202 *	0.235 **
たんぱく質 En%	0.345 ***	0.258 **	0.339 ***	0.320 ***
脂質 g	0.076	0.135	0.068	0.120
脂質 En%	0.098	0.092	0.088	0.099
炭水化物 g	-0.065	-0.032	-0.058	-0.034
炭水化物 En%	-0.157	-0.144	-0.143	-0.150
SFAg	0.072	0.078	0.069	0.089
SFA En%	0.075	-0.013	0.072	0.028
SFAg/脂質 g	-0.065	-0.198 *	-0.057	-0.135
MUFAg	0.059	0.136	0.048	0.108
MUFA En%	0.057	0.104	0.044	0.083
MUFA g/脂質 g	-0.094	0.080	-0.111	-0.008
PUFAg	0.081	0.159	0.070	0.125
PUFA En%	0.081	0.159	0.070	0.125
PUFA g/脂質 g	0.081	0.159	0.070	0.125
n-3PUFA g	0.181 *	0.198 *	0.179 *	0.198 *
n-3PUFA En%	0.253 **	0.237 **	0.253 **	0.253 **
n-3PUFA g/脂質 g	0.225 **	0.155	0.227 **	0.170 *
n-6PUFA g	0.045	0.135	0.033	0.094
n-6PUFA En%	0.035	0.133	0.021	0.086
n-6PUFA g/脂質 g	-0.118	0.024	-0.127	-0.050
C20:5n-3 g	0.407 ***	0.260 **	0.416 ***	0.339 ***
C20:5n-3 En%	0.434 ***	0.249 **	0.444 ***	0.331 ***
C20:5n-3 g/脂質 g	0.373 ***	0.177 *	0.384 ***	0.259 **
C22:6n-3 g	0.381 ***	0.260 **	0.388 ***	0.334 ***
C22:6n-3 En%	0.425 ***	0.259 **	0.431 ***	0.330 ***
C22:6n-3 g/脂質 g	0.363 ***	0.183 *	0.370 ***	0.255 **
いか・たこ・えび・貝 g	0.234 **	0.171 *	0.205 *	0.157
骨ごと魚 g	0.225 **	0.097	0.242 **	0.164
ツナ缶 g	0.020	-0.069	0.010	-0.072
干物 g	0.350 ***	0.328 ***	0.341 ***	0.349 ***
脂がのった魚 g	0.304 ***	0.218 *	0.317 ***	0.281 **
脂が少ない魚 g	0.261 **	0.231 **	0.252 **	0.233 **
生魚 g	0.173 *	0.183 *	0.176 *	0.206 *
焼き魚 g	0.417 ***	0.325 ***	0.413 ***	0.364 ***
煮魚 g	0.232 **	0.162	0.235 **	0.198 *
てんぷら・揚げ魚 g	0.165	0.119	0.147	0.097

表(3)-5 魚介類の摂取頻度と赤血球膜リン脂質中脂肪酸との関係 (ベースライン調査時)

	毎日1 回以上 食べる	週に3か ら5回食 べる	週に1~ 2回食べ る	月に2~ 3回食べ る	月に1回 食べる (ほとん ど食べな いを含 む)	
n	6	38	57	23	9	
SFA %	44.4	44.5	44.1	44.1	44.7	NS
MUFA %	17.9	b 18.9	ab 19.0	ab 18.9	a 19.7	<0.05
PUFA %	37.7	36.6	36.9	37.0	35.6	NS
n-3PUFA %	13.3	a 11.6	a 10.7	b 10.2	b 9.2	<0.001
n-6PUFA %	24.3	bc 24.9	b 26.2	ac 26.8	a 26.4	<0.001
AA %	12.1	a 12.4	a 12.9	a 13.1	a 12.8	<0.05
log EPA %	0.3	a 0.2	a 0.0	b 0.0	bc -0.2	<0.001
DPA %	2.5	a 2.3	ab 2.2	ab 2.2	ab 2.0	<0.05
DHA %	8.6	a 7.7	ab 7.2	bc 6.9	c 6.3	<0.001
log (EPA/AA)	-0.8	a -0.9	a -1.1	b -1.2	b -1.3	<0.001
DHA/AA	0.7	a 0.6	a 0.6	b 0.5	b 0.5	<0.001

平均値を表示。

一元配置分散分析で有意差の見られた場合、TukeyのHSD多重比較検定を行った。異なるアルファベット間に有意差有り。



図(3)-4 赤血球膜リン脂質中DHAおよびDHA/AAと、ベースライン調査時における魚介類摂取頻度の関連性。魚介類摂取頻度は「1：毎日一回以上食べる」～「5：月に一回食べるか、またはほとんど食べない」の5件法とした。

表(3)-6 年齢、身体計測値と赤血球膜リン脂質中脂肪酸(%)との相関 (Spearmanの順位相関係数

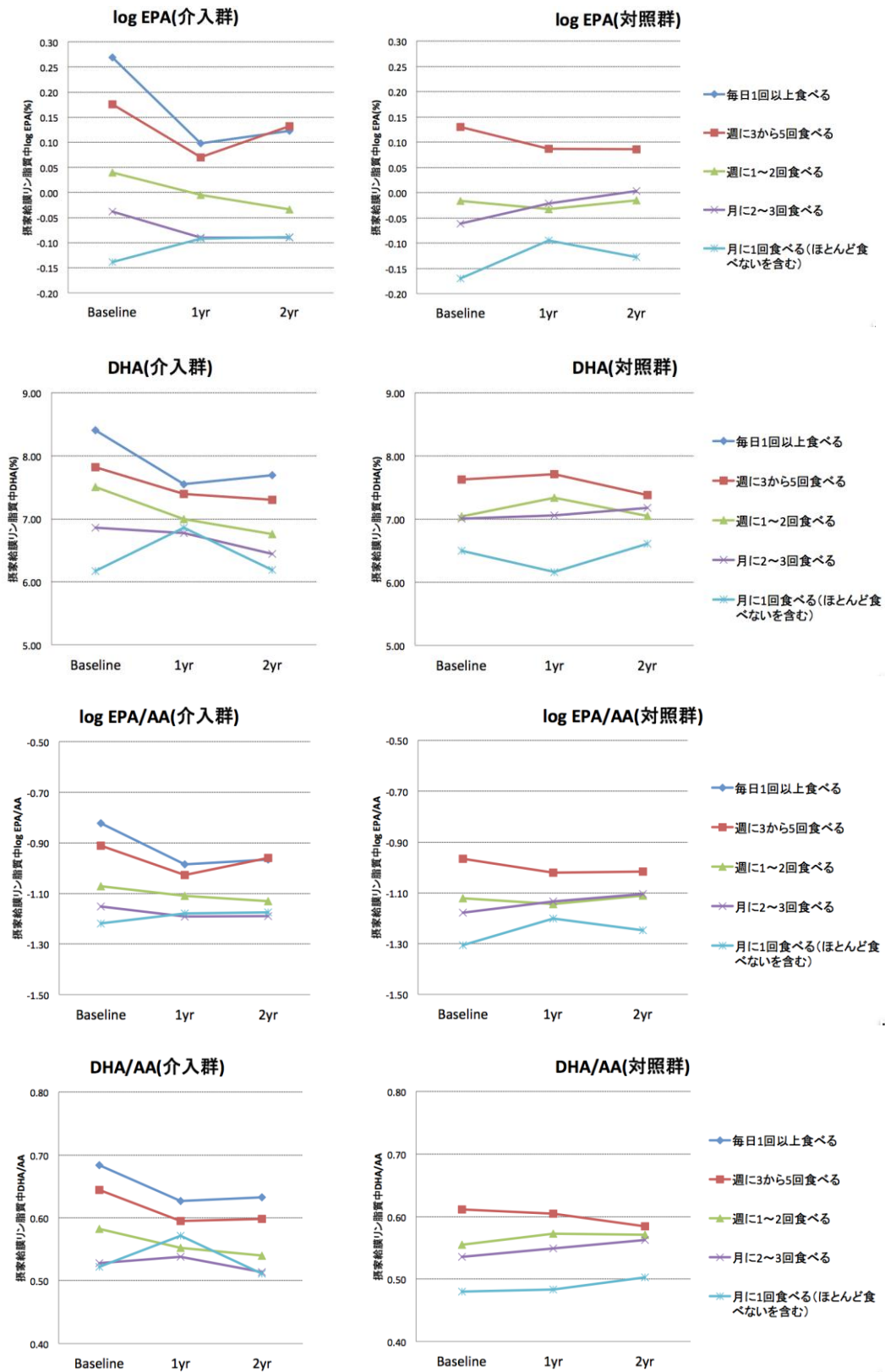
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

RBC-PL	Baseline		1yr		2yr	
	介入群	対照群	介入群	対照群	介入群	対照群
Age						
SFA	0.076	0.101	0.228	0.087	-0.098	0.015
MUFA	-0.089	0.218	0.008	0.287 *	-0.143	0.168
PUFA	-0.009	-0.225	-0.111	-0.198	0.202	-0.193
n-3PUFA	0.216	0.036	0.263 *	0.100	0.393 **	0.123
n-6PUFA	-0.275 *	-0.312 *	-0.412 ***	-0.278 *	-0.226	-0.214
AA	-0.179	-0.078	-0.258 *	0.037	-0.196	0.037
EPA	0.220	0.034	0.316 *	0.096	0.333 **	0.040
DPA	0.046	0.100	0.121	0.089	0.166	0.140
DHA	0.221	0.088	0.207	0.143	0.372 **	0.172
EPA/AA	0.261 *	0.039	0.370 **	0.069	0.348 **	0.020
DHA/AA	0.300 *	0.070	0.327 **	0.104	0.397 **	0.071
Height						
SFA	0.225	0.244 *	0.241	-0.201	0.131	0.309 *
MUFA	-0.103	-0.117	0.028	-0.047	-0.114	-0.185
PUFA	-0.171	-0.257 *	-0.149	0.232	-0.020	-0.206
n-3PUFA	0.034	-0.318 **	0.005	-0.055	0.017	-0.150
n-6PUFA	-0.236	0.068	-0.176	0.171	-0.115	0.030
AA	-0.141	0.087	-0.141	0.214	-0.064	0.094
EPA	0.103	-0.248 *	0.047	-0.099	0.018	-0.199
DPA	0.079	-0.197	0.154	0.008	0.112	-0.112
DHA	-0.001	-0.296 *	-0.010	-0.020	0.019	-0.103
EPA/AA	0.116	-0.237	0.077	-0.143	0.033	-0.202
DHA/AA	0.071	-0.284 *	0.066	-0.073	0.031	-0.135
Weight						
SFA	-0.030	0.242 *	0.064	-0.208	0.056	0.315 *
MUFA	-0.023	-0.264 *	-0.065	-0.094	-0.082	-0.221
PUFA	-0.044	-0.158	0.005	0.223	0.048	-0.118
n-3PUFA	-0.084	-0.183	-0.151	0.016	-0.282 *	-0.170
n-6PUFA	0.069	0.055	0.117	0.144	0.296 *	0.105
AA	0.068	0.039	0.104	0.114	0.231	0.100
EPA	-0.092	-0.032	-0.158	-0.010	-0.209	-0.089
DPA	0.088	-0.073	0.065	0.116	-0.012	-0.105
DHA	-0.113	-0.257 *	-0.158	0.042	-0.244	-0.169
EPA/AA	-0.115	-0.037	-0.183	-0.045	-0.217	-0.088
DHA/AA	-0.138	-0.224	-0.161	-0.015	-0.327 *	-0.191
BMI						
SFA	-0.121	0.158	-0.010	-0.054	0.070	0.161
MUFA	0.020	-0.202	-0.089	-0.075	-0.018	-0.130
PUFA	0.029	-0.073	0.055	0.065	-0.011	-0.019
n-3PUFA	-0.178	-0.060	-0.192	-0.005	-0.401 **	-0.090
n-6PUFA	0.261 *	0.009	0.237	0.077	0.451 ***	0.091
AA	0.207	0.007	0.198	0.011	0.344 **	0.017
EPA	-0.231	0.098	-0.194	-0.003	-0.302 *	0.006
DPA	0.018	-0.026	0.012	0.063	-0.139	-0.036
DHA	-0.187	-0.146	-0.209	-0.001	-0.366 **	-0.103
EPA/AA	-0.267 *	0.086	-0.239	-0.012	-0.324 *	0.017
DHA/AA	-0.273 *	-0.123	-0.245	-0.015	-0.465 ***	-0.099

表(3)-7 ベースライン調査時の魚摂取頻度別による赤血球膜PL中脂肪酸の変化(%)

		毎日1 回以上 食べる	週に3か ら5回食 べる	週に1~2 回食べる	月に2~3 回食べる	月に1 回食べ る(ほと んど食 べない を含む)	p										
介入群																	
log EPA	Baseline	5	0.27	a	19	0.18	a	25	0.04	b	12	-0.04	b	5	-0.14	b	<0.001
	1yr	5	0.10	a	19	0.07	a	24	0.00	a	10	-0.09	a	5	-0.09	a	<0.05
	2yr	4	0.12	ab	18	0.13	a	20	-0.03	b	12	-0.09	b	5	-0.09	ab	<0.01
DHA	Baseline	5	8.41	a	19	7.82	a	25	7.50	ab	12	6.86	ab	5	6.17	b	<0.01
	1yr	5	7.55		19	7.40		24	7.00		10	6.77		5	6.86		NS
	2yr	4	7.69	a	18	7.30	a	20	6.76	a	12	6.44	a	5	6.19	a	<0.05
log EPA/AA	Baseline	5	-0.82	a	19	-0.91	a	25	-1.07	b	12	-1.15	b	5	-1.22	b	<0.001
	1yr	5	-0.98		19	-1.03		24	-1.11		10	-1.19		5	-1.18		NS
	2yr	4	-0.97	ab	18	-0.96	a	20	-1.13	ab	12	-1.19	b	5	-1.17	ab	<0.01
DHA/AA	Baseline	5	0.68	a	19	0.64	a	25	0.58	ab	12	0.53	b	5	0.52	ab	<0.01
	1yr	5	0.63		19	0.59		24	0.55		10	0.54		5	0.57		NS
	2yr	4	0.63		18	0.60		20	0.54		12	0.51		5	0.51		NS
対照群																	
log EPA	Baseline	1	0.40	ab	19	0.13	a	32	-0.02	bc	11	-0.06	c	4	-0.17	c	<0.001
	1yr	1	0.43	a	16	0.09	a	29	-0.03	a	10	-0.02	a	3	-0.10	a	<0.05
	2yr	1	0.40	a	17	0.09	ab	30	-0.02	ab	11	0.00	ab	4	-0.13	b	<0.01
DHA	Baseline	1	9.77	a	19	7.63	^a _b	32	7.04	ab	11	7.01	ab	4	6.50	b	<0.05
	1yr	1	8.47		16	7.72		29	7.34		10	7.06		3	6.16		NS
	2yr	1	9.22		17	7.38		30	7.05		11	7.18		4	6.61		NS
log EPA/AA	Baseline	1	-0.64	ab	19	-0.97	a	32	-1.12	bc	11	-1.18	c	4	-1.31	c	<0.001
	1yr	1	-0.59	a	16	-1.02	ab	29	-1.14	b	10	-1.13	ab	3	-1.20	b	<0.05
	2yr	1	-0.62	a	17	-1.02	ab	30	-1.11	ab	11	-1.10	ab	4	-1.25	b	<0.05
DHA/AA	Baseline	1	0.89	a	19	0.61	b	32	0.55	b	11	0.54	b	4	0.48	b	<0.001
	1yr	1	0.82		16	0.60		29	0.57		10	0.55		3	0.48		NS
	2yr	1	0.87	a	17	0.58	ab	30	0.57	ab	11	0.56	ab	4	0.50	b	<0.05

ベースライン調査時の魚摂取頻度別の群間の比較を行った。一元配置分散分析で有意差の見られた場合、TukeyのHSD多重比較検定を行った。異なるアルファベット間に有意差有り。



図(3)-5 ベースライン調査時における魚介類摂取頻度別の赤血球膜リン脂質中PUFAの変化

(4) 魚摂取頻度別の赤血球膜中脂肪酸組成の推移

介入効果については、介入群の魚介類多食群で効果が期待される一方、もともと魚介類を食べていない少食群では効果はあまり期待できない。このため、ベースライン調査時の魚介類摂取頻度（6件法で聞き取り、「月に1回食べる」と「ほとんど食べない」を合わせて5件法で解析）ごとに、赤血球膜中リン脂質脂肪酸の組成の推移を比較した（表(3)-7および図(3)-5）。

すでに述べたように、介入群全体でn-3PUFAの割合が減少する傾向が観察されたが、魚介類多食群でベースライン調査時から介入1年目にかけての減少が顕著であった。一方、魚介類少食群に関しては、介入期間を通してn-3PUFAに大きな変動はなく、また対照群の少食群と比較しても、n-3PUFAの欠乏を示唆するような結果は観察されなかった。さらに、介入群の魚介類多食群における赤血球膜n-3PUFAのレベルは、介入期間のいずれにおいても少食群より高いレベルを維持していることが確認された。以上の結果から、介入により、魚介類多食群では介入効果が観察されたこと、しかしもともと魚介類を食べない群では、それ以上に赤血球膜n-3PUFAが減少することはないことが示された。

(5) まとめ

本介入研究では、POPs汚染度の高い魚介類の摂取を抑制する一方で、栄養学的にベネフィットと考えられるn-3PUFAの摂取量を維持することが望ましいと考え、魚介類の摂取に関する情報提供を行った。その際に、POPs汚染度の高い魚ばかりではなく、魚介類全般の摂取量の著しい抑制が起こることを懸念し、赤血球膜中リン脂質脂肪酸の測定を行った。その結果、介入群ではベースライン調査時から比較して、介入1年目にかけて赤血球膜中リン脂質脂肪酸EPAおよびDHAが減少し、DHAは介入2年目にかけても減少する傾向が観察された。介入群におけるこのn-3PUFAの減少が栄養学的に問題となるレベルであるかどうかについて、検討が必要となる。まず、介入群と対照群との間に、群間では統計学的な差は観察されなかった。さらに、EPAおよびDHAの血中レベルについて、基準値となるような指標はなく、欠乏の有無を厳密に判断することは難しい。ただし、魚介類少食群において、介入群および対照群ともにEPAおよびDHAのレベルは相対的に低いレベルであったが、その集団においてn-3PUFA欠乏に起因した健康影響がないと仮定した場合、介入群多食群の血中n-3PUFAのレベルは、介入後であっても少食群のレベルよりも高い値であった。以上から、魚介類由来のn-3PUFA摂取について、介入に伴う栄養学的な問題は、起きてはいないと判断された。

今後の課題として、n-3PUFA摂取の観点からは2点が指摘される。まず第1に、上記のように介入に伴うn-3PUFAの欠乏は起きていないと考えられるものの、一般に、若年女性のEPAおよびDHA摂取量は中高年者に比べて少なく、胎児や乳児の発達を考慮すれば、若年女性のn-3PUFAの積極的な摂取が推奨されている。n-3PUFAの摂取量を維持しながら、POPs体内負荷量を軽減する方法の開発が必要と考えられた。ただし、このあたりの議論を進めるには、エビデンスに基づいたn-3PUFA、特にEPAおよびDHA摂取量に関する知見が必要と考えられた。第2に、赤血球膜リン脂質中DHA組成は介入開始から介入2年目にいたっても、減少傾向が続いている。この減少傾向がいつまで持続するのかを検証する必要があると考えられた。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

魚介類摂取には、POPsばく露というリスクがある一方で、n-3PUFAをはじめとする栄養素の摂取というベネフィットの両面性がある。POPs体内負荷量低減の介入調査を進めて行く上で、リスクとベネフィットのバランスが重要と考えられた。そこで本サブテーマは、魚介類摂取のベネフィット、特にn-3PUFAの摂取を正確に推定することを担当した。その結果、介入群、特に魚介類多食群で赤血球膜中リン脂質脂肪酸に占めるn-3PUFAのレベルが低下することが示され、介入の影響を脂質摂取からも確認するとともに、リスクとベネフィットが表と裏の関係にあることをあらためて示す結果となった。n-3PUFAといった魚介類由来の脂肪酸の利用については、まだまだ未解決の課題があるものの、今後もその有効利用を検討すべきと考えられる。介入に伴うn-3PUFA摂取量の減少に満足せず、その解決法の立案が必要であろう。さらに、市民へのリスク情報提供を考えた場合に、リスクに関する情報のみではなく、魚介類摂取のベネフィットを考慮に入れた研究の結果を示すことが重要と考えられた。

(2) 環境政策への貢献

POPs体内負荷量を軽減するための介入研究において、魚介類摂取の行き過ぎた抑制が、魚介類から供給される栄養素であるn-3PUFAの深刻な欠乏を招くことが懸念された。このため本サブテーマでは、研究協力者のn-3PUFA摂取量を把握するため赤血球膜中リン脂質脂肪酸の解析を行った。その結果、介入群のいずれの群でも、赤血球膜中リン脂質n-3PUFAレベルの過剰な減少はないことを確かめ、介入研究の安全性を確認することができた。ただし、若年女性のオメガ3インデックス（すなわち、n-3PUFAとn-6PUFAのバランス）の適正值に関する知見は乏しく、栄養学的な欠乏の有無についての議論は難しい。若年女性におけるn-3PUFA摂取量に関する基準値について今後の研究が必要であることが強く示唆された。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、黒川修行、村田勝敬、柳沼 梢、佐藤 洋. 日衛誌 2011:66, 108-114.

「生物学的モニタリングのための血漿および赤血球膜リン脂質中長鎖多価不飽和脂肪酸の比較」

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) 川端輝江、仲井邦彦、萩原千絵、金子愛、木村佳奈、小谷ひかり、佐々木友紀、富岡恵、土屋日登美、根岸清香、長谷川恵那、黒川修行、村田勝敬、柳沼梢、佐藤洋. 日本脂質栄養学会第19回大会（2010年9月3～4日、犬山市）.（示説）

「疫学調査における多価不飽和脂肪酸の生物学的モニタリング法」

- 2) 白石彩、Yueying He、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、仲井邦彦、八重樫伸生、村田勝敬、佐藤洋. 第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会(2010年11月6日、仙台市). (口演)

「若年女性のn3系不飽和脂肪酸摂取と環境由来化学物質ばく露」

- 3) 仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、佐々木裕子、柳沼梢、島田美幸、白石彩、中塚晴夫、村田勝敬. 第81回日本衛生学会学術総会(2011年3月25~28日、東京都). (口演、ただし東日本大震災で誌上発表に変更)

「環境由来化学物質ばく露の体内蓄積量低減を目指した介入研究」

- 4) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会(2011年5月13~15日、東京都). (口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 研究デザインについて」

- 5) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会(2011年5月13~15日、東京都). (口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- ベースライン調査結果から」

- 6) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬. 第65回日本栄養・食糧学会大会(2011年5月13~15日、東京都). (口演)

「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 魚介類制限による鉄欠乏への影響」

- 7) 仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸生、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会(2011年9月2-3日、坂戸市)(示説)

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 研究デザイン」

- 8) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸生、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会(2011年9月2-3日、坂戸市)(示説)

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- ベースライン調査結果」

- 9) 平賀睦美、土門茉莉奈、川端輝江、仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸夫、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会(2011年9月2-3日、坂戸市)(示説)

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 介入を伴う赤血球膜リン脂質中の脂肪酸の変化」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナーの開催(主催のもの)

特に記載すべき事項はない。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992, 120: S129-S138.
- 2) Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2000, 42: 174-81.
- 3) Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.* 2002, 5: 865-871.
- 4) Sarkadi-Nagy E, Wijendran V, Diau GY, Chao AC, Hsieh AT, Turpeinen A, Lawrence P, Nathanielsz PW, Brenna JT. Formula feeding potentiates docosahexaenoic and arachidonic acid biosynthesis in term and preterm baboon neonates. *J Lipid Res.* 2004, 45 :71-80.
- 5) Hirota S, Adachi N, Gomyo T, Kawashima H, Kiso Y, Kawabata T. Low-dose arachidonic acid intake increases erythrocytes and plasma arachidonic acid in young women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010, 83: 83-8.
- 6) Kawabata T, Hirota S, Hirayama T, Adachi N, Kaneko Y, Iwama N, Kamachi K, Araki E, Kawashima H, Kiso Y. Associations between dietary n-6 and n-3 fatty acids and arachidonic acid compositions in plasma and erythrocytes in young and elderly Japanese volunteers. *Lipids Health Dis.* 2011, 10: 138.
- 7) Brown AJ, Pang E, Roberts DC. Persistent changes in the fatty acid composition of erythrocyte membranes after moderate intake of n-3 polyunsaturated fatty acids: study design implications. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54 :668-73.
- 8) Bourre J. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2007; 61:105-112.
- 9) Kobayashi M, Sasaki S, Kawabata T, Hasegawa K, Tsugane S. JPHC. Validity of a self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study Cohort I to assess fatty acid intake: comparison with dietary records and serum phospholipid level. *J Epidemiol.* 2003, 13: S64-81.

(4) 食品および栄養素摂取の評価に関する研究

宮城大学看護学部看護学科

中塚晴夫

平成22～23年度累計予算額：1,620千円（うち、平成23年度予算額：406千円）
予算額は、間接経費を含む。

【要旨】 難分解性有機汚染物質（POPs）の体内負荷量の低減を目的として、介入群と対照群からなる介入研究を実施した。介入は、POPsの汚染源となる魚介類の種類を中心に情報提供する方法とした。介入効果は末梢血PCB濃度で検証が行われるが、POPs汚染度が高い魚介類には、多価不飽和脂肪酸（PUFA）をはじめ様々な栄養素が含まれており、介入に伴う栄養学的なデメリットについても正確な把握が必要となる。そこで本サブテーマでは、介入に伴う栄養学的な偏りが起きていないかを検証するため、24時間の自記式食物摂取調査による栄養調査を実施し、食物摂取の推定精度を上げるため携帯電話による食事のカメラ画像も収集し解析に用いた。

介入群では、介入後に食塩摂取量が低下し、魚介類摂取の低下に対応して肉類の摂取が増加した。

魚介類と肉類の間で動物性食品の交換が起こったと考えられたが、肉類の消費量の増加に伴う飽和脂肪酸やPUFAの増加は観察されておらず、動物性食品の交換は栄養学的には問題ない範囲内でとどまっているものと判断された。

なお、ベースライン調査の結果は、現在の若年女性の食事実態をよく反映しており、熱量およびタンパク質を除き、鉄、ビタミンC、カルシウム、繊維総量など多くの栄養素で必要量を摂取していない状況が示された。介入を行う際に、対照群を含めて一般的な栄養学的指導を追加することの必要性が強く示唆された。

【キーワード】 難分解性有機汚染物質、体内負荷量低減、介入調査、層別ランダム化比較試験、栄養調査

1. はじめに

本研究は、若年女性の体内に蓄積しているPOPsなどの負荷量低減を目指す介入研究であり、その介入として、POPs汚染度が高い魚介類に関する情報を提供するとともに、デトックスを意図しアブラナ科野菜の利用を促すことを目指した。魚介類の摂取に関しては、魚介類全般に関する摂取の抑制ではなく、食物連鎖上位にある捕食者に相当する魚の摂取などの抑制が中心となると思われるものの、栄養学的な視点からは、魚介類にはn-3PUFAを筆頭に有用な栄養素が含まれていることから、魚介類全体の摂取量の機械的な削減が生じた場合に、摂取する栄養素の偏りが生じるとともに、魚介類の代わりに摂取される食材の成分について検討が必要と考えられた。このため介入調査を開始するにあたり、食物摂取に関する詳細な栄養調査が必要と考え、介入の実施とは別に2つのサブテーマを構成し、24時間自記式食事調査ならびに食物摂取頻度調査を行うこととした。このうち、本サブテーマでは24時間自記式食事調査を担当した。

自記式記録法の利点は比較的定量的な取扱が可能であり、食事の写真などを用いて栄養士など

第3者が採点するため、より客観的な評価が可能となる。ただし、自記式記録用紙からの栄養素計算は労力を必要とし、このため繰り返しの測定は栄養士の負担が大きく、測定対象期間が限定される。さらに、回答者が丁寧に記録を残す必要があり、回答者の負担が大きい。一方、食物摂取頻度調査は半定量的な調査法であり、過去数ヶ月～1年に及ぶ期間を平均化し回答を集めるものであり、回答者の負担は少ないものの、定量的な扱いには限界も感じられる。それぞれ長所と欠点を有していることから、本研究では2つの栄養調査を実施し総合的な評価を目指すこととなった。

2. 研究開発目的

本研究全体の課題は、POPsによる周産期ばく露により、出生児の成長と発達の遅れや偏りが報告されていることから、これから妊娠を迎える年代の女性を対象にして、体内負荷量を低減することが可能かを検証するランダム化比較試験の手法による介入調査を行うことにある。この全体の趣旨に沿って、本分担研究では、食事指導による介入によって、介入群と対照群の食事内容がどのように変化するかを、食品および栄養素の摂取の面から検討することを目的とした。調査方法として、24時間自記式食事調査を実施し、介入群及び対照群について集団としての平均的な栄養素摂取量の推定を目的とした。

3. 研究開発方法

(1) 対象者と介入の方法

ベースライン調査時に参加した133名を対象にランダム化比較試験により介入群と対照群に分割した。介入群には、POPsの主要な摂取経路である魚介類のうち汚染度の高いものの摂取を控えさせるため、魚介類汚染度情報を提供した。一方、対照群には魚介類の汚染度情報は提供せず、これまでどおりの生活を継続することを依頼した。

(2) 24時間自記式食事調査

研究協力者の全体的な食事調査を行うため、毎年秋に1回、自記式食事調査を実施した。具体的には、写真撮影法・食事記録法を主な内容とし、対象者には、各個人が所有している写真機能付きの携帯電話を用いて、24時間で摂取した飲食物を全てデジタル撮影してもらい、これに加えて市販の弁当や加工済み食品では、材料名や栄養価が記載してあるラベルも撮影してもらうように依頼した。食品の大きさを推定し易いように、ポケット・ティッシュペーパーなどを置いて撮影するよう依頼した。これと同時に、食事の内容をメモ書きしてもらい、主な料理名や材料について記載してもらった。これらの資料を基に、必要に応じて栄養士が不明な点を聞きとることとした。

その記録方法の概要は以下の通りとした。

- 1) 食事内容を記録用紙に自記式で記載することを依頼した。
- 2) 記録期間は24時間とし、朝食から始めても、夕食から次の日の午後の間食までの記録でも構わないこととした。
- 3) 携帯電話のカメラ機能で食事の写真を撮影し、指定されたアドレスにメール添付で提出するよう依頼した。

- 4) 摂取量の重さなどを測定することは依頼しなかった。
- 5) 普段の食事を対象とし、特別な食事をする日は避けることを依頼した。
- 6) 食事については、例えば、「てんぷら」を食べた場合、料理名を「てんぷら」と書き、材料を「さつまいも」「しいたけ」「えび」などを書くことを依頼した。
- 7) ジュースやお茶など飲み物もすべて記入するよう依頼した。
- 8) 朝昼兼用・夜昼兼用で食べた場合、または食事を抜いた場合、そのことを記すよう依頼した。
- 9) 食べ残しがある場合、食べた後の状態を撮影し提出するよう依頼した。
- 10) コンビニの惣菜などは、ラベル（原材料・調理法や賞味期限が記載された部分）も撮影するよう依頼した。
- 11) 栄養士が栄養価計算を行い、その結果を返却することを説明した。
- 12) 写真撮影の際には補助スケールとなりうるポケット・ティッシュペーパーなどを一緒に撮影するよう追加した（ベースライン調査時には依頼せず）。

（2）食品および栄養価の評価

上で得た資料を基に、栄養士の資格と経験を有する者が、食品材料および純使用量を査定し、食品の種類を5訂食品成分表の食品番号に置き換え、食事内容と栄養価の計算を実施した。食事内容および栄養価の評価は次の2段階で行った。なお、PUFAの解析では、n-3PUFAとn-6PUFAの区別は行わず両者の総和を計算した。

第一段階：研究協力者への面談・栄養指導のため、食事状況・食品摂取状況および栄養価計算を行うもので、各協力者ごとの資料作成。栄養士は、食事別、すなわち朝昼夕および間食別に、食品番号と純使用量を栄養指導用のソフトウェアに入力した。このソフトウェアは、栄養指導用に本研究者が作成したもので、基礎資料として文部科学省五訂食品成分表を用いている。算出される項目・数値は、5訂食品成分表に記載された成分値を食事別および1日の総量の他に、蛋白・脂質・糖質熱量比、食品群別の食品摂取量（野菜は緑黄色野菜と淡色野菜に区分した量も算出）、使用されている食品数（総食品数と、調味料を除いた食品数）および対象者の性年齢生活活動にあった摂取基準値に対する比率等である。これらの数値に基づいて、栄養士は食事に関する注意点等を記入した栄養指導票を、全協力者について作成した。この個人の栄養指導票を本人に返還し、栄養指導を行うさいの資料とした。

第二段階：介入研究そのものの評価を目的とし、栄養価摂取を精査するための数値を算出した。第一段階での値に加えて、栄養価摂取量の分布、食事別の栄養素摂取量の絶対量および各食事での栄養素摂取量が1日総量に占める割合、食品群別の栄養価摂取量の絶対量および栄養価が1日総量に占める割合を、全協力者ごとに算出した。

（3）統計処理

介入前後の数値の変化は、対応のあるt検定および対応のないt検定により、それぞれ平均値の

差の有無を解析した。ベースライン調査時の介入群と対照群、介入後の介入群と対照群の4群を統計処理の対象とした。調査期間中における脱落があることから、介入群と対照群の比較は対応のないt検定、介入群・対照群それぞれの介入前後の比較は対応のあるt検定によって行った。なお、本サブテーマは、平成22年（研究開始1年後）から新たにサブテーマを構成し調査に加わった。食事調査法などをすでに提供していたが、ベースライン調査のデータについては、サブテーマ1より提供を受け解析を行った。

（4）調査結果の返却

ベースライン調査ならびに介入後の結果を研究協力者本人に返却することとし、返却用の出力を準備した。



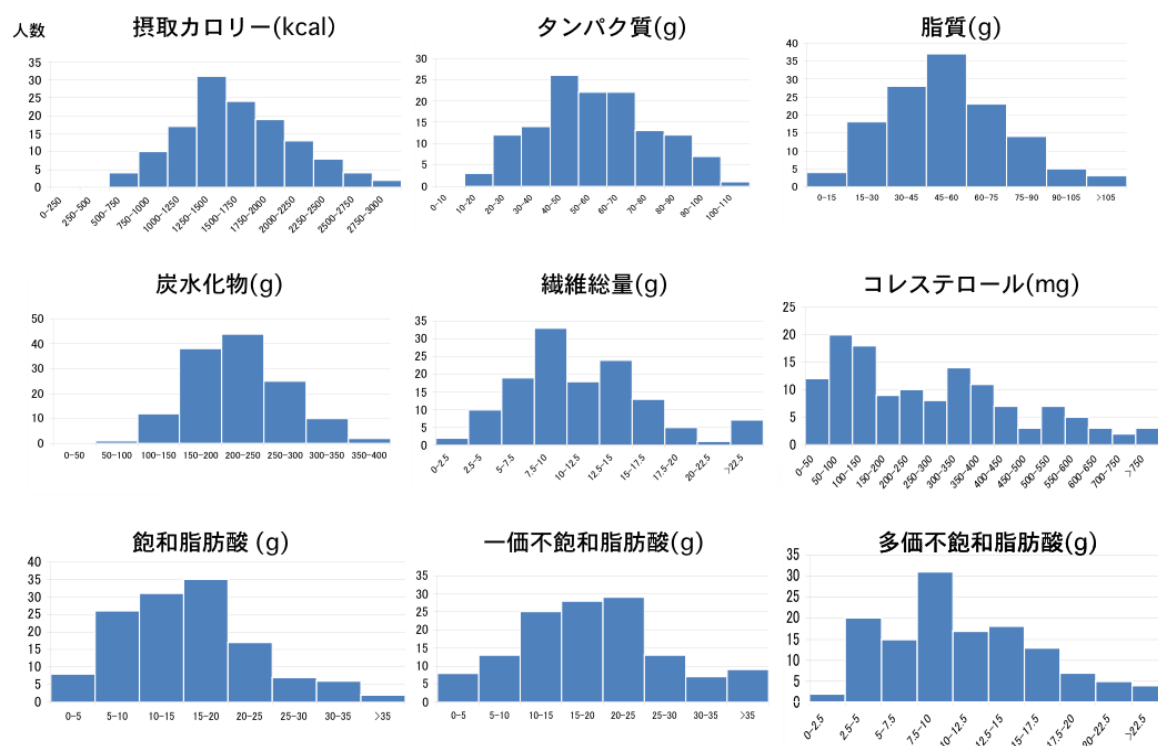
図(4)-1 提供された食事の写真の例。複数名の研究協力者から得られた写真を並記。食品の成分表があるコンビニ弁当や総菜などは、成分表についても写真の提供を依頼した。

4. 結果及び考察

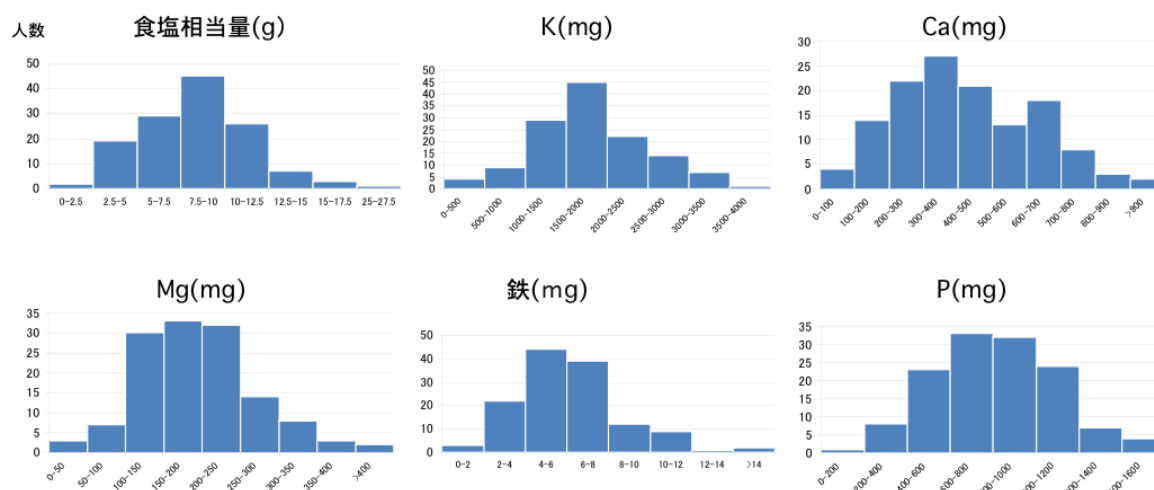
（1）食事調査方法

ベースライン調査時では、研究協力者133名中、携帯電話による画像の提供があった者は131名であり、ほかの2名は携帯電話を所有するものの写真機能がなく使い捨てカメラを送って記録されたものであった。全員から食事記録用紙での情報提供を受けており、写真と照らし合わせて栄養計算を実施した（図(4)-1）。介入1年目からは全員が携帯電話の写真機能を用いた情報提

供を受けることができた。最近の携帯の写真機能の解像度は高く、携帯画像からでも栄養計算に十分な写真データが集まった。



図(4)-2 摂取カロリー、タンパク質、脂質、炭水化物、繊維総量、コレステロール、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪酸の一日当りの摂取量。



図(4)-3 食塩相当量、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄およびリンの一日当りの摂取量。

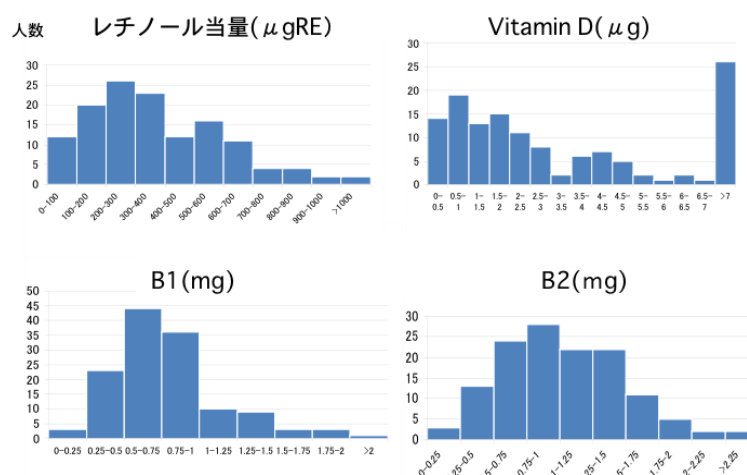
(2) 食事調査の結果 (ベースライン調査)

ベースライン調査時における研究協力者 133 名全員の摂取カロリー、タンパク質、脂質、炭水化物、繊維総量、コレステロール、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸および PUFA の一日当りの摂取

量を図(4)-2に示した。コレステロールおよびPUFAを除き概ね正規分布を示す傾向が観察された。

食塩相当量、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄およびリンの一日当りの摂取量を図(4)-3に示した。若年女性の貧血傾向が懸念されているが、鉄の食事摂取基準(第6次改定日本人の栄養所要量)に基づくと、本調査の対象となった年齢の女性の一日当り摂取量は、月経がある場合、所要量12 mgとされている。研究協力者の多くが鉄欠乏または潜在的欠乏の状態にある可能性が高いことが示された。鉄の供給源の一つとして、内臓をそのまま摂取する貝類の利用が推奨されている。特にアサリは可食部あたりの鉄含有量に富む。実際に、妊娠女性に対して鉄供給のため貝類の摂取を推奨する場合もある。しかし、今回の介入調査では、「内臓も一緒に食べる」という理由から、介入群ではアサリ、牡蛎、シジミなどの摂取を控える対象とした。貯蔵鉄の動向については、血清鉄、フェリチンなどとの関連性に加え、介入による影響について慎重に追跡する必要があるものと考えられた。ただし、若年女性の貧血は鉄摂取量が主要な要因ではなく、月経に伴う鉄喪失や献血が大きな要因とする報告もある。サブテーマ5と連携し月経に関する調査を実施した(サブテーマ5にて詳細な解析を実施し報告した)。

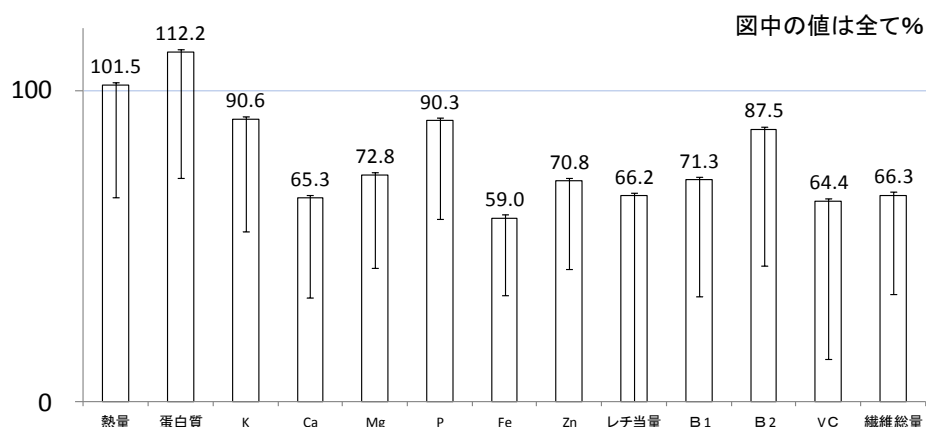
レチノール当量、ビタミンD、ビタミンB1およびビタミンB2の一日当りの摂取量を図(4)-4に示した。ビタミン類について、この年代の女性の所要量はレチノール当量540 μ gRE、ビタミンDは2.5 μ g、ビタミンB1は0.8 mg、ビタミンB2は1.0 mgである。いずれの群でも欠乏群の存在が示唆されたが、なかでもレチノール当量およびビタミンDについては正規分布が観察されず、欠乏群が多いことが推測された。



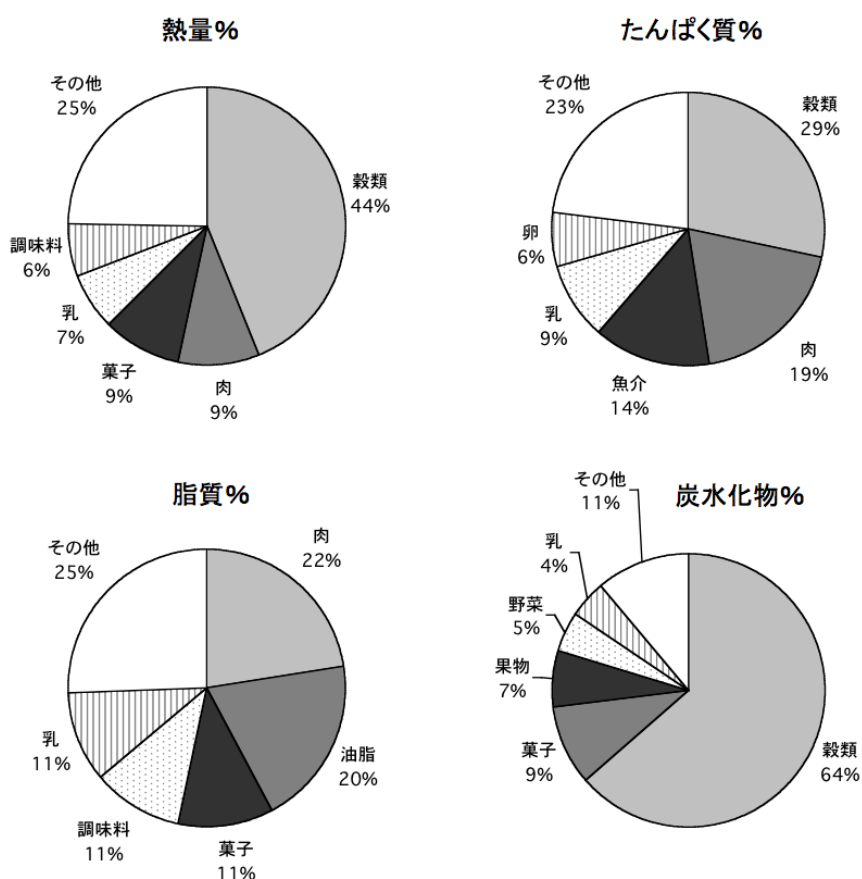
図(4)-4 レチノール当量、ビタミンD、ビタミンB1およびビタミンB2の一日当りの摂取量。

ベースライン調査時の結果は、現在の20代の女性の食事の実態をよく示しており、図(4)-5に示すように、熱量およびタンパク質を除き、多くの栄養素で必要量を摂取していない深刻な状況があらためて確認された。栄養摂取状況の改善を念頭に置いた場合、介入研究の目的とは異なるものの、介入群および対照群における食事指導の際に、介入情報以外の栄養に関する情報を提供することも有用と考えられた。すなわち、妊娠や出産を控えた若年女性への栄養指導を行うならば、化学物質ばく露の回避に関する情報のみならず、一般的な栄養学的指導を追加した栄養指

導を同時に行う必要性が強く示唆された。



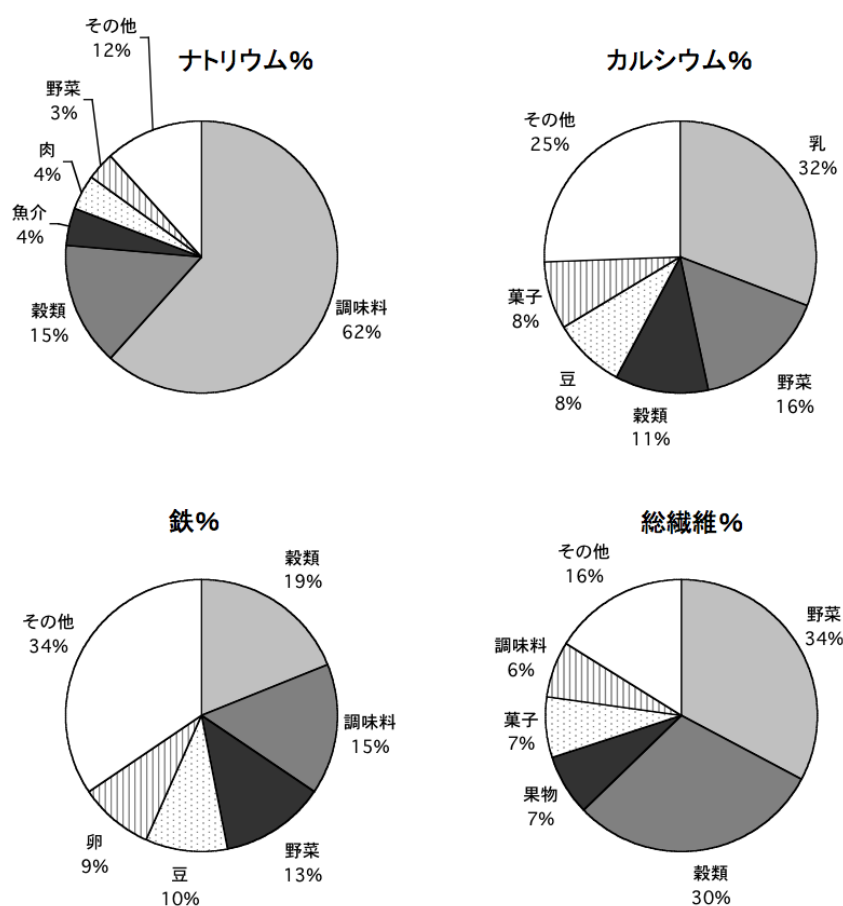
図(4)-5 日本人の食事摂取基準(2010年版)に対する、栄養素摂取量の充足率の割合(介入群および対照群を合計して計算)



図(4)-6 食品群別の熱量、たんぱく質、脂質および炭水化物の摂取量の割合(介入群および対照群を合計して計算)

以上の栄養・食事資料に関連して、主要な栄養素がどの食品群から摂取されているのかを整理した。図(4)-6に熱量、たんぱく質、脂質および炭水化物について、図(4)-7にナトリウム、カルシウム、鉄および総繊維について示した。注目される点として、全体として魚介類の占める

割合が少ないことである。魚介類の項目は、たんぱく質全体では第3位に、動物性の場合には肉類、魚介類、乳および卵となっている。一方、脂質でも魚介類の寄与は少なく（「その他」の中に含まれ、魚介類は5.4%となる）、予想より低い割合であった。本研究では、POPs汚染度の高い魚介類摂取を回避することを行っているが、介入により魚介類全体の摂取量の減少が起きた場合、魚介類は、良い蛋白源であると共に良い脂質源でもあり、かつn-3PUFA系を中心にPUFAを多く含み、摂取を奨励する必要があるとも考えられている。一方、肉類は良い蛋白源であり、またビタミン源も含まれているが、飽和脂肪酸およびn-6PUFAが多いことが魚介類と異なる。もともと魚介類の摂取量が少ない研究協力者で、魚介類と肉類との食品の一層の置き換えが生じた場合、魚介類由来の脂質に関して大きな欠乏が生じることも想定された。この点はサブテーマ3にて赤血球膜を構成するリン脂質の脂肪酸分析を実施しており、少なくとも今回の研究協力者ではそのような事象は起きていないことを確認している。研究協力者に対して、栄養士による面談などを実施したことが役立っているとも考えられるが、介入情報を一般に提供する上では注意が必要と考えられた。



図(4)-7 食品群別のナトリウム、カルシウム、鉄および総繊維の摂取量の割合（介入群および対照群を合計して計算）

次に重要な点として、蛋白質、脂質、炭水化物によるエネルギー摂取割合、すなわちPFC比について検討した。PFCの平均値は、蛋白質、脂質、炭水化物の順に14.0%、29.0%、57.0%であった。このうちFの値は高い値であり、平均値でこの値であることを考慮すると、研究協力者の

半数以上が問題となる高値と考えられた。肉類の摂取量を増やすと、F の値が増加することが懸念される。このため脂質の供給源を魚介類から肉類に変換するのではなく、やはり魚介類の種類と種類ごとの摂取量を勘案してうまく増減し、肉類の摂取、乳類・油脂類等とのバランスを取りながら食事の質を検討する必要があると考えられた。

(3) 食事調査の結果 (介入の影響)

介入が栄養素摂取および食物摂取に与える影響を検討するため、介入群と対照群の間の比較を表(4)-1に示した。上段に栄養素摂取量の比較を、下段に食品群ごとの摂取量の比較を示した。第一回がベースライン時調査、第二回が介入後(1年目)の調査結果である。第一回の場合、脂質、ビタミンB1、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸で群間に差が観察されたものの、無作為割り付けをしたので、介入群と対照群との間に観察された差は偶然によるものと考えられた。注目すべきは、第二回目(介入後)の介入群と対照群の差である。蛋白質、リンおよびビタミンCの摂取量が対照群で有意に高い結果となった。ビタミンCでは、対照群での摂取量が増加したことが要因であるが、介入群での欠乏や過剰といった様子は観察されなかった。表(4)-1の下段では、ベースライン時調査および介入後で、介入群と対照群それぞれの食品群の摂取量を比較した。魚介類の摂取量の変化について、介入前(第一回)では、対照群に比較して介入群の方が高い摂取量であったが、介入後では対照群の方が高くなっており、介入の結果と考えてよいものと思われた。

次に、介入群および対照群それぞれについて、介入前後でどのように変化したかを比較するため、表(4)-1を作りかえて表(4)-2として示した。介入群では、ベースライン調査時(一回目)に比較して、栄養素では介入後に食塩摂取量(およびナトリウム摂取量)が低下しており、さらに食品群では魚介類摂取の低下に対応して肉類の摂取が増加したことが示された。これは魚介類と肉類で、動物性食品の交換が起こったと考えられた。この際に懸念される点として、飽和脂肪酸やPUFAの増加が懸念される。しかしながら、栄養素摂取量で見ると介入群でそのような現象は観察されなかった。このことから、介入群における動物性食品の交換は、今回の食品交換の範囲内で見ると、栄養学的な問題はないと考えられた。なお、対照群については栄養素および食品群の摂取に統計学的に有意な変化はなく、介入群で観察された現象はやはり介入による変化であることを支持するものと考えられた。

食事調査に関する今回の結果は、サブテーマ1で報告されたPCB体内蓄積量の増減に関する結果との整合性において、対照群に対して介入群でPCBの値が低下したと符合するものと考えられた。なお、前述のように、もともと魚介類の摂取量が少ない研究協力者においては、その少ない魚介類がn-3PUFAの重要な供給源と考えられた。魚介類の摂取量の過度の削減が起きないことを担保する必要があると考えられた。本研究の場合、そのような兆候は今のところ見えておらず、慎重な研究計画と栄養士による適切な介入指導の結果と考えられるものの、引き続き注意深く観察する必要があるものと考えられた。

前節で述べたように、栄養素の摂取には多くの要因が関与する。食事を改善するには、本調査をさらに進め、十分な資料とデータを収集するとともに、リスクを最小限にし、ベネフィットを最大とする、食品の摂取量を求める研究が必要となる。そのためには、オペレーションズ・リサーチの手法の一分野である線形計画法の導入により、ベネフィットを最大にする諸要因の組み合

わせを求めて、実際の指導に役立てることが必要と考えられた。また、消費者はどの食品が良い悪いかの二者選択的な見方をしがちである。栄養指導や知識の普及を進めることも大切と考えられた。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

本介入調査の結果から、適切な食事および栄養指導を行うことにより、体内POPs蓄積量を低減させ、魚介類に含まれるリスク（化学物質ばく露）とベネフィット（栄養素の摂取）の分離が可能であることが示唆された。その際に、食事調査の結果から、介入群においても食物および栄養摂取において、栄養学的に問題となるような偏りは起きていないことが示された。このことは、日常生活における食品の摂取とその組合せを検討することにより、合理的にリスク回避が可能であることを示唆する結果と考えられた。

さらに、食事調査の方法として、24時間自記式記録法では、携帯電話のカメラ機能を活用することで食事に関する情報を高い精度で得ることが可能であり、食品および栄養素摂取を推定する上で有用であることが示された。

(2) 環境政策への貢献

食物連鎖で魚介類に蓄積する化学物質摂取について、その体内への取り込みを抑制することは比較的簡単であり、魚介類摂取を抑えることで達成される。しかしながら、魚介類には栄養学的に重要な栄養を含んでおり、栄養学的バランスを考慮した食事が大切と考えられる。このため本サブテーマでは、介入調査に伴う食事の変動を評価したが、介入群でも特に問題となるような栄養素の偏りは観察されないことを証明した。

ただし、栄養摂取には多くに要因が関与し、そのバランスの上に成り立っている。脂質類の摂取における魚介類の重要性は説明するまでもない。さらに、ベースライン調査時のデータからは、若年女性特有の栄養学的な課題である鉄、ビタミンC、カルシウム、繊維総量などといった基本的な栄養素の欠乏が示されている。魚介類のリスク情報を提供する上で、化学物質の汚染度のみならず、栄養素とそのバランスについても適切な情報提供を行うことが重要と考えられた。その際に、今回の調査では管理栄養士による面談と栄養指導を実施し、化学物質濃度およびPUFAの値などとともに、食物摂取頻度調査の結果を研究協力者に返す努力を行った。栄養面における安全性を確保する上で貢献したものと期待され、リスクコミュニケーションの中で化学物質のばく露回避のあり方の一つではないかと考えられた。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) 白石彩、Yueying He、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、仲井邦彦、八重樫伸生、村田勝敬、佐藤洋．第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会（2010年11月6日、仙台市）．（口演）
「若年女性のn3系不飽和脂肪酸摂取と環境由来化学物質ばく露」
- 2) 仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、佐々木裕子、柳沼梢、島田美幸、白石彩、中塚晴夫、村田勝敬．第81回日本衛生学会学術総会（2011年3月25～28日、東京都）．（口演、ただし東日本大震災で誌上発表に変更）
「環境由来化学物質ばく露の体内蓄積量低減を目指した介入研究」
- 3) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 研究デザインについて」
- 4) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- ベースライン調査結果から」
- 5) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 魚介類制限による鉄欠乏への影響」
- 6) 仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 研究デザイン」
- 7) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- ベースライン調査結果」
- 8) 平賀睦美、土門茉莉奈、川端輝江、仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸夫、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 介入を伴う赤血球膜リン脂質中の脂肪酸の変化」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) シンポジウム、セミナーの開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

特に記載すべき事項はない。

表(4)-1 介入群および対照群の群間における栄養素摂取量と各食品群の摂取量の比較

	熱量 kcal	水分 g	蛋白質 g	脂質 g	炭水化合物		鉄 mg	ビタミンB ₁ mg	ビタミンB ₂ mg	ビタミンC mg	飽和脂肪酸		繊維 g	Mg mg	Ca mg	Na mg	K mg	Ca mg	リン mg	亜鉛 mg	塩 g	
					糖質 g	食物繊維 g					μg	g										g
介入群	1543	1430	550	48.4	216	3254	619	0.70	1.02	674	143	16.7	9.7	10.9	190	271	10.9	190	6.23	6.23	8.23	8.23
一回目 61人	413	613	190	20.7	50	1075	2.21	0.30	0.46	555	82	8.4	4.4	4.6	68	226	4.6	68	2.56	2.56	2.73	2.73
対照群	64	1350	57.7	58.7	225	3479	6.34	0.86	1.05	619	169	21.6	12.7	11.9	210	262	11.9	210	6.59	6.59	8.79	8.79
一回目 64人	535	510	21.8	25.3	68	1611	3.01	0.46	0.55	472	7.9	10.0	6.6	6.1	188	6.1	92	2.85	2.85	4.08	4.08	4.08
介入群	1508	1335	51.3	52.3	202	2846	7.81	0.71	0.95	683	15.4	17.9	10.7	11.8	194	255	11.8	194	6.36	6.36	7.23	7.23
一回目 61人	488	634	17.5	24.6	62	909	2.24	0.30	0.45	572	8.9	9.3	5.3	6.3	85	191	6.3	85	2.16	2.16	2.31	2.31
対照群	1632	1328	60.8	54.8	220	3250	7.86	0.80	1.11	918	16.3	19.2	11.3	15.1	224	306	15.1	224	7.14	7.14	8.26	8.26
一回目 64人	421	478	21.9	17.6	60	1342	9.38	0.39	0.58	720	6.0	7.3	5.4	19.5	143	194	19.5	143	3.07	3.07	3.41	3.41
介入群	339.9	24.3	2.2	35.6	1.0	164.7	47.6	30.4	119.8	8.1	36.6	355.5	48.4	31.0	349.8	37.8	72.9	319.0	37.8	72.9	319.0	319.0
一回目 61人	113.1	28.5	3.1	57.2	4.0	100.5	50.0	41.3	125.8	6.6	44.2	331.2	37.8	31.0	319.0	37.8	72.9	319.0	37.8	72.9	319.0	319.0
対照群	359.3	23.8	5.1	51.1	2.0	173.0	72.8	26.6	121.5	12.5	44.5	309.5	88.6	8.4	237.9	88.6	30.5	239.8	88.6	30.5	239.8	239.8
一回目 64人	146.0	31.7	6.3	73.1	4.5	139.3	54.4	31.4	119.9	9.5	58.1	339.8	88.9	8.4	239.8	88.9	30.5	239.8	88.9	30.5	239.8	239.8
介入群	326.5	43.1	3.8	53.3	1.3	174.3	69.9	30.6	118.5	7.7	29.0	272.4	38.8	13.1	335.8	38.8	13.1	335.8	38.8	13.1	335.8	335.8
一回目 61人	123.0	60.9	8.9	72.0	4.0	121.2	54.8	39.0	155.4	6.4	44.7	450.1	21.1	33.7	301.3	21.1	33.7	301.3	21.1	33.7	301.3	301.3
対照群	349.3	27.7	6.7	48.8	2.5	216.4	66.0	32.9	121.6	12.3	30.6	253.9	94.1	16.8	247.5	94.1	16.8	247.5	94.1	16.8	247.5	247.5
一回目 64人	128.3	41.2	8.0	82.6	7.1	131.1	45.1	36.8	116.3	9.1	47.8	255.2	107.6	37.4	293.5	107.6	37.4	293.5	107.6	37.4	293.5	293.5

対応のない検定(*p<0.05,**p<0.01)

表(4)-2 介入群および対照群それぞれでの、ベースライン調査時と介入後との栄養素摂取量と各食品群の摂取量の比較

	熱量	水分	蛋白質	脂質	炭水化物	Na	K	Ca	リン	鉄	ビタミン	B ₁	B ₂	C	飽和脂肪酸			繊維総量	Mg	亜鉛	食塩		
															g	g	g					g	g
介入群	kcal	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	μg	mg	mg	mg	mg	g	g	g	g	mg	mg	g	
一回目	1543	1430	55.0	48.4	216	3254	1747	433	808	619	373	0.70	1.02	67.4	14.3	16.7	9.7	271	10.9	190	6.23	8.23	
61人	標準偏差	413	613	19.0	20.7	50	680	199	284	2.21	217	0.30	0.46	55.5	8.2	8.4	4.4	226	4.6	68	2.56	2.73	
介入群					*																	*	
一回目	1508	1335	51.3	52.3	202	2846	1798	428	781	6.07	414	0.71	0.95	68.3	15.4	17.9	10.7	255	11.8	194	6.36	7.23	
61人	標準偏差	488	634	17.5	24.6	62	909	873	298	2.24	299	0.30	0.45	57.2	8.9	9.3	5.3	191	6.3	85	2.16	2.31	
対照群																							
一回目	1680	1350	57.7	58.7	225	3479	1915	422	826	6.34	495	0.86	1.05	61.9	16.9	21.6	12.7	262	11.9	210	6.59	8.79	
64人	標準偏差	535	510	21.8	25.3	68	1611	766	294	3.01	945	0.46	0.55	47.2	7.9	10.0	6.6	188	6.1	92	2.65	4.08	
対照群																							
一回目	1632	1328	60.8	54.8	220	3250	2198	470	897	7.86	525	0.80	1.11	91.8	16.3	19.2	11.3	306	15.1	224	7.14	8.26	
64人	標準偏差	421	478	21.9	17.6	60	1342	1336	331	9.38	765	0.39	0.58	72.0	6.0	7.3	5.4	194	19.5	143	3.07	3.41	
介入群	穀類	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
一回目	339.9	24.3	2.2	35.6	1.0	164.7	103.9	11.2	7.7	47.0	47.6	30.4	119.8	8.1	36.6	355.5	48.4	31.0	349.8	31.0	349.8	31.0	349.8
61人	標準偏差	113.1	28.5	3.1	57.2	4.0	100.5	143.0	16.1	10.7	50.0	41.0	125.8	6.6	44.2	331.2	37.8	72.9	319.0	72.9	319.0	72.9	319.0
介入群		*									**												
一回目	326.5	43.1	3.8	53.3	1.3	174.3	91.0	15.3	7.1	23.4	69.9	30.6	118.5	7.7	29.0	272.4	38.8	13.1	335.8	13.1	335.8	13.1	335.8
61人	標準偏差	123.0	60.9	8.9	72.0	4.0	121.2	135.5	22.7	17.6	54.8	39.0	155.4	6.4	44.7	450.1	21.1	33.7	301.3	33.7	301.3	33.7	301.3
対照群																							
一回目	359.3	23.8	5.1	51.1	2.0	173.0	118.3	8.4	8.2	35.5	72.8	26.6	121.5	12.5	44.5	309.5	88.6	8.4	237.9	8.4	237.9	8.4	237.9
64人	標準偏差	146.0	31.7	6.3	73.1	4.5	139.3	201.1	15.4	10.3	57.1	31.4	119.9	9.5	58.1	339.8	88.9	30.5	239.8	30.5	239.8	30.5	239.8
対照群																							
一回目	349.3	27.7	6.7	48.8	2.5	216.4	84.0	16.2	8.1	44.4	66.0	32.9	121.6	12.3	30.6	253.9	94.1	16.8	247.5	16.8	247.5	16.8	247.5
64人	標準偏差	129.3	41.2	8.0	82.6	7.1	131.1	123.2	24.7	10.7	45.1	36.8	116.3	9.1	47.8	255.2	107.6	37.4	293.5	37.4	293.5	37.4	293.5

対応のある検定(*p<0.05,**p<0.01)

参考資料（調査で用いた質問票のうち、記入方法の説明部分）

食事調査記入用紙

この調査では、食事の内容を記録するとともに、携帯電話のカメラで食事の写真を撮影してもらいます。普段の食事の内容を調べますので、特別な食事をする日は避けてください。（携帯にカメラ機能がない場合は使い捨てカメラをお送りします。）

〈記入方法〉

記入用紙に氏名と調査日を記入し、飲食したもの全てを記入して下さい。紙が足りなければ、どのような紙でもかまいませんので記録し提出して下さい。

I：記録期間

原則として丸1日（24時間）です。朝食から始める必要はありません。夕食から次の日の午後の間食までなど、2日にわたる場合は、調査日は夕食の日付となります。

詳しい栄養指導を希望する場合は、何日間記録して頂いてもかまいません。

II：方法

1 記入用紙の書き方

記入するのは、丸1日に食べた全ての料理名、主な材料と量です。量は計りを使って測定する必要はありません。

たとえば、てんぷらを食べたなら、料理名を「てんぷら」と書き、材料を「さつまいも」「しいたけ」「えび」などと書きます。みそ汁を飲んだら料理名を「みそ汁」と書き、その具を書いてください。ジュースやお茶など飲み物もすべて記入してください。量は分かる範囲で書いてください。

朝・昼・夕・間食で同じ物を食べたなら、それぞれ記入欄に書いてください。朝昼兼用・夜昼兼用で食べた場合は朝と昼のどちらに書いてもかまいませんが、朝昼兼用などと書いてください。食事を抜いた場合には、その場所に「なし」と書いてください。

2 写真撮影

携帯電話のカメラで撮影します。調査日に食べたり飲んだりしたものの全ての写真を撮ってください。食べる前に撮影し、残した場合は食べた後の状態も撮影してください。

被写体が画面一杯になるようにし、斜めからではなく、なるべく真上からの撮影してください。料理の品数が多い場合、何枚かに分けて撮影してもかまいません。

ペットボトルや箱に入ったお菓子などは、商品名が分かるように撮影してください。

コンビニの惣菜などは、ラベル（原材料・調理法や賞味期限が記載された部分）も撮影してください。

ペットボトルのお茶を少し飲んだ場合にも撮影し、飲んだ量を記入してください。同じペットボトルが何度撮影されていてもかまいません。またチョコレートの箱の中身を午前に半分食べて、午後に分半分食べた場合、それぞれ写真を撮り、午前にどれくらい、午後に分どれくらい食べたかを記入してください。

撮影した写真は、メールに添付して food@ehs.med.tohoku.ac.jp宛に送ってください。件名、本文はいりません。写真は都度送るのでも、何枚かまとめてでも、どちらでも構いません。



3 追加質問

食事記録や写真で不明な点がある場合、こちらからメールや電話でお尋ねすることがあります。

Ⅲ：結果のお知らせ

栄養士が栄養価計算を行い、その結果をお返しします。また、必要な方にはメール、面談などを活用して食事のアドバイスをを行います。その際、食事一般のご相談にのりますので、遠慮せずにご自分やご家族の食事の問題点についておたずねください。

この記入用紙の書き方がよく分からないなどなにかありましたら、メールや電話
(022-717-8102) などでお気軽におたずねください。

(5) 介入研究における食物摂取頻度調査に関する研究

仙台白百合女子大学人間学部健康栄養学科

佐々木裕子

平成22～23年度累計予算額：1,409千円（うち、平成23年度予算額：259千円）

予算額は、間接経費を含む。

【要旨】 若年女性を対象に、難分解性有機汚染物質（POPs）の体内負荷量を低減させる介入研究を進めた。介入群にはPOPs汚染度が高い魚介類に関する情報提供を行うものであり、介入の結果として、食品群摂取および栄養素摂取の偏りが起きないかを検証するため、半定量的な食物摂取頻度調査である自記式食事歴法質問票としてDHQL（年1回）およびその簡易版であるBDHQによる定期的アセスメントを実施した。また、若年女性では鉄欠乏の割合が多いことがわかっており、フェリチンを指標として貯蔵鉄に関する詳細な解析を行った。

自記式食事歴法質問票の結果からは、介入に伴って、魚介類および海草類の摂取量が減少し、肉類の摂取量が増加した。しかし、全体として、脂肪エネルギー比などに大きな偏りはなく、対照群と比較しても栄養学的な大きな課題はないものと推測された。ただし、両群ともエネルギー摂取量が減少しており、やせ願望が強いことと関連性があるものと推測された。

若年女性では鉄欠乏が危惧されるため、栄養素のうち鉄に着目し鉄摂取と貯蔵鉄について詳細に解析を行った。まず魚介類が鉄摂取においてどの程度貢献するかを推定し、ベースライン調査時の結果からは、総鉄摂取量のうち魚介類の寄与は4.8%に過ぎないことを示した。さらに、鉄貯蔵量の指標である血清フェリチンの値を指標として、貯蔵鉄に影響する要因を解析した。その結果、鉄摂取量に加え、月経や献血といった鉄喪失が重要な要因であることが示された。介入による鉄欠乏にも配慮が必要であるが、若年女性ではより総合的な対策が必要と結論された。

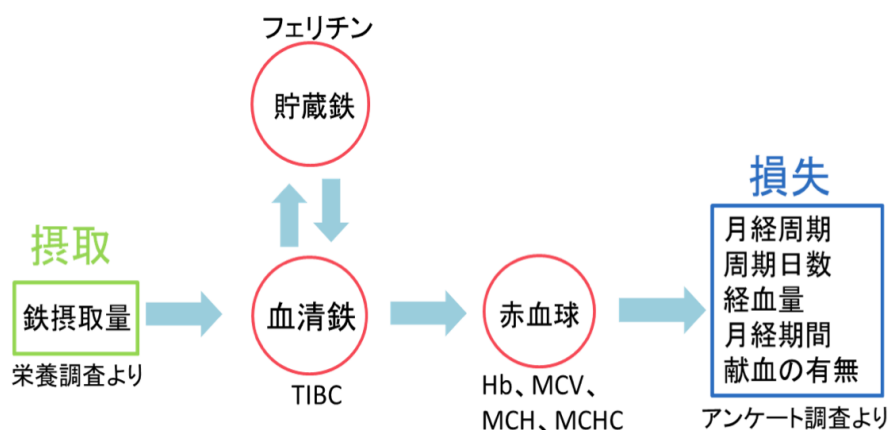
【キーワード】 難分解性有機汚染物質、介入、食物摂取頻度調査、栄養指導、貯蔵鉄

1. はじめに

本研究は、若年女性に蓄積した難分解性有機汚染物質（POPs）の体内負荷量を低減させる介入調査として行なわれているが、介入において懸念されることの1つは、介入に伴う食事の偏りと、特定の栄養素の欠乏である。特に、若年女性では鉄などを含めた栄養素が欠乏しやすいことは、これまでも報告されているが、食事への介入によりさらに偏りが悪化することが心配された。このため24時間自記式記録法による食事調査（サブテーマ4、年1回実施）に加え、個々の研究協力者の食物摂取に関する状況を時間軸でモニタリングする必要があると考え、食物摂取頻度調査の1つである自記式食事歴法質問票としてDHQL（年1回）およびその簡易版であるBDHQ（年2回）を用いたアセスメントを実施した。

また、介入情報を提供する方法として、サブテーマ1で行なわれる座学での情報提供のみならず、料理教室を開催し実践的な情報提供についても企画し、実習形式での教示を行った。料理教室の開催は、調査からの脱落を防ぐ上でも有効ではないかと期待された。

次に、若年女性で欠乏がよく観察される栄養素の一つは鉄である。このため、本サブテーマでは鉄欠乏について詳細な解析を担当した。平成21年に行われた国民健康・栄養調査¹⁾によると、ヘモグロビン濃度が12 g/dl以下の割合は、成人女性全体で17.7%、20から29歳の女性に限ると18.1%に貧血が観察されると報告されている。わが国における女性の貧血は最近増加していることも報告されている。女性に貧血または貯蔵鉄欠乏が多い背景として、閉経前の女性では月経による経血の損失が大きい²⁾。月経により損失する鉄は0.55 mg/day (18歳以上)と推定され¹⁾、18から29歳の女性(月経あり)の鉄摂取推奨量は10.5 mg/日、推定平均必要量は8.5 g/日であるが³⁾、国民健康・栄養調査では、20から29歳の女性における1日あたりの平均的な鉄摂取量は6.5 g/日に過ぎない。貧血または貯蔵鉄欠乏に関連する要因について、海外における先行研究として、鉄摂取量^{4,5)}に加え、経血量、月経期間、月経周期、献血、体格指数などが報告されている⁴⁻⁷⁾。一方、わが国において、日本人の若年女性を対象とした貯蔵鉄に関する研究として、Asakuraらによって行われた横断調査がある⁸⁾。18~25歳の女性1019人を対象に行われた調査であり、月経周期と経血量が体内の貯蔵鉄と関連するものの、食事からの鉄摂取と貯蔵鉄との間に関連性はなかったことが報告されている。鉄の摂取と損失の関連について図(5)-1に整理したが、体内の貯蔵鉄には、鉄摂取量のみならず、体格指数、月経など様々な要因が影響を与えることが報告されており、若年女性の貯蔵鉄を解析する上で、鉄の摂取のみならず、損失の両面を把握することが重要と考えられた。



図(5)-1 貯蔵鉄に影響しうる要因として、鉄摂取と鉄損失。鉄は食事として摂取され、鉄損失では女性特有の月経(要因としては月経周期(長短または乱れ)、周期日数、経血量、月経期間および赤血球献血の有無が影響するものと考えられた。

2. 研究開発目的

介入研究を行うにあたり、本サブテーマでは以下の点について検討を行った。

- ・ 介入に伴う栄養素摂取の偏りを把握するとともに、偏りが観察された場合に必要な栄養指導を行うために、自記式食事歴法質問票による定期的な栄養アセスメントを実施した。
- ・ 料理教室を開催し、介入群への実践的な情報提供について検討した。
- ・ 介入群のみならず、対照群を含めた一般的な栄養学的指導を行った。
- ・ 若年女性で欠乏が懸念される鉄について、ベースライン調査時の各食品群摂取のデータから、鉄摂取における魚介類の寄与を推定した。

- ・ 体内貯蔵鉄の指標である血清フェリチンに対して、どのような要因が影響するのか詳細な解析を行った。

3. 研究開発方法

(1) 食物摂取頻度調査

食物摂取頻度調査については、東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野の佐々木らが作製し標準化した自記式食事歴法質問票であるDHQLおよびその簡易版であるBDHQを用いた。DHQLは各年度1回のみとし、BDHQは年2回実施した。マークシート方式で回答を集め、非論理値および外れ値をチェックの後に、データは機械取り込みし栄養計算を実施した。栄養計算に必要な身長と体重はDHQL調査票を渡す際に実測した（衣類の重さは1 kgとして調整した）。栄養計算の結果はすでにDHQLで準備されたものがあり、その返却フォームのまま研究協力者に報告した。なお、DHQLおよびBDHQの記入に際しては、各研究協力者に個別に記載方法を説明し、協力を依頼した（図(5)-2）。



図(5)-2 自記式食事歴法質問票への記載方法の説明。ここでは協力医療機関において実施した採血に合わせて、毛髪採取（毛髪総水銀分析用）を兼ねて実施した。栄養士の資格を有する者が質疑応答を担当し、調査目的および調査方法についても繰り返し説明を行った。

(2) 料理教室

介入情報の実践的な提供方法の一つとして、また調査参加へのモチベーションをあげるため、介入一年目の間に料理教室を開催した。介入群と対照群に分けて実施し、介入群と対照群の食材は原則として同一とした。その際、介入群には化学物質ばく露を意図した食材選択の理由を説明したが、対照群には食材を選択した理由は栄養学的な説明にとどめ、リスク情報の提供は行わなかった。調理法についても、一般的な栄養学的説明と解説のみを行った。それぞれ2回の料理教室を開催し、会場はクッキングルームがある仙台市青年文化センターを利用した。料理教室では、栄養系学生のサポートを得て実施した。

(3) 鉄摂取に関する調査（ベースライン調査）

研究協力者の鉄摂取について、どのような食材が鉄摂取にどの程度寄与しているのかを明らかにするため、ベースライン調査時のDHQLのデータを用いて、食材ごとの鉄摂取量の寄与率を計算した。

(4) 調査結果の返却

自記式食事歴法質問票の結果については、調査の都度、サブテーマ1を介して、研究協力者本人に返却した。

(5) 月経および献血に関する調査

若年女性の貧血には、鉄摂取量に加え、鉄の損失も関連することがわかっている。このため月経および献血に関する質問票調査をDHQLと同時に実施した（使用した調査票は参考資料として添付した）。月経については、初経、月経周期（定期・不定期（3ヶ月に1～2回あり）、周期日数）、月経期間（前回の月経開始日、終了日を調査し、経血が出ている期間を算出）、経血量（多い、普通、少ないの3件法）、ピルなどのホルモン剤の使用の有無（現在使用している、以前使用していた、使用していない）などを調査した。なお、無月経または3ヶ月に一回も月経が来ない者はいないことを確認した。献血については、献血へ6ヶ月に1度行く、行かない、最後に献血へ行った時期、およびその種類をアンケートにより調査した。鉄剤の使用歴（現在使用している、以前使用していた、使用していない）およびこれまでに貧血と診断された経験の有無などを調査した。以上のアンケートはDHQLと同様に採血時に配布し、自宅で記入後、郵送にて返送してもらう形とした。記入漏れや非論理値があった場合は、記入者へ連絡を取り、確認した上でデータを使用した。

(6) 貯蔵鉄に影響する要因の統計学的解析

研究協力者の年齢、魚摂取量、毎月の食費、両親との同居の有無などの情報はベースライン調査時にアンケートにより収集した。身長、体重、採血および血液臨床生化学検査を宮城県成人病予防協会の協力を得て実施した。血液臨床生化学試験の詳細な方法と結果はサブテーマ2にて報告したが、血液一般検査（赤血球数、血色素量（Hb）、血球容積、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、血小板数）に加えて、脂質検査（LDLコレステロール、HDLコレステロール、総コレステロール、中性脂質）、肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン）、クレアチニン、尿素窒素、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、フェリチン、リン脂質、Na、K、Ca、C反応性蛋白（CRP）を測定した。今回、このうちHb、MCV、MCH、MCHC、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、フェリチンを解析に使用した。潜在的鉄欠乏を、フェリチン $<12\text{ng/ml}$ とし、鉄欠乏性貧血をフェリチン $<12\text{ng/ml}$ かつHb $<11.5\text{g/dl}$ 、MCV ≤ 80 （fL）、MCHC ≤ 30 （%）と区分した。

鉄摂取の項目は、食事調査より得られた鉄摂取量とし、鉄損失の項目は、アンケートより得られた、周期日数、月経期間、経血量、献血とした。生化学マーカーを血清鉄、TIBC、フェリチン、Hb、MCV、MCH、MCHCとして解析を行った。血液生化学検査のうち、フェリチン、Hb、MCV、MCH、

MCHCは正規分布を示さなかったため、対数変換した上で解析に用いた。栄養調査で得られたエネルギー摂取量、脂質摂取量、炭水化物摂取量、ビタミンC摂取量、葉酸摂取量、ビタミンB6摂取量、ビタミンB12摂取量についても正規分布を示さなかったため、同様に対数変換した上で解析に用いた。

月経周期は4群に分けて解析を行った。月経周期を質問票にて調査する際、月経周期が定期か不定期かを質問し、定期と答えた方には月経周期が何日かを聞いた。月経周期が定期的と回答した集団をまず3分位に分割し（1 short群(<29日)、2 middle群(29-30日)、3 long群(31-49日))、その上で月経が不定期と答えた群を4群目に設定した（4 irregular群(1-3回/2ヶ月)）。

年齢、身長、体重、BMI、初経、月経期間、月経周期、栄養調査、血液生化学検査における鉄欠乏群と正常群の比較ではt検定を用いた。月経（定期/不定期）、経血量（多い/普通/少ない）、献血、喫煙習慣、飲酒習慣に関してはFisherの正確検定を行った。生化学マーカーと鉄摂取量、葉酸摂取量、ビタミンB6摂取量、ビタミンB12摂取量の相関性についてはピアソンの積率相関係数を算出した。月経周期、献血の解析には、説明変数を調整した共分散分析とTrend検定を用い、生化学マーカーの傾向を見た。鉄摂取と鉄損失の各項目がフェリチン、Hb、TIBCに与える影響を検討するために重回帰分析（最小2乗法）を行った。以上の統計処理は、JMP Pro 9.0.2を用いた。統計学的有意水準は5%とした。

4. 結果及び考察

（1）食物摂取頻度調査

自記式食事歴法質問票（DHQL および BDHQ）については、非論理値および外れ値をチェック後、解析を進めた。DHQLは1回、BDHQは2回実施し、このうちDHQLについては栄養計算を実施後に栄養摂取量の過不足について、研究協力者に説明を付して報告した。栄養に偏りがある場合の手続きは、栄養アセスメントおよび栄養判定を行い、栄養介入を実施し、その上で栄養モニタリングを実施しアセスメント～介入までの総括を行うことになる。本調査はPOPsに関する介入調査ではあるものの、栄養介入も実施可能であり、今後のフォローアップの中で栄養指導とその検証が必要と考えられた。

（2）料理教室

介入群と対照群に分けて、それぞれ2回の料理教室を開催した。両群のメニューは同じとしたが、介入群については魚介類の種類を選択の理由、調理方法について説明するとともに、アブラナ科植物を応用したデトックスの可能性について解説を加えた。

一方、対照群ではメニューは原則として同じものとしたが、食材の選択の理由やデトックスに関する説明は省略し、栄養素に関する一般的な栄養指導にとどめて実施した。2回分の料理教室のメニューを下に示したが、魚介類の中でもPOPs蓄積量が低いホタテ貝またはサンマを利用するとともに（和風スパゲティでは通常はアサリが用いられる）、アブラナ科としてブロッコリーまたは大根を含めた。

1回目メニュー	ほたて貝の和風スープスパゲティ ブロッコリーのおろし和え トマトの中華サラダ
---------	--

2回目メニュー

ところてんの黒蜜和え
 さんまのハンバーグ
 きのことシーフードのヨーグルトサラダ
 大根のスープ



図(5)-3 介入群の料理教室の様子。アブラナ科の野菜であるブロッコリーなどを利用したメニューを紹介した

(3) 食物摂取頻度調査DHQLおよびBDQLの結果

介入研究における食事調査の方法については、食事記録法、24時間思い出し法、食物摂取頻度調査法、および陰膳法があるが、それぞれ長所・短所が報告されている。今回は、個人の長期的・習慣的な食事を調査する場合に、簡便かつ有効とされている食事摂取頻度調査を用いた。介入群と対照群の栄養素等摂取量および食品群別摂取重量について、表(5)-1と2に整理した。特徴的

な点として、エネルギー摂取量は両群で減少したが、脂質が総エネルギー摂取に締める割合（脂肪エネルギー比）には大きな変化は観察されなかった。ビタミンCを除き、カルシウム、レチノール当量、ビタミンB1、ビタミンB2はいずれの群でも減少する傾向が観察された。鉄摂取についても介入群でやや減少したが、対照群でも同様な傾向であった。

表(5)-1 介入群と対照群の栄養素等摂取量の比較

栄養素	ベースライン調査		介入後	
	介入群	対照群	介入群	対照群
エネルギー (kcal)	1801	1667	1762	1636
たんぱく質 (g)	62.1	56.3	60.3	56.1
脂質 (g)	59.1	53.3	58.0	51.4
脂肪エネルギー比 (%)	28.8	28.3	28.7	27.7
炭水化物 (g)	245	233	240	228
カルシウム (mg)	482	437	460	412
鉄 (mg)	6.9	6.1	6.7	6.0
食塩 (g)	9.9	9.1	9.5	9.1
レチノール相当 (μg)	564	449	517	456
ビタミンB1 (mg)	0.82	0.74	0.82	0.73
ビタミンB2 (mg)	1.29	1.13	1.20	1.08
ビタミンC (mg)	95	84	98	87
食物繊維 (g)	13.1	11.4	12.6	11.4

食品群別摂取重量については、介入群で果実類、その他の野菜、肉類が増えた一方、魚介類、海藻類、乳類が減少した。特に、介入群における魚介類の摂取量の減少が特徴的であった。これは介入による効果を反映するものと思われたが、海藻類の摂取量も減少しており、肉類の増加をあわせて考えると、食事内容の洋風化が推測された。今回の介入情報の提供では、海藻類の利用について資料を提供していない。タンパク質として魚介類から肉類への交換、また海藻類の摂取量減少については、今後の介入方法を考える上で課題と考えられた。

全般的に見て、介入に伴う栄養素摂取の大きな偏りや欠乏は観察されず、他のサブテーマでも報告されているように、若年女性のやせ願望に伴う食行動の影響が示唆された結果となった。DHQLおよびBDHQについては時系列でのデータが揃っており、今後、体重変化、血液生化学検査、赤血球膜中リン脂質脂肪酸、および血中PCBの個別のデータを参照しながら、研究協力者ごとにさらに解析を加えることが必要と考えられた。

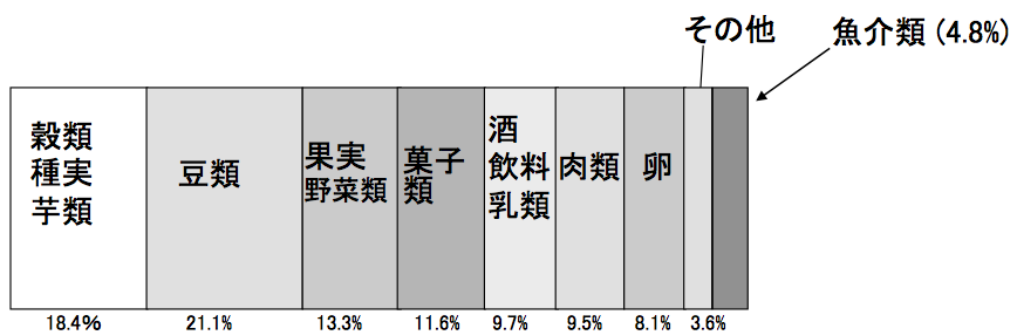
(4) 貧血と鉄摂取に関する調査

若年女性特有の栄養問題として、貧血またはその傾向が懸念された。その貧血が介入によって顕著となったり、悪化することを危惧し、定期的実施した血液検査でも貧血マーカーとして、血清鉄、鉄結合能検査、フェリチン、葉酸の検査を行った。特に貧血は観察されていない（血液生化学検査の結果についてはサブテーマ2で詳細を報告）。

表(5)-2 介入群と対照群の食品群別摂取重量の比較

食品群別 (g)	ベースライン調査		介入後	
	介入群	対照群	介入群	対照群
穀類	373.2	376.5	351.6	365.1
種実類	1.6	1.4	1.1	1.0
いも類	37.1	32.2	32.2	29.7
砂糖類	12.3	10.6	12.0	10.9
菓子類	80.8	78.8	81.6	67.7
動物性油脂	1.1	0.7	1.0	0.9
植物性油脂	20.2	17.9	19.3	18.0
豆類	56.9	55.2	57.8	51.8
果実類	125.4	127.6	139.2	126.8
緑黄色野菜	92.9	73.6	87.9	69.8
その他の野菜	105.6	102.3	118.6	97.4
きのこ類	15.1	13.8	16.7	16.8
海藻類	16.2	12.3	10.8	13.5
魚介類	57.6	41.9	44.5	47.7
肉類	68.1	60.9	78.7	67.2
卵類	37.7	32.9	35.1	29.1
乳類	121.0	126.6	103.8	101.3

さらに、今回の研究協力者ではどのような食品群が鉄摂取に寄与するかを検討した。ベースライン調査時の食事摂取頻度調査であるDHQLの結果を利用し、各食品の鉄含量に基づき、鉄摂取量を試算した(図(5)-4)。その結果、鉄摂取に占める魚介類の寄与度は4.8%であり、魚介類摂取の抑制という介入を仮に徹底しても、鉄摂取量への影響は軽微であることが食事調査の結果からは示唆された。

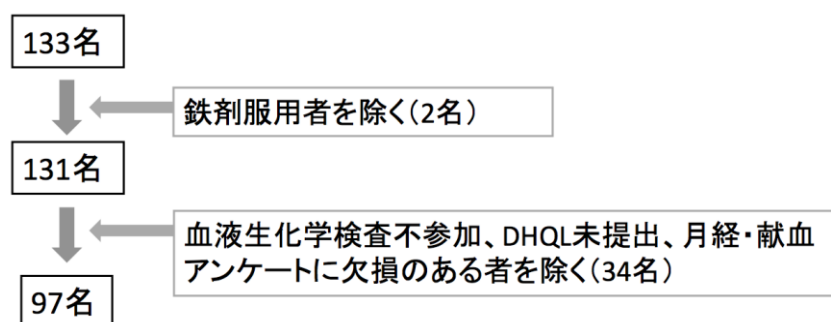


図(5)-4 介入群における各食品群の鉄摂取寄与度。

(5) 貯蔵鉄に影響する要因の解析

介入群と対照群の間で、血清フェリチン値に差が認められず、以下については介入の有無ではなく、貯蔵鉄の欠乏の有無で比較検討を進めた。解析に際しては、研究協力者のうち、鉄剤服用

者（2名）、血液生化学検査不参加、DHQL未提出、もしくは月経に関するアンケートに欠損がある者（34名）を除いた97名で解析を行った（図（5）-5）。



図（5）-5 貯蔵鉄に関する解析対象。

フェリチンが12 ng/ml以下の場合、潜在的鉄欠乏状態と考えられ、同時にHb、MCVまたはMCHCが低値を示した場合に鉄欠乏性貧血が疑われる。今回の研究協力者については、全体の2.1%で鉄欠乏性貧血の疑いがあり、29.9%で潜在的鉄欠乏状態であることがわかった。フェリチン値12 ng/mlを基準とし、対象者を鉄欠乏群と正常群に群分けしたところ、鉄欠乏群は31名、正常群は66名となった。

フェリチンは貯蔵鉄量を反映するとともに、炎症マーカーでもあり、臓器等の炎症がおこるとフェリチン値が上昇することが知られている。今回の血液生化学検査では同じ炎症マーカーであるCRPも同時に測定しており、あらかじめ炎症に起因したフェリチン値の上昇がないかを確認してから解析に用いた。

1) 基本属性、栄養摂取量および生化学検査

基本属性について鉄欠乏群と正常群で比較した結果を表（5）-3に示した。鉄欠乏群と正常群の間による差が見られたのは年齢と献血であった。

血液生化学検査についても鉄欠乏群と正常群で比較した結果を表（5）-4に示した。群間による差が見られたのは、生化学マーカーとした血清鉄、TIBC、フェリチン、Hb、MCV、MCH、MCHCであった。

DHQLから計算した栄養素摂取状況について鉄欠乏群と正常群で比較した（結果の一部を表（5）-7に示した）。群間による差が見られた栄養素は、ビタミンB12のみであった。今回の正常群の1日当たりの鉄摂取量は6.5 g、鉄欠乏群は5.9 gという結果であったが、平成21年の国民健康栄養調査¹⁾による20代女性の摂取量とほぼ一致する結果であった。ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ビタミンC摂取量についても、国民健康栄養調査による摂取量とほぼ一致する結果となった。なお、結果は示さないが、フェリチンは鉄摂取量だけでなく、葉酸摂取量、ビタミンB6摂取量、ビタミンB12摂取量とも関連し、ビタミンB12はTIBCとも関連が見られた。鉄含有量の多い食品であるレバーや貝類といった食品には、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12も多く含まれており、鉄摂取量が増えると相対的に葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12の摂取量も増加する傾向がある。鉄摂取量以外の栄養素の摂取量がフェリチンやTIBCとの間に有意な相関係数が見られた理由と考えられた。

表(5)-3 基本属性に関する鉄欠乏群と正常群の比較

	Mild iron deficiency (n=31)	Normal (n=66)	p
Age (years)	20.9±1.6	22.0±2.4	0.032
Height (cm)	160.0±4.7	159.4±4.3	0.559
Weight (kg)	53.3±5.0	51.9±5.8	0.256
BMI (kg/m ²)	20.9±2.1	20.4±2.1	0.344
Menarche (years)	12.2±1.2	11.8±1.5	0.117
Menstrual period (days)	5.9±2.7	5.4±1.8	0.380
Menstrual cycle (days)	29.8±6.1	32.3±8.5	0.101
Menstruation disturbance (Yes/No)	29/2	56/10	0.328
Menstrual blood loss (Heavy/Average/Light)	5/25/1	8/54/4	0.831
Blood donation (< 6 months / > 6 months or non-blood donor)	9/22	8/58	0.041
Smoking status (Yes/No)	31/0	64/2	1.000
Drinking status (Yes/No)	28/3	57/9	0.747

Mean±SD or n

表(5)-4 栄養摂取量および生化学検査結果に関する鉄欠乏群と正常群の比較

	Mild iron deficiency (n=31)	Normal (n=66)	p
Energy (kcal/day)*	1645.3±450.8	1716.0±405.8	0.358
Protein (g/day)	54.0±18.2	60.1±16.4	0.103
Lipid (g/day)*	50.1±23.9	56.3±22.4	0.142
Carbohydrate* (g/day)	237.6±53.7	234.0±55.0	0.714
Iron intake(mg/day)	5.9±1.8	6.5±2.0	0.145
Serum iron (μ g/dl)	68.0±43.7	105.2±40.7	<.0001
TIBC (μ g/dl)	409.1±47.2	347.2±38.7	<.0001
Ferritin (ng/ml)*	7.0±2.2	34.6±24.7	<.0001
Hb (g/dl)*	12.4±1.2	13.4±0.8	<.0001
MCV (fL)*	84.9±6.8	90.6±2.6	<.0001
MCH (pg)*	27.6±2.9	30.2±0.9	<.0001
MCHC (%)*	32.4±1.1	33.4±0.7	<.0001
Folic acid (ng/ml)	7.1±2.2	7.7±3.3	0.570

Mean±SD

*t-test after logarithmic transformation

2) 鉄欠乏群と正常群とのロジスティック分析

鉄摂取、鉄損失の両項目が鉄欠乏に影響を与える要因について検討するため、鉄欠乏群と正常群の解析をロジスティック分析により行った（表(5)-5）。年齢、BMI、喫煙習慣および飲酒習慣を調整変数として加えた。その結果、鉄欠乏群と正常群における群間の差は認められず、献血のみが有意ではないが関連性が観察された。少なくとも、鉄摂取量は貯蔵鉄の欠乏には関連性がないことが示唆された。実際、Asakuraらは、経血量と月経周期が鉄欠乏に関連し、鉄摂取量は影響を与えないことを報告している。おそらく、鉄摂取量以外の要因が所蔵鉄の欠乏に深く関連しているものと推測された。

なお、鉄欠乏群と正常群との比較では差が観察されないことから、以下については、対象集団を群分けせずに、潜在的鉄欠乏の指標であるフェリチンを目的変数として、フェリチンへ影響を与える要因を検討することとした。

表(5)-5 鉄欠乏群と正常群とのロジスティック分析

	p
Adjusted R ²	0.115
Age(years)	0.143
BMI(kg/m ²)	0.781
Iron intake (mg/day)	0.218
Menstrual cycle (2 - 1)	0.308
(3 - 2)	0.664
(4 - 3)	0.295
Menstrual period	0.248
Menstrual blood loss (Average - Heavy)	0.369
(Light - Average)	0.900
Blood donation	0.093

Logistic regression, adjusted for smoking habit and drinking habit.

Menstrual period: 1 short, 2 middle, 3 long, 4 irregular.

3) 鉄摂取量と生化学マーカー

鉄摂取と生化学マーカーとの関連を検討した（表(5)-6）。フェリチンと有意な相関が認められたのは、鉄摂取量、葉酸摂取量、ビタミンB6摂取量、ビタミンB12摂取量であった。それぞれの相関係数は0.28 ($p < 0.01$)、0.28 ($p < 0.01$)、0.30 ($p < 0.01$)、0.37 ($p < 0.01$)であった。TIBCはビタミンB12摂取量との間に有意な相関が認められ、相関係数は-0.31 ($p < 0.01$)であった。フェリチンと鉄摂取量の関連性を図(5)-6に示した。

4) 月経周期と生化学マーカー

月経周期から4群に分けて生化学マーカーとの関係を検討した（表(5)-7）。共分散分析の結果、TIBCと月経周期の間に関連が認められた。Trend検定ではTIBCとフェリチンに統計学的に有意

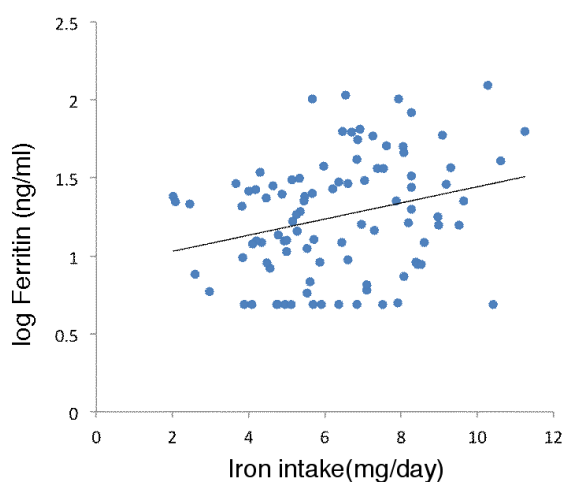
な関連性が認められた。TIBCは、月経周期が長くなるにつれて低下する傾向を示し（図（5）-7）、逆にフェリチンは上昇する傾向が認められた。月経周期について、周期が24日より短く、月に2回ほど月経が来る場合は頻発月経と定義される。月経周期には個人差があるものの、無排卵月経や卵巣機能の低下または未熟も想定される。貯蔵鉄の視点からも婦人科学的な対応が必要と考えられた。

表（5）-6 鉄摂取量と生化学マーカー

	Iron intake (mg/day)
Serum iron (μ g/dl)	-0.00
TIBC (μ g/dl)	-0.16
log Ferritin (ng/ml)	0.28 **
log Hb (g/dl)	0.03
log MCV (μ m ³)	0.00
log MCH (pg)	-0.00
log MCHC (%)	-0.02

n = 97

Pearson's correlation coefficient (* *: $p < 0.01$)



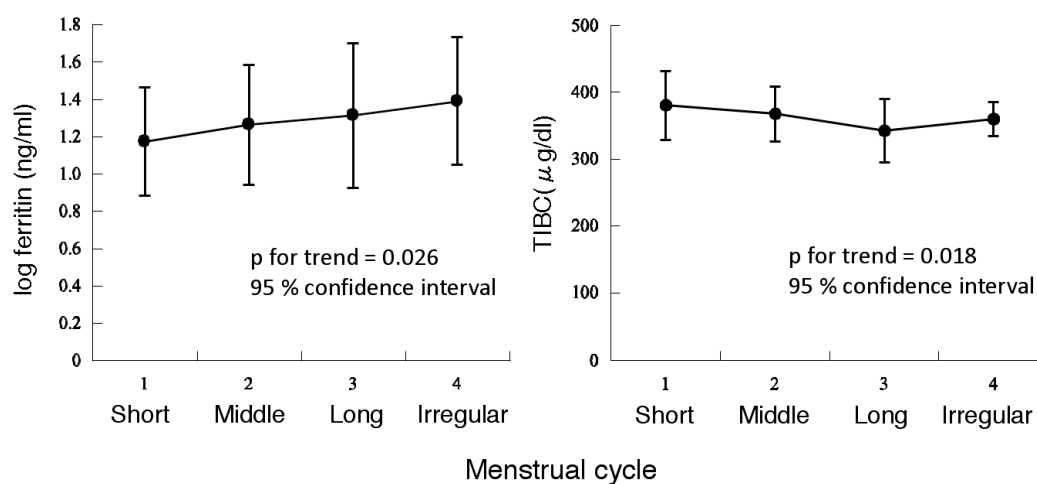
図（5）-6 鉄の摂取量とフェリチンの相関

表（5）-7 月経周期と生化学マーカー

	定期的な月経周期(周期日数)			不定期	ANCOVA ¹⁾	Trend ²⁾
	< 29 days	29-30 days	31-49 days	1-2回/3ヶ月		
	1 : Short (n = 37)	2 : Middle (n = 30)	3 : Long (n = 18)	4 : Irregular (n = 12)		
Serum iron (μg/dl)	92.7 ± 49.9	94.1 ± 37.3	84.1 ± 37.8	107.5 ± 36.9	0.495	0.646
TIBC (μg/dl)	380.5 ± 51.4	367.6 ± 41.5	342.6 ± 47.3	360.0 ± 25.1	0.036	0.018
log ferritin (ng/ml)	19.2±15.5	25.1±21.7	31.3±28.6	39.4±37.5	0.165	0.026
log Hb (g/dl)	12.9±1.2	13.3±0.9	13.1±1.1	13.2±1.1	0.287	0.296
log MCV (μm ³)	88.6±6.4	88.5±5.2	89.1±3.7	89.9±2.2	0.842	0.447
log MCH (pg)	29.3±2.7	29.2±2.3	29.6±1.5	29.9±0.7	0.672	0.309
log MCHC (%)	33.0±1.1	33.0±0.9	33.3±0.6	33.2±0.9	0.431	0.250

n=97 ¹⁾Analysis of covariance ²⁾Trend test

Adjusted for age, BMI, iron intake, menstrual period, menstrual blood loss, blood donation, smoking habit and drinking habit.



図(5)-7 月経周期とフェリチンおよびTIBC

表(5)-8 献血と生化学マーカー

	Blood donation		ANCOVA
	Yes(n = 16)	No(n = 81)	
Serum iron (μ g/dl)	79.6 \pm 39.3	96.3 \pm 45.8	0.372
TIBC (μ g/dl)	398.8 \pm 53.8	360.2 \pm 47.5	0.021
log Ferritin (ng/ml)	13.1 \pm 8.6	28.4 \pm 25.5	0.038
log Hb (g/dl)	12.9 \pm 0.9	13.2 \pm 1.1	0.860
log MCV (μ m ³)	87.2 \pm 3.6	89.1 \pm 5.4	0.450
log MCH (pg)	28.6 \pm 1.5	29.6 \pm 2.3	0.362
log MCHC (%)	32.8 \pm 0.7	33.1 \pm 1.0	0.253

n=97

Analysis of covariance, adjusted for age, BMI, iron intake, menstrual cycle, menstrual period, menstrual blood loss, smoking status and drinking status.

5) 献血と生化学マーカー

献血の有無による群間の差を検討するために共分散分析を実施した(表(5)-8)。TIBCおよびフェリチンについては群間による有意な差が認められ、献血に行くことによって、フェリチンが低下し、TIBCが上昇する傾向が認められた。

6) 鉄摂取および鉄損失の両項目と生化学マーカーとの重回帰分析

鉄摂取および鉄損失の両項目が生化学マーカーに与える要因を検討するため、年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣を調整変数として、重回帰分析を行った(表(5)-9)。その結果、フェリチンとの間には鉄摂取量と献血が関連した。TIBCとの間には献血が関連し、それぞれに影響を与える要因が明らかになった。

表(5)-9 鉄摂取と損失に関する重回帰分析

	log Ferritin (ng/ml)	log Hb (g/dl)	TIBC(μ g/dl)
Adjusted R ²	0.166	-0.033	0.123
Age (years)	0.188	0.058	-0.183
BMI (kg/m ²)	-0.023	-0.067	-0.164
Iron intake (mg/day)	0.250 *	0.033	-0.175
Menstrual cycle (2 - 1)	0.126	0.238	-0.141
(3 - 2)	0.070	-0.156	-0.254
(4 - 3)	0.088	0.095	0.132
Menstrual period	-0.086	-0.073	0.020
Menstrual blood loss (Average - Heavy)	0.039	-0.011	-0.039
(Light - Average)	0.077	-0.043	-0.106
Blood donation	-0.212 *	-0.020	0.244 *

n = 97, Adjustment β (*p < 0.05).

Menstrual cycle: 1 short (-28days), 2 middle (29-30 days), 3 long (<50 days), 4: irregular.

Adjusted for smoking habit and drinking habit.

以上から、若年女性の貯蔵鉄に影響を与える要因として、鉄摂取量に加え、献血の有無が重要であることが示唆された。また、表(5)-7および図(5)-7に示したように、月経周期もフェリチンとTIBCと関連したことから、貯蔵鉄量には月経周期も弱いながら関連することが示された。若年女性を対象とする介入研究において、鉄欠乏は重要な要素を形成するものの、その管理には鉄摂取量のみではなく、鉄喪失を含めた総合的な管理と指導が重要であることが示された。影響を与える要因を鉄の摂取と損失の両面から総合的に解析行った結果、鉄摂取量、献血の有無、月経周期が関連した。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

POPs暴露の主要な経路は魚介類の摂取と考えられる。しかし、その一方で魚介類にはn-3系多価不飽和脂肪酸 (n-3PUFA) を的確に比較することが求められており、DHQIおよびBDHQを活用した定期的なアセスメントにより、栄養学的なベネフィットを半定量的に扱うことが可能となるものと期待された。

(2) 環境政策への貢献

若年女性への食事指導または食事介入を行う上で、常に問題提起される課題として、鉄欠乏が指摘される。多くの女性が鉄の潜在的欠乏状態にあることから、無理な食事指導で鉄摂取が減少し鉄欠乏に到るという懸念である。このため、本研究では若年女性の鉄欠乏を察知するため、貯蔵鉄マーカーであるフェリチンを測定し貯蔵鉄の状態を把握するとともに、フェリチンが減少する要因について疫学的な検証を実施した。その結果、鉄摂取量のみならず、献血およ

び月経が要因として抽出され、月経周期が短いほど貯蔵鉄が減少する傾向が観察された。若年女性の食事に関する指導に際しては、栄養指導にとどまらず産婦人科学的な管理を含む多面的な健康管理が重要と考えられた。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) 白石彩、Yueying He、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、仲井邦彦、八重樫伸生、村田勝敬、佐藤洋．第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会（2010年11月6日、仙台市）．（口演）
「若年女性のn3系不飽和脂肪酸摂取と環境由来化学物質ばく露」
- 2) 仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、佐々木裕子、柳沼梢、島田美幸、白石彩、中塚晴夫、村田勝敬．第81回日本衛生学会学術総会（2011年3月25～28日、東京都）．（口演、ただし東日本大震災で誌上発表に変更）
「環境由来化学物質ばく露の体内蓄積量低減を目指した介入研究」
- 3) 仲井邦彦、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 研究デザインについて」
- 4) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、龍田希、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- ベースライン調査結果から」
- 5) 佐々木裕子、白石彩、仲井邦彦、黒川修行、川端輝江、中塚晴夫、村田勝敬．第65回日本栄養・食糧学会大会（2011年5月13～15日、東京都）．（口演）
「環境由来化学物質ばく露低減の介入研究- 魚介類制限による鉄欠乏への影響」
- 6) 仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、川端輝江、中塚晴夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- 研究デザイン」
- 7) 白石彩、仲井邦彦、佐々木裕子、川端輝江、柳沼梢、島田美幸、黒川修行、中塚晴夫、八重樫伸生、村田勝敬．日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）
「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について- ベースライン調査結果」
- 8) 平賀睦美、土門茉莉奈、川端輝江、仲井邦彦、白石彩、黒川修行、佐々木裕子、中塚晴

夫、柳沼梢、龍田希、八重樫伸夫、村田勝敬. 日本脂質栄養学会第20回大会（2011年9月2-3日、坂戸市）（示説）

「環境由来化学物質のばく露回避を意図した介入研究について—介入を伴う赤血球膜リン脂質中の脂肪酸の変化—」

（3）出願特許

特に記載すべき事項はない。

（4）シンポジウム、セミナーの開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない。

（5）マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

（6）その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. 2009
- 2) 辻岡貴之, 通山薫. 貧血 最新の基礎と臨床, 概論 我が国における貧血の疫学. 日本臨床. 2008, 66:429-432.
- 3) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準. 2010
- 4) Root MM, Hu J, Stephenson LS, Parker RS, Campbell TC. Iron status of middle-aged women in five counties of rural china. *European journal of clinical nutrition*. 1999;53:199-206
- 5) Heath AL, Skeaff CM, Williams S, Gibson RS. The role of blood loss and diet in the aetiology of mild iron deficiency in premenopausal adult new zealand women. *Public health nutrition*. 2001;4:197-206
- 6) Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 danish women aged 18-30 years: Influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Annals of hematology*. 1998;77:13-19
- 7) Pynaert I, De Bacquer D, Matthys C, Delanghe J, Temmerman M, De Backer G, De Henauw S. Determinants of ferritin and soluble transferrin receptors as iron status parameters in young adult women. *Public health nutrition*. 2009;12:1775-1782
- 8) Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Takebayashi T. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young japanese women: A cross-sectional study. *Public health nutrition*. 2009;12:1373-1383

参考資料：月経と献血の調査に使用したアンケート

◇あなたの月経と鉄に関してお聞きします◇

1. 初経はいつでしたか。・・・ _____ 歳
2. 当てはまるものにチェックを入れてください。
 - ・月経周期について
 - 定期 _____ 日周期 不定期（3ヶ月に1～2回あり） 無月経（3ヶ月間なし）
 - ・月経量について 多い ふつう 少ない
3. 前回の月経開始日 _____ 月 _____ 日 終了日 _____ 月 _____ 日
4. 女性ホルモン剤（ピルなど）に関して当てはまるものにチェックを入れてください。
 - 使用している・・・いつ頃からですか。 _____ 歳
 - 現在は使用していないが以前使用していた・・・いつ頃ですか。 _____ 歳（期間 _____ ヶ月）
 - 使用していない。

*使用している、以前使用していたと答えた方にお聞きします。

具体的な商品名をお答えください（複数ある場合はすべて）

(_____)

5. 鉄に関して当てはまるものにチェックを入れてください。
 - ・これまでに貧血または鉄欠乏と言われたことがありますか。
 - ある・・・いつ頃ですか。 _____ 歳 ない
 - ・鉄剤を飲んだことがありますか。
 - 現在飲んでいる・・・いつ頃からですか。 _____ 歳
 - 現在は飲んでいないが、以前飲んでいて・・・いつ頃ですか。 _____ 歳（期間 _____ ヶ月）
 - 飲んでない
 - ・献血に行きますか。
 - 行く・・・頻度 _____ ヶ月に _____ 回、最後に行った日付 _____ 月 _____ 日 行かない

*行くと答えた方にお聞きします。献血の主な種類は何ですか。

全血献血 200ml 全血献血 400ml 成分献血（血小板献血） 成分献血（血漿献血）

An Interventional Study to Reduce the Body Burden of POPs in Young Females

Principal Investigator: Kunihiko NAKAI

Institution: Tohoku University Graduate School of Medicine
Seiryomachi 2-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575 Japan
Tel:+81-22-717-8949 Fax:+81-22-717-8951
E-mail: nakaik@med.tohoku.ac.jp

Cooperated by: Akita University Graduate School of Medicine, Kagawa Education Institute of Nutrition, Miyagi University, and Sendai Shirayuri Women's College

[Abstract]

Key Words: Persistent organic pollutants, Intervention, Randomized controlled trial, Reduction of body burden

Perinatal exposure to POPs has been shown to cause the delays and defects of child growth and development. These findings suggest the actual risk of POPs exposure. Thus, we must develop the method to reduce the body burden of POPs in young females before pregnancy. The aim of this study was determine whether the reduction of POPs-contaminated fish and shellfish contributes the reduction of the body burden of POPs in females. A randomized controlled intervention trial with young females was designed to examine the potential effects of providing the information regarding the contamination with POPs in fish and shellfish. Young 133 females were enrolled with their written informed consent to participate in this study. All healthy volunteers were between 18 and 30 years old, had no plan of pregnancy, and their BMI should be 18.5-25.0 kg/m².

After the data and samples at baseline were collected including food intake frequency, blood examination, and blood samples for the determination of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and PCBs concentrations, the intervention was started. Since the intake of PUFAs constitutes the beneficial effects of the intake of fish and shellfish, the levels of PUFA in red blood cell membrane were determined.

After the intervention for 20 months, the efficacy of PCB reduction was analyzed. When age, BMI, and changes in body weight of subjects were considered using analysis of covariance, the intervention was shown to reduced the body burden of PCBs by 10% in the intervention group. Interestingly, some subjects in the intervention group succeeded to reduce the body burden more than 30%.

For safety, the levels of PUFA in red blood cell membrane were decreased in the

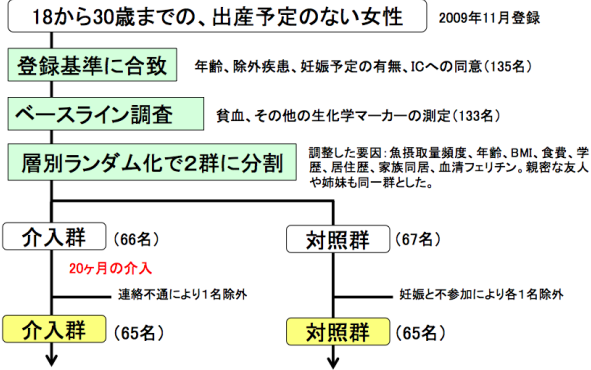
intervention group, but there was no significant difference in comparison with the control group. Furthermore, the PUFA level in the subjects who consumed a small amount of fishes in the intervention group did not change during the intervention. Next, nutritional intake had been examined using food intake frequency and photo-utilized food intake estimation. These two methods also suggested that the intervention did not induce the significant deficiency of nutritional intake in the subjects.

The intervention by providing the information on the POPs contamination in foods, especially fish and shellfish, and by performing nutritional education on food safety and risk control through the selection of foods will be a useful tool to avoid the health risk due to the exposure to POPs.

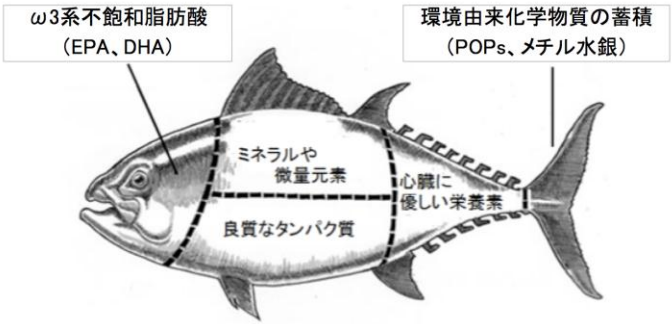
研究の目的

- ・若年女性のPOP_s体内負荷量の低減を目指す介入研究を、層別ランダム化比較試験により実施した。
- ・介入は、魚介類の汚染度情報の提供によった。
- ・不飽和脂肪酸および鉄摂取を含む栄養学的な安全性の確認を行った。

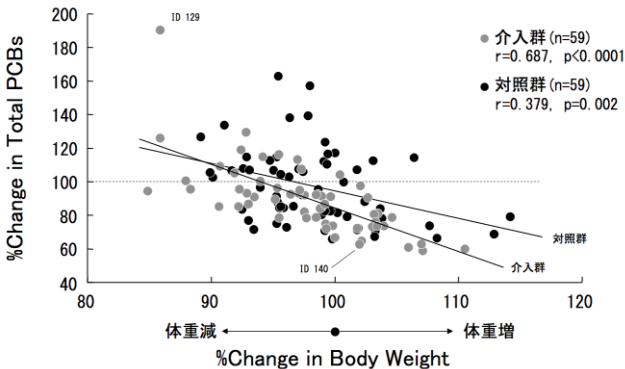
介入研究の群分け



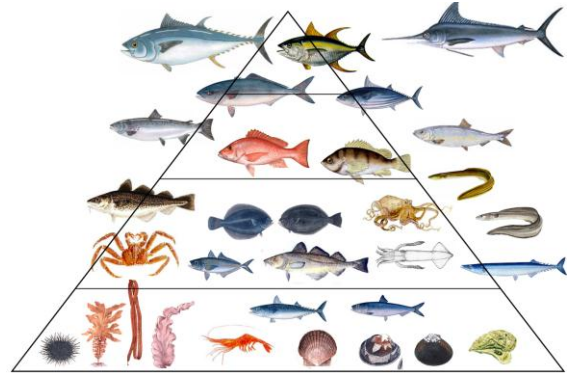
魚介類摂取のリスクとベネフィット



介入の結果: 体重変化による影響が大きかった



介入: 魚介類の汚染度情報を提供

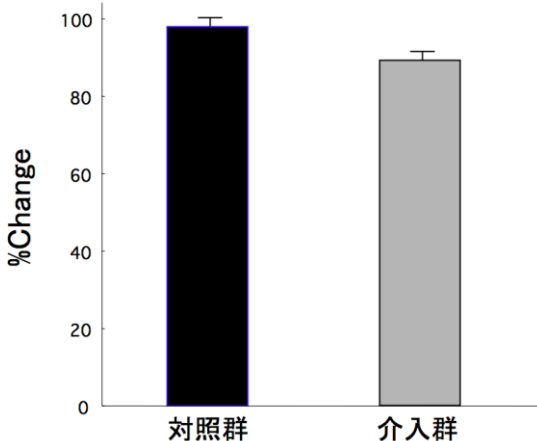


介入効果

研究協力者の年齢、BMIおよび介入期間中の体重変化を共変量とした共分散分析により、介入に伴うPCB濃度の低減効果が示された。

PCB異性体(IUPAC)	#74	#118	#138	#153	#180	#194	#206	#209	Total
塩素数	4	5	6	6	7	8	9	10	-
介入群	81.4	85.5	88.2	90.2	93.4	88.8	85.4	86.2	89.2
対照群	89.7	97.9	97.5	97.5	102.5	98.9	93.4	100.3	97.9
p値 (ANCOVA)	0.014	0.002	0.005	0.056	0.006	0.003	0.078	0.002	0.013

介入効果の例: 総PCBの比較



予測

20ヶ月間の低減効果を、10%または30%とし、10年後における低減率を予測した。

