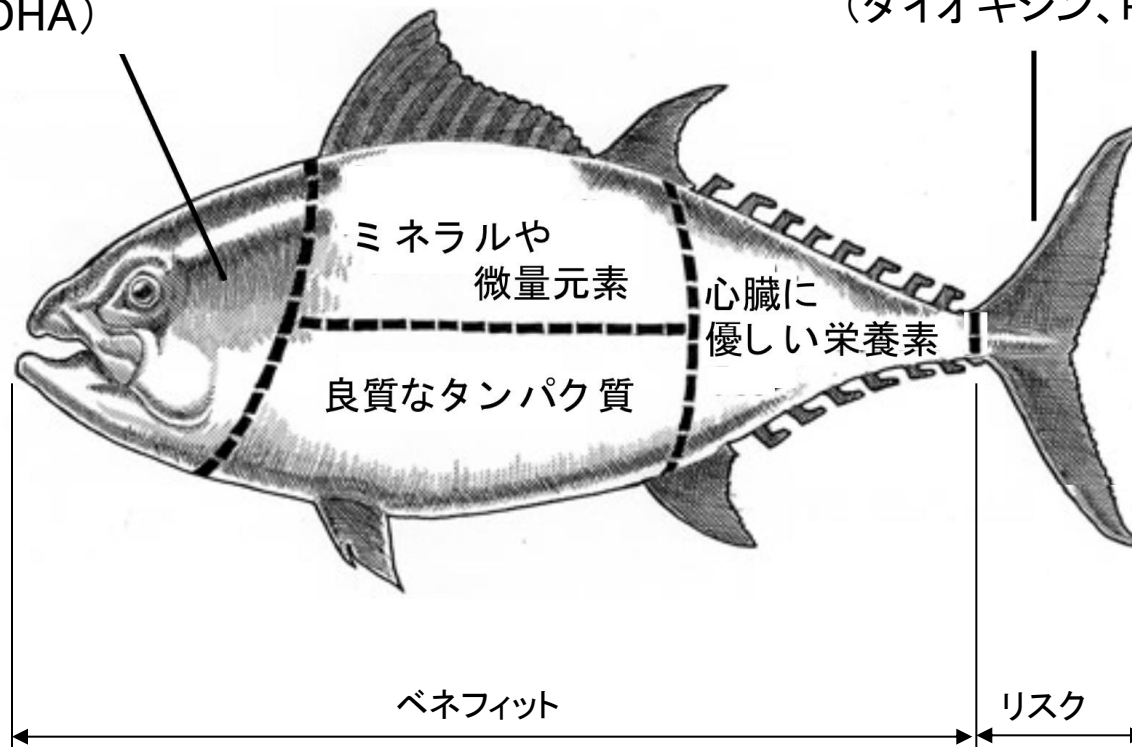


母親と新生児を対象とする化学物質曝露のリスクと魚介類摂取のベネフィットの比較研究

【C-1153】環境研究総合推進費 H23環境問題対応型研究課題
研究代表者 八重樫伸生(東北大学大学院医学系研究科)
研究実施期間 平成23~25年度(3年間)
累積予算額 120,032千円

ω3系不飽和脂肪酸
(EPA、DHA)

環境由来化学物質の蓄積
(ダイオキシン、PCB、メチル水銀)



研究体制と研究内容

サブテーマ1: 疫学調査の実施とリスク・ベネフィット比較

- ・ 宮城ユニットセンター追加調査の実施と統括
- ・ 基本属性・**産科学的指標**の収集、新生児行動評価、**発達検査**などの実施
- ・ エコチル調査全体調査との調和

東北大学・医学系研究科
八重樫伸生
武田卓
富田博秋
仲井邦彦

サブテーマ2: 妊婦の脂肪酸摂取および 児への移行

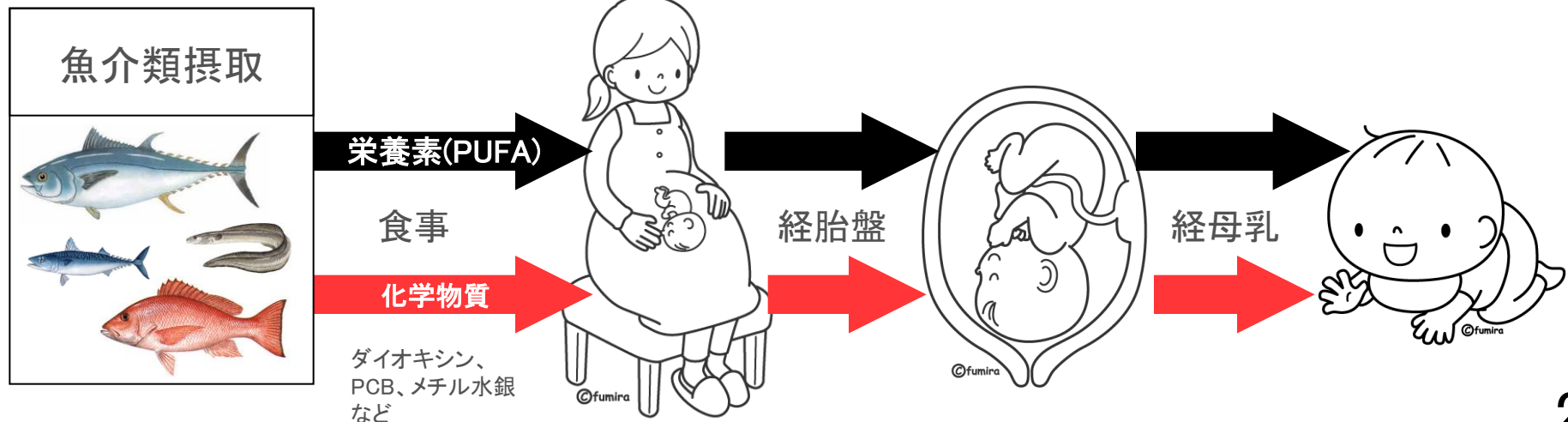
女子栄養大学 川端輝江 香川靖雄

- ・ 母体血および**臍帯血赤血球のPUFA分析**
- ・ 母乳中PUFAの分析
- ・ 脂肪酸の母児移行の解析

サブテーマ3: 妊娠期における脂肪酸代謝の解析

東北大学・農学研究科 宮澤陽夫、仲川清隆、木村ふみ子

- ・ 胎盤を用いた脂肪酸分析と、臍帯血欠損例での臍帯血PUFAレベル推定
- ・ 攪乱要因としての、トランス脂肪酸の解析
- ・ PUFA代謝に関わるゲノムの解析



研究開発目的

- a. エコチル調査・中心仮説の対象化学物質の一部(メチル水銀、PCB、ダイオキシン類など)は、主に魚介類から摂取される。
- b. その健康リスクは、先行研究からすでに示唆されている。
- c. 従って、リスクのみに着眼するなら、曝露回避＝魚摂取量の制限が有効である。
- d. 一方で、魚摂取は日本食の基本要素であり、またDHAなど児の成長に必須な栄養素を含むと考えられている。
- e. 魚摂取の機械的な抑制は、リスクトレードオフが懸念される。



1. 魚摂取の栄養学的ベネフィットを、エコチル追加調査として検証する。
 - ・栄養素として ω 3不飽和脂肪酸、特にDHAに着目する。
 - ・日本人を対象とした先行研究はない。
2. その上で、リスク(本研究ではメチル水銀)との比較を試みる。

DHAと産科学的指標や発達との関連について

妊娠中のDHA/EPA摂取が在胎期間の延長に寄与

妊娠女性のDHA摂取は在胎期間の延長に寄与（総説として、Allen KGD, Harris MA, Exp Biol Med, 226:498, 2001; Larque E, et al, Br J Nutrit, 107:S77, 2012 など）。

妊娠中のDHA/EPA摂取が出生児の発達に寄与

妊娠女性のDHA摂取や粉ミルクへのアラキドン酸+DHA添加は児の発達を促進（総説として、Ryan AS, et al, Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids 82:305, 2010; Campoy C, et al, Br J Nutrit, 107:S85, 2012 など）

Australia、妊娠20週以降のDHAサプリメント(2.2g/d、EPA 1.1g/d)摂取によるRCTにて、2歳半の運動発達指標(Griffiths Mental Development Scale)の目-手協調運動スコアが上昇。(Dunstan JA, et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 93:F45, 2008.)

Norway、妊娠18週から出産3ヶ月まで、魚油(DHA 1183mg、EPA 803mg/d)摂取によるRCTにて、在胎期間が延長し(Helland IB, et al, Pediatrics, 108:e82, 2001)、K-ABCで測定した4歳児のIQが上昇(Helland IB, et al, Pediatrics, 111:e39, 2003)。

ただし、国内での報告事例はほとんどなく、魚多食を特徴とするわが国独自のエビデンスが必要と考えられる。

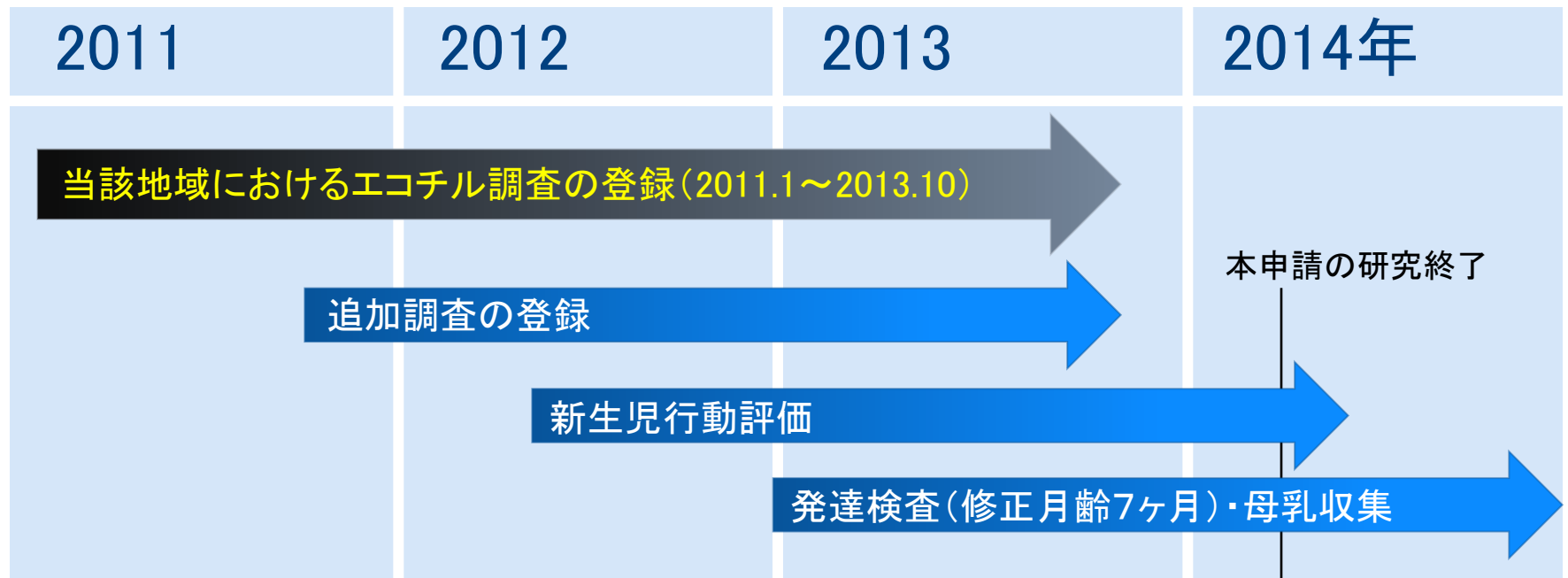
追加調査の登録状況 (2月12日集計)

	全体調査			追加調査		
	説明	同意	同意率	説明	同意	同意率
エコチル全体 (2014年1月6日現在)	124,189	97,737	78.7%	—	—	—
宮城県全域	10,684	9,027	84.5%	6,069	3,657	60.3%
大崎医療圏	6,385	5,351	83.8%	3,255	1,535	47.2%
岩沼医療圏	1,156	892	77.2%	521	241	46.3%
気仙沼医療圏	592	518	87.8%	489	292	59.7%
石巻医療圏	2,331	2,104	90.3%	1,804	1,587	88.0%
追加調査部分	2,923	2,622	89.7%	2,293	1,879	81.9%
						→ 73.5%

・仙台市および一関市の医療機関は「宮城県全域」のみに含めたため、地域合計は総計に一致しない。

調査上の課題

- 低体重児での臍帯血試料の欠損：全体調査に優先的に臍帯血を回すため、低体重児（＝採取可能な臍帯血量も少ない）で追加調査用検体が欠損している。
- コホートの期間と、研究期間とのずれ：出産や生後7ヶ月調査はまだ進行中。



データ収集と解析の到達点

	登録	入力	統計解析
全体調査の登録	2622	—	
追加調査の登録	1879		1217 (母親年齢)
新生児行動評価	550	545	516
発達検査(7ヶ月)	669	635	619
ゲノム解析同意	142/143	(ゲノム抽出まで)	—

	収集	化学分析	統計解析
母体血脂肪酸分析	1639	1545	1436
臍帯血脂肪酸分析	1500	1266	1115
胎盤脂肪酸分析	875	500	0
母親毛髪総水銀	1188	1138	1138
母乳成分分析	600	—	—

解析の遅れ: a) 基本属性データの入力遅れ、b) エコチル調査IDとの照合作業の遅れ (同じ母親が重複登録時など)、c) 化学分析値の精査の遅れ、などによる。

JMP9により解析した。

下線：対数正規に変換して解析に用いた。

目的変数

産科学的指標：**出生体重・在胎日数**

ブラゼルトン新生児行動評価（生後3日目）

新版K式発達検査2001（7ヶ月目）

説明変数

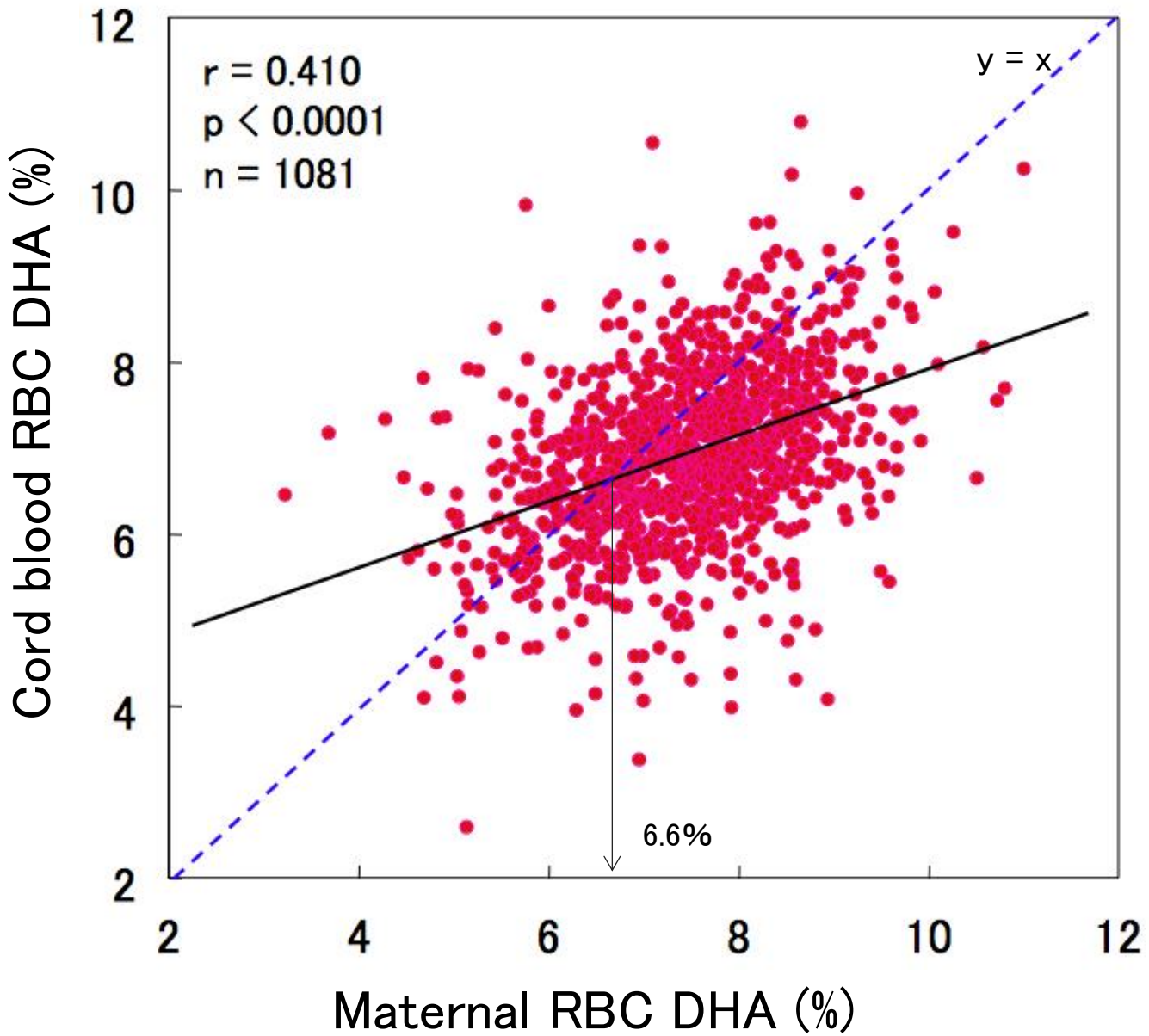
曝露指標：**母親毛髪総水銀**（メチル水銀）

母体血および**臍帯血赤血球の脂肪酸**

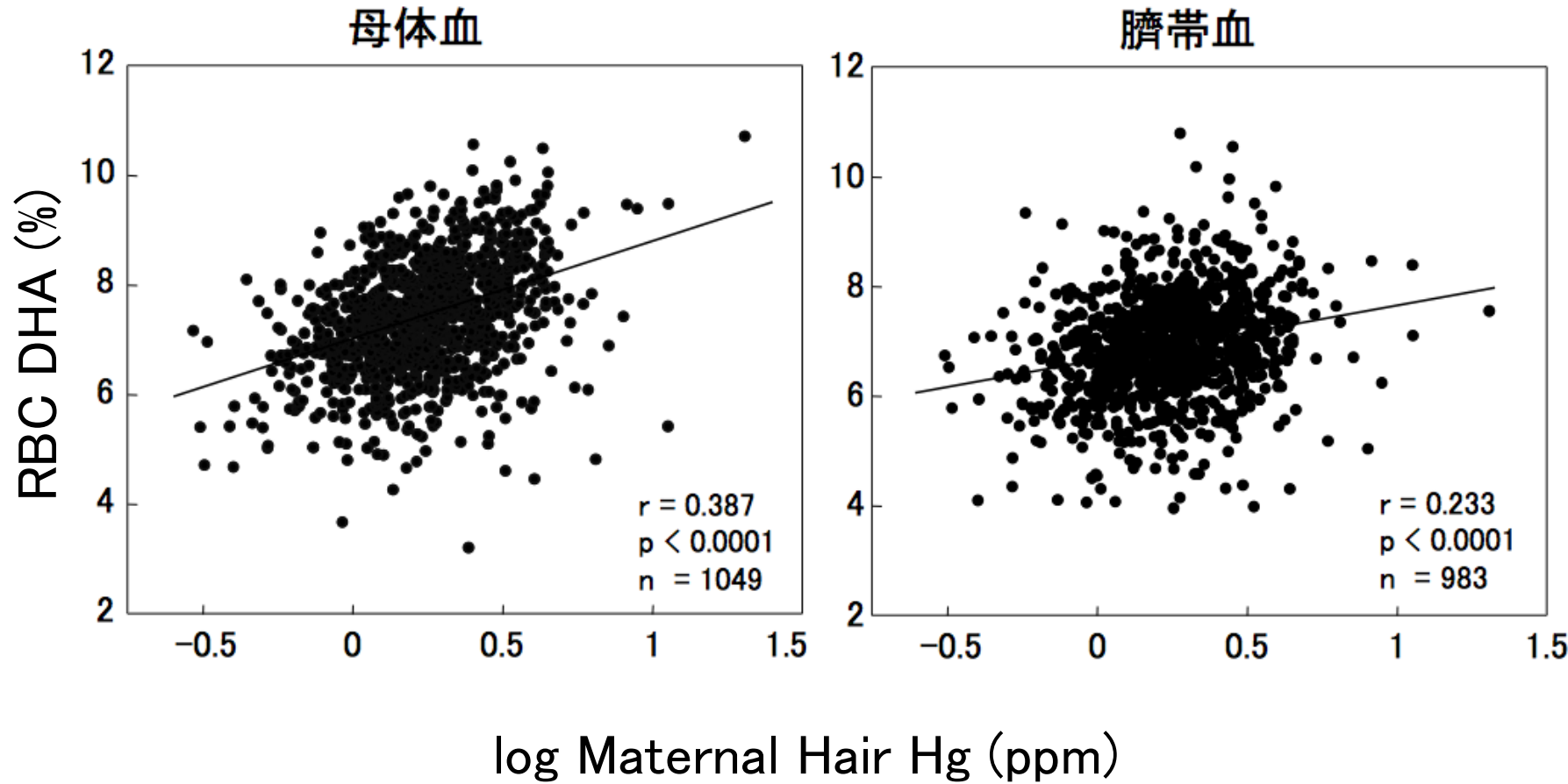
交絡要因：母親年齢、出産回数、分娩形式、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、喫煙・飲酒習慣、受動喫煙の有無、出生児の性、各検査テスターとした。

未調整な指標：①授乳期間、②粉ミルクの銘柄（DHA添加の有無）、③脂肪酸代謝DNA多型、④トランス脂肪酸、など

母体血と臍帯血赤血球のDHA



母親毛髪総水銀と母体血・臍帯血赤血球DHA



母体血(妊娠28週頃)と臍帯血は、採血後すみやかに分析機関に送付し、採取5日以内に赤血球画分より脂肪酸抽出・GC-ECDによる分析を実施した。

母親毛髪総水銀(分娩後に採取)は、加熱気化全自動水銀測定装置(MA-3000)により分析した。

赤血球中DHAの文献比較

	n (母/子)	DHAレベル(%)		コメント
		母体血	臍帯静脈血	
Ruyleら(1990)	26/26	3.7	5.6	米国オレゴン州
Vlaardongerbroekら(2004)	183/172	3.9	4.7	オランダ
Courvilleら(2009)	59/30	4.8	7.4	米国、DHA機能食介入
Kuipersら(2011)	6/8	3.4	4.1	タンザニア・マサイ、魚非摂取群
	27/29	4.6	5.0	パレ族、中等度の摂取群
	34/36	7.2	6.4	ビクトリア湖周辺、魚多食群
Carlsonら(2013)	147/147	4.7	5.9	米国カンサス市、プラセボ群
	154/154	7.3	7.3	DHAサプリ介入(600mg/day)
本研究	1436/1115	7.4	6.9	

Remko S. Kuipersa, RS et al, Postdelivery changes in maternal and infant erythrocyte fatty acids in 3 populations differing in fresh water fish intakes. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 85:387-397, 2011.

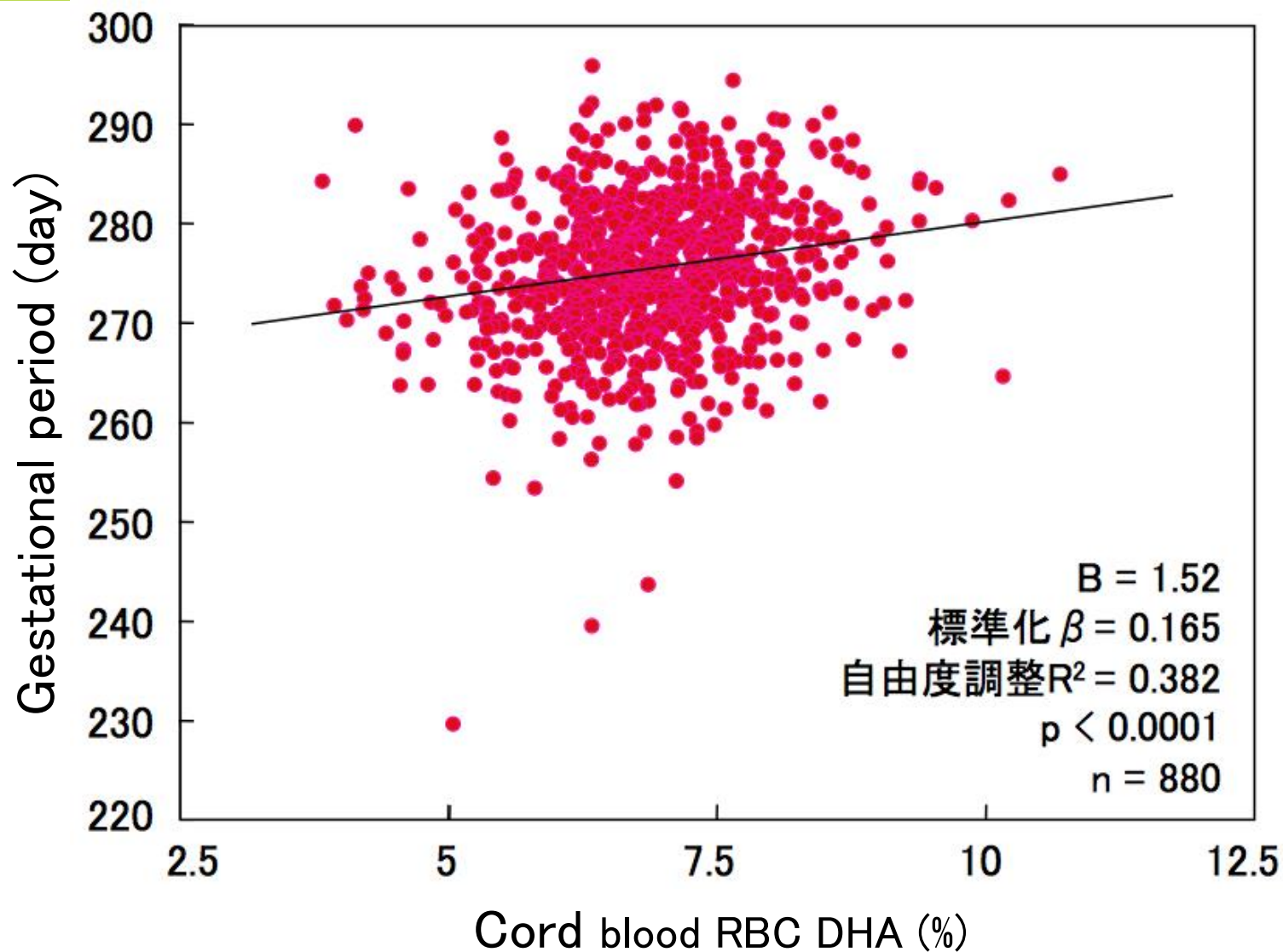


在胎日数との関連性について

	在胎日数						
	Model 1			Model 2			
n	1069			880			
自由度調整R2	0.04			0.364			
	傾き	r	p	B	調整 β	p	VIF
Cord DHA%	1.93	0.20	<.0001	1.52	0.16	<.0001	1.10
出生時年齢 (year)				0.00	0.00	0.98	1.13
出生順位 (初産/経産)				-1.62	-0.17	<.0001	1.12
出生体重 (g)				0.01	0.47	<.0001	1.23
喫煙習慣 (Y/N)				0.21	0.01	0.64	1.06
受動喫煙 (Y/N)				0.46	0.05	0.08	1.10
飲酒習慣 (Y/N)				-0.80	-0.02	0.53	1.02

Model 2: 共変量として児の性別、分娩方法、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、母親毛髪総水銀を追加した。

臍帯血DHAと在胎日数(重回帰分析)



共変量: 母親年齢、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、出生順位、分娩様式、喫煙・飲酒習慣の有無、受動喫煙の有無、毛髪総水銀値(対数変換)、児の性別、出生体重。

出生体重との関連性について

	出生体重						
	Model 1			Model 2			
n	1072			880			
自由度調整R2	0.005			0.364			
	傾き	r	p	B	調整 β	p	VIF
Cord DHA%	32.6	0.08	0.012	-30.0	-0.07	0.015	1.13
出生時年齢 (year)				-1.4	-0.02	0.54	1.13
出生順位 (初産/経産)				70.8	0.16	<.0001	1.13
在胎期間 (day)				22.6	0.49	<.0001	1.26
喫煙習慣 (Y/N)				-30.2	-0.04	0.15	1.06
受動喫煙 (Y/N)				-28.1	-0.06	0.024	1.10
飲酒習慣 (Y/N)				26.7	0.02	0.53	1.02

Model 2: 共変量として児の性別、分娩方法、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、母親毛髪総水銀を追加した。

新版K式発達検査2001の様子

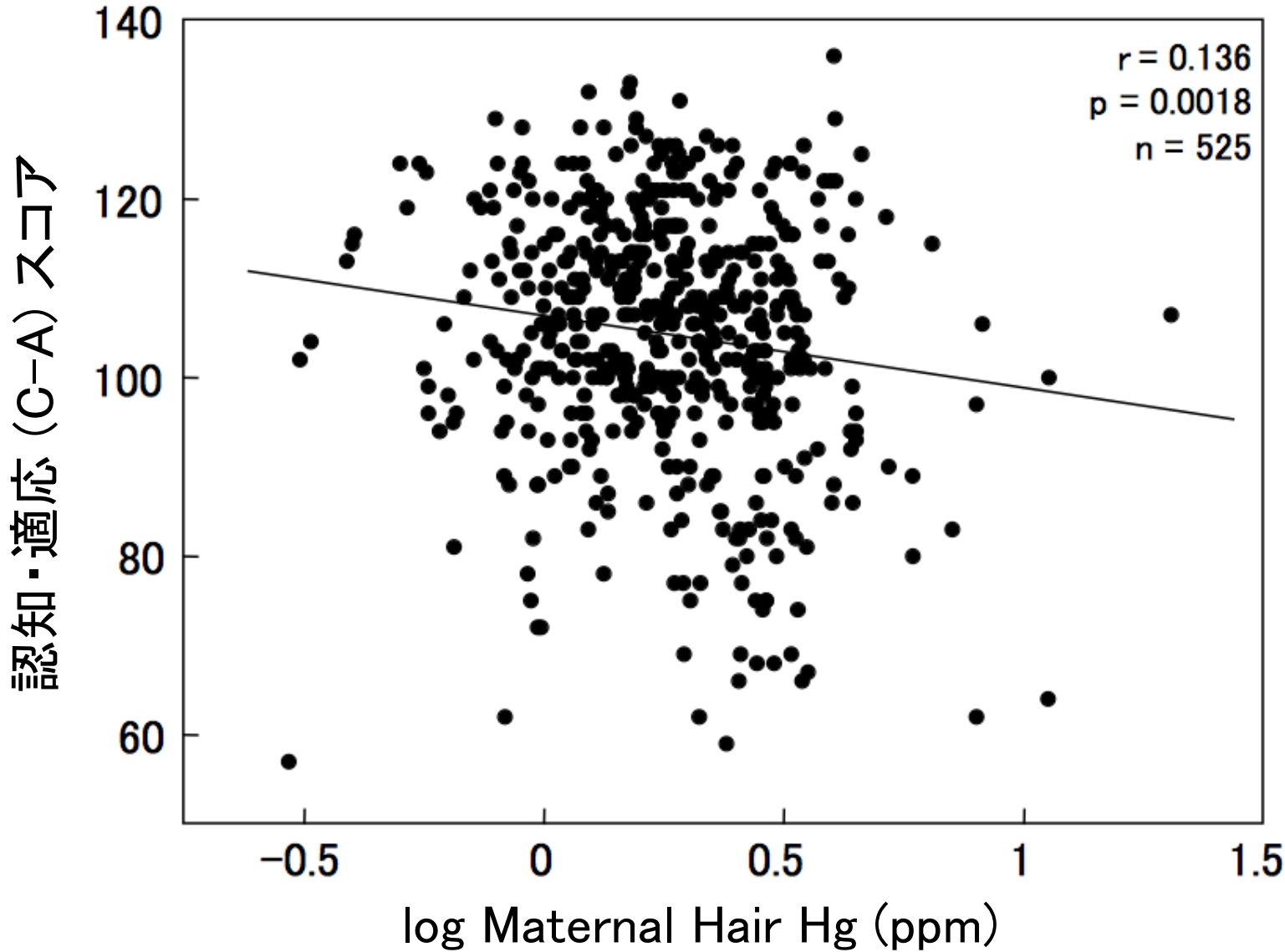


新版K式発達検査2001

姿勢・運動領域 (Postural-Motor, P-M)
認知・適応領域 (Cognitive-Adaptive, C-A)
言語・社会領域 (Language-Social, L-S)
全領域

通過項目の数によって得点化し、付表から発達年齢を求め、生活年齢で除して発達指数を計算する。

メチル水銀曝露と認知・適応スコア(7ヶ月)単変量解析



認知・適応スコア(7ヶ月)の階層的重回帰分析

(新版K式発達検査における認知・適応(C-A)スコア)

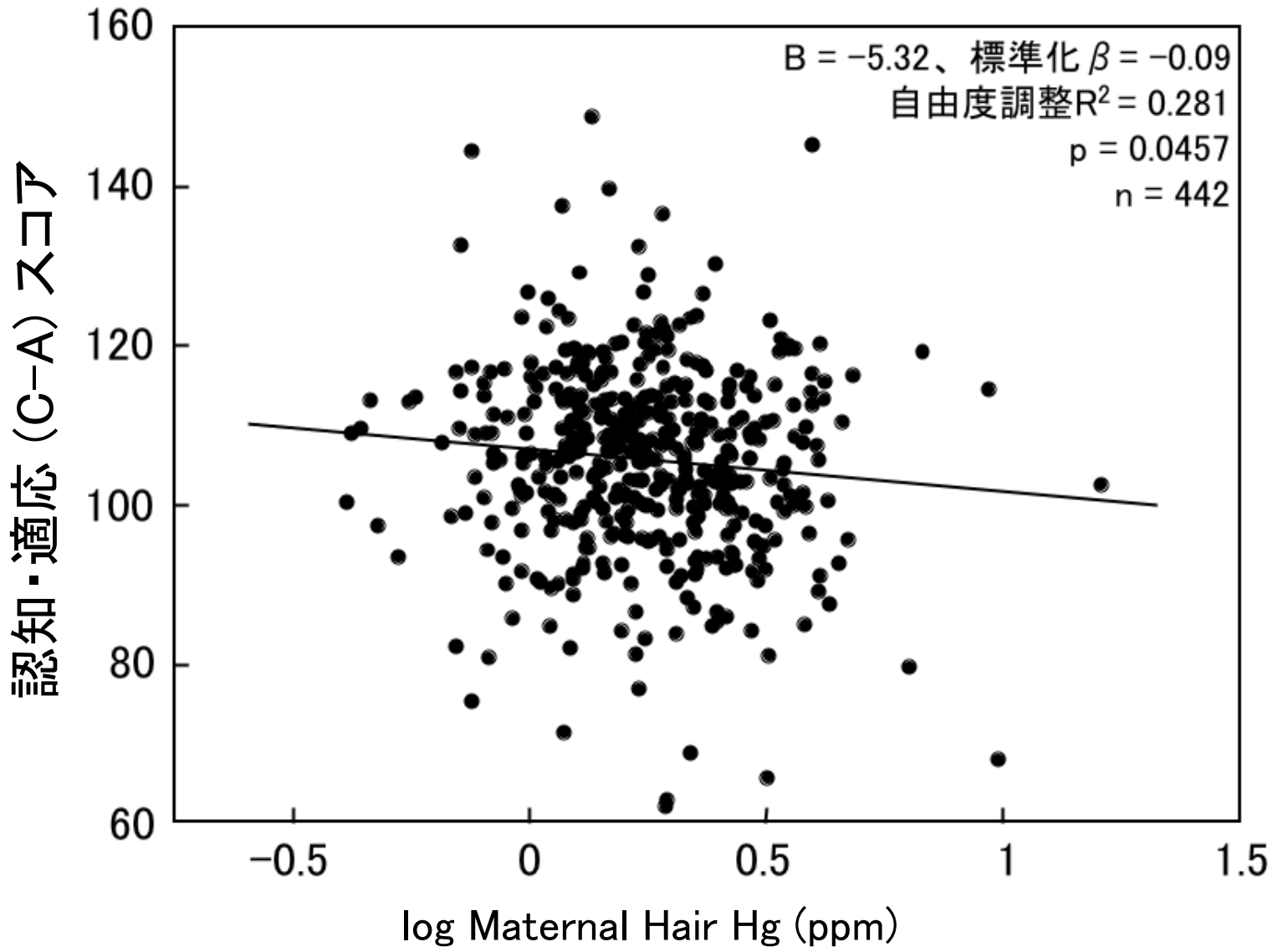
調整 β

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
n	525	482	470	491	453	442
自由度調整R2	0.017	0.000	0.023	0.276	0.270	0.281
Hair Hg (Log)	-0.14**		-0.16***	-0.05		-0.09*
Cord DHA%		-0.04	0.01		-0.01	0.00
出生時年齢 (year)				-0.06	-0.04	-0.04
出生順位				0.05	0.05	0.05
出生体重 (g)				0.07	0.08	0.06
在胎期間 (day)				-0.12*	-0.14**	-0.12*
喫煙習慣 (Y/N)				-0.04	-0.03	-0.04
飲酒習慣 (Y/N)				-0.01	0.02	0.01

共変量: Model 4~6で、さらに児の性別、分娩方法、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、受動喫煙の有無、発達検査テスト。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

メチル水銀曝露と認知・適応スコア(7ヶ月)重回帰分析



共変量: 母親年齢、出産順位、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、児の性別、出生体重、在胎期間、分娩様式、妊娠期間中の母親の喫煙習慣、飲酒習慣、受動喫煙の有無、臍帯血の赤血球DHA%.

調査地の市民への研究成果の報告(石巻市)

2013年10月13日(日)に石巻市民食育健康フェスティバルに参加



(A)エコチル調査と追加調査に関する情報提供を実施するとともに、(B)食事調査を実施しその場で結果を返却し、栄養素の摂取に偏りがある場合は、栄養士から助言を提供した。

調査地の市民への研究成果の報告(気仙沼市)



2014年1月29日(水)に気仙沼市の協力を得て、市民報告会を開催。

エコチル調査や放射能のリスクコミュニケーション研究と連携し、気仙沼市民健康管理センターにて、1/25～1/30にかけて、5テーマにて市民報告会を開催。追加調査として1/29に講義形式で企画に参加した。

成果のまとめ

1. 臍帯血DHAレベルの増加に伴って在胎日数が延長したが、実質的メリットは小さいと考えられた。7ヶ月児の発達への直接的な影響は観察されなかった。
2. メチル水銀による胎児期曝露の有害性があらためて示された。このためメチル水銀の含有が少ない魚介類利用が推奨された。
3. リスク解析に際して、DHAを共変量として用いることで、魚摂取のリスクとベネフィットを切り分けることができたと考えられた。
4. 日本人妊娠女性のDHA摂取レベルは比較的高く、多くの女性で必要量の目安(母体血赤血球で6.6%と仮定)を充足していると考えられた。
5. DHAの必要量を超えてさらに摂取することの栄養学的な意義は、産科学的指標または発達指数からは、必ずしも明確ではなかった。
6. DHAレベルが低いケースについて、魚摂取量やその他の要因など、さらに詳細な検討と対策が必要と考えられた。

■厚労省「注意事項」について

妊娠を予定している女性を対象として、厚労省は平成17年11月2日に「妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項」を公表した。本研究結果は、魚摂取量を現状としつつ、メチル水銀曝露を回避する方法として、支持できると思われた。



これからママになるあなたへ

お魚について知っておいてほしいこと

厚生労働省

♡ お魚はからだに良いものです

お魚（クジラ、イルカを含む）は、良質なたんぱく質や、血管障害の予防やアレルギー反応を抑制する作用があるDHA（ドコサヘキサエン酸）、EPA（エイコサペンタエン酸）を多く含み、またカルシウムなど栄養素の摂取源で、健康的な食生活をいとなむ上で重要な食材です。妊婦および出産のための栄養のバランスの良い食事には欠かせないものです。



■ ω 3不飽和脂肪酸サプリメントなどの例

・DHA含有製魚油加工食品の例（S社）

推奨摂取量4粒（1.66g）/日：DHA 300mg、EPA 100mg、ビタミンE 55mgなど。
（コスト160円/日）

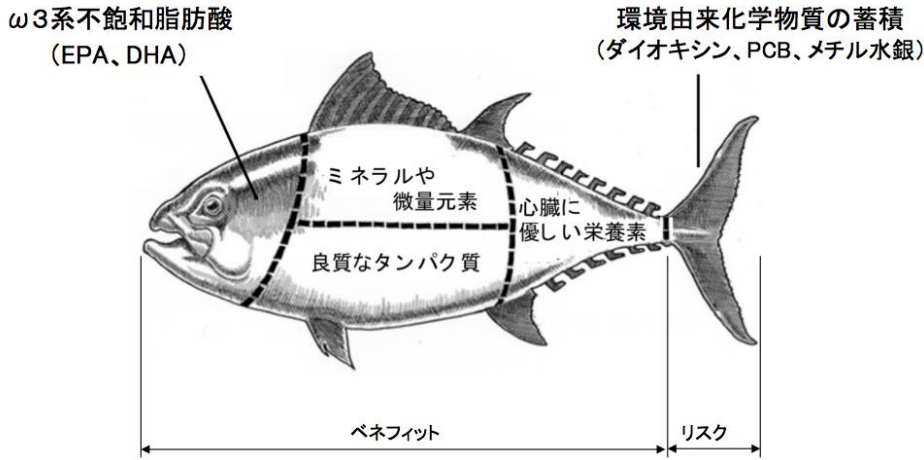
・EPA・DHA製剤含粒状カプセル（武田薬品工業）

ロドリガ1スティック（2g）/日：DHA 750mg、EPA 930mg。（薬価254円/包）

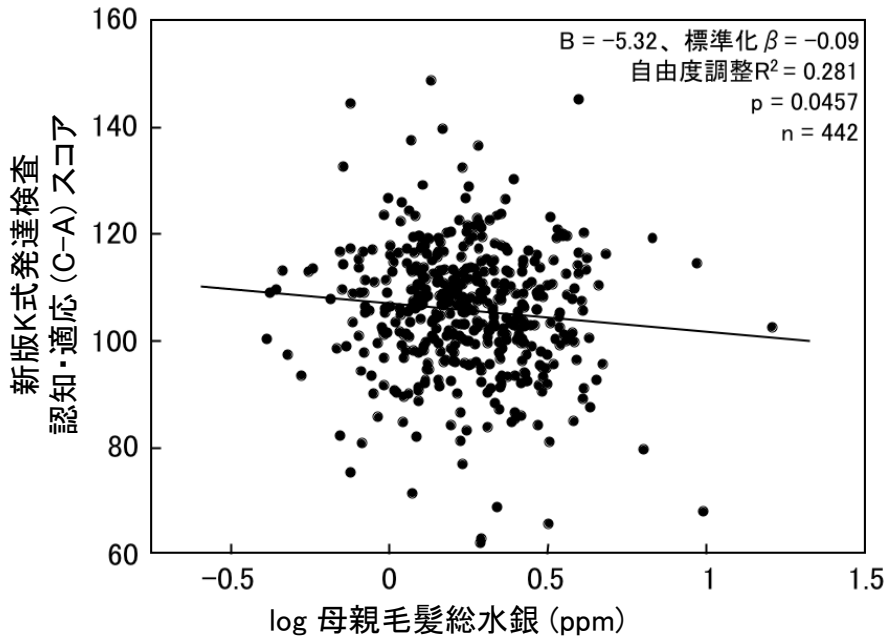
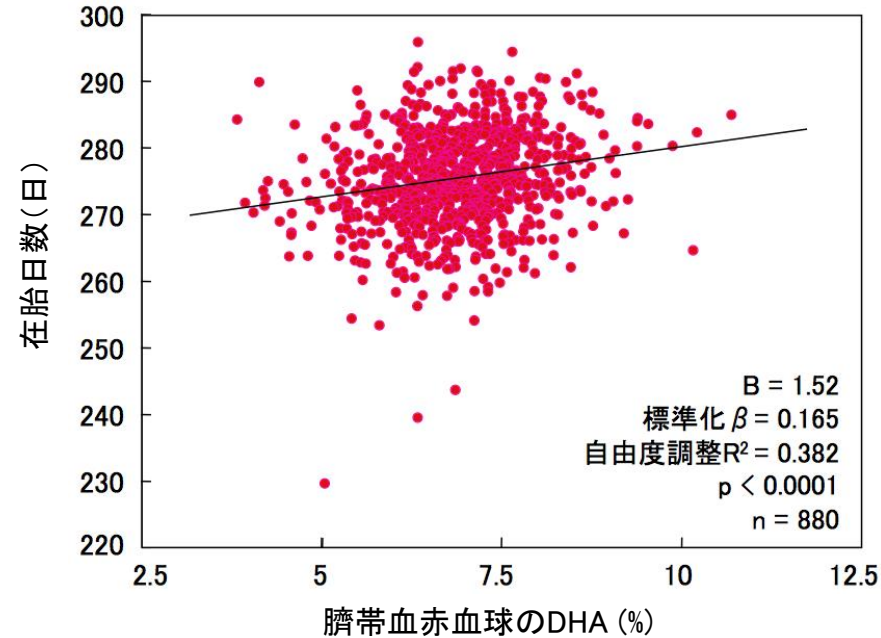
妊娠女性での服用については、有用性の検証が必要と考えられた。

母親と新生児を対象とする化学物質曝露のリスクと魚介類摂取のベネフィットの比較研究

【C-1153】 研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 八重樫伸生



魚摂取には、環境由来化学物質の摂取の一方で、DHAなどの栄養素摂取としての意義があると期待される。DHA摂取の意義を検証するとともに、メチル水銀曝露とのリスク・ベネフィットの比較を試みた。



- DHA摂取のベネフィットとして、在胎日数の延長が認められたが、その影響は小さく実質的メリットも小さいと考えられた。
- メチル水銀による胎児期曝露の有害性が示唆され、メチル水銀の含有が少ない魚介類利用が推奨された。
- 日本人妊娠女性のDHA摂取レベルは比較的高く、多くの女性で必要量の目安(母体血赤血球で6.6%と仮定)を充足していると考えられた。
- DHAの必要量を超えてさらに摂取することの栄養学的な意義は、産科学的指標または発達指数からは、必ずしも明確ではなかった。